

Fisiopatologia endocrina (Pancreas)

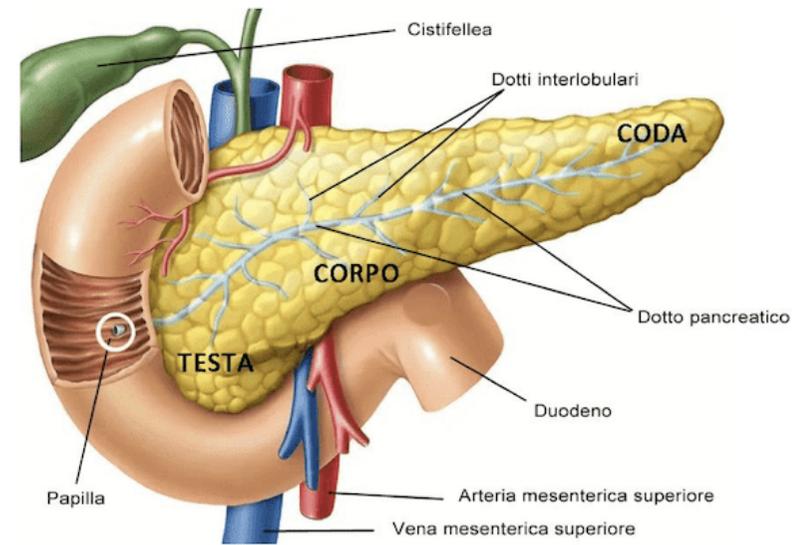


Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

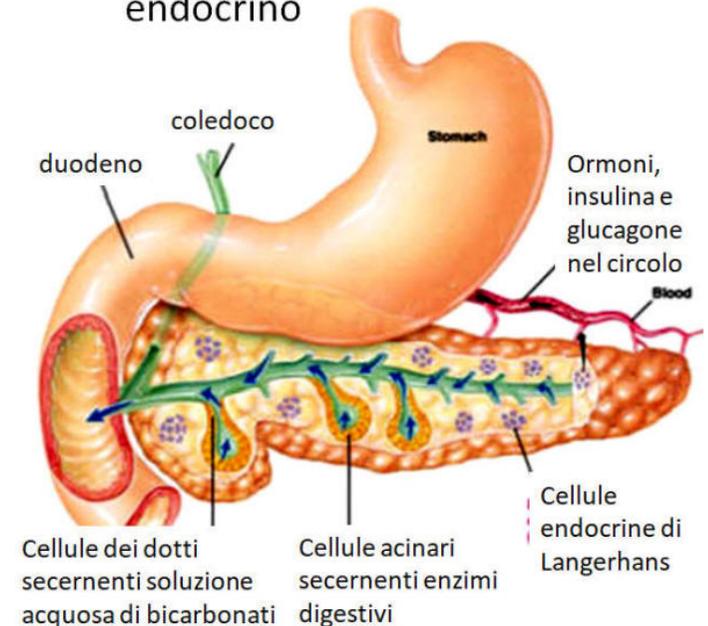
Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

Pancreas ESOCRINO

- ❖ **Localizzazione:** testa, corpo e piccola parte coda.
- ❖ **Struttura:** costituito da ghiandole esocrine, che producono enzimi digestivi.
- ❖ **Enzimi digestivi:** Tripsina, Chimotripsina e Carbossipeptidasi; Amilasi; Lipasi; DNAsi + RNAsi.
- ❖ **Secrezione di bicarbonato:** neutralizza l'acidità del chimo proveniente dallo stomaco.
- ❖ **Dotti pancreatici:** trasportano gli enzimi digestivi ed il bicarbonato nel duodeno.
- ❖ **Ruolo nella digestione:** grassi, carboidrati e proteine.
- ❖ **Regolazione:** la secrezione di enzimi pancreatici è controllata da ormoni prodotti dall'intestino tenue, (colecistochinina e secretina).
- ❖ **Malattie associate:** pancreatite, infiammazione del pancreas, spesso causata da eccesso di alcol o calcoli biliari, e il cancro del pancreas.

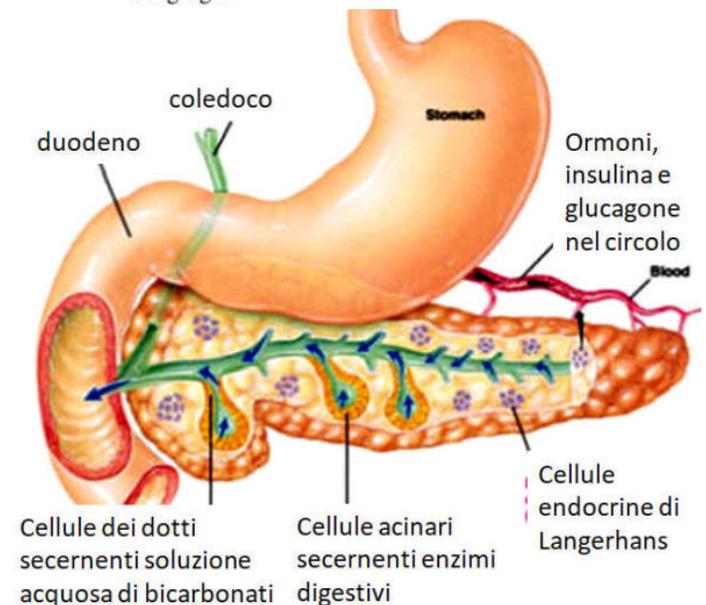
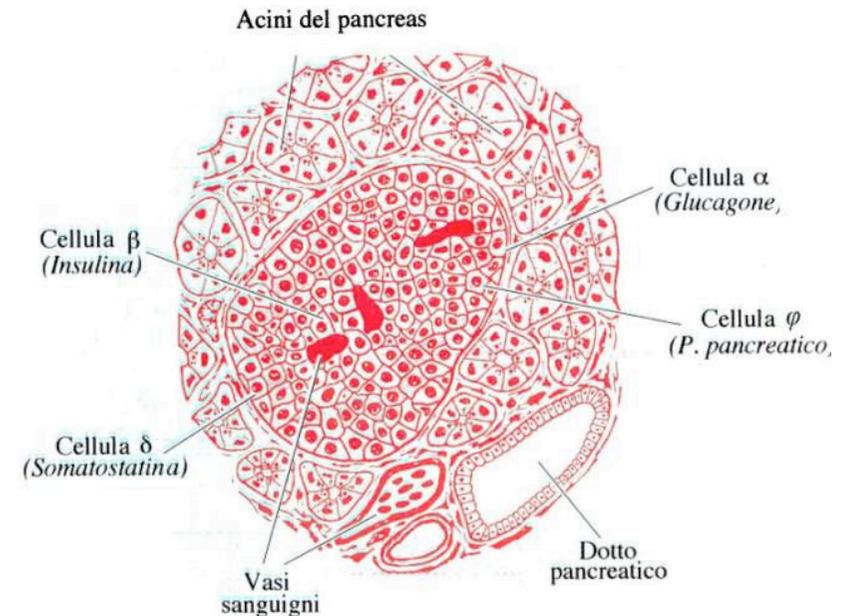


Il pancreas esocrino ed endocrino



Pancreas ENDOCRINO

- ❖ **Localizzazione:** coda.
- ❖ **Struttura:** costituito da gruppi di cellule chiamate "isole di Langerhans".
- ❖ **Ormoni prodotti:**
 - **Cellule α (alfa): glucagone** (15-20%);
 - **Cellule β (beta): insulina ed amilina** (65-80%);
 - **Cellule δ (delta): somatostatina** (3-10%);
 - **Cellule PP: peptide pancreatico** (1-2%);
 - **Cellule ϵ (epsilon): grelina** (1%).
- ❖ **Regolazione:** secrezione di ormoni pancreatici regolata da vari fattori, tra cui i livelli di glucosio nel sangue, gli ormoni intestinali e il sistema nervoso.
- ❖ **Ruolo nel metabolismo:** ormoni pancreatici aiutano a regolare il metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine, influenzando i livelli di zucchero nel sangue e l'assorbimento dei nutrienti.
- ❖ **Disfunzione:** Il pancreas endocrino svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del diabete.

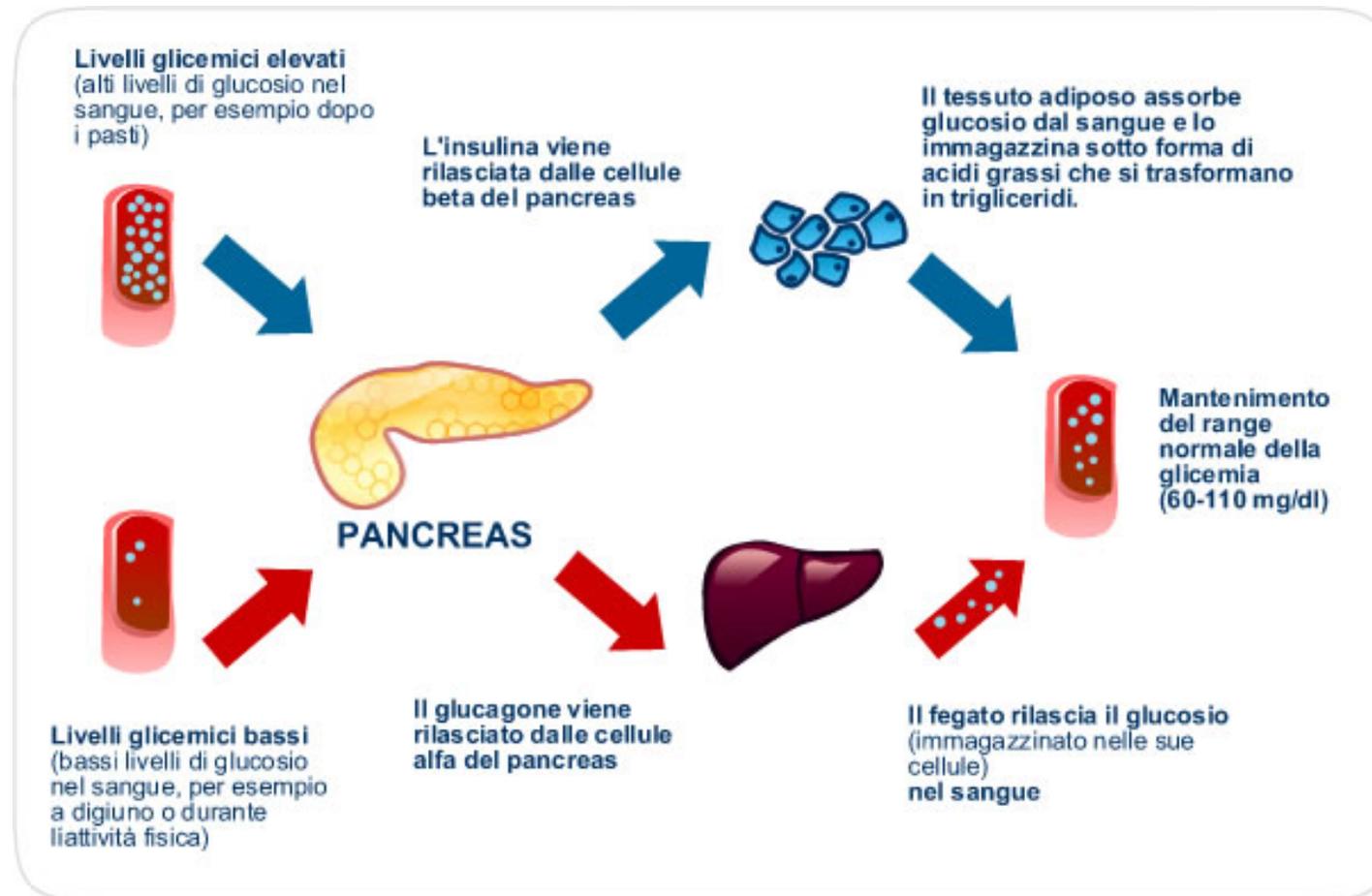


Omeostasi glicemica

processo attraverso cui il corpo mantiene la **glicemia** entro un intervallo normale.

Ormoni:

svolgono un ruolo chiave, agendo in modo coordinato per regolare assorbimento, produzione e utilizzo del glucosio nel corpo.

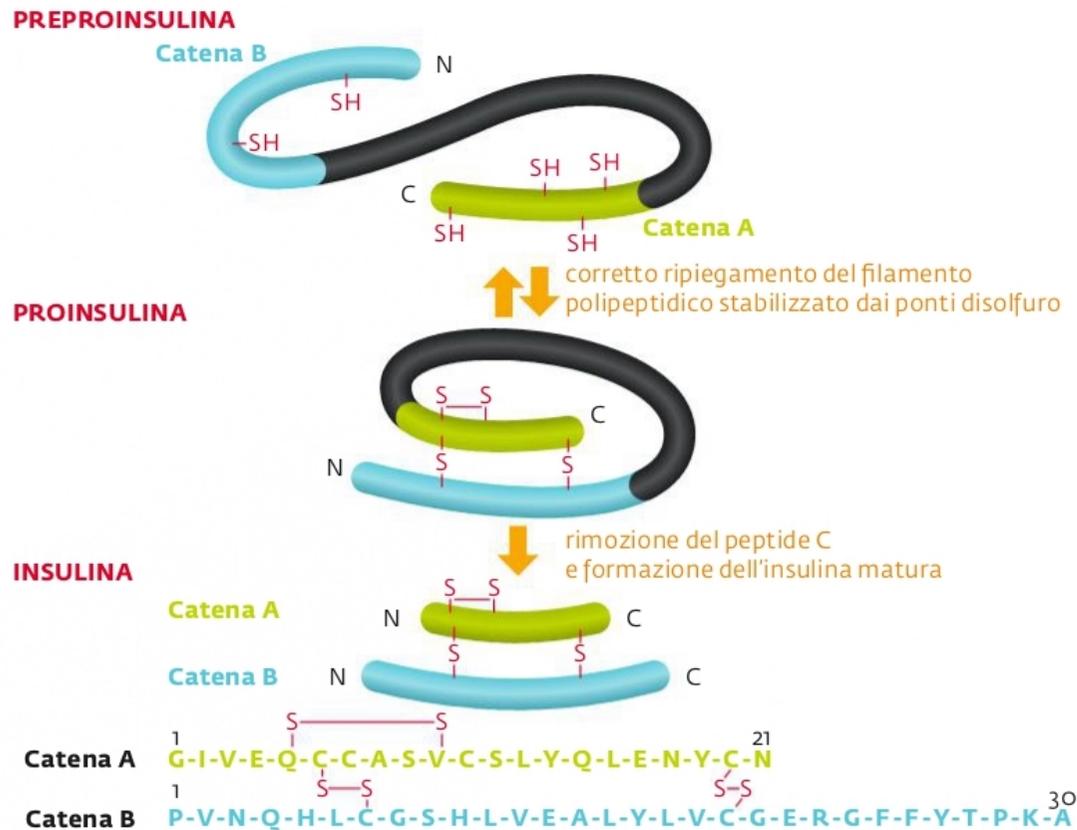


INSULINA

Insulina

Sede di produzione: Cellule beta del pancreas (isole di Langerhans).

- ❖ **Ruolo:** promuove assorbimento glucosio nelle cellule + inibisce produzione epatica di glucosio.
- ❖ **Effetto sulla glicemia:** **Abbassa** la glicemia.



- ❖ **Preproinsulina:** prodotto di traduzione primario del gene INS. Peptide costituito in lunghezza da 110 amminoacidi.
- ❖ **Proinsulina:** prodotta a partire dalla PreProl per rimozione della sequenza segnale (24 residui amminoacidici).
- ❖ **Insulina matura:** formata da due catene unite da due ponti solfuro: **catena A** di 21 amminoacidi e **catena B** di 30 amminoacidi.

Trasportatori di Glucosio

GLUT-2

- ❖ **Localizzazione:** cellule β del pancreas, così come nelle cellule epatiche e renali.
- ❖ **Attivazione:** Attivo in modo costitutivo, trasporta il glucosio all'interno della cellula indipendentemente dalla presenza di insulina.
- ❖ **Effetti dell'attivazione:** Contribuisce all'assorbimento del glucosio dalle vie ematiche, fornendo il substrato per la produzione di insulina nelle cellule β pancreatiche e per il metabolismo epatico.

GLUT-4

- ❖ **Localizzazione:** principalmente nelle **cellule muscolari scheletriche e nel tessuto adiposo**.
- ❖ **Attivazione:** sua attività viene regolata dall'insulina. L'insulina promuove il trasporto di GLUT-4 dalle vescicole intracellulari alla membrana cellulare, aumentando così l'assorbimento del glucosio nelle cellule muscolari e adipose.
- ❖ **Effetti dell'attivazione:** Aumenta l'assorbimento del glucosio nei tessuti bersaglio, facilitando l'utilizzo del glucosio come fonte di energia o la sua stoccaggio sotto forma di glicogeno.

GLUT-1

- ❖ **Localizzazione:** distribuito in molti tipi di cellule del corpo umano.
- ❖ **Attivazione:** costitutivamente attivo (trasporta il glucosio attraverso le membrane cellulari indipendentemente dalla presenza di insulina o dai livelli di glucosio nel sangue). La sua attività può essere regolata da fattori come la concentrazione di glucosio nel citosol e la cinetica di trasporto del glucosio attraverso il trasportatore.

GLUT-3

- ❖ **Localizzazione:** principalmente espresso nel **SNC** (membrane delle cellule neuronali).
- ❖ **Attivazione:** costitutivamente attivo. La regolazione dell'attività di GLUT-3 può avvenire attraverso meccanismi che coinvolgono la disponibilità di glucosio ed il metabolismo neuronale.

Cellule β : sintesi e secrezione dell'insulina

Assorbimento del glucosio

- ❖ Il glucosio viene trasportato nelle cellule β tramite il trasportatore **GLUT-2**.

Metabolismo del glucosio

- ❖ Il glucosio assorbito viene fosforilato a glucosio-6-fosfato dalla glucochinasi.
- ❖ Il glucosio-6-fosfato subisce una serie di reazioni metaboliche che portano alla produzione di ATP (fondamentale per il processo di secrezione dell'insulina).

Regolazione dei canali ionici

- ❖ Aumento del glucosio stimola la **chiusura dei canali del potassio ATP-sensibili (K-ATP)**, causando la **depolarizzazione della membrana cellulare**.

Ingresso di calcio

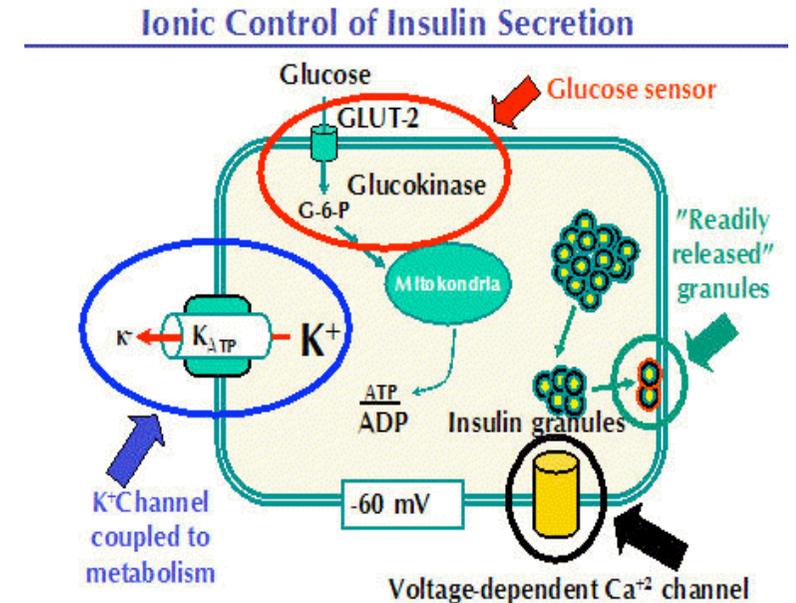
- ❖ La depolarizzazione della membrana attiva i **canali del calcio voltaggio-dipendenti (VDCC)**, permettendo l'**ingresso di calcio nelle cellule β** .

Secrezione di insulina

- ❖ La depolarizzazione della membrana attiva i canali del calcio (Ca^{2+}), permettendo l'ingresso di ioni calcio.
- ❖ L'aumento del calcio intracellulare stimola il rilascio di insulina dalle cellule β .

Secondi messaggeri e altri regolatori

- ❖ Segnali intracellulari come il cAMP (adenosina monofosfato ciclico) possono modulare l'attività dei canali ionici e influenzare la secrezione di insulina.
- ❖ Altri segnali come le incretine possono anche influenzare la secrezione di insulina in risposta all'assunzione di cibo.



Regolazione della secrezione di insulina

- L'insulina viene liberata subito dopo un pasto, nel momento in cui si realizza un picco dei livelli di glucosio nel sangue.

Determinanti della glicemia:

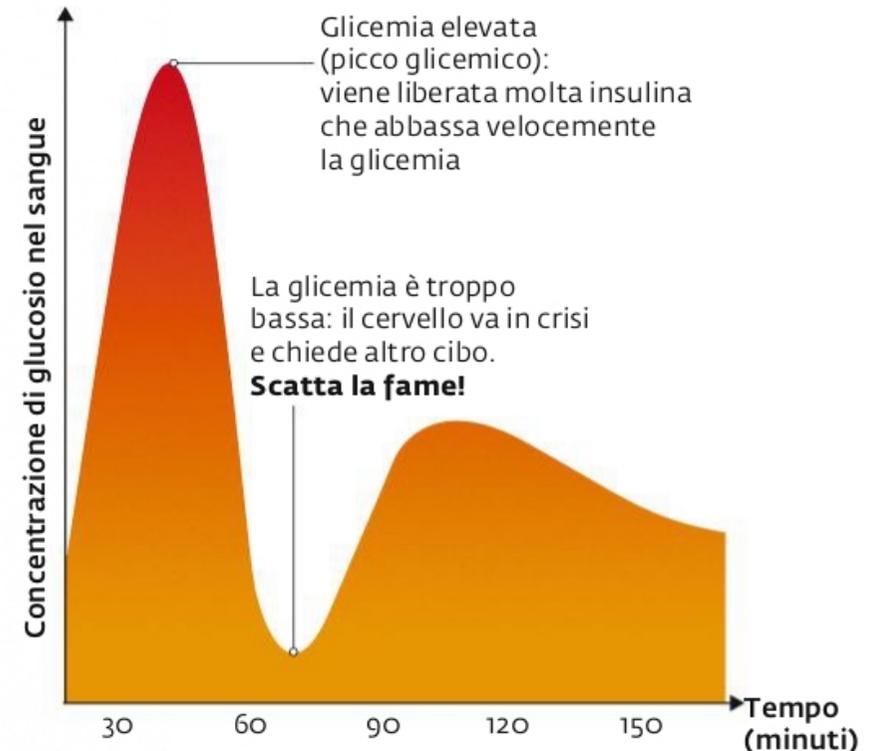
la glicemia è influenzata dall'equilibrio tra la quantità di glucosio ingerita e assorbita, la sua liberazione dal fegato e l'assorbimento nei tessuti. Il valore normale è compreso tra 60 e 110 mg/dl.

Iperglicemia:

Valore >110 mg/dl: può provocare danni a vari livelli, inclusi il coma diabetico e la morte, se non trattata adeguatamente.

Ipoglicemia:

Valore <60 mg/dl: può causare danni alle cellule, in particolare a quelle nervose, manifestandosi con sintomi come confusione mentale, convulsioni e disturbi gravi che possono portare al coma.



Glucagone

Sede di produzione: Cellule **alfa** del pancreas.

- ❖ **Ruolo:** promuove glicogenolisi + inibisce la glicogenosintesi e stimola la gluconeogenesi (produzione di glucosio a partire da alcuni aminoacidi, dall'acido lattico e dal glicerolo).
- ❖ **Effetto sulla glicemia:** **Aumenta** la glicemia.

Somatostatina

Sede di produzione: Cellule **delta** del pancreas.

- ❖ **Ruolo:** inibisce la secrezione di insulina e glucagone
- ❖ **Effetto sulla glicemia:** variabile a seconda delle condizioni (tende a mantenere la glicemia entro limiti stretti).

Adrenalina ed noradrenalina

Sede di produzione: **Midollare del surrene.**

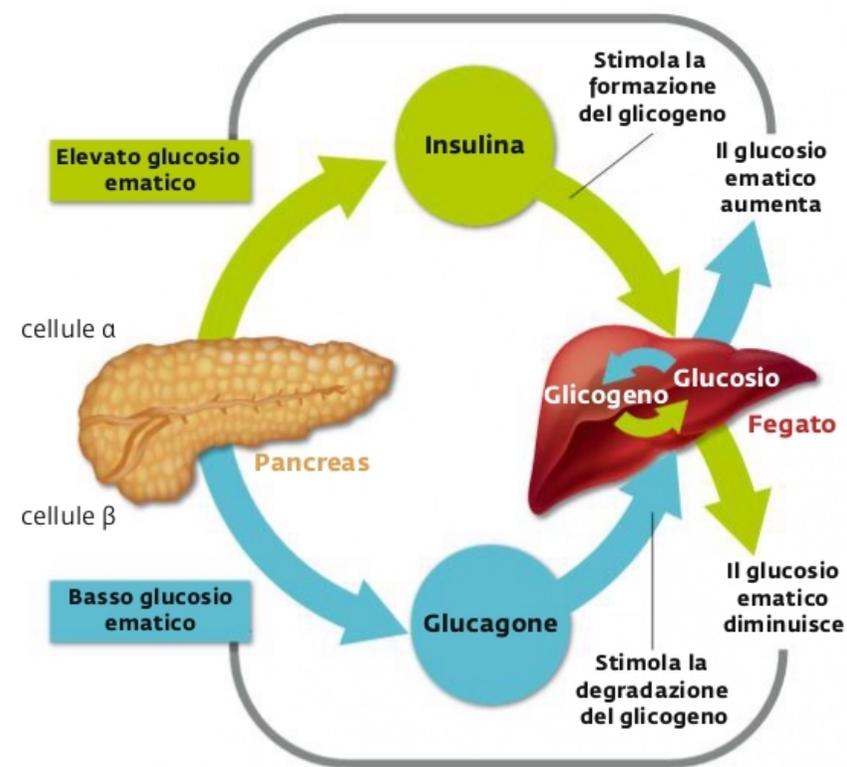
- ❖ **Ruolo:** stimolano la glicogenolisi e la liberazione di glucosio dal fegato.
- ❖ **Effetto sulla glicemia:** **Aumentano** la glicemia.

Cortisolo

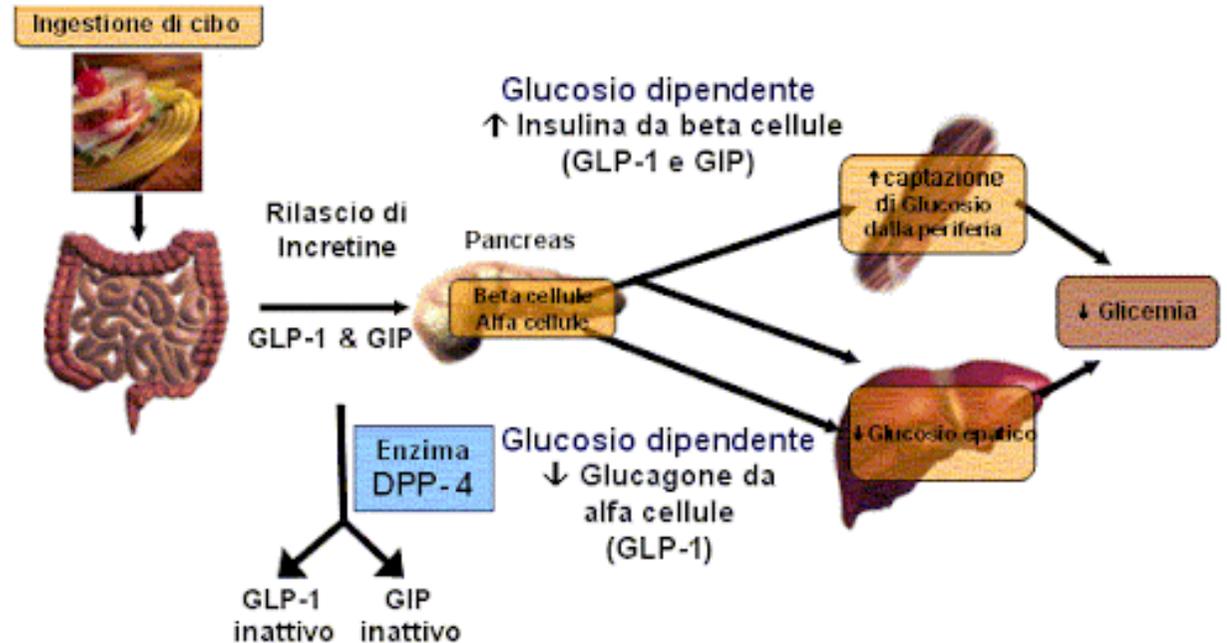
Sede di produzione: **Corticale del surrene.**

- ❖ **Ruolo:** favorisce la gluconeogenesi e la glicogenolisi nel fegato
- ❖ **Effetto sulla glicemia:** **Aumenta** la glicemia.

Ormoni controregolatori



Incretine



- ❖ **Ormoni prodotti dalle cellule del tratto gastrointestinale in risposta all'ingestione di cibo.**

- ❖ Le due principali incretine sono il **GLP-1** (glucagon-like peptide-1) e il **GIP** (glucose-dependent insulinotropic peptide).

Ruolo nel metabolismo del glucosio

- ❖ Svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione del metabolismo del glucosio dopo i pasti.
- ❖ Stimolano la secrezione di insulina in risposta all'aumento dei livelli di glucosio nel sangue dopo l'ingestione di cibo.
- ❖ Inibiscono la secrezione di glucagone, riducendo così la produzione di glucosio dal fegato.
- ❖ Ritardano lo svuotamento dello stomaco, riducendo il picco post-prandiale dei livelli di glucosio nel sangue.

Ruolo nella patogenesi del diabete

- ❖ **Diabete di tipo 2:** ridotta risposta delle cellule β alle incretine => ipersecrezione di glucagone + ridotta secrezione di insulina.
- ❖ **Resistenza alle incretine:** può contribuire allo sviluppo dell'iperglicemia post-prandiale e alla progressione del diabete.
- ❖ **DPP-4 (dipeptidil peptidasi-4):** enzima che degrada rapidamente le incretine, rendendole inattive e limitando la loro efficacia nel regolare il metabolismo del glucosio.
- ❖ **Farmaci inibitori del DPP-4 (gliptine):** strategia terapeutica utilizzata per aumentare i livelli di incretine attive nel corpo, migliorando così la risposta insulinica e riducendo i livelli di glucosio nel sangue.

Fattori coinvolti nel metabolismo del glucosio

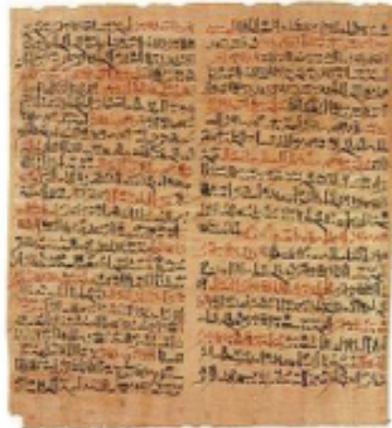
- ❖ **Infiammazione:** istoflogosi può interferire con il metabolismo del glucosio e contribuire alla progressione del diabete. Citochine pro-infiammatorie (TNF- α e l'IL-6), possono ridurre la sensibilità insulinica ed inibire la funzione e la secrezione di insulina da parte delle cellule pancreatiche.
- ❖ **Stress ossidativo:** lo stress ossidativo possono danneggiare le cellule β pancreatiche.
- ❖ **Fattori genetici:** esistono numerosi geni associati all'insorgenza del diabete di tipo 1 (**coinvolti nell'immunità**) e di tipo 2 (**coinvolti nell'omeostasi del glucosio e del metabolismo lipidico**).
- ❖ **Fattori ambientali:** esposizione a sostanze tossiche, stile di vita, dieta ed altri fattori ambientali possono influenzare il metabolismo del glucosio. **Interazione fattori genetici - fattori ambientali:** fondamentale per determinare il rischio di malattia.
- ❖ **Obesità:** fattore di rischio significativo per lo sviluppo del diabete di tipo 2. L'eccesso di tessuto adiposo può promuovere l'infiammazione, la resistenza insulinica e la disfunzione delle cellule pancreatiche.
- ❖ **Sedentarietà:** attività fisica ridotta è associata ad un aumento del rischio di sviluppare il diabete, in parte a causa dei suoi effetti negativi sulla sensibilità insulinica e sul metabolismo del glucosio.
- ❖ **Microbiota intestinale:** microbiota intestinale può influenzare il metabolismo del glucosio.

DIABETE

DIABETE MELLITO

dal verbo greco διαβαίνειν =
"passare attraverso"
...grandi quantità di liquidi

dalla parola latina "mel"
= "miele"



"Papiro di Ebers"
Luxor in Egitto
1550 a.C.



I ricercatori canadesi
Banting (a destra) e Best nel
1922, scoprono l'insulina

DIABETE

- ❖ Identifica alcune malattie caratterizzate da **poliuria** (abbondante produzione di urina) e **olidipsia** (abbondante ingestione di acqua).
- ❖ Condizione cronica caratterizzata da **livelli elevati di glucosio nel sangue** (iperglicemia) causati da una **carenza di insulina**, una **resistenza all'insulina** o **entrambe**.

Alterazione del metabolismo GLUCIDICO che conduce a:

IPERGLICEMIA

e solitamente alla comparsa di **GLUCOSIO nelle urine** (superamento della capacità di trasporto massimo a livello del tubulo renale):

GLICOSURIA

Fisiopatologia

Diabete mellito si manifesta quando:

- **Produzione di insulina non è più sufficiente (Tipo 1)**
- **Tessuti oppongono “resistenza” alla sua azione (Tipo 2)**

Questo crea uno stato di cronica:

IPERGLICEMIA

Classificazione del diabete mellito

Tutte le forme di diabete hanno in comune l'iperglicemia, e la classificazione del diabete è su base patogenetica.

Classificazione eziologica del diabete

I. Diabete mellito di tipo 1

- immuno-mediato
- idiopatico

II. Diabete mellito di tipo 2

III. Altri tipi specifici

- a) *Difetti genetici della funzione β -cellulare*
MODY, DNA mitocondriale
- b) *Difetti genetici dell'azione insulinica*
Leprechaunismo, s. di Rabson-Mendenhall
insulino-resistenza di tipo A
diabete lipoatrofico
- c) *Malattie del pancreas esocrino*
fibrosi cistica
emocromatosi
pancreatecomia
- d) *Endocrinopatie*
sindrome di Cushing
feocromocitoma
ipertiroidismo

- e) *Indotto da farmaci o prodotti chimici*
glucocorticoidi
diazossido, pentamidina
agonisti β -adrenergici
ac nicotinico, tacrolimus
 α -Interferon

f) Infezioni

- rosolia congenita
citomegalovirus

g) Forme non comuni di diabete immuno-mediato

- s. dello 'stiff-man'
anticorpi anti-recettore dell'insulina

h) Altre sindromi genetiche associate talora a diabete

- s. di Wolfram
s. Di Down
s di Klinefelter
s di Prader-Willi
s. di Bardet-Bield

IV. Diabete gestazionale

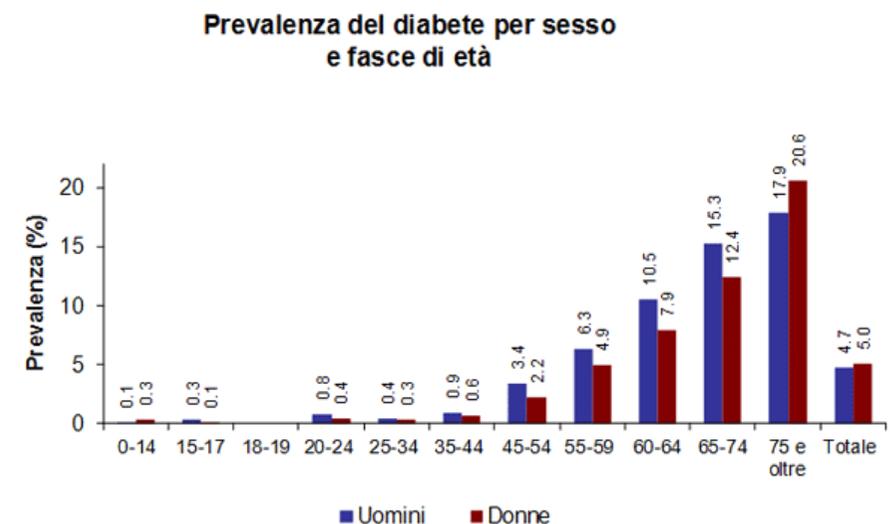
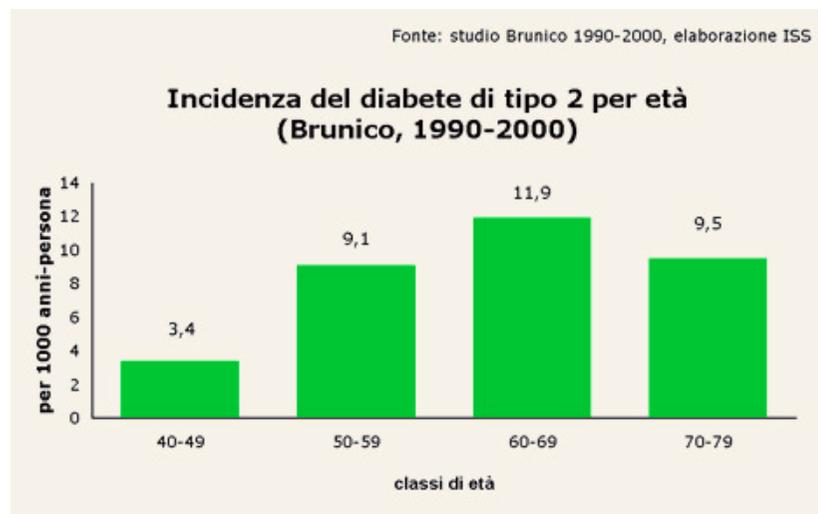
EPIDEMIOLOGIA

Italia

- ❖ **Prevalenza – 2020:** ~6%, coinvolgendo oltre 3,5 milioni di persone.
- ❖ **Età:** ~5% della popolazione adulta di 18-69 anni riferisce una diagnosi di diabete, con una percentuale che sale al 20% negli ultra 65enni.
- ❖ **Geografia:** le regioni settentrionali presentano una prevalenza media inferiore rispetto a quelle meridionali e insulari.
- ❖ **Genere:** è più comune tra gli **uomini** rispetto alle donne e nelle fasce socio-economiche svantaggiate.

Mondo

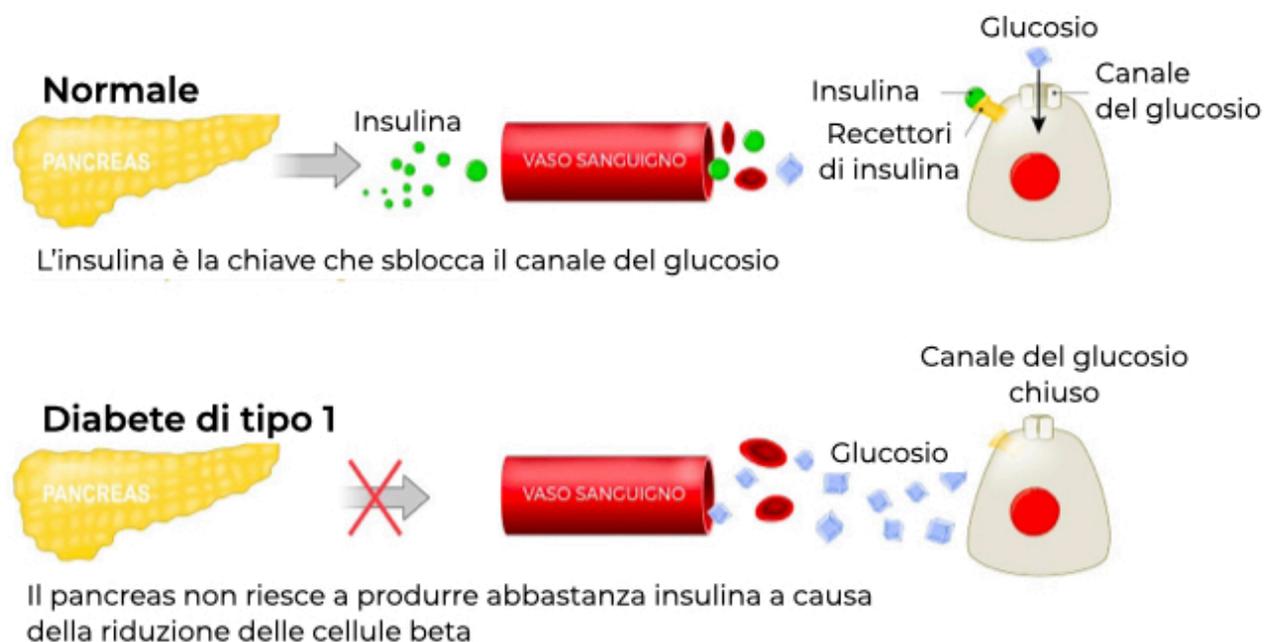
- ❖ Nel **2019:** il diabete è stata la nona causa di morte nel mondo, con 1,5 milioni di decessi.
- ❖ Circa il 60% delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori è attribuibile al diabete.
- ❖ Nel **2021:** oltre 536 milioni di persone tra 20 e 79 anni nel mondo sono affette da diabete.
- ❖ Previsioni indicano un aumento significativo dei casi di diabete nei prossimi decenni.



Diabete Tipo 1 (T1DM)

- ❖ **Frequenza:** ~ 10% delle persone con diabete. In genere, insorge nell'infanzia o nell'adolescenza.
- ❖ **Caratteristiche:** pancreas non produce insulina a causa della distruzione delle cellule β che producono questo ormone. Velocità di distruzione delle β -cellule è variabile, con insorgenza rapida in alcuni casi, soprattutto nei bambini e negli adolescenti, e più lenta negli adulti (LADA: Late Autoimmune Diabetes in Adults).
- ❖ **Eziologia:** **autoimmunità**. Fattori ambientali (dieta) e genetici possono contribuire alla predisposizione alla malattia. Durante una risposta immunitaria ad agenti infettivi, si verifica anche una reazione contro le β cellule del pancreas.
- ❖ **Agenti scatenanti:** tra i possibili agenti scatenanti la risposta immunitaria sono stati proposti i **virus della parotite; CMV; virus Coxackie B; virus dell'encefalomiocardite (EMCV)**.
- ❖ **Autoanticorpi:** sono presenti autoanticorpi diretti contro antigeni delle cellule produttrici di insulina, come **ICA, IAA, GAD, IA-2, IA-2 β** .

DIABETE MELLITO DI TIPO 1



Sintomatologia e complicanze

- ❖ **Esordio:** spesso acuto.
- ❖ **Sintomi comuni:** poliuria (eccessiva produzione di urine), polidipsia (bisogno irrefrenabile di bere) e polifagia (bisogno irrefrenabile di mangiare).
- ❖ **Altri sintomi:** mancanza di energia, improvvisa perdita di peso e offuscamento della vista sono sintomi frequenti.
- ❖ **Alterazioni metaboliche:** oltre al metabolismo degli zuccheri, il diabete tipo 1 influisce anche sul metabolismo delle proteine e dei grassi.

- ❖ **Complicanze microvascolari:** danneggia il sistema vascolare, causando neuropatia diabetica, cattiva circolazione nelle estremità e piede diabetico, insufficienza renale (nefropatia diabetica) e retinopatia diabetica.

- ❖ **Coinvolgimento autoimmune:** i pazienti con diabete tipo 1 possono soffrire anche di altre malattie autoimmuni come tiroidite autoimmune, celiachia e gastrite cronica autoimmune.

SINTOMI DEL DIABETE



Minzione Frequente



Perdita di Peso
Inspiegabile



Stanchezza Estrema



Senso di Sete Intensa



Guarigione lenta
delle ferite



Formicolio o intorpidimento
di piedi e mani



Visione Offuscata



Disfunzioni Sexuali



Fame Intensa

Diagnosi T1DM

1. Sintomi:

- **Poliuria:** Aumento della frequenza della minzione.
- **Polidipsia:** Aumento della sete.
- **Polifagia:** Aumento dell'appetito.
- **Perdita di peso inspiegata:** Dimagrimento senza un apparente motivo.
- **Stanchezza cronica:** Fatica persistente.
- **Alito acetoneo:** Odore fruttato dell'alito.

2. Esami del sangue:

- **Glicemia:** Misurazione del livello di glucosio nel sangue.
- **Emoglobina glicata (HbA1c):** Valutazione del controllo glicemico medio negli ultimi 3 mesi.
- **Autoanticorpi:** Ricerca di anticorpi contro le cellule beta del pancreas (ICA, IAA, GADA, IA2A, ZnT8A) *.

3. Esami delle urine:

- **Glicosuria:** Presenza di glucosio nelle urine.
- **Chetonuria:** Presenza di chetoni nelle urine.

Criteri diagnostici:

- **Glicemia a digiuno:** ≥ 126 mg/dL
- **Test di tolleranza al glucosio (TTG) o test dell'indice glicemico:** ≥ 200 mg/dL con sintomi
- **HbA1c:** $\geq 6,5\%$

*<http://www.medicalsystems.it/didattica/diagnostica-autoanticorpale-del-diabete-mellito-di-tipo-1/>

- Anticorpi anti-citoplasma delle cellule dell'insula pancreatica (ICA)
- Anticorpi anti-insulina (IAA)
- Anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA, o GAD, o GAD65)
- Anticorpi anti-tirosina-fosfatasi (IA2A)
- Anticorpi anti-trasportatore di zinco 8 (ZnT8A)

Diagnosi: HbA1c

Per valutare la gravità e la gestione del diabete, si misurano i livelli di emoglobina glicata (**HbA1c**).

HbA1c e glucosio monitoring sono complementari fornendo informazioni su aspetti diversi del controllo glicemico

Glucosio monitoring

- Informa il paziente del livello di glucosio in ogni momento (es quando paziente è in ipoglicemia)
- Informa paziente e dottore del pattern glicemico nelle passate 24h
- Guida il come e il quando intervenire su stile di vita e terapia ipoglicemica

HbA1c monitoring

- Riflette media glicemia delle precedenti 6-8 settimane
- Riflette gli effetti di un intervento ipoglicemizzante
- Fornisce una misura utilizzabile per minimizzare sul lungo periodo micro e macro complicazioni vascolari

1. Valutazione del controllo glicemico

a. Emoglobina glicata (HbA_{1c})

L'HbA_{1c} riflette la glicemia media degli ultimi 2-3 mesi. Può essere utile convertire il valore di HbA_{1c} in un equivalente di glicemia media per migliorare la comprensione e l'interpretazione del risultato stesso dell'HbA_{1c} (Tabella 7).

Tabella 7

Correlazione tra livelli di HbA_{1c} e glicemia plasmatica media basati sullo studio ADAG (A1C-Derived Average Glucose)

HbA _{1c} (%)	GLICEMIA PLASMATICA MEDIA
6	126 mg/dl
7	154 mg/dl
8	183 mg/dl
9	212 mg/dl
10	240 mg/dl
11	269 mg/dl
12	298 mg/dl

RACCOMANDAZIONI

- Il dosaggio dell'HbA_{1c} deve essere effettuato almeno 2 volte l'anno in ogni diabetico, anche se il controllo glicemico è stabilmente nell'obiettivo terapeutico. Considerare frequenze più elevate, ogni 2-3 mesi, nei pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo.

Terapia

- ❖ **Obiettivo della terapia:** stabilizzare la glicemia.
- **Glicemia a digiuno e pre-prandiale** = 70 e 130 mg/dl
- **Glicemia post-prandiale** \leq 180 mg/dl
- **HbA1c** \leq 7 %

❖ **TERAPIA:** **insulina** associata a un programma nutrizionale e di attività fisica individuale.

- ❖ **Alimentazione:** dovrebbe essere varia ed equilibrata, seguendo le raccomandazioni nutrizionali (https://cutt.ly/Alimentazione_Diabete).
- ❖ **Attività fisica:** diabetici di tipo 1 possono svolgere attività fisica al pari di tutti gli altri, ma devono avere l'accortezza di assumere le giuste quantità di zuccheri, prima e durante l'esercizio, in modo da non incorrere in pericolose ipoglicemie

- **Misurazione della glicemia:** almeno 4 volte/giorno.
- **Iniezione sottocutanea di insulina**
- **Microinfusori:** computer con cartuccia di insulina, programmato per rilasciare, tramite un piccolo tubicino inserito nel sottocute, poche unità alla volta durante le 24 ore ed una quantità superiore al momento dei pasti.
- **Micropump rimovibili senza tubicino/catetere:** consentono erogazione di insulina continua e automatica, con la massima aderenza al fabbisogno di base del paziente.

FORME DI DIABETE ►	Diabete tipo 1 (autoimmune)	Diabete tipo 2 (metabolica)
▼ ATTIVITÀ FISICA		
OBIETTIVO	Stabilizzare la glicemia (se corretta)	Abbassare la glicemia
ORARIO DELL'ALLENAMENTO	Lontano dalla somministrazione dell'insulina ma con insulina circolante/attiva	In prossimità del pasto per ridurre l'eventuale iperglicemia post-prandiale
COMPOSIZIONE ALLENAMENTO	Iniziare con attività più statiche e di forza seguite da fase aerobica (in base alla glicemia rilevata)	Alternare fasi aerobiche e anaerobiche/forza
MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA	Monitorare sempre la glicemia durante l'allenamento per scongiurare variazioni impreviste e la frequenza cardiaca per valutare lo sforzo	Monitorare la glicemia pre e post allenamento per verificare l'effetto dell'attività fisica; utilizzare un cardiofrequenzimetro per valutare lo sforzo
DURATA	30-60 minuti	Almeno 30 minuti
FREQUENZA	3-4 volte a settimana	Almeno 3 volte a settimana, preferibilmente tutti i giorni

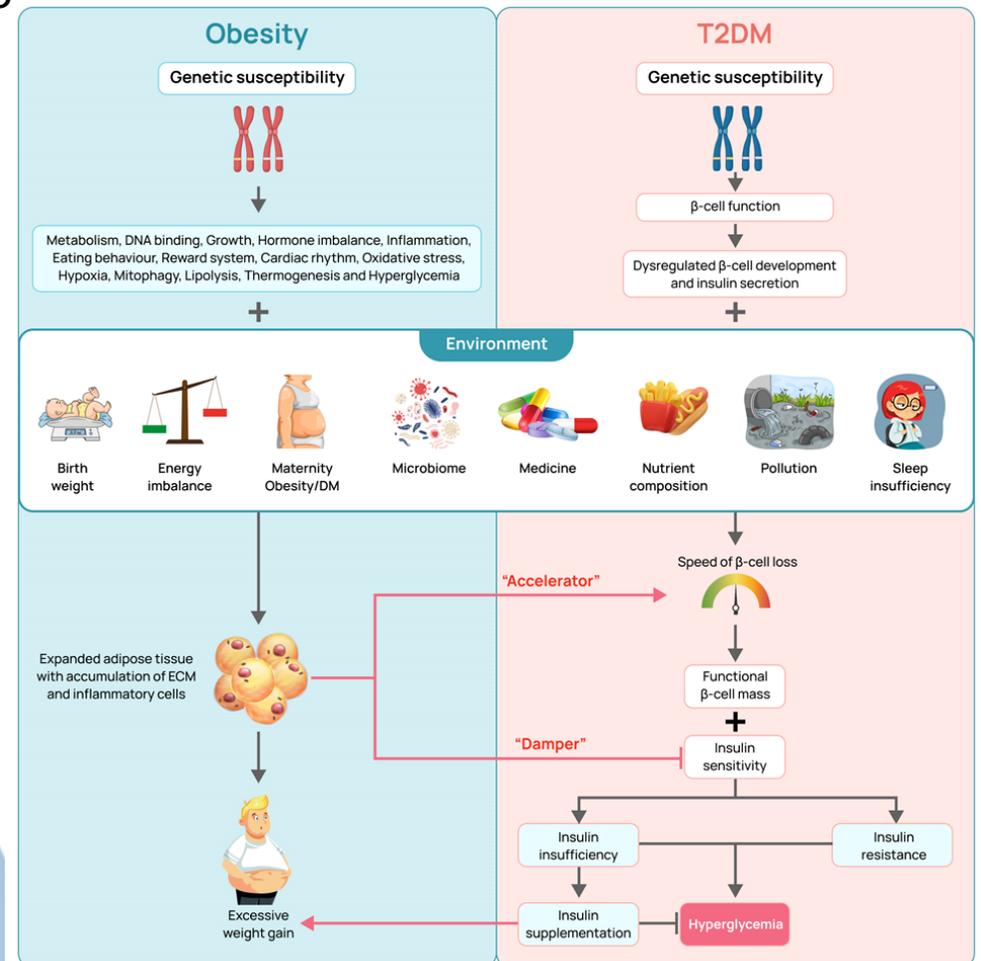
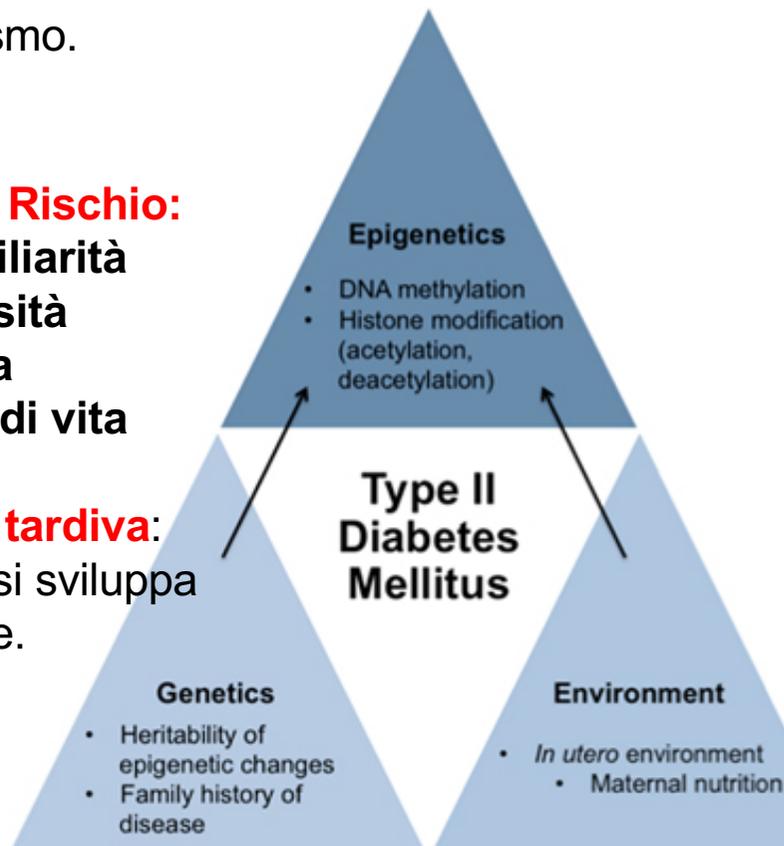
Diabete Tipo 2 (T2DM)

- ❖ **Frequenza:** ~ 90% delle persone con diabete. In genere, si manifesta generalmente >40 anni.
- ❖ **Eziologia:** IGNOTA. Multifattoriale. **Attenzione!** 5-10% diagnosticati come tipo 2 hanno una forma autoimmune a lenta evoluzione verso insulino-dipendenza (LADA, Latent autoimmune diabetes in adult).
- ❖ **Caratteristiche:** i tessuti periferici sono poco sensibili all'insulina (insulino-resistenza) e ciò provoca un minore assorbimento del glucosio. Le cellule β all'inizio rispondono all'aumentata richiesta producendo più insulina, tuttavia col tempo la loro funzionalità si deteriora e la secrezione di insulina risulta insufficiente alle necessità dell'organismo.

❖ Fattori di Rischio:

- Familiarità
- Obesità
- Dieta
- Stili di vita

- ❖ **Diagnosi tardiva:** iperglicemia si sviluppa gradualmente.



Diagnosi T2DM

1. Sintomi:

- **Poliuria:** Aumento della frequenza della minzione.
- **Polidipsia:** Aumento della sete.
- **Polifagia:** Aumento dell'appetito.
- **Perdita di peso inspiegata:** rara.
- **Stanchezza cronica:** Fatica persistente.

2. Esami del sangue:

- **Glicemia:** Misurazione del livello di glucosio nel sangue.
- **Emoglobina glicata (HbA1c):** Valutazione del controllo glicemico medio negli ultimi 3 mesi.

3. Esami delle urine:

- **Glicosuria:** Presenza di glucosio nelle urine.
- **Chetonuria:** Presenza di chetoni nelle urine.

Criteri diagnostici:

- **Glicemia a digiuno: ≥ 126 mg/dL**
- **Test di tolleranza al glucosio (TTG) o test dell'indice glicemico: ≥ 200 mg/dL con sintomi**
- **HbA1c: $\geq 6,5\%$**

Terapia

- ❖ **Obiettivo della terapia:** abbassare la glicemia
- **Glicemia a digiuno e pre-prandiale** = 70 e 130 mg/dl
- **Glicemia post-prandiale** \leq 180 mg/dl
- **HbA1c** \leq 7 %

1. Terapia farmacologica:

- ❖ **Metformina:** farmaco di prima linea che migliora l'efficienza dell'insulina e riduce la produzione di glucosio nel fegato (AMPK).
- ❖ **Sulfoniluree:** stimolano il pancreas a produrre più insulina (canali ATP-dipendenti del potassio, KATP).
- ❖ **Inibitori del SGLT2 (co-trasportatore sodio-glucosio tipo 2):** riducono il riassorbimento del glucosio nei reni, aumentando l'escrezione di zuccheri attraverso l'urina.
- ❖ **Incretinomimetici:** aumentano la secrezione di insulina e riducono la produzione di glucagone (recettori dei glucagon-like peptide-1, GLP-1, e sui recettori del peptide insulinotropico dipendente dal glucosio, GIP).
- ❖ **Analoghi GLP-1:** stimolano la produzione di insulina e sopprime l'appetito (recettori del GLP-1).
- ❖ **Tiazolidinedioni:** aumentano la sensibilità dei tessuti all'insulina (agonisti del recettore peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ)).

2. Insulina:

- ❖ Quando altre terapie non sono sufficienti a controllare il diabete, può essere necessaria l'insulina.

3. Cambiamenti dello stile di vita:

- ❖ Dieta equilibrata e moderata in calorie, bassa in zuccheri e carboidrati raffinati.
- ❖ Attività fisica regolare per migliorare l'uso del glucosio e la sensibilità all'insulina.
- ❖ Perdita di peso in caso di sovrappeso o obesità.

Differenze tra T1DM e T2DM

Caratteristiche	Diabete di tipo 1	Diabete di tipo 2
INCIDENZA	~ 10% diabetici	~ 90% diabetici
ETÀ DELL'ESORDIO	In genere prima dei 30 anni (picchi in età prescolare e pubertà/adolescenza)	In genere dopo i 40 anni
FATTORI DI RISCHIO	Non noti	Familiarità/predisposizione, obesità, vita sedentaria, dieta sbilanciata, ipertensione, dislipidemie
SINTOMI	Esordio rapido, brusco Sempre presenti e spesso eclatanti	Esordio lento Spesso assenti o modesti
TENDENZA ALLA CHETOSI	Presente	Assente
PESO CORPOREO	Generalmente normale	Generalmente presenza di sovrappeso o obesità
COMPARSA DI COMPLICANZE CRONICHE	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso già presenti al momento della diagnosi
INSULINA CIRCOLANTE	Ridotta o Assente	Tendente all'aumento
AUTOIMMUNITA'	Presente	Assente
SCREENING PER DIAGNOSI PRECOCE	Ricerca di autoanticorpi	Glicemia a digiuno Glicemia dopo prova da carico
TERAPIA	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, esercizio fisico, farmaci orali. Insulina solo nei casi di insuccesso dei precedenti e in diabete più avanzato.

Meccanismi coinvolti nella genesi dei sintomi

POLIURIA & POLIDIPSIA

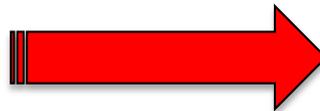
IPERGLICEMIA
(> 180 mg / 100 ml)



Concentrazione di glucosio nel sangue può superare la T_m (massima capacità di trasporto) del tubulo renale



GLICOSURIA



POLIURIA

diuresi osmotica, enuresi notturna

POLIDIPSIA

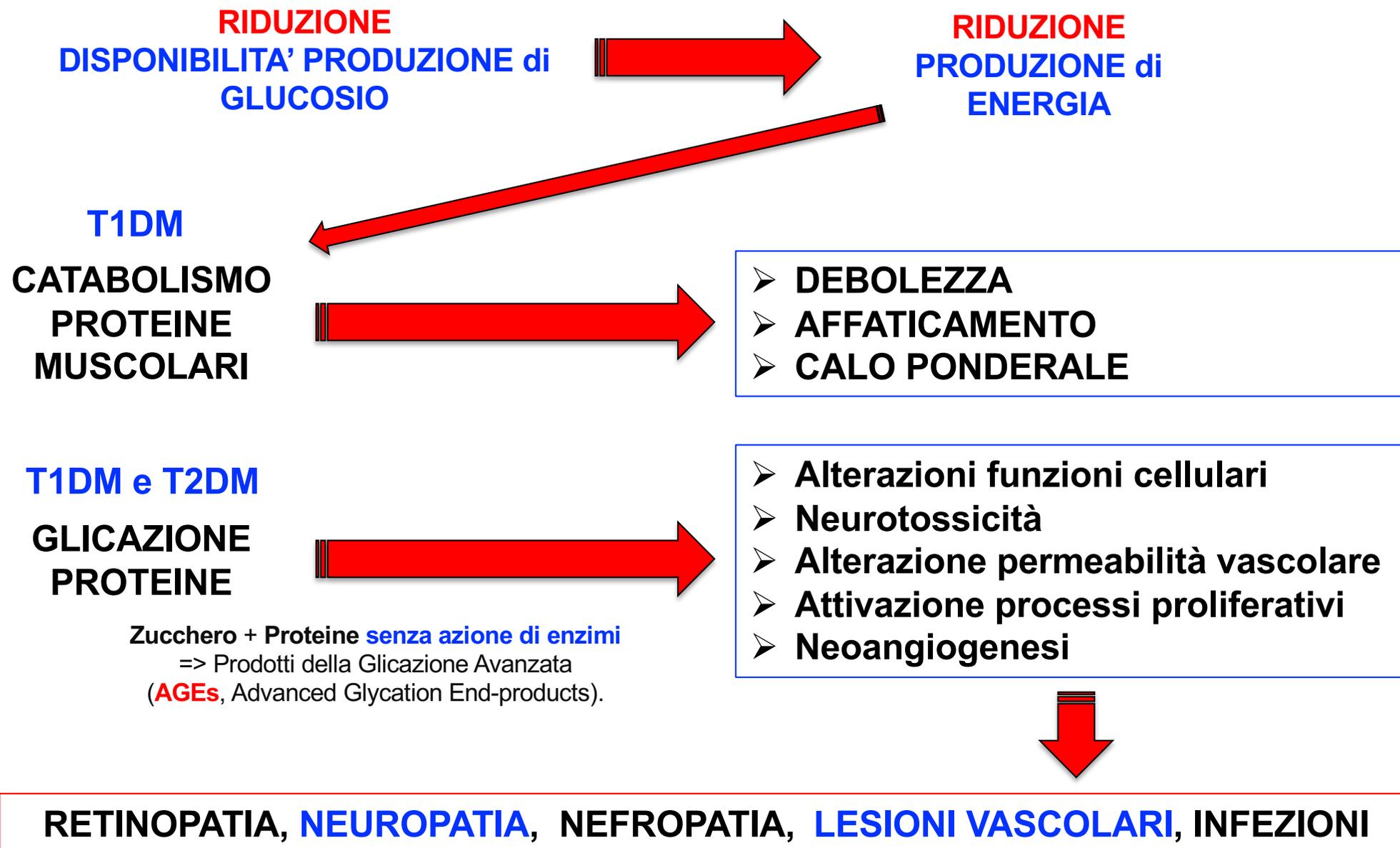


Osmolalità del sangue aumentata

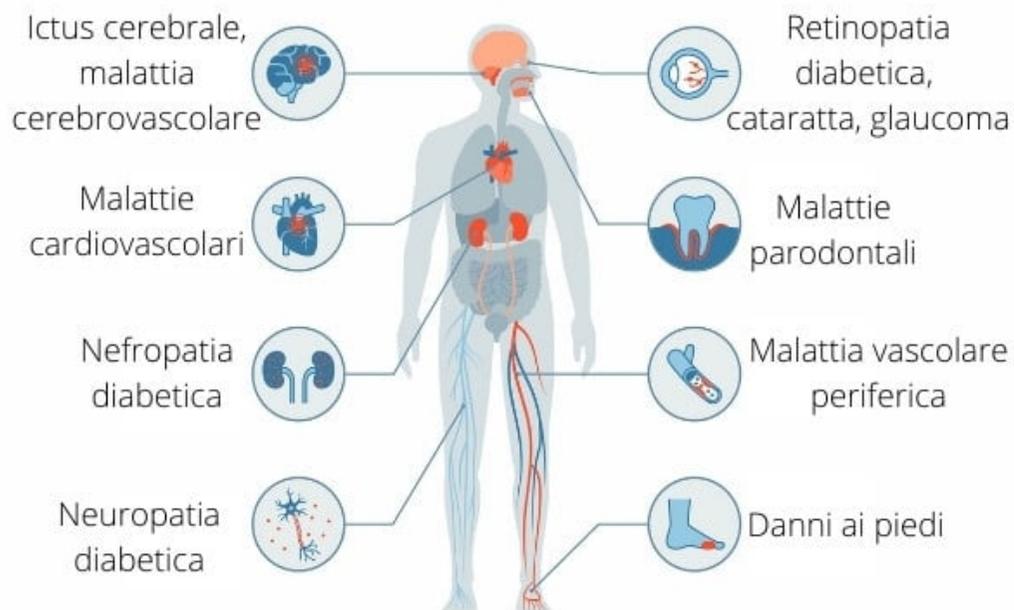
➤ Effetto osmotico

Deplezione di acqua intracellulare

Meccanismi coinvolti nella genesi dei sintomi



Complicanze a lungo termine del diabete



dove.comemicuro.it

<https://www.micuro.it/enciclopedia/malattie/diabete-mellito-tipo-2>

LE COMPLICANZE PIÙ FREQUENTI DEL DIABETE



12.2% della popolazione diabetica sviluppa **problemi ai reni**



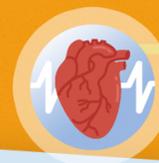
6.4% alla retina



14.4% sviluppa **complicanze a livello coronarico**



3.9% sviluppa **problemi a livello cerebrovascolare**



2.5% soffre di **insufficienza cardiaca a causa del diabete**

Fonte: IDF Diabetes Atlas



www.iss.it



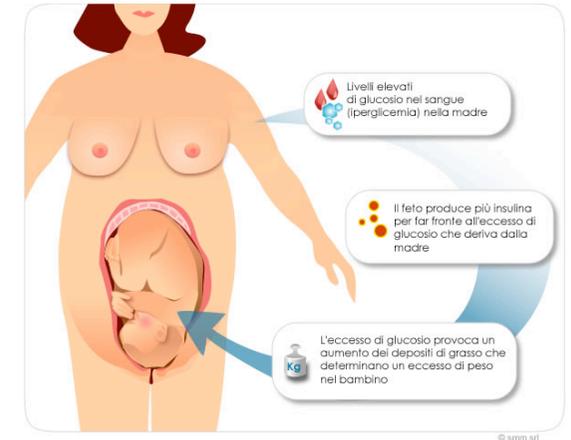
Meccanismi alla base delle complicanze del diabete

- ❖ **AGEs (Advanced Glycation End Products):** possono danneggiare le strutture proteiche e i vasi sanguigni, contribuendo a complicanze come retinopatia, neuropatia, nefropatia e lesioni vascolari.
- ❖ **Iperglicemia tossica:** livelli elevati e cronici di glucosio nel sangue possono danneggiare direttamente le cellule ed i tessuti del corpo.
- ❖ **Infiammazione cronica:** tratto comune nelle persone con diabete. Può danneggiare i vasi sanguigni e aumentare il rischio di aterosclerosi e malattie cardiovascolari. Inoltre, può contribuire alla progressione della retinopatia, della neuropatia e della nefropatia diabetica.
- ❖ **Ossidazione cellulare:** iperproduzione di ROS e l'insufficiente capacità antiossidante possono portare a uno stato di stress ossidativo nelle cellule e nei tessuti, danneggiando le membrane cellulari, le proteine e il DNA. Questo può contribuire alle complicanze del diabete.
- ❖ **Alterazioni nel metabolismo dei lipidi e dei lipoproteine:** diabete può influenzare il metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine, portando a un aumento dei livelli di lipidi nel sangue e alla formazione di placche aterosclerotiche, che aumentano il rischio di malattie cardiovascolari.

Altri tipi di Diabete (solo alcuni!)

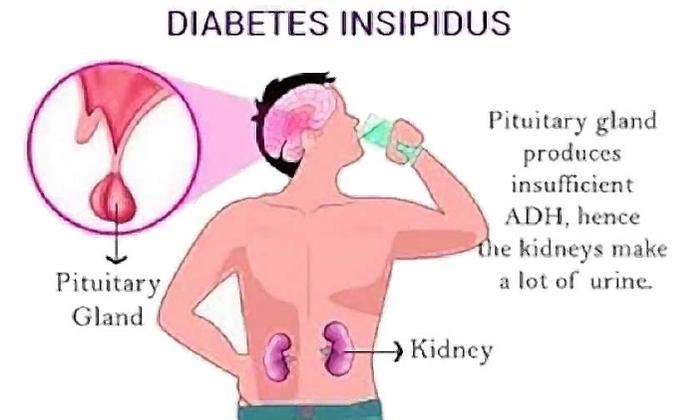
Diabete gestazionale

- ❖ Si verifica durante la gravidanza (~4% delle gravidanze), solitamente intorno alla ventesima settimana di gestazione.
- ❖ **Cause:** incapacità temporanea del corpo della madre di produrre abbastanza insulina per soddisfare le esigenze aumentate durante la gravidanza.
- ❖ Può aumentare il rischio di complicazioni sia per la madre che per il bambino, ma spesso si risolve dopo il parto.



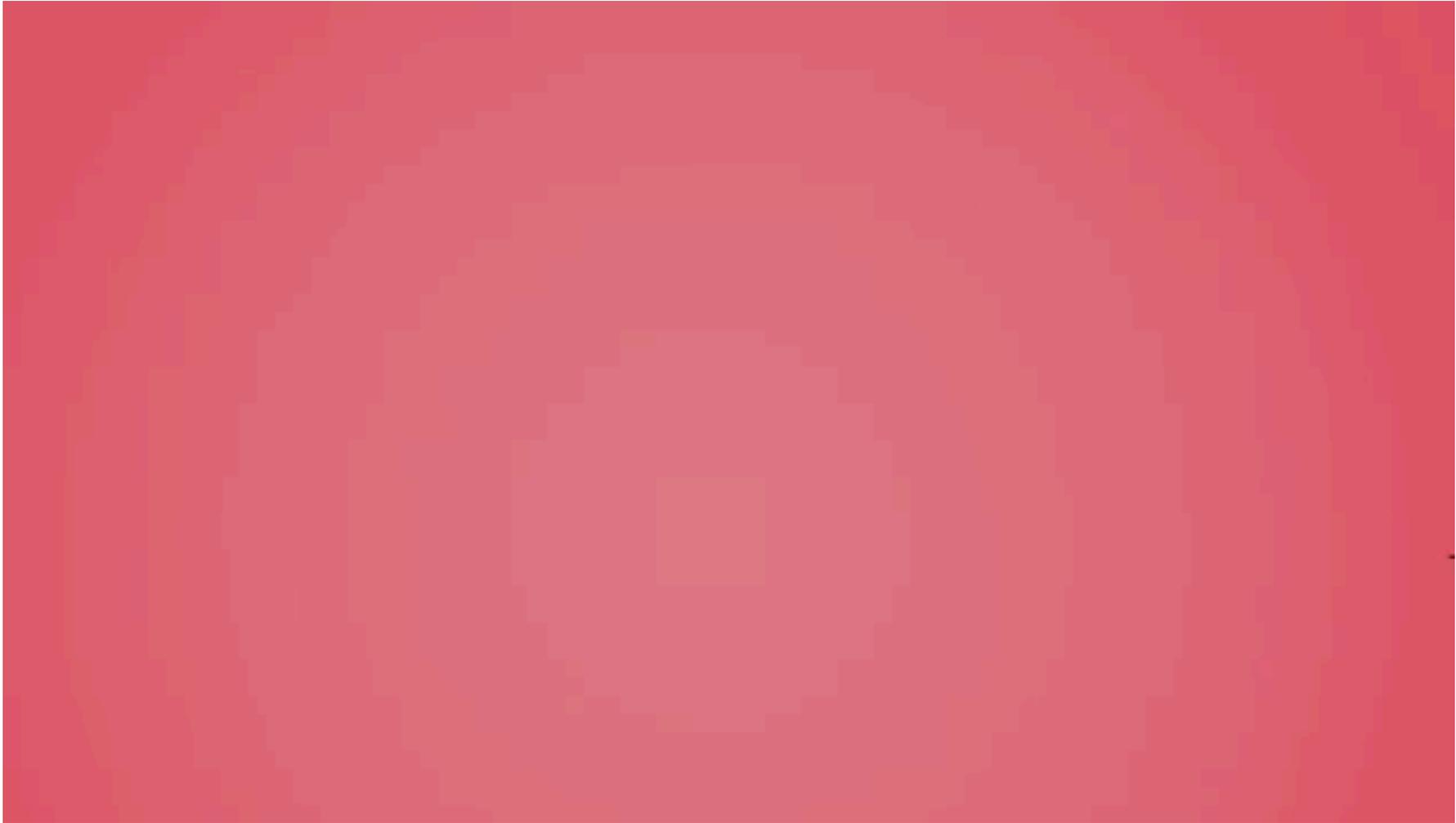
Diabete insipido:

- ❖ **Cause:** insufficiente produzione o azione dell'ormone antidiuretico / vasopressina (ADH), o dalla sua incapacità di funzionare correttamente. L'ADH è responsabile del controllo della quantità di acqua assorbita dai reni, influenzando così la quantità di urina prodotta.
- ❖ **Sintomi:** poliuria, polidipsia, eccessiva perdita di liquidi e disidratazione. Poiché il diabete insipido non coinvolge l'accumulo di zuccheri nel sangue, i sintomi non includono la presenza di zuccheri nelle urine o nella circolazione.
- ❖ **Trattamento:** dipende dalla causa sottostante della condizione. Carezza di ADH: analogo sintetico dell'ormone (desmopressina) per sostituire il deficit.



Diabete in video - 1

https://youtu.be/mlwl8zRsBrs?si=McDy9PpFXYQ_nllf



Diabete in video - 2

<https://youtu.be/aPpkHK75HGA?si=mp7x4sgCekbLONCI>

