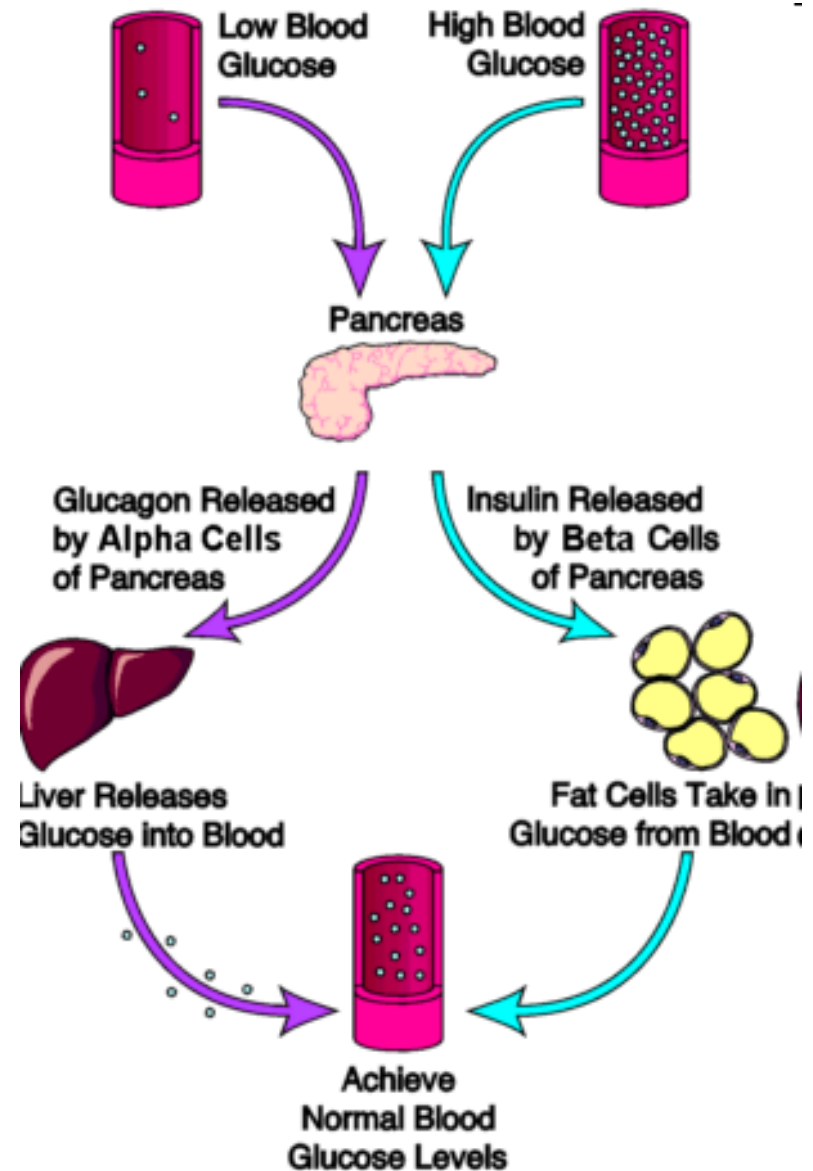
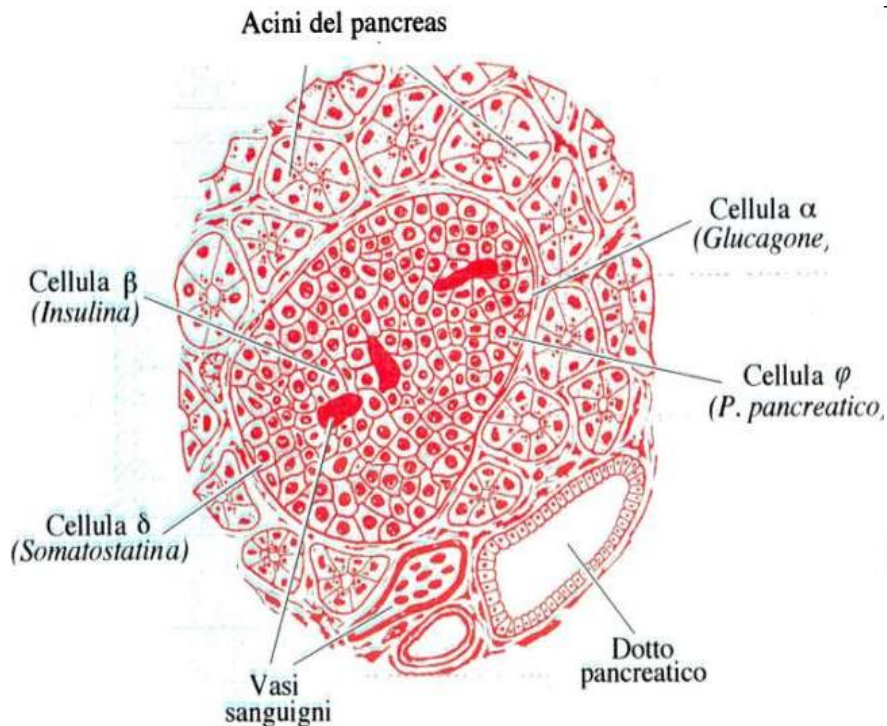


# Omeostasi glucidica

- 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



# 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**

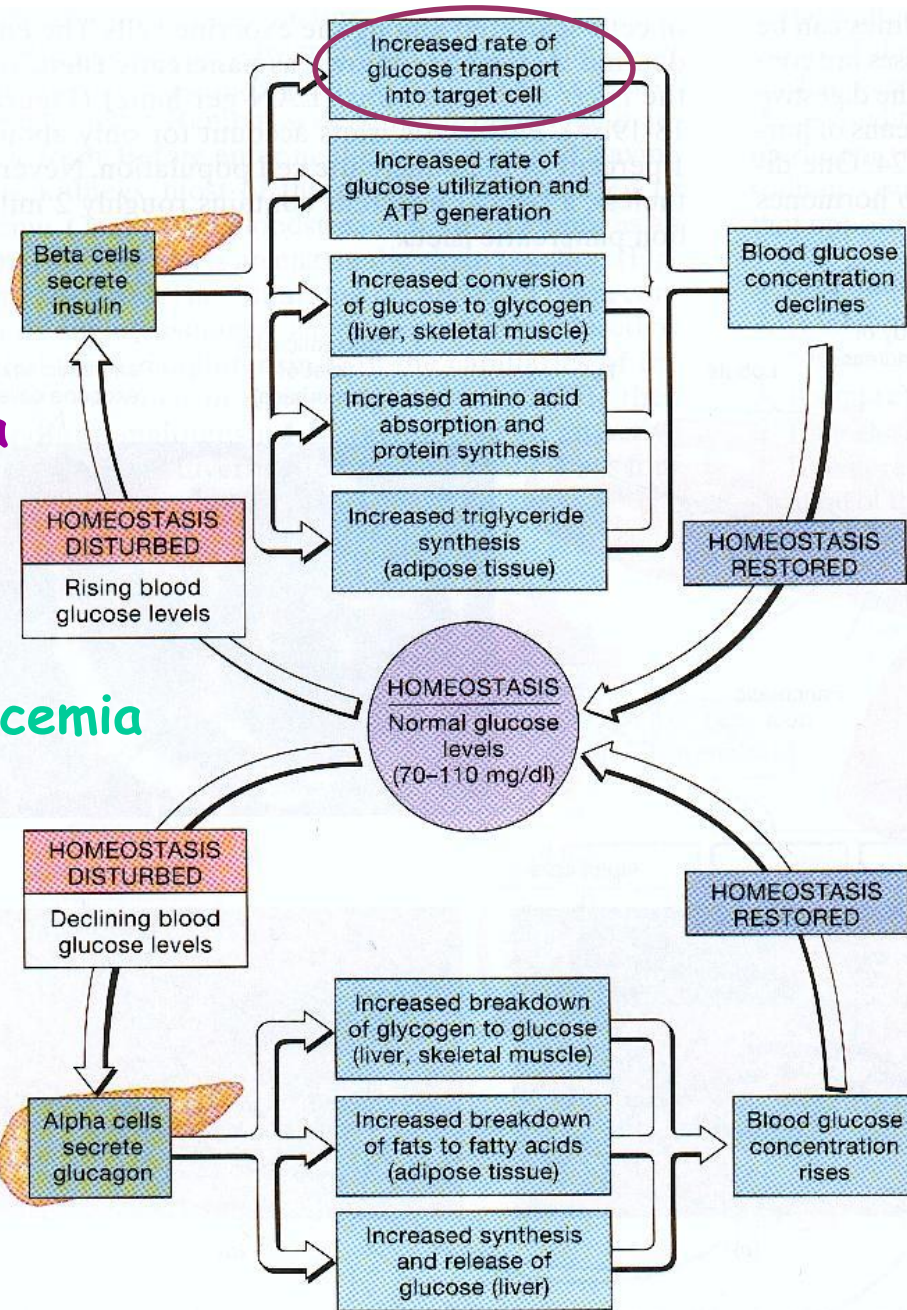


# Regolazione della glicemia

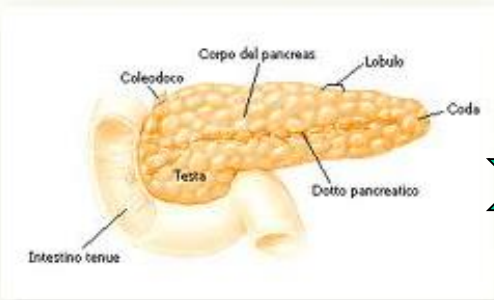
iperglicemia

normoglicemia

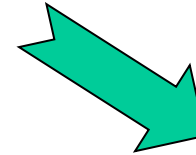
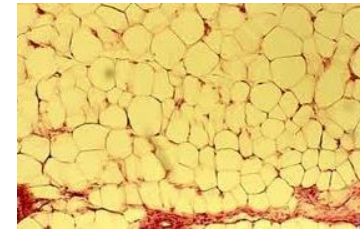
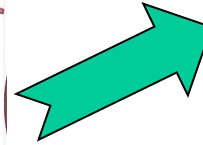
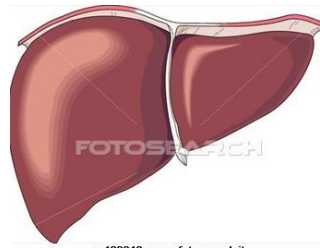
ipoglicemia



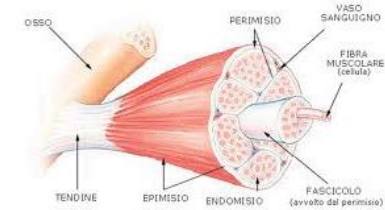
• **FIGURE 18-20** The Regulation of Blood Glucose Concentrations



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

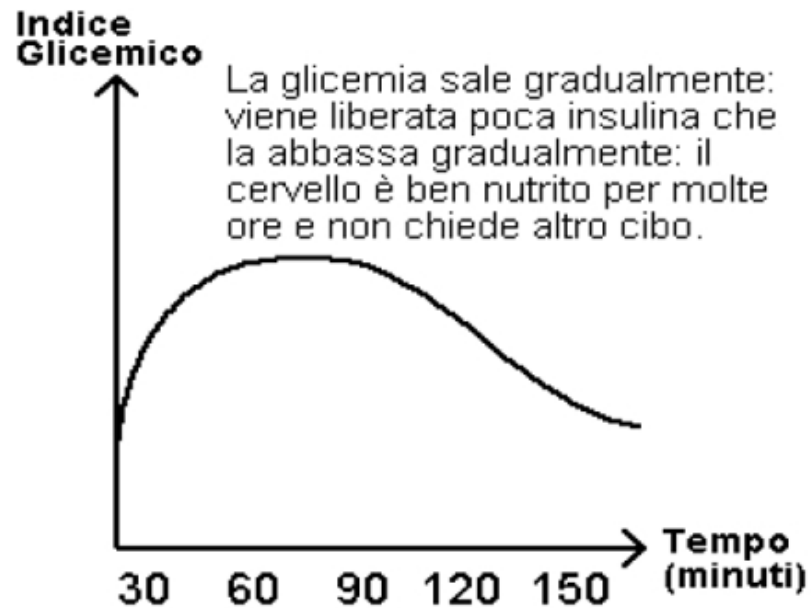


Figura 1a

Zuccheri semplici

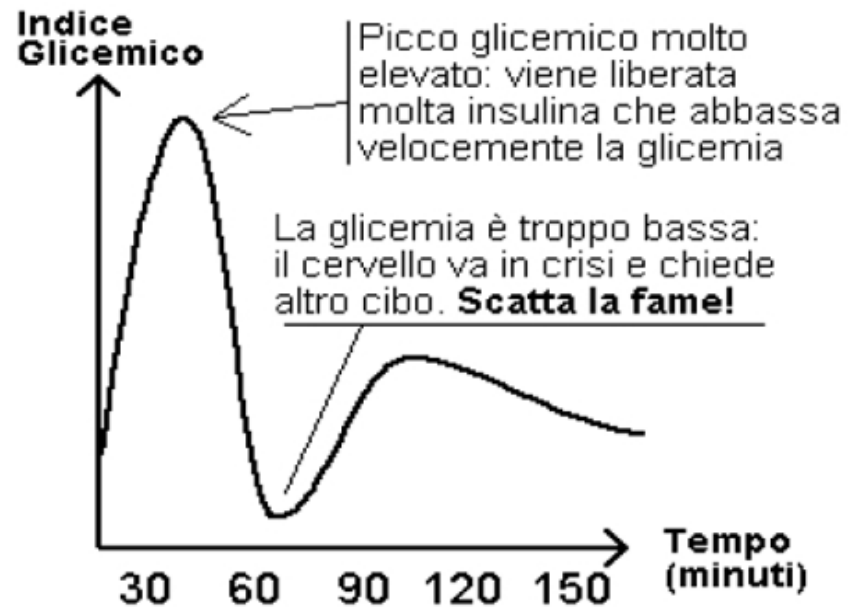


Figura 1b

# Diabete mellito tipo 2 (T2DM)

- **Malattia multifattoriale caratterizzata da**
  - 1. ridotta sensibilità tissutale all'insulina (insulino-resistenza, IR)**
  - 2. 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  $\beta$  del pancreas

# Si può parlare di diabete quando:

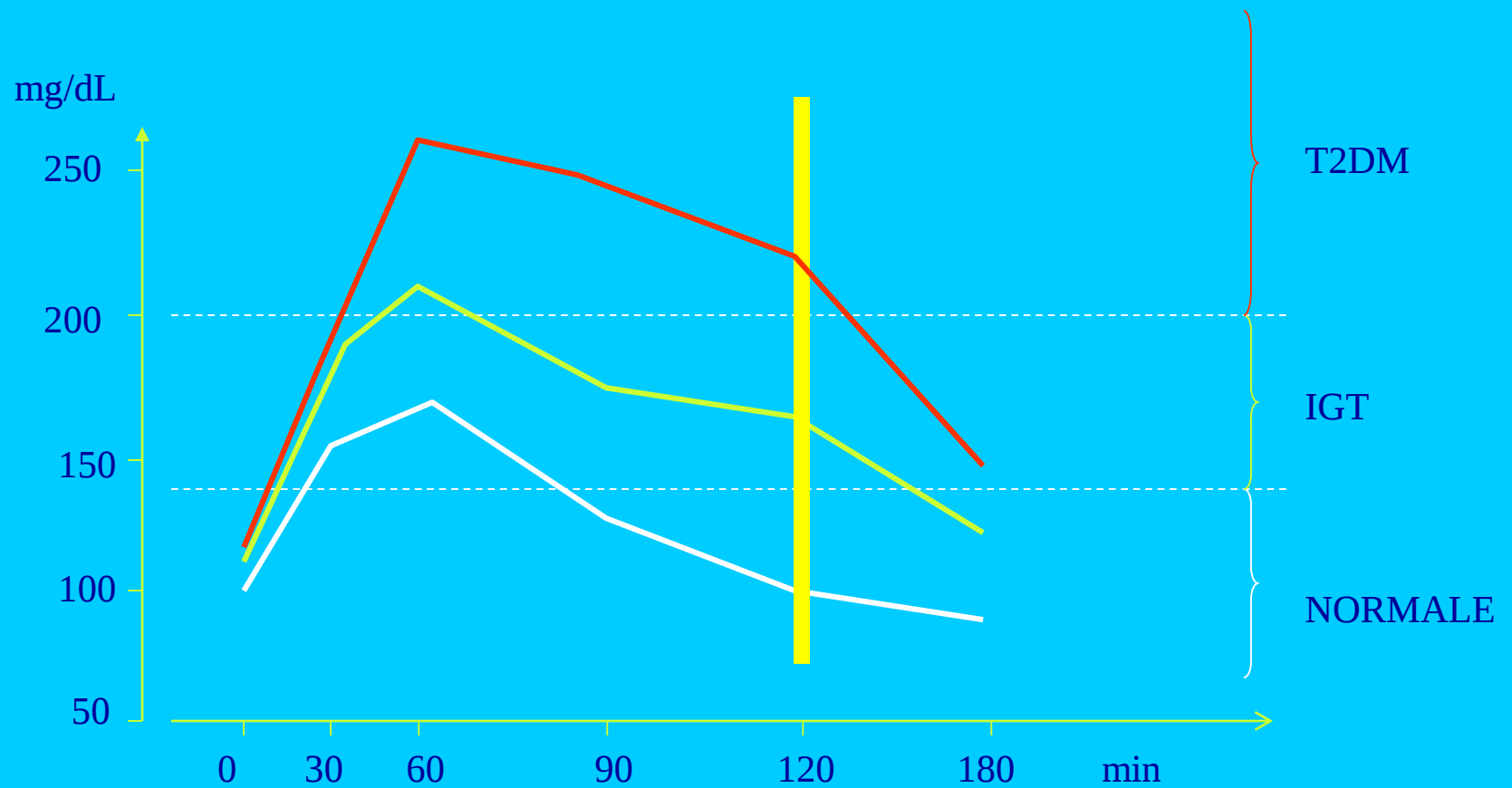
- Glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl
- Glicemia casuale  
>200 mg/dl
- Test da carico orale di glucosio:
  - Prelievo dopo 12 h di digiuno e misurazione della glicemia ( $T_0$ )
  - Somministrazione di 75 g di glucosio in soluzione acquosa
  - Prelievo ad intervalli fino a 2 h e misurazione della glicemia >200 mg/dl
- Emoglobina glicata 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      | $\geq 126$ | >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 (IR) associated with obesity is induced by adipokines, free fatty acids (FFAs), and chronic inflammation in adipose tissue.

Pancreatic  $\beta$ -cells compensate for insulin resistance by hypersecretion of insulin.

However, at some point,  $\beta$ -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  $\beta$

# 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- $\alpha$ , 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 $\beta$

Può dipendere da:

- Alterazione della funzione dovuta a incremento degli **FFA** plasmatici
- **a causa di una lieve o moderata iperglicemia le cellule  $\beta$  risultano desensibilizzate →** alterazione della secrezione di insulina
- **Tossicità da glucosio per reazioni di glicazione**

# 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  $\beta$**
- Fattori come obesità ed esercizio fisico influenzano l'espressione fenotipica della malattia

# Patogenesi delle complicanze del diabete mellito

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

## **Alterazioni del metabolismo glucidico**

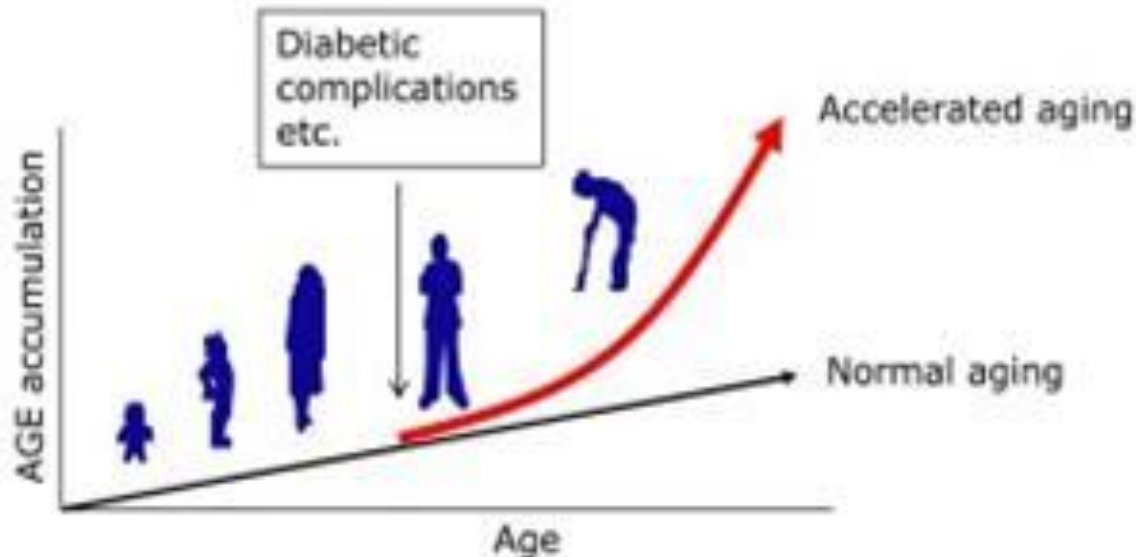
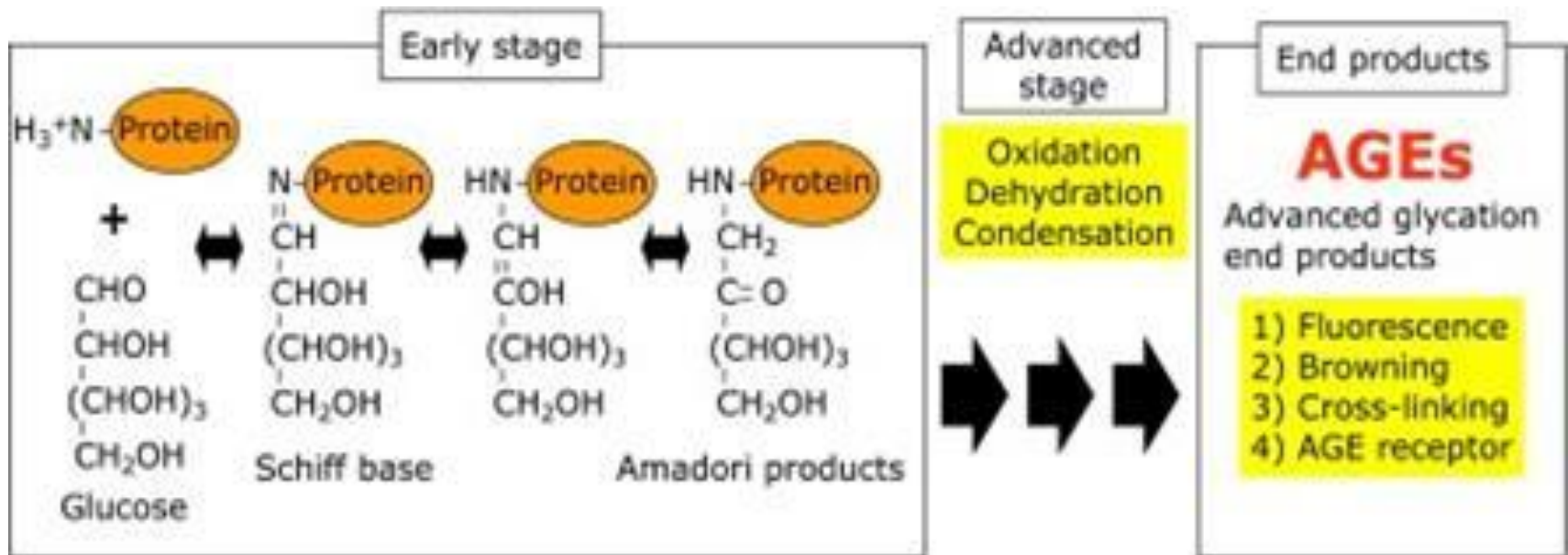
- Riduzione dell'entrata del glucosio nelle cellule insulino-dipendenti → iperglicemia.
- Glicemia  $> 180$  mg/dl → glicosuria con poliuria che può portare a disidratazione.

# Formazione degli AGEs e loro effetti

## Elevata glicemia →

- reazione non enzimatica tra derivati del 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 cellule muscolari lisce (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 (glicate) 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 <sub>A1c</sub> (%) | 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 entrata di glucosio e della sua concentrazione intracellulare

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

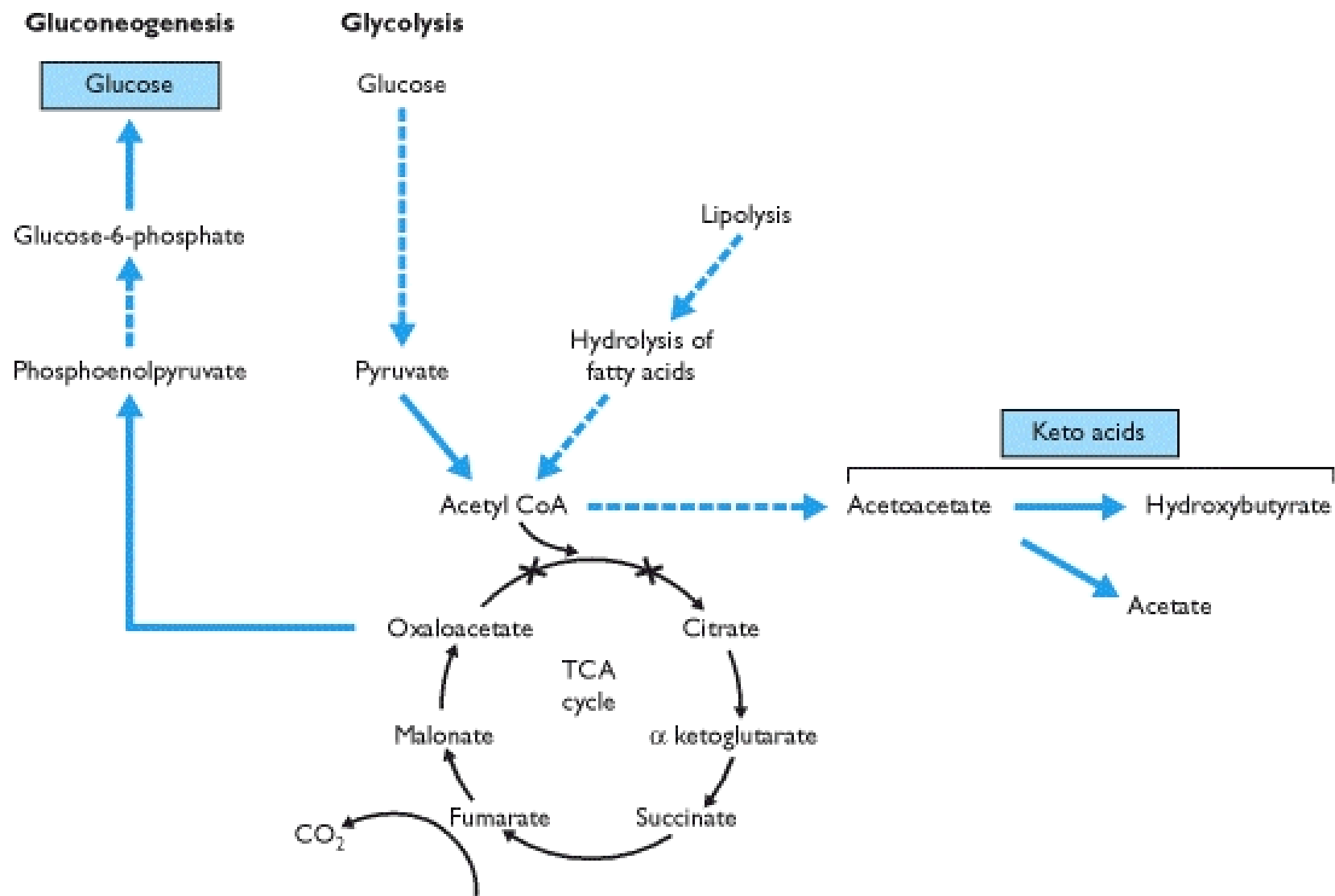
# Alterazioni del metabolismo protidico e lipidico

## 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**

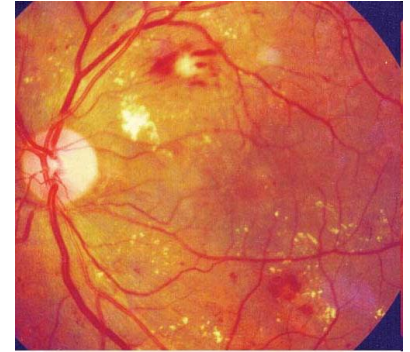
# Nefropatia diabetica

- 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

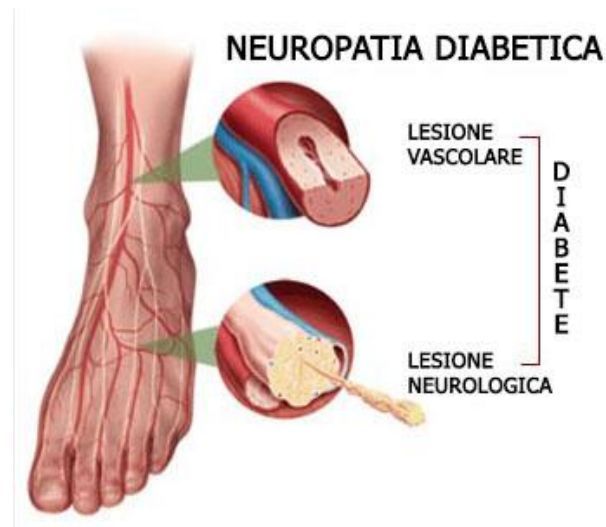
L'interessamento oculare nel diabete può manifestarsi come:

- **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.

