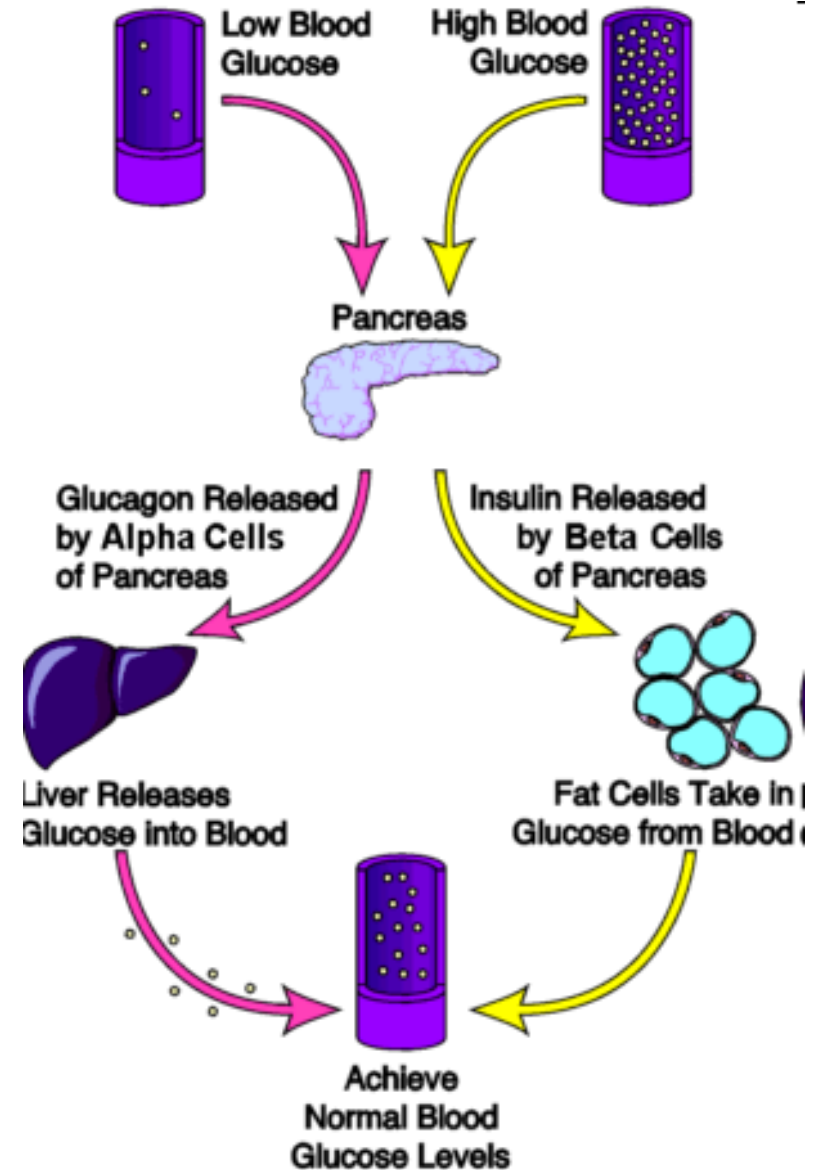
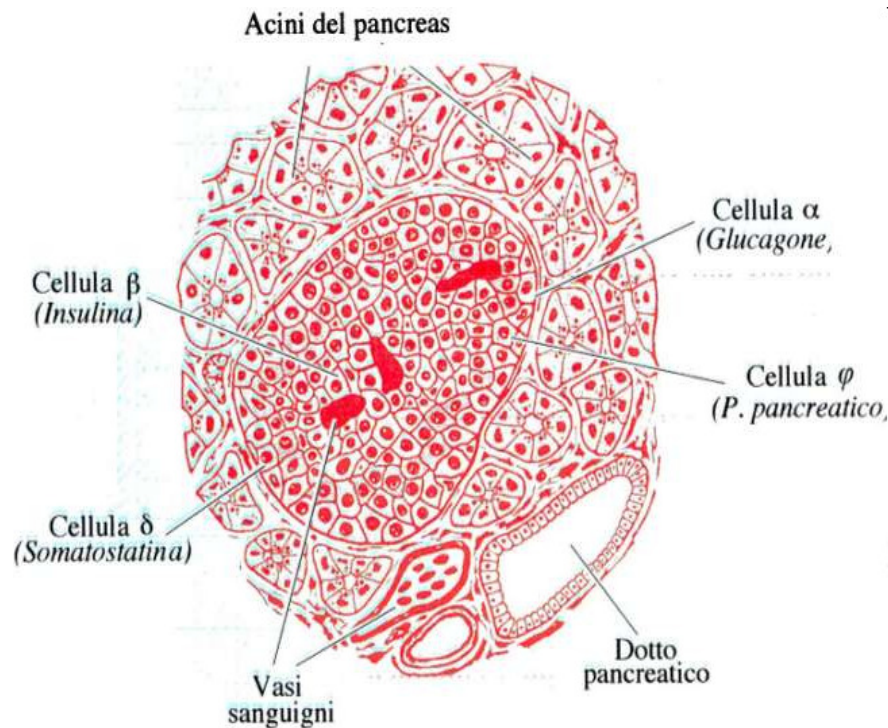


Omeostasi glucidica

- **Lo scopo principale della omeostasi glucidica è mantenere il rifornimento al tessuto nervoso di una adeguata quantità di glucosio in condizioni di digiuno**
- **Secondariamente, consente di immagazzinare i substrati energetici (es. glucosio) in eccesso introdotti con i pasti, impedendo l'eccessivo aumento della glicemia e la loro dispersione con le urine.**
- **Dopo una notte di digiuno il glucosio plasmatico viene utilizzato da: cervello, eritrociti, intestino, muscolo, tessuto adiposo.**

Omeostasi glucidica

Il pancreas endocrino
secerne insulina e
glucagone, svolgendo così
un ruolo fondamentale
nella omeostasi glucidica



Sintesi e rilascio di insulina
da parte delle cellule β del pancreas in risposta al glucosio

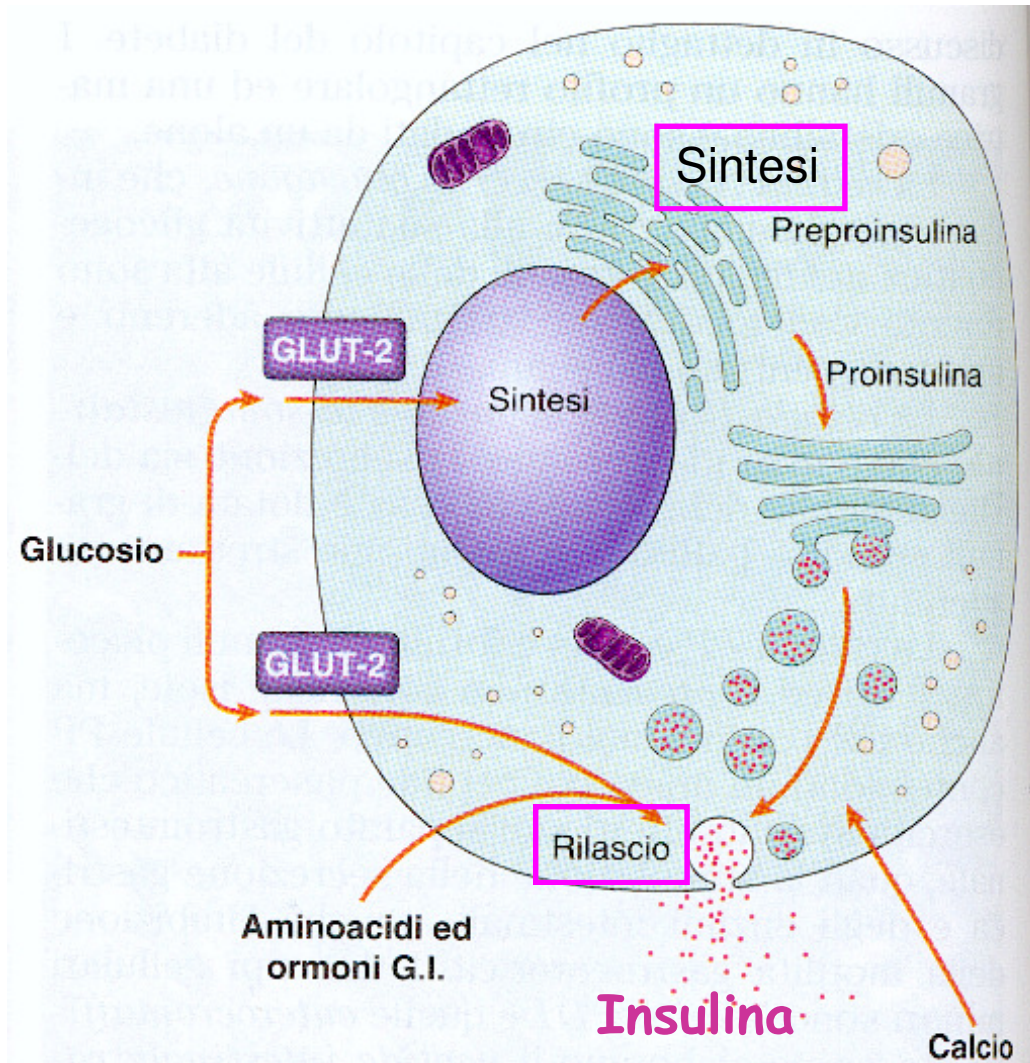


Figura 20-12. Sintesi e secrezione dell'insulina. Si noti come il glucosio stimoli sia la sintesi che la secrezione *calciodipendente*, mentre altri agenti, aminoacidi ed alcuni ormoni gastroenterici, inducono solo la secrezione. Il GLUT-2 è un trasportatore di glucosio insulino-indipendente che facilita l'ingresso del glucosio all'interno della cellula.

Effetti della insulina

Sulle cellule insulino-sensibili l'insulina svolge i seguenti effetti:

- **Aumento della permeabilità al glucosio** mediante la traslocazione del trasportatore GLUT-4 sulla membrana plasmatica

- **Incremento delle reazioni anaboliche**

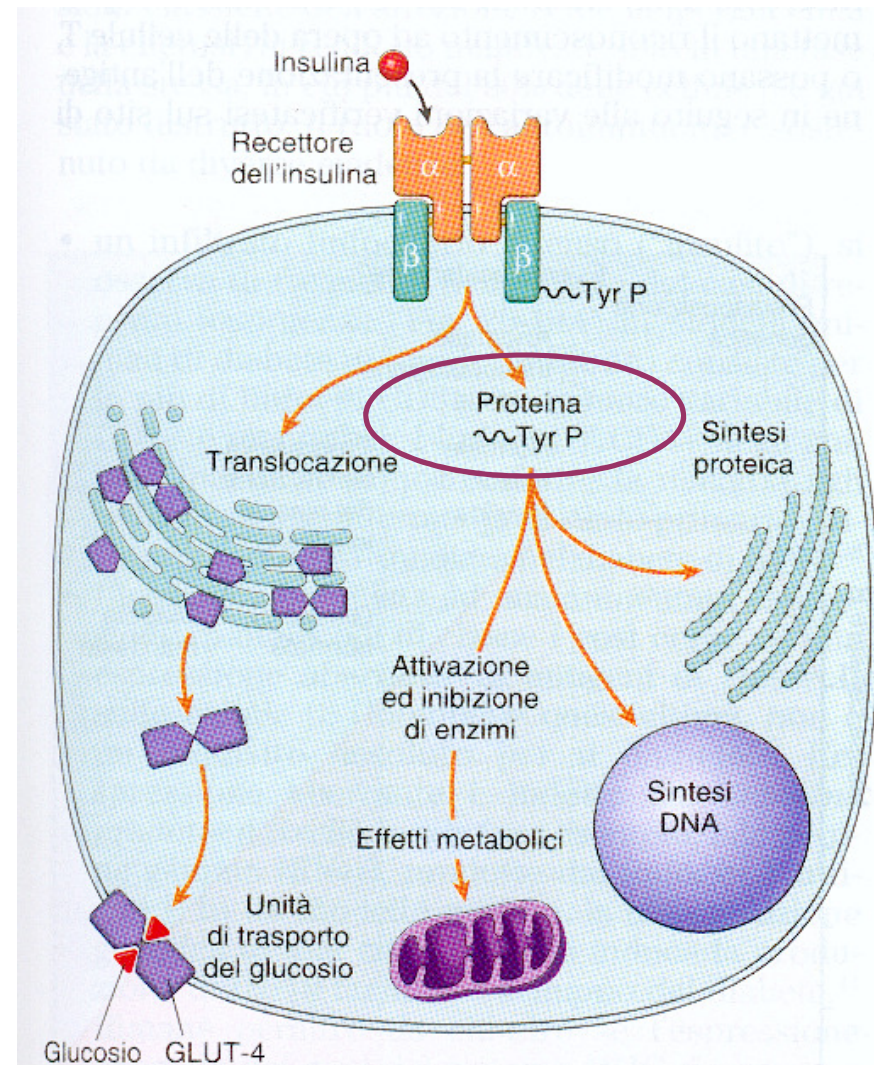


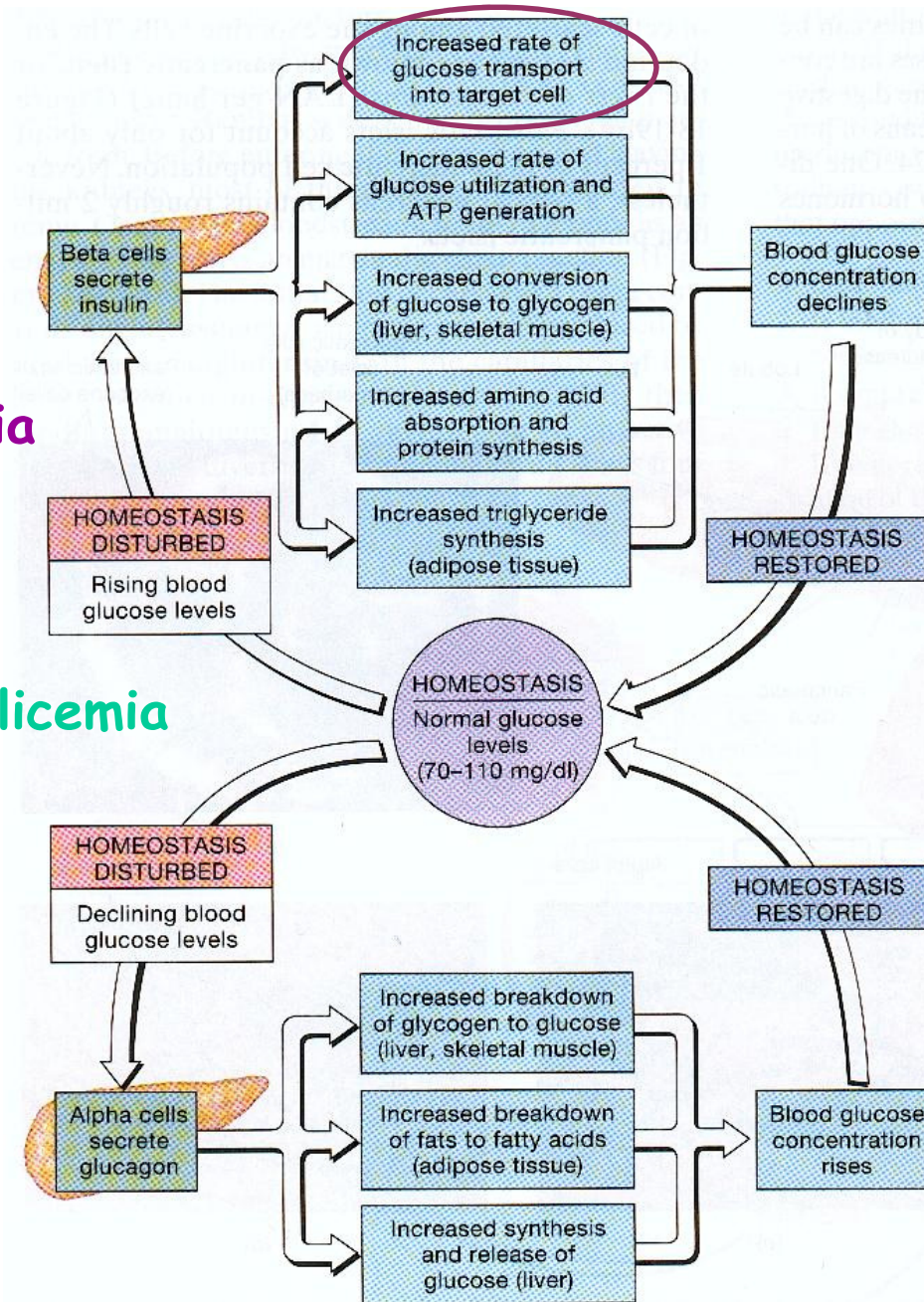
Figura 20-13. Azione dell'insulina su di una cellula insulino-sensibile. L'insulina si lega all'alfa-subunità del recettore insulinico ed attiva la autofosforilazione della proteina chinasi tirosino-specifica della betasubunità adiacente. Questa fase stimola la sintesi di DNA, la sintesi proteica (fase anabolica) e favorisce la translocazione delle unità di trasporto del glucosio dall'apparato di Golgi alla membrana plasmatica.

Regolazione della glicemia

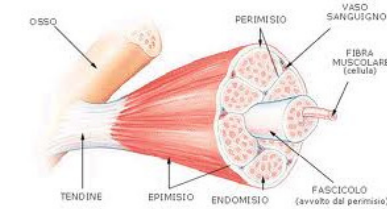
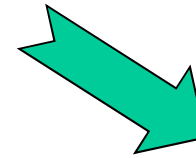
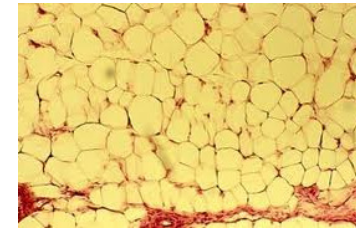
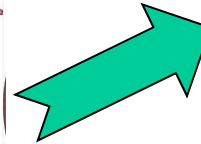
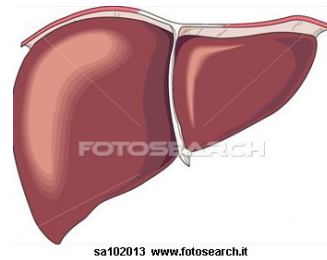
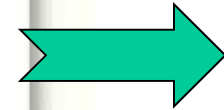
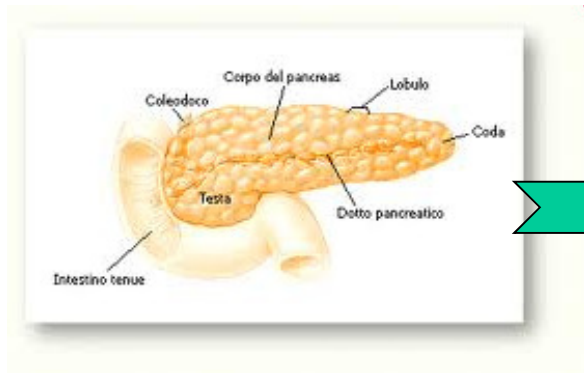
iperglicemia

normoglicemia

ipoglicemia



• FIGURE 18-20 The Regulation of Blood Glucose Concentrations



Circolo
portale

Circolo
sistemico

tessuti
periferici

L'insulina secreta dal pancreas tramite il circolo portale arriva subito al fegato (**insulinizzazione epatica**) prima di raggiungere il circolo sistemico

La somministrazione esogena di insulina (es iniezione sottocutanea) richiede dosi più elevate per ottenere l'insulinizzazione epatica

Indice glicemico degli alimenti

Carboidrati complessi

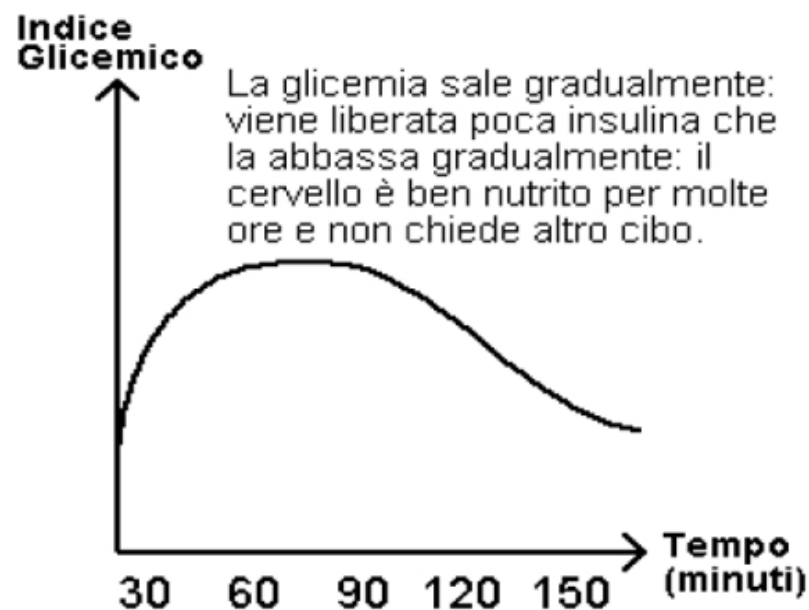


Figura 1a

Zuccheri semplici

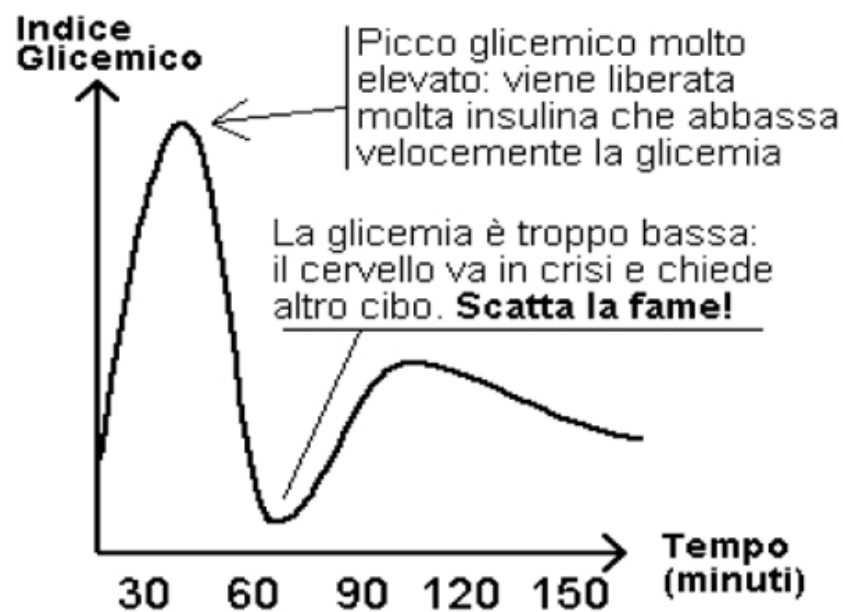


Figura 1b

Diabete mellito tipo 2 (T2DM)

- **Malattia multifattoriale caratterizzata da ridotta sensibilità tissutale all'insulina (insulino-resistenza, IR) e alterata secrezione di insulina.**
- Generalmente ha esordio tardivo (>40 anni)
- colpisce prevalentemente **soggetti obesi, sovra-alimentati e con scarsa attività fisica** (anche di età <40 anni)
- non è una malattia autoimmune
- non è causato da distruzione delle cellule β del pancreas

Si può parlare di diabete quando:

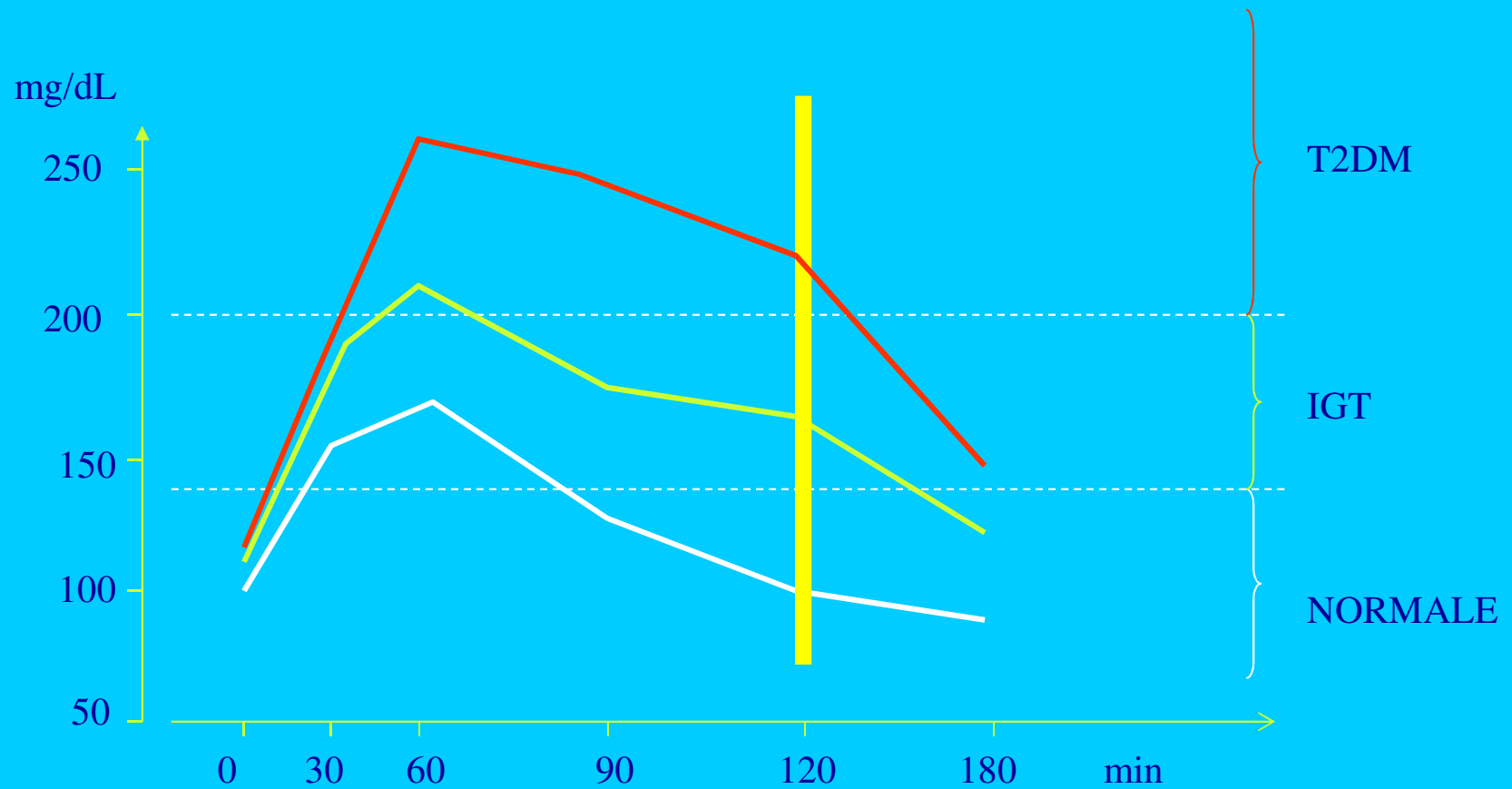
- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl
- Glicemia casuale
>200 mg/dl
- Test da carico orale di glucosio:
 - Prelievo dopo 12 h di digiuno e misurazione della glicemia (T_0)
 - Somministrazione di 75 g di glucosio in soluzione acquosa
 - Prelievo ad intervalli fino a 2 h e misurazione della glicemia >200 mg/dl
- HbA1c $\geq 6,5\%$

Valori di glucosio (mg/dl) nel plasma da sangue venoso a digiuno e dopo carico orale con 75 g di glucosio.

	Digiuno	2 h dopo carico
Normale	<100	<140
IGT	100-125	140-199
DM	≥ 126	>200

In assenza di sintomi per la diagnosi certa è necessaria la ripetizione dell'esame in un altro giorno

CURVA DA CARICO DI GLUCOSIO (75 gr)



Patogenesi del T2DM

Insulin resistance associated with obesity is induced by adipokines, free fatty acids, and chronic inflammation in adipose tissue.

Pancreatic β -cells compensate for insulin resistance by hypersecretion of insulin.

However, at some point, β -cell compensation is followed by their failure, and diabetes ensues.

Patogenesi del T2DM

- **Il T2DM è il risultato di una complessa interazione tra:**
 - 1. resistenza alla insulina da parte dei suoi tessuti bersaglio** (fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo)
 - 2. alterazione della secrezione di insulina** a causa della resistenza periferica e di modificazioni delle cellule β

Patogenesi del T2DM

- Progressione verso la malattia conclamata in soggetti che presentano **entrambi i difetti**.
- Inizialmente e spesso per tutta la vita non è utilizzata la terapia insulinica (**NIDDM**= diabete mellito non insulino-dipendente)
- Dieta e ipoglicemizzanti orali solitamente controllano la glicemia, almeno per i primi anni
- **Poiché l'iperglicemia si sviluppa gradualmente e senza sintomi la diagnosi può essere tardiva** con rischio di sviluppare comunque le complicanze micro e macro-angiopatiche tipiche della malattia conclamata.

Insulino-resistenza

- **Incapacità dei tessuti bersaglio di rispondere normalmente alla insulina**
- **Comporta**
 - Nel **muscolo**: minor assorbimento del glucosio
 - **A livello epatico**: ridotta glicolisi, ridotta ossidazione degli acidi grassi e incapacità di bloccare la gluconeogenesi
- La **perdita della sensibilità all'insulina da parte degli epatociti** sembra essere il **fattore principale** che contribuisce alla patogenesi della insulino-resistenza in vivo.

Obesità e insulino-resistenza

L'obesità centrale è maggiormente associata alla IR.

1. Il grasso viscerale è più lipolitico di quello periferico. **Gli acidi grassi liberi (FFA, o acidi grassi non esterificati (NEFA), rilasciati dagli adipociti si depositano in fegato e muscolo determinando steatosi.**

i NEFA intracellulari in eccesso interferiscono con i segnali intracellulari dal recettore dell'insulina attenuandone gli effetti

2. Le **adipochine infiammatorie** (TNF- α , IL-6, MCP-1) e la **resistina** riducono la sensibilità periferica all'insulina (riduzione del numero dei recettori, riduzione della segnalazione intracellulare)

Disfunzione delle cellule β

Può dipendere da:

- Alterazione della funzione dovuta a incremento degli **FFA** plasmatici
- **Desensibilizzazione** delle cellule β a causa di una **lieve o moderata iperglicemia** → alterazione della secrezione di insulina innescata dal glucosio
- **Tossicità da glucosio**

Fattori genetici nel T2DM

- Ereditarietà multifattoriale e multigenica
- Il 60% dei pazienti ha un genitore o un fratello affetto.
- I gemelli monozigotici sono quasi sempre affetti entrambi dalla malattia
- Non vi è associazione con il sistema MHC
- **Sono stati individuati alcuni geni coinvolti nella produzione e secrezione di insulina da parte delle cellule β**
- Fattori come obesità ed esercizio fisico influenzano l'espressione fenotipica della malattia

Tabella 22.1 - Differenze tra diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2

	Diabete di tipo 1	Diabete di tipo 2
Età all'esordio	< 20 anni	> 30 anni
Esordio	Brusco; spesso severo con chetoacidosi	Graduale; di solito subdolo; spesso asintomatico
Peso corporeo	Nella norma	Sovrappeso
Genetica (genitori o fratelli/sorelle diabetici)	< 20%	> 60%
Gemelli monozigotici	50% concordanti	90% concordanti
Associazione con HLA	Presente	Assente
Anticorpi anti cellule insulari	Presenti	Assenti
Lesioni insulari	Insulite precoce Atrofia e fibrosi tardive	- Fibrosi e amiloidosi
Cellule β	Numero marcatamente ridotto	Numero normale o lievemente ridotto
Insulinemia	Marcatamente ridotta	Elevata o nella norma
Clinica	Somministrazione controllata e costante di insulina	Dieta, esercizio fisico, somministrazione di ipoglicemizzanti orali, insulina

Patogenesi delle complicanze del diabete mellito

Nel diabete si verificano gravi alterazioni dei metabolismi glucidico, lipidico e protidico.

Alterazioni del metabolismo glucidico

- Riduzione dell'entrata del glucosio nelle cellule insulino-dipendenti → iperglicemia.
- Glicemia > 180 mg/dl → glicosuria con poliuria che può portare a disidratazione.

Formazione degli AGEs e loro effetti

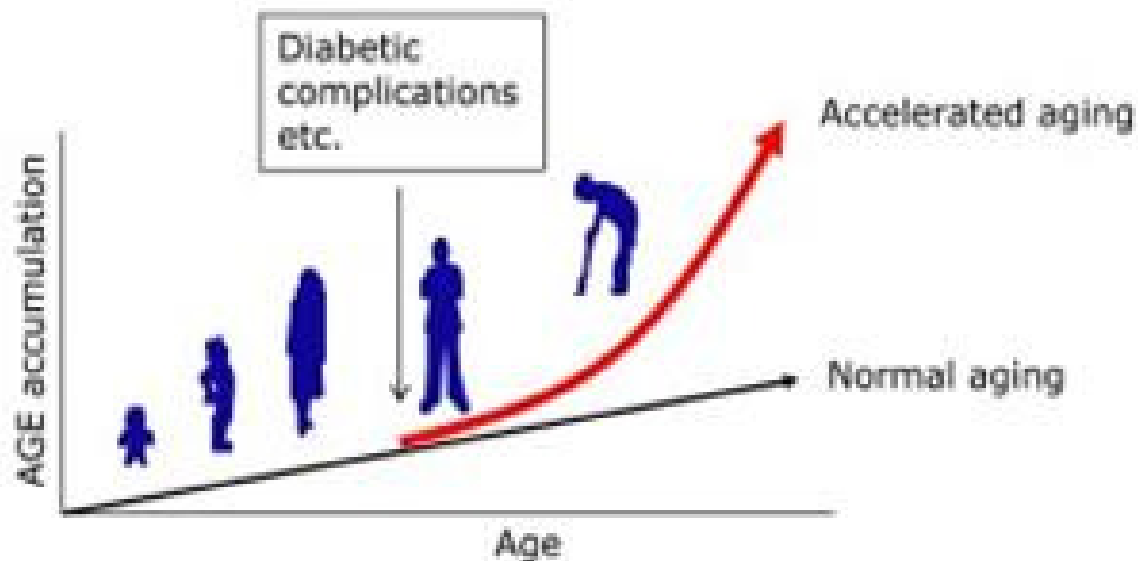
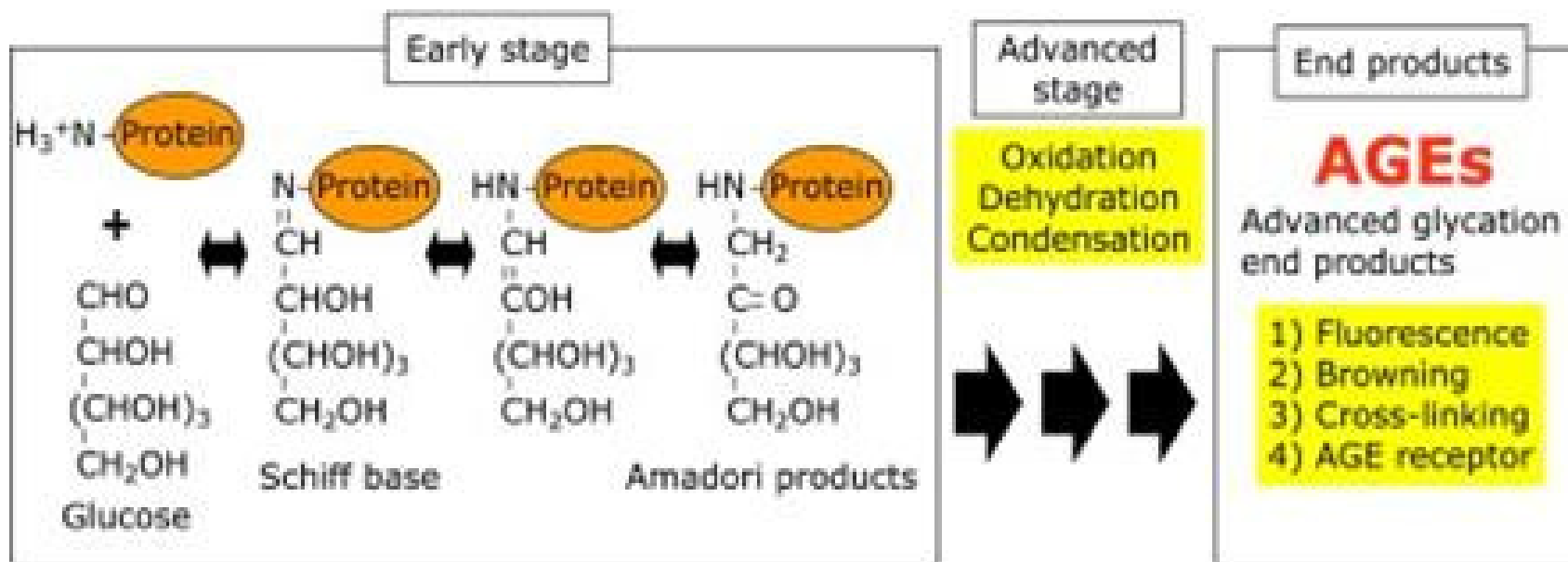
Elevata glicemia →

- reazione non enzimatica tra derivati dal glucosio e gruppi amminici di proteine e lipidi intra- ed extra-cellulari → **formazione di prodotti finali della glicazione avanzata** (advanced glycation end products, **AGEs**)

Velocità di formazione degli AGE proporzionale alla glicemia

- **Gli AGE legano recettori RAGE su diversi tipi cellulari:**
 1. **Rilascio di citochine infiammatorie e fattori di crescita da parte dei macrofagi della tonaca intima**
 2. **Produzione di ROS da parte delle cellule endoteliali**
 3. **Aumento della attività pro-coagulante degli endoteli**
 4. **Aumento della proliferazione delle CML e produzione di matrice extracellulare**

Formazione degli AGEs e loro effetti



Formazione degli AGEs e loro effetti

- **Proteine, lipidi, acidi nucleici glicati** vanno incontro a modificazioni irreversibili ed alterazioni funzionali
 - **emoglobina**: possibilità di monitorare la malattia (Hb glicata)
 - **collagene IV e altre macromolecole della membrana basale** vanno incontro a reticolazione con:
 - Intrappolamento delle LDL (gliccate) nella tonaca intima → **macroangiopatia** (aterosclerosi)
 - ispessimento della membrana basale dei piccoli vasi per iper-stimolazione delle CML → **microangiopatia**
 - aumento della aggregazione piastrinica → **trombosi**
 - Difetti leucocitari → **infezioni**

Valori di Emoglobina glicata (HbA1c)

Hb _{A1c} (%)	Glicemia media (mg/dL)	Glicemia media (mmol/L)
5	80	4.5
6	120	6.7
7	150	8.3
8	180	10.0
9	210	11.6
10	240	13.3
11	270	15.0
12	300	16.7

Iperglicemia intracellulare

Nelle **cellule non insulino-dipendenti** (nervi, cristallino), in conseguenza della iperglicemia si verifica un aumento della concentrazione intracellulare di glucosio

1. → sintesi di sorbitolo da parte della aldoso reduttasi che utilizza NADPH
→ deplezione di NADPH
→ minore attività del GSH
→ **danno ossidativo**
2. Richiamo intracellulare di acqua e **danno osmotico**

Alterazioni del metabolismo protidico e lipidico

Alterazioni del metabolismo protidico

- Incremento della **gluconeogenesi da aminoacidi**: riduzione delle masse muscolari per consumo delle proteine.

Alterazioni del metabolismo lipidico

- Incremento della **mobilizzazione dei lipidi** ed aumento della conversione degli acidi grassi in **corpi chetonici** (chetonemia e chetonuria).
- I corpi chetonici possono indurre uno stato di **acidosi metabolica** che può portare a coma diabetico e morte.

Complicanze croniche del diabete

- La **severità e la cronicizzazione** della **iperglicemia** nel T1DM e nel T2DM sono i maggiori fattori patogenetici che portano alle complicanze legate ai danni del microcircolo
- Il **controllo della glicemia** rimane la modalità principale attraverso cui evitare o **ridurre le complicanze delle microangiopatie**
- Le macroangiopatie sono particolarmente frequenti nei pazienti insulino-resistenti o con T2DM più anziani e portatori frequentemente di altri fattori di rischio per patologie vascolari

Complicanze croniche del diabete

Macroangiopatia

responsabile di:

- Cardiopatia ischemica
- Vasculopatia cerebrale
- Vasculopatia periferica

Microangiopatia

responsabile di:

- Nefropatia
- Retinopatia
- Neuropatia

Macroangiopatia diabetica

Aterosclerosi accelerata che interessa aorta e arterie di grande e medio calibro **favorita da:**

- **alterazione degli endoteli vascolari** in conseguenza degli effetti deleteri della iperglicemia persistente
- **alterazioni del metabolismo lipidico (incremento colesterolo-LDL)**
- **glicazione delle LDL e delle proteine nella membrana basale della tonaca intima delle arterie → formazione di AGEs con effetti pro-infiammatori**

Macroangiopatia diabetica

- Generalmente gli effetti più evidenti si verificano entro 10 anni dalla insorgenza del diabete
- L'estensione e la severità delle lesioni aterosclerotiche aumentano nei pazienti con diabete di vecchia data
- L'**IMA** è la causa più comune di decesso tra i pazienti diabetici
- Un rischio elevato di malattie cardiovascolari si trova anche nei pre-diabetici
- La **gangrena degli arti inferiori** è 100 volte più frequente nei pz diabetici rispetto ai soggetti senza diabete.

Microangiopatia

- Caratterizzata da **ispessimento delle membrane basali dei capillari di cute, muscoli scheletrici, retina (retinopatia), glomeruli renali (nefropatia)**
- Nonostante l'aumento di spessore, i capillari dei pz diabetici sono **meno elastici e più permeabili alle proteine plasmatiche**

Ispessimento della membrana basale di un capillare in un paziente con T2DM

Nefropatia diabetica

- Sono presenti **lesioni glomerulari**:
ispessimento della membrana basale capillare,
glomerulosclerosi e **proteinuria (albuminuria)**
- **L'insufficienza renale** è la seconda causa di decesso, dopo l'IMA, nei pz diabetici

Complicanze oculari

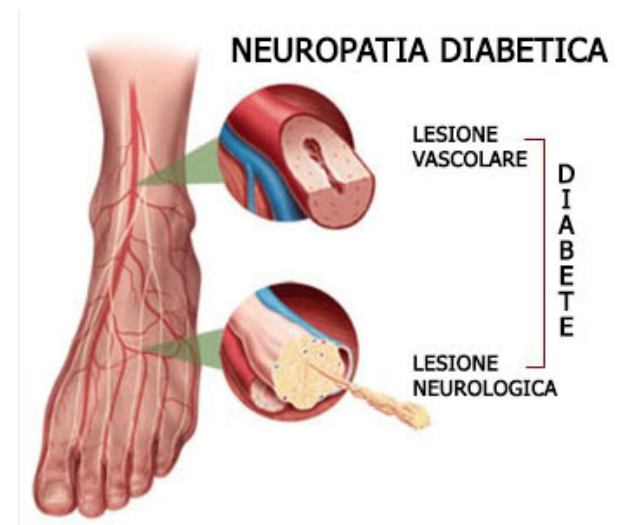
L'interessamento oculare nel diabete può manifestarsi come:

- **Retinopatia proliferativa** con comparsa di nuovi vasi
- **Cataratta**: opacizzazione del cristallino per danno osmotico
- **Glaucoma**: ipertensione endo-oculare con possibile danno da compressione al nervo ottico



Neuropatia periferica in corso di diabete

- **Neuropatia distale simmetrica sensoriale o sensoriale-motoria**, la più frequente, determina una riduzione della sensibilità nelle estremità distali e limitate anomalie motorie.
- **Neuropatia di tipo autonomo**; 20-40% dei pazienti diabetici, solitamente associata alla precedente, può provocare alterazioni della peristalsi intestinale
- **Neuropatia asimmetrica focale o multifocale**. Neuropatia assonale con certo grado di demielinizzazione segmentaria, probabilmente da **ischemia** locale.



Patogenesi del “piede diabetico”

La perdita della sensibilità dolorifica può determinare la comparsa di ulcerazioni che, a causa dei difetti del microcircolo, hanno scarsa possibilità di guarigione.

