

STATEMENT DELL'ENDOCRINE SOCIETY: COMPLICANZE MICRO-VASCOLARI DELLA MALATTIA DIABETICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Recentemente è stato pubblicato uno *Scientific Statement* dell'*Endocrine Society*, che offre un aggiornamento dettagliato sulla patogenesi delle complicanze micro-angiopatiche della malattia diabetica e sul loro impatto a livello tissutale.

I grandi studi storici, *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), hanno dimostrato che sia nel diabete mellito (DM) tipo 1 che nel tipo 2 il controllo glicemico intensivo ritarda l'inizio e rallenta la progressione delle complicanze micro-vascolari. Tuttavia, non basta l'iperglicemia, perché anche fattori genetici ed endogeni protettivi giocano un ruolo importante nel determinare il danno del micro-circolo: questo spiegherebbe perché, ad esempio, il 20-40% dei diabetici sviluppa insufficienza renale cronica e il 30-35% dei pazienti con DM tipo 1 non presenta complicanze micro-vascolari dopo i 50 anni, a dispetto dei valori di emoglobina glicata.

Nella prima parte della pubblicazione si prendono in esame i meccanismi biochimici e cellulari del danno micro-vascolare, con estesa trattazione delle interazioni tra fattori tossici, genetici e fattori endogeni protettivi, responsabili delle alterazioni tissutali proprie della micro-angiopatia diabetica.

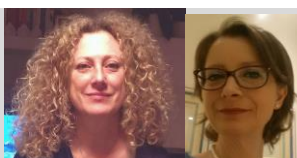
FATTORI TOSSICI

Attivazione delle protein-chinasi C (PKC)

Uno dei principali modelli di danno tissutale vascolare vede l'attivazione delle PKC, una famiglia di diverse isoforme, coinvolte in molteplici funzioni cellulari e processi di trasduzione dei segnali attivati dal diacil-glicerolo (DAG). Nel DM la sintesi del DAG è aumentata e i suoi livelli risultano elevati nella retina, nei glomeruli renali, ma non nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico. L'attivazione della PKC è responsabile delle principali anomalie vascolari: disfunzione endoteliale, permeabilità vascolare, angiogenesi, crescita e apoptosi cellulare, dilatazione vasale, ispessimento della membrana basale, espansione della matrice mesangiale. L'attività della PKC, specialmente le isoforme α , β e δ , risulta aumentata nel tessuto muscolare, nei glomeruli renali, nella retina, nel miocardio e nel fegato delle persone con DM. Vi sono evidenze scientifiche, sia negli animali che nell'uomo, sul ruolo di PKC nella patogenesi della nefropatia diabetica (DN) e della retinopatia diabetica (DR), mentre non è chiaro il ruolo nella neuropatia diabetica. L'iperglicemia non aumenta il DAG nelle cellule nervose e non c'è accordo su un suo possibile effetto sull'attività di PKC. Se da un lato per alcuni tessuti è ben chiaro il ruolo della PKC nella patogenesi del danno vascolare, dall'altro gli studi d'intervento negli animali e nell'uomo con inibitori di PKC, quali la ruboxistaurina, hanno dato risultati contrastanti sull'arresto della progressione del danno renale e retinico.

Via del poliolo

L'aumentata captazione cellulare del glucosio può attivare la via del poliolo (detta anche via del sorbitolo), attraverso l'attivazione dell'enzima aldoso-reduttasi (AR), che riduce il NADPH a NAD⁺. Quando questa via risulta iperattivata, si esaurisce il NADPH citosolico, necessario per mantenere il glutatione nello stato ridotto. Nei topi la delezione dei geni AR riduce la neo-vascularizzazione retinica, la permeabilità capillare e l'edema retinico; inoltre, si associa a ridotta escrezione urinaria di albumina, prevenzione dell'ipertrofia glomerulare e miglioramento della velocità di conduzione dei nervi motori e sensitivi. Polimorfismi del gene AR si associano a suscettibilità a DR, DN e neuropatia in pazienti con DM tipo 1 e tipo 2. Studi d'intervento con inibitori di AR hanno dato esiti promettenti sia nel trattamento della DR che della DN e attualmente in Giappone sono approvati per il trattamento della DN.



Stress ossidativo

La produzione di superossido e di altre specie reattive all'ossigeno (ROS) gioca un ruolo importante nella patogenesi vascolare. La principale sorgente di superossido nelle cellule vascolari è la famiglia di NOX delle ossidasi NADPH. L'espressione e l'attività di NOX sono aumentate nei tessuti vascolari dei roditori con DM tipo 1 e 2. L'iperproduzione di ROS può causare anomalie metaboliche, retiniche e renali. Studi clinici con anti-ossidanti (vitamina E, C e acido alfa-lipoico) non hanno dato effetti benefici sulla prevenzione e terapia della DR. Più promettenti sugli *end-point* renali sono stati i risultati di studi d'intervento con la silimarina (anti-ossidante estrattivo) sia nei topi che negli uomini.

Lo *stress ossidativo* cronico è un potenziale determinante anche della demielinizzazione, data la suscettibilità all'ossidazione dei lipidi e proteine che costituiscono la mielina. Una metanalisi di 15 studi randomizzati controllati ha riportato che **l'acido alfa-lipoico migliora la velocità di conduzione nervosa e riduce i sintomi neuropatici in pazienti con DM.**

Glicazione proteica

I prodotti di glicazione avanzata (AGE), che derivano da una reazione non enzimatica tra glucosio e proteine tramite il prodotto intermedio noto come riarrangiamento di Amadori, sono presenti probabilmente in tutti i tessuti dei diabetici e degli anziani. Le proteine AGE modificate possono legarsi a recettori specifici (RAGE), espressi dalla maggior parte delle cellule (endoteliali, muscolari lisce, mesangiali, periciti, podociti, fagociti mononucleati e neuroni). L'interazione AGE-RAGE innesca un segnale intra-cellulare di attivazione nucleare, con aumento di citochine pro-infiammatorie, espressione di molecole di adesione, induzione di *stress ossidativo* e aumento di ROS a livello citoplasmatico. A tal proposito sono in corso studi con piccole molecole antagoniste dei RAGE.

Sistema renina-angiotensina (RAS)

È noto che gli ACE-inibitori e i sartani, da soli o in combinazione, possono ritardare l'inizio o la progressione della malattia renale. Parte dell'effetto nefro-protettivo dell'ACE-inibizione deriva dalla riduzione della pressione capillare glomerulare, cui si associa comunque la produzione locale di citochine infiammatorie. **Il blocco del RAS può anche migliorare o ritardare l'edema maculare diabetico e lo sviluppo di DR anche nei soggetti normotesi e normoalbuminurici con DM tipo 1**, suggerendo che la loro efficacia va oltre la semplice riduzione pressoria. In modelli sperimentali animali, l'aliskiren, inibitore diretto della renina, riduce la neo-vascularizzazione retinica e normalizza l'espressione di VEGF.

Stress del reticolo endoplasmico (ER)

L'ER svolge un ruolo importante nell'omeostasi calcica e ossido-reduttasica, nella biosintesi lipidica e nel ripiegamento delle proteine. In presenza di *stress* cronico, le risposte tissutali locali in grado di ripristinare l'omeostasi dell'ER non sono sufficienti e si attiva l'apoptosi. Lo *stress* dell'ER può contribuire allo sviluppo della DN e della DR, tanto che sono stati messi a punto agenti terapeutici in grado di ridurlo, quali *chaperones* sintetici e altre molecole che interferiscono con il ripiegamento proteico.

Sistema callicreina-bradichinina (KKS)

La callicreina plasmatica è una proteasi sierica, con effetto ben definito sull'infiammazione nativa e sulla cascata coagulativa intrinseca, fino alla produzione di fibrina e alla stabilizzazione del trombo. Nel diabete il KKS si associa ad anomalie coagulative. La risposta retinica all'attivazione intra-oculare del KKS, mediata da recettori BK1R, è potenziata, favorendo la permeabilità vascolare e l'edema retinico. Il KKS può essere inibito a vari livelli, come dimostrato in modelli sperimentali animali.

FATTORI PROTETTIVI

Oltre ai fattori metabolici tossici, **anche quelli protettivi sono altrettanto importanti nella patogenesi delle complicanze micro-vascolari.** Studi osservazionali in pazienti con DM di lunga data hanno dimostrato, ad esempio, che oltre metà dei pazienti diabetici con microalbuminuria presentano una regressione di questi marcatori dopo 6 anni di *follow-up*.

Insulina

I recettori per l'insulina sono presenti sulle cellule endoteliali e sulle cellule addossate alla parete vasale (cellule muscolari lisce, periciti, macrofagi e cellule glomerulari). In presenza di iperglicemia o insulino-resistenza si ha la perdita dell'effetto anti-infiammatorio e anti-ossidante dell'insulina. Questo si traduce in un'aumentata espressione di VEGF in diverse cellule, compresi i podociti, che hanno un ruolo chiave nel mantenimento dell'integrità della barriera di filtrazione glomerulare, contribuendo allo sviluppo di DN.

Anche l'esercizio fisico, così come l'insulina, aumenta il reclutamento dei capillari e questo effetto, maggiore di quello dell'insulina stessa, permane anche in caso di Insulino-resistenza. Il reclutamento dei capillari porta a espansione della superficie dei capillari, con conseguente aumento del trasporto di nutrienti e insulina al muscolo, spiegando quindi l'effetto insulino-sensibilizzante dell'attività fisica e la disfunzione del micro-circolo che si verifica negli stati di insulino-resistenza.

Enzimi anti-ossidanti

Nonostante il riconosciuto ruolo dello *stress* ossidativo nello sviluppo delle complicanze micro-vascolari e il probabile effetto protettivo di enzimi anti-ossidanti endogeni tessuto-specifici, fino ad ora quasi tutti gli studi clinici d'intervento hanno fallito nell'intento di dimostrarne l'efficacia a livello vascolare.

Fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF)

È espresso dalle cellule endoteliali retiniche e gioca un ruolo importante nella sopravvivenza delle cellule vasali e nella retinopatia proliferativa. L'iperglicemia e il diabete inibiscono gli effetti del PDGF e di altri fattori di crescita essenziali per la sopravvivenza cellulare, attraverso l'attivazione di una tirosin-fosfatasi, SHP-1, nei micro-vasi retinici e glomerulari, compromettendo in tal modo la sopravvivenza di periciti e podociti e favorendo quindi DN e DR. L'inibizione di SHP-1 è un potenziale nuovo approccio per preservare il segnale nelle cellule vascolari, come già dimostrato in modelli sperimentali animali.

Fattore di crescita trasformante- β 1 (TGF- β 1)

È il principale induttore di risposte pro-fibrotiche nei reni diabetici, dove la sua espressione risulta aumentata a livello dei vasi sanguigni. Possiede anche azioni protettive anti-infiammatorie sui macrofagi e di regolazione negativa dell'attivazione di cellule T e B. L'iperespressione del TGF- β 1 osservata nel DM può rappresentare una risposta endogena allo *stress* infiammatorio indotto dall'iperglicemia a livello delle cellule vasali. Questo ruolo paradossale del TGF- β ne fa un obiettivo di cura innovativo.

Fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF)

Nel DM è iperespresso nella retina e nei glomeruli renali, mentre è ridotto nel miocardio, negli arti periferici e nei nervi, in correlazione con l'estensione dell'angiogenesi. L'inibizione del VEGF è una modalità di trattamento della DR proliferativa e dell'edema maculare, pur destando qualche preoccupazione sulla sopravvivenza nei neuroni retinici, dato l'effetto neuro-protettivo del VEGF. Risulta, infatti, anche un fattore di sopravvivenza, come dimostrato per i podociti, dove è presente ad alti livelli, tanto che la sua delezione si traduce in una completa mancanza di cellule endoteliali e mesangiali nei glomeruli maturi e nella morte. È tuttavia anche dimostrato che l'iperespressione di VEGF nei podociti peggiora la proteinuria e l'iperfiltrazione nella DN.

Proteina C attivata

È un fattore anti-coagulante, che agisce come fattore protettivo, salvaguardando sia i podociti che le cellule endoteliali glomerulari con meccanismo ancora non noto, probabilmente inibendo agenti pro-infiammatori quali ACE-1, IL-6 e IL-18.

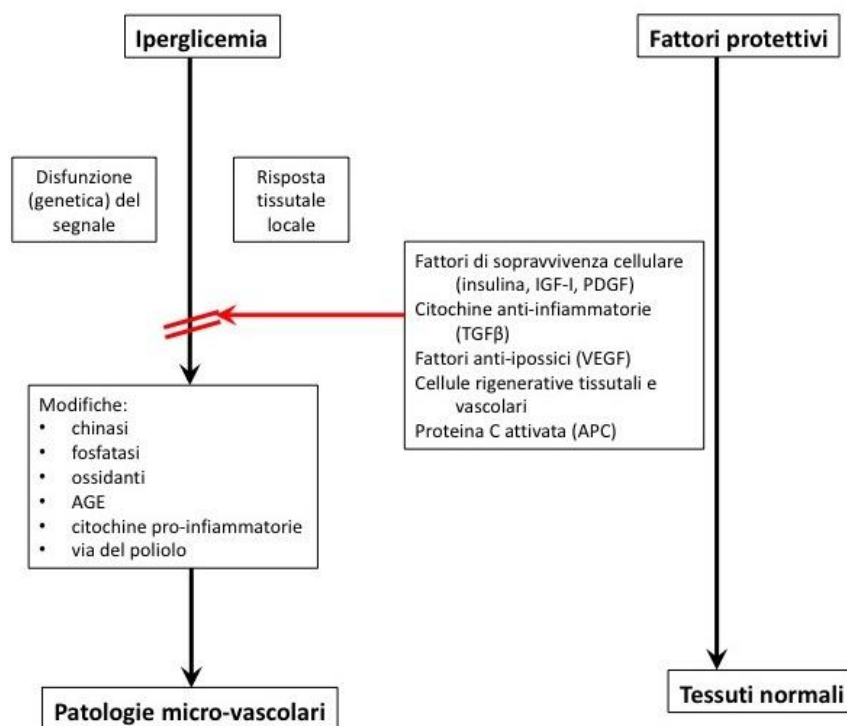
Cellule vascolari progenitrici

I progenitori endoteliali (EPC) e mieloidi di derivazione midollare contribuiscono all'angiogenesi neonatale, principalmente attraverso il rilascio di fattori pro-angiogenetici. Il loro numero e la loro funzione sono ridotti nei diabetici, con conseguente compromissione della capacità di riparazione dell'endotelio vasale. Il potenziale

angiogenetico di EPC risulta inoltre ridotto negli animali diabetici. Studi sperimentali con modelli animali diabetici hanno dimostrato che è possibile promuovere la riparazione dei tessuti ischemici migliorando la mobilitazione, differenziazione e funzione di EPC o di altri progenitori.

Il trapianto di EPC autologhe potrebbe costituire una terapia potenziale per la DN. Un limite a tale approccio terapeutico sono i problemi di sicurezza legati alla possibile proliferazione o differenziazione non desiderata di cellule staminali trapiantate.

In definitiva l'iperglicemia determina effetti avversi aumentando i suoi metaboliti tossici a livello delle cellule vascolari, con conseguenti alterazioni funzionali delle stesse. La risposta tissutale all'insulto dipenderà dalle proprietà del tessuto interessato, dalle sue specifiche funzioni e dalla sua capacità di mettere in atto dei meccanismi protettivi.



Interazione dei meccanismi tossici dell'iperglicemia e dei fattori protettivi endogeni

La seconda parte della pubblicazione prende in esame i **danni micro-vascolari organo-specifici**, i fattori di rischio e i fattori genetici maggiormente coinvolti in ciascun tessuto. Oltre a una puntuale disamina su epidemiologia e patogenesi delle principali complicanze micro-vascolari del DM, DR, DN e neuropatia, gli autori prendono in esame le conoscenze attuali sul danno micro-vascolare del cervello, osservando che esiste un aumentato rischio di demenza nei pazienti adulti con DM tipo 2. Studi recenti dimostrano che **i pazienti diabetici sviluppano anomalie cerebrali strutturali e funzionali simili a quelle osservate nei pazienti con demenza**. Tuttavia, non è ancora chiaro se i presupposti fattori causali legati alle complicanze micro-angiopatiche nella periferia siano anche alla base dello sviluppo delle complicanze nel cervello. Inoltre, sottolineano che **la malattia micro-vascolare non è confinata solo a questi organi, ma "piuttosto" è un fenomeno generalizzato che interessa tutti i tessuti del corpo**, inclusi il muscolo cardiaco, il muscolo scheletrico, la pelle e il tessuto adiposo.

L'insulino-resistenza che accomuna il DM, l'ipertensione arteriosa e l'obesità, frequentemente associate, gioca verosimilmente un ruolo importante sulla disfunzione endoteliale e sull'aumento conseguente del rischio cardio-vascolare.

Nonostante la grande quantità di ricerche e le attuali conoscenze, **l'unica arma a disposizione per prevenire e rallentare le complicanze micro-angiopatiche rimane la correzione dei noti fattori di rischio, quali iperglicemia, ipertensione arteriosa e dislipidemia.** Tuttavia, i grandi studi d'intervento, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)*, *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)*, insegnano che **bisogna personalizzare la terapia bilanciando bene il rischio micro-vascolare e macro-vascolare, il rischio di ipoglicemia e mortalità cardio-vascolare in ciascun paziente.** Pertanto, questa pubblicazione può considerarsi un invito a sviluppare una comprensione più completa dei fattori genetici e molecolari che contribuiscono all'iniziazione e alla progressione del danno micro-vascolare, al fine di sviluppare strategie preventive e terapie più efficaci per neutralizzare i fattori tossici che accelerano questi meccanismi e attivare i fattori protettivi organo-specifici.

BIBLIOGRAFIA

1. Barret EJ, et al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 4343-410.](#)