

GLUCOSE TOLERANCE DURING
MODERATE ALCOHOL INTAKE:
INSIGHTS ON INSULIN ACTION FROM
GLUCOSE/LACTATE DYNAMICS

A Avogaro, RM Watanabe,
L Gottardo, S de Kreutzenberg,
A Tiengo, G Pacini

Dipartimento di Medicina
Clinica e Sperimentale,
Università di Padova, Padova

J Clin Endocrinol Metab 87:
1233-1238, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

All'effetto dell'assunzione di alcol sulla resistenza insulinica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'assunzione di alcol a dosi elevate peggiora la sensibilità all'insulina mentre a dosi moderate sembra migliorare il metabolismo glucidico come anche il profilo di rischio cardiovascolare.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'assunzione di una dose moderata di alcol sotto forma di Wodka (40 grammi in 3 ore) induce un sensibile aumento della sensibilità all'insulina. Questo miglioramento si ha a fronte di una conversione di glucosio a lattato inalterata, ma di una drammatica riduzione del rilascio di acidi grassi liberi da parte del tessuto adiposo.

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

Questo lavoro ha permesso di stabilire indici di azione insulinica e del metabolismo glucosio-lattato con un approccio assai più elegante e preciso rispetto al passato.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Stiamo affrontando la stessa problematica in pazienti diabetici di tipo 2 utilizzando lo stesso approccio sperimentale.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Rilevanti, in quanto dimostrano chiaramente che l'alcol si può e forse si deve assumere a dosi moderate e ciò induce un miglioramento del quadro cardiovascolare.

SIMVASTATIN PROTECTS AGAINST
THE LONG-LASTING BEHAVIORAL AND
MORPHOLOGICAL CONSEQUENCES
OF A NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC
BRAIN INJURY

W Balduini, V De Angelis, E
Mazzoni, M Cimino

Istituto di Farmacologia e
Farmacognosia, Università degli
Studi di Urbino, Urbino

Stroke 32: 2185-2191, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Da tempo il nostro gruppo si occupa di farmaci e sviluppo. Recentemente abbiamo messo a punto un modello sperimentale di ischemia cerebrale perinatale nel ratto e iniziato a valutare potenziali terapie che possano ridurre le conseguenze di un insulto ischemico. In questo lavoro abbiamo studiato l'effetto della simvastatina, un farmaco della classe delle statine utilizzato nei pazienti ipercolesterolemici.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Alcuni studi clinici avevano riportato un effetto neuroprotettivo delle statine non correlato con la capacità di abbassare i livelli di colesterolo e successivi studi sperimentali su animali adulti avevano confermato queste evidenze. Tuttavia, i meccanismi responsabili dell'evoluzione del danno ischemico durante lo sviluppo del SNC non sono completamente sovrapponibili con quelli dell'adulto e l'effetto neuroprotettivo osservato nell'adulto non necessariamente può essere osservato nel neonato.

Sintesi dei risultati ottenuti

I risultati hanno evidenziato che il trattamento profilattico con simvastatina riduce l'entità del danno istologico e le alterazioni comportamentali a lungo termine osservabili dopo l'insulto ischemico.

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

Dimostrando un effetto protettivo anche durante lo sviluppo.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Sarà importante valutare se le statine sono protettive quando somministrate dopo l'insulto ischemico, determinare la minima dose efficace e studiare il meccanismo attraverso cui il farmaco esercita l'effetto protettivo. Quest'ultimo aspetto potrebbe permettere l'individuazione di nuovi potenziali bersagli per farmaci innovativi efficaci nell'ischemia perinatale.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Si potrebbe pensare a un potenziale uso delle statine in quelle condizioni in cui il rischio ischemico risulta particolarmente elevato, come per esempio in bambini che devono essere sottoposti a interventi chirurgici a causa di disfunzioni cardiache congenite, ma devono essere valutati con attenzione i potenziali rischi.

ALTERATA ADESIONE DEI PERICITI A
MATRICI EXTRACELLULARI PRODOTTE
DALL'ENDOTELIO IN ELEVATE CONCEN-
TRAZIONI DI GLUCOSIO

E Beltramo, F Pomero, A Allione,
F D'Alù, E Ponte, M Porta

Dipartimento di Medicina
Interna, Università di Torino

Diabetologia 45: 416-419, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Verificare se la produzione di matrice extracellulare da parte dell'endotelio in elevate concentrazioni di glucosio potesse influenzare l'adesione dei periciti capillari.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'ispessimento della membrana basale e la perdita di periciti sono eventi precoci e selettivi nel corso della retinopatia diabetica. Non sono noti i possibili rapporti fra periciti e alterata matrice cellulare.

Sintesi dei risultati ottenuti

È stata osservata una ridotta adesione dei periciti alla matrice prodotta dalle cellule endoteliali in alto D-glucosio, alto D-galattosio e alto L-glucosio. Tiamina e aminoguanidina, inibitori della glicazione non enzimatica, aggiunte all'alto D-glucosio e D-galattosio, prevenivano tale difetto, che sembra quindi dovuto a un'eccessiva glicazione proteica.

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

Questi risultati potrebbero contribuire a spiegare il meccanismo di perdita dei periciti a livello dei capillari retinici.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare gli effetti dell'elevato glucosio sulle interazioni matrice-periciti a livello molecolare (molecole di adesione, componenti della membrana basale).

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Non immediate, anche se potrebbe rafforzarsi l'indicazione a condurre studi clinici sui possibili effetti di inibitori non tossici della formazione di prodotti avanzati della glicazione, quali la tiamina.

LE LDL DIABETICHE INIBISCONO
LA PROGRESSIONE DEL CICLO CELLULARE
VIA STAT5B E P21^{waf}

MF Brizzi*, P Dentelli*,
M Pavan*, A Rosso*, R Gambino*,
MG De Cesaris**, G Garbarino*,
G Camussi*, G Pagano*,
L Pegoraro*

*Dipartimento di Medicina
Interna Università di Torino;
**Dipartimento di Scienze
Mediche, Università Piemonte
Orientale, Novara

Journal Clinical Investigation
109: 111-119, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La ricerca voleva studiare i meccanismi molecolari alla base del danno endoteliale indotto dalla presenza di LDL qualitativamente modificate (glicate), quali possono essere quelle dei pazienti diabetici.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

È noto che il diabete comporta un aumento del danno vascolare su base aterosclerotica. Studi fisiopatologici hanno evidenziato numerose ipotesi interpretative, riguardanti il danno ossidativo, le glicazioni non enzimatiche, la presenza di iperlipidemie ecc. In particolare, alterazioni delle LDL circolanti (glicazione, ossidazione, glicosidazione) sono state avanzate su base sperimentale, ma i meccanismi molecolari sono al momento solo in parte conosciuti. Il presente studio voleva evidenziare le prime tappe del danno endoteliale svolto dalle LDL di soggetti diabetici in cattivo compenso glicometabolico.

Sintesi dei risultati ottenuti

Le LDL isolate da diabetici in cattivo compenso (LDL-dm) ($HbA_{1c} > 10,0\%$) erano caratterizzate da un rapporto colesterolo/apoB compreso tra 1,3 e 1,4 $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ e da un gradiente di densità ultracentrifugale compatibile con un pattern di tipo B rispetto a controlli sani e a diabetici in buon compenso ($HbA_{1c} < 7,0\%$). Trattando cellule endoteliali umane con le LDL isolate da questi pazienti aumentava il numero delle cellule in fase G1 del ciclo cellulare (indicatore di ridotta capacità di duplicazione). Come possibile meccanismo molecolare di questo effetto sempre più numerose sono le osservazioni relative alla regolazione dell'espressione di proteine ciclo-correlate, come la proteina p21^{waf}. L'espressione di questa proteina è risultata aumentata nelle cellule endoteliali trattate con le LDL ottenute dai pazienti diabetici in cattivo compenso. Tale aumento può dipendere da meccanismi differenti, che includono quello trascrizionale. Per approfondire questa ipotesi, si è valutata la capacità delle LDL-dm di indurre la trascrizione di p21^{waf} e il possibile ruolo di un fattore trascrizionale come mediatore intermedio. I risultati ottenuti hanno dimostrato che la regolazione trascrizionale della p21^{waf} è operata dalla STAT5B, proteina che appartiene alla classe delle proteine STAT (signal transduction and activators of transcription), di cui sono noti, al momento, almeno 7 membri diversi. La conferma del ruolo determinante svolto da questo fattore trascrizionale nella regolazione di questo evento è stata ottenuta mediante trasferimento in cellule endoteliali di una

proteina STAT5 mutata (funzionalmente inattiva: dominante negativo). I risultati di questo esperimento hanno chiaramente dimostrato che l'assenza della proteina funzionalmente attiva aboliva l'effetto inibitorio indotto dalle LDL-dm sul ciclo cellulare. Una conferma in vivo del ruolo svolto dal fattore trascrizionale e dalla p21^{waf} è stata ottenuta analizzando placche aterosclerotiche di pazienti ipercolesterolemici e diabetici. In questi campioni, ma non in quelli di soggetti normali, si è dimostrata la presenza della proteina STAT5 attivata e l'espressione di p21^{waf} nelle cellule endoteliali che delimitano i vasi neointimali.

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

Si sono approfonditi gli aspetti molecolari di un fenomeno altrimenti riconosciuto solo in maniera superficiale.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Sono stati successivamente studiati gli aspetti qualitativi delle alterazioni strutturali delle LDL-dm, il recettore implicato nell'induzione della risposta biologica, nonché la chinasi responsabile della attivazione del fattore trascrizionale STAT5. Il lavoro è in stampa su *Diabetes* 2002.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Questo studio riconosce in un meccanismo molecolare la responsabilità di un evento biologico non permettendo pertanto una ricaduta clinica immediata. Tuttavia, identifica e caratterizza una tessera che permetterà, un giorno forse non troppo lontano, di ricostruire il mosaico completo dei meccanismi fisiopatogenetici implicati nella accelerata aterogenesi che caratterizza la storia naturale della malattia diabetica.

SYMPATHETIC ACTIVATION IN ADIPOSE
TISSUE AND SKELETAL MUSCLE OF
HYPERTENSIVE RATS

A Cabassi*, S Vinci*,
AM Cantoni***, F Quartieri*,
L Moschini*, S Cavazzini**,
A Cavatorta*, A Borghetti*

Laboratorio di Fisiologia Clinica*,
Unità di Tossicologia
Industriale**, Dipartimento di
Clinica Medica, Nefrologia e
Scienze della Prevenzione;
Istituto di Anatomia Patologica
Veterinaria***, Università degli
Studi di Parma

Hypertension 36: 656-661, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo studio fa riferimento al ruolo dell'attivazione simpatica periferica nella storia naturale della malattia ipertensiva dei ratti spontaneamente ipertesi, modello di ipertensione arteriosa essenziale umana.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'ipertensione arteriosa nell'uomo si caratterizza per un aumento delle resistenze vascolari periferiche. Le resistenze vascolari periferiche nel tessuto muscolare scheletrico sono considerate di grande importanza nel mantenimento delle resistenze totali. Si è rilevato attraverso metodiche di microneurografia come l'aumento delle resistenze possa essere legato all'attivazione simpatica efferente nel tessuto muscolare scheletrico la cui attività simpatica è dipendente dai baroriflessi. Tale attivazione simpatica periferica sembrava non interessare altri tessuti fra cui il tessuto adiposo bianco le cui efferenze simpatiche sono baroriflesso-indipendenti.

Sintesi dei risultati ottenuti

I nostri risultati ottenuti in vivo dimostrano che l'iperattività simpatica riguarda sia il tessuto muscolare scheletrico che il tessuto adiposo sottocutaneo neuronale nel corso di tutta la storia naturale della malattia ipertensiva di questo modello genetico di ipertensione.

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

La attivazione del sistema nervoso simpatico non è prerogativa dei tessuti baroriflesso-dipendenti ma che nell'ipertensione arteriosa genetica quale quella del modello sperimentale coinvolge anche tessuti le cui efferenze sono baroriflesso-indipendenti. Tali rilievi comportano effetti metabolici che conducono alla riduzione della massa adiposa prevalentemente viscerale nel gruppo dei ratti ipertesi.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Le prospettive riguardano la possibilità di verificare questi dati ottenuti sul modello sperimentale su gruppi di pazienti seguiti presso i nostri ambulatori.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

No per il momento anche perché non sono ancora valutabili nell'uomo. Occorre una verifica degli studi indicati sopra per comprendere il significato di tali alterazioni nell'ipertensione essenziale umana.

EVENTI CARDIACI IN 735 DIABETICI DI TIPO 2 SOTTOPOSTI A SCREENING PER CARDIOPATIA ISCHEMICA NON NOTA ASINTOMATICA:
FOLLOW UP DI 5 ANNI DELLO STUDIO MILANO SU ATROSCLEROSI E DIABETE

E Faglia¹, F Favales², P Calia², F Paleari³, G Segalini⁴, PL Gamba³, A Rocca⁴, N Musacchio⁴, A Mastropasqua⁵, G Testori⁶, P Rampini⁶, F Moratti⁷, A Braga⁷, A Morabito⁸

¹UO Medicina Interna, Policlinico Multimedica, Sesto S. Giovanni; ²UO Medicina Interna, Ospedale Niguarda, Milano; ³UO Diabetologia, Ospedale S. Gerardo, Monza; ⁴Centro di Diabetologia, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo; ⁵Centro di Diabetologia, Ospedale G. Salvini, Garbagnate; ⁶UO Diabetologia, Ospedale Fatebenefratelli, Milano; ⁷Centro di Diabetologia, Ospedale di Legnano; ⁸Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Milano

Diabetes Care 25: 2032-2036, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Alla valutazione degli effetti di una diagnosi preclinica di cardiopatia ischemica in una popolazione di diabetici di tipo 2 sottoposti a screening e seguiti per 5 anni.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Molti studi hanno indagato la prevalenza di coronaropatia ischemica non nota asintomatica in soggetti diabetici: i risultati di questi studi hanno evidenziato, con risultati diversi in base ai metodi diagnostici utilizzati e alle caratteristiche dei soggetti indagati, una prevalenza maggiore nei diabetici rispetto alla popolazione generale. Nessuno studio tuttavia ha seguito nel tempo i soggetti sottoposti a screening e non vi sono conoscenze se e quale effetto abbia prodotto lo screening eseguito. Il MiSAD è l'unico studio che ha seguito per 5 anni i soggetti sottoposti a screening.

Sintesi dei risultati ottenuti

I risultati ottenuti hanno suggerito 2 conclusioni. La prima è che il numero di eventi cardiaci nei soggetti che avevano uno screening positivo (soggetti con scintigrafia miocardica da sforzo positiva eseguita in base a un ECG da sforzo dubbio o positivo) è risultato significativamente superiore rispetto al numero di eventi nei soggetti con screening negativo. Questo dato conferma l'efficacia della metodologia diagnostica utilizzata. Il dato più interessante è il numero di eventi cardiaci maggiori (morte e IMA) rispetto ai minori (angina spontanea e da sforzo) che è risultato significativamente minore nei soggetti positivi allo screening che avevano avuto un follow up cardiologico. Questo dato è suggestivo dell'efficacia di una diagnosi preclinica di coronaropatia ischemica. Questa seconda conclusione non è tuttavia provata, ma solo suggestiva in quanto non vi è una popolazione di controllo.

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

Suggerendo che una diagnosi preclinica di coronaropatia ischemica possa essere utile nel prevenire eventi cardiaci maggiori in diabetici di tipo 2 di media età.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Effettuare studi randomizzati che valutino con metodologia inoppugnabile l'efficacia della diagnosi preclinica di coronaropatia ischemica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

È possibile pensare che, soprattutto in diabetici ad alto rischio cardiovascolare, uno screening per la diagnosi preclinica di cardiopatia ischemica possa essere efficace nell'individuare soggetti con ischemia miocardica non nota su cui impostare un trattamento cardiologico.

LIVELLI CIRCOLANTI DI MCP-1 E NEFROPATIA DIABETICA INCIPIENTE IN ADOLESCENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 1

F Chiarelli, F Cipollone, A Mohn, M Marini, A Iezzi, M Fazio, S Tumini, D De Cesare, M Pomilio, SD Pierdomenico, M Di Gioacchino, F Cuccurullo, A Mezzetti

Clinica Pediatrica e Patologia Medica, Università di Chieti

Diabetes Care 25: 1829-1834, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Valutare il ruolo di una chemochina, l'MCP-1 nella patogenesi della nefropatia diabetica in giovani pazienti con diabete mellito di tipo 1.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Non vi erano studi su questo argomento. Vi era evidenza che MCP-1 era aumentato in pazienti con aterosclerosi.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'MCP-1 era significativamente aumentato in ragazzi con microalbuminuria persistente rispetto a ragazzi normoalbuminurici e a controlli normali. I livelli plasmatici di MCP-1 erano correlati con l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) e con alcuni marker di stress ossidativi (FPLP, MDA). I livelli plasmatici di vitamina E erano aumentati. La somministrazione di vitamina E (1200 mg/die) induceva una significativa riduzione dei livelli plasmatici di MCP-1.

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

Hanno confermato che la nefropatia diabetica è determinata da una attivazione citochinica e chemochinica (quindi, almeno in parte, è un processo infiammatorio) e che tale attivazione è modulabile con vitamina E.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Studiare altri marker citochinici (IL-6, CD40L ecc.) in ragazzi con nefropatia diabetica. Valutare se la somministrazione cronica di alte dosi di vitamina E può cambiare la storia naturale della nefropatia diabetica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Attualmente no, ma se in futuro studi confermeranno tali risultati sarà possibile utilizzare il trattamento con vitamina E o altri antiossidanti in ragazzi con diabete mellito di tipo 1.

ABNORMALITIES OF GLUCOSE
METABOLISM IN PATIENTS WITH EARLY
RENAL FAILURE

L Sechi, C Catena, L Zingaro,
A Melis, S De Marchi

Centro Ipertensione, Clinica
Medica, Università di Udine

Diabetes 51: 1226-1232, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo studio è stato disegnato per indagare a quale stadio di insufficienza renale si manifestino le anomalie del metabolismo glicidico comunemente presenti nei pazienti con insufficienza renale in fase terminale e se queste anomalie si associno con un'aumentata prevalenza di eventi cardiovascolari. A questo scopo sono stati reclutati pazienti con ipertensione essenziale e vario grado di compromissione della funzione renale.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Era nota l'esistenza di una serie di anomalie del metabolismo glicidico, come l'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza, riscontrate nei pazienti con insufficienza renale avanzata o in trattamento sostitutivo dialitico. Queste anomalie possono contribuire alla elevata incidenza di eventi cardiovascolari presente in questi pazienti. Solo pochi studi avevano preso in esame il metabolismo glicidico in pazienti con fasi iniziali della malattia renale e questi studi avevano grossi limiti legati alla estrema esiguità delle casistiche, alla inclusione di pazienti con obesità o alla presenza di trattamenti potenzialmente interferenti con il metabolismo glicidico.

Sintesi dei risultati ottenuti

Tra i 321 pazienti ipertesi essenziali non trattati reclutati nello studio, 116 avevano una insufficienza renale causata dalla angionefrosclerosi ipertensiva e una clearance della creatinina inferiore a $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ di superficie corporea. L'analisi dei pazienti con gradi differenti di insufficienza renale dimostrava la presenza di una maggiore risposta glicemica e insulinemica dopo carico orale di glucosio, nonché di un ridotto rapporto glucosio/insulina a digiuno e di una ridotta sensibilità all'insulina dimostrata col clamp iperinsulinemico solo nei pazienti in cui la clearance della creatinina era inferiore a $50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. La prevalenza di eventi cardiovascolari di origine aterosclerotica era significativamente maggiore nei pazienti con ridotta funzione renale ancorché in fase iniziale, ma questa relazione era indipendente dalla presenza di un alterato metabolismo glicidico.

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

Lo studio indica che il metabolismo glicidico e nella fattispecie la sensibilità all'insulina rimane inalterata nelle fasi iniziali dell'insufficienza renale e pertanto non dovrebbe contribuire all'incidenza di eventi cardiovascolari in questi pazienti. Solo quando il filtrato glomerulare cala al di sotto di $50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ compare l'insulino-resistenza con iperinsulinemia.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Essendo lo studio trasversale l'informazione da esso fornita dovrà essere corroborata dall'osservazione longitudinale dei pazienti in cui non è stato rilevato danno cardiovascolare, valutandone l'eventuale comparsa in relazione a modificazioni della funzione renale e dei parametri del metabolismo glicidico.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il nostro studio indica che finché la filtrazione glomerulare non scende al di sotto dei $50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, almeno nei pazienti con angionefrosclerosi, non vi sono alterazioni del metabolismo dei glicidi che possano contribuire al rischio cardiovascolare. In questi pazienti questo rischio è comunque aumentato e pertanto l'attenzione andrà posta su altri fattori che in questo contesto possono avere maggior rilievo nel prodursi del danno cardiovascolare.

CONCOMITANCE OF DIABETIC RETINOPATHY AND PROTEINURIA ACCELERATES THE RATE OF DECLINE OF KIDNEY FUNCTION IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

R Trevisan, M Vedovato,
C Mazzon, A Coracina, E Iori,
A Tiengo, S Del Prato

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale, Università di
Padova

Diabetes Care 25: 2026-2031,
2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare se la progressione del danno renale nei pazienti diabetici di tipo 2 con proteinuria clinica fosse influenzata dalla concomitante presenza di retinopatia diabetica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La presenza di proteinuria nel paziente diabetico di tipo 2 è frequente nel diabete di tipo 2 anche in assenza di retinopatia diabetica. Dati epidemiologici dimostrano che circa il 30% dei pazienti di tipo 2 con proteinuria sono privi di lesioni retiniche. Non è chiaro se la prognosi renale di questi pazienti sia simile a quelli contemporaneamente affetti da retinopatia diabetica.

Sintesi dei risultati ottenuti

Sono stati seguiti prospetticamente 38 diabetici di tipo 2 proteinurici con retinopatia diabetica e 27 senza retinopatia per un periodo medio di 6 anni. Il principale obiettivo dello studio è stato la valutazione della velocità di declino della filtrazione glomerulare, che è stata valutata annualmente mediante tecnica isotopica. Anche se al reclutamento controllo metabolico, pressorio e lipidico erano simili nei due gruppi, i pazienti con retinopatia hanno dimostrato una progressione del danno renale significativamente più accentuata (la caduta della velocità di filtrazione glomerulare era tre volte maggiore nei retinopatici) rispetto ai pazienti senza retinopatia. Inoltre durante il periodo di follow up la proteinuria è aumentata nei diabetici con retinopatia, mentre è rimasta invariata nei diabetici senza retinopatia. Infine abbiamo registrato un significativo aumento della mortalità cardiovascolare nei diabetici con retinopatia rispetto a quelli senza.

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

I nostri risultati per la prima volta dimostrano che l'assenza della retinopatia diabetica in un paziente con proteinuria clinica è associata a una migliore prognosi renale e cardiovascolare, indipendentemente dai livelli pressori e dal grado di controllo metabolico. Appare evidente che la concomitanza di retinopatia e nefropatia costituisce al contrario una condizione ad alto rischio che deve essere perciò trattata in modo precoce e aggressivo.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Rimane da stabilire le precise cause che determinano una migliore prognosi nel paziente diabetico di tipo 2 senza proteinuria. In particolare studi di istologia renale potrebbero chiarire quanti di questi pazienti proteinurici presentino una reale nefropatia diabetica e quanti una patologia renale di altra origine.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Certamente lo screening per la retinopatia diabetica diventa ancora più importante non solo nell'individuazione della complicanza oculare, ma anche nell'identificazione dei soggetti proteinurici a maggior rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale terminale e di mortalità cardiovascolare. Inoltre evidenzia la necessità di arruolare in studi diretti alla individuazione delle terapie più adeguate alla prevenzione del danno renale pazienti con retinopatia diabetica concomitante. Quelli senza retinopatia, essendo pazienti con modesta progressione nel tempo del danno renale, potrebbero portare a una sottostima del reale beneficio di farmaci atti alla riduzione della progressione della nefropatia.