

La Ricerca in Italia

Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study. Daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis

Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Quarti-Trevano F, Grassi G, Zanchetti A, Sega R

Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie e Dipartimento di Statistica, Università Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo; Istituto Auxologico Italiano e Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università di Milano e Pavia, Milano

Hypertension 2007;49:40-7

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La finalità dello studio è stata di determinare la prevalenza della sindrome metabolica (SM), le sue relazioni con i valori pressori, con il danno d'organo cardiaco e il suo impatto sulla mortalità cardiovascolare in una popolazione di soggetti rappresentativi della popolazione generale appartenenti allo studio PAMELA.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Precedenti studi hanno dimostrato che la prevalenza della SM è elevata nelle popolazioni di diversi continenti. Studi longitudinali e trasversali hanno anche indicato che la SM si associa a un aumento del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare (CV), suscitando il quesito su quali siano gli interventi terapeutici necessari per proteggere gli individui affetti.

Sintesi dei risultati ottenuti

La prevalenza della SM è risultata pari al 16,2%, l'alterazione più frequente era l'incremento dei valori di pressione arteriosa clinica (95,4%) mentre quella meno frequente l'alterazione della glicemia (31,5%). Nel gruppo con SM si è osservato anche un incremento della pressione arteriosa domiciliare e/o delle pressione media delle 24 ore, oltre a una maggior prevalenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra e a un aumento dell'indice di massa ventricolare sinistra, che si manteneva anche quando i dati venivano corretti per le differenze tra gruppi, inclusi i valori pressori. Il rischio di morte cardiovascolare e da tutte le cause era maggiore nel gruppo con SM con un ulteriore incremento in caso di presenza di ipertrofia ventricolare sinistra o di rialzo dei valori pressori registrati in clinica e durante la vita quotidiana. È stata evidenziata una relazione significativa tra l'incremento del rischio associato all'elevazione pressoria e glicemica mentre le altre tre componenti della SM non hanno contribuito in maniera significativa.

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

I risultati dello studio dimostrano che la SM è caratterizzata da un incremento pressorio evidenziabile mediante le rilevazioni effettuate in clinica, a domicilio e nelle 24 ore, oltre che da un aumento dell'indice di massa ventricolare sinistra, anche in assenza di ipertensione. Essi inoltre confermano che la SM esercita effetti prognostici sfavorevoli poiché si associa a un aumento del rischio di eventi fatali cardiovascolari e non cardiovascolari.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Studi futuri (tra cui il follow-up dello studio PAMELA) consentiranno di determinare il significato prognostico della SM sullo sviluppo di diabete, ipertensione arteriosa e danno d'organo.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I risultati di questo studio hanno una rilevanza prognostica significativa in considerazione della più elevata mortalità cardiovascolare che caratterizza i pazienti con SM e danno d'organo cardiaco. Pertanto una volta diagnosticata la presenza di SM si dovrebbe eseguire una valutazione ecocardiografica sia per la maggiore probabilità di riscontrare IVS sia per stratificare in modo corretto il profilo di rischio CV di questi soggetti, che potrebbe risultare elevato. In caso di riscontro di danno d'organo cardiaco, è raccomandato iniziare un trattamento antipertensivo anche in presenza di valori pressori nel range "normale alto". Questi dati inoltre suggeriscono l'importanza di raccogliere in questi pazienti anche delle informazioni sui valori pressori domiciliari e nelle 24 ore per una valutazione più accurata del grado di rischio CV e per la scelta del trattamento antipertensivo più appropriato.

A novel mechanism of action for statins against diabetes-induced oxidative stress

Vecchione C¹, Aretini A¹, Gentile MT¹, Marino G¹, Poulet R¹, Maffei A¹, Passarelli F², Landolfi A¹, Vasta A¹, Lembo G^{1,2}

¹Dipartimento di Angio-Cardio-Neurologia, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS); ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma

Diabetologia 2007;50(4):874-80

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo scopo dello studio è stato quello di caratterizzare i meccanismi molecolari coinvolti nell'effetto protettivo della statina sulla funzione vascolare nel diabete mellito.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Le statine erano in grado di attenuare la disfunzione endoteliale nel diabete mellito. Tale azione era svolta mediante attenuazione dello stress ossidativo indotto da elevati livelli di glicemia.

Sintesi dei risultati ottenuti

Gli esperimenti condotti sia nelle cellule endoteliali sia nei vasi di topi diabetici hanno dimostrato che l'effetto protettivo della statina era dovuto a un blocco dell'attivazione di Rac-1, una piccola proteina che svolge un ruolo cruciale nell'attivazione della NADPH ossidasi, una delle maggiori fonti di stress ossidativo. Il blocco dell'attivazione di Rac-1 avveniva mediante l'inibizione, da parte della statina, della sintesi di geranilgeranilpirofosfato, un intermedio della sintesi del colesterolo importante per l'attivazione di Rac-1.

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

In particolare, l'utilizzo di un vettore adenovirale contenente Rac-1 attivo e transfettato nel vaso abolisce l'effetto protettivo sulla funzione vascolare della statina. Tale risultato, associato a quelli precedentemente descritti, ci hanno permesso di identificare il meccanismo molecolare attraverso il quale la statina riduce la disfunzione endoteliale nel diabete mellito.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Generare un farmaco che possa agire selettivamente sull'attività di Rac-1.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La terapia mirata a ridurre selettivamente la disfunzione vascolare nel diabete mellito e quindi agli accidenti cardio- e cerebrovascolari a esso connessi è un importante problema clinico.

L'attivazione piastrinica indotta da collagene è aumentata nell'occlusione della vena retinica

Leoncini G¹, Bruzzese D¹, Signorello MG¹, Armani U², Piana A², Ghiglione D³, Camicione P³

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione Biochimica; ²Centro di Ricerca sulla Trombosi ed Aterosclerosi, Dipartimento di Medicina Interna; ³Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Genova

Thromb Haemost 2007;97:218-27

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

In un gruppo selezionato di pazienti con trombosi della retina (RVO) sono stati studiati alcuni meccanismi molecolari coinvolti nella risposta piastrinica al collagene.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Gli studi precedenti avevano prodotto risultati contrastanti: mentre alcuni autori non avevano dimostrato nei pazienti RVO iperaggregabilità in risposta a vari agonisti, altri avevano osservato aumentata aggregazione.

Sintesi dei risultati ottenuti

La risposta delle piastrine al collagene è risultata più alta nei pazienti. Inoltre alcuni importanti enzimi della cascata del segnale innescata dall'agonista (p72syk, fosfolipasi C γ 2, proteina chinasi C) e il calcio intracellulare sono risultati aumentati nei pazienti RVO.

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

I risultati ottenuti da questi studi molecolari hanno permesso di affermare che le piastrine dei pazienti RVO sono iperaggreganti e che l'iperfunzionalità piastrinica possa essere coinvolta nella patologia trombotica dei pazienti RVO.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo studio di parametri funzionali e metabolici e di vie del segnale innescate da agonisti.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

L'impiego di una mirata terapia con farmaci antiaggreganti potrebbe essere utilizzata in questa patologia.

Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients. The DAI study

Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, Spila Alegiani S, Raschetti R, Velussi M, Ferrannini E, il DAI Study Group

Istituto Superiore di Sanità Roma
Stroke 2007;38:1154-60

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Stima della reale incidenza di ictus nel diabete di tipo 2 in relazione ad alcune variabili cliniche.

Quale era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Il diabete è unanimemente riconosciuto come un fattore di rischio indipendente per il diabete. Tuttavia la maggior fonte di informazioni epidemiologiche su questo argomento deriva da studi sulla popolazione generale (per esempio Framingham) o da studi clinici (UKPDS). Mancano in letteratura dati solidi su quale sia la reale incidenza di ictus in coorti non selezionate di diabetici e su quale ruolo abbiano altri fattori di rischio cardiovascolari in presenza di diabete.

Sintesi dei risultati ottenuti

Le analisi sono state condotte separatamente su pazienti con e senza precedenti vascolari, al fine di valutare un possibile differente comportamento dei fattori di rischio tra prevenzione primaria e secondaria. Durante il follow-up sono stati rilevati 296 ictus. Nella coorte senza precedenti cardiovascolari le incidenze sono risultate 5,5 (95% CI 4,2-6,8) nei maschi e 6,3 (95% CI 4,5-8,2) nelle donne. Nei soggetti con precedenti cardiovascolari 13,7 (95% CI 7,5-19,8) nei maschi e 10,8 (95% CI 7,3-14,4) nelle donne. Nel modello di analisi multivariata suddiviso per sesso, età, circonferenza addominale, HbA_{1c} e fumo sono emersi come predittori indipendenti di rischio per ictus nei maschi età e presenza di complicanze microangiopatiche nelle donne. Terapia insulina con iporali, basso HDL e complicanze microangiopatiche sono risultati fattori di rischio indipendenti nei soggetti con precedenti cardiovascolari. In ambo i sessi un precedente ictus è risultato un forte predittore di ictus.

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

Questo lavoro evidenzia come ogni mille pazienti con diabete ci si possano attendere 15 nuovi casi di ictus soprattutto tra gli anziani, i meno compensati e con precedenti microangiopatici. Il rischio di ictus in coloro che hanno già avuto un qualsiasi evento cardiovascolare è più che raddoppiato.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare dal punto di vista epidemiologico tutta la vasculopatia cerebrale (TIA e arteriopatie non ictali) nel diabete.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La prevenzione dell'ictus nei diabetici deve essere massima nei pazienti più anziani e in quelli con storia di diabete più complicata (terapia insulinica e presenza di complicanze microangiopatiche).

L'attività fisica abituale è associata nell'uomo al contenuto intraepatico di trigliceridi

Perseghin G^{1,4,6}, Lattuada G¹, De Cobelli F^{2,4}, Ragona F¹, Ntali G¹, Esposito A², Belloni E², Canu T², Terruzzi I¹, Scifo P³, Del Maschio A^{2,4,5}, Luzi L^{1,4,6}

¹Medicina Interna, Centro Nutrizione, ²Radiologia Diagnostica ³Medicina Nucleare, ⁴Unità di Spettroscopia Clinica, Istituto Scientifico H San Raffaele, Milano; ⁵Università Vita e Salute San Raffaele; ⁶Centro "Esercizio fisico

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Questo studio ha stabilito quale fosse l'associazione tra l'attività fisica abituale, l'insulino-resistenza, la concentrazione plasmatica di adiponectina e il contenuto intraepatico di trigliceridi determinato in modo non invasivo mediante risonanza magnetica in spettroscopia dell'1H in una popolazione di individui giovani e sani.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La steatosi epatica può essere coinvolta nella patogenesi del diabete di tipo 2. L'attività fisica è uno strumento efficace per migliorare la sensibilità insulinica nei pazienti diabetici, ma non si hanno conoscenze specifiche circa l'effetto dell'esercizio fisico sul metabolismo intraepatico dei trigliceridi.

Sintesi dei risultati ottenuti

I risultati hanno dimostrato che un livello di attività fisica abituale elevato si associa a un contenuto di trigliceridi intraepatici più basso e la relazione tra questi parametri suggerisce che l'effetto del livello di attività fisica è indipendente da altri importanti fattori quali per esempio l'insulino-resistenza.

per la Salute ed il Benessere",
Facoltà di Scienze Motorie,
Università degli Studi di Milano
Diabetes Care 2007;30:683-8

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

Le raccomandazioni terapeutiche di primo livello nella terapia della steatosi epatica sono sempre di tipo nutrizionale e relative ad aumentare il livello di attività fisica. A dispetto di ciò, sorprendentemente, non esistono dati sul potenziale effetto benefico dell'esercizio fisico sul contenuto intraepatico di trigliceridi. Questi dati sono a sostegno dell'utilizzo dell'esercizio fisico come strumento terapeutico nella steatosi epatica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

È imperativo disegnare studi longitudinali che valutino l'effetto dell'attività fisica in acuto e in cronico sul metabolismo dei trigliceridi intraepatici. In relazione all'effetto di allenamento, è necessario individuare specifici programmi di attività fisica che più siano efficaci nel modulare in senso terapeutico il contenuto intraepatico di trigliceridi.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Nel futuro, in relazione agli studi longitudinali che è necessario intraprendere, sarà possibile prescrivere l'esercizio fisico (tipo, intensità, durata, frequenza) nella terapia della steatosi epatica.

Le statine riducono la pressione arteriosa? Metanalisi degli studi clinici randomizzati e controllati

Strazzullo P¹, Kerry SM², Barbato A¹, Versiero M¹, D'Elia L¹, Cappuccio FP³

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Napoli Federico II; ²Division of Community Health Sciences, St George's, University of London, London, UK; ³Clinical Sciences Research Institute, Warwick Medical School, Coventry, United Kingdom

Hypertension 2007;49:792-8

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Al problema di valutare criticamente l'evidenza disponibile in relazione a un eventuale effetto delle statine sulla pressione arteriosa (PA).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Esistevano in letteratura numerosi lavori che, tendenzialmente, riportavano dati in favore di un effetto antipertensivo delle statine. Purtroppo nessuno di questi lavori aveva la valutazione dell'effetto pressorio tra gli obiettivi predeterminati, molti non erano controllati, tutti avevano una bassa numerosità e molti presentavano bias di vario genere.

Sintesi dei risultati ottenuti

Dalla metanalisi di 20 trial controllati e randomizzati (per lo più contro placebo), in cui l'eventuale terapia antipertensiva era rimasta invariata durante lo studio, è risultato un significativo effetto netto delle statine sulla PA sistolica pari a -1,9 (da -3,8 a -0,1) mmHg. L'effetto era maggiore negli studi su ipertesi: -4,0 (da -5,8 a -2,2) mmHg e non era correlato all'effetto ipocolesterolemizzante.

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

Questi risultati hanno consentito un giudizio scientificamente attendibile sull'effetto pressorio delle statine attraverso la valutazione critica dei migliori studi disponibili in letteratura che, presi ciascuno singolarmente, non consentivano di pervenire a conclusioni certe.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Occorrerebbe approfondire i diversi possibili meccanismi dell'effetto delle statine sulla PA, stabilire se è un effetto di classe oppure no, e valutare i vantaggi pratici che se ne possono trarre in pazienti che devono assumere la statina in ragione di un elevato colesterolo LDL in rapporto al livello di rischio cardiovascolare globale.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Sì, nella misura in cui la prescrizione di una statina, quando appropriata per i livelli di LDL-colesterolo e di rischio CV globale, può favorire il controllo pressorio forse con il risparmio di altri farmaci.

Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: characteristics and mechanisms

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La finalità dello studio è stata di determinare gli effetti dello scompenso cardiaco complicato da sindrome metabolica sul sistema nervoso simpatico valutato sia mediante tecnica microneurografica sia mediante il dosaggio della noradrenalina plasmatica. È stata inoltre valutata la compromissione del controllo baroriflesso

Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Dell'Oro R, Bolla G, Mancia G

Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie, Università Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Istituto Auxologico Italiano e Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Milano

Hypertension 2007;49:535-41

mediante attivazione e deattivazione dei barocettori con l'infusione di farmaci vasoattivi.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Precedenti studi hanno dimostrato che l'insufficienza cardiaca è caratterizzata da una elevata prevalenza di insulino-resistenza, alterazioni glucidiche e sindrome metabolica. È inoltre stato dimostrato dal nostro gruppo di ricerca che l'obesità e lo scompenso cardiaco sono condizioni caratterizzate da ipertono adrenergico e da compromissione della risposta baroriflessa.

Sintesi dei risultati ottenuti

Lo studio ha permesso di evidenziare che la presenza di sindrome metabolica potenzia significativamente l'attivazione simpatica che caratterizza lo scompenso cardiaco. I risultati inoltre dimostrano che l'attivazione simpatica è presente anche quando la sindrome metabolica non si associa a ipertensione e i valori pressori rimangono nella norma. Il controllo baroriflesso della frequenza cardiaca e del traffico nervoso simpatico è risultato maggiormente alterato nei soggetti affetti da scompenso cardiaco e sindrome metabolica rispetto a quanto già evidenziato nelle singole condizioni patologiche.

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

L'associazione di patologie caratterizzate da ipertono adrenergico (scompenso cardiaco e sindrome metabolica) esercita effetto sinergico deleterio.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Studi futuri consentiranno di determinare se il trattamento farmacologico e non farmacologico sia in grado di ridurre l'attivazione simpatica e la compromissione del controllo baroriflesso nei pazienti scompensati affetti da sindrome metabolica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I risultati di questo studio hanno una rilevanza prognostica significativa in considerazione della più elevata mortalità cardiovascolare che caratterizza l'ipertono adrenergico. È pertanto auspicabile l'impiego di misure farmacologiche e non farmacologiche in grado di determinare simpatoinibizione.