



RUOLO DEL C-PEPTIDE NELLA PATOGENESI DELLA NEFROPATIA DIABETICA

Valentina Martina¹, Anna Maestroni², Silvia Maestroni², Gianpaolo Zerbini²

¹Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Carlo", Scuola di Specializzazione di Nefrologia, Università degli Studi, Milano

²Unità Complicanze del Diabete, Divisione di Scienze Metaboliche e Cardiovascolari, Istituto Scientifico "San Raffaele", Milano

Role of C-peptide in the pathogenesis of diabetic nephropathy

Insulin and C-peptide are secreted by pancreatic beta cells in equimolar amounts. Although C-peptide has long been believed to have no biological function, in recent years this molecule has been recognized as an independent hormone with a specific G-protein-coupled receptor. Recent evidence suggests that C-peptide may also have a specific nephroprotective effect, particularly in cases of diabetic nephropathy. In animal models of diabetes this beneficial effect has been repeatedly confirmed. Contradictory results have been obtained in humans: on the one hand it was shown that patients with diabetic nephropathy have lower plasma levels of C-peptide than patients with diabetes of similar duration and normal renal function; on the other hand it is also evident that patients affected by type 2 diabetes develop nephropathy even in the presence of high plasma levels of C-peptide, suggesting that in humans C-peptide is likely to have multifaceted activity. This review describes the different arguments supporting or contrasting the notion of C-peptide as a potential new therapy for diabetic nephropathy. It is possible that only a well performed, large-scale clinical study with careful evaluation of the positive and negative effects of C-peptide will finally clarify whether C-peptide reintegration in patients with type 1 diabetes is able to prevent the development and/or control the progression of diabetic nephropathy. (G Ital Nefrol 2010; 27: 240-8)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

C-peptide,
Type 1 diabetes,
Type 2 diabetes,
Insulin,
Diabetic
nephropathy,
Prevention

PAROLE CHIAVE:

C-peptide,
Diabete di tipo 1,
Diabete di tipo 2,
Insulina,
Nefropatia
diabetica,
Prevenzione

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Gianpaolo Zerbini
Unità Complicanze del Diabete
Divisione di Scienze Metaboliche e
Cardiovascolari
Istituto Scientifico "San Raffaele"
Via Olgettina 60
20132 Milano
e-mail: g.zerbini@hsr.it

INTRODUZIONE

Il C-peptide è una proteina con caratteristiche peculiari, secreta dal pancreas in modo equimolare con l'insulina, al contrario di quest'ultima non viene metabolizzata a livello epatico, ma viene escreta per via renale (Fig. 1). Fin dalla scoperta dell'insulina, il C-peptide è sempre stato considerato una molecola fondamentale per la corretta sintesi dell'insulina stessa, ma senza nessuna funzione biologica una volta immessa nel circolo sanguigno. Da alcuni anni però una serie di studi ha messo in dubbio questa asserzione suggerendo che il C-peptide sia un ormone indipendente dall'insulina con una propria funzione biologica. L'ipotesi che viene avanzata attualmente è che il C-peptide, modulando vie intracellulari non ancora completamente identificate, abbia un'azione protettiva

nei confronti delle complicanze del diabete. Sebbene questa ipotesi non sia accettata da tutti i ricercatori, vi è oggi un diffuso consenso sul fatto che il C-peptide abbia comunque un'attività biologica specifica. Scopo di questa rassegna è quello di riassumere le evidenze che dimostrano le attività biologiche del C-peptide e discutere gli argomenti a favore o contro l'ipotesi che il C-peptide possa effettivamente proteggere dalla comparsa di nefropatia diabetica.

DIABETE MELLITO

Il diabete mellito comprende un gruppo di disturbi metabolici comuni che si manifestano con un aumento della concentrazione plasmatica del glucosio. A seconda dell'eziologia, i fattori che contribuiscono

all'iperglicemia possono comprendere una ridotta secrezione di insulina, una riduzione dell'utilizzo del glucosio da parte degli organi periferici e un incremento della produzione di glucosio. L'alterazione metabolica associata al diabete mellito causa modificazioni fisiopatologiche secondarie in molteplici apparati con conseguenze anche molto gravi per l'individuo affetto. Alcune forme di diabete mellito sono caratterizzate da una completa carenza di insulina o da un difetto genetico che determina un'insufficiente secrezione insulinica, mentre altre forme presentano un'insulino-resistenza quale eziologia sottostante.

Diabete mellito tipo 1 è il risultato dell'effetto sinergico di fattori genetici, ambientali e immunologici che si conclude con la distruzione delle cellule β pancreatiche (1). Gli individui con suscettibilità genetica hanno una normale massa di cellule β alla nascita, ma iniziano a perderle in seguito ad un processo distruttivo immunologico che avviene nell'arco di mesi o anni; si pensa che questo processo autoimmune sia innescato da uno stimolo infettivo o ambientale e sia sostenuto da una reazione autoimmune contro uno o più antigeni specifici della β cellula. La massa di β cellule comincia quindi a ridursi e la secrezione di insulina diminuisce progressivamente. Le manifestazioni cliniche del diabete non si evidenziano fino a che la maggioranza delle cellule β non venga distrutta. La secrezione di C-peptide in caso di diabete di tipo 1 declina in parallelo con quella dell'insulina e si avvicina rapidamente allo zero (Fig. 2). Visto che questi pazienti vengono trattati con iniezioni sottocutanee di insulina, la simultanea misurazione del C-peptide plasmatico viene spesso effettuata a scopo clinico per valutare quale sia la produzione residua di insulina endogena.

Diabete mellito tipo 2 è un evento patologico eterogeneo, con un'eziologia complessa, che si sviluppa in risposta a influenze genetiche e ambientali; il fattore chiave dello sviluppo del diabete in questo caso è costituito dalla resistenza periferica all'insulina che spesso si accoppia ad una alterata secrezione insulinica (2).

La resistenza periferica all'insulina è caratterizzata da una ridotta capacità dell'insulina di agire efficacemente sui tessuti bersaglio periferici; tale resistenza è relativa, poiché livelli sovra-fisiologici di insulinemia sono in grado, almeno fino ad un certo punto, di normalizzare la glicemia. La resistenza all'azione insulinica altera l'utilizzo del glucosio da parte dei tessuti insulino-sensibili e aumenta la produzione epatica di glucosio: entrambi gli effetti contribuiscono all'iperglicemia del diabete. La secrezione insulinica aumenta in risposta alla resistenza insulinica, al fine di conservare la normale tolleranza glucidica. Anche in questo caso la secrezione di C-peptide segue quella dell'insulina ed il paziente affetto da diabete di tipo 2 accoppia

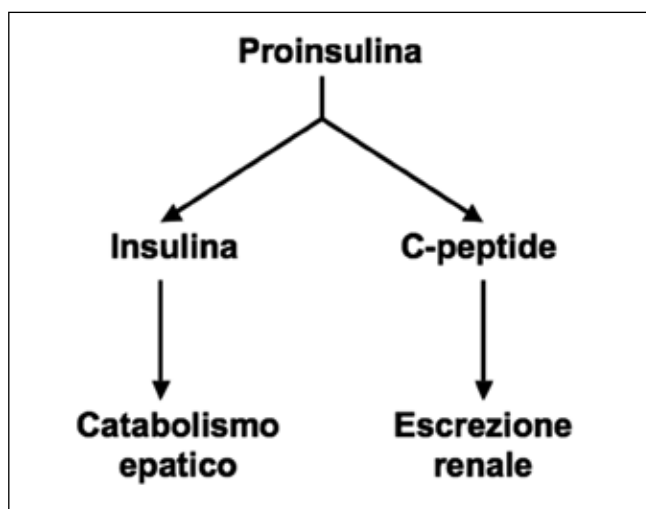


Fig. 1 - Secrezione di C-peptide nel diabete di tipo 1 e 2.

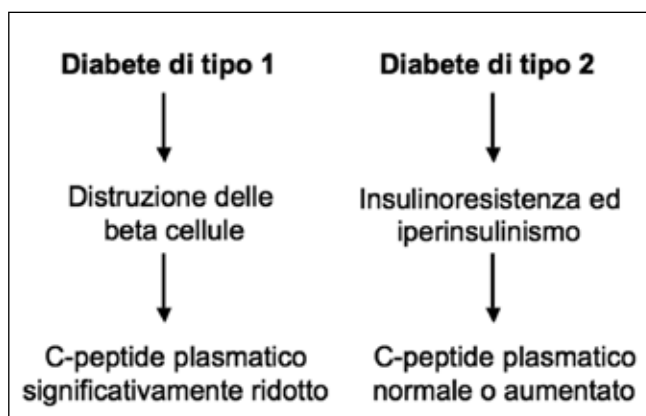


Fig. 2 - Sintesi e catabolismo di insulina e C-peptide.

una iperinsulinemia ad una "normo o iperC-peptidemia" (Fig. 2).

NEFROPATIA DIABETICA

Fra le complicanze a lungo termine del diabete mellito, la nefropatia diabetica è quella con il più alto costo umano, sociale ed economico (3-5). Questa complicanza colpisce circa un terzo dei pazienti diabetici ed è attualmente il più forte fattore predittivo di insufficienza renale, morte prematura e patologia cardiovascolare nel diabete di tipo 1 (6). Morfologicamente, la nefropatia diabetica è caratterizzata da una espansione mesangiale progressiva che segue l'accumulo di matrice extracellulare nella membrana basale glomerulare e tubulare (7-9).

La storia naturale della nefropatia diabetica è caratterizzata da una serie di eventi ben definiti: nei primi anni dopo l'insorgenza del diabete compaiono infatti iperfiltrazione glomerulare e ipertrofia renale. Dopo 5-10 anni di diabete, circa il 30-40% dei pazienti inizia ad eliminare piccole quantità di albumina con le urine (microalbuminuria, 20-200 microgr/min), fase che definisce la nefropatia incipiente, indice molto importante di progressione verso la proteinuria franca (macroalbuminuria, >200 microgr/min). Una volta instauratasi una franca proteinuria, vi è poi un declino progressivo del filtrato glomerulare che conduce all'insufficienza renale terminale nell'arco di pochi anni. Anche se, almeno in fase iniziale, le modificazioni patologiche e le anomalie dell'escrezione urinaria di albumina sono reversibili con la normalizzazione della glicemia; una volta che la microalbuminuria diventa stabile, le alterazioni patologiche diventano invece molto difficili da controllare.

Come nel caso delle altre complicanze microvascolari, la patogenesi della nefropatia diabetica è correlata all'iperglicemia. I meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia determina insufficienza renale sono molteplici: a) modulazione dell'attività di fattori solubili (fattori di crescita, angiotensina II, endotelina, AGE); b) alterazioni emodinamiche del microcircolo renale (iperfiltrazione glomerulare, aumentata pressione capillare glomerulare); c) modificazioni strutturali del glomerulo (aumento della matrice extracellulare, ispessimento della membrana basale, espansione mesangiale, fibrosi) (10, 11). Nonostante sia evidente che l'iperglicemia sia necessaria alla comparsa di nefropatia diabetica (non esistono casi di nefropatia diabetica in soggetti non diabetici) è altrettanto evidente che da sola non è sufficiente. Il fatto che solo un numero limitato di pazienti affetti da diabete (30-40% del totale) sviluppi la complicanza suggerisce, infatti, che ci siano altri fattori coinvolti. A questo proposito sia fattori genetici che fattori ambientali sono stati indicati come possibili cofattori dell'iperglicemia nella patogenesi della nefropatia diabetica.

Sebbene si ritenga che la storia naturale della nefropatia diabetica sia destinata a finire in modo irreversibile con una sclerosi glomerulare generalizzata e conseguente insufficienza renale terminale (9), un importante studio ha dimostrato che il trapianto di pancreas isolato può, dopo un certo numero di anni, indurre regressione delle lesioni renali dovute a nefropatia diabetica nell'uomo (12).

A tutt'oggi non è chiaro se la prolungata normoglicemia che si ottiene dopo un trapianto di pancreas possa da sola indurre la regressione della nefropatia diabetica (13). Sebbene il *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) abbia dimostrato che il miglioramento del quadro glicometabolico ottenuto mediante

trattamento insulinico intensivo riduca sia il rischio di sviluppare nefropatia diabetica che la velocità di progressione di una nefropatia diabetica già in essere, questo stesso studio non è riuscito però a dimostrare che il trattamento insulinico intensivo sia in grado di indurre remissione della nefropatia diabetica (14, 15).

Un'importante differenza tra trattamento insulinico intensivo e trapianto di pancreas è che quest'ultimo non solo normalizza i livelli plasmatici di insulina, ma reintegra anche la concentrazione fisiologica di C-peptide. Solo negli ultimi anni sono iniziati studi specifici volti a chiarire la fisiologia del C-peptide ed il suo ruolo nella patogenesi della nefropatia diabetica (16, 17).

TEST DI VERIFICA

1) Nel diabete di tipo 1 la secrezione di C-peptide è:

- a. Aumentata
- b. Indipendente dalla secrezione di insulina
- c. Presente solo dopo carico di glucosio
- d. Ridotta
- e. Presente solo nelle cellule alfa.

2) Nel diabete di tipo 2 la secrezione di C-peptide è:

- a. Aumentata
- b. Indipendente dalla secrezione di insulina
- c. Presente solo dopo carico di glucosio
- d. Ridotta
- e. Presente solo nelle cellule alfa.

3) La nefropatia diabetica:

- a. Colpisce tutti i pazienti affetti da diabete
- b. Colpisce solo i pazienti affetti da diabete di tipo 1
- c. Colpisce solo i pazienti affetti da diabete di tipo 2
- d. Colpisce solo i pazienti con dilipidemia
- e. Colpisce il 30-40% dei pazienti affetti da diabete.

FISIOLOGIA DEL C-PEPTIDE

Durante la biosintesi dell'insulina, il C-peptide (*connecting peptide*) viene scisso dalla proinsulina, depositato in granuli secretori e rilasciato nel circolo sanguigno in concentrazioni equimolari a quelle dell'insulina stessa (Fig. 1). Il C-peptide ha un ruolo essenziale nella sintesi dell'insulina, lega, infatti, e stabilizza tra loro la catena A e la catena B, permettendone così il corretto ripiegamento e la formazione dei legami sulfidrici (16). Il suo rilascio nel sangue lo rende un utile indicatore dell'effettiva secrezione pancreatica di insulina per-

ché, diversamente da quest'ultima, è sottoposto ad un trascurabile metabolismo di primo passaggio epatico.

La variabilità strutturale del C-peptide tra le diverse specie ha condotto fin dalla sua scoperta alla conclusione che questa molecola non possiede effetti biologici e che non abbia altro ruolo al di fuori di quello svolto nella biosintesi dell'insulina. Negli ultimi anni, una serie di studi ha invece dimostrato legami specifici del C-peptide alle membrane cellulari ed un suo potenziale ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo delle complicanze del diabete, suggerendone così un ruolo attivo ormone-simile.

Rigler et al. (18), hanno in particolare approfondito il legame del C-peptide alle membrane cellulari utilizzando metodiche spettroscopiche che hanno permesso di confermare l'interazione fra C-peptide e membrana plasmatica. Questo studio ha dimostrato per la prima volta l'esistenza sulla membrana plasmatica di un recettore specifico per la regione C-terminale del C-peptide accoppiato ad una G-protein. Il legame del C-peptide al suo recettore è completamente saturato a concentrazioni fisiologiche (0.9 nmol/L). Nei soggetti non diabetici il recettore sarebbe quindi già totalmente attivato e questo spiegherebbe il mancato effetto del C-peptide esogeno una volta somministrato a soggetti sani.

C-PEPTIDE E NEFROPATIA DIABETICA

L'iperglicemia è senza dubbio uno dei fattori principali nella patogenesi della nefropatia diabetica, ma da sola non è sufficiente a spiegarne l'insorgenza. È noto, infatti, ormai da tempo che, nonostante una terapia insulinica intensiva ed un ottimale controllo glicemico, un numero significativo di pazienti sviluppa nefropatia, suggerendo che altri fattori possano contribuire alla sua patogenesi. L'immediata conseguenza della comparsa di diabete di tipo 1 è una significativa riduzione della secrezione di insulina e C-peptide da parte del pancreas (Fig. 2). In questo caso il paziente viene immediatamente trattato con insulina, mentre la reintegrazione del C-peptide non è prevista dagli attuali protocolli terapeutici. Potrebbe pertanto essere presa in considerazione la possibilità che l'assenza di C-peptide nel paziente diabetico di tipo 1 possa rappresentare un fattore predisponente lo sviluppo di nefropatia diabetica. Sebbene sia stato considerato per molto tempo una sostanza senza alcuna funzione biologica, da alcuni anni il C-peptide è invece ritenuto a tutti gli effetti un ormone indipendente dall'insulina, con un recettore specifico che, sebbene non ancora identificato, dovrebbe essere accoppiato a una G-protein (19, 20).

Studi recenti suggeriscono che il C-peptide potrebbe

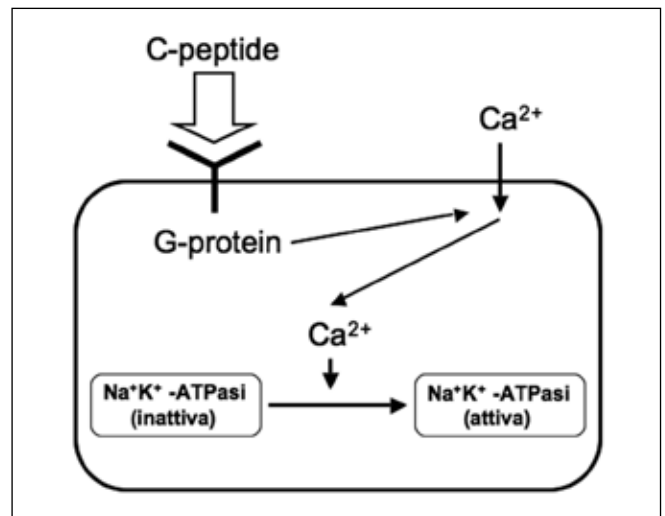


Fig. 3 - Il C-peptide attiva la pompa del Sodio (Na+K+ -ATPasi) modulando il calcio intracellulare tramite l'attivazione di uno specifico recettore di membrana accoppiato ad una G-protein.

avere un ruolo protettivo nei riguardi dello sviluppo di complicanze del diabete (21-23), sia nell'animale che nell'uomo. A supporto di questa ipotesi vi è anche il fatto che nel diabete di tipo 1 il trapianto di pancreas con conseguente ristabilimento dei livelli fisiologici di insulina e C-peptide si associa alla regressione delle lesioni renali preesistenti (12).

Il meccanismo d'azione attraverso il quale il C-peptide svolge la sua azione protettiva nei confronti dello sviluppo di nefropatia diabetica non è stato ancora del tutto compreso.

Nel diabete è stata dimostrata una diffusa riduzione dell'attività della pompa Na/K-ATPasi e questo fenomeno è stato confermato anche a livello renale (24). Il C-peptide viceversa esercita un effetto stimolatorio, concentrazione-dipendente, sull'attività di tale pompa a livello glomerulare e tubulare (Fig. 3) (25). In parallelo, la dimostrata attività stimolatoria esercitata dal C-peptide sulla ossido nitrico-sintetasi endoteliale (26), potrebbe modificare in senso renoprotettivo la emodinamica intraglomerulare.

Con l'obiettivo di indagare gli effetti del C-peptide sulle alterazioni renali indotte dal diabete, è stato di recente condotto uno studio sul volume glomerulare in un modello animale di diabete (27). In questo studio sono stati studiati tre gruppi di animali: un gruppo di ratti normoglicemici, un gruppo di ratti affetti da diabete sperimentale e trattati con placebo ed un gruppo di ratti affetti da diabete sperimentale e trattati con C-peptide. Dopo 8 settimane di trattamento, il gruppo trattato con placebo presentava un volume glomerulare maggiore del 33% rispetto ai ratti trattati con C-peptide, ed un'espansione mesangiale maggiore del 46% ed era in pratica impossibile distinguere per i

parametri sopra riportati il gruppo dei ratti diabetici trattati con C-peptide dal gruppo dei ratti normoglicemici.

Ulteriori evidenze, derivate da studi condotti su modelli animali di diabete, mostrano come la somministrazione di C-peptide sia associata ad una riduzione della escrezione urinaria di albumina. È possibile, infatti, che il C-peptide possa esercitare un effetto diretto sulla filtrazione glomerulare di albumina, agendo direttamente sulla pressione intraglomerulare o modulando la permeabilità dei capillari glomerulari (28). Si può ipotizzare quindi che il C-peptide abbia il potenziale di influenzare la permeabilità ed il flusso sanguigno regionale con il risultato di migliorare la funzione renale nell'animale diabetico. In un ulteriore studio condotto su ratti affetti da diabete sperimentale, gli Autori hanno concluso che dosi fisiologiche di C-peptide preven- gono non solo lo sviluppo di ipertrofia glomerulare come descritto precedentemente, ma anche la comparsa di albuminuria e di iperfiltrazione glomerulare, ristabilendo così la riserva funzionale renale (29).

Gli studi sull'effetto del C-peptide sulla patogenesi della nefropatia diabetica nell'uomo sono per ora pochi e di piccole dimensioni. L'effetto a breve termine della somministrazione di C-peptide sulla funzione renale è stata studiata in un gruppo di giovani pazienti affetti da diabete di tipo 1 senza segni di malattia renale: l'infusione di C-peptide ha indotto una riduzione del 7% del filtrato glomerulare (l'iperfiltrazione renale è una delle caratteristiche delle prime fasi del diabete di tipo 1), un lieve aumento del flusso plasmatico ed una riduzione della frazione di filtrazione del 19% (30). Sulla base di questi risultati il C-peptide sembrerebbe avere quindi un ruolo modulatorio sia sulla permeabilità glomerulare che sulla emodinamica intraglomerulare, avendo come potenziale effetto benefico una riduzione delle escrezione urinaria di albumina. È anche possibile che il C-peptide possa esercitare un'azione sulla escrezione urinaria di albumina attraverso un'azione diretta sulla nefrina, una proteina podocitaria di adesione responsabile del mantenimento dell'integrità della barriera di filtrazione glomerulare (31).

Johansson et al. (23), hanno di recente condotto uno studio per valutare se il trattamento combinato di C-peptide ed insulina possa ridurre il livello di microalbuminuria in pazienti affetti da diabete di tipo 1 e nefropatia incipiente: 21 pazienti normotesi con microalbuminuria sono stati osservati per 6 mesi e trattati, alternativamente, 3 mesi con insulina + placebo e 3 mesi con insulina + C-peptide. I dati ottenuti hanno dimostrato che, durante il periodo di trattamento con il C-peptide, si è verificata una riduzione dell'escrezione di albumina urinaria approssimativamente intorno al 40%, viceversa, l'albuminuria tendeva a crescere

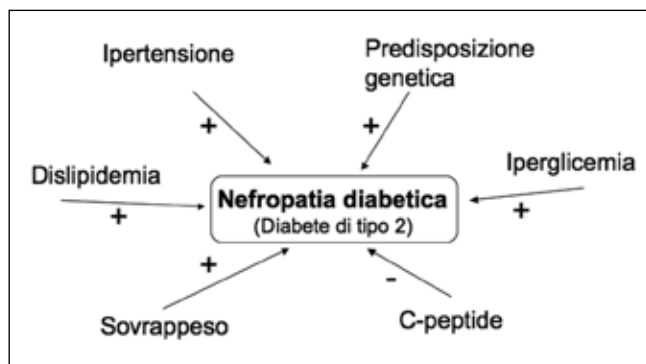


Fig. 4 - Nel diabete di tipo 2 i fattori predisponenti lo sviluppo di nefropatia diabetica sono probabilmente preponderanti rispetto all'effetto protettivo del C-peptide.

durante il periodo di trattamento con placebo, confermando la specificità dell'effetto benefico del C-peptide.

In linea con gli studi riportati in precedenza, alcuni anni fa il nostro gruppo ha dimostrato che il rapporto C-peptide/creatinina nel plasma di soggetti affetti da diabete di tipo 1 e nefropatia, era ridotto se paragonato a quello misurato nei pazienti diabetici con funzione renale nella norma nonostante una simile durata di diabete (32). Con uno studio successivo abbiamo poi dimostrato che una ridotta concentrazione plasmatica di C-peptide precede lo sviluppo di microalbuminuria in pazienti affetti da diabete di tipo 1 (33).

Nonostante gli studi descritti precedentemente confermino l'effetto benefico del C-peptide, a tutt'oggi resta da chiarire in modo univoco attraverso quali meccanismi questa molecola eserciti il suo effetto nefroprotettivo nell'uomo. Un argomento che appare evidente a questo proposito è che nonostante il fatto che i pazienti affetti da diabete di tipo 2 abbiano una concentrazione plasmatica di C-peptide spesso paragonabile, se non addirittura aumentata rispetto ai soggetti non diabetici, sono comunque a rischio di sviluppare nefropatia diabetica. Per spiegare questo fatto si sono avanzate tre ipotesi, la prima è che i pazienti affetti da diabete di tipo 2 abbiano accanto a una ben nota forma di insulinoresistenza anche una certa resistenza all'azione del C-peptide che quindi, in questi pazienti, ha difficoltà ad agire nonostante sia presente in quantità normali o addirittura super-fisiologiche. La seconda è che il C-peptide sia solo uno dei diversi fattori predisponenti lo sviluppo di nefropatia diabetica e che nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 la nefropatia si sviluppi nonostante la presenza di C-peptide (Fig. 4), questa ipotesi è in parte confermata dal fatto che percentualmente la nefropatia diabetica è più frequente nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 che in quelli affetti da tipo 2. Terza ed ultima ipotesi è che l'effetto benefico del C-peptide si manifesti solo a

concentrazioni plasmatiche fisiologiche e che, in caso si salga al di sopra di tale limite, come spesso accade nel diabete di tipo 2, cessino gli effetti benefici e prevalgano gli effetti tossici e gli effetti collaterali (vedi sotto).

Come descritto sopra, nel modello animale l'attività della pompa del sodio è ridotta in seguito all'iperglicemia ed il C-peptide la riporta alla normalità (Fig. 3) (24, 25). L'attivazione della pompa del sodio da parte del C-peptide è stata dimostrata anche nell'uomo (34), ma non è ancora certo che nell'uomo l'effetto benefico del C-peptide sia dovuto a questo meccanismo, dato che l'attività della pompa del sodio non sembra essere ridotta nei pazienti affetti da nefropatia diabetica (35). A questo proposito, il nostro gruppo ha di recente dimostrato che il C-peptide è in grado, in fibroblasti cutanei ed in cellule mesangiali umane, di attivare un recettore della vasopressina, il VACM-1 (*Vasopressin-Activated Calcium-Mobilizing Receptor-1*) (36). Questo recettore potrebbe essere, almeno in teoria, di particolare interesse nella patogenesi della nefropatia diabetica, sia perché è in grado di modulare l'attività della cascata delle MAP chinasi, una via intracellulare che a sua volta controlla funzioni cellulari quali la velocità di proliferazione cellulare e lo scambio sodio-idrogeno che sono entrambe attivate nei pazienti con nefropatia diabetica (37), ma anche perché VACM-1 svolge la sua attività mediante il processo dell'ubiquitinizzazione, è cioè coinvolto nel processo che regola l'emivita delle proteine, altro meccanismo probabilmente coinvolto nello sviluppo delle complicanze del diabete (5, 38).

TEST DI VERIFICA

4) Il trapianto di pancreas:

- Reintegra la secrezione endogena di insulina e C-peptide
- Reintegra la secrezione endogena di sola insulina
- Reintegra la secrezione endogena di solo C-peptide
- Si effettua solo in caso di insufficienza renale
- Si effettua solo in caso di normo-funzione renale.

5) Il trapianto di pancreas:

- Si effettua solo insieme al trapianto di rene
- Non è ancora entrato nella pratica clinica
- Induce regressione della nefropatia diabetica
- Induce progressione della nefropatia diabetica
- Non ha effetti sulla nefropatia diabetica.

6) Il C-peptide:

- Non ha azione ormonale
- Si trova nel plasma solo sotto forma di proinsulina
- È considerato un ormone a tutti gli effetti
- È un antagonista dell'insulina
- Ha effetti simili al glucagone.

POTENZIALE RUOLO TERAPEUTICO DEL C-PEPTIDE

Mentre il potenziale terapeutico dell'insulina è apparso fin dalla sua scoperta estremamente rilevante e di conseguenza il passaggio dalla fase sperimentale all'applicazione sull'uomo è stata questione di pochissimo tempo, nel caso del C-peptide la situazione è tutt'ora, molti anni dopo la sua scoperta, ancora confusa. Almeno teoricamente il concetto di somministrare il C-peptide a pazienti affetti da diabete di tipo 1 a partire da fiale che, oltre a contenere insulina contengano una quantità equimolare di C-peptide, sembrerebbe una pratica senza apparenti controindicazioni anche tenendo conto del fatto che il C-peptide è presente vita natural durante in tutte le persone che non siano affette da questa forma di diabete. Un primo ostacolo è però rappresentato dal fatto che alcuni anni fa si era testata la possibilità di somministrare direttamente la proinsulina (contenente sia insulina che C-peptide) ai pazienti diabetici, ma la sperimentazione era stata sospesa quando fu dimostrata la aterogenicità di questa sostanza (39). La possibilità che insulina e C-peptide, una volta immessi nella stessa fiala possano riaggregarsi a formare proinsulina appare piuttosto remota, ma comunque non trascurabile, al punto che per ovviare al problema si è proposto che i pazienti dovrebbero iniettarsi separatamente insulina e C-peptide, raddoppiando sostanzialmente il numero di iniezioni giornaliere. Un altro punto che complica la terapia reintegrativa del C-peptide è legato al fatto che questa molecola ha un catabolismo indipendente da quello dell'insulina. Come si vede nella Figura 1, l'insulina viene sostanzialmente eliminata per via epatica, mentre il C-peptide viene escreto per via urinaria. In condizioni normali il pancreas immette insulina e C-peptide direttamente nel fegato attraverso la vena porta e buona parte dell'insulina viene qui trattenuta, mentre il C-peptide va in circolo senza subire ulteriori riduzioni. Nel caso invece in cui il paziente si iniettasse per via sottocutanea una quantità equimolare di insulina e C-peptide, il passaggio epatico sarebbe molto ritardato e diluito nel tempo e quindi, rispetto alla situazione normale, si avrebbe uno sbilanciamento del rapporto insulina/C-peptide. Un altro punto apparentemente banale,

ma che ha viceversa una grossa importanza è legato al fatto che il paziente diabetico è in grado di gestire in modo relativamente semplice la somministrazione giornaliera di insulina sia perché percepisce l'eccesso di insulinizzazione sotto forma di ipoglicemia, sia perché può misurare la propria glicemia ogni volta che lo ritenga opportuno con strumenti adeguati. Tutto questo non è viceversa possibile con il C-peptide che, in caso di alterata concentrazione plasmatica non provoca nessuna sintomatologia specifica, e che non ha nessun tipo di effetto su parametri clinici facilmente misurabili (come la glicemia nel caso dell'insulina). In realtà si potrebbe anche pensare che non avendo effetti clinici immediatamente rilevabili dopo la somministrazione, il C-peptide possa essere considerato come una sostanza con pochi o nulli effetti collaterali. In realtà studi recenti hanno dimostrato che il C-peptide, soprattutto ad alte concentrazioni, avrebbe effetti tossici piuttosto importanti. Se questo, da un lato, rafforza il concetto che il C-peptide deve essere considerato un ormone a tutti gli effetti, dall'altro aggiunge un altro ostacolo al suo impiego nella pratica clinica. I potenziali effetti collaterali finora riscontrati sono:

Effetti aterogeni del C-peptide: Come tutti i principi attivi, anche il C-peptide potrebbe avere effetti tossici al di sopra di una determinata concentrazione plasmatica.

Pazienti affetti da insulinoresistenza e/o diabete mellito di tipo 2 mostrano un'augmentata tendenza a sviluppare diffuse ed estese lesioni aterosclerotiche. Con l'aggravarsi dell'insulinoresistenza, i pazienti presentano elevati livelli di insulina che è stato ipotizzato possano promuovere lo sviluppo delle lesioni, inducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce della tonaca media (40). Il ruolo dell'insulina risulta però poco chiaro, infatti alcuni Autori ne hanno dimostrato proprietà anti-infiammatorie e anti-aterogene (41).

Recenti dati suggeriscono che anche il C-peptide possa giocare un ruolo causale nelle fasi iniziali dell'aterogenesi. Rilievi immunostochimici hanno dimostrato, a livello della placca in formazione, la presenza di depositi di C-peptide, soprattutto in corrispondenza dello spazio sub-endoteliale e della tonaca intima; tali depositi non sono stati trovati, invece, in placche di pazienti non diabetici (42). Il C-peptide co-localizza inoltre con monociti e macrofagi a livello di arterie di soggetti diabetici (43). Allo stesso modo, ulteriori analisi immunostochimiche hanno dimostrato la co-localizzazione di linfociti CD4+ e C-peptide (44). Di qui, è stato ipotizzato che il C-peptide, una volta depositato a livello della parete vasale nello spazio sub-endoteliale, possa agire come chemoattrattore, facilitando il reclutamento e la migrazione dei monociti nella parete

vasale (45). Il C-peptide, inoltre, aumenta l'espressione del CD36, un recettore che permette l'assorbimento nella placca aterosclerotica delle LDL ossidate; questi dati suggeriscono che il C-peptide possa promuovere la differenziazione dei monociti/macrofagi in cellule favorevoli alla formazione della placca stessa (46). In alcuni soggetti diabetici, la deposizione di C-peptide è stata trovata a livello della tonaca media della placca aterosclerotica in fase iniziale, in stretta interazione con le cellule muscolari lisce (45).

Effetti cancerogeni del C-peptide: Studi recenti hanno dimostrato che concentrazioni plasmatiche di C-peptide al di sopra della norma potrebbero essere associate ad un aumentato rischio di sviluppare alcuni tipi di cancro.

Un ampio studio multicentrico dell'*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), ha dimostrato che elevati livelli serici di C-peptide sono associati con un rischio aumentato di sviluppare cancro al colon-retto (47) e cancro alla mammella (48). Se la causa di questo fenomeno sia effettivamente il C-peptide o se invece il vero meccanismo sia legato alla promozione della proliferazione cellulare da parte dell'insulina (prodotta in quantità equimolare al C-peptide) dovrà essere dimostrato da ulteriori studi.

CONCLUSIONE

Gli studi condotti in questi ultimi anni hanno dimostrato in modo chiaro come il C-peptide sia da considerarsi un ormone a tutti gli effetti, indipendente dall'insulina e con una serie di effetti biologici che si stanno progressivamente chiarendo. Quello invece che non è ancora del tutto chiaro è se il C-peptide svolga effettivamente un ruolo protettivo nei confronti della nefropatia diabetica. Gli studi svolti finora nel modello animale farebbero propendere per un chiaro effetto nefroprotettivo del C-peptide e suggerirebbero, così come si fa abitualmente con l'insulina, di infonderlo nei pazienti affetti da diabete di tipo 1. Il fatto però che i pazienti affetti da diabete di tipo 2 sviluppino nefropatia diabetica nonostante elevate concentrazioni plasmatiche di C-peptide e la recente identificazione di possibili effetti collaterali legati specificamente al C-peptide, suggeriscono una certa cautela prima di impiegarlo nella pratica clinica. Uno studio multicentrico dove vengano valutati sia la capacità del C-peptide di prevenire e curare la nefropatia diabetica sia i possibili effetti collaterali appare oggi più che mai necessario per chiarire definitivamente le reali potenzialità di questa molecola.

TEST DI VERIFICA**7) Il C-peptide:**

- a. Inibisce la Na/K-ATPasi
- b. Attiva la Na/K-ATPasi
- c. Attiva i trasportatori del glucosio
- d. Attiva lo scambio Na-H
- e. Inibisce i trasportatori del glucosio.

8) Nel diabete di tipo 2:

- a. La nefropatia diabetica non si manifesta
- b. La nefropatia diabetica regredisce spontaneamente
- c. La nefropatia diabetica sia associa all'ipoglicemia
- d. La nefropatia diabetica si sviluppa anche in presenza di C-peptide
- e. La nefropatia diabetica è indipendente dalla retinopatia.

9) Il C-peptide può indurre come effetto collaterale:

- a. Aterosclerosi
- b. Ipertensione
- c. Cefalea
- d. Calcolosi biliare
- e. Vertigini.

RIASSUNTO

L'insulina ed il C-peptide sono secreti dalla beta-cellula pancreatica in quantità equimolare. Anche se il C-peptide è stato ritenuto per molto tempo una molecola priva di attività biologica, di recente si è dimostrato che è in realtà un ormone indipendente con un recettore specifico accoppiato ad una G-protein. Evidenze recenti suggeriscono che il C-peptide possa avere anche uno specifico effetto nefroprotettivo, in particolare in caso di nefropatia diabetica. Mentre nei modelli animali di diabete questo effetto protettivo è stato confermato ripetutamente, nell'uomo si sono avuti invece risultati contrastanti. Da un lato si è infatti dimostrato che i pazienti affetti da nefropatia diabetica hanno concentrazioni plasmatiche di C-peptide ridotte rispetto ai pazienti con simile durata di diabete e funzione renale nella norma. Dall'altro è viceversa evidente che i pazienti affetti da diabete di tipo 2 sviluppano nefropatia anche in presenza di elevati livelli plasmatici di C-peptide e tutto questo suggerisce come il C-peptide nell'uomo abbia probabilmente molteplici attività. Questa rassegna descrive i diversi argomenti a favore o contro il concetto che il C-peptide possa rappresentare una nuova terapia per la nefropatia diabetica. È verosimile che solo uno studio clinico accurato e su larga scala con un'attenta valutazione degli effetti positivi e negativi del C-peptide, potrà chiarire definitivamente se la reintegrazione del C-peptide nei pazienti con diabete di tipo 1 sia in grado di prevenire lo sviluppo e/o controllare la progressione della nefropatia diabetica.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la Sig.ra Daniela Gabellini per l'impeccabile assistenza tecnica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367: 847-58.
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
3. Eggers PW. The effect of cyclosporine on the use of hospital resources for kidney transplantation. *N Engl J Med* 1988; 318: 223-9.
4. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2644-8.
5. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl* 2000; 77: S26-30.
6. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590-6.
7. Steffes MW, Osterby R, Chavers B, Mauer SM. Mesangial expansion as a central mechanism for loss of kidney function in diabetic patients. *Diabetes* 1989; 38: 1077-81.
8. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143-55.
9. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauer SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 549-58.
10. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. *Diabet Med* 1998; 15 (Suppl. 4): S51-6.
11. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1127-33.
12. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas

- transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
13. Luzi L. Pancreas transplantation and diabetic complications. *N Engl J Med* 1998; 339: 115-7.
 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. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
 15. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.
 16. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science* 1967; 157: 697-700.
 17. Steiner DF, Rubenstein AH. Proinsulin C-peptide--biological activity? *Science* 1997; 277: 531-2.
 18. Rigler R, Pramanik A, Jonasson P, et al. Specific binding of proinsulin C-peptide to human cell membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 13318-23.
 19. Wahren J, Ekberg K, Johansson J, et al. Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E759-68.
 20. Rigler R, Pramanik A, Jonasson P, et al. Specific binding of proinsulin C-peptide to human cell membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 13318-23.
 21. Ido Y, Vindigni A, Chang K, et al. Prevention of vascular and neural dysfunction in diabetic rats by C-peptide. *Science* 1997; 277: 563-6.
 22. Sjöquist M, Huang W, Johansson BL. Effects of C-peptide on renal function at the early stage of experimental diabetes. *Kidney Int* 1998; 54: 758-64.
 23. Johansson BL, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Kernell A, Odergren T, Wahren J. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 181-9.
 24. Vague P, Coste TC, Jannot MF, Raccach D, Tsimaratos M. C-peptide, Na⁺,K⁺-ATPase, and diabetes. *Exp Diabetes Res* 2004; 5: 37-50.
 25. Hills CE, Brunskill NJ. Cellular and physiological effects of C-peptide. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 565-74.
 26. Wallerath T, Kunt T, Forst T, et al. Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin C-peptide. *Nitric Oxide* 2003; 9: 95-102.
 27. Samnegård B, Jacobson SH, Jaremko G, et al. C-peptide prevents glomerular hypertrophy and mesangial matrix expansion in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 532-8.
 28. Sjöquist M, Huang W, Johansson BL. Effects of C-peptide on renal function at the early stage of experimental diabetes. *Kidney Int* 1998; 54: 758-64.
 29. Samnegård B, Jacobson SH, Jaremko G, Johansson BL, Sjöquist M. Effects of C-peptide on glomerular and renal size and renal function in diabetic rats. *Kidney Int* 2001; 60: 1258-65.
 30. Johansson BL, Sjöberg S, Wahren J. The influence of human C-peptide on renal function and glucose utilization in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992; 35: 121-8.
 31. Patrakka J, Ruotsalainen V, Ketola I, et al. Expression of nephrin in pediatric kidney diseases. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 289-96.
 32. Zerbini G, Mangili R, Luzi L. Higher post-absorptive C-peptide levels in Type 1 diabetic patients without renal complications. *Diabetic Med* 1999; 16: 1048.
 33. Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F, et al. Lower plasmatic C-peptide concentrations precede the development of increased albumin excretion rate in type 1 diabetes. *J Am Soc Neph* 2001; 12: 850A.
 34. Forst T, De La Tour DD, Kunt T, et al. Effects of proinsulin C-peptide on nitric oxide, microvascular blood flow and erythrocyte Na⁺,K⁺-ATPase activity in diabetes mellitus type I. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 283-90.
 35. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-5.
 36. Maestroni A, Ruggieri D, Dell'Antonio G, Luzi L, Zerbini G. C-peptide increases the expression of vasopressin-activated calcium-mobilizing receptor gene through a G protein-dependent pathway. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 135-41.
 37. Maestroni A, Tentori F, Meregalli G, et al. Inhibition of MAP-kinase cascade normalizes the proliferation rate of fibroblasts from patients with Type 1 diabetes and nephropathy. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 291-6.
 38. Burnatowska-Hledin M, Zhao P, Capps B, et al. VACM-1, a cullin gene family member, regulates cellular signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C266-73.
 39. Martin DB. Atherogenicity of insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 4 (Suppl. 1): 58-61.
 40. Trovati M, Anfossi G. Influence of insulin and of insulin resistance on platelet and vascular smooth muscle cell function. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 35-40.
 41. Dandona P, Chaudhuri A, Mohanty P, Ghanim H. Anti-inflammatory effects of insulin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 511-7.
 42. Marx N. C-peptide as a mediator of lesion development in early diabetes--a novel hypothesis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 67-71.
 43. Marx N, Walcher D, Raichle C et al. C-peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocyte chemotaxis in vitro. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 540-5. Epub 2004 Jan 5.
 44. Walcher D, Aleksic M, Jerg V, et al. C-peptide induces chemotaxis of human CD4-positive cells: involvement of pertussis toxin-sensitive G-proteins and phosphoinositide 3-kinase. *Diabetes* 2004; 53: 1664-70.
 45. Marx N. C-peptide as a mediator of lesion development in early diabetes--a novel hypothesis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 67-71.
 46. Al-Rasheed NM, Chana RS, Baines RJ, Willars GB, Brunskill NJ. Ligand-independent activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by insulin and C-peptide in kidney proximal tubular cells: dependent on phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Biol Chem* 2004; 279: 49747-54.
 47. Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2007; 121: 368-76.
 48. Verheus M, Peeters PH, Rinaldi S, et al. Serum C-peptide levels and breast cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 119: 659-67.