

DALLA CUCINA AL LETTO DEL PAZIENTE



Dr. Massimo Torreggiani

Brookdale Department of Geriatrics and Adult Development
Division of Experimental Diabetes and Aging Mount Sinai School of Medicine
New York - USA

✉ e-mail: maxtorreggiani@hotmail.com

Recentemente la proteina chemoattraente i monociti-1 (MCP-1) è stata indicata come fattore critico per il reclutamento di cellule bianche mediatrici dell'infiammazione già nelle fasi precoci della malattia diabetica. Il diabete è ormai riconosciuto come uno stato infiammatorio cronico dell'organismo e non c'è pertanto da stupirsi se i monociti/macrofagi esercitano un ruolo tanto importante nello sviluppo della nefropatia diabetica nonché sullo stato proaterogenico che caratterizza il diabete. Topi *knockout* per MCP-1, o per il suo recettore CCR2, dimostrano una minor gravità delle lesioni atero-

sclerotiche indotte meccanicamente dai ricercatori rispetto ai controlli *wild type* (1). Gli stessi topi risultano protetti dallo sviluppo della nefropatia diabetica (2).

Numerosi studi hanno mostrato come MCP-1, aumentata nei diabetici, stimoli la produzione di fibronectina e TGF- β a livello mesangiale, contribuendo così all'espansione della matrice extracellulare e induca, con un *feedback* positivo, la sua stessa sintesi da parte delle cellule mesangiali, dei podociti e dell'epitelio tubulare. Stimoli alla produzione di MCP-1 sono l'iperglicemia e la presenza nel siero dei pazienti diabetici di elevate quantità di prodotti di glicosilazione avanzata (AGE) (3). Questi composti altamente tossici si formano negli stati di iperglicemia per glicazione non enzimatica delle proteine in presenza di zuccheri riducenti. Comprendono una vasta gamma di prodotti, che a loro volta promuovono la glicazione di altre macromolecole (acidi nucleici compresi) e la formazione di *crosslink* tra le proteine strutturali, come quelle della matrice extracellulare.

In un recente articolo Nakamura et al. (4), hanno cercato un'associazione tra fattori di rischio aterogenici riconosciuti e livelli circolanti di MCP-1 in pazienti affetti da diabete di tipo 2. Nello studio sono stati arruolati sia pazienti con complicanze diagnostiche tipo retinopatia, nefropatia macroalbuminurica ed eventi cardiovascolari accertati sia pazienti senza evidenza di danno d'organo. La creatininemia media dei soggetti arruolati era 0.89 ± 0.28 mg/dL. Tra tutte le variabili esaminate, comprendendo sia fattori antropometrici che parametri clinici di laboratorio, l'analisi univariata ha rivelato un'associazione significativa di MCP-1 con i prodotti di glicosilazione avanzata circolanti e la forma solubile del loro recettore (sRAGE). Tuttavia l'associazione tra AGEs, sRAGE e MCP-1 veniva persa analizzando individualmente il gruppo dei nefropatici o dei retinopatici ($n=22$ e $n=19$ rispettivamente). Come suggerito dagli stessi Autori questa perdita di associazione statistica potrebbe essere dovuta alla scarsa numerosità del campione. È interessante notare che la terapia ipoglicemizzante, orale o insulinica, non influenzava la significatività statistica. Seppur con il limite di una popolazione così eterogenea, questo è il primo studio ad evidenziare nella clinica un rapporto diretto tra un fattore in grado di stimolare la produzione di MCP-1, come gli AGEs, e la proteina stessa. Sebbene alcuni farmaci come gli ACE-inibitori, le statine, gli agonisti PPAR- γ o il nebulololo si siano dimostrati parzialmente efficaci nel ridurre i livelli circolanti di MCP-1, questo studio induce a pensare che la dieta possa avere una parte fondamentale nella terapia del diabete e non solamente per la pura restrizione calorica. Infatti, diminuendo il contenuto di prodotti AGE nella dieta, iniziando con una cottura diversa dei cibi (5), potremmo agire direttamente su un fattore causale riconosciuto per avere un impatto negativo su MCP-1 ma anche sulla malattia diabetica più in generale. Se è vero che i livelli urinari di MCP-1 nelle fasi iniziali della nefropatia diabetica possono essere dei *marker* predittori di peggioramento sarebbe molto interessante effettuare uno studio prospettico su pazienti a rischio per valutare l'effetto di una dieta povera in AGEs sulla progressione della malattia renale e cardiovascolare.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Kim WJ, Cheresnev I, Gazdciu M, Fallon JT, Rolling BJ, Taubman MB. MCP-1 deficiency is associated with reduced intimal hyperplasia after arterial injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 936-42.
2. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, Atkins RC, Rollin BJ, Tesch GH. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. *Kidney Int* 2006; 69: 73-80.
3. Gu L, Hagiwara S, Fan Q, et al. Role of receptor for advanced glycation end-products and signalling events in advanced glycation end-product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in differentiated mouse podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 299-313.
4. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, et al. Circulating advanced glycation end products (AGEs) and soluble form of receptor for AGEs (sRAGE) are independent determinants of serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 109-14.
5. Uribarri J, Peppas M, Cai W, et al. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 728-31.