

Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

Articoli selezionati e commentati:

Il Diabete n. 3/Settembre 2011

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

Articolo n. 1

Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation.

L'incremento della tensione di ossigeno nel tessuto adiposo di soggetti obesi rispetto a soggetti magri si accompagna a insulino-resistenza, alterazioni della capillarizzazione del tessuto adiposo e infiammazione.

Circulation 124: 67–76, 2011.

Goossens GH, Bizzarri A, Venteclef N, Essers Y, Cleutjens JP, Konings E, Jocken JW, Cajlakovic M, Ribitsch V, Clément K, Blaak EE.

Riassunto

Background. La disfunzione del tessuto adiposo presente nell'obesità contribuisce all'infiammazione cronica di basso grado che predispone all'insorgenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) e delle malattie cardiovascolari. Recenti studi condotti in vitro suggeriscono che il tessuto adiposo è responsabile dell'infiammazione. È stato ipotizzato che il basso flusso di sangue nel tessuto adiposo (ATBF: adipose tissue blood flow) regoli la tensione parziale di ossigeno del tessuto stesso (ATPO₂: AT oxygen partial pressure), determinando infiammazione e insulino-resistenza.

Metodi e risultati. È stato sviluppato un metodo di misurazione optochimico per il monitoraggio continuo della ATPO₂. L'effetto delle alterazioni dell'ATBF sull'ATPO₂ è stato indagato in soggetti sia magri sia obesi mediante vari approcci farmacologici e fisiologici. La somministrazione locale di angiotensina II (vasocostrittore) nel tessuto adiposo sottocutaneo addominale riduceva l'ATBF e l'ATPO₂, mentre l'infusione di isoprenalina (vasodilatatore) evocava effetti opposti. L'ingestione di una soluzione glucosata aumentava l'ATBF e l'ATPO₂ in soggetti magri, ma in quelli obesi queste risposte erano attenuate. L'ATPO₂ era più alta (iperossia) in soggetti obesi, nonostante il più

basso ATBF, probabilmente a causa del minore consumo di ossigeno nel tessuto adiposo. Questo si accompagnava a insulino-resistenza, minore capillarizzazione, minore espressione di geni che codificano per proteine coinvolte nella funzione e nella biogenesi mitocondriale e a più alta espressione di geni marcatori di infiltrazione macrofagica e infiammazione.

Conclusioni. *Questi risultati dimostrano che l'ATBF è un importante regolatore dell'ATPO₂. Tuttavia, i soggetti obesi mostrano iperossia a livello del tessuto adiposo, nonostante il più basso ATBF. Questi risultati potrebbero essere spiegati dal minore consumo di ossigeno nel tessuto adiposo che si accompagna a insulino-resistenza, alterata capillarizzazione e a più alta espressione genica di marcatori tipici delle cellule dell'infiammazione.*

Commento

La disfunzione del tessuto adiposo (AT) è coinvolta nello sviluppo delle malattie cardiovascolari, della steatosi epatica e del DMT2. Recenti studi suggeriscono che l'ipossia del tessuto adiposo che compare in presenza di obesità può aggravare l'infiammazione a livello tissutale. In questo studio è stato dimostrato che l'ATBF è un importante regolatore dell'ATPO₂ nell'uomo. Tuttavia, l'insulino-resistenza presente nei soggetti obesi si associa a una più alta ATPO₂ (e quindi a una condizione di iperossia) e a un minore ATBF nel tessuto addominale sottocutaneo. Questa situazione potrebbe essere spiegata dal minore consumo di ossigeno da parte di questo tessuto nell'obesità. L'iperossia del tessuto adiposo addominale sottocutaneo nei soggetti obesi si accompagna a insulino-resistenza, minore capillarizzazione dell'AT, minore espressione dei geni che codificano per le proteine della biogenesi e della funzione mitocondriale e a una maggiore espressione di geni marcatori dell'infiammazione. Gli Autori di questo studio hanno sviluppato e validato un misuratore optochimico per il monitoraggio continuo della ATPO₂ *in vivo* nell'uomo che utilizza la microdialisi. Hanno dimostrato che, a seguito della somministrazione locale nel tessuto adiposo addominale sottocutaneo di un vasocostrittore, l'ATBF e l'ATPO₂ si riducono, mentre l'infusione di un vasodilatatore induce effetti opposti. In lavori precedenti era stato dimostrato che sia l'ATBF a digiuno sia l'incremento dell'ATBF dopo assunzione di glucosio erano ridotti nei soggetti obesi insulino-resistenti e diabetici tipo 2.

La stretta correlazione tra gli incrementi dell'ATBF e dell'ATPO₂ in fase post-prandiale suggerisce che è l'ATBF a determinare le variazioni post-prandiali dell'ATPO₂. Inaspettatamente, però, nonostante il basso ATBF, l'ATPO₂ era significativamente più elevata nei soggetti obesi, sebbene i valori di ATPO₂ mostrassero una considerevole sovrapposizione tra i due gruppi. Questo è in contrasto con studi precedenti che dimostravano livelli più bassi di ATPO₂ nei soggetti obesi. La discrepanza potrebbe essere in parte spiegata dall'eterogeneità della popolazione in studio (per età, etnia, sesso e presenza di DMT2). Inoltre, è importante ricordare che in tutti questi studi l'ATPO₂ è stata misurata in un solo sito e non si può escludere che aree ipossiche siano presenti in altre aree del tessuto adiposo dei soggetti obesi. Questi risultati mettono quindi in discussione il concetto che l'ipossia causa l'infiammazione del tessuto adiposo in presenza di obesità.

Gli Autori di questo lavoro si sono quindi chiesti se il minore consumo di ossigeno potesse essere responsabile dell'iperossia presente a livello del tessuto adiposo dei soggetti obesi. In effetti, la morfologia mitocondriale è risultata alterata, come anche la biogenesi e la massa mitocondriale. Inoltre, in modelli sperimentali animali il consumo di ossigeno è stato più basso sia nel tessuto adiposo bianco sia in quello bruno. I dati sperimentali sulla bioenergetica e sulla capacità ossidativa degli adipociti umani sono piuttosto limitati. In precedenti studi condotti in soggetti obesi è stato dimostrato che il consumo di ossigeno per adipocita è maggiore ma il consumo di ossigeno per grammo di tessuto adiposo è minore rispetto alla condizione normopeso. I risultati di questo lavoro confermano e arricchiscono gli studi precedenti. Pertanto, il minore consumo mitocondriale di ossigeno potrebbe spiegare l'iperossia del tessuto adiposo nell'obesità umana e questo potrebbe a sua volta contribuire a ridurre l'espressione di PGC-1 α (un fattore trascrizionale che regola la funzione mitocondriale) nel tessuto stesso perché è noto che la privazione di ossigeno induce l'espressione di PGC-1 α in vari tipi cellulari. Infine, è da rimarcare che l'iperossia tissutale in presenza di obesità si accompagna a insulino-resistenza e aumento dell'espressione genica di proteine dell'infiammazione.

In conclusione, questo lavoro dimostra per la prima volta che l'ATBF è un importante regolatore dell'ATPO₂ nell'uomo e che i soggetti obesi insulino-resistenti mostrano iperossia e non ipossia del tessuto adiposo, nonostante un più basso ATBF, probabilmente come conseguenza del minore consumo di ossigeno. Questo si accompagna a

insulino-resistenza, alterata capillarizzazione del tessuto adiposo e maggiore espressione di marcatori tipici dell'infiammazione. Ulteriori studi chiariranno se tutte le aree del tessuto adiposo degli obesi sono iperossiche e se l'iperossia è causalmente associata alla disfunzione del tessuto adiposo o se è secondaria alla condizione di insulino-resistenza dell'obesità. Strategie farmacologiche finalizzate a incrementare la capacità ossidativa del tessuto adiposo (ad esempio, la modulazione dell'ATBF e/o dell'attività di PGC-1 α) potrebbero essere esplorate come modulatori dell'infiammazione del tessuto adiposo e dell'insulino-resistenza ad essa associata.

Articolo n. 2

Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: A randomised double-blind trial.

La terapia antigenica con il vaccino GAD (decarbossilasi dell'acido glutammico) in pazienti con recente insorgenza di diabete mellito tipo 1: uno studio randomizzato in doppio cieco.

Lancet 378: 319–327, 2011.

Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Marks JB, Monzavi R, Moran A, Orban T, Palmer JP, Raskin P, Rodriguez H, Schatz D, Wilson DM, Krischer JP, Skyler JS; Type 1 Diabetes TrialNet GAD Study Group.

Riassunto

Background. *La decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) è il bersaglio principale della risposta autoimmune che si realizza nel diabete mellito tipo 1 (DMT1). In modelli sperimentali animali di autoimmunità il trattamento con un antigene target è in grado di modulare l'autoimmunità. L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare se l'immunizzazione mediante GAD fosse in grado di preservare la produzione di insulina in pazienti con recente insorgenza di DMT1.*

Metodi. *Pazienti con recente diagnosi di DMT1 (meno di 100 giorni), di età compresa tra 3 e 45 anni, sono stati arruolati in 15 centri tra Stati Uniti e Canada e assegnati in maniera random a ricevere uno dei tre trattamenti:*

- 1. tre iniezioni di 20 μ g di GAD-alum (l'isoforma da 65 kD della GAD in formulazione con l'adiuvante idrossido di alluminio)*
- 2. due iniezioni di 20 μ g di GAD-alum e una iniezione di alum*
- 3. tre iniezioni di alum.*

Le iniezioni venivano praticate sottocute, la prima all'inizio dello studio, la seconda 4 settimane dopo e la terza 8 settimane dopo la seconda iniezione. La randomizzazione era generata dal centro coordinatore TrialNet e lo studio era condotto in doppio cieco. L'outcome primario era l'area sotto la curva (AUC) del C-peptide sierico durante le prime due ore dopo somministrazione di un pasto misto, dopo un anno di immunoterapia rispetto all'inizio dello studio. Tra gli outcomes secondari rientravano invece le variazioni dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) e la dose di insulina assunta. Questo trial è stato registrato con ClinicalTrials.gov, numero NCT00529399.

Risultati. *Sono stati arruolati 145 pazienti: di questi 48 sono stati trattati con GAD-alum, 49 con GAD-alum più alum e 48 solo con alum. A un anno l'AUC media del C-peptide, aggiustata per età, sesso e valori di C-peptide all'inizio dello studio, era 0,412 nmol/L (95% CI 0,349–0,478) nel primo gruppo, 0,382 nmol/L (0,322–0,446) nel secondo gruppo e 0,413 nmol/L (0,351–0,477) nel terzo gruppo. Inoltre, l'HbA_{1c} e la dose di insulina assunta aumentavano gradualmente nel tempo e dopo un anno dalla procedura di modulazione immunologica hanno mostrato valori simili nei tre gruppi. Non sono state evidenziate differenze di rilievo tra i tre bracci anche per quanto riguarda gli eventi avversi e il trattamento è stato generalmente ben tollerato.*

Conclusioni. *L'immunoterapia del DMT1 basata sulla somministrazione di due o tre dosi di GAD somministrate entro tre mesi dalla diagnosi non altera il decorso naturale della malattia. Nonostante l'efficacia della terapia in modelli sperimentali animali, la traslazione di questi risultati nell'uomo rimane ancora deludente.*