

GIUSEPPE GHIRLANDA

Fattori epigenetici e malattia diabetica

Secondo la WHO e l'International Diabetes Federation l'incidenza del Diabete era aumentata da 100 - 135 milioni di soggetti affetti nel mondo nel 1994-95 a circa 246 milioni già nel 1997 e con un incremento di casi del 95% solo per il diabete tipo 2. Poiché l'aumento dell'incidenza del diabete mellito tipo 2 era avvenuto così molto rapidamente per potere sostenere che fosse legato unicamente a cause genetiche, la stragrande maggioranza di nuovi casi di DM tipo 2 sono da collegarsi a cambiamenti dello stile di vita e/o dell'ambiente durante le ultime decadi. I fattori epigenetici che si ipotizzano sono l'intake di fattori energetici in eccesso, quali gli acidi grassi saturi, bevande dolci zuccherate e cibi ricchi di amidi e di scarso consumo di fibre in associazione con uno stile di vita più sedentario, con ridotto lavoro muscolare, tutte condizioni che promuovono l'obesità. Inoltre fattori psicosociali possono ulteriormente contribuire al rapido incremento del DM tipo 2.

La più importante novità emersa in diversi studi diretti alla comprensione della relazione tra immunità innata e sviluppo della malattia diabetica, è che i soggetti affetti da DM tipo 2, sindrome di metabolica e obesità mostrano una risposta infiammatoria più evidente e più prolungata rispetto ai controlli "metabolicamente" normali. Si è ipotizzata quindi un'origine immune e infiammatoria del DM tipo 2 con un effetto negativo dei recenti cambiamenti dello stile di vita che hanno promosso i processi infiammatori, locali o sistemici, determinando un aumento del danno della beta cellula pancreatica.

C'è un'ampia evidenza scientifica che documenta come l'esposizione delle cellule endoteliali o mononucleate ad alte concentrazioni di glucosio induca l'espressione di geni associati all'infiammazione, quali IL6, IL8 e diverse molecole di adesione. Una dieta basata su largo consumo di bevande zuccherine, dolci e pane bianco è associata all'aumento circolante di marcatori pro-infiammatori come la PCR. Le escursioni glicemiche indotte dallo zucchero/amido causano una upregolazione acuta (1-4h) della produzione di mediatori immunitari pro-infiammatori e un danno beta cellulare IL1 indotto. L'inibizione feedback della risposta pro-infiammatoria risulta compromessa, sia a livello sistemico che nelle isole pancreatiche, nei soggetti a rischio o con DM tipo 2.

Anche i NEFA e le ceramiche derivati da una dieta ricca in grassi saturi determinano un'aumentata produzione di fattori pro infiammatori, con un possibile coinvolgimento del segnale del Toll-like receptor, e conseguente alterazione del segnale insulinico: a livello delle isole pancreatiche si verifica un potenziamento della tossicità dell'IL1 e un indebolimento delle difese della beta cellula attraverso una ridotta produzione insulare del PPARgamma (azione soltanto degli acidi grassi). Queste risposte pro-infiammatorie risultano essere maggiormente presenti e prolungate nelle persone a rischio o già con diabete mellito di tipo 2.

Altri componenti alimentari con un importante effetto sul sistema immune innato sono le fibre vegetali e la vitamina D: infatti entrambe determinano una down regolazione dei mediatori pro-infiammatori. La ipernutrizione promuove l'infiammazione del tessuto adiposo e lo stress della beta cellule T con danno del segnale insulinico, e anche attraverso l'aumentata attività secretoria che indebolisce le difese beta cellulari contro i mediatori tossici del sistema immune, oltre agli effetti della iperglicemia e degli acidi grassi. Il danno beta cellulare si verifica se c'è un deficit geneticamente e epigeneticamente determinato nel far fronte allo stress metabolico e infiammatorio.

Il lavoro muscolare causa il rilascio in circolo di un largo numero di mediatori del sistema immune: i mediatori pro infiammatori sono presenti soprattutto nelle prime fasi, le citochine

antinfiammatorie come L'IL 10 vengono prodotte successivamente. L'attività muscolare regolare mitiga l'infiammazione sistemica.

Fattori psico-sociali rappresentano dei fattori di rischio della patologia diabetica attraverso la promozione di un'infiammazione di lieve grado: la privazione del sonno acuta e cronica determina un aumento in circolo della concentrazione dei mediatori pro-infiammatori. Elevati livelli di citochine sono fattori patogenetici per la depressione e i trattamenti anti-depressivi e riducono la produzione del TNF e della PCR.

Studi di intervento mirati sull'IL1 attraverso la somministrazione di IL1 RA o di alte dosi di salsalato mostrano un miglioramento della funzione beta cellulare e del controllo metabolico. E' stato così evidenziato l'effetto benefico dell'esercizio fisico e della restrizione calorica dietetica come fattori protettivi anti-infiammatori.

Lo stile di vita pro-diabetico diventapatogenetico se fallisce il sistema regolatore antinfiammatorio e, sebbene sia noto che esso sia geneticamente controllato, alcuni geni coinvolti non sono stati ancora identificati.

Per tali motivi, la prevenzione dello sviluppo del DM tipo 2 in soggetti a rischio dovrebbe mirare a ristabilire i meccanismi regolatori della risposta infiammatoria compromessa da uno stile di vita "pro-diabetico".

Nel recente studio di Assam El-Osta su JEM 2008 è stata studiata l'esposizione delle cellule endoteliali aortiche alla iperglicemia, determinando cambiamenti epigenetici permanenti nel promoter della subunità NF-hB p65, sia in colture umane che marine. Tali cambiamenti sono causati dall'aumentata produzione di metilgliosale, secondaria alla formazione di ROS indotta dalla iperglicemia a livello mitocondriale. Per la prima volta con questo studio si è dimostrato che l'iperglicemia transitoria e le modifiche epigenetiche vascolari determinano un persistente aumento dell'espressione genica pro-aterogena durante la successiva normoglicemia, inducendo il rimodellamento della cromatina, il reclutamento dell'istone metiltransferasi Set7, un aumento della metilazione H3K4 nel promoter prossimale NF-kB con conseguente aumento del p65, MCO-1 e VCAM-1. Oltre alle modifiche dell'istone, la metilazione del DNA può giocare un ruolo nel controllo dell'espressione genica dell'adulto.

In un recente studio, Ling et al. hanno mostrato come fattori genetici ed epigenetici possano interagire nel conferire una suscettibilità età-dipendente all'insulino-resistenza. I dati dello studio EDIC, eseguito su pazienti diabetici tipo 1 che avevano completato il DCCT, hanno mostrato che la precoce cronica esposizione a moderati livelli di iperglicemia hanno prolungato gli effetti sulle complicanze diabetiche durante i successivi periodi di miglioramento della glicemia, fenomeno che è stato definito "memoria metabolica". Per esempio modifiche aterosclerotiche non presenti alla fine del DCCT sono apparse successivamente nel gruppo con una precocemente più alta HbA1c, seguiti da un aumento significativo di eventi di ischemia cardiaca, stroke e morte cardiovascolare. Ciò è avvenuto nonostante la loro HbA1c, dopo la fine del DCCT fosse identica a quella del passato gruppo di controllo intensivo, durante tutto il tempo che tali cambiamenti vascolari si sviluppavano.

Il ruolo metilazione del DNA nei cambiamenti dell'espressione genica correlati alla memoria metabolica è ad oggi una fertile area per future ricerche, in quanto fornisce le basi molecolari per comprendere alcune delle variazioni nel rischio di sviluppo delle complicanze diabetiche che non si spiegano osservando il solo valore di HbA1c.