Il Giornale di AMD 2010;13:136-140

Subito News

Aterosclerosi coronarica e compenso glicemico: agire "subito"

A cura di Giacoma Di Vieste
e Antonino Di Benedetto
Dipartimento di Medicina Interna, AOU
G. Martino adibenedetto@unime.it

Lo studio "Glycaemic status influences the nature and severity of coronary artery disease" pubblicato online su Diabetologia del 14 Gennaio 2010 a cura di C. Berry et al. ha l'obiettivo di valutare la severità e la progressione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con alterata glicemia a digiuno (IFG).

Lo studio evidenzia come in una casistica di 426 pazienti (53% normoglicemici, 28% con IFG e 19% diabetici), la glicemia a digiuno e, ancor di più, l'HbA1c correlano con le dimensioni della placca, la progressione dell' aterosclerosi ed il rimodellamento coronarico nel tempo.

È noto che individui con IFG hanno un rischio cardiovascolare aumentato, ma in questa categoria di pazienti non è stata mai valutata la severità e la progressione dell'aterosclerosi coronarica.

Lo studio angiografico è il metodo standard per la valutazione della CAD (CoronaryArteryDisease), ma è limitato nel valutare la distribuzione e l'estensione di tale patologia. Infatti l'angiografia mostra il lume vasale come una silhouette, una prospettiva che non può da sola rappresentare la complessa natura eccentrica della coronaropatia.

Invece, la metodica utilizzata in questo studio, l'ultrasonografia intravascolare (IVUS), è una tecnica in grado di fornire immagini tomografiche delle strutture vascolari, di rappresentare direttamente l'area luminale, l'architettura della parete ed i suoi componenti. Inoltre, fornisce informazioni qualitative per ciò che concerne il rischio di progressione ed instabilizzazione della placca stessa. Ad oggi gli studi che hanno valutato con l'ausilio IVUS i rapporti fra glicemia e CAD hanno una limitata casistica, mancano di immagini seriate e non prevedono un gruppo di controllo di pazienti non diabetici.

Scopo dello studio è stato quello di definire le caratteristiche della CAD in soggetti con IFG, diabete mellito o normotolleranza glucidica, effettuando un'analisi retrospettiva dei partecipanti ad un trial clinico che si erano sottoposti a seriate misurazioni con IVUS. Gli autori hanno ipotizzato che potesse esistere una relazione graduale fra lo stato glicemico, la severità dell'ateroma ed il rimodellamento coronarico. I pazienti facevano parte del trial A-PLUS, uno studio clinico multicentrico, randomizzato e controllato, atto a valutare l'efficacia di Avasimibe (inibitore dell'enzima ACAT:acylcoA:colesterolaciltrasferasi) sulla progressione delle placche aterosclerotiche coronariche, valutata mediante ultrasonografia intravasale. Sono stati reclutati in 25 centri 525 pazienti che hanno eseguito una ultrasonografia intravasale all'ingresso nello studio. Fra questi, 426 hanno ripetuto l'esame ed hanno effettuato una valutazione del metabolismo glucidico mediante dosaggio di HbA1c e glicemia a digiuno. I pazienti con diabete mellito, IFG o normotolleranza glucidica erano distribuiti in modo equo tra i gruppi di trattamento.

Gli endpoint ultrasonografici erano: 1) volume della placca, volume del lume vasale, volume totale del vaso, volume in percentuale dell' ateroma al basale ed al follow-up;2) le variazioni di questi parametri nel tempo

Risultati. 1) Dalla valutazione ottenuta, è stato rilevato che la percentuale massima dell'area dell'ateroma ed il volume della placca erano maggiori nei soggetti diabetici, sia al basale che al follow -up, rispetto ai soggetti normoglicemici o con alterata glicemia a digiuno.

2) L'area minima del lume, che costituisce un indice di rimodellamento vasale, era più ristretta nei soggetti diabetici e correlava, oltre che con il diabete, anche con il sesso femminile e con la terapia antipertensiva praticata.

3) Sia la glicemia a digiuno che l' HbA1c correlavano positivamente in tutti i gruppi di pazienti con la massima percentuale di area dell'ateroma, con l'area media della placca, con il volume percentuale dell'ateroma e negativamente, sia al basale che al follow-up, con l'area minima del lume.

4) Il cambiamento dell'area media della placca correlava con le variazioni dell'area del lume nei soggetti normoglicemici ed in quelli con IFG, ma non nei pazienti diabetici. Tale meccanismo era influenzato dalla severità della percentuale dell'ateroma, a sua volta dipendente dallo sta-

to glicemico. Nei soggetti diabetici, essendo già presente al basale una placca di volume aumentato, viene a perdersi la relazione tra estensione della placca ed area del lume; inoltre il meccanismo protettivo di rimodellamento vascolare non è efficace, a causa probabilmente di una aumentata fibrosi extracellulare.

Conclusioni

Fino ad oggi gli studi che hanno valutato i rapporti fra livelli glicemici e CAD presentavano molti limiti, non fornendo esami seriati o non prevedendo un gruppo di controllo di pazienti non diabetici.

Questo è il primo studio in grado di fornire informazioni ultrasonografiche sul volume e sulla progressione dell'ateroma coronarico in pazienti con IFG.

Lo studio evidenzia una stretta correlazione tra glicemia a digiuno (e l'HbA1c) e dimensioni della placca, progressione dell'aterosclerosi e rimodellamento coronarico nel tempo, valutati mediante metodica IVUS. Questi risultati dimostrano come una precoce diagnosi di diabete mellito ed IFG ed un tempestivo intervento terapeutico possano essere fondamentali per prevenire lo sviluppo e la progressione della patologia coronarica.

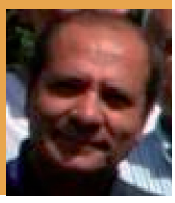
Messaggio chiave. Per attenuare la progressione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con IFG occorre agire SUBITO!

BIBLIOGRAFIA

1. Glycaemic status influences the nature and severity of coronary artery disease. Berry C, Noble S, Grégoire JC, Ibrahim R, Levesque S, Lavoie MA, L'Allier PL e Tardif JC. Published online: 14 January 2010 *Diabetologia*

Intervento tempestivo per preservare la funzione beta cellulare

A cura di Giacoma Di Vieste
e Antonino Di Benedetto
Dipartimento di Medicina Interna, AOU
G. Martino adibenedetto@unime.it



Lo studio pubblicato sul "Journal of Molecular Endocrinology" (Maggio 2010) a cura di Dubois et al. "Glucose inhibts angiogenesis of isolated human pancreatic islets" si basa sull'ipotesi che elevate concentrazioni di glucosio possano alterare diversi fattori implicati nel processo di angiogenesi delle insule pancreatiche, così da contribuire all'esaurimento funzionale delle beta cellule. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti di concentrazioni normali o alte di glucosio su cellule endoteliali insulari e su beta cellule.

L'importante network di capillari sanguigni che circonda le isole di Langerhans è una componente fondamentale nella regolazione paracrina e negli scambi nutrizionali fra i vari tessuti coinvolti nel metabolismo glucidico, essendo di conseguenza essenziale per la funzione beta cellulare. È noto che nella malattia diabetica la risposta angiogenica all'ischemia differisce a seconda del tessuto considerato: eccessiva in alcuni organi come la retina, difettosa in altri come il miocardio. Tale meccanismo risulta controllato da diversi fattori pro- o anti- angiogenici strettamente coordinati fra loro. Diverse evidenze hanno suggerito che nel diabete mellito tipo 2 ci possa essere un'alterazione del processo di angiogenesi che coinvolga anche il pancreas endocrino.

Allo scopo di valutare gli effetti del glucosio sulle cellule endoteliali insulari e sulle beta cellule sono state studiate insule pancreatiche umane provenienti da otto distinti donatori, poste in coltura per 96 ore in presenza di concentrazioni di glucosio fisiologiche (99 mg/dl) o elevate (300 mg/dl). Tale modello risulta interessante per lo studio in vitro dell'angiogenesi insulare: l'isolamento delle insule pancreatiche tramite digestione enzimatica distrugge le connessioni vascolari insulari ed il network microvascolare; sono necessarie adeguate condizioni colturali e fattori di crescita per ricostituire tale sistema. Dal campione in coltura è stata effettuata l'estrazione dell'mRNA e la quantificazione delle proteine prodotte, focalizzando l'interesse sull'espressione del gene del Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) e dei geni che codificano per proteine che interferiscono con il legame del VEGF-A con il suo recettore VEGFR2, quali la trombospondina 1 (TSP1) e l'inibitore tissutale della metallo proteinasi 3 (TIMP3). Sono stati studiati i diversi componenti del sistema renina- angiotensina locale, importante regolatore della struttura e funzione insulare attraverso la regolazione del flusso sanguigno, come l'angiotensinogeno (AGT), il recettore 1 dell'angiotensina (AT1R) e l'enzima di conversione dell' angiotensina (ACE) valutandone l'espressione genica.

Risultati. 1) Per valutare se il glucosio avesse la capacità di modulare il numero di cellule endoteliali sono stati effettuati studi di immunofluorescenza indiretta che hanno dimostrato una forte riduzione delle cellule CD31+ (in rosso) nel campione incubato ad elevate concentrazioni di glucosio (Figura 1B).

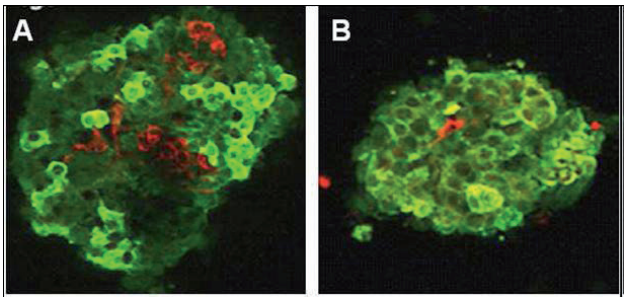


Figura 1.

2) Nello stesso campione, è stato osservato una ridotta espressione del gene che codifica per il VEGF-A (20%, p=0.05) ed un' aumentata espressione del gene per il TSP (17%, p=0.04) e AGT (37%, p=0.01). L'espressione degli altri geni esaminati non risultava statisticamente differente paragonando i due campioni in esame.

3) È stata effettuata l'analisi del proteoma delle cellule in coltura, che ha evidenziato come l'esposizione ad alte concentrazioni di glucosio alteri i livelli di molteplici proteine pro-angiogeniche e incrementi l'espressione di diversi fattori anti- angiogeneci, in linea con l'analisi sull'espressione genica (Tabella 1). In aggiunta si è osservata una riduzione