

ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS
ACTIVATE ENDOTHELIUM THROUGH
SIGNAL-TRANSDUCTION RECEPTOR
RAGE - A MECHANISM FOR AMPLIFICATION
OF INFLAMMATORY RESPONSES

G Basta*, G Lazzerini*, M Massaro*,
T Simoncini*, P Tanganelli**,
C Fu***, T Kislinger***,
DM Stern***, AM Schmidt***,
R De Caterina*^o

*CNR Institute of Clinical
Physiology, Pisa, Italy; ** Institute
of Pathology, University of Siena,
Siena, Italy; ***College of
Physicians and Surgeons,
Columbia University, New York;
^oG. d'Annunzio University, Chieti,
Italy

Circulation 105: 816-822, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Evidenziare la presenza di "prodotti di glicosilazione avanzata" (advanced glycation end products, AGEs), nei focolai infiammatori di soggetti affetti da artrite reumatoide, in assenza di diabete e insufficienza renale.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Nei vasi di soggetti diabetici e nella sinovia di soggetti affetti da insufficienza renale, sono dimostrabili AGEs, ma non se ne conosceva un ruolo causale nell'infiammazione.

Sintesi dei risultati ottenuti

Nei tessuti sinoviali infiammati di soggetti con artrite reumatoide, sono presenti epitopi AGEs a livello della parete dei vasi e nel tessuto connettivo. IL RAGE era pure espresso dalle cellule dei vasi, in particolare l'endotelio, mostrando una distribuzione sovrapponibile a quella degli AGEs. Lo stesso endotelio era immuno-reattivo per VCAM-1, ICAM-1 ed E-selectina. Abbiamo poi dimostrato che, in colture di cellule endoteliali da vena safena, gli AGEs, attraverso l'interazione con il RAGE, possono indurre l'espressione di molecole adesive pro-infiammatorie, fra cui VCAM-1, ICAM-1 ed E-selectina.

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

La generazione di AGEs nei focolai infiammatori può, mediante l'interazione con il RAGE, amplificare fenomeni di perturbazione cellulare e di danno tissutale.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Gli AGEs sono dunque dei probabili mediatori simil-citochinici dell'infiammazione. Agenti anti-AGEs possono essere agenti anti-infiammatori.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Questa ricerca è proiettata nel futuro verso la possibilità di produrre agenti che interferiscano con la generazione o l'azione degli AGEs.

HUMAN PANCREATIC ISLET S PRODUCE
AND SECRETE MCP-1: RELEVANCE IN
HUMAN ISLET TRANSPLANTATION

L Piemonti, BE Leone, R Nano,
A Sacconi, P Monti, G Bianchi,
A Sica, G Peri, R Melzi,
L Aldrighetti, A Secchi, V Di
Carlo, P Allavena, F Bertuzzi

Istituto Scientifico Ospedale
San Raffaele Milano; Istituto
Ricerche Farmacologiche
"Mario Negri", Milano

Diabetes 51: 55-65, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Identificare il ruolo che una particolare classe di citochine chiamata chemochine ha nell'indurre il danno immunologico a carico delle isole pancreatiche umane.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Si era a conoscenza che in due condizioni particolari (nel processo insulitico dell'eziopatogenesi del diabete di tipo 1 e nel processo insulitico dopo trapianto di isole pancreatiche) i macrofagi giocassero un ruolo chiave nel danno beta-cellulare ma non si conosceva con quale meccanismo molecolare i macrofagi potessero essere reclutati nella sede insulare.

Sintesi dei risultati ottenuti

È stato dimostrato che le isole pancreatiche umane sono in grado di secernere una famiglia di citochine denominata chemochine. Le chemochine sono in grado di attrarre i leucociti potendo quindi iniziare e/o amplificare la risposta infiammatoria e immunitaria a livello delle isole pancreatiche. In particolare si è evidenziata la produzione di MCP-1 e IL-8. La produzione che appare presente anche in condizioni "basali" viene amplificata molto in presenza di citochine infiammatorie come IL-1 e TNF alfa. Correlando la secrezione di MCP-1 con la possibilità di successo del trapianto di isole nell'uomo si è evidenziata una stretta correlazione: maggiore è la secrezione di MCP-1 e peggiore è la possibilità che le isole trapiantate sopravvivano dimostrando che la secrezione di MCP-1 è uno dei mediatori molecolari del danno beta-cellulare in vivo nell'uomo.

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

Si è evidenziato che le isole pancreatiche accanto alla secrezione di ormoni sono in grado di secernere una serie di proteine che ha una rilevanza di tipo immunologico in quanto in grado di attivare il sistema immunitario.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

L'attuale intenzione è di estendere lo studio ad altre proteine di interesse "immunologico" e di cercare di comprendere se nell'eziopatogenesi del diabete di tipo 1 queste proteine giocano un ruolo chiave.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Nell'immediato l'applicazione clinica diretta è nel campo del trapianto di isole pancreatiche. Di fatto abbiamo individuato un fattore predittivo di funzione che ci permetterà di trapiantare le isole che secernono in modo minore MCP-1 aumentando così il successo della procedura del trapianto.

Nel prossimo futuro si suggerisce che la modulazione della secrezione di MCP-1 possa essere un target terapeutico. L'utilizzo di farmaci in grado di inibirne la secrezione potrebbe migliorare non solo la riuscita del trapianto di isole, ma anche la prevenzione dell'insorgenza del diabete di tipo 1 in gruppi selezionati ad alto rischio di malattia.

GLUCOSE-INSULIN-POTASSIUM
TREATMENT IN COMBINATION WITH
DIPYRIDAMOLE INHIBITS ISCHEMIA-
REPERFUSION-INDUCED DAMAGE

S Bertuglia, A Giusti, S Fedele,
E Picano

CNR Institute of Clinical
Physiology, Medical School,
University of Pisa, Pisa, Italy

Diabetologia 44: 2165- 2170,
2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Studiare gli effetti di GIK sul microcircolo.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Sia la GIK che il dipiridamolo (a dosi adeguate) erano noti avere un effetto protettivo nell'ischemia, ma rimaneva da definire se la natura dell'interazione fosse additiva e se il microcircolo fosse un bersaglio importante dell'effetto terapeutico.

Sintesi dei risultati ottenuti

Abbiamo dimostrato che GIK, quando somministrato in combinazione con il dipiridamolo, ha effetti protettivi sulla perfusione capillare dopo il danno indotto dall'ischemia riperfusione. Si è misurata una diminuzione dell'adesione piastrinica e leucocitaria che potrebbe essere spiegata sulla base degli effetti antiossidanti del dipiridamolo.

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

L'effetto protettivo della GIK si esplica anche sul microcircolo, la cui disfunzione è un meccanismo importante di amplificazione dei danni clinici dell'ischemia, per esempio nell'infarto acuto. Tale effetto protettivo è additivo rispetto a quello svolto dal dipiridamolo, tramite strade dipendenti dall'accumulo di adenosina endogena e strade adenosina-indipendenti, probabilmente legate all'effetto diretto antiossidante del farmaco.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare se l'effetto protettivo microcircolatorio additivo della GIK e del dipiridamolo siano riscontrabili clinicamente, per esempio in modelli di importante danno microcircolatorio come il miocardio stordito nel post-infarto precoce.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I risultati ottenuti aiutano a comprendere meglio gli effetti positivi, clinicamente rilevanti, osservati con la GIK nel trattamento dell'infarto acuto, dove il beneficio è ottenuto non solo come classicamente ipotizzato, tramite supporto metabolico del miocita ma anche – verosimilmente – con protezione del microcircolo. Un cambio quindi del bersaglio terapeutico e la premessa per un'amplificazione del beneficio tramite una terapia combinata metabolico-farmacologica.

SUCCESSFUL TRANSPLANTATION IN HUMAN ISLET AFTER KIDNEY RECIPIENTS

F Bertuzzi, F Grohovaz, P Maffi, A Caumo, L Aldrighetti, R Nano, P Hengster, G Calori, V Di Carlo, E Bonifacio, A Secchi

Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; Ospedale Universitario di Innsbruck, Austria

Diabetologia 45: 77-84, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La funzione del trapianto di isole in riceventi affetti da diabete di tipo 1 già sottoposti a trapianto di rene è stata finora limitata e nel complesso non ben caratterizzata.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Mentre nei riceventi un trapianto di sole isole sono stati recentemente ottenuti importanti successi (protocollo Edmonton), nei riceventi un trapianto di isole dopo quello di rene, pertanto già in terapia immunosoppressiva, la funzione del trapianto era ancora limitata e imprevedibile. Il trapianto di isole in questo tipo di riceventi è particolarmente attraente perché non richiede una sostanziale modifica della loro terapia immunosoppressiva e non li sottopone pertanto a ulteriori effetti collaterali.

Sintesi dei risultati ottenuti

Dei 15 pazienti studiati, 10 hanno ottenuto la insulino-indipendenza e 4 hanno ridotto consistentemente il loro fabbisogno insulinico. In quasi tutti i pazienti si è avuto un miglioramento dell'emoglobina glicosilata e dell'insulino-resistenza a danno dal trapianto.

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

I dati sulla funzione dei riceventi hanno dimostrato che il trapianto di isole è in grado di ottenere un miglioramento del metabolismo glucidico anche nei pazienti già sotto terapia immunosoppressiva per un precedente trapianto di organo almeno nel primo anno di follow-up.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

L'applicazione di nuove strategie immunosoppressive, come per esempio quella proposta ai riceventi di sole isole (protocollo Edmonton), potrebbe ulteriormente migliorare i risultati clinici.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Alla luce di questi dati, il trapianto di isole può essere considerato un approccio terapeutico per i pazienti diabetici di tipo 1 già in terapia immunosoppressiva per un precedente trapianto di organo.

THE IMPACT OF BLOOD GLUCOSE SELF-MONITORING ON METABOLIC CONTROL AND QUALITY OF LIFE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS. AN URGENT NEED FOR BETTER EDUCATIONAL STRATEGIES

The QuED Study Group

Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro

Diabetes Care 24: 1870-1877, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

L'obiettivo è stato di valutare l'impatto dell'automonitoraggio della glicemia (SMBG) sull'HbA_{1c} e su alcune dimensioni di qualità della vita in una popolazione di pazienti con diabete di tipo 2.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Il reale beneficio dell'SMBG nei pazienti con diabete di tipo 2 non è ancora stato documentato chiaramente in sperimentazioni cliniche controllate. Inoltre, alcuni autori sottolineano come il suo uso indiscriminato possa causare spreco di risorse e danno psicologico per questi pazienti.

Sintesi dei risultati ottenuti

Dalle nostre analisi è emerso come una frequenza maggiore di SMBG risultasse associata a un miglior controllo metabolico solo nei pazienti in grado di modulare la terapia insulinica, mentre nessuna associazione è stata riscontrata in tutti gli altri pazienti indipendentemente dal tipo di trattamento. Inoltre, i risultati dell'analisi multivariata dimostrano come nei pazienti non trattati con insulina una frequenza di SMBG ≥ 1 volta al giorno risultano significativamente correlati con livelli maggiori di disagio, di sintomatologia depressiva e una minore accettazione della malattia.

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

Questo studio è il primo che documenta il beneficio dell'automonitoraggio nei pazienti di tipo 2 insulino-trattati in grado di utilizzare i risultati del SMBG per modulare la pro-

pria terapia, mentre dimostra un impatto negativo di questa pratica nei soggetti non trattati con insulina o comunque non in grado di autogestire la terapia.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Questi risultati andranno confermati con analisi longitudinali (attualmente in corso) e con ulteriori ricerche per definire meglio il ruolo dell'educazione e della promozione dell'autogestione della malattia nel migliorare il controllo metabolico.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Questo studio supporta il concetto che l'SMBG dovrebbe essere utilizzato solo quando è finalizzato all'autogestione della malattia evitandone un uso indiscriminato e potenzialmente dannoso.

PROTEZIONE DI CELLULE ENDOTELIALI
UMANE DA STRESS OSSIDATIVI: RUOLO
DEI SEGNALI RAS-MAPCHINASI

G Cuda, R Ceravolo,
M Candigliota, N Perrotti,
F Perticone, C Faniello, F Schepis,
R Paternò*, A Ruocco*,
M Santillo**, S Cassano***,
M Bifulco***, EV Avvedimento***

Dipartimento di Medicina
Sperimentale e Clinica, Università
di Catanzaro "Magna Græcia";
*Dipartimento di Clinica e
Sperimentale; **Dipartimento
di Neuroscienze e Scienze del
Comportamento, Sezione di
Fisiologia; ***Dipartimento di
Biologia e Patologia Cellulare e
Molecolare, Centro di
Endocrinologia e Oncologia
Sperimentale del CNR, Università
"Federico II", Napoli

Circulation 105: 968-974, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Le cellule endoteliali sottoposte a stress attivano dei geni che le portano a morte (apoptosi). I geni Ras sono situati sotto la membrana e sono attivati da diversi tipi di stress, incluso quello ossidativo (respirazione, O₂, CO₂). L'obiettivo del lavoro era quello di capire come e perché lo stress induce questi geni e dunque la morte. L'inibizione o l'attivazione di questi geni dovrebbe amplificare o sopprimere la morte cellulare.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'attivazione dei geni RAS induce morte in alcune cellule e proliferazione in altre. Il meccanismo molecolare è sconosciuto.

Sintesi dei risultati ottenuti

Abbiamo trovato che l'isoforma K Ras protegge dalla morte da stress perché attiva l'enzima mitocondriale SOD, mentre l'isoforma H induce la morte perché attiva sotto la membrana la NADPH ossidasi che produce i radicali dell'ossigeno. Le cellule endoteliali esprimono H e dunque sono molto sensibili allo stress. Abbiamo introdotto il gene K e abbiamo ottenuto cellule che sono diventate resistenti allo stress. L'inibizione farmacologica di H Ras ha protetto le cellule dalla morte da stress ossidativo.

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

È possibile adesso modulare la sensibilità delle cellule allo stress e condizionarne la sopravvivenza. Inoltre, questi dati spiegano perché inibitori farmacologici della cascata Ras inducono morte in alcuni tipi cellulari e protezione in altri.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Diventa importante capire dove all'interno della cellula avviene la trasmissione del messaggio e identificare molecole che selettivamente inibiscono H o K. Queste molecole selettivamente inibiscono o accelerano la morte cellulare.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Non immediatamente. Si apre una strada per la ricerca di inibitori selettivi di questi geni che saranno usati per ridurre la morte cellulare in situazioni di ischemia prolungata. Abbiamo dati in modelli animali dove l'inibizione di H Ras con molecole già usate in terapia per altri scopi riduce significativamente la morte cellulare in significanti popolazioni di cellule in organi diversi quali cervello, rene e cuore, sottoposti a ischemie prolungate.

RETINAL PHOTORECEPTORS OF SYRIAN HAMSTERS UNDERGO OXIDATIVE STRESS DURING STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

A Colantuoni, B Longoni, PL Marchiafava

Dipartimento di Fisiologia e Biochimica, Università di Pisa, Pisa

Diabetologia 45: 121-124, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Sono state studiate le variazioni indotte dal diabete sperimentale nella risposta alla luce dei fotorecettori retinici.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Non vi erano prove dirette di variazioni funzionali dei recettori retinici indotte dal diabete.

Sintesi dei risultati ottenuti

I fotorecettori, isolati da animali resi diabetici con streptozotocina, non rispondono alla luce così come fanno quelli isolati da animali di controllo. I fotorecettori normali sviluppano una tipica risposta alla luce, caratterizzata dalla formazione di specie ossidanti, che vengono visualizzate con una metodica di microscopia in fluorescenza. Il trattamento con una sostanza antiossidante previene, almeno in parte, queste alterazioni.

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

Sono questi i primi dati diretti, che indicano che il diabete interferisce nel metabolismo dei fotorecettori retinici, alterando le risposte fisiologiche alla luce.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Resta da chiarire se le variazioni osservate dipendano da una riduzione del substrato ossidabile, in quanto lo stress ossidativo indotto dal diabete potrebbe ridurre la quantità di acidi grassi ossidabili presenti nei fosfolipidi dei fotorecettori. D'altra parte, la mancata risposta alla luce potrebbe derivare da una variazione qualitativa degli acidi grassi presenti nei fotorecettori indotta dal diabete.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La somministrazione di sostanze antiossidanti potrebbe essere utile nel prevenire le alterazioni biochimiche e funzionali indotte dal diabete nei fotorecettori.

ERECTILE DYSFUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS: SERIOUS PROBLEM TOO OFTEN OVERLOOKED

G De Berardis, M Franciosi, M Belfiglio, B Di Nardo, S Greenfield, SH Kaplan, F Pellegrini, M Sacco, G Tognoni, M Valentini, A Nicolucci e il QuED Study Group

Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti

Diabetes Care 25: 284-291, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il lavoro è stato incentrato sulla disfunzione erettile (DE) nei pazienti con diabete di tipo 2 e sulla relazione esistente fra DE e misure di benessere fisico e mentale.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Mentre esistono numerosi dati sulla DE dal punto di vista della prevalenza, dei trattamenti e dei costi, ne è stato finora solo marginalmente valutato il suo impatto sulla qualità della vita.

Sintesi dei risultati ottenuti

Lo studio è stato effettuato su 1460 maschi, dei quali il 34% riferiva frequenti problemi di erezione. Nei pazienti anziani, in quelli in trattamento insulinico e in quelli affetti da neuropatia la prevalenza di DE superava il 50%. È inoltre emersa una stretta correlazione tra la presenza di DE e una peggiore percezione dello stato di salute, una scarsa accettazione della malattia, una scadente qualità della vita sessuale e un sostanziale incremento della prevalenza di sintomatologia depressiva. Complessivamente il 63% dei pazienti riferiva che il proprio medico non aveva mai indagato la presenza di DE, mentre solo il 50% dei soggetti affetti da DE tendeva ad attribuire i propri disturbi erettili al diabete.

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

La DE rappresenta un problema estremamente comune e si associa a più alti livelli di frustrazione e scoraggiamento e una minore accettazione del diabete. Un altro importante risultato è dato dal drammatico incremento di rischio di depressione conferito dalla concomitante presenza di diabete e di DE.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

È stata suggerita un'associazione tra depressione e complicanze cardiovascolari. È pertanto possibile ipotizzare un modello di interazione fra DE, qualità della vita e outcome clinici. Se tale modello venisse confermato da studi futuri, si potrebbe ipotizzare che interventi mirati alla risoluzione del deficit erettile potrebbero migliorare non solo i diversi aspetti della qualità della vita, ma agire efficacemente anche su esiti di carattere clinico.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il quadro di profondo impatto della DE sulla qualità della vita contrasta con la scarsa attenzione rivolta dai medici a indagare questo problema. Poiché i pazienti sono spesso reticenti ad affrontare i problemi riguardanti la vita sessuale o non ne conoscono la relazione con la malattia diabetica, è di fondamentale importanza che i medici aumentino la loro attenzione nei confronti della DE, indice di una più severa condizione psico-fisica del paziente e probabile predittrice di una più elevata morbilità e mortalità.

PLASMA HOMOCYSTEINE CONCENTRATION, C677T MTHFR GENOTYPE, AND 844INS68BP CBS GENOTYPE IN YOUNG ADULTS WITH SPONTANEOUS CERVICAL ARTERY DISSECTION AND ATHEROTHROMBOTIC STROKE

A Pezzini, E Del Zotto, S Archetti*, R Negrini*, P Bani*, A Albertini*, M Grassi^o, D Assanelli**, R Gasparotti***, LA Vignolo, M Magoni, A Padovani

Clinica Neurologica; *III Laboratorio di Analisi, Biotecnologie; **Clinica Cardiologica; ***Dipartimento di Radiologia, Neuroradiologia, Università degli Studi di Brescia; ^oIstituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi di Pavia

Stroke 33: 664-669, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Obiettivo primario dello studio era verificare l'ipotesi che un aumento dei livelli plasmatici di omocisteina (Hcy) potesse rappresentare un fattore di rischio per alcuni sottotipi patogenetici di ictus ischemico e non o, in minor misura, per altri. L'analisi ha focalizzato, in particolare, la potenziale associazione tra Hcy (e suoi determinanti genetici) e dissezione arteriosa cervicale spontanea (sCAD), causa di circa il 10-20% degli ictus ischemici in età giovanile.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Gli studi che dimostrano un'associazione tra iperomocisteinemia e ischemia cerebrale sono per lo più retrospettivi, basati su dosaggi della molecola effettuati a distanza di tempo dall'evento acuto. Inoltre, nessuno studio aveva mai messo a confronto la concentrazione plasmatica di Hcy e i genotipi a essa correlati in gruppi di soggetti con ictus ischemico dovuto a meccanismi patogenetici diversi, quali la sCAD e l'aterosclerosi.

Sintesi dei risultati ottenuti

Sia le concentrazioni plasmatiche di Hcy, sia il genotipo TT MTHFR (che si associa ad aumentati livelli di Hcy in circolo) risultano significativamente associati al gruppo di soggetti con sCAD, e non al gruppo di soggetti con ictus aterosclerotico, quando paragonati al gruppo di soggetti di controllo, con storia clinica negativa per malattie vascolari.

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

I nostri risultati supportano l'ipotesi che il ruolo svolto da Hcy nell'infarto cerebrale sia dipendente dal sottotipo patogenetico. D'altro canto, viene avvalorato il concetto di una specifica predisposizione familiare nella genesi della sCAD.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Il ruolo dell'Hcy, quale fattore di rischio per stroke ischemico, potrà essere chiarito in futuro soltanto attraverso studi prospettici che considerino i livelli della molecola prima e dopo l'evento, unitamente a una rigorosa definizione degli specifici meccanismi patogenetici dell'infarto. I nostri risultati giustificano, inoltre, studi di associazione genetica in gruppi di soggetti colpiti da dissezione arteriosa cervicale spontanea.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Elevati livelli di Hcy plasmatica potrebbero contribuire a identificare soggetti a rischio di CAD, in particolare se sottoposti a microtraumatismi reiterati (per es.: manipolazioni chiropratiche cervico-cefaliche). Indagini sui familiari di soggetti colpiti da sCAD dovrebbero, inoltre, essere incluse nel work-up diagnostico di questa malattia.

ACUTE HYPERGLYCEMIA INDUCES
NITROTYROSINE FORMATION AND
APOPTOSIS IN PERFUSED HEART FROM RAT

A Ceriello, L Quagliaro,
M D'Amico, C Di Filippo,
R Martella, F Nappo, L Berrino,
F Rossi, D Giugliano

Cattedra di Medicina Interna,
Università di Udine; Morpurgo-
Hofman Research Laboratory on
Aging, Udine; Dipartimento di
Medicina Sperimentale, Sezione
di Farmacologia "L. Donatelli",
Seconda Università di Napoli;
Dipartimento di Geriatria e
Malattie Metaboliche, Seconda
Università di Napoli

Diabetes 51: 1076-1082, 2002

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La ricerca si è orientata a comprendere meglio gli effetti dell'iperglicemia acuta su aspetti funzionali (contrattilità coronarica), cellulari (apoptosi dei cardiomiociti) e molecolari (pathway coinvolte nella generazione di stress ossidativi intracellulari).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Studi epidemiologici mostrano che la presenza di iperglicemia acuta è un evento sfavorevole durante un infarto miocardico. Inoltre studi di fisiopatologia hanno mostrato che una iperglicemia acuta causa disfunzione endoteliale generando uno stress ossidativo.

Sintesi dei risultati ottenuti

Si è dimostrato che l'iperglicemia acuta determina una disfunzione endoteliale a livello coronarico, accompagnata dalla generazione di uno stress ossidativo, che causa l'apoptosi delle cellule miocardiche.

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

Fornendo una spiegazione causale al fatto che durante un'iperglicemia acuta si possa determinare costrizione coronarica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Riuscire a meglio comprendere i meccanismi molecolari alla base del fenomeno e, soprattutto, riuscire a bloccarlo.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Questi dati supportano dal punto di vista fisiopatologico che il controllo dell'iperglicemia durante un episodio cardiaco acuto costituisce un importante obiettivo terapeutico.