

IL FLUSSO DI SUBSTRATI ENERGETICI È PREVALENTEMENTE DIRETTO AL TESSUTO ADIPOSO PIUTTOSTO CHE AL MUSCOLO IN CONDIZIONI DI AUMENTATA DISPONIBILITÀ DI ACIDI GRASSI LIBERI: STUDI NEL RATTO

PREFERENTIAL CHANNELING OF ENERGY FUELS TOWARDS FAT RATHER THAN MUSCLE DURING HIGH FREE FATTY ACID AVAILABILITY IN RAT

Roberto Fabris¹, Enzo Nisoli², Anna Maria Lombardi¹, Cristina Tonello², Roberto Serra¹, Marnie Granzotto¹, Isabelle Cusin³, Françoise Rohner-Jeanrenaud³, Giovanni Federspil¹, Michele O. Carruba², Roberto Vettor¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Laboratorio Endocrino-Metabolico; Università di Padova, Italia; ²Centro per lo Studio e la Ricerca sull'Obesità, Dipartimento di Scienze Precliniche, Ospedale L. Sacco, Università di Milano, Italia; ³Laboratoire de Recherches Métaboliques, Geneva University School of Medicine, Svizzera

Diabetes 50: 601-608, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

L'obesità non può essere considerata semplicemente come la risultante di uno squilibrio tra l'ingresso di calorie e il dispendio energetico. È verosimile che alterazioni quali- e quantitative dei sistemi di controllo, sia centrali sia periferici, dell'omeostasi energetica siano primitivamente coinvolte nel dirigere l'eccesso calorico preferenzialmente verso il tessuto adiposo. Lo scopo dello studio è stato quello di indagare la ripartizione dei substrati energetici nel corso di elevati livelli plasmatici di acidi grassi liberi (simili a quelli che si verificano durante una dieta iperlipidica), ottenuti tramite l'infusione per 24 ore di intralipid ed eparina in ratti normali. Con il clamp euglicemico iperinsulinemico, abbinato alla tecnica del 2-desossiglucosio marcato, sono state misurate la sensibilità insulinica totale e l'utilizzazione insulinomediata di glucosio a livello dei diversi tessuti; è stata quindi valutata, a livello del tessuto adiposo e del muscolo scheletrico, l'espressione di diversi geni coinvolti nei meccanismi periferici di controllo del metabolismo energetico e la loro relazione con il metabolismo glucidico.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

È noto che i carboidrati e i lipidi condividono vie metaboliche comuni. Un'aumentata disponibilità di acidi grassi liberi (NEFA) può ridurre l'utilizzazione insulinomediata del glucosio, inducendo uno stato di insulinom-resistenza in alcuni tessuti (per esempio il muscolo scheletrico), mentre in altri la sensibilità insulinica può essere normale o addirittura aumentata, come nel tessuto adiposo, dove l'aumentata utilizzazione di glucosio viene destinata alla sintesi dei trigliceridi. A tutt'oggi però non sono ancora stati chiariti i meccanismi cellulari e molecolari responsabili di questi processi. Uno studio precedentemente svolto nel nostro laboratorio aveva suggerito che i NEFA circolanti, nell'uomo, favorissero l'accumulo degli acidi grassi nel tessuto adiposo modulando l'espressione di specifici geni, ma non aveva permesso di ottenere informazioni sull'espressione genica e sul metabolismo del tessuto muscolare. Fra i meccanismi proposti per spiegare l'insulinom-resistenza che si accompagna a elevati livelli di NEFA vi sono la competizione fra substrati, originariamente descritta da Randle, e l'intervento di diversi geni, i cui trascritti giocano un ruolo di rilievo nell'omeostasi energetica tissutale, come il TNF α , la leptina, le proteine disaccoppianti (UCP2 e 3), la traslocasi degli acidi grassi FAT/CD36 e il PPAR γ . Quest'ultimo in particolare fa parte di una classe di recettori nucleari in grado di attivare la trascrizione di numerosi geni, in particolare quelli coinvolti nell'adipogenesi, nella sintesi e nel deposito dei lipidi e nel loro metabolismo. È degno di nota il fatto che fra i ligandi naturali in grado di attivare il PPAR γ sono compresi gli acidi grassi, mentre fra quelli artificiali i più importanti sono i tiazolidinedioni, una nuova classe di farmaci antidiabetici che migliorano la sensibilità insulinica nell'uomo.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'aumento dei livelli plasmatici di NEFA, indotto dall'infusione di intralipid ed eparina, ha marcatamente ridotto l'utilizzazione insulinomediata di glucosio a livello del tessuto muscolare ricco in fibre rosse (ossidative), mentre lo stesso parametro è risultato significativamente aumentato nel grasso viscerale. L'espressione genica del GLUT4 ha mostrato un andamento parallelo negli stessi tessuti, risultando ridotta nel muscolo e aumentata nel tessuto adiposo viscerale. L'espressione degli altri geni analizzati (FAT/CD36, TNF α , leptina, UCP2, UCP3 e PPAR γ) è risultata aumentata sia nel tessuto adiposo che in quello muscolare dei ratti trattati rispetto ai controlli.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

I dati ottenuti suggeriscono che i NEFA siano coinvolti nella ripartizione dei substrati energetici verso il deposito nel tessuto adiposo, attraverso la modulazione dell'espressione di diversi geni: il FAT/CD36, che aumenta il flusso degli acidi grassi negli adipociti e nelle cellule muscolari; il GLUT4, la cui diversa espressione nei due tessuti favorisce l'uso del glucosio per la sintesi dei trigliceridi; il TNF α , che probabilmente gioca un ruolo cruciale nello sviluppo dell'insulinom-resistenza nel muscolo; il PPAR γ , che promuove la differenziazione cellulare e il deposito dei lipidi, modulando inoltre la sensibilità periferica all'insulina; la leptina e le UCP, che controllano l'introito e la dissipazione di energia. Tali meccanismi, in presenza di un'aumentata disponibilità di substrati lipidici, come si verifica nel corso di una dieta iperlipidica, potrebbero sbilanciare l'omeostasi energetica, indirizzando i substrati verso il tessuto adiposo e favorendo così la comparsa dell'obesità e lo sviluppo di una condizione pre-diabetica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Resta da vedere se tale schema sia trasferibile in toto dall'animale all'uomo e se possa rendere ragione delle complesse alterazioni metaboliche che si osservano nell'obesità umana.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I risultati ottenuti comunque, in accordo con la letteratura internazionale, sottolineano l'importanza non solo degli aspetti quantitativi della dieta, ma soprattutto di quelli qualitativi, come fattore cruciale per un corretto approccio al trattamento dell'obesità e delle sue complicanze.

PROGRESSION OF LARGE ARTERY
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL
ALTERATIONS IN THE TYPE 1 DIABETES

C. Giannattasio, M. Failla,
A. Grappiolo, P.L. Gamba,
F. Paleari, G. Mancina

Clinica Medica, Università
Milano-Bicocca, Milano;
Ospedale San Gerardo, Monza,
Milano

Diabetologia 44: 203-208, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Studio prospettico sulle precoci alterazioni vascolari nei pazienti con diabete tipo 1 normotesi e non complicati.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Era noto che il diabete mellito tipo 1 si associava a una ridotta distensibilità di parete arteriosa e a un aumentato spessore di parete, ma non vi erano dati sulla progressione temporale di tali alterazioni di struttura e funzione.

Sintesi dei risultati ottenuti

A due anni dallo studio basale è stata dimostrata una progressione delle alterazioni di struttura e di funzione delle arterie nei pazienti diabetici, ossia un'ulteriore riduzione di distensibilità e un ulteriore aumento dello spessore parietale misurati a livello delle arterie radiale, carotidea e aorta. Nessuna variazione era invece evidente nel gruppo di controllo.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Suggeriscono i meccanismi fisiopatologici potenzialmente responsabili dello sviluppo della macroangiopatia nel diabete.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Verificare l'esistenza di una progressione costante e lineare delle alterazioni morfofunzionali vascolari nel tempo. Studiare l'effetto di trattamenti specifici sulla progressione del danno vascolare.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Vi è una maggiore attenzione all'uso di farmaci di cui è nota l'azione protettiva sui vasi.

METABOLIC EFFECTS OF RESTORING
PARTIAL BETA-CELL FUNCTION AFTER
ISLET ALLOTRANSPLANTATION IN TYPE 1
DIABETIC PATIENTS

L. Luzi, G. Perseghin,
M.D. Brendel, I. Terruzzi,
A. Battezzati, M. Eckhard,
D. Brandhorst, H. Brandhorst,
S. Friemann, C. Socci, V. Di Carlo,
L. Piceni Sereni, S. Benedini,
A. Secchi, G. Pozza, R.G. Bretzel

Istituto Scientifico San Raffaele,
Milano; Justus-Liebig Universität,
Giessen, Germania

Diabetes 50(2): 277-282, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La ricerca svolta ha studiato gli effetti metabolici del trapianto in sede intraepatica delle isole pancreatiche ottenute da donatore cadavere in pazienti affetti da diabete di tipo 1.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Complessivamente abbastanza scarso visto l'esiguo numero complessivo di trapianti analoghi eseguiti nel mondo. In un nostro lavoro precedente eseguito su 15 pazienti diabetici di tipo 1 studiati dopo trapianto di isole avevamo dimostrato che in pazienti in cui il trapianto ripristinava una funzione completa si aveva una normalizzazione dei principali parametri del metabolismo del glucosio. In particolare si otteneva una normalizzazione della produzione epatica di glucosio e una riduzione dell'insulino-resistenza. Permaneva un modesto difetto dell'azione insulinica sul metabolismo del glucosio che era imputabile alla terapia immunosoppressiva.

Sintesi dei risultati ottenuti

Nel lavoro in esame sono stati studiati 45 pazienti affetti da diabete di tipo 1 dopo allo-trapianto di isole pancreatiche suddivisi sulla base della secrezione di peptide-C in 3 gruppi: pazienti con funzione assente, pazienti con funzione parziale e pazienti con funzione normalizzata. Tutti i pazienti hanno eseguito un clamp insulinico euglicemico associato alla infusione di isotopi stabili per marcare il metabolismo del glucosio e delle proteine. Sono stati dosati gli FFA come indice di lipolisi ed è stato misurato il turnover dell'albumina come indice di sintesi proteica epatica. I dati prodotti dimostrano che 1) il ripristino della funzio-

ne totale, ma anche della funzione parziale, è in grado di normalizzare il metabolismo basale e insulino-stimolato delle proteine e dei lipidi, rimanendo leggermente alterato il metabolismo glucidico; 2) questo risultato è ancora più importante visto che la normalizzazione dei metabolismi glucidico e proteico è ottenuta in soggetti che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori noti per indurre profonde alterazioni metaboliche.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Identificando un grosso sottogruppo di pazienti diabetici dopo trapianto di isole che raggiungendo la funzione parziale o totale possono beneficiare del trapianto. Infatti la normalizzazione del metabolismo lipidico e proteico nell'80% circa dei pazienti suggerisce una minore progressione delle complicanze nella maggioranza dei pazienti che vengono sottoposti a trapianto di isole.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Dimostrare che il gruppo di pazienti con funzione totale o anche solo parziale hanno un miglioramento dello stato delle complicanze diabetiche inteso come arresto della progressione o regressione delle stesse.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Non a breve termine.

THE RELATIONSHIP BETWEEN
PHYSICIANS' SELF-REPORTED TARGET
FASTING BLOOD GLUCOSE LEVELS AND
METABOLIC CONTROL IN TYPE 2
DIABETES

Maurizio Belfiglio,
Giorgia De Berardis, Monica
Franciosi, Donatella Cavaliere,
Barbara Di Nardo, Sheldon
Greenfield, Sherrie Kapland,
Fabio Pellegrini, Michele Sacco,
Gianni Tognoni,
Miriam Valentini, Antonio
Nicolucci, a nome del Gruppo di
Studio QuED*

Dipartimento di Farmacologia
Clinica ed Epidemiologia,
Consorzio Mario Negri Sud, S.
Maria Imbaro (CH)

*Comitato Scientifico: Vittorio
Caimi, Fabio Capani, Andrea
Corsi, Roberto Della Vedova,
Massimo Massi Benedetti,
Antonio Nicolucci, Claudio
Taboga, Massimo Tombesi,
Giacomo Vespasiani

Diabetes Care 24(3): 423-429,
2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Prima che i risultati dell'UKPDS fossero resi noti, il ruolo di uno stretto controllo metabolico nei soggetti con diabete di tipo 2 era ancora poco chiaro. Nell'ambito dello studio QuED è stata quindi condotta un'indagine per valutare quali fossero, in condizioni di incertezza, le attitudini dei medici riguardo a questo problema. Lo studio ha inoltre fornito l'opportunità di correlare le attitudini/opinioni dichiarate dai medici con i profili di cura adottati nei pazienti da loro seguiti e con i risultati ottenuti in termini di controllo metabolico. A tutti i medici che avevano inizialmente aderito al progetto QuED (310 diabetologi e 146 medici di medicina generale) è stato inviato un questionario volto a indagare i livelli di glicemia a digiuno (FBG) utilizzati come target nel paziente medio con diabete di tipo 2. Allo stesso tempo sono stati raccolti i dati clinici relativi a un campione di pazienti seguiti dagli stessi medici, utilizzando liste di campionamento casuale stratificate in base all'età (< 65 - ≥ 65 anni). Il controllo metabolico è stato valutato utilizzando i valori di HbA_{1c} standardizzati rispetto a un valore normale di 6,2%.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

In letteratura erano presenti solo pochi lavori che esaminavano le attitudini dei medici rispetto a uno stretto controllo metabolico, sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che di tipo 2. In ogni caso, in nessuno di essi veniva indagata la correlazione tra le attitudini dei medici e il controllo metabolico ottenuto nei pazienti da loro seguiti.

Sintesi dei risultati ottenuti

Il questionario è stato compilato da 221 diabetologi (71%) e 121 MMG (83%). Solo il 14% dei rispondenti dichiarava di perseguire nel paziente medio valori di FBG ≤ 110 mg/dL, il 30% valori fra 110 e 120 mg/dL, il 45% valori fra 120 e 140 mg/dL e l'11% oltre i 140 mg/dL. Analizzando le caratteristiche dei pazienti arruolati in relazione alle attitudini dei loro medici è emerso come i clinici meno aggressivi tendevano a seguire soggetti con diabete di maggiore durata, con maggior numero di patologie concomitanti e più spesso trattati con insulina. Dall'analisi dei valori medi di HbA_{1c} nei pazienti seguiti sempre dallo stesso medico è emersa una stretta correlazione fra target dichiarato e controllo metabolico. Analogamente, la percentuale di pazienti che nell'ultimo anno riferiva uno o più episodi di ipoglicemia richiedenti l'intervento medico era associata all'aggressività del controllo metabolico.

Nei pazienti seguiti da più diabetologi nell'ambito della stessa struttura, i livelli medi di HbA_{1c} erano molto simili a quelli osservati nei soggetti seguiti dai medici meno aggressivi (7,7 ± 1,8). È stata eseguita un'analisi multivariata, nella quale le attitudini dei medici si confermavano come predittori indipendenti del controllo metabolico; in particolare, il rischio di presentare valori di HbA_{1c} >7% aumentava con l'aumentare del target dichiarato. I

pazienti seguiti da diversi medici nello stesso centro mostravano a loro volta un rischio doppio di presentare valori di $HbA_{1c} > 7\%$ rispetto a quelli assistiti dai medici più aggressivi.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Questi risultati hanno dimostrato per la prima volta come le attitudini dei medici possano influenzare i risultati dell'assistenza diabetologica e il raggiungimento di adeguati obiettivi terapeutici. Infatti, mentre è opinione comune che alla base di insoddisfacenti risultati siano spesso problemi legati alla motivazione/compliance dei pazienti, questi dati dimostrano come, a parità delle caratteristiche dei pazienti, il medico giochi un ruolo fondamentale nel perseguire e raggiungere determinati risultati. Una volta tenuto conto di questo importante fattore, non è emersa nessuna differenza in termini di controllo metabolico per i pazienti seguiti dai medici di medicina generale o dai diabetologi. I dati evidenziano inoltre l'impatto degli aspetti organizzativi, sottolineando ancora una volta l'importanza del rapporto medico-paziente e della continuità dell'assistenza. Infatti i soggetti afferenti ai servizi di diabetologia e non seguiti sempre dallo stesso medico mostravano un peggiore controllo metabolico.

Infine, questi dati rappresentano un'importante conferma empirica dei risultati dell'UKPDS. Infatti, sia i valori medi di HbA_{1c} ottenuti nei soggetti seguiti dai medici più aggressivi e da quelli meno aggressivi, sia le diverse percentuali di pazienti con ipoglicemie, ricalcano strettamente quanto osservato nel braccio intensivo e in quello di controllo dello studio inglese, confermandone la trasferibilità nella pratica clinica quotidiana.

Quali sono le prospettive di ricerca sull'argomento?

Nell'ambito della fase longitudinale dello studio QuED sarà valutato l'impatto nella pratica clinica delle nuove evidenze scientifiche disponibili e delle linee guida stilate dalle Società Scientifiche. Sarà inoltre approfondito il rapporto esistente fra attitudini dei medici, aspetti strutturali e organizzativi e risultati clinici, prendendo in considerazione altri indicatori, quali per esempio il controllo dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, ipercolesterolemia).

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Lo studio dimostra come, anche al di fuori del contesto spesso artificioso delle sperimentazioni cliniche controllate, un approccio aggressivo consenta di ottenere un adeguato controllo metabolico, seppure non esente da un aumentato rischio di ipoglicemie. Lo studio evidenzia tuttavia una marcata variabilità di comportamenti, anche fra medici operanti in una stessa struttura, e sottolinea la necessità di adottare strategie assistenziali coerenti e condivise, in linea con le evidenze scientifiche disponibili. Inoltre, viene richiamata l'attenzione sulla necessità di riorganizzare i servizi di diabetologia in modo da garantire ai pazienti una continuità assistenziale concreta, che preveda la possibilità di far riferimento sempre allo stesso interlocutore.

THE G972R VARIANT OF THE INSULIN RECEPTOR SUBSTRATE-1 (IRS-1) GENE, BODY FAT DISTRIBUTION AND INSULIN-RESISTANCE

Marco Giorgio Baroni, Marcello Arca*, Federica Sentinelli, Raffaella Buzzetti, Francesca Capici, Sarah Lovari, Maddalena Vitale, Stefano Romeo, Umberto Di Mario

Dipartimento di Scienze Cliniche, Divisione di Endocrinologia; *Istituto di Terapia Medica Sistemica, Università "La Sapienza" di Roma

Diabetologia 44 (3): 367-372, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Nella ricerca di loci di suscettibilità all'insulino-resistenza, precedenti studi avevano indicato il possibile ruolo patogenetico di una sostituzione di glicina con arginina nel codon 972 del gene dell'Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1), suggerendo una possibile interazione tra il gene IRS-1 e l'obesità, o attraverso un effetto sullo sviluppo dell'obesità o determinando o aggravando l'insulino-resistenza associata all'obesità. Obiettivo di questo studio era quindi quello di determinare il possibile ruolo eziopatogenetico della mutazione G972R del gene IRS-1 in soggetti obesi, studiando la relazione tra la mutazione e misure di obesità e di insulino-resistenza.

Quale era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la mutazione G972R del IRS-1 è associata a una ridotta attivazione del segnale insulinico. In animali transgenici, l'assenza di IRS-1 determina la comparsa di insulino-resistenza, ipertensione e ipertrigliceridemia, tutte componenti della sindrome metabolica. Anche nell'uomo la presenza della mutazione è risultata associata con una riduzione del 50% nella sensibilità insulinica negli obesi, e il nostro gruppo aveva dimostrato una forte associazione tra la mutazione G972R e un aumento del rischio di malattia coronarica, soprattutto in soggetti obesi.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'allele *G972R* è risultato significativamente più frequente in soggetti obesi rispetto a soggetti normopeso, senza tuttavia differenza tra soggetti con obesità centrale e periferica. Gli obesi portatori della *G972R* sono risultati essere più insulino-resistenti rispetto agli obesi non portatori. L'analisi multivariata ha confermato l'associazione indipendente della mutazione *G972R* dell'IRS-1 e l'insulino-resistenza nei soggetti obesi.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

L'associazione della mutazione *G972R* dell'IRS-1 con le alterazioni nella sensibilità insulinica nell'ambito dei soggetti obesi indica la possibile interazione tra questa mutazione e l'obesità nel determinare queste alterazioni, individuando quindi un fattore genetico di rischio per insulino-resistenza.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo studio *in vivo* del segnale insulinico nei soggetti portatori della mutazione è il successivo passo per confermare il ruolo del gene IRS-1 nel determinare insulino-resistenza. Anche studi prospettici in portatori sani della *G972R* saranno necessari per confermare il suo ruolo di fattore di rischio.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Al momento questi risultati non sono applicabili alla pratica clinica, ma, se confermati, potrà essere possibile predire quali soggetti sono più a rischio di sviluppare insulino-resistenza.

HIGH GLUCOSE MODULATES P2X₇
RECEPTOR-MEDIATED FUNCTION IN
HUMAN PRIMARY FIBROBLASTS

Anna Solini, Paola Chiozzi,
Simonetta Falzoni, Anna Morelli,
Renato Fellin,
Francesco Di Virgilio

Dipartimento di Medicina
Sperimentale e Diagnostica,
Sezione di Patologia Generale e
Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale, Sezione di
Medicina Interna II
Università di Ferrara

Diabetologia 43: 1248-1256, 2000

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

È stata recentemente identificata molecularmente e caratterizzata una nuova famiglia di recettori sensibili ai nucleotidi extracellulari denominati recettori purinergici P2, ulteriormente suddivisi in due sottoclassi: P2Y e P2X. I primi sono coinvolti nella regolazione di alcuni pathways metabolici specializzati attraverso la generazione di secondi messaggeri intracellulari quali inositolo trifosfato, diacilglicerolo e AMP ciclico, e nel controllo del rilascio di calcio dal reticolo endoplasmatico; i secondi sono probabilmente coinvolti nei processi di morte cellulare programmata e nella secrezione di alcune citochine pro-infiammatorie. Tra i recettori P2X, particolarmente interessante sembra essere il P2X₇, il cui ruolo fisiologico, però, è stato sufficientemente caratterizzato solo in cellule del sistema immunitario. Lo scopo principale di questa ricerca è stato quello di studiare l'effetto di alte concentrazioni di glucosio, condizione metabolica propria del diabete, sulla espressione e sulla attività funzionale del recettore P2X₇ in fibroblasti primari umani, cellule nelle quali ne avevamo precedentemente dimostrato la presenza.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Innanzitutto fino a poco tempo fa si riteneva che il recettore P2X₇ fosse espresso solo dalle cellule del sistema immunitario, e la sua attivazione fosse possibile esclusivamente in presenza di elevate dosi di ATP, presumibilmente secreto nel milieu extracellulare in conseguenza di un danno tissutale. In un recente lavoro il nostro gruppo aveva per la prima volta documentato la presenza di questi recettori in fibroblasti umani, ma nessuna informazione era disponibile sull'eventuale effetto delle variazioni del milieu extracellulare sulla loro funzione.

Sintesi dei risultati ottenuti

Abbiamo dimostrato che le cellule coltivate in presenza di elevate concentrazioni di glucosio vanno incontro a importanti modificazioni morfologiche ATP-dipendenti, presentano marcati fenomeni di apoptosi (non rilevabili in cellule coltivate in normali concentrazioni di glucosio), aumento dell'attività della caspasi-3 (una cistein proteasi che può essere considerato un marker di apoptosi) e un aumentato della secrezione della citochina pro-infiammatoria IL-6. Tutte queste risposte sono principalmente mediate dal recettore P2X₇. Inoltre l'alto glucosio induce l'assemblaggio delle subunità recettoriali P2X₇, a formare delle peculiari strutture ad anello, localizzate alla perife-

ria cellulare, che potrebbero essere responsabili della accentuata sensibilità dei recettori P2X₇ in alto glucosio.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Il nostro lavoro ha aggiunto informazioni importanti al lavoro di identificazione e di caratterizzazione funzionale di questo nuovo recettore di membrana, dimostrando per la prima volta che le elevate concentrazioni di glucosio ne potenziano le risposte funzionali. I nostri risultati forniscono inoltre un contributo alla comprensione della patogenesi della placca aterosclerotica.

L'aumentata attività funzionale dei recettori P2X₇, indotta dalle alte concentrazioni di glucosio, inoltre, potrebbe svolgere un ruolo rilevante nella patogenesi del danno microvascolare nel paziente diabetico, dato che, da un lato l'aumento della secrezione di IL-6 favorisce l'instaurazione di un microambiente pro-infiammatorio nella parete vasale, e dall'altro l'aumento dei processi apoptotici esacerba il danno tissutale.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La descrizione di questo nuovo pathway di attivazione dei fibroblasti umani e del loro reclutamento nella risposta infiammatoria spinge a caratterizzare meglio la funzione di questa nuova classe di recettori nella patogenesi di molte malattie infiammatorie che vedono coinvolti i fibroblasti, quali le malattie degenerative articolari e l'aterosclerosi. Inoltre sarebbe importante studiare questi recettori in cellule di pazienti con diabete di tipo 2, per discriminare l'effetto di variazioni ambientali, quali l'alto glucosio, da condizioni proprie della malattia di base. È stato ipotizzato un ruolo di alcuni di questi recettori nella regolazione di alcuni enzimi chiave del metabolismo del glucosio, quali per esempio la glicogeno-fosforilasi epatica; il riscontro di un'eventuale differenza di espressione o di funzione di questi recettori nei pazienti diabetici aprirebbe quindi interessanti prospettive sul possibile ruolo dei recettori purinergici nella regolazione del metabolismo intracellulare del glucosio.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il quadro descritto suggerisce un ruolo causale di questi recettori nella formazione della placca, indicando un nuovo meccanismo patogenetico che può spiegare l'accelerato e più pronunciato danno aterosclerotico nei pazienti diabetici. Se tali osservazioni venissero confermate, la messa a punto di bloccanti recettoriali specifici potrebbe aprire nuove, interessanti prospettive di trattamento farmacologico delle malattie infiammatorie e degenerative croniche, quali appunto il diabete e l'aterosclerosi.

ASSOCIAZIONE FRA GLI ISOLOTTI DEL LANGERHANS E SISTEMA DUTTALE PANCREATICO NEL RATTO ADULTO. DOVE IL PANCREAS ENDOCRINO ED ESOCRINO SI INCONTRANO?

Eugenio Bertelli, Mari Regoli, Daniela Orazioli, Moïse Bendayan*

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Siena, Siena, Italia; *Dipartimento di Patologia e Biologia Cellulare, Università di Montreal, Montreal, Canada

Diabetologia 44: 575-584, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Precisare i rapporti anatomici intercorrenti fra le isole pancreatiche e il sistema duttale.

Quale era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Associazioni fra isolotti e dotti escretori sono di norma considerate come eventi transitori durante lo sviluppo fetale e perinatale del pancreas. Correntemente si riteneva che le isole pancreatiche dopo la loro istogenesi si distaccassero dai dotti e migrassero nel tessuto acinoso perdendo rapporti diretti con il sistema duttale.

Sintesi dei risultati ottenuti

Nel pancreas del ratto adulto almeno 3 isolotti su 4 sono sempre in rapporto diretto con il sistema duttale. Da notare che nella maggior parte dei casi (93%), le isole pancreatiche contattano dotti di piccolo calibro.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Questi risultati dimostrano senza ombra di dubbio che dotti escretori e isole pancreatiche restano fisicamente in connessione anche nell'animale adulto.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Questa ricerca apre interessanti prospettive per ulteriori studi. In analogia con l'asse insulo-acinoso, in linea di principio, si potrebbe delineare l'esistenza di un "asse acino-insu-

lare" (incluso il sistema duttale) ove le secrezioni esocrine influenzino a loro volta l'attività del pancreas endocrino. Tale influenza non andrebbe intesa limitatamente all'attività secretoria degli isolotti, ma anche alla capacità di esercitare un tropismo positivo sugli isolotti stessi ed eventualmente di indurre differenziamento di cellule endocrine.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Due fra tutte: offre una possibile spiegazione allo sviluppo di diabete secondario all'insufficienza pancreatica così come al relativo insuccesso dei trapianti di isole pancreatiche vs trapianto di pancreas nel regolarizzare a lungo termine il metabolismo glucidico dei diabetici.

LONGITUDINAL CHANGES OF INSULIN SENSITIVITY IN ESSENTIAL HYPERTENSION: INFLUENCE OF BLOOD PRESSURE CONTROL AND FAMILIAL PREDISPOSITION TO HYPERTENSION

Anna Maria Grandi, Paolo Zanzi, Roberta Broggi, Anna Fachinetti*, Luigina Guasti, Luca Ceriani*, Achille Venco

Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Facoltà di Medicina, Università dell'Insubria, Varese; *U.O. di Medicina Nucleare, Ospedale di Circolo, Varese

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86: 3027-3031, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La ricerca mirava ad approfondire i rapporti tra insulino-resistenza e ipertensione arteriosa essenziale, due condizioni patologiche il cui legame fisiopatologico è tutt'ora oggetto di discussione: alcuni autori ritengono che l'insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia abbiano un ruolo causale nello sviluppo dell'ipertensione, altri autori sostengono l'ipotesi che l'ipertensione sia in grado di indurre di per se stessa lo sviluppo di insulino-resistenza.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Risultati discordanti sono stati ottenuti anche nella valutazione dell'effetto di diverse terapie antipertensive sull'insulino-resistenza. È stato d'altra parte dimostrato che fattori genetici giocano un ruolo rilevante nel legame tra insulino-resistenza e ipertensione: a parità di età, indice di massa corporea e valori pressori, i figli di genitori ipertesi hanno una sensibilità all'insulina minore rispetto ai figli di normotesi. Scopo dello studio è stato valutare l'influenza della predisposizione familiare all'ipertensione e dell'entità del controllo pressorio sulle modificazioni longitudinali della sensibilità all'insulina.

Sintesi dei risultati ottenuti

Sono stati arruolati soggetti ipertesi (PA 24 ore 140 e/o 90 mmHg) con e senza familiarità per ipertensione, valutati in condizioni basali (nessun precedente trattamento antipertensivo), mediante monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore e dosaggio di glicemia e insulinemia durante curva da carico orale di glucosio. Dopo almeno 18 mesi sono stati rivalutati i pazienti che avevano ottenuto un buon controllo dei valori pressori (PA 24 ore < 130/80 mmHg) con ACE inibitori e/o calcio-antagonisti, e i pazienti che, avendo sospeso la terapia di loro iniziativa, presentavano valori pressori ancora elevati; infine sono stati valutati con gli stessi intervalli di tempo soggetti normotesi con e senza familiarità per ipertensione. In basale i soggetti normotesi e ipertesi con genitori ipertesi presentavano insulinemia più elevata e velocità di clearance del glucosio (calcolo derivato da glicemia e insulinemia durante OGTT) ridotta rispetto ai coetanei normotesi e ipertesi con genitori normotesi. Alla seconda valutazione: tra gli ipertesi con pressione ben controllata dalla terapia i parametri di sensibilità all'insulina erano significativamente migliorati negli ipertesi con genitori normotesi ed erano invariati nei figli di ipertesi; tra gli ipertesi con pressione persistentemente elevata la sensibilità insulinica si era ulteriormente deteriorata e il peggioramento era significativamente più marcato nei figli di ipertesi; nei soggetti normotesi i parametri metabolici erano rimasti invariati.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

Oltre a confermare l'importanza dei fattori genetici nel legame tra insulino-resistenza e ipertensione essenziale, lo studio dimostra, per la prima volta, che la predisposizione familiare all'ipertensione influenza le modificazioni della sensibilità insulinica durante terapia antipertensiva efficace, con un miglioramento della sensibilità all'insulina negli ipertesi con familiarità negativa e nessuna variazione nei soggetti con genitori ipertesi. Lo studio dimostra inoltre che la persistenza di valori pressori elevati si associa a un deterioramento della sensibilità insulinica; tale deterioramento è maggiore quando valori pressori persistentemente elevati si associano alla predisposizione familiare all'ipertensione.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Dal momento che l'insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia sono state messe in relazione con lo sviluppo di ipertrofia e fibrosi interstiziale del miocardio, si sta cercando di valutare in ipertesi con e senza familiarità per ipertensione se le modificazioni della sensibilità all'insulina durante terapia antipertensiva siano in grado di influenzare le caratteristiche morfofunzionali cardiache, con particolare riferimento all'ipertrofia miocardica e alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La resistenza all'insulina ha un ruolo importante nello sviluppo delle condizioni patologiche che concorrono a determinare il rischio cardiovascolare. Sul piano clinico i risultati dello studio mettono in evidenza l'importanza di una persistente e adeguata riduzione dei valori pressori al fine di migliorare la sensibilità insulinica o almeno evitarne un ulteriore deterioramento.

RISK OF TYPE 1 DIABETES DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH INCIDENTAL HYPERGLYCEMIA. A MULTICENTER ITALIAN STUDY

R. Lorini¹, A. Alibrandi², L. Vitali², C. Klersy³, M. Martinetti⁴, C. Betterle⁵, G. d'Annunzio², E. Bonifacio⁶, Pediatric Italian Study Group of Prediabetes

¹Dept. of Pediatrics, Univ. of Genoa, G. Gaslini Inst, Genoa;

²Dept of Pediatrics; ³Biometric Unit, Scientific Direction; ⁴Service of Immunohematology and Transfusion, IRCCS S. Matteo, Pavia; ⁵Dept. of Lab. Medicine, Padova; ⁶IRCCS, S. Raffaele, Milan

Diabetes Care 24: 1210-1216, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Poiché solo il 10-15% dei nuovi casi di diabete di tipo 1 (DM1) si manifesta in familiari di pazienti con DM1, mentre i casi sporadici costituiscono la maggioranza dei pazienti, si è ricercato se il riscontro occasionale di una glicemia a digiuno superiore a 100 mg/dL in bambini non obesi, senza familiarità per DM1, non in trattamento con farmaci iperglicemizzanti e senza patologie associate, possa costituire motivo di invio allo specialista e richiedere un'accurata valutazione in quanto espressione di fase preclinica di DM1.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Precedenti studi in un numero limitato di bambini con iperglicemia, occasionale o da stress, avevano documentato la possibile evoluzione in DM1.

Sintesi dei risultati ottenuti

In 748 soggetti di età compresa fra 1 e 18 anni, con glicemia a digiuno > 100 mg/dL, sono stati valutati marker immunologici (ICA, IAA, GADA, IA-2A) e metabolici (risposta insulinemica, FPIR, al carico ev di glucosio); se presenti marker immunologici e metabolici, erano analizzati marker genetici. Durante il follow-up di 1 mese-7 anni, 16 soggetti (2,1%) di età fra 4,1-13,9 hanno manifestato DM1. Il rischio cumulativo per DM1 è risultato aumentato nei soggetti con 1 o più autoanticorpi e con FPIR < 1° centile.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguardo al problema iniziale?

La numerosità della casistica con caratteristiche ben definite, seguita in follow-up, ha permesso di creare delle curve di sopravvivenza e di documentare che l'iperglicemia occasionale può rappresentare rischio di DM1.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Circa il 30% dei soggetti con iperglicemia occasionale non presentava marker immunologici né genetici di suscettibilità per DM1, ma anamnesi familiare per DM tipo 2. Si è iniziata quindi la ricerca per Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), in parte confermata dall'analisi genetica tuttora in corso.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il riscontro in bambini e adolescenti, con le caratteristiche sopra definite, di una iperglicemia occasionale deve essere motivo di invio allo specialista per un'accurata valutazione, in quanto può essere espressione di una fase preclinica di DM1 e come tale da sottoporre a indagini immunologiche, metaboliche e genetiche, o di MODY.

UNA VARIANTE COMUNE
DELL'OSSIDO NITRICO SINTETASI
ENDOTELIALE (GLU²⁹⁸ASP È UN FATTORE
DI RISCHIO INDIPENDENTE PER
L'ATEROSCLEROSI CAROTIDEA

G. Lembo*, N. De Luca*, C.
Battagli*, G. Iovino*, A. Aretini*,
M. Musicco^o, G. Frati*,
F. Pompeo*, C. Vecchione*,
B. Trimarco**

* Dipartimento di
Neurocardiologia, Istituto
NEUROMED, Pozzilli (IS);
**Dipartimento di Medicina
Interna, Università Federico II,
Napoli; ^oIstituto di Tecnologie
Biomediche Avanzate, CNR,
Milano

Stroke 32: 735, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il nostro gruppo ha studiato l'associazione tra la presenza di placche sulle arterie carotidi-
dee (spessore intima-media $\geq 1,5$ mm) e tre polimorfismi del gene ossido nitrico sinte-
tasi endoteliale: 27 paia di basi ripetute sull'introne 4, CA repeats sull'introne 13, e
Glu²⁹⁸Asp sull'esone 7 in pazienti afferenti al nostro centro dell'ipertensione.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Molti studi avevano messo in evidenza che alterazioni del metabolismo dell'ossido nitri-
co endoteliale sono coinvolte nello sviluppo dei processi aterosclerotici.

Sintesi dei risultati ottenuti

I soggetti con placca carotidea hanno mostrato un eccesso di omozigoti per la variante
Asp²⁹⁸ rispetto ai soggetti senza placca, mentre i soggetti con l'allele Glu²⁹⁸ erano allo
stesso modo rappresentati in entrambi i gruppi di studio. I dati ottenuti mostrano che il
rischio di sviluppare la placca aumenta circa 3 volte per la variante Asp²⁹⁸ rispetto alla
variante Glu²⁹⁸. Per i polimorfismi intronici non è stato trovato nessun tipo di associazio-
ne con la patologia carotidea.

In che modo questi risultati hanno permesso di approfondire le conoscenze riguar- do al problema iniziale?

I nostri risultati suggeriscono che l'allele Asp²⁹⁸ del gene eNOS è un fattore di rischio
indipendente per l'aterosclerosi carotidea.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Altri studi sono necessari per confermare tale associazione genotipi-fenotipo su scala più
ampia.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

In futuro la caratterizzazione del genotipo di eNOS potrebbe permettere di identificare
soggetti a maggiore rischio cardiovascolare.