

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 inhibits 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 isole 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 con-

sequenza 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 isole 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 isole 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 trombospodina 1 (TSP1) e l'inibitore tissutale della metalloproteinasi 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).

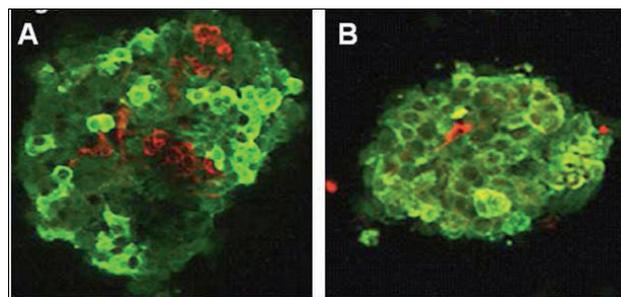


Figura 1.

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- angiogenici, in linea con l'analisi sull'espressione genica (Tabella 1). In aggiunta si è osservata una riduzione

dell'espressione di proteine coinvolte nel mantenimento dell'integrità della matrice cellulare (MMP-9, MCP1).

Tabella 1. Regolazione dell'espressione dei fattori di crescita pro e anti- angiogenici espressi da cellule insulari umane poste in coltura ad elevate (300 mg/dl) concentrazioni di glucosio. I risultati sono espressi in % rispetto al gruppo di controllo posto in coltura a 99 mg/dl di glucosio.

Significatività statistica: * p<0.05 ** p<0.01

Fattori pro-angiogenici	Riduzione in %	Fattori pro-angiogenici	Incremento in %
FGF-4	41±17**	Endoglin	31±40*
HGF	21±17*	Endostatin	63±41*
MCP-1	21±22*	IGFBP-1	63±24**
MMP-9	18±18*	Maspin	98±64*
Prolactin	25±16**	TSP-1	70±66*
VEGF	42±20**	Vasohibin	38±43**

Conclusioni. Questo studio dimostra come l'esposizione ad elevate concentrazioni di glucosio alteri il processo di angiogenesi del pancreas, deprimendo la produzione di fattori di crescita pro- angiogenici e stimolando quella di fattori anti- angiogenici. Ne risulta una riduzione del numero di cellule endoteliali ed un'alterazione del network microvascolare, indispensabile per il mantenimento della citoarchitettura e della ottimale funzione insulare. A lungo termine, dunque, l'iperglicemia cronica, agendo tramite i meccanismi sopra citati, potrebbe esacerbare l'esaurimento funzionale delle beta cellule.

Al fine di preservare nel tempo il sistema microvascolare insulare e la funzione beta cellulare residua occorre identificare precocemente condizioni di iperglicemia cronica ed instaurare tempestivamente una terapia adeguata che punti al raggiungimento di target glicemici ottimali fin dalle prime fasi della malattia.

Messaggio chiave. Per preservare nel tempo la citoarchitettura e la funzione beta cellulare occorre agire SUBITO!

BIBLIOGRAFIA

1. Dubois S, Madec AM, Mesnier A, Armanet M, Chikh K, Berney T, Thivolet C. Glucose inhibits angiogenesis of isolated human pancreatic islets. *J Mol Endocrinol.* 2010 May 26.

Adolescents", pubblicato su *Diabetes* 59 - maggio 2010, esamina la differenza della persistenza degli effetti benefici della terapia insulinica intensiva, tra adulti e adolescenti, in un follow-up a 10 anni dal termine del DCCT.

Infatti il DCCT/EDIC ha dimostrato chiaramente come i pazienti trattati con terapia intensiva per un periodo medio di 6,5 anni, che ottenevano una rapida e duratura riduzione dell'HbA1c il più vicino possibile a valori normali, presentassero una marcata riduzione di insorgenza e progressione di retinopatia (RD) e di microalbuminuria, sia nella coorte dei 1055 (18-39 anni) partecipanti adulti, sia in quella dei 156 adolescenti (13-17 anni).

Il disegno ed il metodo del DCCT, trial multicentrico randomizzato e controllato, in breve, confrontava la comparsa e la progressione delle complicanze nei soggetti affetti da diabete tipo 1 (T1D) randomizzati in due gruppi, uno in terapia intensiva (IT) e l'altro in terapia convenzionale (CON).

Nel 1994, 1375 soggetti che avevano partecipato al DCCT venivano arruolati nell'EDIC Study, uno studio di follow-up osservazionale del DCCT. Annualmente veniva valutata la comparsa o lo stato della nefropatia con misurazione della creatinina serica con raccolta delle urine per 4 ore per la determinazione della percentuale di escrezione di albumina, la creatinina clearance ed il profilo lipidico.

Venivano inoltre somministrati questionari per la raccolta della storia clinica, veniva effettuata una visita medica standardizzata, un ECG, e valutata la neuropatia periferica; veniva, inoltre, eseguita, una oftalmoscopia per l'intera coorte al baseline, dopo 4 e 10 anni. Dei 1375 soggetti disponibili alla fine del DCCT (175 adolescenti), furono esaminati per la valutazione della retinopatia 1208 (170 adolescenti) a 4 anni e, 1211 (156 adolescenti) a 10 anni.

Risultati: i livelli medi di HbA1c risultavano significativamente più bassi nel gruppo trattato con IT rispetto al gruppo in CON sia negli adulti che negli adolescenti, nonostante che, al termine del DCCT, gli adolescenti (8.1 IT; 9.7 CON) presentassero livelli di HbA1c medi più elevati rispetto agli adulti (7.2 IT; 8.1 CON) sia nel gruppo in IT che nel gruppo in CON (p<0.001). Durante il follow-up dell'EDIC study i valori medi dell'HbA1c risultavano simili sia tra gli adulti e gli adolescenti che tra i gruppi in IT e CON (p>0.05).

Nonostante valori simili di HbA1c nei gruppi in IT e CON risultava una prevalenza significativamente più bassa di retinopatia dalla fine del DCCT al follow-up a 4 anni dello studio EDIC sia per il gruppo in IT sia per quello in CON: ciò è ascrivibile probabilmente alla cosiddetta "memoria metabolica". Tali effetti positivi continuavano ad essere osservati anche al follow-up a 10 anni nella coorte dei partecipanti adulti con una prevalenza di retinopatia diabetica del 22% negli adulti in IT e del 41% in quelli in CON con una riduzione del 57% in IT vs CON (p<0.0001). Questo dato risultava comunque inferiore rispetto a quello valutato a 4 anni in cui la riduzione della prevalenza di RD risultava del 72% nel gruppo in IT rispetto a quello in CON.

Nel gruppo degli adolescenti invece, si evidenziava rispetto al termine del DCCT, una progressione della retinopatia diabetica sia nel gruppo IT che CON, più elevata del 23% nel follow-up a 4 anni, e del 40% al follow-up a 10 anni. Il modello statistico utilizzato nello studio, dimostra chiaramente come per il 79% le differenze della memoria metabolica tra adulti e adolescenti (p=0.0385) sono attribuibili a differenti livelli di HbA1c (rispettivamente di 8.1 vs 8.9, valori combinati per IT e CON) negli adulti vs adolescenti, e l'86% è attribuibile alla differenza della media di valori di HbA1c tra il DCCT e l'EDIC (rispettivamente di

Trattamento insulinico intensivo nel DM tipo 1? Meglio SUBITO!

A cura di Gennaro Clemente
Istituto di Scienze dell'Alimentazione del CNR - IRPPS - Avellino
gennato.clemente@cnr.it



Lo studio condotto da Neil H. White, WanjieSun, Patricia A. Cleary et Al. dal titolo "Effect of Prior Intensive Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus on 10-year Progression of Retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and