

DIABETE

In questo ambito le attività di ricerca attualmente in corso nel Dipartimento sono finalizzate allo studio dei meccanismi eziopatogenetici alla base della malattia diabetica che rappresenta sempre più una emergenza socio-sanitaria mondiale.

Il diabete colpisce in maniera diversa persone di ogni età, razza e sesso. Si calcola che nel mondo vi siano circa 150 milioni di persone affette da diabete mellito, in Europa circa 30 milioni, mentre in Italia sono più di 3 milioni i casi diagnosticati, con un'incidenza altissima in Sardegna. Esistono diverse forme di diabete, ma le più importanti e diffuse sono il diabete Tipo 1 (a insorgenza giovanile) e il Tipo 2 (a insorgenza nell'adulto). Il **diabete tipo 1 (DM1)** è una malattia caratterizzata da una fase preclinica in cui sono riscontrabili autoanticorpi con specificità pancreatica che rappresentano i marcatori principali di questa fase indicata come "prediabete". Tali marcatori permettono di tentare una predizione della malattia consentendo, almeno in parte, di quantificare il rischio che un individuo ha di sviluppare il DM1 una volta che sia stato trovato positivo ad uno o più anticorpi a specificità pancreatica. Attualmente però, si è in grado di predire il DM1 con sufficiente sicurezza solo nei parenti di primo grado di pazienti affetti da DM1, mentre il margine d'errore è ancora inaccettabile quando si vuole predire la malattia nella popolazione generale. Risulta evidente quindi, la necessità di una predizione esatta e sufficientemente precoce in tutti i casi di DM1, in modo da poter prevenire lo scatenamento iniziale della risposta autoimmune diretta contro le betacellule pancreatiche che producono l'insulina (l'ormone che regola l'utilizzo degli zuccheri nell'organismo). Ed è proprio in quest'ottica che stiamo orientando parte dell'attività scientifica. In particolare, attraverso ricerche mirate allo studio dei meccanismi che sono alla base della patogenesi della malattia, gli sforzi sono rivolti all'identificazione di nuovi marcatori di predizione del DM1 che siano in grado di predire la malattia con eguale capacità non solo nei parenti di primo grado di pazienti affetti, ma anche in soggetti della popolazione generale e che possano offrire informazioni sul tempo che intercorrerà tra comparsa del marcatore e diagnosi clinica della patologia. Infatti, l'importanza di identificare con accuratezza un individuo a rischio di diabete sta proprio nella possibilità di effettuare una diagnosi precoce e quindi, di poter applicare una strategia di prevenzione efficace che, si auspica, possa essere messa a disposizione in un prossimo futuro, ritardando inoltre la comparsa delle complicanze a lungo termine del diabete, sia di tipo 1 che di tipo 2.

Questi studi assumono particolare rilievo se si esaminano i dati della World Health Organization che prevedono, in base all'andamento della malattia nelle due decadi trascorse, un raddoppiamento della sua incidenza nei prossimi venti anni; tale andamento è soprattutto a carico del **diabete tipo 2**, in netta associazione con il livello di industrializzazione, lo stile di vita sedentario e l'obesità e con la problematica emergente del diabete tipo 2 adolescenziale. Il diabete tipo 2, inoltre, è spesso presente nella cosiddetta sindrome metabolica che comprende obesità addominale, ipertensione arteriosa, bassi livelli di colesterolo-HDL e ipertrigliceridemia.

L'emergenza socio-sanitaria costituita dal diabete tipo 2 è essenzialmente da ricondurre nell'osservazione che tali pazienti sono considerati dalle Linee Guida internazionali ad elevato rischio cardiovascolare. Ciò in relazione a diverse considerazioni: presentano alterazioni metaboliche in grado di causare danno vascolare, la diagnosi di iperglicemia è spesso tardiva, ed infine l'aumento dell'aspettativa di vita di tali soggetti li rende più esposti ai danni cronici della malattia.

L'elevato costo sociale e sanitario del diabete e delle sue **complicanze vascolari**, ha condotto all'attuazione di diversi studi epidemiologici internazionali su larga scala e di lunga durata che si sono occupati di valutare gli effetti di diversi tipi di intervento farmacologico sulle complicanze stesse: il Diabetes Control e Complications Trial (DCCT) per il diabete tipo 1 e l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) per il tipo 2. Entrambi hanno evidenziato la necessità di mantenere un buon controllo metabolico al fine di prevenire o ridurre il rischio di complicanze vascolari, ma anche che ciò non è sufficiente, probabilmente per l'effetto del background genetico o di fattori ambientali. La complessità di questo quadro ha ribadito, quindi, la necessità di disporre di linee guida per l'assistenza al paziente diabetico che consentano, in base alle indicazioni della letteratura scientifica, di assistere il malato in modo ottimale e l'importanza di approfondire la conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base delle complicanze croniche del diabete.

Queste ricerche si basano sull'osservazione che gli effetti dannosi dell'iperglicemia si osservano in tessuti in cui l'ingresso intracellulare del glucosio non è dipendente dall'insulina e che, in condizioni in cui sia presente un aumento dei livelli di glucosio circolante, non sono in grado di limitare il passaggio di tale zucchero. Quando è presente un'eccessiva disponibilità di glucosio, si assiste, di conseguenza, sia ad incremento di alcune vie metaboliche che ad attivazione di altre. In particolare si verifica, attraverso diversi meccanismi, un'aumentata produzione di radicali liberi e di molecole modificate dal

glucosio (i cosiddetti prodotti avanzati della glicazione o AGE) e l'attivazione di una molecola chiave nei processi di traduzione del segnale all'interno della cellula, la protein chinasi C. Si è anche potuto osservare come le vie metaboliche attivate dal glucosio in eccesso non sono indipendenti ma intimamente correlate e in grado di potenziarsi a vicenda, per cui ognuna di queste può rappresentare un crocevia importante da cui le altre originano o convergono e, quindi, un possibile punto in cui un intervento terapeutico o preventivo potrebbe bloccare la cascata di eventi innescata dall'alto glucosio.

In particolare ciò avviene a livello delle cellule che costituiscono il vaso sanguigno, inducendo modifiche della funzione di cellule vascolari residenti e non residenti, sul pattern di produzione di fattori di crescita, vasoattivi e della coagulazione e di molecole di adesione. Questi mediatori influenzano profondamente il normale processo di rimodellamento del vaso stesso, conducendo ad alterazioni del ricambio cellulare e della matrice extracellulare, della regolazione del tono e della permeabilità vascolare e della coagulazione.

Questo processo assume poi caratteristiche specifiche in relazione al distretto vascolare colpito, per cui si parla di micro- o di macroangiopatia. Il distretto vascolare risulta, infatti, colpito sia a livello dei grossi vasi, come l'aorta o l'arteria carotidea, che del piccolo circolo, come quello che costituisce la vascolarizzazione di retina, nervi e rene, causando lesioni progressivamente sempre più gravi che possono condurre all'infarto, alla insufficienza renale e alla cecità .

Tra gli elementi cellulari che costituiscono il vaso sanguigni, gli studi di patogenesi si sono incentrati in particolare sulle cellule endoteliali, in quanto le alterazioni della loro funzione rappresentano l'evento centrale in grado di innescare tutte le alterazioni vascolari tipiche della vasculopatia diabetica, ma anche di altre vasculopatie su base sclerotica.

L'endotelio normale, infatti, costituisce una barriera al passaggio di macromolecole e cellule, contribuisce a regolare la pressione arteriosa e il flusso sanguigno, modula la coagulazione e la fibrinolisi e partecipa al rimodellamento vascolare. Un endotelio sano, quindi, tende a determinare vasodilatazione, bassa permeabilità, attività anticoagulante e anti-aggregante, inibizione della proliferazione cellulare e dell'accumulo di matrice. Nell'endotelio aterogeno, al contrario, prevalgono vasocostrizione, elevata permeabilità, pattern pro-coagulante e pro-aggregante e stimolo alla proliferazione cellulare e all'accumulo di matrice. In corso di vasculopatia diabetica sono presenti tutte queste alterazioni, e le alterazioni della funzione di barriera sono le più precoci ad apparire e si manifestano sia clinicamente, ad esempio con il passaggio di proteine nelle urine, che

sperimentalmente mediante l'incremento della deposizione di macromolecole nella parete vascolare. L'osservazione clinica dell'aumento della permeabilità vascolare ha condotto a studi in modelli animali di diabete sperimentale che hanno consentito di dimostrare che tale alterazione è correlata all'iperglicemia; infatti in animali resi diabetici o infusi con glucosio si osserva un aumentato stravasamento di albumina marcata, in misura proporzionale ai livelli glicemici e tale alterazione è reversibile con il trattamento insulinico; inoltre, tale fenomeno è presente soprattutto negli organi bersaglio delle complicanze tardive del diabete.

Queste osservazioni hanno suggerito l'opportunità di studiare le alterazioni dei meccanismi di regolazione della permeabilità endoteliale correlate all'iperglicemia., da cui gli studi condotti nel nostro Reparto che, in particolare, sono indirizzati alla comprensione del ruolo dello stress ossidativo e della formazione di prodotti avanzati della glicazione nelle alterazioni della funzione del vaso stesso. Questi studi sono condotti su modelli cellulari ed animali, in cui si riproduce, in vario modo, l'ambiente diabetico o le alterazioni da esso determinate e si valutano parametri di funzione endoteliale, quali molecole di adesione, fattori chemiotattici su cellule circolanti, fattori ad attività permeabilizzante, radicali liberi e AGE.

Un altro aspetto del diabete tipo 2 è quello riguardante la sua frequente presenza nella cosiddetta **sindrome metabolica**, in cui si associa con l'obesità di vario grado, facendo ipotizzare l'azione di meccanismi patogenetici comuni.

Tra le numerose ipotesi riguardanti la patogenesi dell'obesità essenziale, vengono chiamati in causa fattori genetici, metabolici, nutrizionali sociali e culturali che conducono ad alterazioni del bilancio energetico in senso positivo. Comunque, dal punto di vista patogenetico, l'eccessivo accumulo di adiposo è la risultante di un alterato rimodellamento tissutale, che, fisiologicamente rappresenta un meccanismo ubiquitario alla base della morfologia e della funzione di ogni organo e tessuto, che patologicamente può sbilanciarsi determinando alterazioni nella composizione del tessuto stesso.

A livello del tessuto adiposo, tale processo coinvolge essenzialmente il comparto cellulare, costituito dagli adipociti maturi e dalla loro forma non differenziata, i preadipociti. Il contributo di questo comparto al determinismo del volume di massa grassa può riguardare, quindi, sia il reclutamento dei preadipociti e il conseguente differenziamento in adipociti maturi che l'ipertrofia degli adipociti preesistenti per incremento del deposito lipidico. I processi alla base del rimodellamento del tessuto adiposo assumono, quindi, un rilievo particolarmente importante nello studio della patogenesi dell'obesità e, perciò, sono

stati di recente oggetto di numerosi studi tesi a chiarire ed approfondire sia le tappe cruciali che i marker specifici e i mediatori coinvolti in tale meccanismo

Gli studi che stiamo attualmente conducendo si basano sull'osservazione che il diabete è in grado di alterare parametri che regolano il rimodellamento tissutale attivi anche a livello del tessuto adiposo e potrebbe, così, contribuire al determinismo della massa grassa. Le alterazioni metaboliche indotte dal diabete potrebbero, cioè, avere un ruolo nella regolazione del grado di adiposità attraverso gli stessi meccanismi operanti in corso di vasculopatia diabetica. Gli studi attualmente in corso su un modello cellulare hanno già dato risultati preliminari che avvalorano questo legame, facendo supporre un possibile effetto sinergico di due patologie così strettamente interrelate.

In definitiva, gli studi dedicati alla comprensione dei meccanismi operanti nell'insorgenza del diabete, dell'obesità e delle complicanze correlate hanno lo scopo di aprire nuove strade per la prevenzione e il trattamento di una patologia così invalidante per il paziente ed onerosa per il sistema sanitario.

Attualmente sono in corso i seguenti progetti di ricerca:

- **Progetto ISS:** "Endocrinopatie: studio di meccanismi di progressione di malattia e di sistemi protettivi endogeni"
- **Progetto finalizzato Min. Sanità. Unità Operativa:** "Modificazioni dei livelli sierici di Transforming Growth Factor beta1 (TGF β 1) nella patogenesi del diabete tipo 1"
- **Progetto finalizzato Min. Sanità. Unità Operativa** "Studio dell'influenza del diabete sui meccanismi di rimodellamento della massa adiposa".
- **Progetto ISS:** "Prevenzione della patologia aterosclerotica nella sindrome metabolica: studio dei meccanismi cellulari e molecolari".