

LIPOPROTEIN(A) AND COGNITIVE PERFORMANCES IN AN ELDERLY WHITE POPULATION. CROSS-SECTIONAL AND FOLLOW-UP DATA

C Sarti, L Pantoni, G Pracucci, A Di Carlo, P Vanni, D Inzitari per l'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA)

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Stroke 32: 1678-1683, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

L'obiettivo della ricerca era quello di valutare l'effetto di elevati livelli sierici di lipoproteina(a) [Lp(a)] sulle funzioni cognitive in una popolazione di soggetti anziani (65-84 anni).

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

I dati presenti in letteratura indicavano che livelli sierici elevati di Lp(a) aumentavano il rischio di infarto del miocardio e di ictus cerebrale ischemico. Dati preliminari ottenuti in due studi giapponesi condotti su soggetti ospedalizzati indicavano inoltre un'associazione tra livelli elevati di Lp(a) e demenza vascolare.

Non erano presenti studi che avessero valutato la relazione tra elevati livelli sierici di Lp(a) e le funzioni cognitive in una popolazione di soggetti anziani non selezionati.

Sintesi dei risultati ottenuti

Le funzioni neuropsicologiche sono state analizzate mediante una batteria di test che valutavano le funzioni cognitive globali, l'attenzione e la memoria episodica. Lo studio non ha mostrato alcuna relazione tra livelli elevati di Lp(a) e le funzioni cognitive in soggetti anziani. Soggetti con e senza livelli elevati di Lp(a) non presentavano infatti differenze statisticamente significative nei punteggi ottenuti nei test neuropsicologici. Questo risultato è stato confermato anche al follow-up a tre anni dove i soggetti con livelli elevati e normali di Lp(a) hanno mostrato un declino cognitivo simile.

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

Lo studio ha fornito le prime indicazioni sul rapporto tra Lp(a) e funzioni cognitive in una popolazione di soggetti anziani non ospedalizzati negando di fatto un ruolo predittivo della Lp(a) sull'insorgenza di demenza.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La Lp(a) è solo uno dei fattori sierici a parziale determinazione genetica che possono giocare un ruolo nell'influenzare le malattie vascolari, le performance cognitive e l'insorgenza di demenza.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Sulla base dei nostri risultati non appare indicato un dosaggio di routine dei livelli sierici di Lp(a) ai fini di stabilire il rischio futuro di deficit cognitivi nei soggetti anziani.

GROUP VISITS IMPROVE METABOLIC CONTROL IN TYPE 2 DIABETES: A TWO-YEAR FOLLOW-UP

M Trento, P Passera, M Tomalino, M Bajardi, F Pomerio, A Allione, P Vaccari, GM Molinatti, M Porta

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

Diabetes Care 24: 6, 995-1000, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Si è voluto programmare e verificare un nuovo modello di intervento educativo che, integrato al processo terapeutico, permetta di promuovere l'apprendimento di nuove condotte di salute, modificare lo stile di vita nei pazienti diabetici tipo 2, migliorare il controllo metabolico ed utilizzare in modo più razionale le risorse.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Carenza di dati clinici a medio e lungo termine nel follow-up di studi su interventi educativi.

Sintesi dei risultati ottenuti

Al termine dei primi 2 anni, nei soli pazienti seguiti per gruppi si era ridotto l'indice di massa corporea ($p = 0,0014$), era aumentato il colesterolo HDL ($p < 0,005$) e l'HbA_{1c} era rimasta stabile. Nei controlli l'HbA_{1c} era significativamente peggiorata ($p < 0,0001$). I pazienti seguiti mediante gruppi di educazione terapeutica avevano anche migliorato la qualità di vita ($p < 0,0001$), le conoscenze sul diabete ($p < 0,0005$) ed acquisito condotte di salute più appropriate ($p < 0,0001$), come da un questionario appositamente costruito.

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

Abbiamo potuto verificare che l'educazione terapeutica sortisce un effetto permanente e duraturo se fornita in modo costante e programmato: la modifica delle conoscenze, delle condotte di salute e della qualità di vita è avvenuta solo dopo 2 anni di intervento

di educazione terapeutica per gruppi. Un reale apprendimento e la conseguente modifica dello stile di vita richiedono l'acquisizione e la ristrutturazione cognitiva delle conoscenze preliminari e una costante riorganizzazione ed elaborazione dei sistemi di conoscenze già esistenti. Questo approccio migliora significativamente il controllo metabolico.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

I dati dei primi 2 anni di sperimentazione hanno posto le basi per continuare la ricerca ed hanno suggerito che sia necessario prolungare il periodo di controllo e osservazione del metodo che stiamo utilizzando. Stiamo realizzando un progetto di trasferimento del modello educativo agli ambulatori di diabetologia insegnando il metodo ad altri centri interessati, valutando la trasferibilità del metodo, verificando i risultati del metodo utilizzato nei diversi centri. Vogliamo inoltre verificare quali sono le strategie cognitive e operative utilizzate dalle persone diabetiche al fine di comprendere come si inserisce la malattia diabete nella propria vita e quali sono le strategie di coping utilizzate per l'adattamento alla nuova condizione.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I gruppi di educazione terapeutica sono diventati parte integrante della nostra attività diabetologica e permettono agli operatori sanitari di visitare le persone diabetiche in modo più efficiente e soddisfacente.

AUMENTATA PREVALENZA DI
MICROTROMBOSI NEI CAPILLARI
RETINICI DI INDIVIDUI DIABETICI

D Boeri, M Maiello, M Lorenzi

Schepens Eye Research Institute e
Harvard Medical School, Boston,
Massachusetts, USA

Diabetes 50: 1432-1439, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il lavoro affronta i processi attraverso cui il diabete porta alla obliterazione dei capillari retinici la cui progressiva chiusura dà luogo ad ischemia, conseguente angiogenesi, e quindi a retinopatia proliferante.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Aggregati di piastrine e fibrina erano stati osservati nei capillari retinici di animali con diabete sperimentale, ma mai documentati nel diabete umano dove invece è documentata diatesi trombofilica.

Sintesi dei risultati ottenuti

Su occhi ottenuti post-mortem, usando anticorpi contro fattori della coagulazione e antigeni delle piastrine attivate per identificare trombi, gli autori hanno dimostrato che in capillari retinici di soggetti diabetici (2-10 anni di malattia) i microtrombi erano 2 volte più numerosi e 4-6 volte più estesi che nei soggetti non diabetici della stessa età. Frequentemente in corrispondenza dei microtrombi vi erano cellule vascolari in apoptosi.

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

Il lavoro ha documentato che microtrombi sono un'occorrenza frequente nei capillari retinici di soggetti diabetici. Questo evento ha le caratteristiche per essere uno dei meccanismi di occlusione ed obliterazione capillare.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Sarà importante (i) identificare quali sono le anomalie delle cellule vascolari o di elementi circolanti che favoriscono la microtrombosi nel diabete e (ii) determinare quanto presto dopo l'insorgenza del diabete incomincia la tendenza a microtrombosi retiniche.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Se la tendenza a formare microtrombi compare precocemente, farmaci antiplastrinici (oggi raccomandati per la prevenzione cardiovascolare) potrebbero avere effetto preventivo anche sulla retinopatia.

Il rallentamento della morte cellulare per apoptosi potrebbe diventare obiettivo della terapia di questa come di altre patologie.

MFP14, A MULTIFUNCTIONAL EMERGING PROTEIN WITH IMMUNOMODULATORY PROPERTIES, PREVENTS SPONTANEOUS AND RECURRENT AUTOIMMUNE DIABETES IN NOD MICE

AE Panerai¹, F Nicoletti², P Sacedote¹, L Arvidsson³, I Conget⁴, A Bartorelli⁵, S Sandler³, R Gomis⁴

¹Department of Pharmacology, University of Milan, Milan, Italy

²Institute of Microbiology, University of Milan Bicocca, Milan, Italy

³Department of Medical Cell Biology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

⁴Endocrinology and Nutrition Unit, Hospital Clinic of Barcelona, Villaroel, Barcelona, Spain

⁵Institute of Researches Giorgio Sisini, University of Milan, Milan, Italy

Diabetologia 44: 839-847, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

A verificare se questa proteina, in grado di indurre uno shift nella popolazione linfocitaria Th1 e Th2 fosse in grado di modulare l'insorgenza del diabete spontaneo nel topo NOD e la ripresa della patologia diabetica nei topi sottoposti al trapianto di cellule pancreatiche

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Di due ordini: che l'impiego di immunosoppressori come la ciclosporina poteva ritardare l'insorgenza del diabete nel topo NOD, ma in modo parziale e che una serie di sostanze fra cui alcune Heat Shock Proteins potevano prevenire l'insorgenza della patologia nel NOD

Sintesi dei risultati ottenuti

- 1) MFP in modo dose dipendente previene l'insorgenza del diabete spontaneo nel topo NOD.
- 2) MFP nel NOD induce uno shift da Th1 a Th2.
- 3) MFP diminuisce significativamente l'infiltrazione linfocitaria nel pancreas degli animali trattati.
- 4) MFP 14 rallenta il tempo di rigetto e quindi di ripresa della malattia nei topi trapiantati con cellule pancreatiche e trattati con la proteina.

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

Questi risultati hanno:

- 1) indicato che MFP14, una proteina endogena, è in grado di modulare l'insorgenza del diabete nei NOD;
- 2) indicato che MFP14 ha un effetto immunomodulatore che si esprime, tra l'altro, con lo shift Th1/Th2;
- 3) suffragato il possibile ruolo delle Heat Shock Proteins e dei loro analoghi nella eziopatologia di alcune malattie autoimmuni.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

- 1) La prevenzione del diabete giovanile di tipo 1 nell'uomo.
- 2) Lo studio degli effetti della molecola in altre patologie autoimmuni (es., artrite reumatoide) o immunomediata (es., sclerosi multipla).

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Attualmente no.

LONG-TERM ORAL L-ARGININE ADMINISTRATION IMPROVES PERIPHERAL AND HEPATIC INSULIN SENSITIVITY IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS.

PM Piatti, LD Monti, G Valsecchi, F Magni, E Setola, F Marchesi, M Galli-Kienle, G Pozza, KGMM Alberti

Metabolic Diseases Unit, Università Vita-Salute, IRCCS H: San Raffaele, Milan, Italy

Diabetes Care 24: 875-880, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se un trattamento per 1 mese di L-arginina è in grado di normalizzare la funzione endoteliale e migliorare la sensibilità insulinica in pazienti diabetici di tipo 2.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'arginina è un precursore dell'ossido nitrico e studi *in vitro* ed *in vivo* sono stati in grado di confermare che la somministrazione di L-arginina è in grado di aumentare l'attività vasodilatatoria endotelio-mediata. Nel coniglio sottoposto a dieta ricca in colesterolo, la somministrazione di L-arginina ha determinato un miglioramento della funzione endoteliale valutata sull'attività procoagulante delle piastrine, sull'adesione dei monociti, e sulle lesioni ateromasiche a livello aortico e coronarico, che apparivano nettamente ridotte. In pazienti giovani affetti da ipercolesterolemia familiare, la somministrazione di L-arginina per 4 settimane ha migliorato la funzione vasodilatante mediata dall'ossido nitrico, riducendo, inoltre, l'evoluzione delle lesioni ateromasiche in questi soggetti. L'effetto di una somministrazione cronica di L-arginina sulla vasodilatazione endotelio-mediata e sulla sensibilità insulinica, nel paziente diabetico di tipo 2, non era mai stata valutata.

Sintesi dei risultati ottenuti

I soggetti diabetici di tipo 2 presentano ridotti livelli di GMP ciclico, il secondo messaggero dell'ossido nitrico. La somministrazione di L-arginina per 1 mese è in grado di normalizzare i livelli di GMP ciclico, riduce i livelli pressori arteriosi e migliora la sensibilità insulinica periferica ed epatica, misurata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico.

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

Abbiamo evidenziato che nel paziente diabetico tipo 2 esiste sicuramente una ridotta attività dell'ossido nitrico che può essere normalizzata grazie alla somministrazione cronica di L-arginina. Occorre però sottolineare che nonostante si normalizzi la funzione endoteliale, la sensibilità insulinica, che appare peraltro significativamente migliorata, non raggiunge i livelli ottenuti nei soggetti normali. La spiegazione di tali risultati è legata alla eterogeneità che sottende l'etiopatogenesi della resistenza insulinica, in cui sono simultaneamente associate alterazioni genetiche, ambientali e metaboliche.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Riteniamo necessario poter confermare questi risultati con trials su un maggior numero di pazienti e di più lunga durata. Inoltre, la misurazione del GMP-ciclico sembra essere un nuovo parametro molto affidabile per la valutazione dell'attività vasodilatatoria dell'ossido nitrico.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il messaggio più importante che vorremmo trarre dal nostro lavoro è correlato alla possibilità di normalizzare la disfunzione endoteliale e migliorare la sensibilità insulinica in pazienti diabetici tipo 2, utilizzando un approccio non farmacologico, come viene tradizionalmente inteso, ma con l'utilizzazione di un supplemento dietetico come la L-arginina, che è un aminoacido che si trova nell'organismo e che non presenta particolari effetti collaterali.

DEPLEZIONE DI POTASSIO E SENSIBILITÀ AL SALE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

P Coruzzi, V Brambilla, M Gualerzi et al.

Fondazione Don C. Gnocchi, Università di Parma, Parma

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86, 6: 2857-2862, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti di una moderata deplezione di potassio sulla pressione arteriosa.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La deplezione di potassio può esacerbare i valori di pressione arteriosa.

Sintesi dei risultati ottenuti

Soggetti con ipertensione essenziale sono stati studiati sia in condizioni di normale apporto potassico che durante ridotto intake.

Al termine della dieta a ridotto apporto potassico si è evidenziato: incremento dei valori pressori, conservata natriuresi con incremento della calciuria.

A conclusione di ogni fase dietetica i soggetti venivano sottoposti a water immersion ed erano identificati per stato di sale-sensibilità. I soggetti sodio-sensibili apparivano in grado di modulare correttamente l'escrezione sodica, ma incorrevano in una marcata perdita urinaria di calcio; i soggetti sodio-resistenti presentavano viceversa una ridotta abilità ad eliminare il sale ma non presentavano significativa deplezione calcica.

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

La identificazione dello stato di sodio-sensibilità permette di diversificare i meccanismi ipertensivi condizionati dalla deplezione potassica nel soggetto iperteso: a) ridotta eliminazione sodica (soggetti sale-resistenti), b) aumentata deplezione calcica (soggetti sale-sensibili).

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Identificare le possibili relazioni intercorrenti tra deplezione potassica e omeostasi pressoria

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Individuare il più estesamente possibile la singola condizione di sale-sensibilità; tale condizione può permettere l'identificazione di una terapia antiipertensiva anche non farmacologica, caratterizzata non solo dalla restrizione dietetica di sale ma anche dalla supplementazione in potassio e calcio.

SULFONYLUREA TREATMENT OF TYPE 2 DIABETIC PATIENTS DOES NOT REDUCE THE VASODILATOR RESPONSE TO ISCHEMIA

P Spallarossa, M Schiavo, P Rossettin, S Cordone, L Olivotti, R Cordera, C Brunelli

Dipartimento di Cardiologia e Dipartimento di Scienze Endocrinologiche e Metaboliche, Università di Genova, Genova

Diabetes Care 24: 738-42, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo studio intendeva valutare se l'impiego di sulfoniluree (SU) in diabetici di tipo 2 può comportare un aumento del rischio cardiovascolare

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Alcuni studi clinici ed epidemiologici depongono per un rischio cardiovascolare associato all'uso di SU, mentre altri erano rassicuranti. Studi fisiopatologici dimostravano che la somministrazione acuta ev di SU in soggetti non diabetici riduceva la capacità di vasodilatazione in risposta all'ischemia ed era pertanto potenzialmente pericolosa.

Sintesi dei risultati ottenuti

Secondo un disegno a cross-over ciascun paziente è stato esaminato 3 volte, rispettivamente dopo 8 settimane di terapia con glibenclamide (che non interagisce con le pareti vascolari) o con la sola dieta. I risultati dimostrano che non ci sono differenze significative nella vasodilatazione postischemica dell'avambraccio (indice affidabile della vasodilatazione coronarica) tra i 3 trattamenti.

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

Questo lavoro, che è il primo che valuta gli effetti della somministrazione cronica di SU in diabetici di tipo 2, suggerisce che qualora un paziente andasse incontro ad un episodio ischemico la capacità di vasodilatazione non è significativamente ostacolata dalle SU.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Vanno maggiormente indagati gli effetti delle SU sul cardiomiocita.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I dati sono rassicuranti per quanto concerne l'impiego di SU. È bene comunque richiamare l'attenzione dei medici sul fatto che le SU sono potenzialmente attive sull'apparato cardiovascolare e i loro effetti sui pazienti diabetici cardiopatici necessita di ulteriori studi.

RECCETTORI SOLUBILI DEL TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)-ALPHA IN GIOVANI DIABETICI TIPO 1: RELAZIONI CON IL FUMO DI SIGARETTA E LE COMPLICANZE CRONICHE MICROVASCOLARI

G Zoppini, G Faccini, M Muggeo, L Zenari, G Falezza, G Targher

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Verona; Servizio di Diabetologia, Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria" di Negrar, Verona

J Clin Endocrinol Metab 86: 3805-3808, 2001

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Confrontare i livelli dei recettori solubili del TNF-alpha (TNF-Rs), una citochina pro-infiammatoria coinvolta nel processo aterotrombotico, in diabetici tipo 1 ed in volontari sani e valutare l'impatto del fumo e delle complicanze croniche microvascolari su tali livelli nei diabetici tipo 1.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

I dati precedentemente disponibili in letteratura riguardo l'effetto del diabete di per sé sui livelli circolanti di TNF-Rs erano scarsi ed in parte contrastanti. Infatti, nei diabetici tipo 1 non complicati erano stati riportati livelli di TNF-Rs sia sovrapponibili sia inferiori rispetto a quelli dei non diabetici. Al contrario, tali livelli erano risultati significativamente elevati in diabetici tipo 1 con complicanze microvascolari. Inoltre, benché i livelli di TNF-Rs fossero più elevati nei fumatori non diabetici vs non fumatori, non era ancora noto l'effetto cronico del fumo su tali livelli nei pazienti diabetici tipo 1.

Sintesi dei risultati ottenuti

I livelli dei recettori solubili del TNF-alpha (TNF-R1 e TNF-R2), che riflettono l'attivazione sistemica del TNF, sono stati misurati in 50 diabetici tipo 1, normotesi, normolipemici e privi di complicanze cliniche macrovascolari ed in 20 volontari sani paragonabili per età, sesso, BMI, pressione, lipidi e percentuale di fumatori. Dopo categorizzazione dei diabetici per fumo e complicanze microvascolari, i rispettivi sottogruppi erano sovrapponibili per età, sesso, BMI, pressione, lipidi e compenso metabolico. Pur tuttavia TNF-R1, ma non TNF-R2, era significativamente più elevato nei diabetici complicati vs non complicati e nei fumatori vs non fumatori. In particolare TNF-R1 era più elevato nei pazienti microalbuminurici vs normoalbuminurici, variava con la severità della retinopatia e con il consumo giornaliero di sigarette. Nell'analisi della varianza, fumo e complicanze croniche microvascolari erano dei predittori indipendenti dei livelli di TNF-R1. I soggetti non diabetici avevano livelli di TNF-Rs sostanzialmente sovrapponibili ai diabetici non fumatori o privi di complicanze microvascolari.

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

Questi risultati hanno permesso di confermare che in diabetici tipo 1 privi di complicanze cliniche macrovascolari i livelli di TNF-Rs sono sovrapponibili a quelli dei non diabetici, escludendo quindi un effetto diretto del diabete su tali livelli. Questi risultati hanno inoltre evidenziato come il fumo e le complicanze microvascolari sembrano esercitare un effetto deleterio, additivo ed indipendente, sull'attivazione sistemica del TNF.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Benché l'attivazione del TNF-alpha può semplicemente rappresentare un epifenomeno del processo eziopatogenetico che porta alla comparsa delle complicanze microvascolari, recenti studi sembrano suggerire la possibilità che l'attivazione del TNF-alpha possa, direttamente od indirettamente, contribuire alla patogenesi della patologia microvascolare. Ciò impone la necessità di avviare ampi studi prospettici e trials di intervento farmacologico (mediante l'utilizzo di agenti bloccanti l'azione biologica del TNF-alpha: infliximab ed etanercept) per valutare il ruolo del TNF-alpha nella patogenesi e la progressione delle complicanze croniche microvascolari.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La principale ricaduta clinica dei nostri risultati è la assoluta (e già nota) necessità di scoraggiare l'inizio del fumo e di promuoverne la sua cessazione nella popolazione diabetica. Per quanto riguarda i nostri risultati sulla relazione tra elevati livelli di TNF-Rs e complicanze microvascolari, non vi sono immediate ricadute sulla pratica clinica, salvo quelle teoricamente ipotizzabili se ulteriori studi dovessero documentare un ruolo eziopatogenetico dell'attivazione del TNF nella patogenesi e la progressione delle complicanze croniche microvascolari.