


Il dr. Alessandro Rizzi dichiara di NON aver ricevuto
negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da
Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche



CINETICA DEL TROMBOSSANO E ALTRI ASPETTI DELLA FUNZIONALITA' PIASTRINICA NEL DIABETE

RIZZI ALESSANDRO
Università Cattolica del Sacro Cuore
UOS Diabetologia
Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma




La cardiopatia ischemica rappresenta la prima causa di mortalità nei pazienti affetti da Diabete Mellito.

I pazienti con Diabete Mellito hanno un rischio due volte superiore di sviluppare malattie cardiovascolari rispetto ai soggetti non diabetici.

Fattori Protrombotici

- Aumentata coagulabilità
- Alterata Fibrinolisi
- Disfunzione endoteliale
- Ipereattività piastrinica
 - Lo sviluppo di trombi e la loro stabilizzazione sono processi in cui è centrale il ruolo delle piastrine. Pertanto l'iperattivazione piastrinica nel Diabete Mellito acquisisce un'importanza rilevante.



STUDIO DELLA
ATTIVAZIONE PIASTRINICA
ATTRAVERSO L'ANALISI DELLA
CINETICA DEL TROMBOSSANO

Cinetica del Trombossano

- I metaboliti dell'acido arachidonico (AA) sono sintetizzati ex novo dopo attivazione da parte di Trombina, ADP o Collagene.
- L'AA viene trasformato dalle Ciclossigenasi in PGH₂.
- La PGH₂ viene metabolizzata a TXA₂, principale prostanoide piastrinico che amplifica attivazione, stabilizza l'aggregazione e induce vasocostrizione.

Cinetica del Trombossano

- Il Trombossano A₂ viene rapidamente e non-enzimaticamente idrolizzato in mezzo acquoso a Trombossano B₂ (TXB₂);
- Il TXB₂ è una molecola stabile e facilmente dosabile attraverso metodiche immunometriche
- A livello urinario la sintesi di TXA₂ può essere valutata attraverso il dosaggio di 11-deidro-TXB₂ (TXM)

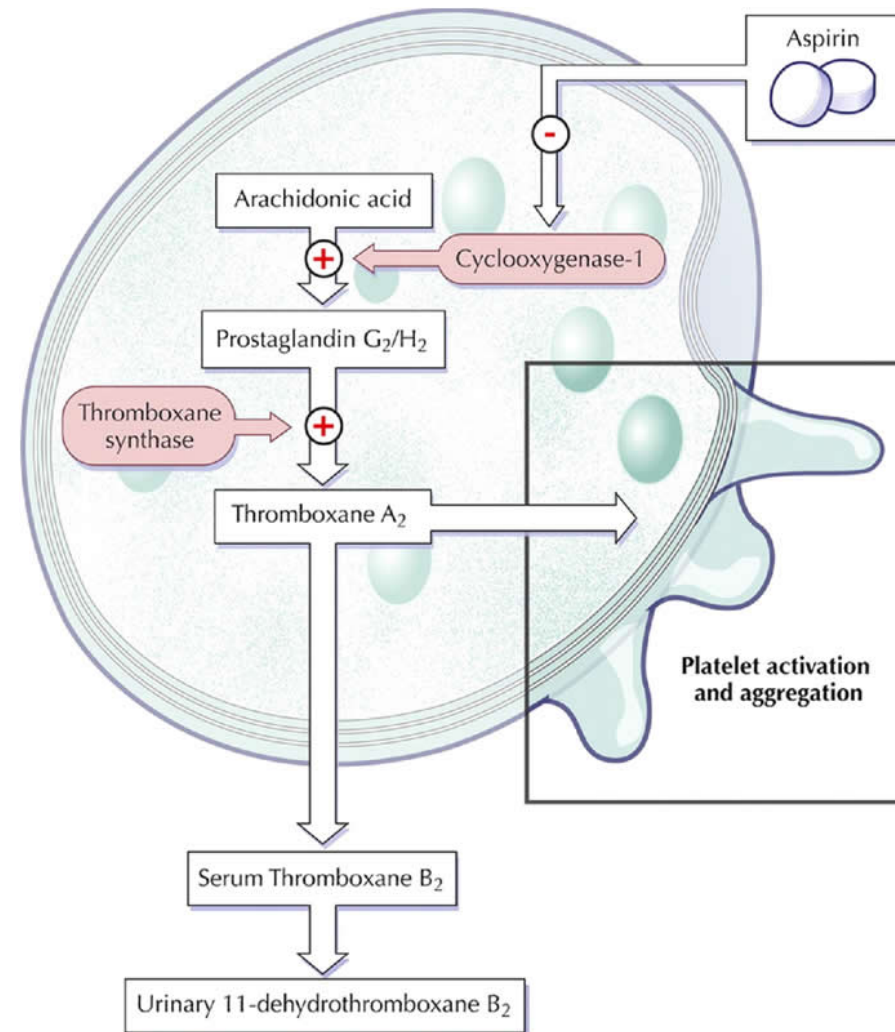
Acido Acetil Salicilico - ASA

L'acido acetil-salicilico agisce inibendo in maniera irreversibile l'attività delle COX-1 e COX-2 .

Acetila irreversibilmente la Ser529 nella COX-1 e Ser516 nella COX-2.

L'inibizione persiste per tutta la vita della Piastrina

La cinetica di recupero del TXA₂ riflette l'immissione in circolo di nuove piastrine



**THROMBOXANE BIOSYNTHESIS AND PLATELET FUNCTION IN TYPE II DIABETES
MELLITUS**

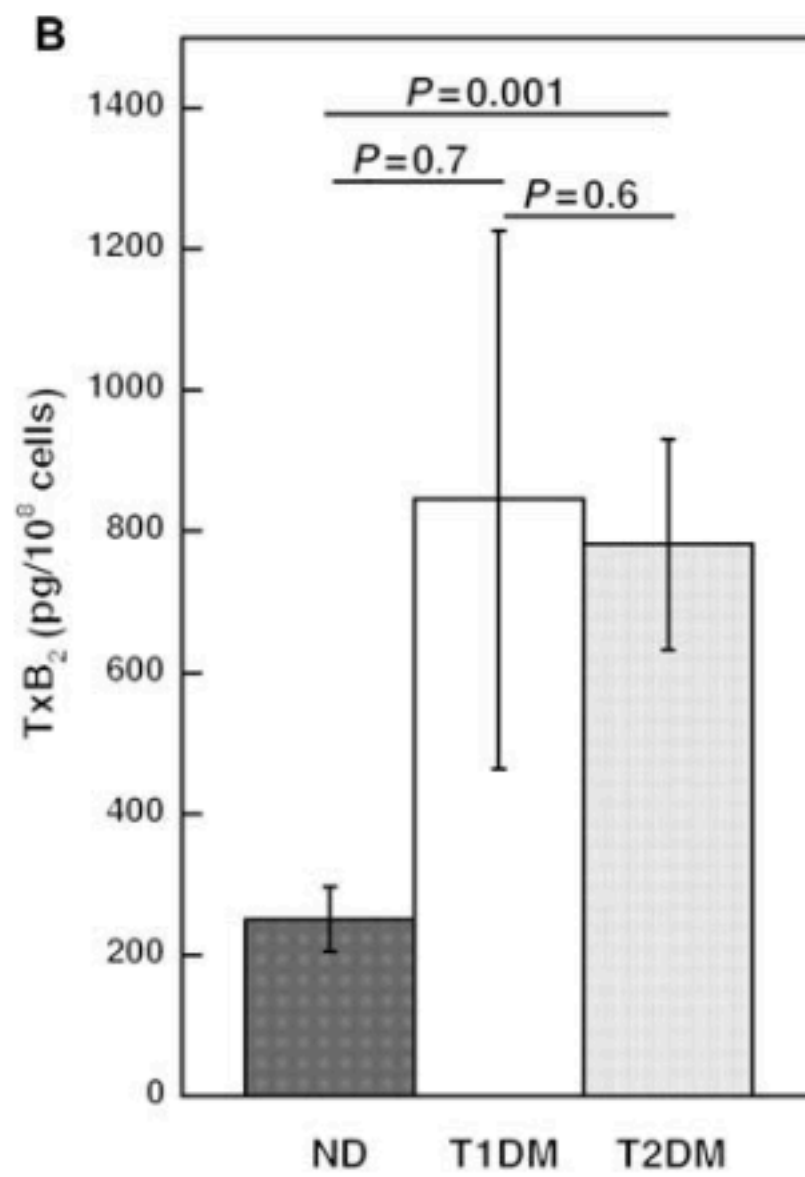
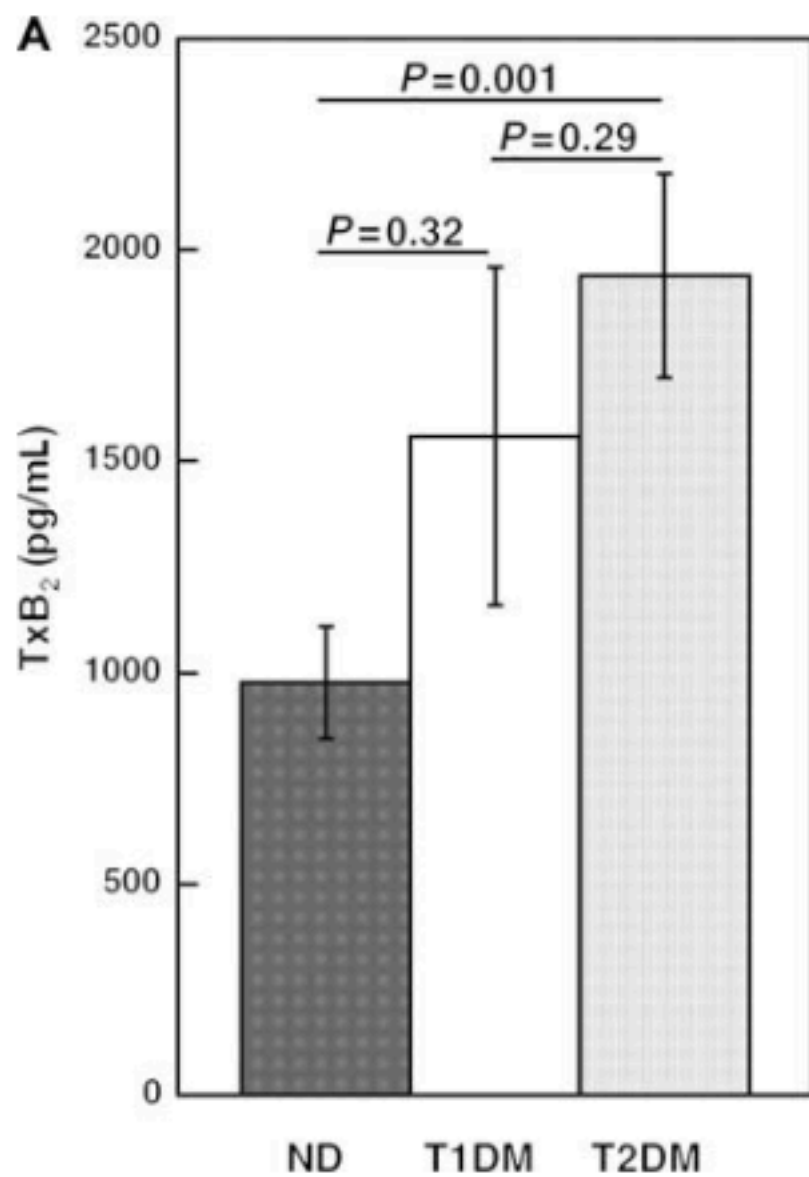
GIOVANNI DAVÌ, M.D., ISABELLA CATALANO, M.D., MAURIZIO AVERNA, M.D.,
ALBERTO NOTARBARTOLO, M.D., ANTONIO STRANO, M.D., GIOVANNI CIABATTONI, M.D.,
AND CARLO PATRONO, M.D.

(N Engl J Med 1990; 322:1769-74.)

**COX-1 sensitivity and thromboxane A₂
production in type 1 and type 2 diabetic patients
under chronic aspirin treatment**

**Fabio M. Pulcinelli^{1*†}, Luigi M. Biasucci^{2†}, Silvia Riondino¹, Simona Giubilato²,
Andrea Leo², Livia Di Renzo¹, Elisabetta Trifirò¹, Teresa Mattiello¹, Dario Pitocco³,
Giovanna Liuzzo², Giovanni Ghirlanda³, and Filippo Crea²**

European Heart Journal (2009) **30**, 1279–1286



“Resistenza” all’ASA

La variabilità di risposta interindividuale alla somministrazione di ASA viene comunemente definita “resistenza”.

Clinicamente può essere definito dal “fallimento terapeutico”

Funzionalmente come una risposta all’ASA inferiore rispetto a quella attesa.

Caratterizzazione della cinetica del recupero della COX-1 piastrinica in pazienti diabetici, confrontandola con pazienti non affetti da DMT2

The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes

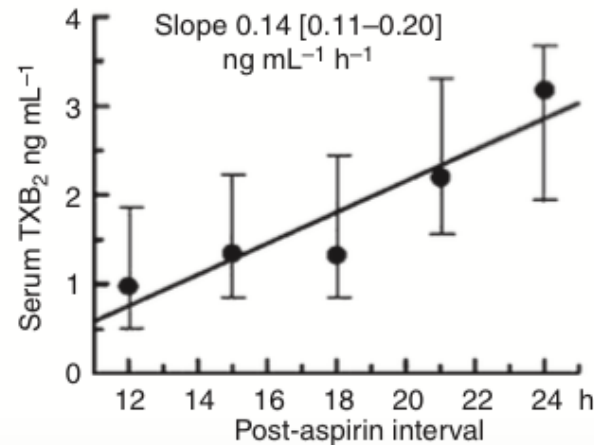
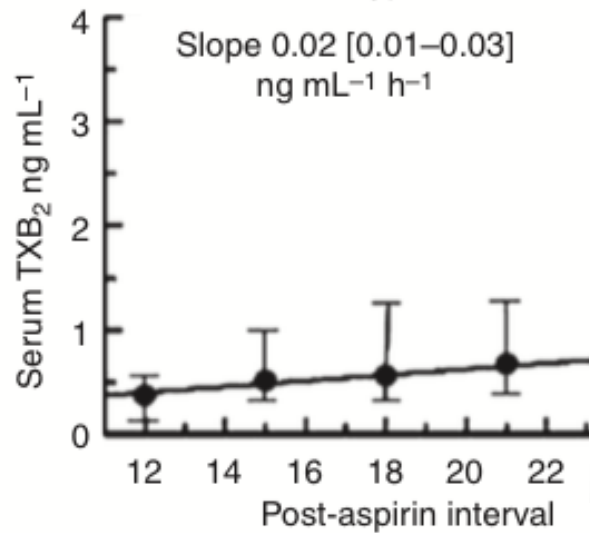
B. ROCCA,*¹ F. SANTILLI,†¹ D. PITOCCHIO,‡¹ L. MUCCI,* G. PETRUCCI,* E. VITACOLONNA,† S. LATTANZIO,† D. MATTOSCIIO,† F. ZACCARDI,‡ R. LIANI,† N. VAZZANA,† A. DEL PONTE,† E. FERRANTE,† F. MARTINI,‡ C. CARDILLO,‡ R. MOROSETTI,¶ M. MIRABELLA,¶ G. GHIRLANDA,‡ G. DAVÌ† and C. PATRONO*

Journal of Thrombosis and Haemostasis, **10**: 1220–1230

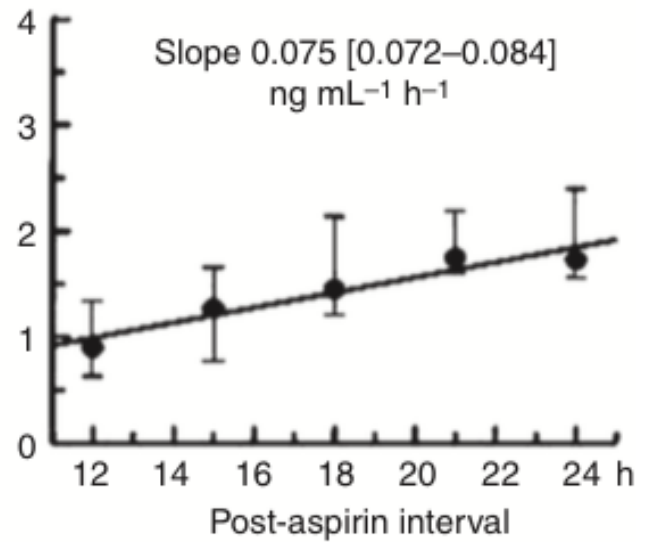
“Resistenza” all’ASA – Fase 1

- Per valutare la cinetica del recupero dell’attività della COX-1 piastrinica sono stati arruolati 100 pazienti affetti da DMT2 e 73 controlli. I soggetti di entrambi i gruppi erano in trattamento cronico con ASA 100 mg/die
- TXB2 è stato dosato 12 ore e 24 ore dall’assunzione dell’ultima dose di ASA.

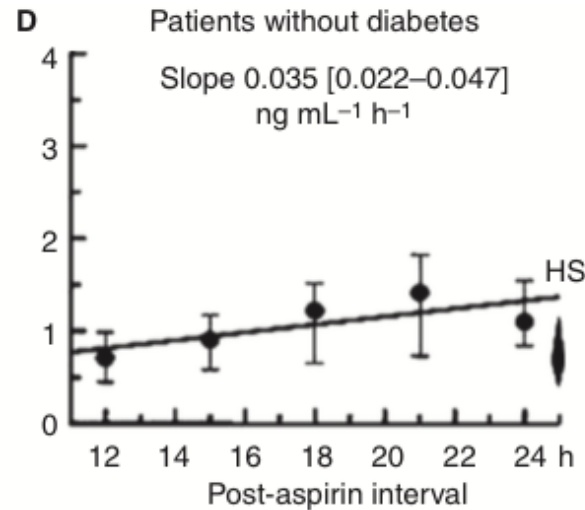
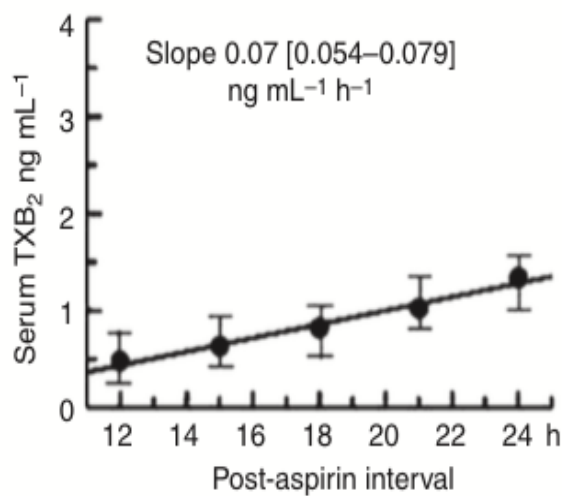
A Patients with type 2 diabetes **C**



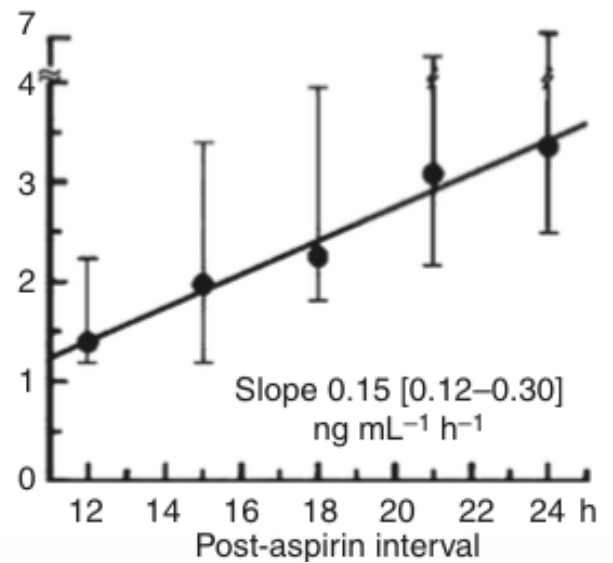
E



B



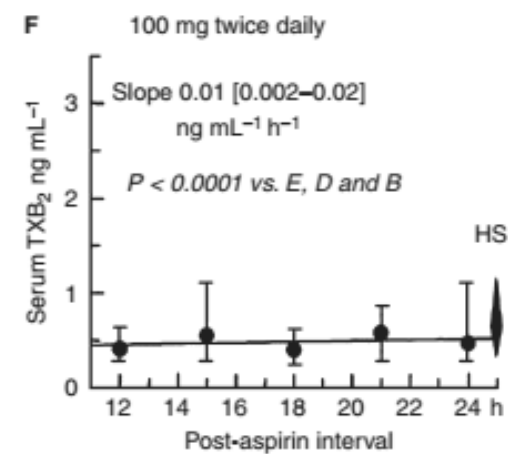
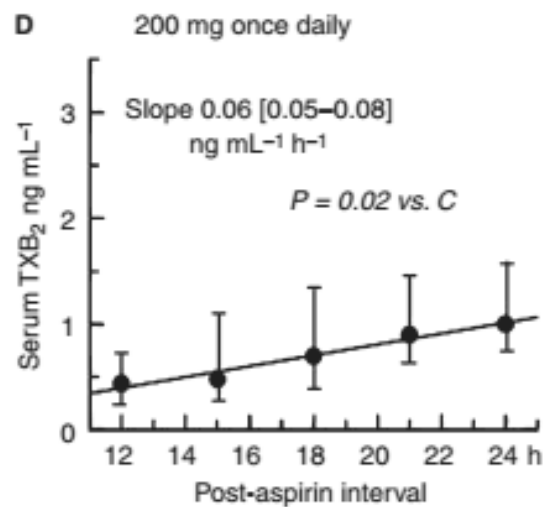
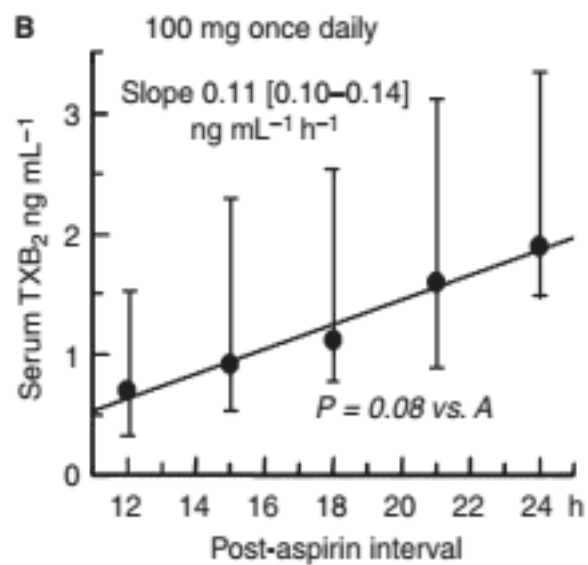
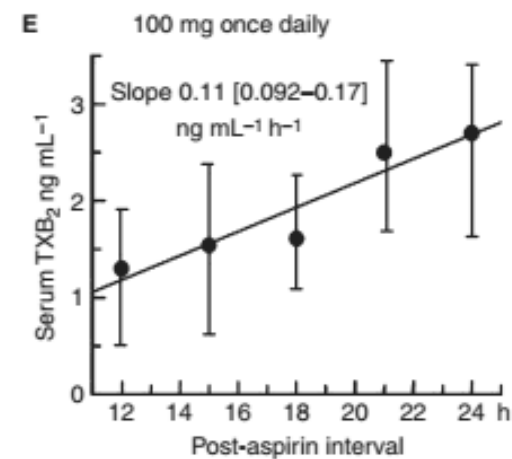
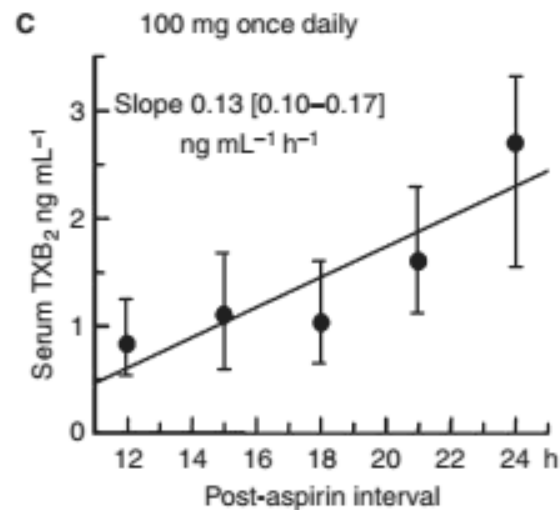
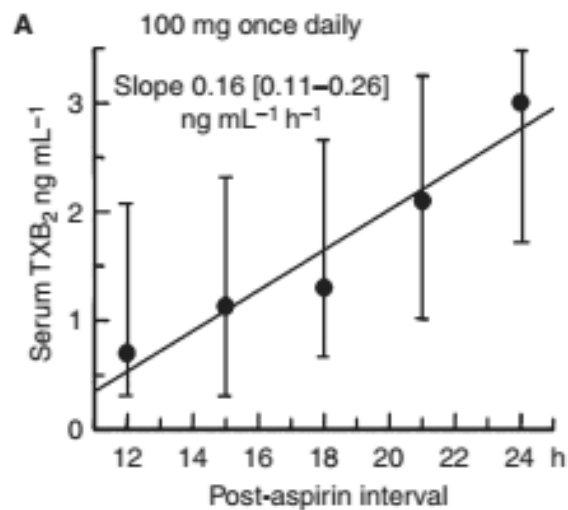
F



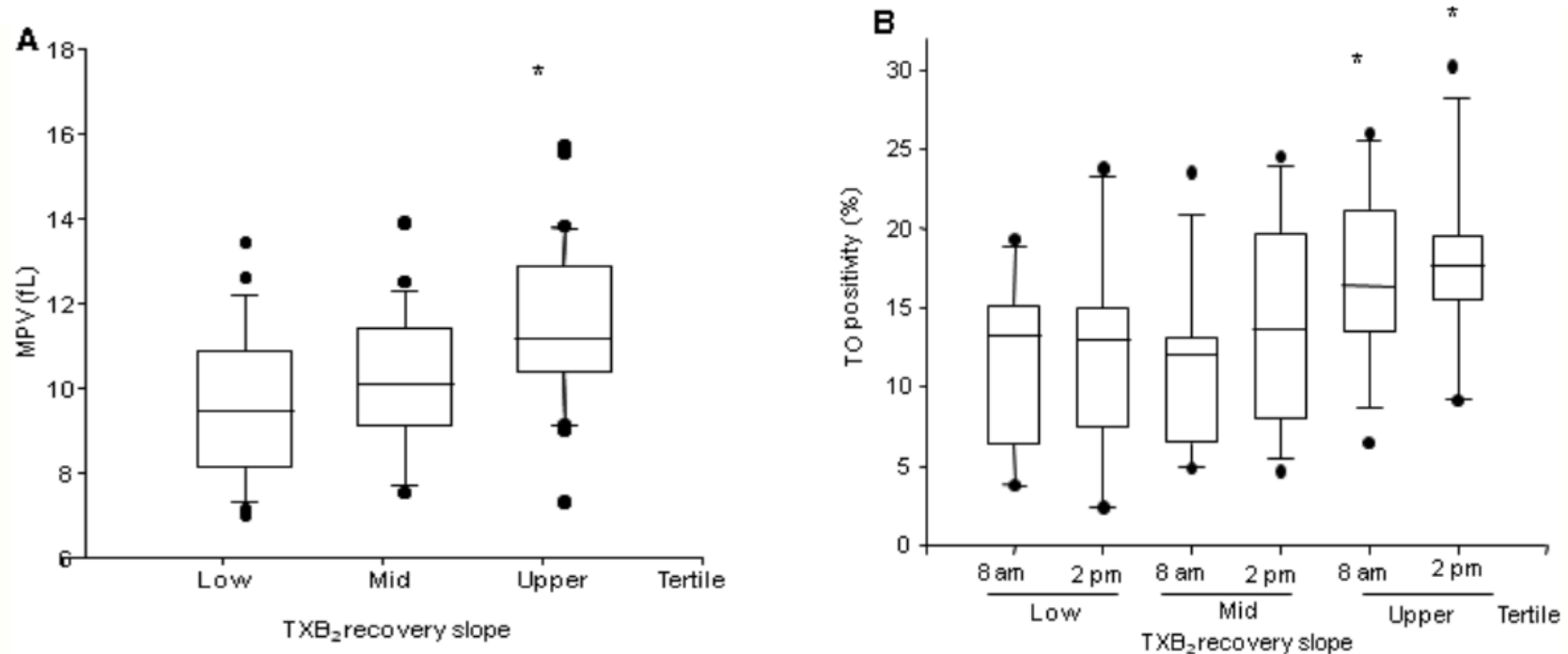
“Resistenza” all’ASA – Fase 2

- I pazienti diabetici, la cui “slope” di recupero della attivazione piastrinica si collocava nel terzile superiore -33 pazienti-, sono stati quindi randomizzati a
 - ASA 100 mg/die
 - ASA 200 mg/die
 - Asa 100 mg b.i.d.

Dopo 30 giorni, TXB2 è stato dosato ogni 3 ore –per 24 ore- dall’assunzione dell’ultima dose di ASA.



“Resistenza” all’ASA



Le “slopes” del recupero dell’attività della COX-1 sono linearmente correlate a Volume Medio Piastrinico (MPV) e al livello di piastrine TO-marcate.

MPV – PDW – Conta Piastrinica

MPV e PDW sono parametri morfometrici piastrinici

Riflettono la percentuale di piastrine immature circolanti rilasciate dal midollo

Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis

DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS
Diabetes Metab Res Rev 2015; **31**: 402–410.

Francesco Zaccardi^{1,2*}
Bianca Rocca³
Dario Pitocco¹
Luigi Tanese¹
Alessandro Rizzi¹
Giovanni Ghirlanda¹

MPV – PDW – Conta Piastrinica

Metanalisi di 39 studi che nello specifico valutano:

- MPV – 40 studi
- PDW – 4 studi
- Platelet Count – 31 studi

30 Studi analizzano tali parametri nel DMT2, più precisamente:

MPV – 27 studi

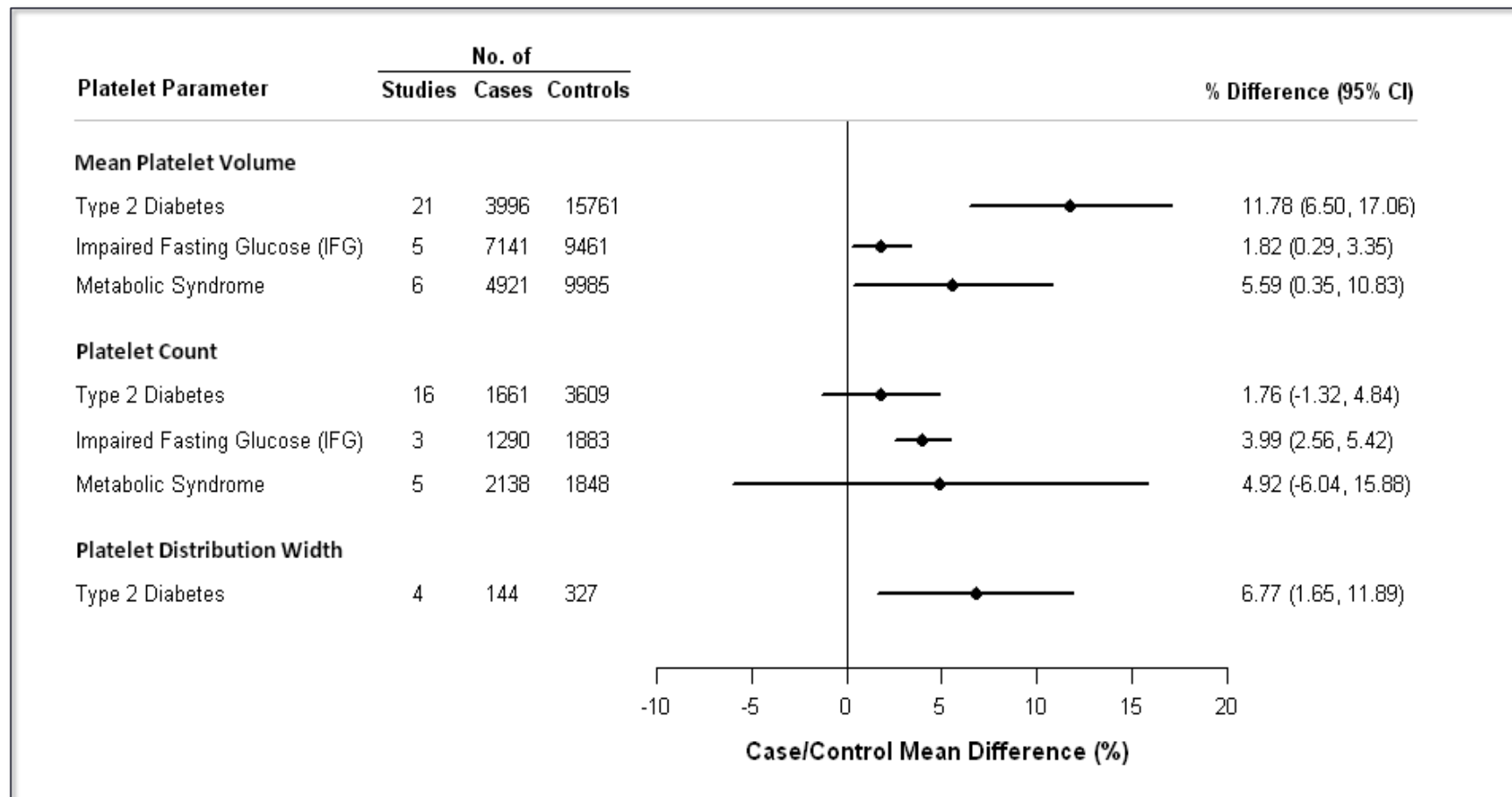
PDW – 4 studi

Platelet Count – 21 studi

DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS

Diabetes Metab Res Rev 2015; **31**: 402–410.

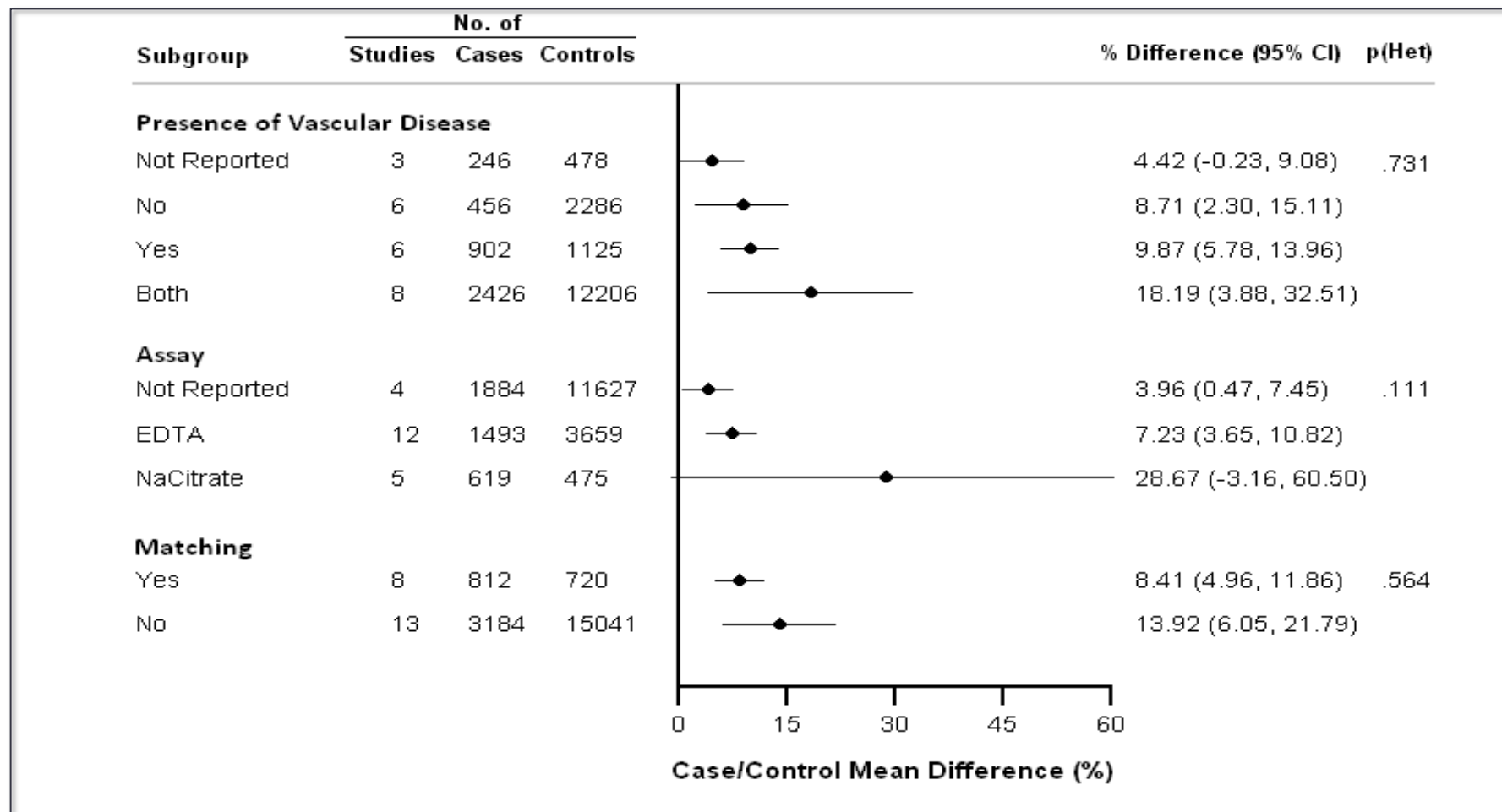
MPV – PDW – Conta piastrinica nel DM



DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS

Diabetes Metab Res Rev 2015; **31**: 402–410.

MPV – PDW – Conta piastrinica nel DM



Studio della Cinetica TX nel DM T1

- Valutare l'attivazione piastrinica *in vivo* ed analizzare la risposta a *low-dose* ASA in pazienti con DM T1 in buon compenso glicometabolico.

FASE 1

- Sono stati arruolati 51 pz con DM T1 e 10 soggetti sani. Al momento dell'arruolamento sono stati valutati livelli di 11-deidro-TXB2, 8-isoPGF2 α , PGIM.

Studio della Cinetica TX nel DM T1

FASE 2

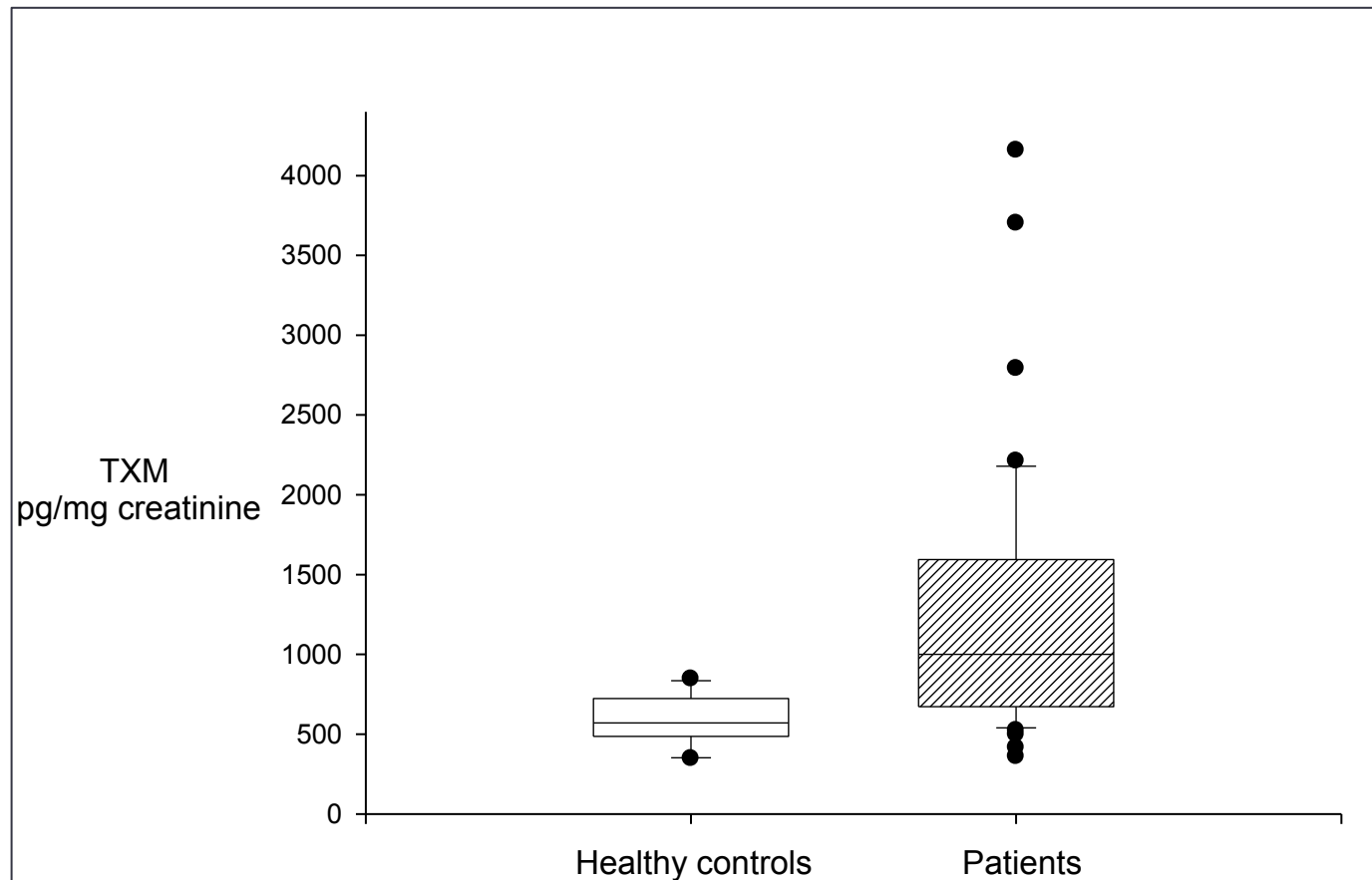
31 pazienti con DMT1 e 10 soggetti sani hanno assunto ASA 100 mg per 21 giorni.

In vivo TXM e in vitro TXB2 sono stati valutati in entrambi i gruppi

- prima dell'assunzione dell'ultima dose di ASA
- 12, 24, 48, 72 ore dopo aver assunto ultima dose di ASA

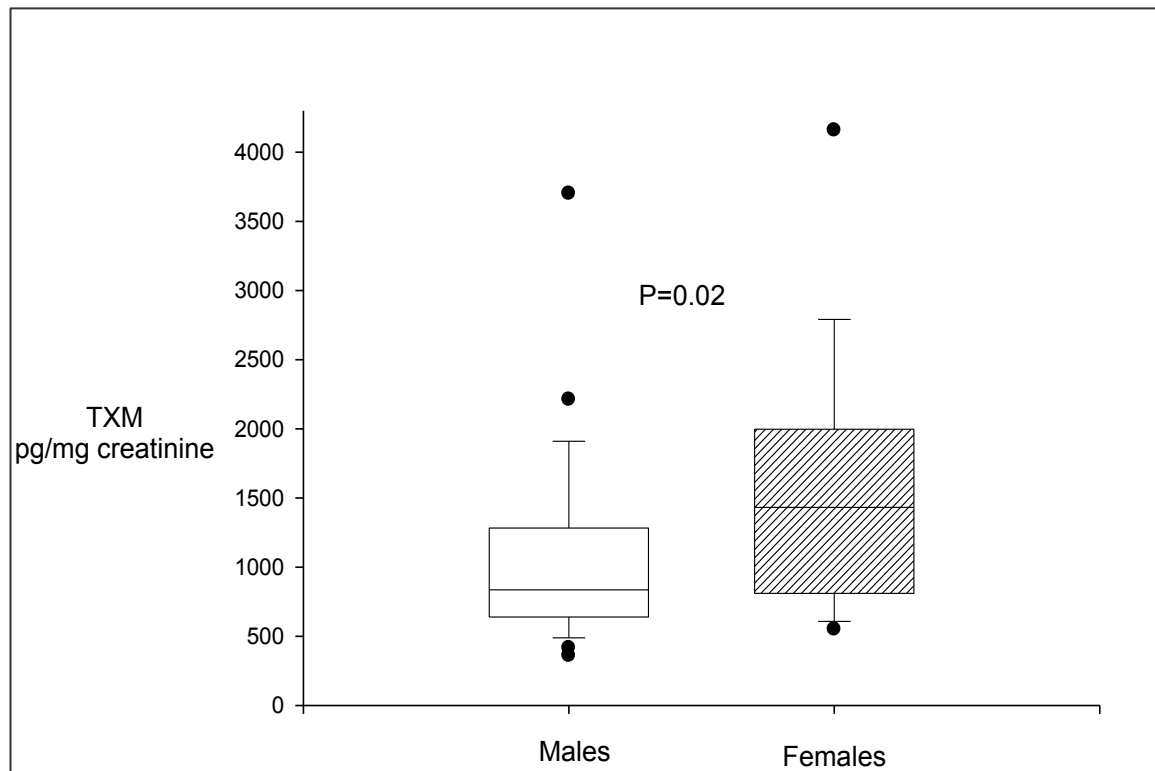
CGM è stato effettuato prima di assumere l'ultima dose di ASA e per 24 ore da tale assunzione.

Studio della Cinetica TX nel DM T1



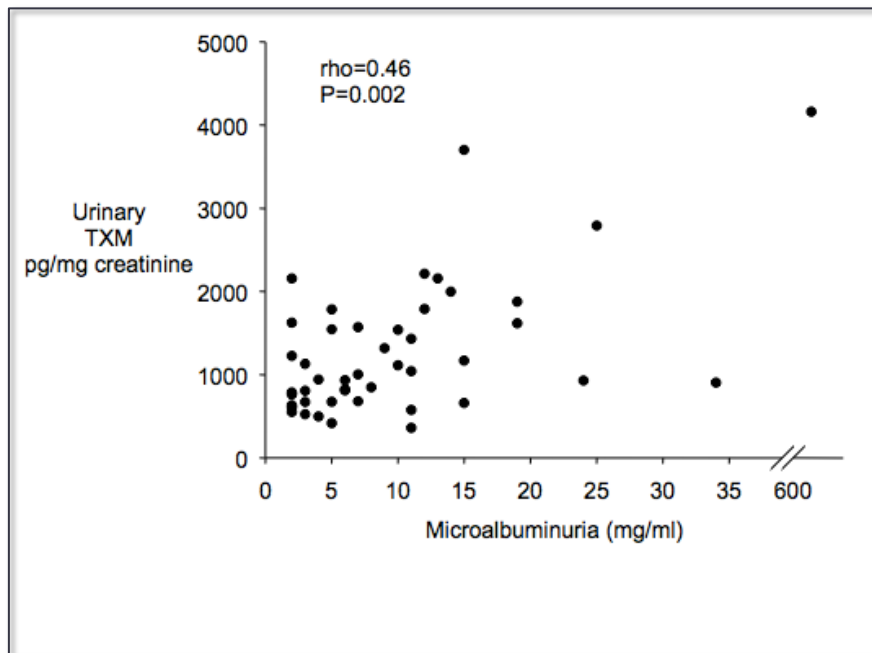
I pazienti con DM T1 presentano in vivo livelli maggiori di metabolita urinario di Trombossano rispetto ai controlli sani

Studio della Cinetica TX nel DM T1

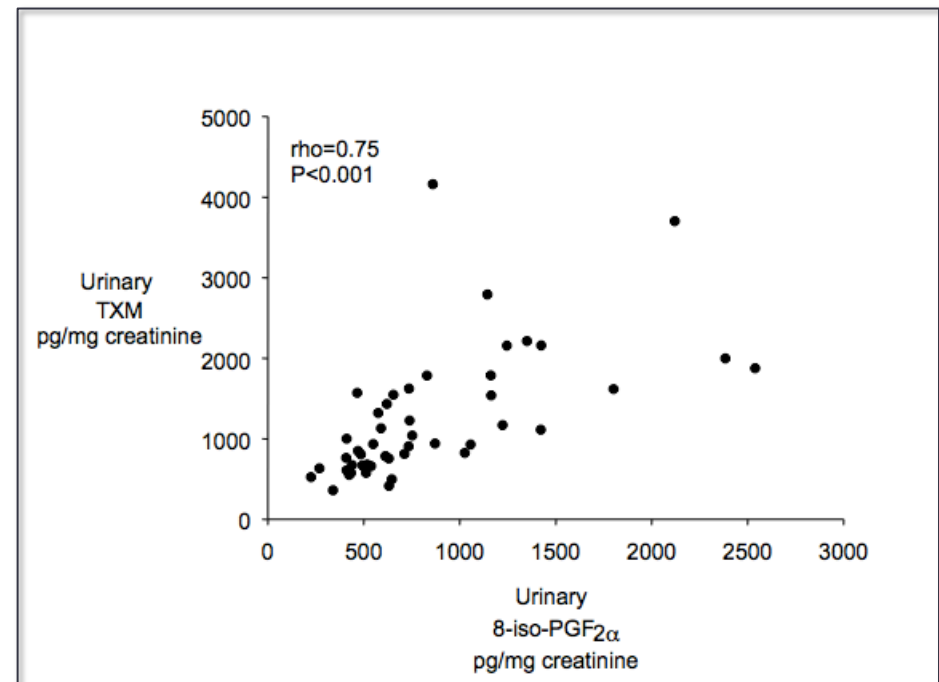


Nei pazienti con DM T1
livelli di TXM risultano
essere correlati al Sesso:
nelle donne sono stati
osservati livelli
significativamente più
rispetto agli uomini.

Studio della Cinetica TX nel DM T1

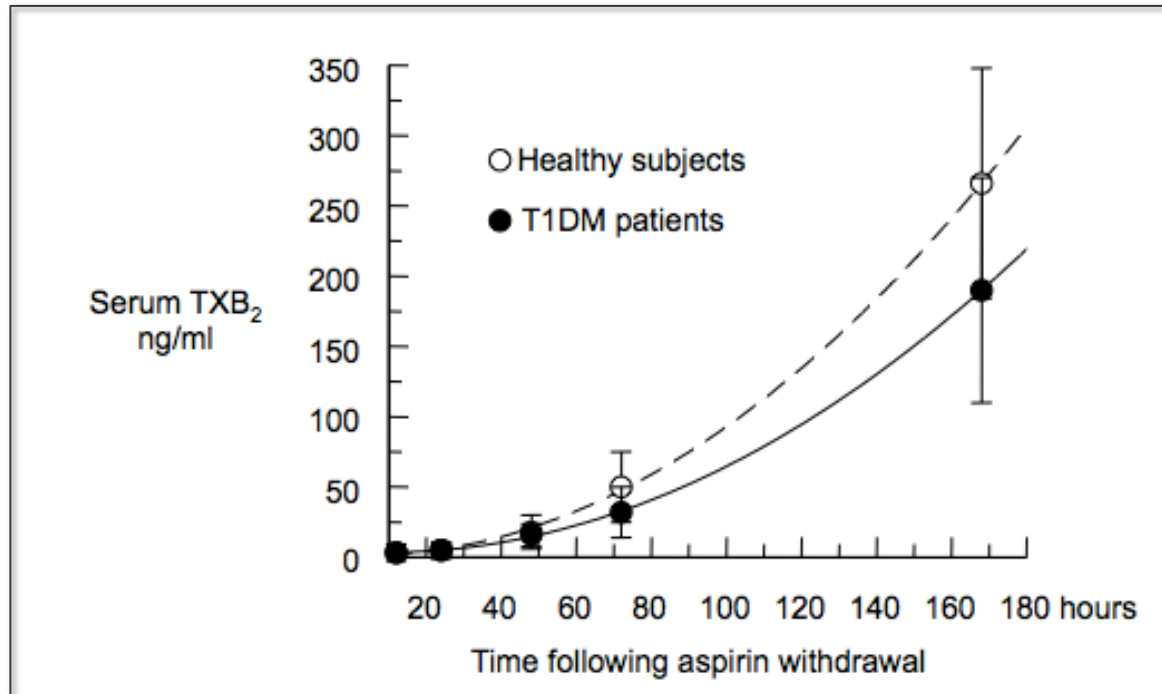


I livelli di 11-deidro-TXB2
direttamente correlati a livello
di Microalbuminuria...



...e 8-iso-PGF₂α,
un indice di
Perossidazione Lipidica

Studio della Cinetica TX nel DM T1



La cinetica di recupero dell'attività della COX-1 ha un andamento esponenziale nei due gruppi.

A 72 ore dall'ultima dose di ASA, i pazienti con DM T1 presentano minori livelli TXB₂ in vitro

I coefficienti esponenziali che descrivono le due curve di recupero dell'attività della COX-1 non differiscono tra di loro. (F-test: $p=0,42$)

Studio della Cinetica TX nel DM T1

L'attivazione piastrinica nei pazienti con DM T1 sembra essere correlata a

Stress Ossidativo

Disfunzione Endoteliale

Nonostante livelli di TXM più elevati nei pazienti con DM T1, la cinetica di recupero della COX-1 dopo assunzione di ASA è sovrapponibile.

L'analisi della variabilità glicemica, attraverso CGM, ha dimostrato come non vi sia alcuna relazione tra le oscillazioni glicemiche e l'aumentata reattività piastrinica.

Prospettive future...

- Studio della Cinetica del Trombossano nelle diverse fasi della storia naturale del DMT2, confrontando i livelli TXM e TXB2 in soggetti sani, pazienti con IFG e DMT2
- Individuazione di nuovi biomarkers di attivazione piastrinica in pazienti con DMT2 con e senza complicanze cardiovascolari – correlazione tra livelli di TXM e TXB2 e livelli di microRNA piastrinici
- Differenze megacariopoiesi nel DMT1 e DMT2

Grazie per l'attenzione

Un ringraziamento speciale a:

U.O. DIABETOLOGIA – POLICLINICO UNIVERSITARIO “A. GEMELLI”

Prof. Giovanni Ghirlanda

Dott. Dario Pitocco

Dott. Salvatore Caputo

Dott. Francesco Zaccardi

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA – UNIVERSITA' CATTOLICA SACRO CUORE

Prof. Carlo Patrono

Dott.ssa Bianca Rocca