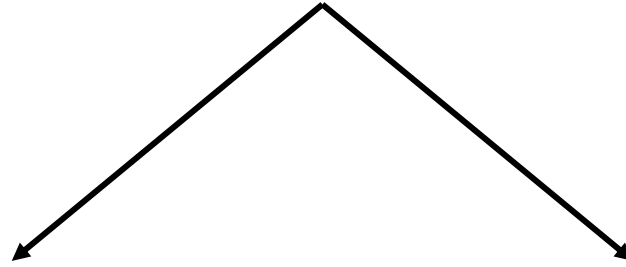


Complicanze croniche del diabete: patogenesi

Terapia insulinica

1922, primo paziente trattato con insulina



Cambiamento della storia naturale del diabete mellito

(allungamento dell'aspettativa di vita e vero e proprio salvavita per pazienti con diabete tipo 1)

Riduzione della qualità della vita

(sviluppo di varie patologie d'organo come conseguenza dell'iperglicemia cronica)

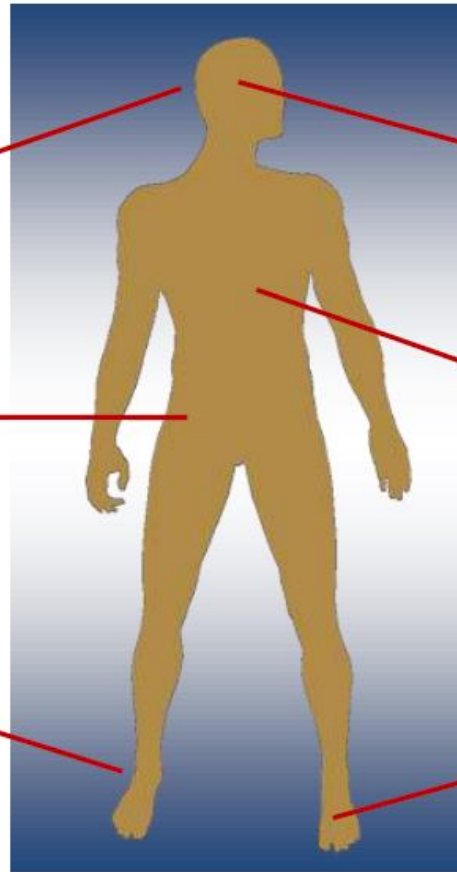
Complicanze croniche del diabete

Microvascolari

Oculari
retinopatia

Renali
nefropatia

Nervose
neuropatia



Macrovascolari

Malattia cerebro-
vascolare

Malattia
coronarica

Malattia vascolare
periferica
(arteriopatia
obliterante)

ALTRE

Gastrointestinali

Genitourinarie

Dermatologiche

Infezioni

Cataratta

Glaucoma

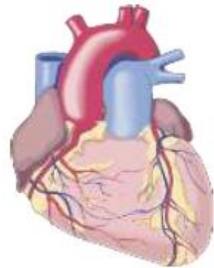
malattia periodontale

lo sviluppo è fortemente correlato alla durata della malattia ed al controllo glicemico
(tempo e intensità dell'esposizione all'iperglicemia)

Rilevanza clinica ed epidemiologica

rischio elevato di disabilità e morte prematura

Every 6 seconds, 1 person dies from diabetes-related complications¹



**Heart disease
by 2–4 fold²**



**Stroke
by > 2–4 fold²**

In the next 24 hours, 5258 patients will develop diabetes...

I casi di diabete sono in continuo aumento



...there will be 1104 new cases of diabetic retinopathy, which can lead to vision loss^{2,3}



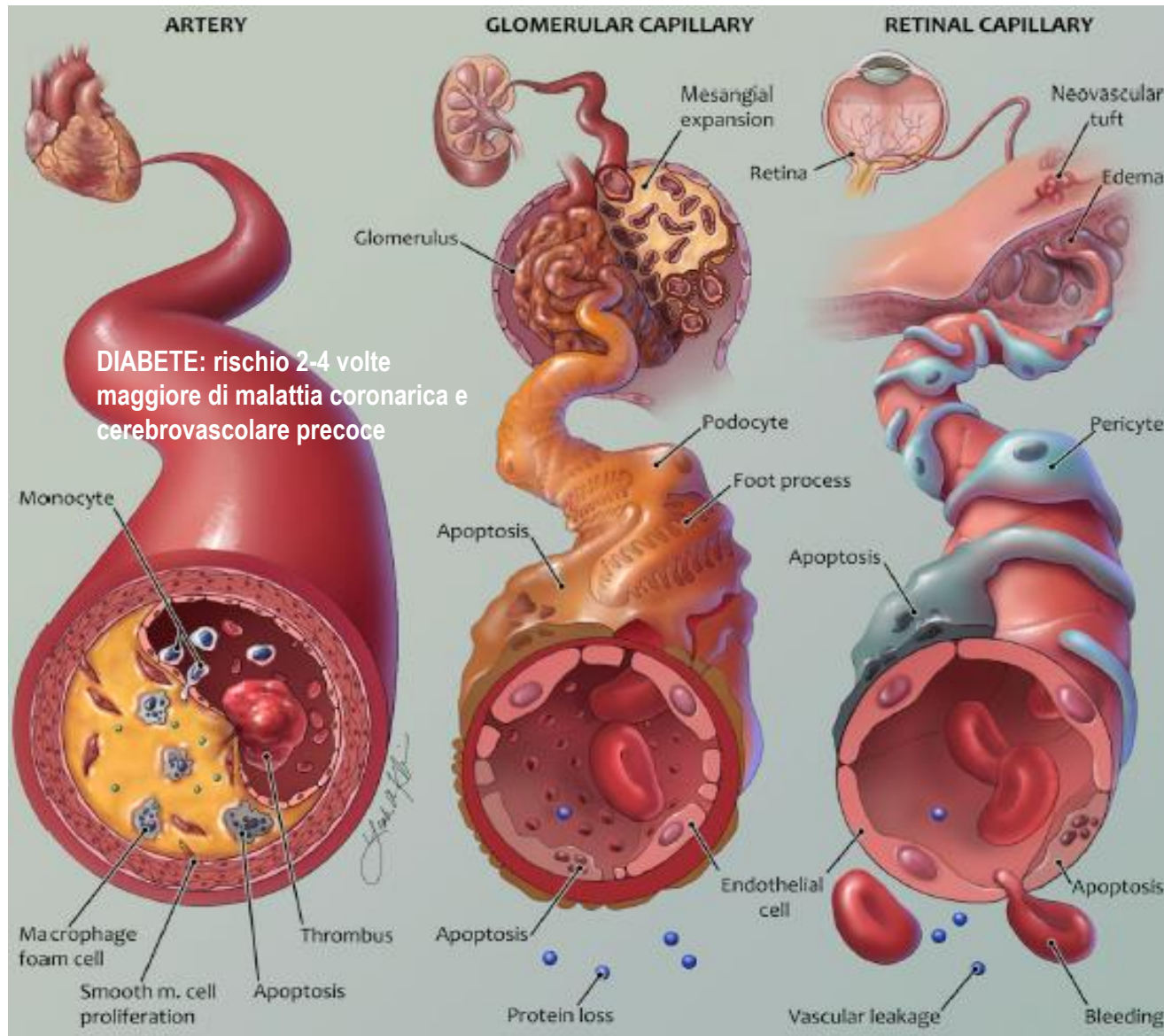
...133 patients will start dialysis²



**...180 patients will have an amputation²
...in the USA**

Carico crescente sulle risorse sanitarie

. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 5th ed. www.diabetesatlas.org (accessed June 2012). Estimated based on mortality data.;
. Adapted from CDC. National Diabetes Fact Sheet, 2011. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates11.htm#12> (accessed June 2011);
. Fong DS, et al. *Diab Care* 2004;27(suppl 1):S84–87.



DIABETE: rischio 2-4 volte maggiore di malattia coronarica e cerebrovascolare precoce

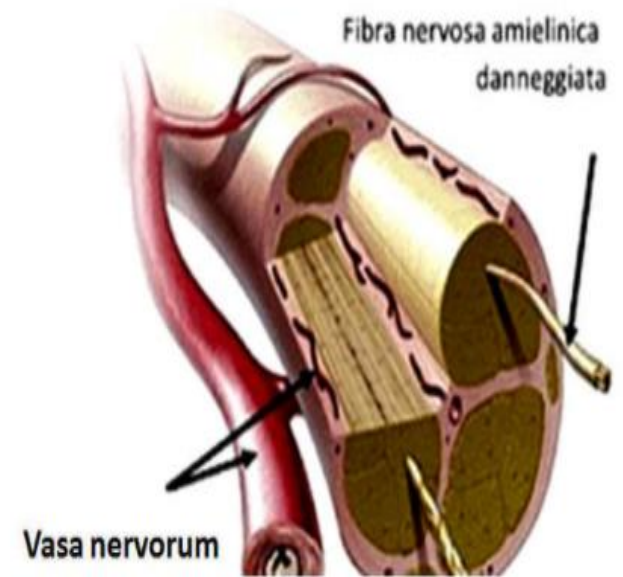
Principale causa di :

Morte nei pazienti diabetici

Insufficienza renale terminale (ESRD)

Cecità negli adulti In età lavorativa

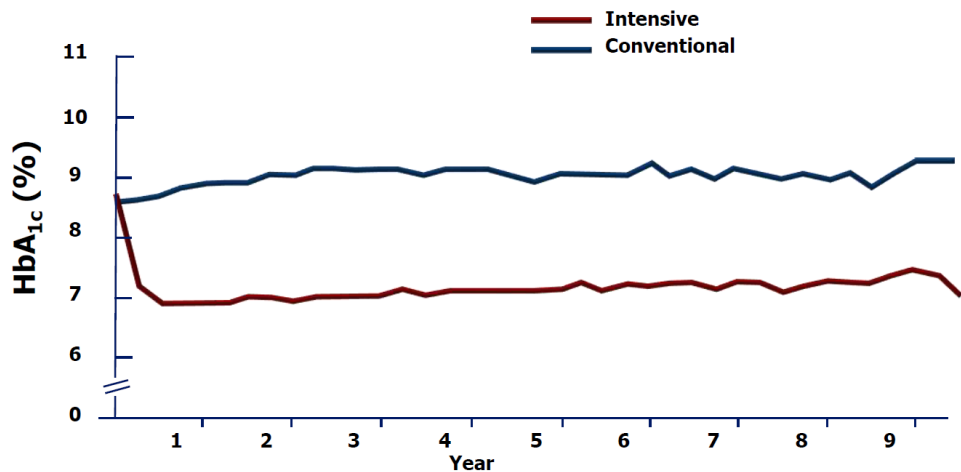
Neuropatia: microangiopatia periferica nel diabete ed alterato trofismo dei nervi motori e sensitivi



Piede diabetico (o neuropatico): prima causa di amputazione di origine non traumatica

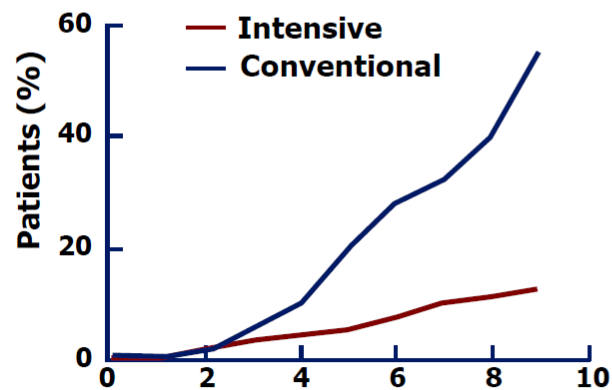
Effetti del miglioramento del controllo glicemico nel diabete di tipo 1.....

DCCT: intensive therapy significantly reduced and maintained HbA1c

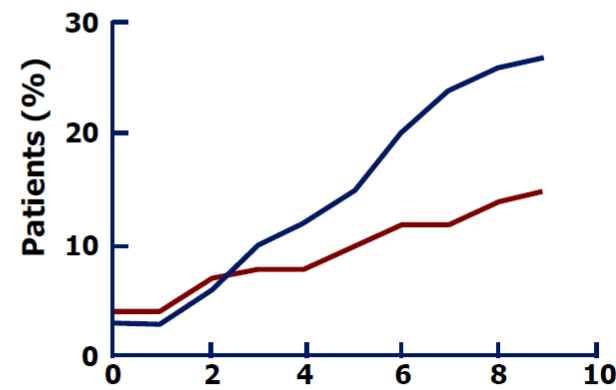


DCCT: intensive therapy reduces microvascular complications

Retinopathy: 76% reduction



Microalbuminuria*: 34% reduction



Years

*urinary albumin excretion ≥ 40 mg per 24 hours

The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

Volume 329 SEPTEMBER 30, 1993 Number 14

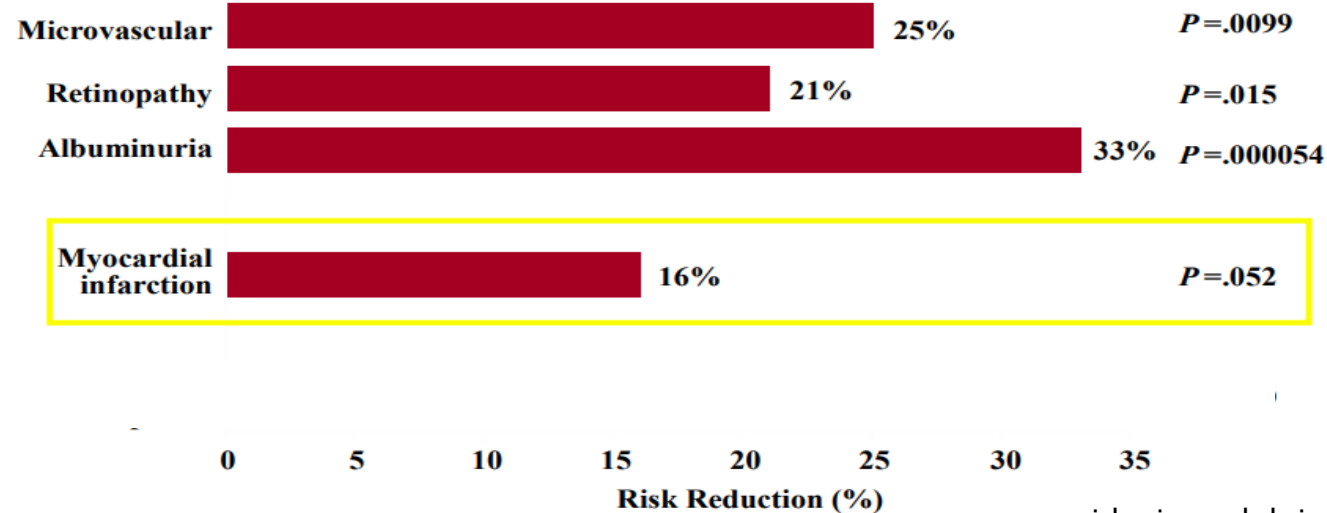
THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP*

Conclusioni: l'esposizione glicemica è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze

Studio prospettico sul diabete di tipo 2 nel Regno Unito (UKPDS)

..... e nel diabete di tipo 2.....

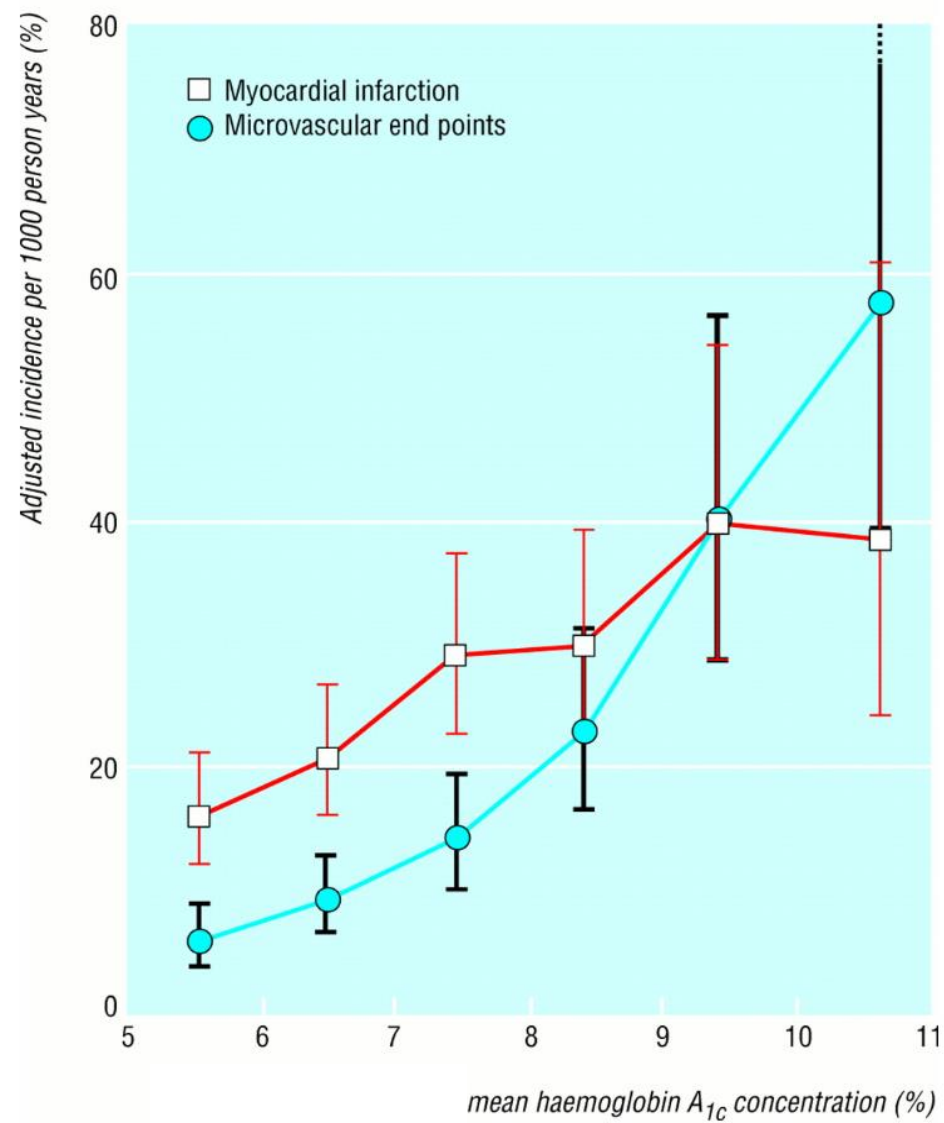


UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-853

riduzione del rischio nei pz in trattamento intensivo vs convenzionale

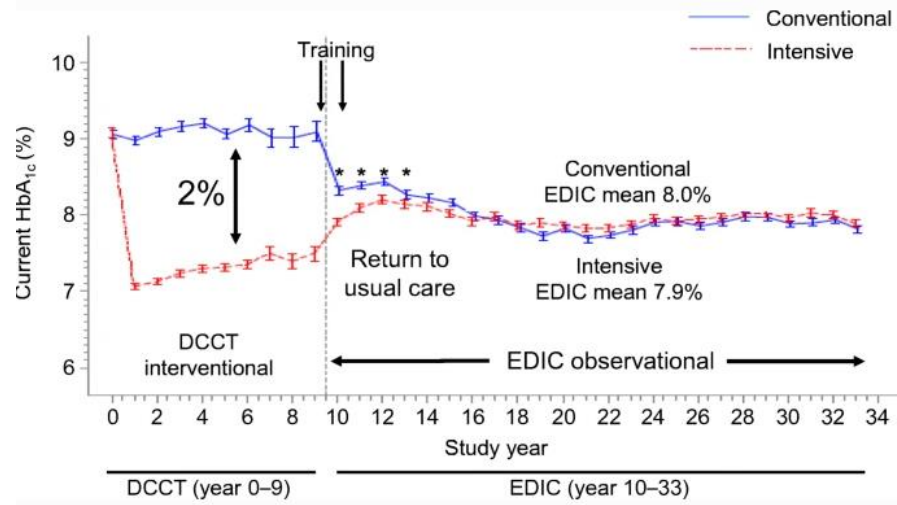
- La patogenesi delle complicanze croniche del DM è complessa e multifattoriale in natura
- Anche un regime di controllo glicemico rigoroso non impedisce completamente lo sviluppo e la progressione delle complicanze a lungo termine

ASSOCIAZIONE TRA CONTROLLO GLICEMICO E MALATIA MICRO/MACROVASCOLARE

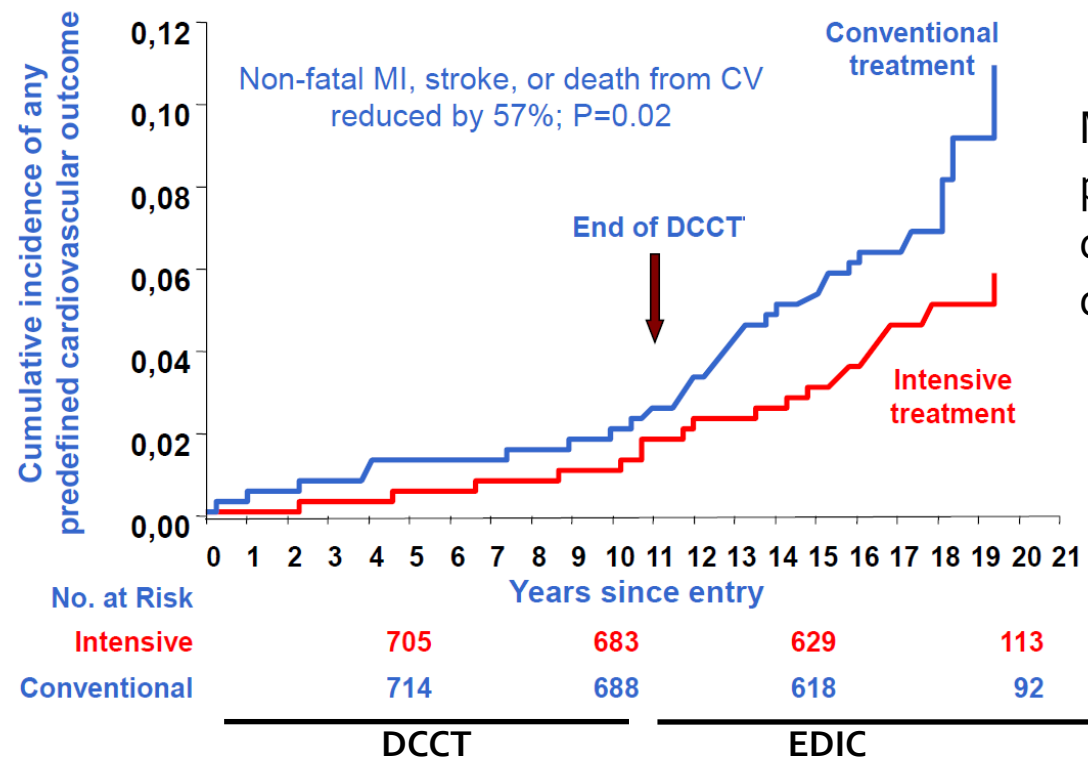


Follow-up post-intervento DCCT/EDIC

Effetto a lungo termine del trattamento intensivo sugli eventi cardiovascolari



studio EDIC:
terapia modificata per ottenere controllo glicemico paragonabile nei due bracci di intervento

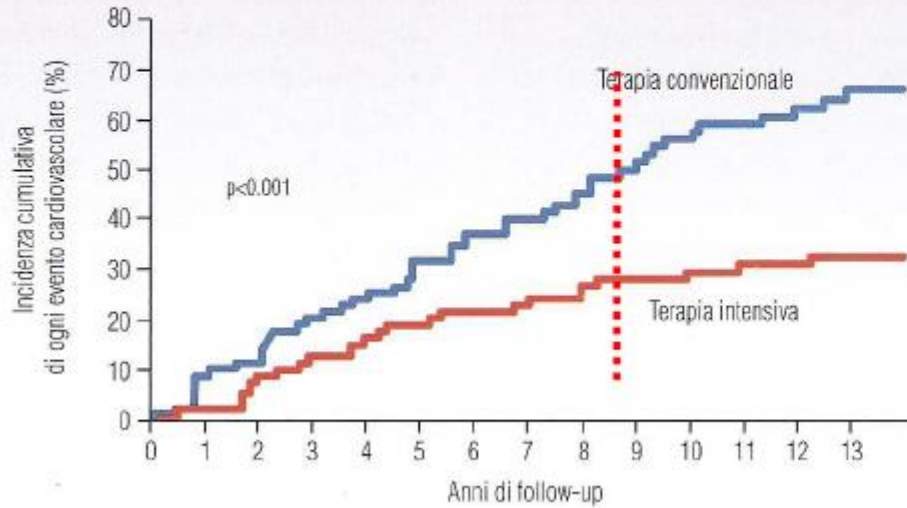


Maggior numero di eventi CV nei pazienti con precedente trattamento convenzionale rispetto ai pazienti con precedente trattamento intensivo

Effetto «memoria» o «ereditario» della precedente iperglicemia

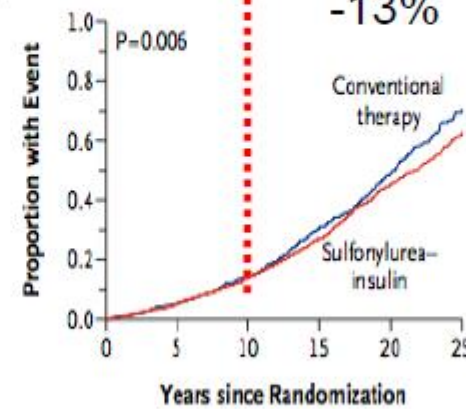
Terapia intensiva fin dall'inizio della malattia riduce gli eventi c.v. a lungo termine

Follow Up Steno 2



UKPDS 80

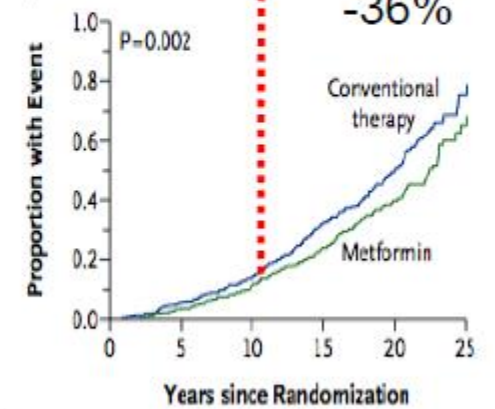
G Death from Any Cause



No. at Risk

Conventional therapy	1138	1066	939	665	270	28
Sulfonylurea-insulin	2729	2573	2276	1675	680	83

H Death from Any Cause



No. at Risk

Conventional therapy	411	387	345	246	116	7
Metformin	342	328	296	239	124	11

"memoria iperglicemica" o "effetto ereditario" della precedente iperglicemia:

scarso controllo glicemico iniziale = maggiore incidenza di eventi cardiovascolari dopo annullamento delle differenze dei livelli di glicemia

RIASSUMENDO.....

- L'iperglicemia ha un ruolo critico nella patogenesi delle complicanze vascolari del diabete di tipo 1 e di tipo 2, sia microvascolari sia macrovascolari
- Il trattamento glicemico intensivo è più efficace nella protezione dalle complicanze microvascolari ma, se attuato precocemente, fornisce una protezione anche dalle complicanze macrovascolari a lungo termine
- Un regime di controllo glicemico rigoroso riduce, ma non impedisce completamente, lo sviluppo e la progressione delle complicanze a lungo termine
- La patogenesi delle complicanze croniche del DM è complessa e multifattoriale in natura → terapia per fattori di rischio addizionali (dislipidemia, ipertensione, obesità ecc.)
- Sono necessarie nuove strategie terapeutiche in grado di abbattere il rischio residuo (tossicità sui vasi sanguigni del restante eccesso di glucosio)

L'IPERGLICEMIA E' IL PRINCIPALE FATTORE DI RISCHIO DELLE COMPLICANZE VASCOLARI DEL DIABETE

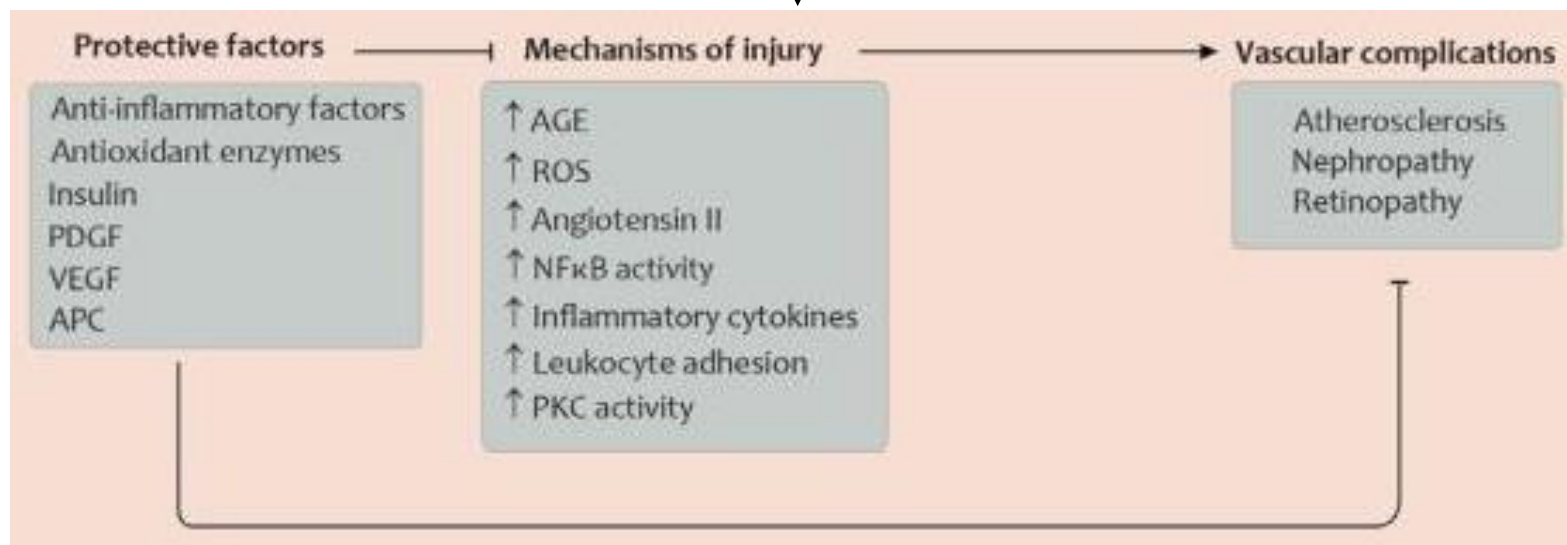
Iperglicemia

disregolazione/carenza costitutiva di fattori protettivi

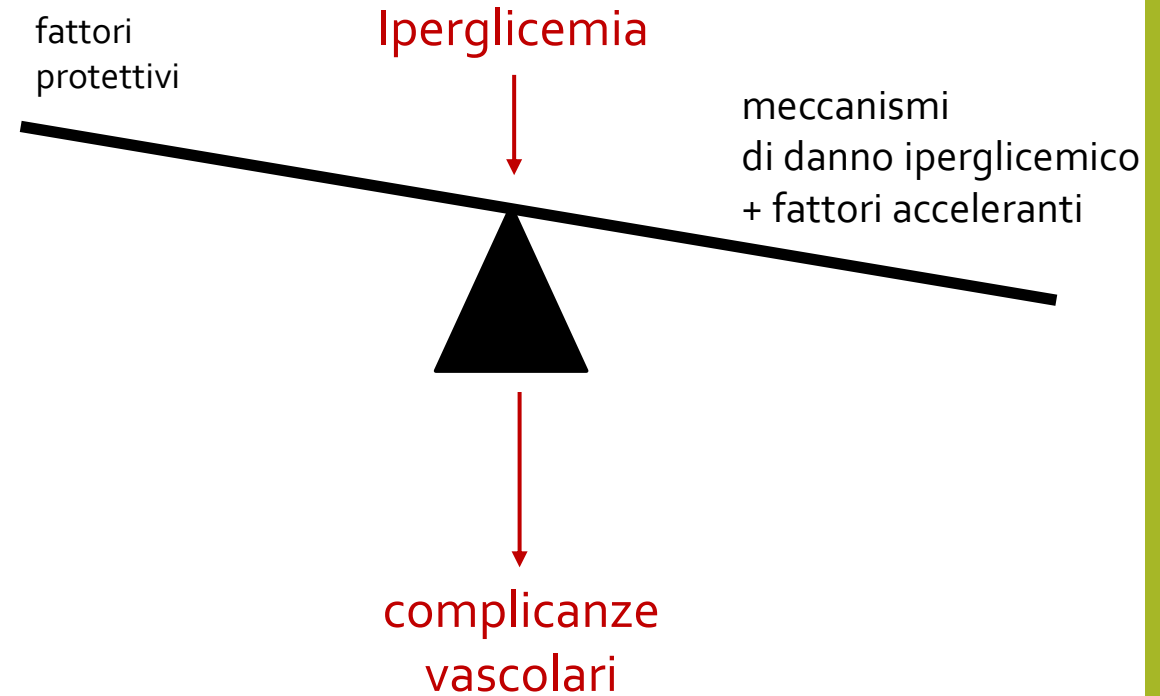
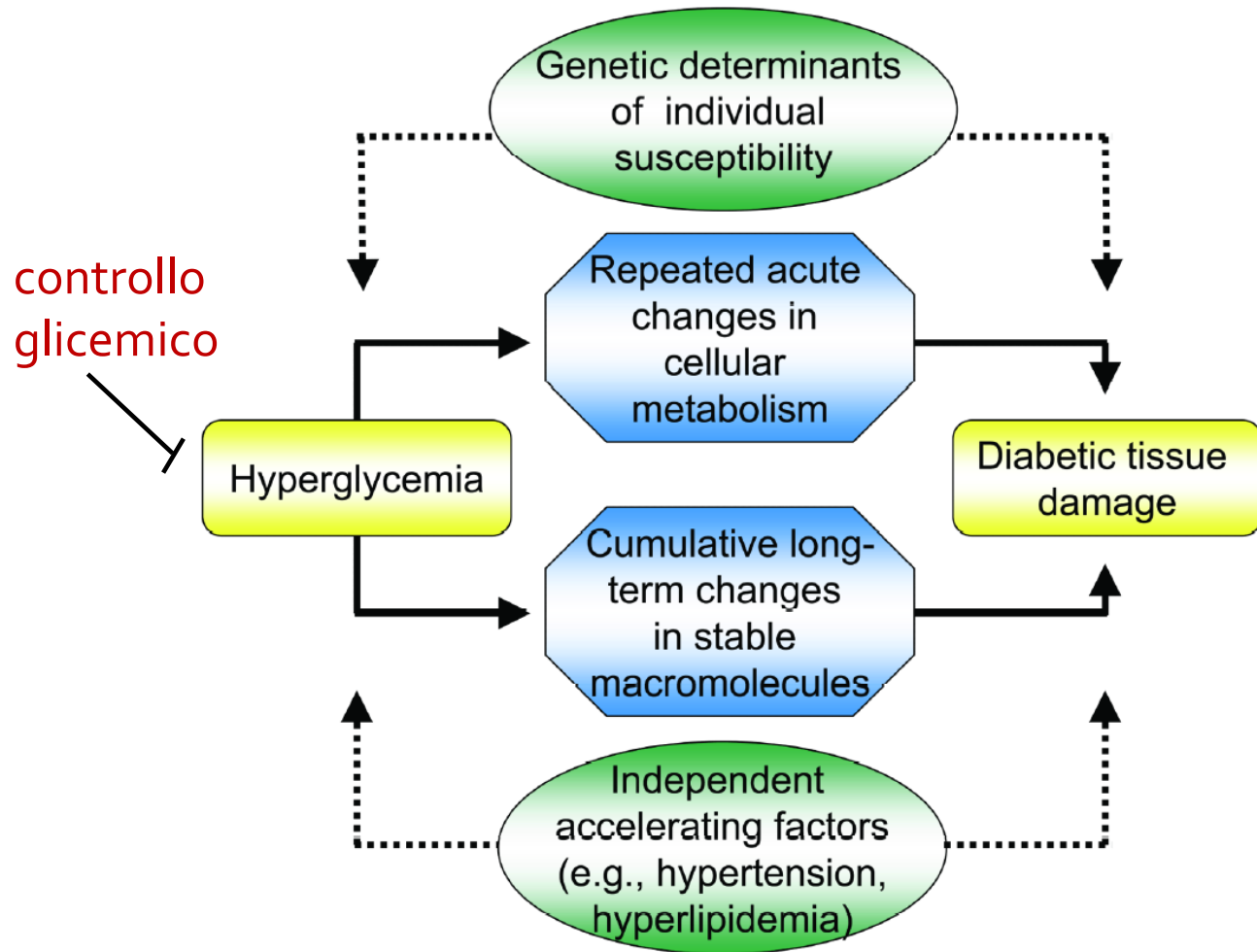
attivazione di meccanismi di danno

fattori genetici

ampia variabilità nella propensione a sviluppare le complicanze



Probabilità di sviluppare le complicanze



Giacco F and Brownlee M, Circ Res 2010

MECCANISMI DI DANNO

IPERGLICEMIA

- Attivazione della via dei polioli
- Formazione di AGE
- Attivazione della protein chinasi C
- Attivazione della via delle esosamine

Disf. mitocondriale
Stress ossidativo

- Ridotta sintesi di nitrossido
- Ridotta sintesi di monossido di carbonio
- Ridotta disponibilità di idrogeno solforato

Vasocostrizione

- Metilazione del DNA
- Modificazioni post-traslazionali degli istoni
- Varianti istoniche
- RNA interferente

Alterata trascrizione proteica

- NF- κ B activity
- Inflammatory cytokines
- Leucocyte adhesion

Stress ossidativo
Apoptosi endoteliale

- Mobilopatia midollare
- Ridotte EPC

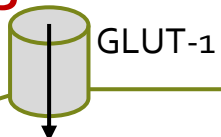
Ridotta rigenerazione vascolare

COMPLICANZE MACRO- & MICROVASCOLARI



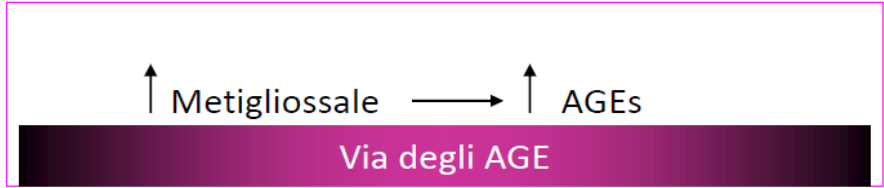
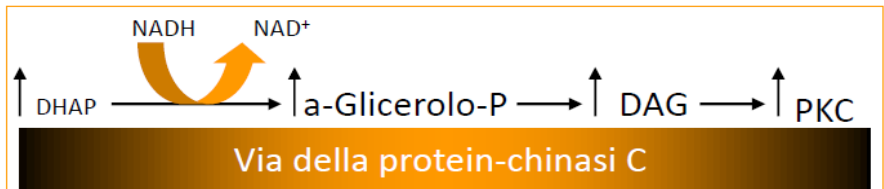
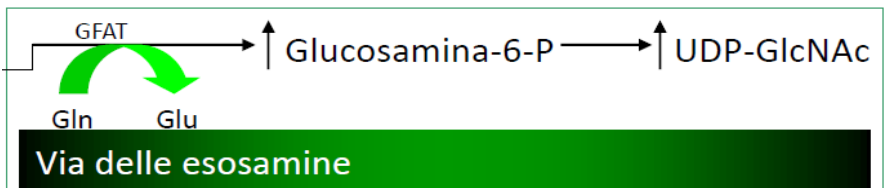
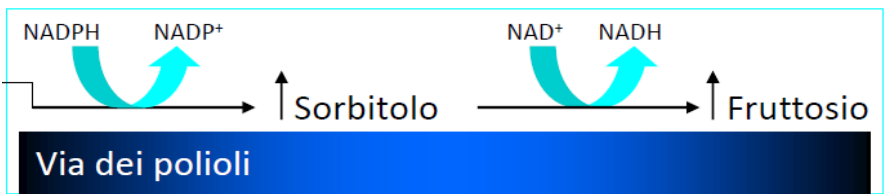
Le 4 vie del danno iperglicemico

Iperglicemia



membrana cellulare

cellule con trasportatori del glucosio costituzionalmente attivi: cell. mesangiali, podociti, endoteliali, nervose ecc



Stress ossidativo, infiammazione e danno

Brownlee M, Nature 2001

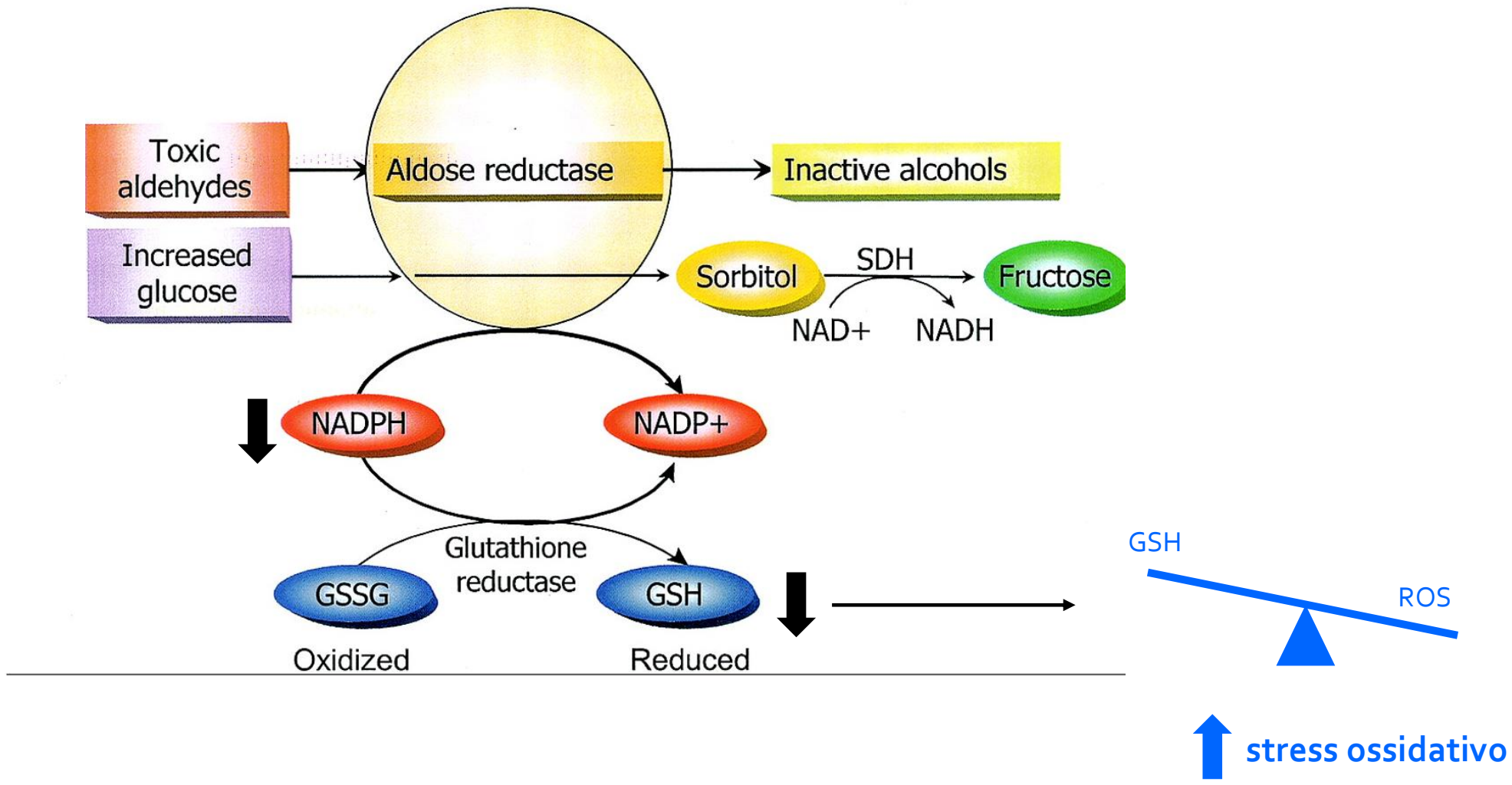
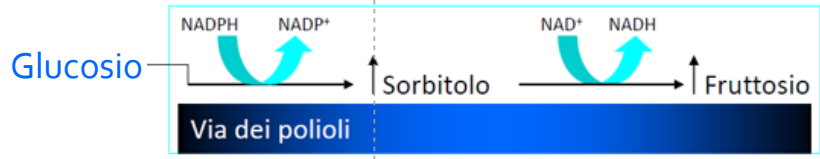


GlcNAc = N-acetil glucosammina

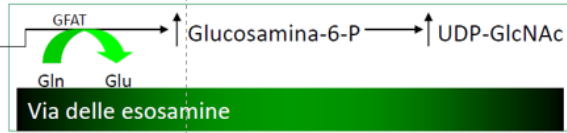
DAG = diacilglicerolo

AGE = prodotti finali di glicazione avanzata

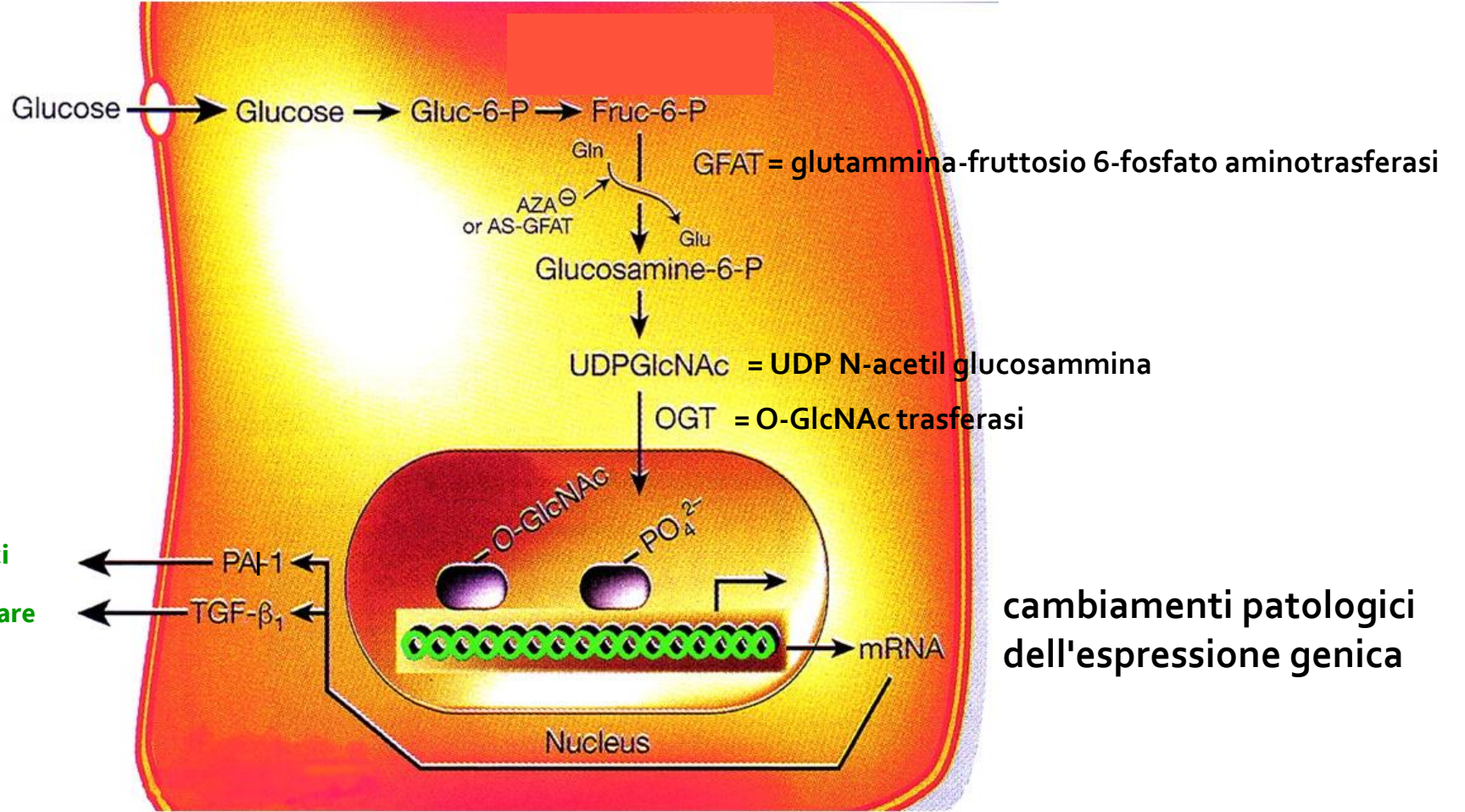
La via dei polioli



Fruttosio-6-P



La via delle esosamine

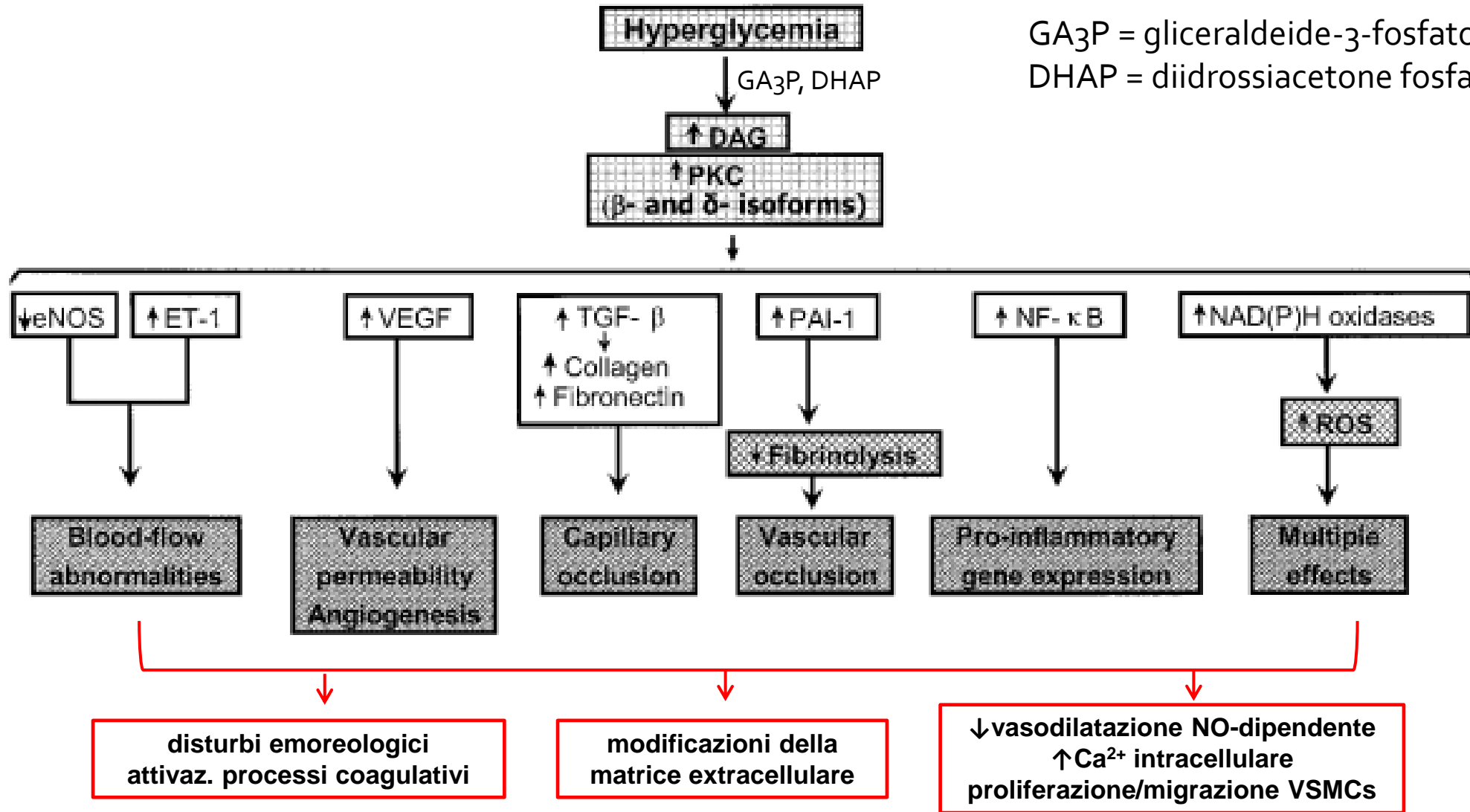


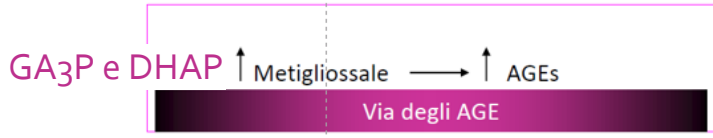
PAI-1 = inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno
 TGF-β₁ = fattore di crescita trasformante-beta 1



La via della protein kinasi C

GA₃P = gliceraldeide-3-fosfato
DHAP = diidrossiacetone fosfato

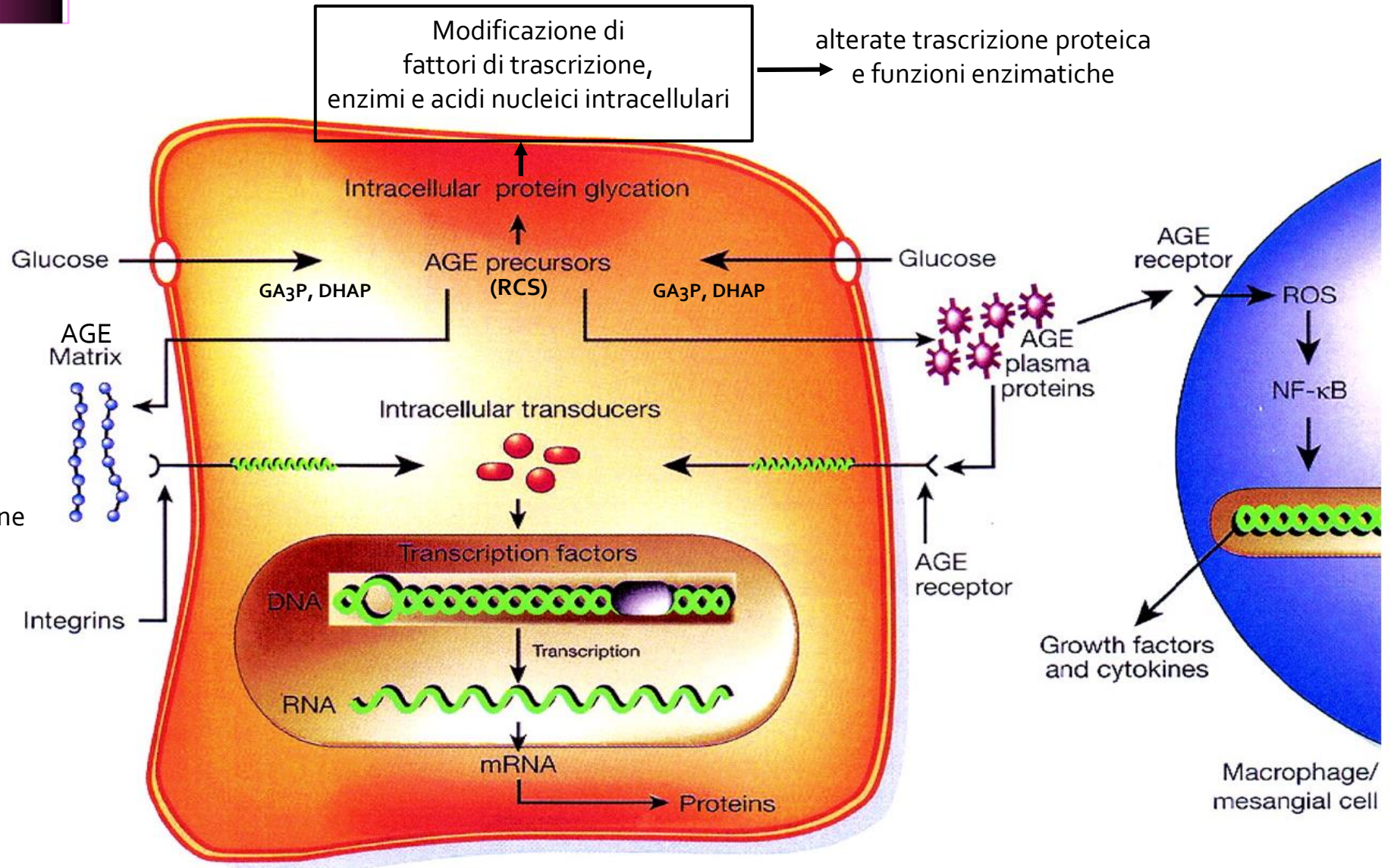




La via dei precursori degli AGE

RCS = specie carboniliche reattive:
 (metilglicosale, deossiglucosone)

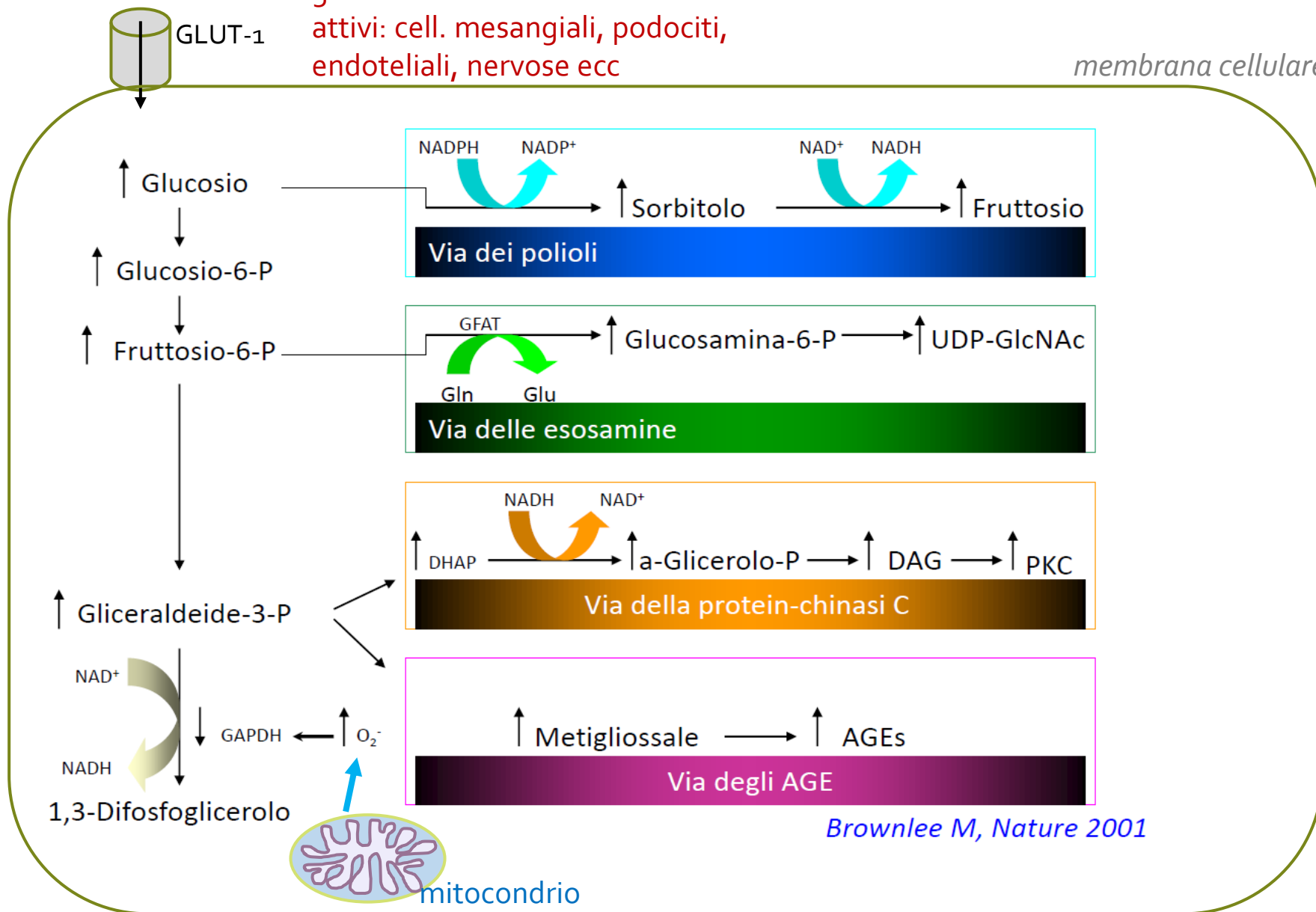
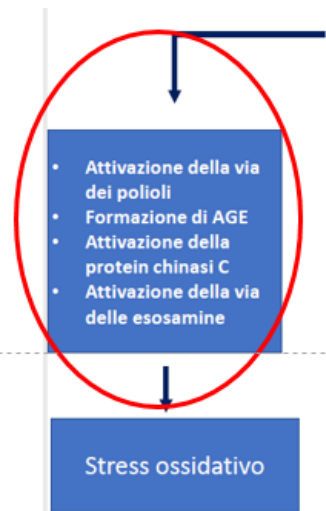
modificazioni dell'interazione
 cellula-matrice
 \downarrow
 disfunzione cellulare



Iperglicemia

cellule con trasportatori del glucosio costituzionalmente attivi: cell. mesangiali, podociti, endoteliali, nervose ecc

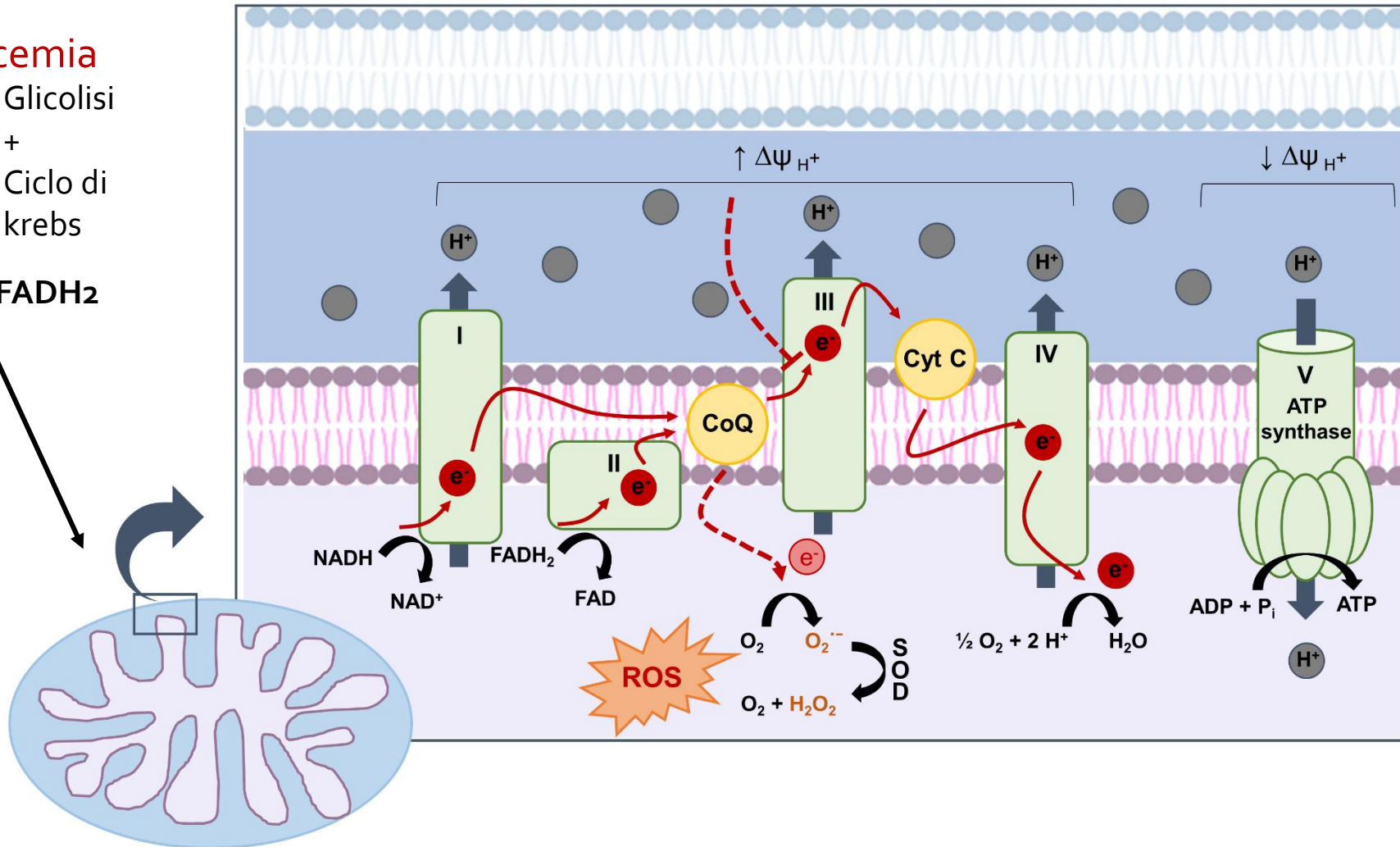
membrana cellulare



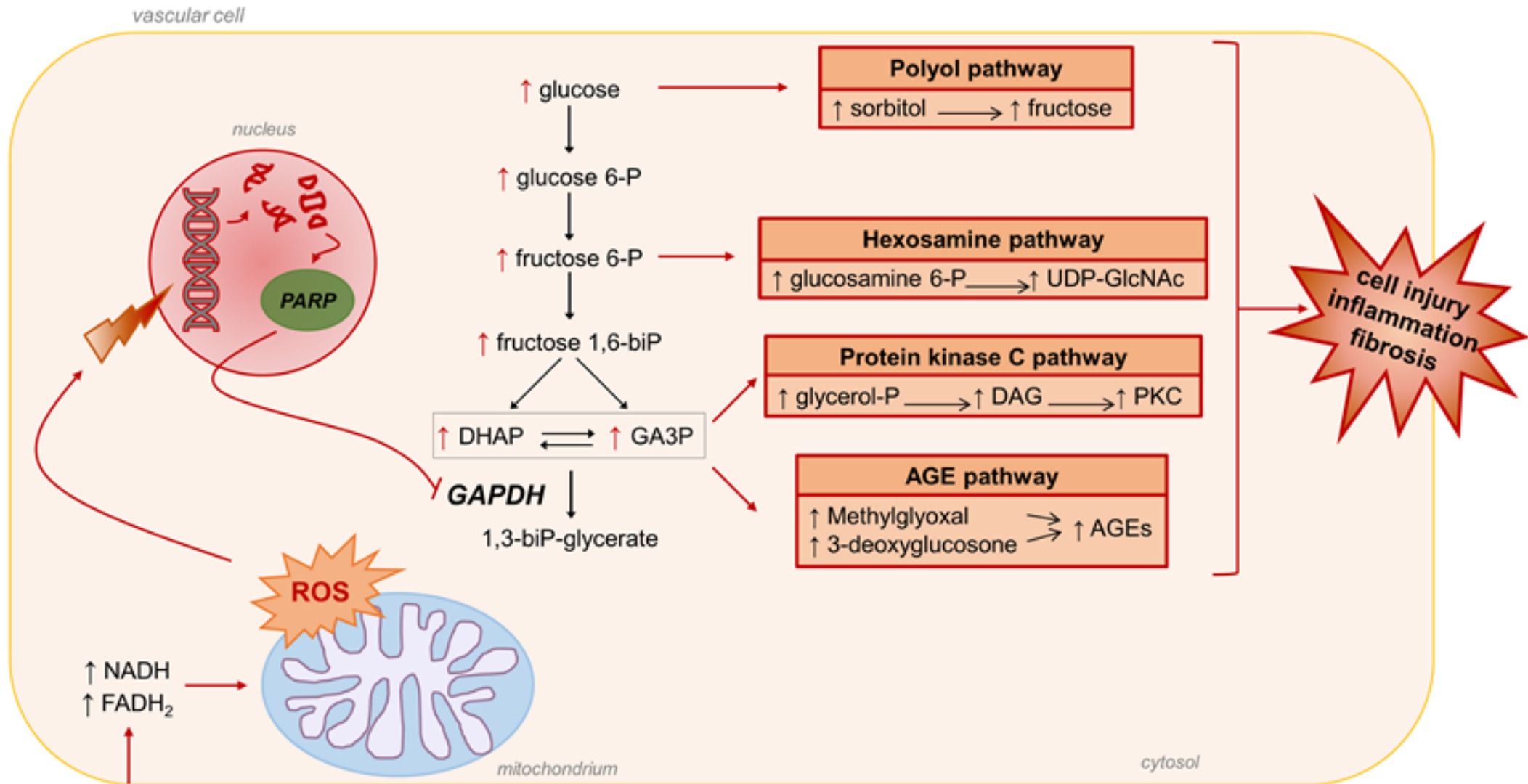
Iperglicemia

Glicolisi
+
Ciclo di krebs

↑ NADH e FADH₂



Ipotesi unificante di Brownlee



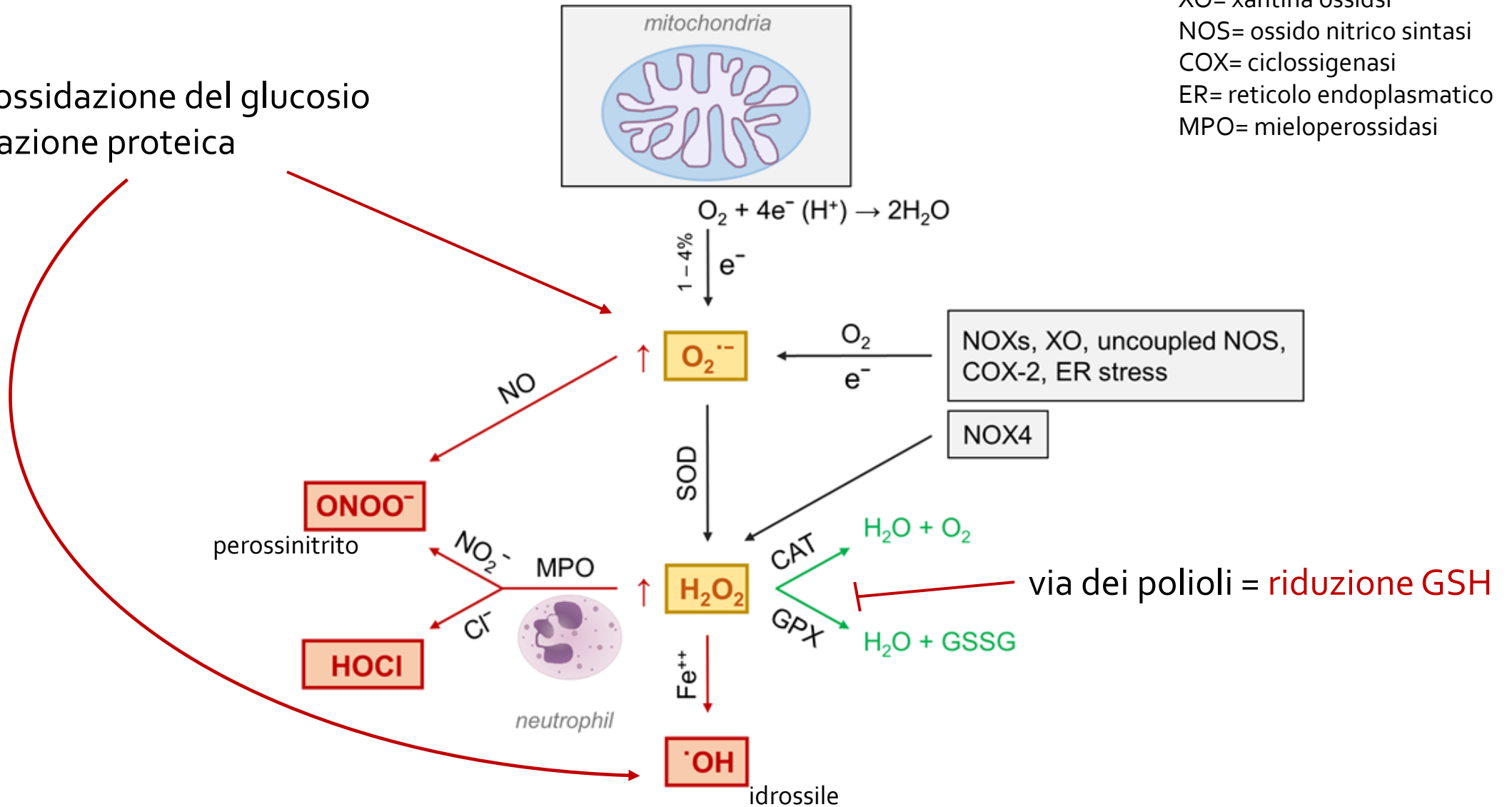
hyperglycemia

l'ipotesi di Brownlee, spiega come l'iperglicemia attivi contemporaneamente le 4 vie di danno implicate nella patogenesi delle complicanze vascolari del diabete e, cosa molto importante, individua un unico target terapeutico: i ROS

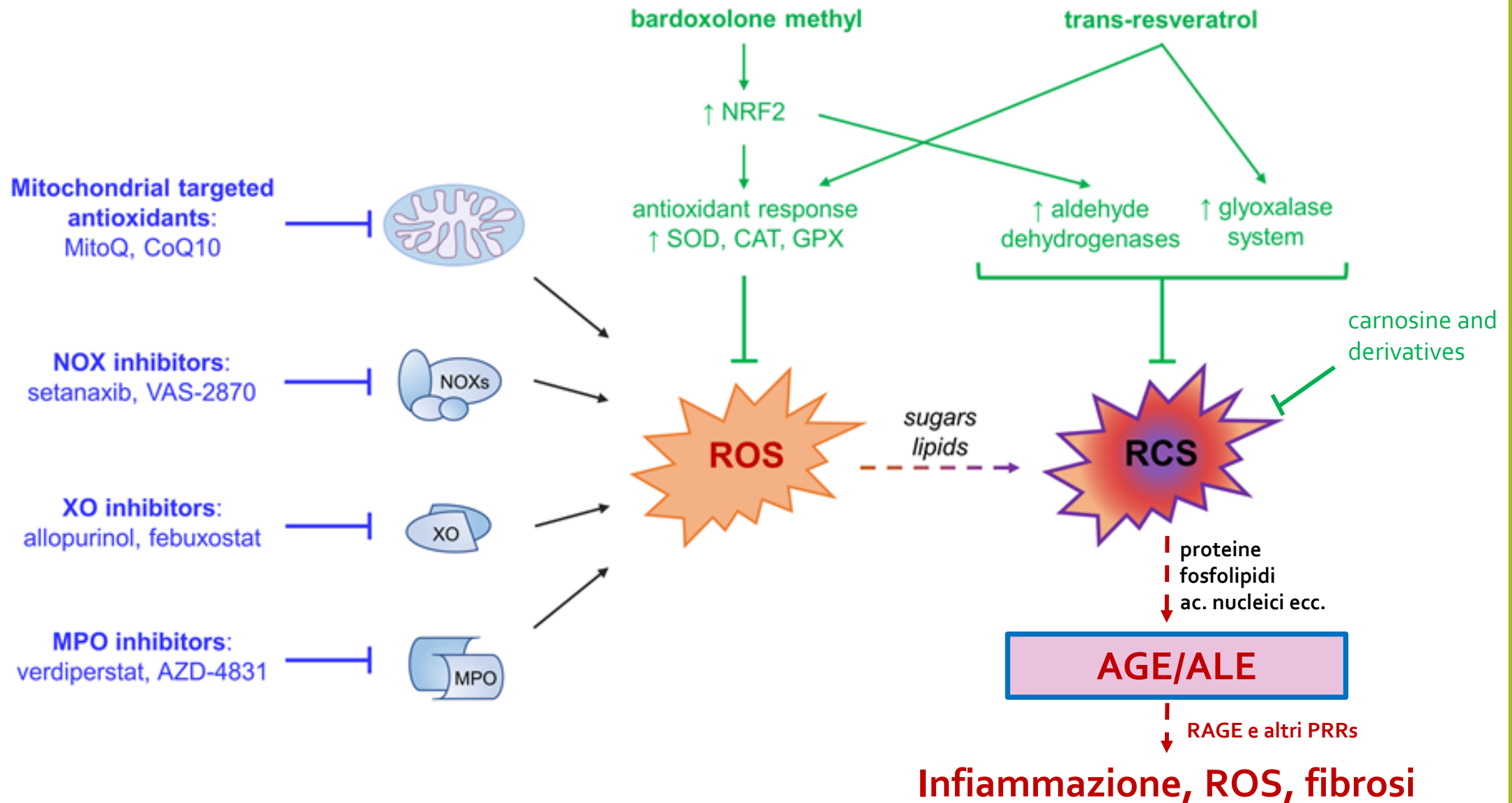
Fonti di ROS e loro metabolismo

NOX= NADPH ossidasi
 XO= xantina ossidi
 NOS= ossido nitrico sintasi
 COX= ciclossigenasi
 ER= reticolo endoplasmatico
 MPO= mieloperossidasi

autossidazione del glucosio
 glicazione proteica



Inibizione farmacologica di fonti specifiche di ROS (blu) e strategie antiossidanti indirette (verde)



GA₃P e DHP · ↑glicolisi → ↑MGO e DG (RCS) → AGE

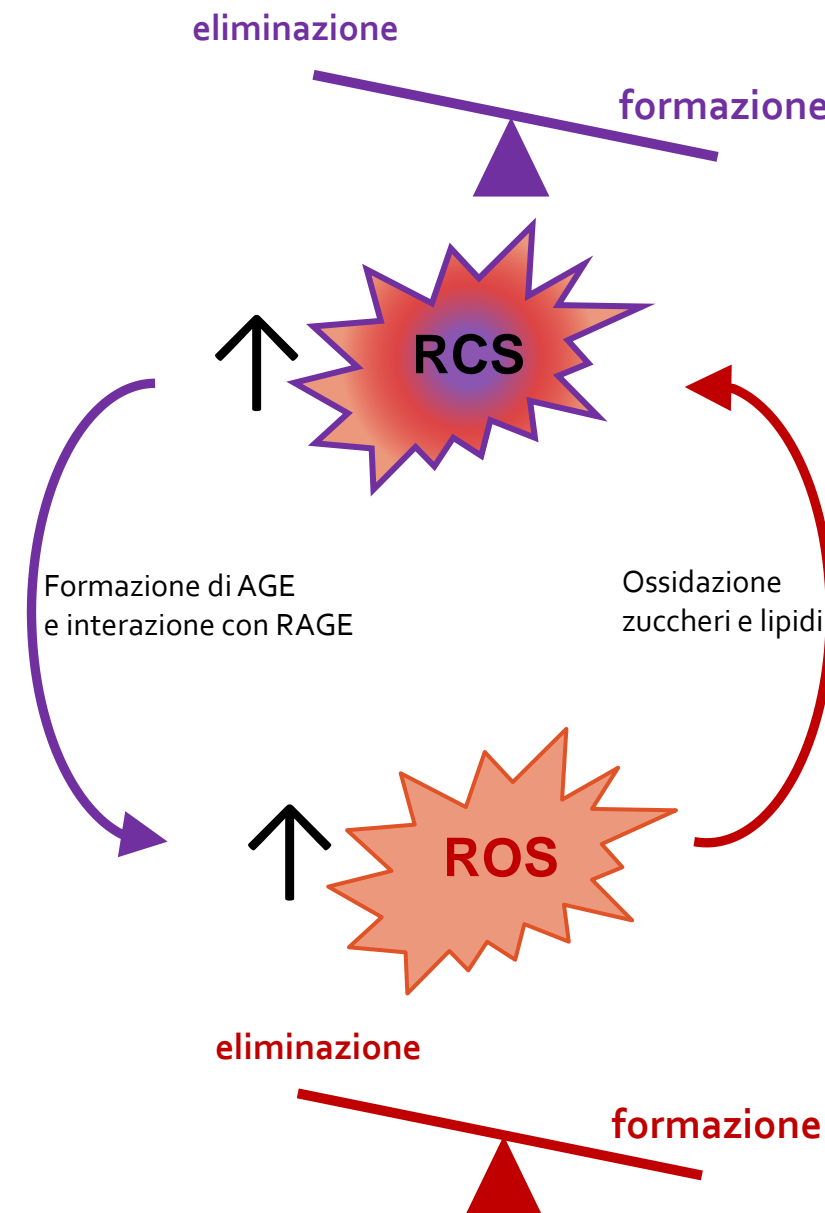
Stress carbonilico

Lo **stress carbonilico** è una condizione caratterizzata da un aumento dei livelli di stato stazionario delle **specie carboniliche reattive (RCS)**

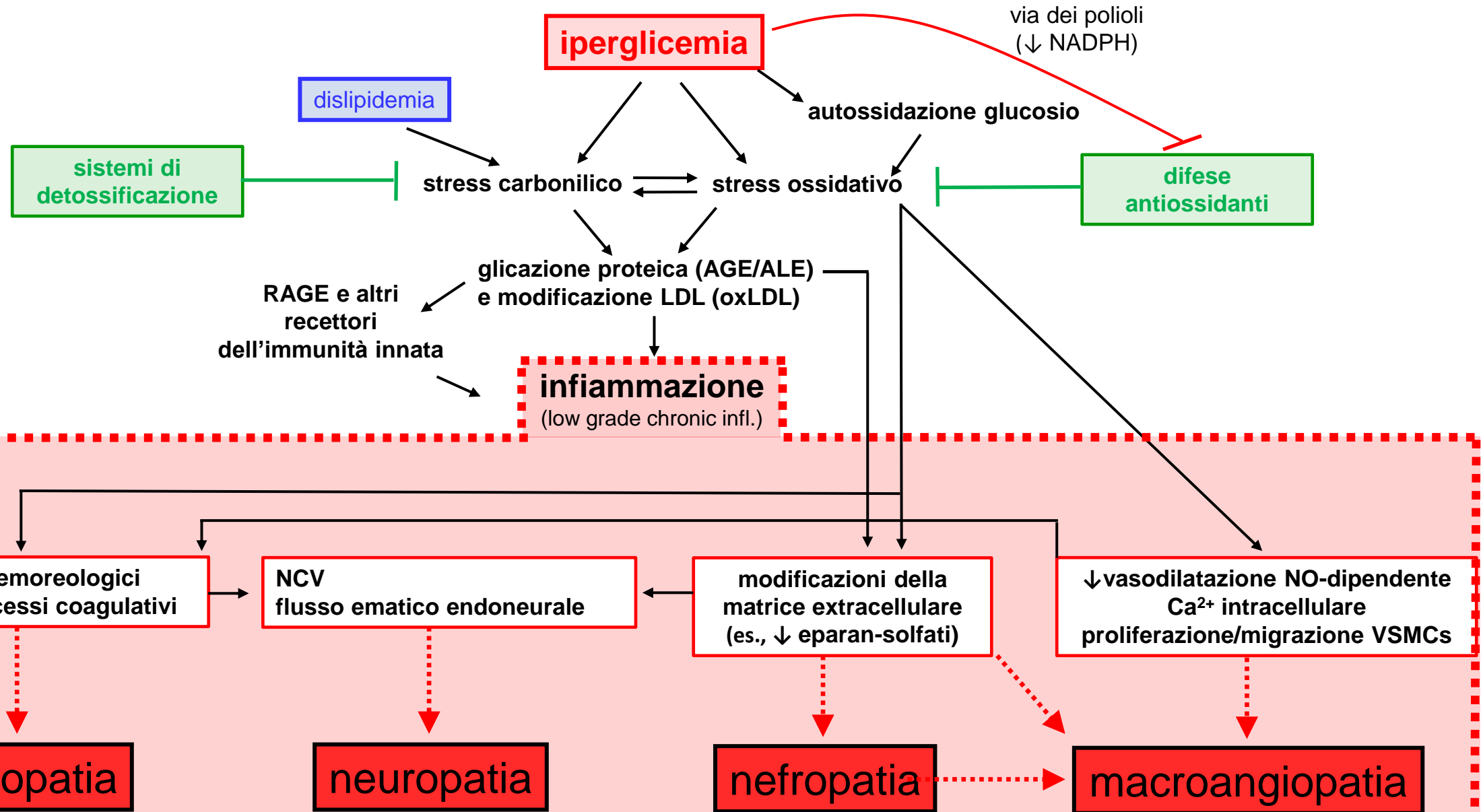
VS

Stress ossidativo

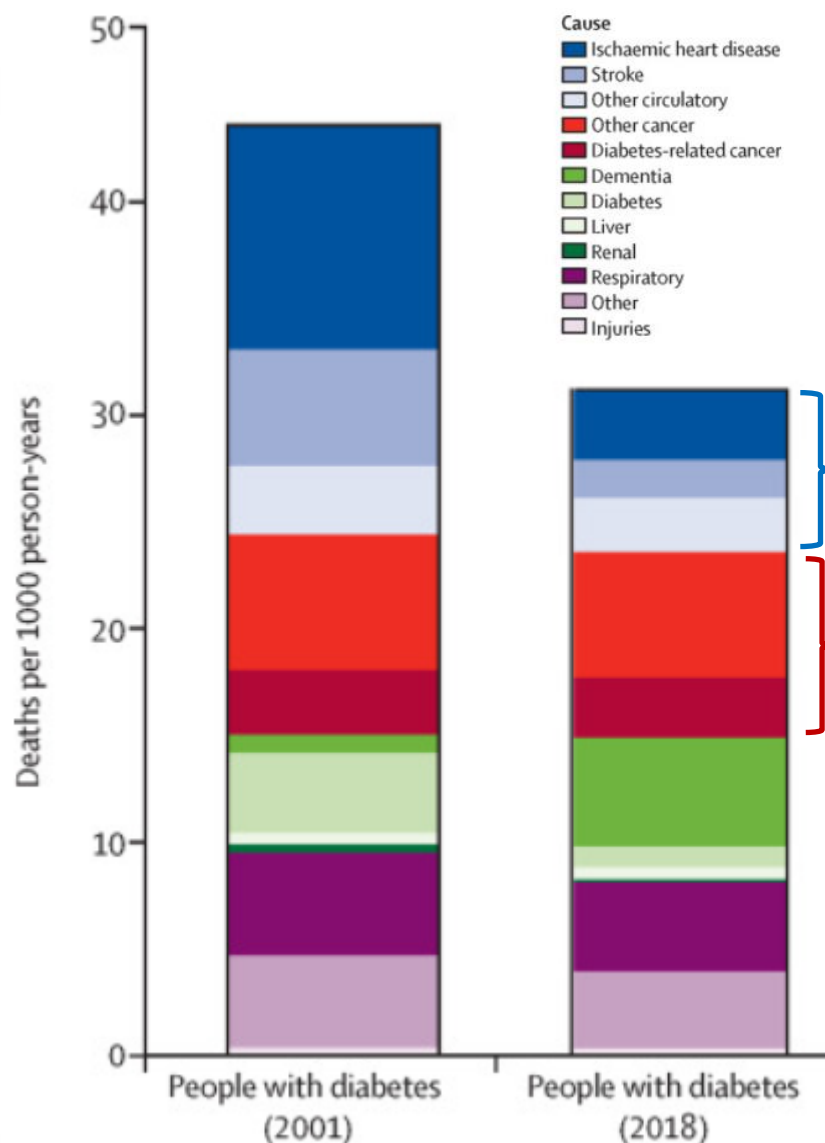
Lo **stress ossidativo** è una condizione caratterizzata da un aumento dei livelli di stato stazionario delle **specie reattive dell'ossigeno (ROS)**



Iperglicemia e complicanze croniche



Tasso di mortalità per causa nei soggetti con diabete nel 2001 e nel 2018



1) The large decline in vascular disease death rates led to a **transition from vascular causes to cancers as the leading contributor to death rates in diabetic individuals**

2) Cancer might, to some degree, be considered in the broad spectrum of cardiometabolic disorders and **a group of complications of diabetes** (Song M, Lancet Diabetes Endocrinol . 2021:131-133)

ev. cardiovascolari

cancro

The **diabetes-associated cancers** were those that have been identified as diabetes likely being a causal risk factor for the given cancer, and included **colorectal, pancreatic, liver, gallbladder, breast, and endometrial cancers**

- **Includere o no il cancro nell'ampia lista dei disturbi cardiometabolici associati al diabete?**
- **Il cancro è una complicanza del diabete?**



Le **complicanze** interessano molti apparati e **sono responsabili della maggior parte della morbilità e della mortalità** associate al **diabete**. Le **complicanze** croniche del diabete vengono suddivise in **vascolari** (micro- e macroangiopatiche) e non vascolari (ad es, cataratta).

L'**iperglicemia** ha un **ruolo critico** nella **patogenesi** delle **complicanze micro- e macroangiopatiche** del DM tipo 1 e tipo 2. Un regime di **controllo glicemico rigoroso** **riduce**, ma non impedisce completamente, **sviluppo e progressione delle complicanze**

La **patogenesi** delle **complicanze** croniche del diabete è **complessa e multifattoriale** in natura. **Obesità, dislipidemia e ipertensione** sono importanti **fattori di rischio** **addizionali** che devono essere individuati e trattati adeguatamente

I **meccanismi del danno iperglicemico** includono le **alterazioni del metabolismo cellulare del glucosio**, modificazioni **biochimiche intracellulari** e alterazioni **dell'omeostasi ossidativa e infiammatoria** che agiscono in sinergia con fattori **determinanti genetici** di suscettibilità

Lo **stress ossidativo** e quello **carbonilico** indotti dall'**iperglicemia** causano **danno direttamente e indirettamente** attraverso la **formazione** dei prodotti finali di glicazione avanzata (AGE), che rappresentano uno **stimolo proinfiammatorio e fibrogenico** persistente.

Complicanze vascolari del diabete



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Quale tra le seguenti affermazioni sulle complicanze vascolari del diabete NON è corretta?

- A. Lo sviluppo delle complicanze è fortemente correlato alla durata della malattia diabetica ed al controllo glicemico (tempo e intensità esposizione all'iperglicemia)
- B. All'origine delle complicanze vascolari vi è la disfunzione e il danno a carico dell'endotelio e di altre cellule che compongono la parete vasale o sono in stretto rapporto con le arterie e i capillari
- C. L'iperglicemia causa un danno diretto ai nervi motori e sensitivi. Pertanto, la neuropatia diabetica non rientra tra le complicanze vascolari del diabete
- D. L'espansione del mesangio e il danno podocitario sono alterazioni strutturali tipiche della glomerulopatia diabetica
- E. Le lesioni aterosclerotiche dei pazienti con diabete sono indistinguibili dalle lesioni dei pazienti con aterosclerosi dovuta ad altre cause (ipercolesterolemia, ipertensione, fumo, ecc.)

Ruolo dell'iperglicemia nelle complicanze vascolari del diabete



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Solo UNA delle seguenti affermazioni su iperglicemia e complicanze è corretta. Quale?

- A. L'iperglicemia ha un ruolo critico nella patogenesi delle complicanze macrovascolari del diabete di tipo 1 e di tipo 2, ma non delle complicanze microvascolari
- B. Il trattamento glicemico intensivo è più efficace nella protezione dalle complicanze macrovascolari
- C. Un regime di controllo glicemico rigoroso blocca lo sviluppo e la progressione delle complicanze vascolari
- D. La patogenesi delle complicanze croniche del diabete è complessa e multifattoriale in natura. Oltre all'iperglicemia, dislipidemia e ipertensione sono importanti fattori di rischio addizionali
- E. Il termine «memoria iperglicemica» descrive la persistenza nel tempo degli effetti deleteri dell'iperglicemia sulla funzione cognitiva

Meccanismi di danno attivati dall'iperglicemia



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

I meccanismi coinvolti nel danno iperglicemico sono numerosi, ma NON includono uno dei seguenti :

- A. Alterazioni del metabolismo cellulare del glucosio
- B. Disfunzione mitocondriale
- C. Alterazioni dell'omeostasi ossidativa e infiammatoria
- D. Modificazioni epigenetiche che causano un'alterata trascrizione proteica
- E. Aumentata disponibilità di ossido nitrico e vasodilatazione eccessiva

Stress carbonilico come evento iniziale

Stress da substrati

