

## 3 Complicanze del diabete: principali meccanismi patogenetici e fattori di rischio

### Complicanze acute

Le complicanze acute del diabete sono essenzialmente la chetoacidosi e la sindrome iperglicemica iperosmolare non chetoacidotica (47). Queste sono generalmente la conseguenza di un grave scompenso metabolico che si crea in situazioni particolari di stress, come per esempio in corso di infezioni, traumi emotivi, eccessivo sforzo fisico, interventi chirurgici ecc. In queste condizioni si ha ipersecrezione di glucagone, catecolamine e cortisolo, capaci di promuovere la produzione di glucosio e di chetoni. Non bisogna trascurare anche la possibilità di una omissione della terapia a base insulinica o ipoglicemizzante orale. I fattori responsabili della chetoacidosi sono la deficienza di insulina, con conseguente stimolazione della lipolisi, e l'eccesso soprattutto di glucagone maggior promotore della gluconeogenesi e della chetogenesi epatica. Non sono ancora ben chiari i motivi per cui nella sindrome iperosmolare iperglicemica non si ha chetoacidosi. È stata avanzata l'ipotesi che le concentrazioni di insulina capaci di inibire la lipolisi, quindi la formazione di chetoni, possano essere inferiori a quelle necessarie per promuovere l'utilizzazione periferica del glucosio (48). In determinati pazienti, minime concentrazioni di insulina sarebbero quindi sufficienti a impedire la chetogenesi ma non la grave iperglicemia. Ciò spiegherebbe il quasi esclusivo riscontro di iperglicemia iperosmolare non chetoacidotica nel diabete di tipo 2.

### Complicanze croniche

L'iperglicemia cronica del diabete si associa a lungo termine a grave lesione e disfunzione della macrovascolatura e microvascolatura sistemica con conseguente insufficienza di vari organi e sistemi quali gli occhi, i reni, il sistema nervoso periferico e il sistema cardiovascolare. I pazienti con diabete hanno una aumentata incidenza di malattia aterosclerotica cardiovascolare, periferica e cerebrovascolare. Retinopatia con potenziale perdita del visus, nefropatia proteinurica con progressione verso l'insufficienza renale terminale, neuropatia periferica con rischio di ulcere e amputazioni, sono manifestazioni microangiopatiche che si riscontrano con una elevata frequenza nei pazienti diabetici (49, 50).

### 3.1 Patogenesi

La relazione causale tra iperglicemia e malattia diabetica microvascolare e macrovascolare è stata ormai accertata da numerosi studi clinici e sperimentali. Ancora oggi, tuttavia, non è del tutto chiaro il meccanismo attraverso cui lo scarso controllo glicemico è in grado di danneggiare le cellule endoteliali, il principale bersaglio dell'iperglicemia, determinando conseguentemente tutte quelle alterazioni funzionali e morfologiche che caratterizzano le complicanze del diabete. A livello cellulare, tre sembrano essere le vie metaboliche principali coinvolte

nella patogenesi della vasculopatia diabetica: 1) aumentata produzione di prodotti finali della glicazione avanzata (AGE); 2) aumentato flusso di glucosio attraverso la via metabolica dell'aldoso-reduttasi; 3) attivazione da parte del glucosio di varie isoforme di proteina chinasi C (PKC).

#### 3.1.1 Ruolo degli AGE

In ambiente a elevata concentrazione di glucosio, le proteine vanno incontro inizialmente a glicazione non enzimatica, ovvero a legame covalente tra zucchero libero e

gruppo  $\text{NH}_2$  terminale delle proteine (51). La glicazione quindi procede passando per la formazione di complessi labili quali le basi di Schiff e la successiva produzione, attraverso la reazione di Amadori, di proteine glicate stabilmente. Queste, con il persistere dell'iperglicemia, vengono ulteriormente modificate da una serie di reazioni chimiche fino a diventare prodotti finali della glicazione avanzata (AGE). Alcuni AGE sono capaci di formare legami covalenti con i gruppi aminici di altre proteine alterandone la funzione. Per esempio, la formazione di AGE nel collagene e in altre proteine di matrice riducono, a livello del tessuto vascolare, la vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico (NO) e la sensibilità ai fattori antiproliferativi. Nel glomerulo, la modificazione della matrice da parte degli AGE può alterare la permeabilità della membrana basale glomerulare all'albumina (52, 53). Sono stati attualmente identificati cinque tipi di recettori per gli AGE soprattutto a livello delle cellule endoteliali, mesangiali e dei monociti/macrofagi: il recettore per i prodotti finali della glicazione avanzata (RAGE), p60, p90, galectina-3 e il recettore "scavenger" tipo II (54). Di questi, soltanto il RAGE sembra essere accoppiato a una via di trasduzione del segnale che coinvolge la produzione di specie di ossigeno reattivo (ROS) e l'attivazione di un fattore nucleare di trascrizione, l' $\text{NF-}\kappa\text{B}$  con conseguente aumentata espressione genica di citochine e ormoni (55). Le alterazioni patologiche dell'albero vascolare nel diabetico sono verosimilmente la conseguenza del legame tra proteine modificate con AGE, sia della parete vascolare (collagene) che circolanti, e recettori specifici sui macrofagi e sulle cellule endoteliali. Il legame con i macrofagi/monociti stimola la produzione di fattore di necrosi tumorale ( $\text{TNF}\alpha$ ), di interleuchina 1 (IL-1), di fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) e di fattore stimolante la crescita dei granulociti-macrofagi (GM-CSF) con proliferazione delle cellule muscolari lisce e aumentata produzione di matrice. Nella cellula endoteliale, il legame di AGE-proteine ai recettori specifici produce modificazioni geniche pro-coagulanti e generazione di stress ossidativi con aumentata espressione di molecole di adesione per i leucociti

(56). Nel glomerulo una serie di eventi simili si verifica anche nelle cellule mesangiali dando luogo a quelle modificazioni strutturali, quali l'espansione e l'ipercellularità mesangiale, di costante riscontro nella nefropatia diabetica (57). Oltre alle proteine, gli AGE sono in grado di modificare i gruppi aminici primari dei fosfolipidi e delle apo(b) delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Gli AGE-LDL non sono riconosciuti dai recettori tissutali per le LDL, per cui non vengono metabolizzati e si accumulano nel plasma. Gli AGE, inoltre, sono in grado di iniziare una serie di reazioni ossidative che promuovono la generazione di LDL ossidate. Le LDL modificate (con AGE oppure ossidate) sembra che possano essere riconosciute da recettori specifici a livello delle cellule endoteliali e dei monociti/macrofagi e in grado quindi di indurre quelle modificazioni fenotipiche di tipo secretorio e proliferativo, quali la produzione di molecole di adesione, di fattori chemiotattici, di citochine e fattori di proliferazione, accelerando così lo sviluppo e il processo di maturazione della lesione aterosclerotica (58).

### 3.1.2 Aldoso-reduttasi

Il glucosio che entra nelle cellule segue la via metabolica dei polioli. Questa si basa essenzialmente sulla reazione di riduzione del glucosio a sorbitolo, catalizzata dall'enzima aldoso-reduttasi, e sulla successiva ossidazione del sorbitolo a fruttosio per azione dell'enzima sorbitolo-deidrogenasi. L'aldoso-reduttasi ha una scarsa affinità per il glucosio per cui, in condizioni fisiologiche, la produzione di sorbitolo è minima. In situazioni di iperglicemia cronica, con l'aumento quindi del substrato per l'enzima, la conversione di glucosio a sorbitolo è assai elevata e si accumula nella cellula. Con questo meccanismo è in parte possibile spiegare la diminuita concentrazione di mioinositolo (59) intracellulare e la ridotta attività della  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi (60) nel diabetico, con tutte le alterazioni metaboliche cellulari che ne possono derivare. Anche la concentrazione di fruttosio, l'altro prodotto della via metabolica dei polioli, è aumentata di parecchie volte nei tessuti del diabetico. Conseguenza di ciò è

la fruttosilazione di proteine e fornitura di nuovo substrato per la produzione di prodotti finali della glicosilazione avanzata (61). L'altro aspetto dell'attivazione del metabolismo dei polioli è l'alterazione dello stato redox cellulare con spostamento dell'equilibrio sistema ossidante/sistema antiossidante verso quest'ultimo. Questo alterato equilibrio viene definito "stress ossidativo" e determina un'eccessiva produzione di prodotti ossidanti come l'anione superossido ( $O_2^-$ ), il perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ) e radicali idrossilici ( $OH^\cdot$ ). Per la loro elevata reattività con molecole intracellulari essenziali, questi composti ossigenati vengono definiti specie di ossigeno reattivo (ROS) (62). Questi, quindi, possono direttamente provocare lesioni cellulari gravi fino alla necrosi. L'inattivazione dell'ossido nitrico, la modificazione ossidativa delle LDL, l'attivazione della PKC e del fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B, sono poi i principali meccanismi attraverso cui i ROS contribuiscono indirettamente alle alterazioni dell'endotelio tipiche del diabete. È stato recentemente riportato che nell'iperglicemia l'attivazione dell'aldoso-reduttasi non comporterebbe soltanto effetti indesiderati. In questa situazione, oltre ai ROS, si avrebbe una aumentata formazione di composti dicarbonilici e aldeidi altrettanto reattivi e tossici a livello cellulare. Questi verrebbero successivamente metabolizzati a composti inattivi via aldoso-reduttasi. L'enzima avrebbe dunque anche un'azione detossificante. Questo nuovo aspetto dell'aldoso-reduttasi suscita attualmente largo interesse di studio, soprattutto per l'implicazione terapeutica che potrebbe avere la giusta regolazione dell'equilibrio funzione protettiva/funzione lesiva (63).

### 3.1.3 Attivazione della PKC

Le protein-chinasi sono enzimi che catalizzano il trasferimento di un gruppo fosfato dalla molecola di ATP a un gruppo idrossilico sulla serina, treonina o tirosina della molecola bersaglio. Questo processo di fosforilazione è condizione essenziale perché le proteine possano essere attivate a esplicare le loro funzioni intracellulari. L'iperglicemia porta a un aumento del contenuto di diacilglicerolo (DAG) in parte per nuova sintesi e forse

anche per idrolisi della fosfatidilcolina. L'aumentata concentrazione di DAG a sua volta attiva varie isoforme di PKC (64–66), con inizio di una fitta rete di segnali intracellulari che possono modificare l'espressione genica di numerosi fattori. La PKC attivata aumenta la produzione di citochine, di matrice extracellulare, del fattore inibitore dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) ad azione fibrinolitica e del vasocostrittore endotelina-1. La PKC inoltre media anche l'aumentata produzione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Tutte queste alterazioni possono contribuire ad alcune delle anomalie caratteristiche della disfunzione endoteliale del diabete (67–70).

## 3.2 Fattori di rischio

### 3.2.1 Fumo

Una serie di studi ha chiaramente dimostrato l'associazione tra fumo e aumento del rischio di microangiopatia e macroangiopatia nei diabetici. I fumatori hanno un peggior controllo glicemico, aumentati valori plasmatici di colesterolo totale e di VLDL, riduzione dell'HDL-colesterolo e un maggiore grado di insulino-resistenza. Un'associazione tra fumo, aumentati livelli di albuminuria e progressione della nefropatia è stata riportata in pazienti diabetici di tipo 1 e 2 (71). I fumatori con diabete sia di tipo 1 che di tipo 2 hanno un più elevato rischio di neuropatia (72). Queste osservazioni indicano che la cessazione del fumo dovrebbe essere parte integrante del programma terapeutico del paziente diabetico fumatore. Recentemente la WHO ha diffuso i dati relativi a uno studio su 4427 pazienti diabetici. Il rischio di mortalità era maggiore per i pazienti che avevano smesso di fumare da poco, rispetto a quelli che avevano smesso da più di dieci anni o non avevano mai fumato. Più lungo era stato il periodo di fumatore, più alto era il rischio di mortalità. Questi dati suggeriscono che il rischio di mortalità per i diabetici fumatori rimane elevato e persiste a lungo anche dopo la cessazione del fumo ed è correlato alla durata del periodo di fumo stesso. I diabetici fumatori dovrebbero quindi essere



incoraggiati a lasciare il fumo il più presto possibile (73).

### 3.2.2 Dislipidemia

Il diabete aumenta il rischio di vasculopatia aterosclerotica, soprattutto in quegli individui che hanno altri noti fattori di rischio come dislipidemia, ipertensione, fumo e obesità. Il quadro lipidico è alterato nel diabetico, ma mentre nel tipo 1 può essere corretto dal controllo glicemico, nel diabete di tipo 2 la dislipidemia, pur se migliorata, persiste anche dopo che è stato ottenuto un controllo glicemico ottimale. Le alterazioni del quadro lipidico nei pazienti diabetici comprendono ipertrigliceridemia, aumentato colesterolo totale, ridotto HDL colesterolo ed elevato LDL colesterolo. Anche per minimi gradi di dislipidemia, i diabetici hanno un più elevato rischio di malattia coronarica dei non diabetici. Ciò potrebbe essere dovuto a differenze qualitative nelle varie frazioni lipoproteiche, come per esempio presenza di molecole di LDL più piccole di quelle dei non diabetici, ovvero aumentata ossidazione delle LDL con conseguente incremento della citotossicità dell'endotelio e delle cellule muscolari lisce della parete vascolare. Questi dati suggeriscono che la terapia ipolipidemizzante dovrebbe avere un effetto benefico sulle complicazioni del diabete. In realtà studi recenti hanno riportato che le statine, inibitori della HMG-CoA reduttasi e quindi della sintesi del colesterolo, riducono l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e di malattia coronarica e, inoltre, possono rallentare la progressione della nefropatia nei diabetici. Mancano a tutt'oggi studi sull'efficacia del trattamento dell'ipertrigliceridemia, nonostante sia la più comune alterazione lipidica del diabetico (74–76).

### 3.2.3 Obesità

È noto che l'obesità si associa a resistenza degli effetti dell'insulina sull'utilizzazione periferica del glucosio e

spesso comporta l'instaurarsi di un diabete di tipo 2. Un'altra caratteristica dell'obesità è l'iperinsulinemia. Questa può a sua volta determinare ipertensione e anomalie del profilo lipidico favorendo il processo aterosclerotico (77). I meccanismi principali alla base dell'associazione iperinsulinemia- ipertensione vanno ricercati nell'effetto di stimolo da parte dell'insulina sull'attività nervosa simpatica, sulla ritenzione sodica, sui recettori dell'angiotensina II, sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce e sulla vasodilatazione. Per quanto riguarda la dislipidemia, l'insulina è in grado di aumentare le concentrazioni di trigliceridi stimolando la sintesi di VLDL. La conseguente elevata eliminazione di queste ultime porterebbe a un incremento della produzione di molecole a densità intermedia e di LDL, entrambi fortemente aterogene (77–79).

### 3.2.4 Ipertensione

L'ipertensione contribuisce in maniera determinante allo sviluppo e alla progressione delle complicanze croniche del diabete. Nei pazienti con diabete di tipo 1, l'ipertensione è spesso una manifestazione della nefropatia diabetica. In questi pazienti infatti l'ipertensione in assenza di nefropatia è un evento raro. I valori pressori cominciano a essere elevati dopo circa tre anni dall'insorgenza di microalbuminuria e l'incidenza dell'ipertensione raggiunge il 15–25% nei pazienti microalbuminurici e ben il 75–80% in quelli con nefropatia conclamata. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'ipertensione è spesso parte di una sindrome che comprende intolleranza al glucosio, resistenza insulinica, obesità, dislipidemia e malattia cardiovascolare. Una serie numerosa di studi clinici ha ormai dimostrato in maniera conclusiva che il controllo pressorio è in grado di rallentare la progressione della nefropatia diabetica e di ridurre le complicazioni della nefropatia ischemica, della malattia cerebrovascolare e cardiovascolare.

