

LA RICERCA IN ITALIA

EPICARDIAL FAT FROM ECHOCARDIOGRAPHY:
A NEW METHOD FOR VISCERAL ADIPOSE
TISSUE PREDICTION

G Iacobellis, F Assael*,
MC Ribaldo, A Zappaterreno,
G Alessi*, U Di Mario, F Leonetti

Endocrinologia, Dipartimento
Scienze Cliniche, Università
"La Sapienza"; *Dipartimento
Radiologia, Ospedale G. Vannini,
Istituto Figlie di S. Camillo, Roma

Obesity Research 11: 304-410,
2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Proposta e validazione di una nuova metodica di immagine per individuare e quantificare il tessuto adiposo viscerale.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Precedenti studi di ecografia addominale avevano mostrato la possibilità di misurare il grasso viscerale. Non vi erano dati in letteratura sulla misurazione del grasso epicardico dall'ecocardiografia.

Sintesi dei risultati ottenuti

Il tessuto adiposo epicardico misurato con l'ecocardiografia risulta significativamente maggiore nei soggetti con prevalente adiposità viscerale rispetto a soggetti con accumulo di grasso sottocutaneo, sia negli uomini sia nelle donne ($p = 0,005$, $p = 0,004$) a parità di BMI. Il tessuto adiposo epicardico è fortemente correlato con la circonferenza della vita ($r = 0,895$ $p = 0,01$) e il grasso viscerale addominale misurato con la risonanza magnetica (RMN) ($r = 0,864$ $p = 0,01$).

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

L'eccellente correlazione tra le misurazioni ecocardiografiche e quelle di RMN ha permesso di valicare la metodica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Correlare il tessuto adiposo epicardico con i parametri clinici e metabolici della sindrome metabolica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La misurazione ecocardiografica del tessuto adiposo epicardico si propone come una metodica efficace e facilmente riproducibile per l'individuazione e quantificazione dell'obesità viscerale e di pazienti a elevato rischio cardiovascolare.

VALIDATION OF A COUNSELING
STRATEGY TO PROMOTE THE ADOPTION
AND THE MAINTENANCE OF PHYSICAL
ACTIVITY BY TYPE 2 DIABETIC SUBJECTS

C Di Loreto, C Fanelli, P Lucidi,
G Murdolo, A De Cicco,
N Parlanti, F Santeusano,
P Brunetti, P De Feo

Dipartimento Medicina Interna,
Sezione Medicina Interna,
Scienze Endocrine e Metaboliche,
Università di Perugia

Diabetes Care 26: 404-408, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Motivazione dei soggetti con diabete mellito di tipo 2 a cambiare lo stile di vita introducendo una regolare attività fisica di tipo aerobico.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

È ben noto che la pratica regolare dell'attività fisica aerobica migliora il controllo glicemico e riduce il rischio cardiovascolare nei diabetici di tipo 2. Mancavano degli studi di validazione di modelli di tipo cognitivo-comportamentale disegnati per motivare i diabetici alla pratica dell'attività fisica.

Sintesi dei risultati ottenuti

Il modello da noi proposto ha consentito nel gruppo di intervento dopo 2 anni di follow-up un incremento del dispendio energetico settimanale superiore a 10 MET-ora nel 70% dei soggetti verso il 17% del gruppo di controllo.

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

Si è dimostrato che se il medico si impegna, utilizzando un approccio strategico multifattoriale di tipo cognitivo-comportamentale, può convincere più di 2/3 dei propri pazienti diabetici a modificare lo stile di vita.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Verificare se lo stesso modello può essere efficace se utilizzato da altri operatori sanitari: dietiste, infermiere ecc.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Sì, importanti da un punto di vista clinico (nel gruppo di intervento abbiamo ottenuto un miglioramento del BMI e HBA_{1c}) ed economico (riduzione marcata della spesa per farmaci).

IDENTIFICAZIONE E PURIFICAZIONE DAL PLASMA DI SOGGETTI DIABETICI DI TIPO 1 DI UNA "GLUCOSE REGULATED PROTEIN" 94, Grp94, ATTIVA PROTEOLITICAMENTE. EVIDENZA CHE LA GRP94 È INTERAMENTE RESPONSABILE DELL'ATTIVITÀ PROTEOLITICA DEL PLASMA

A Pagetta, A Folda, AM Brunati, P Finotti

Dipartimento di Farmacologia ed Anestesiologia, Dipartimento di Biochimica, Sezione di Biomembrane, Università di Padova

Diabetologia 46: 996-1006, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Il plasma dei diabetici di tipo 1 possiede un'attività proteolitica maggiore rispetto a quella dei normali. Tale attività, legata a un aumento di enzimi circolanti o a un deficit di inibitori specifici, è correlata all'insorgenza di alterazioni vascolari, causa principale di incrementata morbilità e mortalità fra i diabetici. L'obiettivo del lavoro era quello di individuare e caratterizzare la sostanza responsabile di tale anomala attività plasmatica, per poter individuare un "marker" di danno, possibile bersaglio terapeutico nel trattamento delle complicanze vascolari.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Considerando che le complicanze vascolari del diabete di tipo 1 sono gravi e precoci e spesso non si riconosce un nesso causale fra la loro comparsa e l'alterazione del controllo metabolico, l'identificazione di "marker" precoci per tali complicanze risulta fondamentale per attuare una strategia terapeutica di successo. Anche se numerosi lavori avevano identificato nelle alterazioni del sistema coagulativo-anticoagulativo un danno precoce che nel tempo porta alla lesione vascolare conclamata, non si era giunti a identificare con chiarezza quale degli enzimi coinvolti e/o loro inibitori potesse essere implicato maggiormente degli altri nell'attivazione della complessa sequenza di eventi negativi che dà luogo alle micro- e macro-angiopatie.

Sintesi dei risultati ottenuti

Nel plasma di soggetti diabetici di tipo 1, ma non in quello dei normali, abbiamo trovato in elevata concentrazione alcune Heat Shock Proteins (HSPs), soprattutto Grp94 e HSP70. Le HSPs sono localizzate solo intracellularmente e svolgono funzioni differenziate e vitali per il complesso metabolismo cellulare. Il fatto di trovarle nel plasma è segno di danno cellulare, con conseguente attivazione di reazioni infiammatorie e immunitarie. Abbiamo visto che la Grp94 era esclusivamente responsabile dell'attività proteolitica del plasma, inibita completamente solo dagli anticorpi policlonali anti-Grp94 nativa. In esperimenti di immunoprecipitazione abbiamo ottenuto la completa purificazione della Grp94 che circola quasi esclusivamente in forma di complessi con le IgG. Tale riscontro è prova di un'intensa reazione immunitaria che comunque non riesce a bloccare l'attività proteolitica.

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

Rilevando per la prima volta la presenza nel plasma dei diabetici di alcune HSPs che sono indice di attivazione di processi infiammatori e immunitari, i nostri risultati hanno dimostrato che quei meccanismi che hanno portato alla distruzione delle cellule beta del pancreas, sono ancora attivi dopo anni dall'esordio della malattia, coinvolgendo altri distretti cellulari. La Grp94, che da sola sostiene tutta l'attività proteolitica del plasma, svolge un importante ruolo infiammatorio ed è un indice predittivo delle alterazioni infiammatorie a carico del distretto vascolare.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Lo screening della popolazione diabetica per la presenza nel plasma della Grp94 o altre HSPs in funzione dei parametri di controllo metabolico e a stadi diversi di comparsa della malattia, può aiutare a capire il ruolo di queste proteine nell'insorgenza del diabete e delle sue complicanze.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Si può utilizzare la Grp94 purificata dal plasma come antigene per la produzione di anticorpi specifici e ottenere kit diagnostici per rilevare la concentrazione plasmatica della HSP e degli anticorpi contro di essa. Tali test risultano utili per il monitoraggio dello stato infiammatorio dei pazienti diabetici (e non solo) con la possibilità di attuare preventivamente la terapia adeguata (fra cui anche una specifica con anticorpi monoclonali).

THE SIGNIFICANCE OF IMPAIRED FASTING GLUCOSE VERSUS IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE - IMPORTANCE OF INSULIN SECRETION AND RESISTANCE

GP Carnevale Schianca, A Rossi, PP Sainaghi, E Maduli, E Bartoli

Clinica Medica, Università degli Studi del Piemonte Orientale Amedeo Avogadro, Novara

Diabetes Care 26: 1333-1337, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Verificare se lo screening per diabete e malattia metabolica seguendo i criteri ADA risulta efficace nell'identificare precocemente i soggetti a rischio, al fine di prevenire la malattia cardiovascolare.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

ADA e WHO avevano proposto l'impiego della sola glicemia a digiuno per identificare i soggetti a rischio, un metodo semplice, poco costoso ed estendibile a diverse realtà socio-economiche.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'impiego della sola glicemia a digiuno, confrontata con l'informazione addizionale derivata dalla OGTT a 2 ore, raggiunge un potere diagnostico inaccettabilmente basso se riferito alla popolazione generale, più ragionevole se praticato su popolazioni selezionate in cui l'incidenza di diabete e malattia metabolica siano elevate. Abbiamo osservato come vi siano pazienti con normale glicemia a digiuno, che verrebbero considerati normali secondo i criteri ADA, gravati di una ridotta tolleranza al glucosio quando sottoposti al OGTT. I dati sull'insulinemia indicano che i pazienti con alterata glicemia a digiuno e normale tolleranza al glucosio rappresentano una popolazione diversa da quella composta da pazienti con intolleranza al glucosio e normale glicemia a digiuno, differenza legata a diverse condizioni di resistenza a e secrezione di insulina.

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

Mediante l'applicazione dei metodi di misura di sensibilità e specificità diagnostica, e di potere predittivo positivo e negativo.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare l'importanza della menopausa, dell'età, del peso e della dieta nel determinare l'evoluzione verso il diabete di pazienti con normale glicemia a digiuno e intolleranza al carico di glucosio, e di quelli con elevata glicemia basale e tolleranza glucidica normale.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La prevenzione della malattia cardiovascolare associata al diabete e alla malattia metabolica richiede una identificazione precoce dei soggetti a rischio e l'attuazione di misure preventive, dietetiche, igieniche, farmacologiche e comportamentali. Una corretta identificazione precoce dei soggetti a rischio nella popolazione generale richiede l'uso e della glicemia a digiuno e della glicemia alla seconda ora di un test con carico di glucosio.

MONOCYTE NAD(P)H OXIDASE SUBUNIT P22^{PHOX} AND INDUCIBLE HEME OXYGENASE-1 GENE EXPRESSIONS ARE INCREASED IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS: RELATIONSHIP WITH OXIDATIVE STRESS

A Avogaro, E Pagnin, L Calò

Istituto di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Padova

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88: 1753-1759, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Alla valutazione dell'espressione genica dell'NAD(P)H in relazione allo stress ossidativo nel paziente diabetico di tipo 2 e non diabetico nei monociti circolanti.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'NAD(P)H ossidasi *in vitro*, esposto ad angiotensina II, è in grado di produrre radicali liberi dell'ossigeno.

Sintesi dei risultati ottenuti

Nel diabete mellito di tipo 2 l'espressione genica dell'NAD(P)H ossidasi nei monociti circolanti è aumentata e questa attivazione è proporzionale al compenso metabolico e correlato allo stress ossidativo.

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

Dimostrando per la prima volta *in vivo* nei monociti circolanti l'attivazione di questa ossidasi.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La dimostrazione dell'attività e della proteina NAD(P)H ossidasi nell'endotelio di vasi isolati di soggetti diabetici.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Il mantenimento di un buon controllo metabolico riduce l'espressione genica di quegli enzimi che inducono stress ossidativi.

EFFECT OF A FAMILY HISTORY OF TYPE 2 DIABETES ON THE INTIMA-MEDIA THICKNESS OF THE COMMON CAROTID ARTERY IN NORMAL-WEIGHT, OVERWEIGHT, AND OBESE GLUCOSE-TOLERANT YOUNG ADULTS

N Pannacciulli, G De Pergola, M Ciccone*, P Rizzon*, F Giorgino, R Giorgino

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi; *Malattie Cardiovascolari, Dipartimento di Metodologia Clinica e Tecnologie Medico-Chirurgiche, Università di Bari, Bari

Diabetes Care 26(4): 1230-1234, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Valutare l'effetto della familiarità di primo grado per il diabete tipo 2 sullo spessore intima-media dell'arteria carotide comune (IMT-CCA), riconosciuto *marker* surrogato di aterosclerosi coronarica, in giovani adulti con normale tolleranza al glucosio.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Numerosi studi hanno suggerito l'esistenza di un legame tra la predisposizione genetica al diabete tipo 2 e un aumentato rischio di aterosclerosi.

Sintesi dei risultati ottenuti

L'IMT-CCA è risultata significativamente maggiore nei soggetti con familiarità di primo grado per il diabete tipo 2 rispetto a quelli senza familiarità per la malattia. Inoltre, dopo analisi multivariata, l'IMT-CCA è risultata significativamente associata con la storia familiare di diabete tipo 2, il BMI, la circonferenza addominale, il colesterolo HDL (inversamente), la pressione arteriosa diastolica e la glicemia a digiuno.

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

Questo studio dimostra che la semplice predisposizione genetica al diabete tipo 2, pur in presenza di normale tolleranza al glucosio, può accelerare lo sviluppo dell'aterosclerosi ed, eventualmente, aumentare il rischio di malattia coronarica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Verificare quali siano i meccanismi fisiopatologici responsabili del maggior rischio cardiovascolare di tali soggetti.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Tale studio, insieme con altri, suggerisce la necessità di monitorare con attenzione i soggetti con storia familiare per il diabete tipo 2, in quanto questi, anche in assenza di alterazioni della tolleranza al glucosio, sono comunque più esposti al processo di aterogenesi e mostrano una associazione tra diversi fattori di rischio cardiovascolare.

STUDIO SULLA VITALITÀ DEI PERICITI SEMINATI SU MATRICE EXTRACELLULARE PRODOTTA DALL'ENDOTELIO IN ELEVATE CONCENTRAZIONI DI GLUCOSIO

E Beltramo, S Buttiglieri, F Pomerio, A Allione, F D'Alù, E Ponte, M Porta

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

Diabetologia 46: 409-415, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Verificare se la produzione di matrice extracellulare da parte dell'endotelio in elevate concentrazioni di glucosio influenzi la vitalità e il metabolismo dei periciti retinici capillari.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

L'ispessimento della membrana basale e la perdita di periciti sono eventi precoci e selettivi nel corso della retinopatia diabetica. Abbiamo precedentemente dimostrato (Diabetologia 45: 416-419, 2002) una ridotta adesione dei periciti alla matrice extracellulare prodotta dall'endotelio in alto glucosio.

Sintesi dei risultati ottenuti

Abbiamo osservato come le matrici prodotte in elevate concentrazioni di glucosio non influenzassero l'apoptosi o il ciclo cellulare dei periciti seminati su di esse. La replicazione dopo 7 giorni di coltura sulle matrici condizionate risultava del tutto sovrapponibile all'adesione dopo 18 ore: il numero e la sintesi del DNA erano ridotti nei periciti seminati su matrici prodotte in alto glucosio, mentre tiamina e aminoguanidina erano in grado di correggere tale difetto. Abbiamo quindi concluso che il ridotto numero di periciti dipenda da un'alterata adesione iniziale, piuttosto che da alterazioni metaboliche o replicative.

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

Questi risultati potrebbero contribuire a spiegare il meccanismo di perdita precoce dei periciti a livello dei capillari retinici in corso di retinopatia diabetica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Valutare gli effetti dell'elevato glucosio sulle interazioni matrice-periciti a livello molecolare (molecole di adesione, componenti della membrana basale).

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Un numero sempre maggiore di studi a livello internazionale indica la tiamina come un possibile approccio alla prevenzione e al trattamento delle complicanze microvascolari del diabete.

A DEFECT IN TRYPTOPHAN CATABOLISM
IMPAIRS TOLERANCE IN NONOBESE
DIABETIC MICE

U Grohmann, F Fallarino,
R Bianchi, C Orabona, C Vacca,
MC Fioretti, P Puccetti

Dipartimento di Medicina
Sperimentale, Scienze
Biochimiche, Università
degli Studi di Perugia

Journal of Experimental Medicine
198 (1): 153-160, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

L'obiettivo del nostro lavoro era quello di indagare se la risposta autoimmune nel topo NOD (*nonobese diabetic*, un prototipo di modello sperimentale del diabete mellito insulino-dipendente o di tipo 1) fosse riconducibile a una compromissione del catabolismo del triptofano.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Studi precedenti condotti nel nostro e in altri laboratori avevano messo in luce un importante effetto immunosoppressivo dell'indolamina 2,3-diossigenasi (IDO), un enzima che al tempo stesso degrada l'aminoacido essenziale triptofano e produce una serie di cataboliti (noti come chinurenine) capaci di indurre morte apoptotica nei linfociti T. IDO è un enzima ubiquitario anche se elevati livelli di espressione sono riscontrabili solo in cellule dendritiche stimolate con interferone γ (IFN- γ). Effetti immunoregolatori significativi mediati da IDO erano già stati dimostrati nella gravidanza, dove IDO permette il mantenimento di uno stato di tolleranza immunitaria tra madre e feto, e nel trapianto di insule pancreatiche non istocompatibili.

Sintesi dei risultati ottenuti

I nostri dati indicano che nelle cellule dendritiche del topo NOD femmina di 3-4 settimane, un'età che coincide con l'insulite, ma non ancora con il diabete conclamato (> 12 settimane), la citochina IFN- γ non riesce a indurre l'espressione di IDO. Tale difetto si traduce in un'incapacità di tali cellule di controllare la reattività autoimmune *in vivo* verso un antigene autologo. Il pretrattamento delle cellule dendritiche con uno *scavenger* dei perossinitriti, un radicale altamente tossico derivante dalla combinazione di anione superossido e monossido di azoto, ripristina l'inducibilità di IDO da parte della citochina e inoltre conferisce alle cellule dendritiche del topo NOD la capacità di indurre tolleranza, cioè uno stato di non responsività del sistema immunitario, verso un antigene autologo.

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

I nostri risultati hanno permesso di ampliare il campo d'azione finora noto di IDO, che precedentemente comprendeva solo la regolazione della tolleranza immunitaria in gravidanza e in trapiantologia e che invece ora comprende anche il controllo dell'autoimmunità.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

I nostri dati indicano che, al contrario dei topi normali, le cellule dendritiche del topo NOD in prediabete producono elevati livelli di perossinitriti. Studi futuri saranno indirizzati al chiarimento dell'origine di tale anomalia e allo sviluppo di terapie che ne permettano la correzione, al fine di controllare la patologia autoimmune.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Risultati ottenuti in un modello sperimentale come il topo NOD non sono ovviamente traslabili nell'immediato a livello clinico. Tuttavia, è possibile ipotizzare che pazienti prediabetici possano manifestare un difetto nell'espressione di IDO nelle cellule dendritiche analogo a quello del topo NOD e che tale difetto, se corretto farmacologicamente in tempo, potrebbe rallentare o addirittura impedire lo sviluppo della patologia. Pertanto, studi clinici innovativi in pazienti a rischio per il diabete di tipo 1 potrebbero mirare a un esame diagnostico di tale enzima, per il quale esistono già in commercio anticorpi specifici.

EARLY AUTONOMIC DYSFUNCTION IN
GLUCOSE-TOLERANT, BUT INSULIN
RESISTANT OFFSPRING OF TYPE 2
DIABETIC PATIENTS

S Frontoni, D Bracaglia, A Baroni,
F Pellegrini, M Perna,
E Cicconetti, G Ciampittiello,
G Menzinger, S Gambardella

Centro Diabetologico,
Dipartimento di Medicina
Interna, Università di Roma
"Tor Vergata", Roma

Hypertension 41: 1223-1227,
2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Al rapporto tra funzione del sistema nervoso autonomo e insulino-resistenza.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Era noto che una disfunzione del sistema nervoso autonomo, nel senso di prevalenza dell'attività simpatica, è associata a insulino-resistenza, nel diabete. Non era ancora chiaro se le due alterazioni fossero secondarie alle modificazioni metaboliche ed emodinamiche dello stato diabetico.

Sintesi dei risultati ottenuti

In figli di soggetti con diabete di tipo 2, la resistenza insulinica è associata ad anomalie del profilo pressorio e ad attivazione simpatica, pur in presenza di una normale tolleranza glucidica e normali valori di pressione arteriosa. Pertanto, l'insulino-resistenza può essere responsabile di alcune anomalie precoci a carico del sistema nervoso autonomo e in tal modo contribuire all'aumentata incidenza di ipertensione arteriosa e/o diabete, nei parenti di I grado dei pazienti diabetici.

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

Perché questi risultati sono stati ottenuti in soggetti sani, ma geneticamente predisposti a sviluppare la malattia diabetica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La prospettiva di ricerca prevede il follow-up di questi soggetti, allo scopo di registrare la data dell'eventuale insorgenza di diabete. Successivamente, verrà esaminato se esiste una correlazione tra questa e il grado di insulino-resistenza del soggetto, alla valutazione basale.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Assolutamente sì. È infatti fondamentale che i figli dei soggetti diabetici di tipo 2 vengano sottoposti periodicamente non soltanto alla prova del carico orale di glucosio, ma anche a una attenta valutazione della pressione arteriosa e di tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare, anche in assenza di patologia clinicamente evidente.

ALTERNATIVE SPLICING OF NHE-1
MEDIATES NA-LI COUNTERTRANSPORT
AND ASSOCIATES WITH ACTIVITY RATE

G Zerbini, A Maestroni,
D Breviario, R Mangili, G Casari

Istituto Scientifico San Raffaele,
Milano

Diabetes 52: 1511-1518, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo scopo del nostro lavoro è stato di cercare di identificare un marker genetico che possa permettere di identificare precocemente i pazienti diabetici predisposti a sviluppare nefropatia diabetica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Era noto da tempo che un marker funzionale (l'aumentata attività del controtrasporto Na-Li) si associa alla nefropatia diabetica e ne può predire lo sviluppo, ma il gene responsabile di questo trasporto di membrana non era stato identificato.

Sintesi dei risultati ottenuti

I nostri risultati dimostrano che il controtrasporto Na-Li è mediato dal gene della prima isoforma dello scambio Na-H (NHE-1). La sequenza nucleotidica di questo gene può essere trascritta per intero in RNA dando origine al trascritto normale oppure in un frammento di RNA più breve, il cosiddetto splicing alternativo che a sua volta dà origine a una proteina che funzionalmente dà origine al controtrasporto Na-Li.

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

I nostri risultati hanno permesso di identificare il gene del controtrasporto Na-Li e quindi, potenzialmente, di identificare un marker genetico della nefropatia diabetica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

È noto che i pazienti affetti da nefropatia diabetica hanno un'aumentata attività del controtrasporto Na-Li; conoscendone il gene dovrebbe essere possibile identificare l'anomalia genetica che causa questa alterazione funzionale. È verosimile che tale anomalia possa essere direttamente coinvolta nella patogenesi della nefropatia diabetica.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Per il momento ancora no, ma se si dovesse confermare l'associazione tra disfunzione molecolare di NHE-1 e nefropatia diabetica, potrebbe essere ipotizzabile l'uso di questa anomalia come marker genetico per l'identificazione precoce di pazienti a rischio di sviluppare nefropatia diabetica con conseguente possibilità di intervento preventivo mirato.

ULCER RECURRENCE FOLLOWING FIRST RAY AMPUTATION IN DIABETIC PATIENTS: COHORT PROSPECTIVE STUDY"

L Dalla Paola, E Faglia*, M Caminiti, G Clerici*, S Ninkovic, V Deanesi**

UO per il Trattamento del Piede Diabetico, Presidio Ospedaliero Abano Terme ULSS 16 PD; *Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Multimedicina, San Giovanni (MI); **Unità di Chirurgia del Piede e della Caviglia, Casa di Cura Villa Berica, Vicenza

Diabetes Care 26 (6): 1874-1878, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Nella popolazione diabetica le recidive ulcerative conseguenti a un'amputazione del 1° raggio sono frequenti. L'obiettivo di questo studio è stato valutare la percentuale di recidiva ulcerativa e di re-amputazione in una popolazione di soggetti diabetici sottoposti a una amputazione di primo raggio e inseriti, successivamente alla guarigione, in un programma di prevenzione secondaria che prevedeva, accanto a controlli clinici frequenti, anche l'utilizzo di calzature a suola rigida e plantari multistrato su calco.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

I dati della recente Letteratura riportano che, conseguentemente a una amputazione di 1° raggio, un elevato numero di soggetti presenta un elevato rischio di re-amputazione, con percentuali di re-amputazione fino al 70% in un periodo di follow-up inferiore a 1 anno. Diversi studi hanno evidenziato un trasferimento di ipercarico ai raggi vicini con malformazioni innescate dall'intervento e alterazioni biomeccaniche secondarie. Le più importanti malformazioni sono lo sviluppo di dita ad artiglio e la prominenza plantare delle teste metatarsali. Inoltre, cambiamenti nel ciclo del passo possono condurre allo sviluppo di aree a rischio ulcerativo a carico dell'arto controlaterale. Proprio per tali motivi non vi è una uniformità di vedute sull'efficacia dell'amputazione a livello del 1° raggio. L'amputazione transmetatarsale appare la scelta chirurgica che, accanto a una relativa semplicità, sembra fornire una buona scelta di livello in relazione al controllo del rischio di recidiva ulcerativa.

Sintesi dei risultati ottenuti

Una coorte di 89 pazienti amputati per lesione di grado 2 di Wagner (3 pazienti), grado 3 di Wagner (47 pazienti) e grado 4 di Wagner (39 pazienti) è stata seguita dopo la guarigione chirurgica. Sono state adottate, dopo la guarigione, calzature a suola rigida e plantari multistrato su calco. Tutti i pazienti sono stati inseriti in un programma intensivo di prevenzione secondaria. Il follow-up è stato di $16,35 \pm 6,76$ mesi (range 7-28). Quindici pazienti svilupparono una nuova ulcerazione in tale periodo. In sette pazienti la lesione è guarita con medicazioni, mentre otto pazienti sono stati sottoposti a un nuovo intervento chirurgico: un ri-allineamento panmetatarsale in quattro pazienti, una amputazione di dito in 2 pazienti, una amputazione transmetatarsale in un paziente, una amputazione alla Lisfranc in un paziente.

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

Un intensivo programma di follow-up associato all'utilizzo di plantari su calco e di calzature a suola rigida ha reso possibile nella nostra casistica il mantenimento di una bassa percentuale di recidiva ulcerativa (16%) e, di questa, solo 4 pazienti sono andati incontro a intervento chirurgico amputativo. Inoltre, nessuno dei pazienti è stato sottoposto, nel periodo di follow-up, ad amputazione al di sopra della caviglia.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I dati dello studio evidenzerebbero quindi che l'amputazione di 1° raggio è possibile con un basso rischio di recidiva e soprattutto con basso rischio di ulteriore amputazione: questo in forza dell'intenso programma di controllo ambulatoriale e soprattutto per l'uso di una efficace protesizzazione.

EFFETTI DELL'ATTIVAZIONE E
DELL'INIBIZIONE DELLA PROTEIN CHINASI
C SULLA PROLIFERAZIONE E
SULL'APOPTOSI DI PERICITI RETINICI BOVINI

F Pomerio, A Allione, E Beltramo,
S Buttiglieri, F D'Alù, E Ponte,
A Lacaria, M Porta

Dipartimento di Medicina
Interna, Università di Torino

Diabetologia 46: 416-419, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Verificare se la modulazione dell'attività della protein chinasi C (PKC) sia capace di influenzare la replicazione cellulare e l'apoptosi dei periciti retinici bovini coltivati in presenza di normali o elevate concentrazioni di glucosio.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La scomparsa del pericita rappresenta un evento precoce e selettivo nel corso della retinopatia diabetica. L'attivazione sopra fisiologica di alcune isoforme della protein chinasi C determinata dall'elevata disponibilità di glucosio è coinvolta nel mediare numerosi effetti dannosi del glucosio come l'ispessimento della membrana basale, l'aumento della permeabilità capillare, la riduzione dell'attività $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasi. Tuttavia, non esiste chiarezza sull'azione esercitata da tale mediatore intracellulare sulla proliferazione dei periciti capillari nelle fasi iniziali della retinopatia diabetica.

Sintesi dei risultati ottenuti

La presenza di alto glucosio è risultato in grado di ridurre la replicazione cellulare e di aumentare l'apoptosi nei periciti. L'attivazione della PKC ha determinato un incremento della proliferazione di tali cellule mentre l'inibizione dell'isoforma $\beta 2$ ha prodotto l'effetto opposto. L'avanzamento nel ciclo cellulare appare facilitato dall'aggiunta di forbole esteri (attivatori della PKC) mentre risulta parzialmente bloccato dall'inibizione della PKC. Il processo apoptotico è stimolato dall'inibizione della PKC e ridotto dall'attivazione di quest'ultima.

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

I nostri risultati confermano che l'iperglicemia determina un effetto antiproliferativo e proapoptotico in periciti retinici bovini. Al contrario di quanto osservato nelle fasi più avanzate della retinopatia, l'attivazione della PKC potrebbe giocare un ruolo importante nel contrastare gli effetti dannosi del glucosio sulla proliferazione e sull'apoptosi dei periciti capillari, nelle fasi precoci della retinopatia diabetica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

La valutazione degli effetti della modulazione della PKC sul ciclo cellulare di periciti retinici bovini in modelli animali.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

I risultati ottenuti in questo lavoro dovrebbero condurre alla prudenza nell'utilizzo di sostanze capaci di inibire l'attività della PKC nelle fasi iniziali della retinopatia diabetica.

EFFECT OF TREATMENT WITH
LERCANIDIPINE ON HEART OF COHEN-
ROSENTHAL DIABETIC HYPERTENSIVE RATS

F Amenta, E Peleg*, D Tomassoni,
M Sabbatini, T Rosenthal*

Dip Scienze Farmacologiche
e Medicina Sperimentale,
Università di Camerino,
Camerino; *Istituto Chorley,
Centro Chaim Sheba, Facoltà di
Medicina dell'Università di
Tel Aviv, Tel-Hashomer, Israele

Hypertension 41(6): 1330-1335,
2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Vista la correlazione fra diabete di tipo 2 e ipertensione, sono state valutate con tecniche morfologiche quantitative le alterazioni cardiache e coronariche indotte dalle due patologie in associazione e l'effetto sulle stesse del trattamento con il calcioantagonista diidropiridinico lercanidipina. Lo studio ha preso in esame, come modello, ratti Cohen-Rosenthal diabetici e ipertesi, derivati da incroci fra ratti spontaneamente ipertesi e ratti geneticamente diabetici di ceppo Cohen.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

La nostra ricerca costituisce il primo studio di tipo morfometrico-quantitativo sul modello animale impiegato di associazione genetica di diabete non insulino-dipendente e ipertensione.

Sintesi dei risultati ottenuti

I ratti diabetici e ipertesi sviluppano a livello coronarico ipertrofia della parete e restringimento del lume. Inoltre, mostrano ipertrofia ventricolare sinistra, deposizione di tessuto connettivo e ipertrofia dei cardiociti. Il trattamento farmacologico abbassa i livelli pressori; ha effetti anatomicamente rilevanti sul circolo coronarico, riduce l'ipertrofia cardiaca e la deposizione di tessuto connettivo.

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

È stato evidenziato come l'associazione delle due patologie aggravi il danno indotto dalle singole patologie. Gli effetti positivi del trattamento con un calcioantagonista suggeriscono che tale classe di farmaci possa essere usata nel trattamento dell'ipertensione in presenza di diabete mellito di tipo 2.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Un miglior raggiungimento, con adeguati trattamenti, della protezione da danno d'organo.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

La possibilità che calcioantagonisti di tipo diidropiridinico possano essere considerati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa complicata da diabete.

IL DANNO DEI PODOCITI È RILEVANTE
NELLA NEFROPATIA DIABETICA?
STUDI IN PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2

M Dalla Vestra, A Masiero,
AM Roiter, A Saller, G Crepaldi,
P Fioretto

Dipartimento di Scienze Mediche
e Chirurgiche, Università di
Padova

Diabetes 52: 1031-1035, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

A valutare, mediante tecniche di microscopia elettronica, la presenza di un danno delle cellule epiteliali glomerulari (podociti) e l'eventuale impatto di tali lesioni sulla funzionalità renale in pazienti con diabete di tipo 2.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Precedenti studi suggerivano che un'alterazione della struttura dei podociti intervenisse tardivamente nel corso della nefropatia diabetica.

Sintesi dei risultati ottenuti

Il nostro studio dimostra che alterazioni della densità e della struttura dei podociti sono presenti fin dagli stadi precoci della nefropatia diabetica e svolgono probabilmente un ruolo nella patogenesi dell'albuminuria nel diabete di tipo 2.

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

Dimostrando che il danno a carico dei podociti è un evento precoce nella nefropatia diabetica, implicato nelle patogenesi delle prime alterazioni funzionali.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Identificare i meccanismi eziopatogenetici che conducono alle alterazioni della struttura dei podociti.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Questo studio non ha ricadute immediate sulla pratica clinica, tuttavia la comprensione dei meccanismi fisiopatologici responsabili della nefropatia diabetica rappresenta un passo fondamentale per identificare eventuali strategie terapeutiche efficaci.

L'INSULINA ACCELERA ACUTAMENTE
LA PRODUZIONE DI FIBRINOGENO IN
PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2,
MA NON IN SOGGETTI NON DIABETICI

R Barazzoni, E Kiwanuka,
M Zanetti, M Cristini, M Vettore,
P Tessari

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale, Cattedra di
Malattie del Metabolismo,
Università di Padova

Diabetes 52: 1851-1856, 2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

La ricerca si è rivolta a studiare i meccanismi patogenetici dell'iperfibrinogenemia nel diabete di tipo 2 e l'effetto dell'iperinsulinemia fisiologica sulla produzione di fibrinogeno studiata *in vivo* mediante metodiche di diluizione isotopica.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

In precedenza, non era noto l'effetto dell'insulina sulla produzione di fibrinogeno nel diabete di tipo 2. Erano precedentemente noti gli effetti dell'ormone su tale produzione solo in soggetti normali, in un protocollo di studio che prevedeva l'impiego della metodica del clamp euglicemico-iperinsulinemico senza mantenimento delle concentrazioni basali di aminoacidi. In tali condizioni, l'insulina nei soggetti normali risultava inibire la sintesi di fibrinogeno. Nel nostro protocollo, abbiamo voluto mantenere invariate anche le concentrazioni circolanti degli aminoacidi, che potevano influire sugli effetti dell'insulina.

Sintesi dei risultati ottenuti

Nel nostro studio, abbiamo potuto ottenere due dati originali:

- 1) Nel soggetto normale, l'iperinsulinemia, in condizioni di euglicemia e di euaminoacidemia, non induce alcuna modificazione della cinetica del fibrinogeno. Alla luce anche di precedenti dati, si può quindi concludere che l'insulina inibisce la produzione di fibrinogeno, ma che il mantenimento dell'euaminoacidemia previene tale effetto.
- 2) Nel soggetto con diabete di tipo 2, privo di complicanze vascolari, l'iperinsulinemia manifesta un effetto paradossale di stimolo della produzione di fibrinogeno.

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

Questi dati suggeriscono che, nel diabete di tipo 2, l'iperinsulinemia fisiologica con mantenimento di disponibilità di aminoacidi può stimolare la produzione di fibrinogeno, a differenza di quanto si osserva nel soggetto normale. Ciò può anche significare che è necessario mantenere i livelli insulinemici nel diabete di tipo 2 al minimo livello necessario a controllare l'iperglicemia, per prevenire tale sfavorevole effetto.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

Prospettive ulteriori di ricerca sono quelle di studiare la cinetica del fibrinogeno nel diabete di tipo 2 in altre situazioni sperimentali o fisiologiche, quali la fase post-prandiale, oppure l'effetto di trattamenti farmacologici mirati.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Una ricaduta pratica è appunto quella di prevenire un eccessivo iperinsulinismo nel diabete di tipo 2, per ridurre la componente di rischio cardiovascolare associata all'iperfibrinogenemia.

MORTALITY FROM SITE-SPECIFIC
MALIGNANCIES IN TYPE 2 DIABETIC
PATIENTS FROM VERONA

G Verlato, G Zoppini, E Bonora,
M Muggeo

Divisione di Endocrinologia e
Malattie del Metabolismo e Unità
di Epidemiologia e Statistica
Medica, Università di Verona

Diabetes Care 26: 1047-1051,
2003

A quale particolare problema si è rivolta la ricerca svolta?

Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare se nei soggetti diabetici tipo 2 vi fosse una differenza nella mortalità per tumori sito-specifici.

Qual era lo stato delle conoscenze precedentemente al vostro lavoro?

Il rapporto tra diabete e tumori è studiato da lungo tempo. Tuttavia, i dati epidemiologici non sono uniformi ed esistono notevoli differenze tra i vari studi sia per la tipologia dello studio sia per le caratteristiche cliniche dei soggetti esaminati. Alcuni studi in campioni meno numerosi del nostro hanno riportato dati contrastanti, eccetto l'aumento di tumori del fegato confermato da più studi.

Sintesi dei risultati ottenuti

La causa più frequente di morte sono risultati i tumori del tratto digestivo in entrambi i sessi, tumori dell'apparato respiratorio negli uomini e del sistema riproduttivo nelle donne. L'eccesso di mortalità per i tumori del tratto digestivo era dovuto a un aumento dei tumori del fegato in entrambi i sessi e del pancreas soprattutto nelle donne. Nelle donne è stato, inoltre, osservato un aumento della mortalità per tumori della mammella, soprattutto nelle obese.

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

I dati dello studio di Verona presentano delle caratteristiche di ottima robustezza statistica dovuta da un lato alla numerosità del campione e dall'altro al lungo periodo di osservazione (10 anni). I risultati hanno pertanto chiaramente confermato una relazione tra diabete e tumori del fegato, nonché un'associazione tra diabete, obesità e tumore del seno nella donna. In particolare, quest'ultimo dato non era chiaramente dimostrato nella popolazione diabetica.

Quali sono le prospettive di ricerca ulteriore sull'argomento?

A nostro avviso riteniamo importante approfondire la relazione tra diabete e tumore del fegato, soprattutto a livello molecolare. Un ruolo dell'insulina quale fattore di crescita è stato più volte indicato come un possibile induttore di neoplasia. Inoltre, sarebbero da approfondire la relazione tra l'asse GH-IGF-1, diabete e tumore del fegato. Analoghe considerazioni sono pertinenti anche al problema del tumore del seno, sebbene in quest'ultimo caso andrebbe chiarita anche la relazione con l'obesità. Infatti, è di rilievo il fatto che il tessuto adiposo può modificare il tono estrogenico attraverso un'intrinseca attività aromatasica, che si esprime soprattutto nel periodo post-menopausale.

Vi sono ricadute dei vostri risultati sulla pratica clinica quotidiana?

Le ricadute più immediate sono un'attenta sorveglianza clinica nei pazienti diabetici per una diagnosi precoce di neoplasie epatiche o del seno. Inoltre, i nostri dati indicano che un più incisivo controllo del peso corporeo è necessario per prevenire l'eccesso di mortalità per tumore del seno nelle donne.