

35. Obesità e diabete mellito

I edizione



(vale per tutto il capitolo)

35. Obesità e diabete mellito.....	1	35.2.2. Dislipidemia.....	16
35.1. OBESITÀ.....	3	35.2.3. Disfunzioni riproduttive.....	17
35.1.1. Indice di massa corporea (body mass index BMI).....	3	35.2.4. Complicanze cardiovascolari.....	17
35.1.2. Distribuzione regionale delle masse adipose.....	4	35.2.5. Ulteriori possibili complicanze.....	17
35.1.3. Omeostasi del peso corporeo.....	5	35.3. LA RESISTENZA ALL'INSULINA E LA SINDROME METABOLICA.....	18
35.1.4. Il cervello ed il controllo omeostatico del peso corporeo.....	6	35.3.1. Aspetti principali.....	18
35.1.5. Leptina adipocitaria e regolazione della massa di tessuto adiposo.....	7	35.3.2. Fisiopatologia della sindrome metabolica.....	19
35.1.6. Risposte biologiche alla leptina.....	8	35.3.3. Mediatori della sindrome metabolica.....	20
35.1.7. Endo-cannabinoidi.....	9	35.4. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO.....	21
35.1.8. Ormoni gastro-enterici.....	9	35.4.1. I due tipi di diabete primitivo.....	22
35.1.9. La spesa energetica dipende da diversi fattori.....	10	35.5. PATOGENESI DEL DIABETE PRIMITIVO.....	23
35.1.10. Obesità: patogenesi.....	11	35.5.1. Metabolismo normale dell'insulina.....	23
35.1.11. Complicazioni cliniche dell'obesità.....	13	35.5.2. Effetti metabolici dell'insulina.....	24
35.1.12. Correlazioni cliniche.....	14	35.5.3. Recettori cellulari per il glucosio ed azione insulinica.....	24
35.1.13. Gli adipociti come organo endocrino.....	15	35.5.4. Intolleranza al glucosio.....	25
35.2. COMPLICANZE MULTI-SISTEMICHE DELL'OBESITÀ.....	16	35.5.5. Patogenesi del diabete mellito di tipo I.....	26
35.2.1. Complicanze endocrine.....	16	35.5.6. Distruzione delle cellule β del pancreas.....	27

35.6. PATOGENESI DEL DIABETE MELLITO DI TIPO II (NON INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS, NIDDM).....	29	del diabete.....	35
35.6.1. Patogenesi molecolare.....	29	35.7.3. Iperglicemia intra-cellulare: alterazione del metabolismo degli alcali polioidrossilici.....	36
35.6.2. Alterazioni metaboliche caratterizzanti il diabete di tipo II.....	31	35.7.4. Morfologia del diabete mellito e delle sue complicanze tardive.....	37
35.6.3. Alterazione della secrezione insulinica.....	31	35.7.5. Sistema vascolare.....	39
35.6.4. Insulino-resistenza.....	32	35.7.6. Nefropatia diabetica.....	41
35.6.5. Obesità.....	33	35.7.7. Complicazioni oculari.....	41
35.6.6. Amilina.....	33	35.7.8. Neuropatia diabetica.....	41
35.7. PATOGENESI DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE.....	34	35.7.9. Correlazioni cliniche.....	42
35.7.1. Glicosilazione non enzimatica.....	34	35.8. ESITO DA DIABETE.....	43
35.7.2. Prodotti della glicosilazione non enzimatica e patogenesi delle complicanze		35.8.1. Prospettive.....	43
		35.9. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	44

35.1. Obesità

Definizione di obesità

Si definisce obesità un eccesso di tessuto adiposo rispetto alla massa corporea magra

35.1.1. INDICE DI MASSA CORPOREA (**BODY MASS INDEX BMI**)

Tabella 35.1: Rapporto tra BMI (body mass index, indice di massa corporea) e obesità

$$\text{BMI} = [\text{peso (kg)}] : A [\text{altezza (m)}]^2$$

BMI	classificazione
> 18.5	sottopeso
18.6-24.9	normale
25.0-29.9	sovrappeso
30.0-40.0	obeso
> 40.1	grande obeso (patologico)

- ☞ Benché accurata questa classificazione non tiene conto della differenza tra massa magra e massa grassa:
- es.: un individuo anziano con ridotta massa muscolare in presenza di un normale BMI, potrebbe comunque avere tessuto adiposo in eccesso

35.1.2. DISTRIBUZIONE REGIONALE DELLE MASSE ADIPOSE

- ☞ La distribuzione regionale della massa adiposa è correlata al rischio di conseguenze patologiche dell'obesità
- Masse adipose in differenti parti del corpo esercitano funzioni fisiologiche differenti:
- metabolismo energetico
 - secrezione di proteine circolanti
 - secrezione di metaboliti
 - protezione fisica di organi
 - morfologia esterna

- ☞ L'**obesità addominale** (o adiposità centrale o adiposità viscerale addominale "a forma di mela") comporta un aumentato rischio di:
- diabete
 - ipertensione
 - cardiopatia
 - aumentata incidenza di alcune neoplasie maligne
- rispetto ai soggetti con **obesità gluteo-femorale** "a pera"

Figura 35.1. Obesità viscerale-addominale (a forma di mela) e obesità gluteo-femorale (a forma di pera)

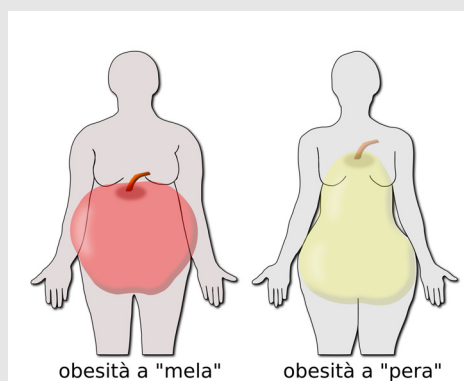


Tabella 35.2: i parametri del rischio da obesità addominale

parametro	uomo	donna
circonferenza addominale	> 102 cm	> 88 cm
rapp. circonferenza addominale/circonferenza anche	< 0.9	> 0.85

35.1.3. OMEOSTASI DEL PESO CORPOREO

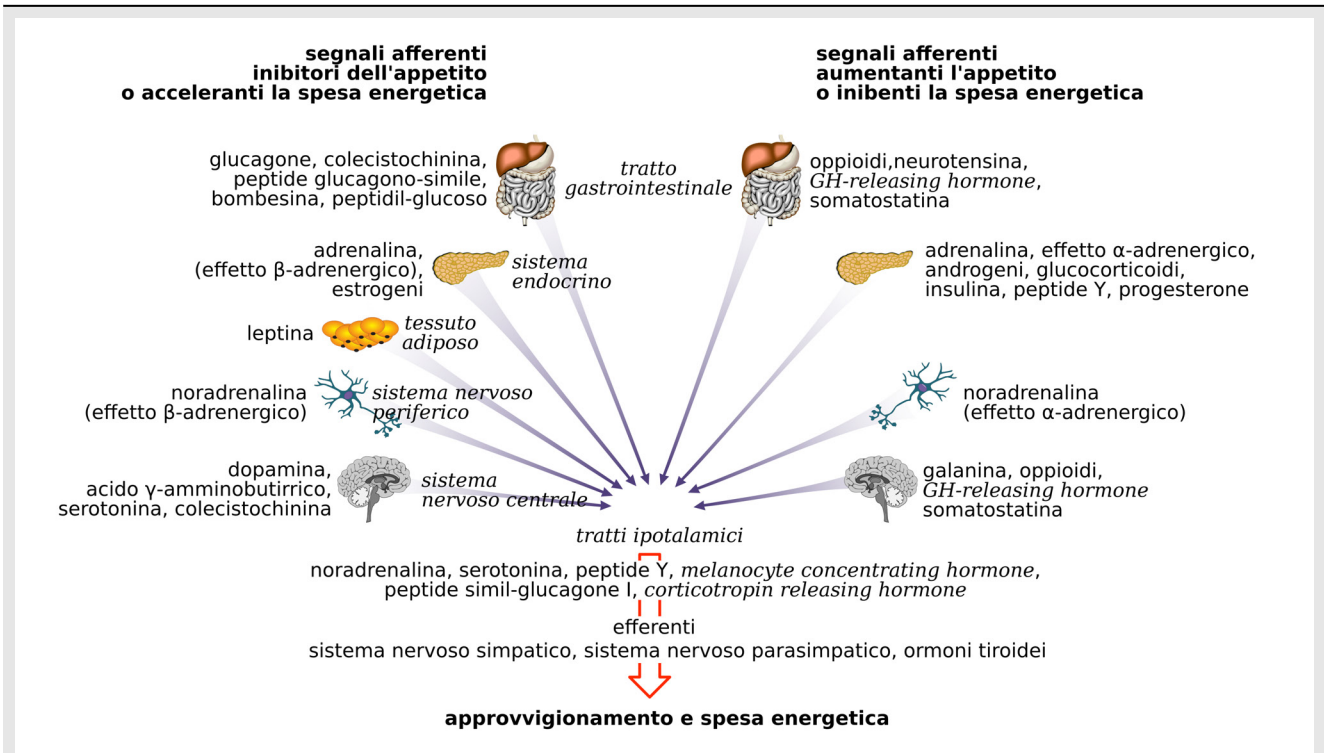


Figura 35.2. Mediatori chimici del bilancio energetico

35.1.4. IL CERVELLO ED IL CONTROLLO OMEOSTATICO DEL PESO CORPOREO

Figura 35.3. Leptina: regolazione del tessuto adiposo: la leptina

Da: Friedman (1998), ridisegnato

Qualunque sia la genesi dell'obesità il meccanismo imprescindibile è quello dell'assunzione di una quantità di calorie superiore a quelle consumate

Lo sbilanciamento tra calorie assunte e calorie consumate anche se lieve può condurre negli anni ad un significativo aumento di peso

- es.: 8 calorie in eccesso al giorno per 30 anni conducono ad un aumento di 10 kg

Il cervello riceve i segnali ormonali e neuronali dalla periferia su

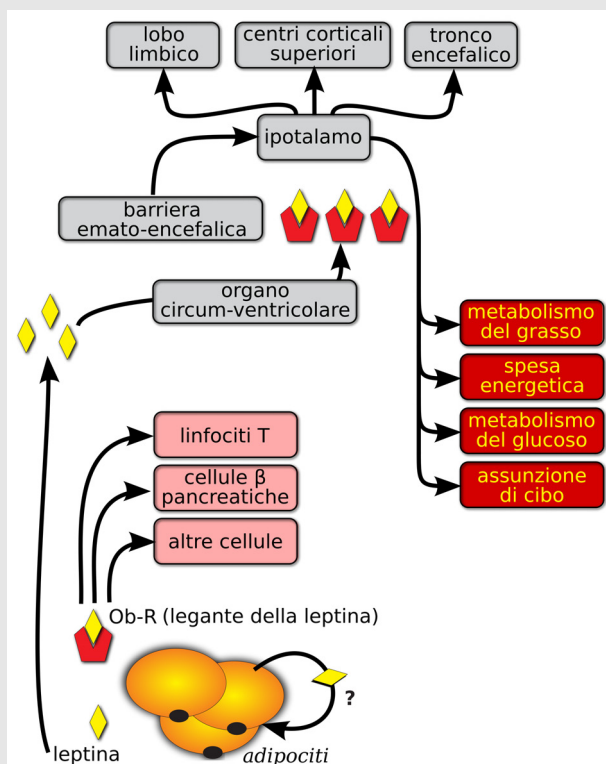
- deficit o surplus di cibo
- il tasso di consumo delle riserve energetiche

Il cervello risponde modulando:

- modelli comportamentali
- sistema endocrino
- sistema nervoso autonomo

cercando di mantenere l'omeostasi energetica

Il principale sistema ormonale coinvolto è rappresentato dalla leptina prodotta dal tessuto adiposo e dai suoi recettori



35.1.5. LEPTINA ADIPOCITARIA E REGOLAZIONE DELLA MASSA DI TESSUTO ADIPOSO

Il clonaggio del gene *ob* e la caratterizzazione del suo prodotto genico, la leptina, indicano che il contenuto in grasso del corpo sono sotto controllo omeostatico

I dati disponibili indicano che la leptina è il segnale afferente in un *loop a feed back* negativo che mantiene il livello della massa adiposa costante

La leptina viene secreta dagli adipociti sia come una proteina da 16 kDa sia legata ad una forma solubile del suo recettore (Ob-R)

Il livello di leptina è correlato positivamente con le variazioni del grasso corporeo

- un incremento nel livello di leptina provoca un bilancio energetico negativo: spesa energetica > apporto calorico con la dieta
- un decremento nel livello di leptina provoca un bilancio energetico positivo: apporto calorico con la dieta > spesa energetica

La leptina agisce fundamentalmente sull'ipotalamo

Esistono estese connessioni tra l'ipotalamo e le altre zone del cervello, perciò indirettamente la leptina agisce su altri centri

La leptina agisce centralmente diminuendo l'apporto dietetico e modulando il metabolismo del grasso e del glucoso

La leptina agisce perifericamente sui linfociti T, sulle isole pancreatiche, ed altri tessuti

35.1.6. RISPOSTE BIOLOGICHE ALLA LEPTINA

Figura 35.4. Leptina: risposte biologiche. MC4-R: recettore per melanocortina; MSH: melanocyte stimulating hormone; CRH: corticotropin releasing hormone; NPY: neuropeptide Y; GnRH: gonadotropin releasing hormone; GHRH: growth hormone releasing hormone. Modificato da: Friedman (1998)

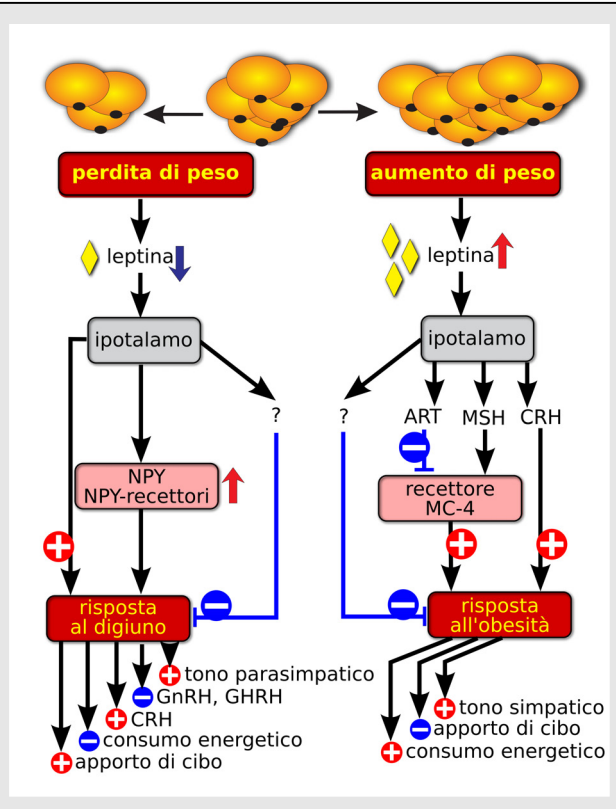
La leptina agisce come parte di un *loop a feedback* che tende a mantenere costanti i depositi adiposi

- una perdita di grasso corporeo (digiuno) provoca una diminuzione di leptina, che a sua volta provoca un bilancio energetico positivo in cui l'apporto di cibo è superiore al consumo energetico
- un aumento del grasso provoca un incremento dei livelli di leptina ed un bilancio energetico negativo

Vari peptidi ipotalamici mediano queste risposte. Tra questi:

- il recettore per la melanocortina (MC4-R) ed i suoi ligandi MSH e ART, sono probabilmente necessari per le risposte biologiche che si osservano a seguito di un aumento dei livelli di leptina
- il CRH (corticotropin releasing hormone) media alcuni degli effetti della leptina
- il NPY (neuropeptide Y) è un componente importante della risposta biologica a bassi livelli di leptina e al digiuno prolungato

L'importanza di altri fattori è certa anche se il ruolo preciso e meccanismi correlati non sono stati ancora precisati



35.1.7. ENDO-CANNABINOIDI

☞ Gli endo-cannabinoidi sono lipidi endogeni che si legano ai recettori per i cannabinoidi

- recettori per i cannabinoidi si trovano nei nuclei ipotalamici coinvolti nel controllo del bilancio energetico e della massa corporea ed inoltre nel tessuto adiposo e nel tratto gastroenterico

35.1.8. ORMONI GASTRO-ENTERICI

☞ Il tratto gastro-enterico gioca un ruolo centrale nell'omeostasi legata al consumo energetico:

● **contiene recettori che convogliano informazioni lungo le fibre vagali sino al nucleo tractus solitarius nel tronco encefalico**

- meccano-recettori
- recettori chemo-sensitivi

● **produce alcuni ormoni in grado di segnalare al sistema nervoso centrale e di regolare l'apporto energetico:**

- colecistochinina
- peptide Y
- peptide glucagono-simile
- exendina-4
- amilina
- ghrelina
- insulina
- altre sostanze

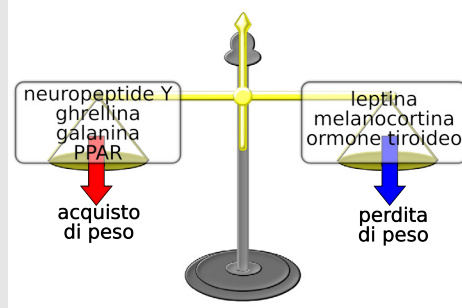


Figura 35.5. Bilancio del peso corporeo

Liberamente tratto da Goldstein (2008)

GLP: glucagon-like peptide (peptide glucagono-simile); PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor (recettore dei perossisomi attivato dalla proliferazione)

35.1.9. LA SPESA ENERGETICA DIPENDE DA DIVERSI FATTORI

☞ La spesa energetica complessiva (*total daily energetic expenditure*, TEE) si compone di:

- consumo energetico a riposo: normale funzionamento delle cellule e degli organi (approx. 70%)
- effetto termico degli alimenti: aumento del consumo energetico per la digestione (approx. 10%)
- energia consumata per l'attività fisica: include l'attività fisica volontaria e non volontaria

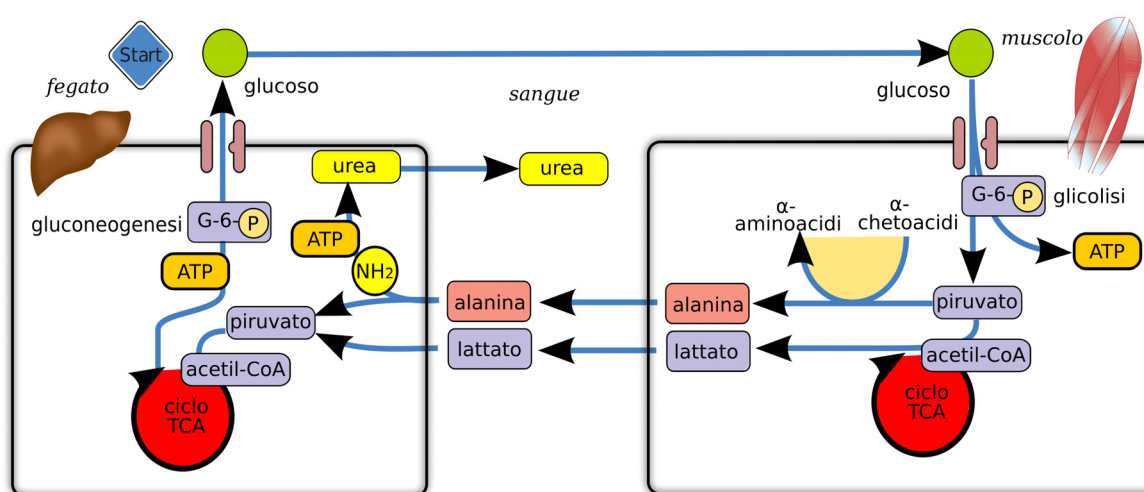


Figura 35.6. Il ciclo di Cori (glucosio-lattato) è associato al ciclo dell'alanina consentendo lo switch anabolismo/catabolismo muscolare in funzione della concentrazione ematica di glucosio

35.1.10. OBESITÀ: PATOGENESI

☞ L'obesità ha proporzioni epidemiche con una prevalenza in aumento nelle società ad alto tenore socio-economico:

- sovrappeso: 1 miliardo di adulti
- obesi: 300 milioni di adulti

Più preoccupante è la situazione dei giovani:

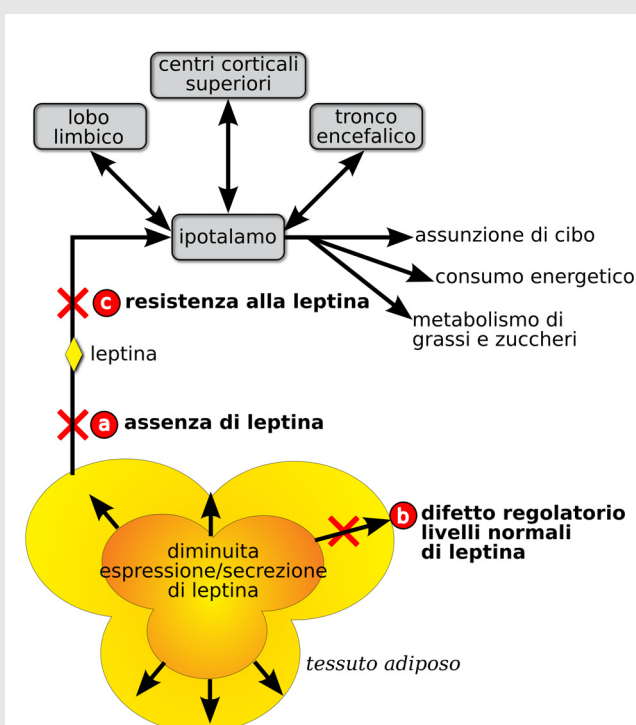
- obesi o al limite dell'obesità: 15% dei bambini e degli adolescenti

☞ L'obesità è una patologia multifattoriale. Fattori:

- genetici
- metabolici
- fisiologici
- sociali
- comportamentali

☞ Essendo causata da un apporto energetico superiore al consumo, difetti nel consumo potrebbero essere causa di obesità: tuttavia non si è trovata alcuna alterazione significativa in questo parametro che possa essere indicata come causa e non conseguenza dell'obesità

Figura 35.7. Patogenesi dell'obesità. Da: Friedman (1998), modif.

**Fattori genetici**

☞ Sono stati individuati *link* con più di 250 geni e regioni cromosomiche, tra cui:

- mutazioni nel recettore per la melanocortina *melanocortin-4 receptor* (MC4R)
- mutazioni nel recettore per la leptina

Fattori ambientali

☞ Durante l'evoluzione si sono sviluppati meccanismi di controllo del peso per proteggere contro la perdita di peso in tempi di carestia, anche a scapito del controllo della obesità in tempi di abbondanza

● Quindi la naturale tendenza all'accumulo di riserve in una società che conosce carestie deve essere combattuta attivamente con comportamenti sociali e personali parzialmente contrari agli stimoli naturali

● L'assunzione di cibo poi è da sempre legata ad abitudini sociali che non sempre sono in accordo con il mantenimento del bilanciamento dietetico

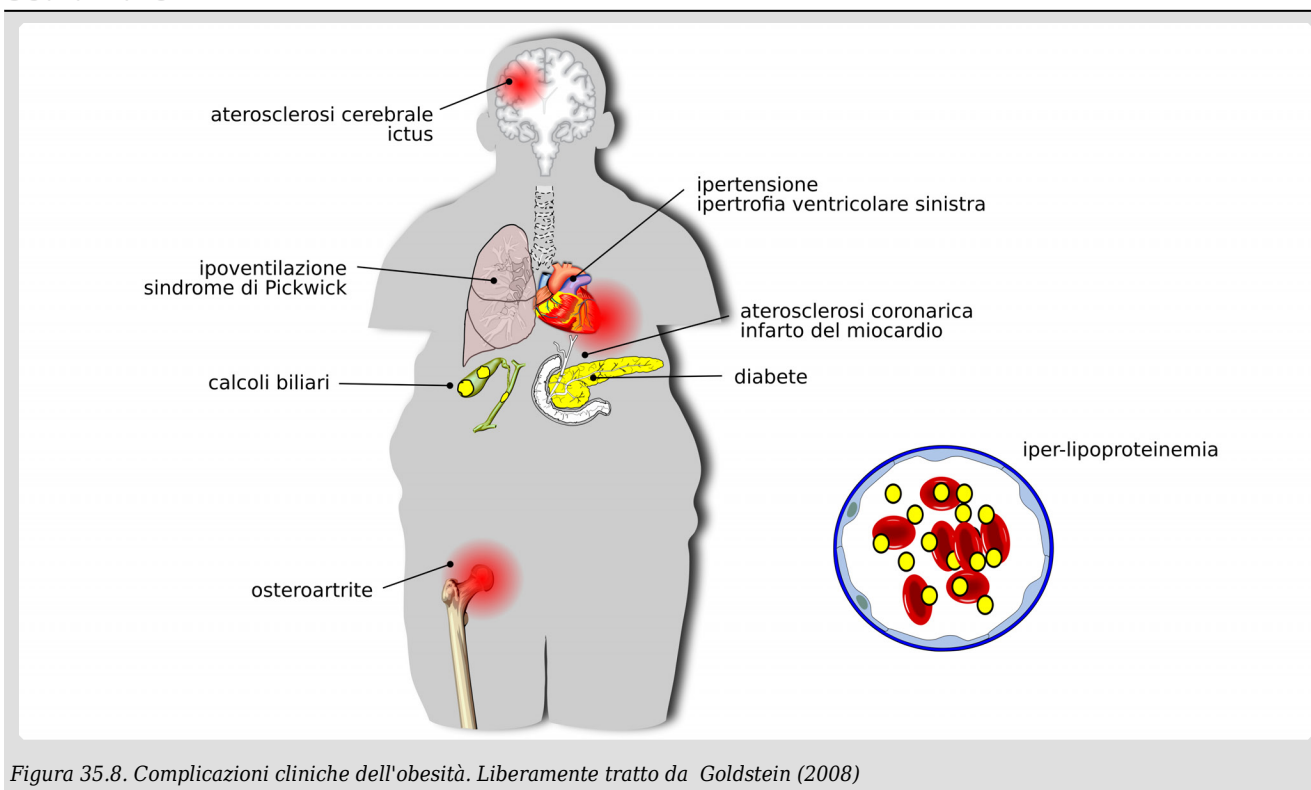
35.1.11. COMPLICAZIONI CLINICHE DELL'OBESITÀ

Figura 35.8. Complicazioni cliniche dell'obesità. Liberamente tratto da Goldstein (2008)

35.1.12. CORRELAZIONI CLINICHE

L'obesità ed in particolare l'obesità centrale sono associate con un aumento nella mortalità

Tra le alterazioni anatomico-patologiche associate all'obesità ci sono l'iperplasia e l'ipertrofia delle cellule adipose. Un obeso può avere sino a quattro volte il numero delle cellule adipose di un soggetto magro, ciascuna delle quali con un contenuto doppio di lipidi.

Sono state proposte diverse teorie per spiegare l'influenza di una eccessiva adiposità sulle regolazioni del metabolismo dei lipidi e degli zuccheri.

- **ipotesi porto/viscerale.** Una aumentata adiposità centrale aumenta il trasporto di acidi grassi liberi al fegato dove questi ultimi bloccano direttamente l'attività dell'insulina. La resistenza epatica all'insulina è implicata nello sviluppo del diabete.
- **l'ipotesi del deposito adiposo ectopico** propone che l'eccesso di lipidi nell'obesità venga immagazzinato nel fegato, nel muscolo scheletrico e nelle cellule β delle *insulae* pancreatiche che secernono insulina. Un aumento di lipidi nelle cellule β influenza il controllo della secrezione di insulina contribuendo allo sviluppo del diabete di tipo 2.
- **paradigma endocrino.** Il tessuto adiposo è un organo secretorio attivo che rilascia numerosi fattori nel sangue. Molti di questi fattori sono anche implicati nelle disfunzioni endoteliali e nelle modificazioni flogistiche nei vasi che precedono lo sviluppo dell'aterosclerosi, legando l'adiposità alle malattie cardiovascolari.

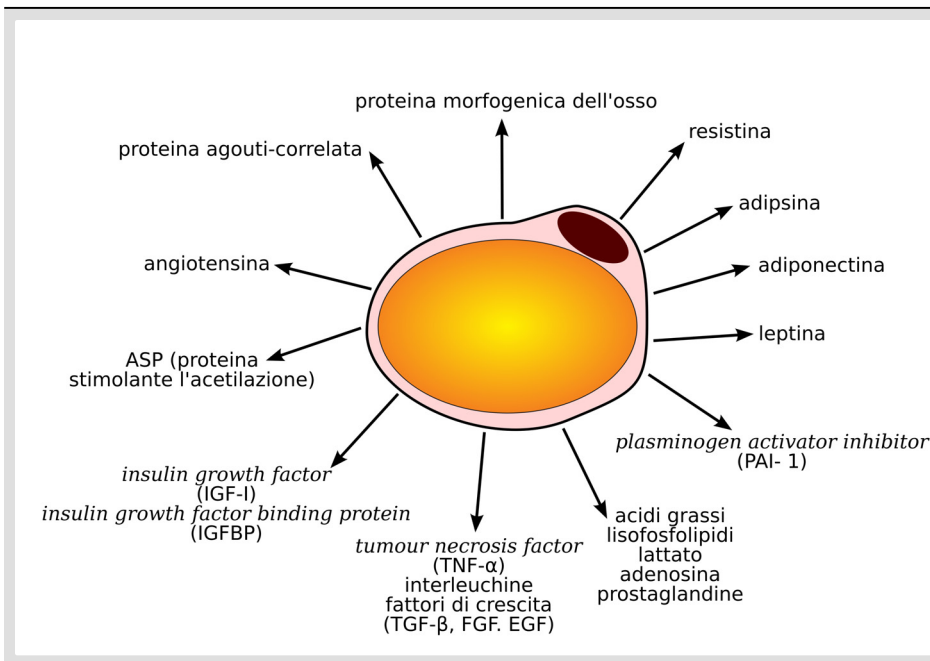
35.1.13. GLI ADIPOCITI COME ORGANO ENDOCRINO

Figura 35.9. Prodotti degli adipociti ad attività biologica a distanza

Modificato da Goldstein (2008)

Il tessuto adiposo secerne fattori che agiscono localmente e a distanza

Questi prodotti influenzano l'apporto alimentare, la spesa energetica, i mediatori indotti dall'insulina, la funzione vascolare, e altri processi omeostatici

ANG-II, angiotensin II (angiotensina II); ASP, acetylation-stimulating protein (proteina stimolante l'acetilazione); EGF, epidermal growth factor; FGF, fibroblast growth factor; IGF, insulin-like growth factor; IGFBP, insulin-like growth factor binding protein (proteina legante il fattore di crescita insulino-simile); PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno); TGF, transforming growth factor; TNF, tumour necrosis factor

35.2. Complicanze multi-sistemiche dell'obesità**35.2.1. COMPLICANZE ENDOCRINE**

La principale complicanza endocrino-patologica dell'obesità è il diabete di tipo 2

L'associazione obesità-diabete di tipo 2 è molto stretta

- L'80% dei casi di diabete di tipo 2 possono essere ricondotti ad obesità
- il rischio di diabete aumenta linearmente con l'aumento dell'indice della massa corporea (BMI) e con il crescere della massa grassa addominale

- All'opposto perdita di peso ed esercizio fisico diminuiscono le resistenze insuliniche e riducono il rischio di insorgenza di diabete di tipo 2

35.2.2. DISLIPIDEMIA

Obesità è associata a numerose anomalie dell'assetto lipidico, anche gravi:

- elevati livelli di trigliceridi plasmatici
- aumentate lipoproteine a bassa densità (LDL)
- ridotte lipoproteine ad alta densità (HDL)

Queste variazioni sono associate con aumentato rischio di malattia cardiovascolare

35.2.3. DISFUNZIONI RIPRODUTTIVE



L'obesità è anche associata con numerose patologie legate al sistema riproduttivo sia maschile che femminile:

- sindrome dell'ovaio policistico
- irregolarità mestruali
- amenorrea
- infertilità
- ipo-gonadismo

35.2.4. COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI



Le complicanze cardiovascolari più comuni sono:

- ipertensione arteriosa
- insufficienza coronarica
- insufficienza cardiaca congestizia
- malattia tromboembolica

35.2.5. ULTERIORI POSSIBILI COMPLICANZE



L'obesità provoca conseguenze negative su praticamente tutti gli organi e sistemi con possibilità di complicanze:

- neurologiche
- polmonari
- epato-biliari
- gastro-intestinali
- tumorali
- muscolo-scheletriche
- dermatologiche
- con disagio psicologico e/o sociale

35.3. La resistenza all'insulina e la sindrome metabolica

Definizione di sindrome metabolica

La sindrome metabolica (sindrome-X, sindrome da resistenza all'insulina) consiste di una costellazione di anormalità metaboliche che conferiscono aumentato rischio di malattia cardiovascolare e diabete mellito

35.3.1. ASPETTI PRINCIPALI



Gli aspetti principali della sindrome metabolica sono:

- obesità centrale
- iper-trigliceridemia
- basso livello di colesterolo nelle HDL (*high density lipoproteins*, lipoproteine ad alta densità)
- iper-glicemia
- ipertensione

35.3.2. FISIOPATOLOGIA DELLA SINDROME METABOLICA

Figura 35.10.
Fisiopatologia della
sindrome metabolica

FFA: free fatty acids
(acidi grassi liberi)

HDL: high density
lipoproteins
(lipoproteine ad alta
densità)

IL-6: interleuchina-6

LDL: low density
lipoproteins
(lipoproteine a bassa
densità)

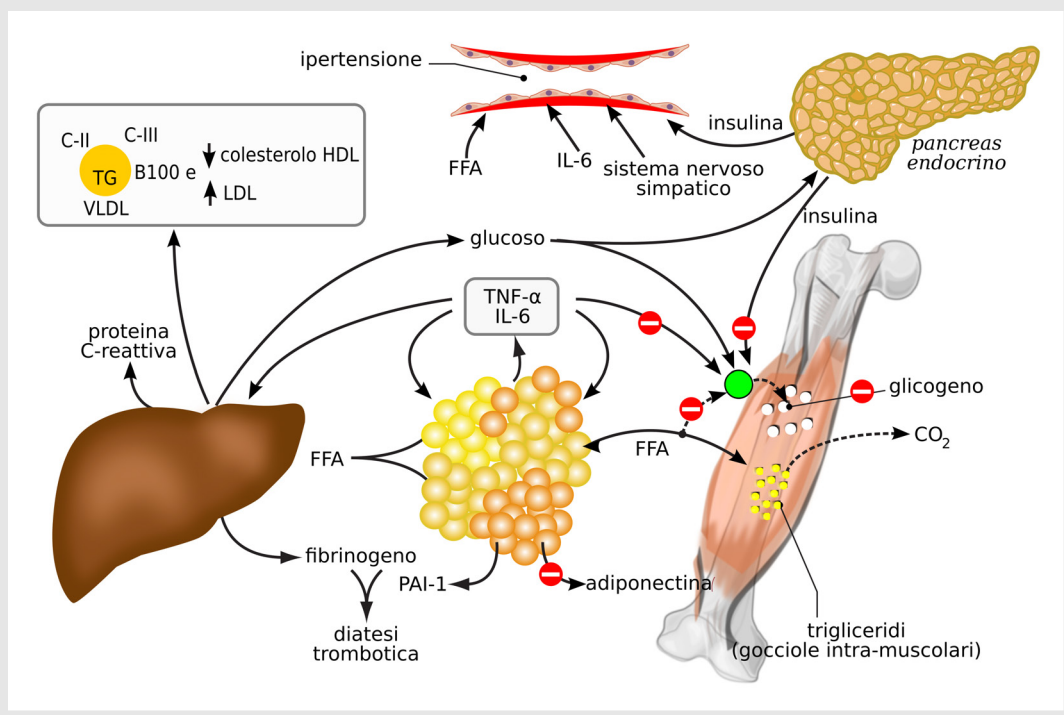
PAI-1: plasminogen
activator inhibitor-1
(inibitore dell'attivatore
del plasminogeno-1)

TG: trigliceridi

TNF- α : tumour necrosis
factor- α

VLDL: very low density
lipoproteins
(lipoproteine a
bassissima densità)

Modificato da Eckel
(2005)

**35.3.3. MEDIATORI DELLA SINDROME METABOLICA**

- La massa espansa di tessuto adiposo rilascia acidi grassi liberi in abbondanza
- Nel fegato gli acidi grassi liberi inducono neo-sintesi di glucosio e trigliceridi ed una aumentata secrezione di lipoproteine a bassissima densità (*very low density lipoproteins*, VLDL). Altre anomalie di lipidi/proteine spesso associate sono riduzione del colesterolo contenuto nelle HDL (*high density lipoproteins*, lipoproteine ad alta densità), e aumento del colesterolo nelle LDL (*low density lipoproteins*, lipoproteine a bassa densità)
- Nei muscoli gli acidi grassi liberi riducono la sensibilità all'insulina inibendo l'*uptake* di glucosio
- Un aumento del glucosio circolante e degli acidi grassi liberi aumentano la produzione pancreatica di insulina con risultante iper-insulinemia. L'iper-insulinemia può dare origine a riassorbimento di sodio ed aumentato tono nervoso simpatico contribuendo all'ipertensione
- Lo stato pro-infiammatorio che si sovrappone contribuisce alla resistenza all'insulina: l'aumentata secrezione di interleuchina-6 e di TNF- α prodotto da adipociti e macrofagi provoca una ulteriore resistenza all'insulina e lipolisi dei depositi di trigliceridi negli adipociti con rilascio di acidi grassi liberi. L'interleuchina-6 ed altre citochine aumentano la produzione epatica di glucosio
- Le citochine e gli acidi grassi liberi aumentano la produzione epatica di fibrinogeno e la produzione da parte degli adipociti di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), inducendo una diatesi trombotica
- Alti livelli di citochine incrementano la produzione epatica di proteina C-reattiva (una delle proteine di fase acuta)
- La ridotta produzione di adiponectina (una citochina con attività anti-infiammatoria e sensibilizzante all'insulina) dà un contributo ulteriore alla sindrome metabolica

35.4. Definizione e classificazione del diabete mellito

Il diabete mellito è una malattia cronica che interessa il metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine. È caratterizzato da una insufficiente o deficiente funzione insulinica, che comporta ridotta utilizzazione dei carboidrati (in particolare del glucosio) con conseguente iperglicemia.

Il diabete mellito comprende un gruppo eterogeneo di malattie, che hanno come carattere comune l'iperglicemia.

● diabete primitivo (idiopatico)

- di tipo I (diabete mellito insulino-dipendente)
- di tipo II (diabete mellito non insulino-dipendente)

● diabete secondario

- pancreatiti
- tumori
- danno da farmaci
- accumulo di ferro (emocromatosi)
- malattie endocrine genetiche o acquisite
- interventi chirurgici

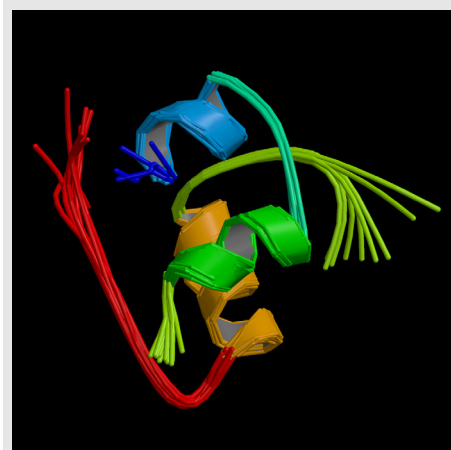


Figura 35.11. Struttura 3D dell'insulina
Rendering di 1g7a.pdb (Bohem, 1999) ottenuto con molscrip (Kraulis, 1991) e Raster3D (Merrit, 1997)

35.4.1. I DUE TIPI DI DIABETE PRIMITIVO

Tabella 35.3: Differenze tra diabete di tipo I e di tipo II

	Tipo I	Tipo II
rischio	0.5% (10-20% dei casi)	5-6 % (80-90% dei casi)
insulina	insulino-dipendente	non-insulino-dipendente
clinica	insorgenza <20 anni peso normale insulinemia ↓ anticorpi anti-isole + chetoacidosi +++	insorgenza >30 anni obesità insulinemia ↑ anticorpi anti-isole - chetoacidosi +
genetica	concordanza gemelli + correlazione HLA-D	concordanza gemelli ++ non correlato HLA
patogenesi	autoimmunità, meccanismi immuno-patologici	resistenza periferica alla insulina
morfologia	cellule β ↓↓↓ insulite	cellule β ↓ non infiammazione

In entrambi i tipi, nonostante le differenze patogenetiche e fisiopatologiche, si sviluppano le stesse complicanze a lungo termine a carico di vasi sanguigni, reni, occhi e nervi, complicanze che costituiscono le principali cause di morbidità e di mortalità.

35.5. Patogenesi del diabete primitivo

35.5.1. METABOLISMO NORMALE DELL'INSULINA

 L'insulina è un ormone peptidico ed ha una vita complessa:

- il gene dell'insulina viene espresso nelle cellule β delle isole pancreatiche
- l'ormone, prima di essere immesso in circolo, viene immagazzinato in granuli citoplasmatici
- il rilascio dell'ormone è un processo bifasico che interessa due diversi *pool* di insulina
- l'aumento della glicemia determina la pronta liberazione dell'insulina accumulata nei granuli secretori
- se lo stimolo persiste segue una risposta ritardata ma continua che implica una attiva sintesi dell'ormone
- lo stimolo più importante per il rilascio e per la sintesi dell'insulina, è rappresentato dal glucosio
- le modificazioni che esso induce nel metabolismo cellulare, unitamente alla stimolazione colinergica da parte del sistema nervoso autonomo, promuovono la secrezione insulinica
- altri fattori, quali ormoni intestinali, alcuni amminoacidi (leucina, arginina), sulfaniluree, stimolano invece la liberazione dell'insulina, ma non la sua sintesi
- l'insulina viene ultrafiltrata dal rene e riassorbita nei tubuli contorti prossimali dove viene distrutta. Altre vie di eliminazione dell'insulina dipendono da attività proteasiche specifiche e non specifiche

35.5.2. EFFETTI METABOLICI DELL'INSULINA

 L'insulina è un importante ormone anabolizzante, che risulta necessario per

- il trasporto di glucosio e amminoacidi attraverso le membrane cellulari
- la sintesi del glicogeno nel fegato e nei muscoli scheletrici
- la conversione del glucosio in trigliceridi
- la sintesi degli acidi nucleici
- la sintesi proteica

35.5.3. RECETTORI CELLULARI PER IL GLUCOSIO ED AZIONE INSULINICA

 Poiché la membrana cellulare è impermeabile al glucosio sono necessari trasportatori per spostare il glucosio dal liquido extra-cellulare al citoplasma. Esiste una famiglia di trasportatori del glucosio tra cui:

- GLUT-4 è il trasportatore insulino-dipendente: costituisce il principale trasportatore nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo (che costituiscono i 2/3 della massa cellulare complessiva) viene reso disponibile solo dopo il legame dell'insulina al recettore per l'insulina
- GLUT-2 è il principale trasportatore di glucosio nelle cellule β del pancreas e nel fegato, non necessita di insulina e funziona solo ad elevate concentrazioni di glucosio
- GLUT-1 è presente in tutti i tessuti, non richiede insulina ed è fondamentale nei neuroni del sistema nervoso centrale



- l'insulina interagisce con le sue cellule bersaglio fissandosi a specifici recettori di membrana
- la loro disponibilità e il loro numero costituiscono quindi il presupposto indispensabile alla sua azione
- il recettore per l'insulina è una tirosina-chinasi che attiva tutta una serie di risposte intra-cellulari
- un importante effetto consiste nella traslocazione di proteine vettrici del glucosio dall'apparato di Golgi

35.5.4. INTOLLERANZA AL GLUCOSO

Una ridotta tolleranza al glucosio è una caratteristica del diabete mellito si evidenzia valutando la glicemia al mattino a digiuno e poi a tempi successivi dopo somministrazione di glucosio per via orale

- nei soggetti normali si osserva solo un lieve aumento della glicemia, in quanto la pronta secrezione pancreatica di insulina riporta i valori alla norma entro 1 ora
- nei soggetti diabetici, anche se in fase di malattia preclinica, la glicemia aumenta in modo anormale e si mantiene a livelli elevati per un tempo più lungo

Ciò può dipendere da

- mancanza di insulina
- mancata risposta all'insulina nei tessuti bersaglio
- entrambi i fattori

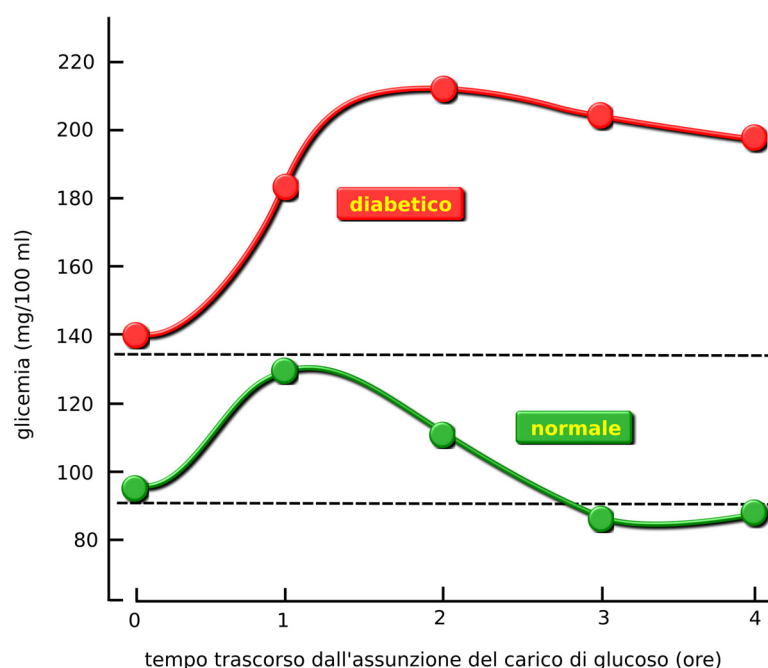


Figura 35.12. Curva da carico di glucosio

35.5.5. PATOGENESI DEL DIABETE MELLITO DI TIPO I

Il diabete mellito di tipo I:

- è il risultato di una carenza di insulina per riduzione delle cellule β nelle isole pancreatiche
- si sviluppa di solito nell'infanzia
- diabete mellito insulino-dipendente perché è indispensabile la somministrazione di insulina per la sopravvivenza
- il diabete di tipo I si rende clinicamente evidente solo dopo che si è avuta la distruzione della maggior parte di cellule β

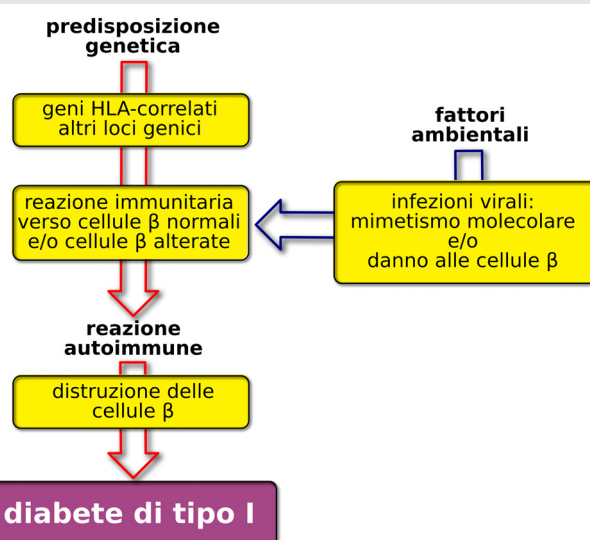


Figura 35.13. Patogenesi del diabete mellito di tipo I insulino-dipendente

35.5.6. DISTRUZIONE DELLE CELLULE β DEL PANCREAS



Tre fattori intervengono in modo associato nel determinare la distruzione delle cellule β nelle isole pancreatiche:

- predisposizione genetica
- autoimmunità
- fattori ambientali

Predisposizione genetica



Il diabete di tipo I ha una base genetica molto complessa:

- ha una diversa distribuzione razziale
- può avere carattere familiare, tuttavia il tipo di trasmissione ereditaria della predisposizione alla malattia è ancora sconosciuto
- dagli studi sui gemelli si evince che i fattori ambientali giocano un ruolo rilevante
- l'associazione più importante è con i geni HLA
- oltre all'influenza dei geni HLA, sono note circa 20 regioni cromosomiche indipendenti, i cui geni sono ancora da identificare, che si associano a una predisposizione al diabete di tipo I

Autoimmunità



L'esordio clinico del diabete di tipo I è di solito improvviso:

- in realtà la malattia è il risultato di una reazione autoimmunitaria cronica contro le cellule β , iniziata probabilmente diversi anni prima, ma che si manifesta solo quando la riserva funzionale di cellule β è stata consumata
- i sintomi classici (iperglicemia e chetoacidosi) sono tardivi, e richiedono che vi sia stata la distruzione di più del 90% delle cellule β

In casi di diabete a esordio recente

- si osservano spesso infiltrati linfocitari nelle isole pancreatiche, talvolta cospicui (insulite)
- vengono distrutte selettivamente le cellule β , mentre gli altri tipi cellulari insulari rimangono inalterati
- circa il 70-80% dei pazienti con diabete di tipo I hanno in circolo anticorpi anti-isole, diretti contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) e contro diverse altre proteine citoplasmatiche

Fattori ambientali



In presenza di una predisposizione genetica il fattore che scatena la reazione autoimmune può essere

- una proteina virale con sequenze di amminoacidi uguali a quelle di proteine presenti nelle cellule β (es.: la GAD e una proteina dei virus Coxsackie hanno sequenze di amminoacidi simili)
- in alternativa, un altro fattore ambientale potrebbe attivare la reazione autoimmunitaria danneggiando le cellule β primariamente, ed esponendo quindi secondariamente gli antigeni insulari in modo qualitativamente diverso così da indirizzare la risposta immunitaria da tolleranza ad eliminazione

35.6. Patogenesi del diabete mellito di tipo II (non insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)

35.6.1. PATOGENESI MOLECOLARE



Nella cellula periferica normale (es.: un adipocita od una cellula muscolare scheletrica)

- il legame dell'insulina al suo recettore attiva il dominio tirosin-chinasico di quest'ultimo
- la fosforilazione proteica conduce ad una serie di eventi intra-cellulari che permettono al glucosio di entrare nelle cellule
- obesità, ipertensione ed altri fattori ambientali inducono una *down regulation* dei recettori per l'insulina
- inibitori intra-cellulari possono in aggiunta interferire con le vie di segnale intra-cellulari

Si riduce quindi l'ingresso di glucosio nelle cellule: ne risulta iperglicemia

- in una persona normale viene controbilanciata da una aumentata produzione di insulina da parte delle cellule β
- in una persona geneticamente dotata di una limitata capacità di risposta delle cellule β all'iperglicemia, la secrezione di insulina è inadeguata all'aumentato carico di glucosio: si instaura un **NIDDM (non-insulin dependent diabetes mellitus)**

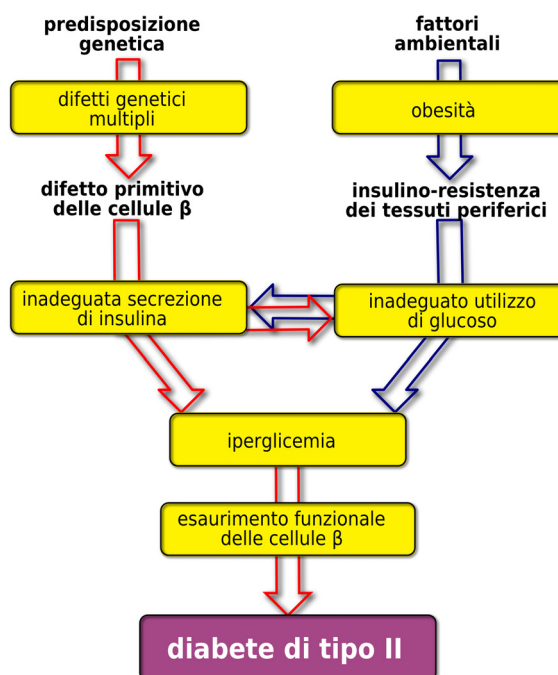
Figura 35.14. Patogenesi del diabete mellito di tipo II non insulino-indipendente (NIDDM, non insulin-dependent diabetes mellitus)

La malattia non è correlata a geni HLA, e non vi sono generalmente segni di meccanismi autoimmunitari

Sono significative le correlazioni con le abitudini di vita

La correlazione genetica però è più stretta che nel diabete di tipo I

A partire dai dati epidemiologici si può affermare che il diabete di tipo II sia il risultato di molteplici alterazioni genetiche, ciascuna con un suo proprio rischio, e ciascuna influenzabile da fattori ambientali



35.6.2. ALTERAZIONI METABOLICHE CARATTERIZZANTI IL DIABETE DI TIPO II



Due alterazioni metaboliche caratterizzano il diabete di tipo II:

- alterata secrezione di insulina
- insulino-resistenza, cioè incapacità dei tessuti periferici ad utilizzare la stessa

35.6.3. ALTERAZIONE DELLA SECREZIONE INSULINICA



Nelle fasi iniziali la secrezione insulinica risulta normale e il suo livello plasmatico non è ridotto, ma non si osservano più le normali oscillazioni secretorie, e la fase secretoria rapida indotta dalla somministrazione di glucosio è inadeguata

Col tempo si ha un deficit di insulina dovuto ad un danno irreversibile delle cellule β , forse per l'iperglicemia cronica, con la conseguente continua stimolazione delle cellule β , fatto che può contribuire all'esaurimento funzionale di queste ultime

35.6.4. INSULINO-RESISTENZA



Nella maggior parte dei pazienti con diabete di tipo II, il deficit di insulina non è di entità tale da spiegare i disturbi metabolici. Piuttosto sembra che l'**insulino-resistenza** sia un fattore di importanza primaria nello sviluppo della malattia

L'insulino-resistenza comporta un deficit della funzione insulinica aggravando l'iperglicemia, e producendo una stimolazione protratta delle cellule β



Le basi molecolari dell'insulino-resistenza potrebbero essere:

- diminuzione del numero di recettori per l'insulina
- alterazione del sistema di trasduzione post-recettoriale del segnale

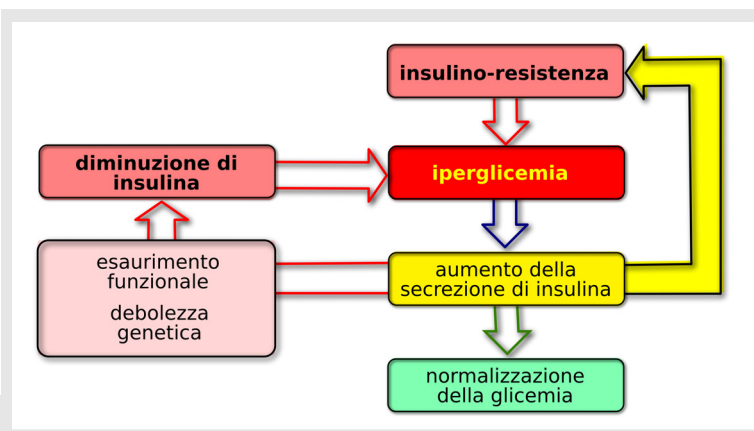


Figura 35.15. Insulino-resistenza

35.6.5. OBESITÀ

- ☞ L'obesità costituisce un fattore diabetogeno molto importante: l'80% circa dei diabetici di tipo II sono obesi. Particolarmente grave come fattore di rischio risulta essere l'obesità giovanile.

35.6.6. AMILINA

- ☞ L'amilina è una proteina prodotta dalle cellule β , assemblata e secreta insieme con l'insulina. Nei pazienti con diabete di tipo II l'amilina tende ad accumularsi all'esterno delle cellule β , a ridosso delle membrane cellulari, assumendo infine le caratteristiche tintoriali dell'amiloide. Non è noto se tali depositi extra-cellulari siano la causa o invece la conseguenza, del cattivo funzionamento delle cellule β .

35.7. Patogenesi delle complicanze del diabete

- ☞ La morbidità che si ha nel diabete di lunga data è non solo correlata con l'iperglicemia e con le alterazioni metaboliche dirette dovute all'alterata utilizzazione del glucosio, ma anche a complicanze multi-sistemiche:

- microangiopatia
- retinopatia
- nefropatia
- neuropatia

- ☞ Queste patologie sono la conseguenza dei disturbi metabolici, in particolare dell'iperglicemia che provocano:

- glicosilazione non enzimatica
- iperglicemia intra-cellulare con disturbo nel metabolismo degli alcali poliidrossilici

35.7.1. GLICOSILAZIONE NON ENZIMATICA

È il processo per il quale il glucosio si lega ai gruppi amminici delle proteine senza l'intervento di enzimi.

Il grado di glicosilazione non enzimatica è in rapporto diretto con la concentrazione del glucosio nel sangue.

Poiché questo processo avviene con continuità nel corso dei 120 giorni di vita dei globuli rossi, una singola misurazione del contenuto in emoglobina glicosilata fornisce un indice dei livelli medi glicemici nei 2-4 mesi precedenti ed è quindi un utile ausilio nella caratterizzazione diagnostica della malattia.

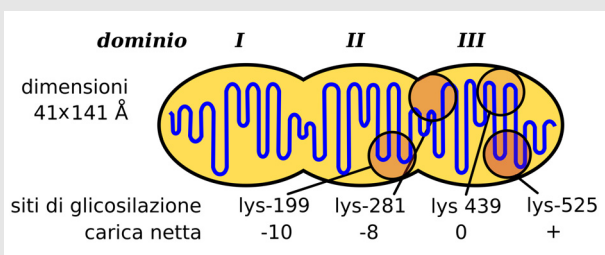


Figura 35.16. Albumina glicosilata

35.7.2. PRODOTTI DELLA GLICOSILAZIONE NON ENZIMATICA E PATOGENESI DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

 I prodotti di glicosilazione del collagene e di altre proteine a lunga emivita presenti nei tessuti interstiziali e nelle pareti dei vasi sanguigni vanno incontro a modificazioni irreversibili, e si accumulano in modo progressivo nelle pareti vascolari. Per le loro proprietà, si tratta di sostanze potenzialmente patogene

- la formazione di prodotti di glicosilazione irreversibili nelle proteine del collagene crea legami tra le catene polipeptidiche, tali da trattenere molecole proteiche plasmatiche o interstiziali non glicosilate
- l'efflusso dalla parete vasale delle lipoproteine ad alta densità risulterà ritardato favorendo la deposizione di colesterolo, e accelerato il processo di aterogenesi
- si alterano struttura e funzioni dei vasi capillari, ivi compresi quelli dei glomeruli renali, la cui membrana basale si ispessisce e diventa abnormemente permeabile

I prodotti di glicosilazione irreversibile si legano a recettori in diversi tipi di cellule provocando:

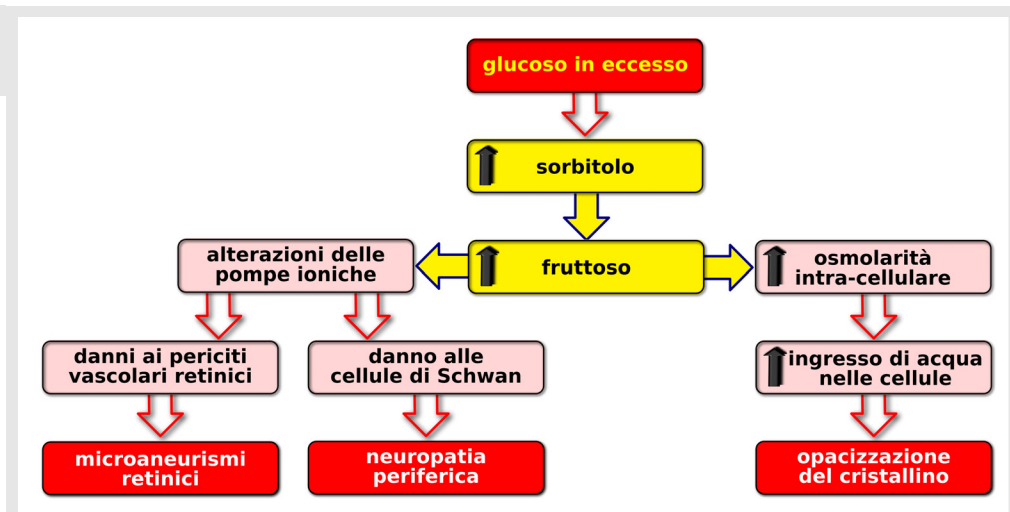
- migrazione di monociti
- secrezione di citochine e di fattori di crescita da parte di macrofagi
- aumento della permeabilità capillare
- proliferazione di fibroblasti e di cellule muscolari lisce
- sintesi di matrice extra-cellulare

35.7.3. IPERGLICEMIA INTRA-CELLULARE: ALTERAZIONE DEL METABOLISMO DEGLI ALCALI POLIIDROSSILICI

 L'iperglicemia comporta di per sé un aumento della concentrazione di glucosio intra-cellulare in quei tessuti che non richiedono la presenza di insulina per il suo trasporto: nervi, cristallino, reni, vasi sanguigni

- il glucosio in eccesso, viene metabolizzato a sorbitolo e poi a fruttosio
- l'accumulo di sorbitolo e di fruttosio comporta aumento della osmolarità intra-cellulare, con ingresso di acqua nella cellula e infine danno cellulare
- nel cristallino l'imbibizione acquosa causa rigonfiamento e opacità
- l'accumulo di sorbitolo altera la pompa degli ioni, e danneggia le cellule di Schwann e i periciti nei vasi capillari della retina, con conseguente neuropatia periferica e microaneurismi retinici

Figura 35.17. Effetti metabolici dell'iperglicemia intra-cellulare



35.7.4. MORFOLOGIA DEL DIABETE MELLITO E DELLE SUE COMPLICANZE TARDIVE

Le alterazioni del pancreas sono variabili e non sempre gravi (a parte il danno alle cellule β), mentre sono molto più importanti le alterazioni patologiche determinate dalle complicanze sistemiche tardive, dalle quali dipendono morbilità e mortalità

La loro epoca di insorgenza, la gravità, e le sedi colpite sono molto variabili: con un controllo rigoroso della glicemia la loro comparsa può venire ritardata

Nella maggior parte dei casi tuttavia dopo 10-15 anni, in entrambi i tipi di diabete, sono presenti alterazioni

- delle arterie (aterosclerosi)
- delle membrane basali dei piccoli vasi (microangiopatia)
- dei reni (nefropatia diabetica)
- della retina (retinopatia)
- dei nervi (neuropatia)
- di altri tessuti

Complicanze secondarie del diabete

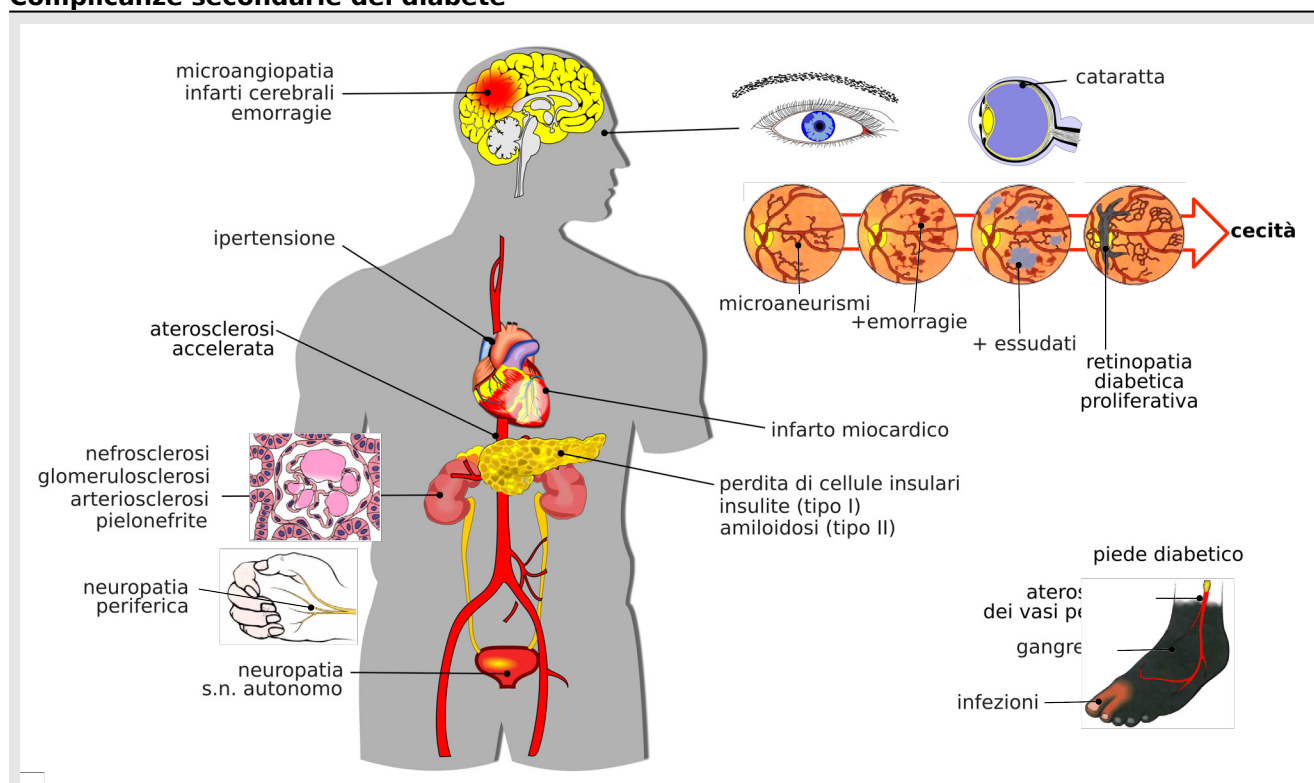


Figura 35.18. Complicanze secondarie del diabete

35.7.5. SISTEMA VASCOLARE



Vengono colpiti vasi di ogni dimensione, dall'aorta sino alle più fini arteriole e capillari

- l'aorta e le arterie di grosso e medio calibro vanno incontro ad aterosclerosi rapidamente ingravescente
- le lesioni aterosclerotiche, a parte la precocità e maggiore gravità, non differiscono da quelle dei soggetti non diabetici
- l'infarto miocardico da aterosclerosi coronarica è la più frequente causa di morte nei diabetici. La sua frequenza è praticamente la stessa nei maschi e nelle femmine, mentre al di fuori del diabete è raro nella donna in età fertile
- la gangrena degli arti inferiori, conseguenza di lesioni vascolari avanzate, è 100 volte più frequente nei diabetici rispetto alla popolazione generale
- anche le arterie renali di maggior calibro sono interessate da grave aterosclerosi, tuttavia gli effetti più lesivi del diabete sul rene si esplicano a livello dei glomeruli e del microcircolo (**arteriolosclerosi**)

Cause di accelerata aterosclerosi nei diabetici



Intervengono numerosi fattori:

- iper-lipidemia
- alterazione qualitativa delle lipoproteine
- aumento dell'adesività delle piastrine
- aumento della pressione arteriosa

Microangiopatia diabetica



Una delle alterazioni morfologiche più caratteristiche del diabete è l'ispessimento diffuso delle membrane basali. L'alterazione è più evidente a livello dei capillari:

- della cute
- della muscolatura scheletrica
- della retina
- dei glomeruli renali
- della midollare renale

35.7.6. NEFROPATIA DIABETICA

☞ I reni costituiscono il principale bersaglio del diabete. L'insufficienza renale è infatti al secondo posto come causa di morte nei diabetici, dopo l'infarto del miocardio

Nei reni si hanno tre tipi di lesioni:

- alterazioni glomerulari
- alterazioni dei vasi renali, principalmente arteriolosclerosi
- pielonefrite, ivi compresa la papillite necrotizzante

35.7.7. COMPLICAZIONI OCULARI

☞ Le alterazioni della vista, che possono portare alla cecità, sono fra le conseguenze più temibili del diabete di lunga durata

La compromissione oculare può presentarsi sotto forma di **retinopatia**, di **cataratta**, o di **glaucoma**

La retinopatia diabetica, è caratterizzata da un complesso di lesioni che nel loro insieme vengono considerate patognomoniche (si ricorda che i vasi retinici sono facilmente osservabili dall'esterno senza interventi invasivi)

35.7.8. NEUROPATIA DIABETICA

☞ Il quadro clinico più frequente è la neuropatia simmetrica periferica degli arti inferiori, con compromissione sia della funzione motoria che di quella sensitiva

Altri quadri clinici di neuropatia periferica sono la neuropatia del sistema nervoso vegetativo, che causa disturbi della funzionalità intestinale e vescicale e impotenza sessuale

L'encefalo è colpito da una microangiopatia diffusa che può portare a degenerazione neuronale generalizzata

35.7.9. CORRELAZIONI CLINICHE

Figura 35.19.
Correlazioni
cliniche del diabete.

Le manifestazioni
cliniche del diabete
sono così variabili
che non si lasciano
facilmente
sintetizzare.

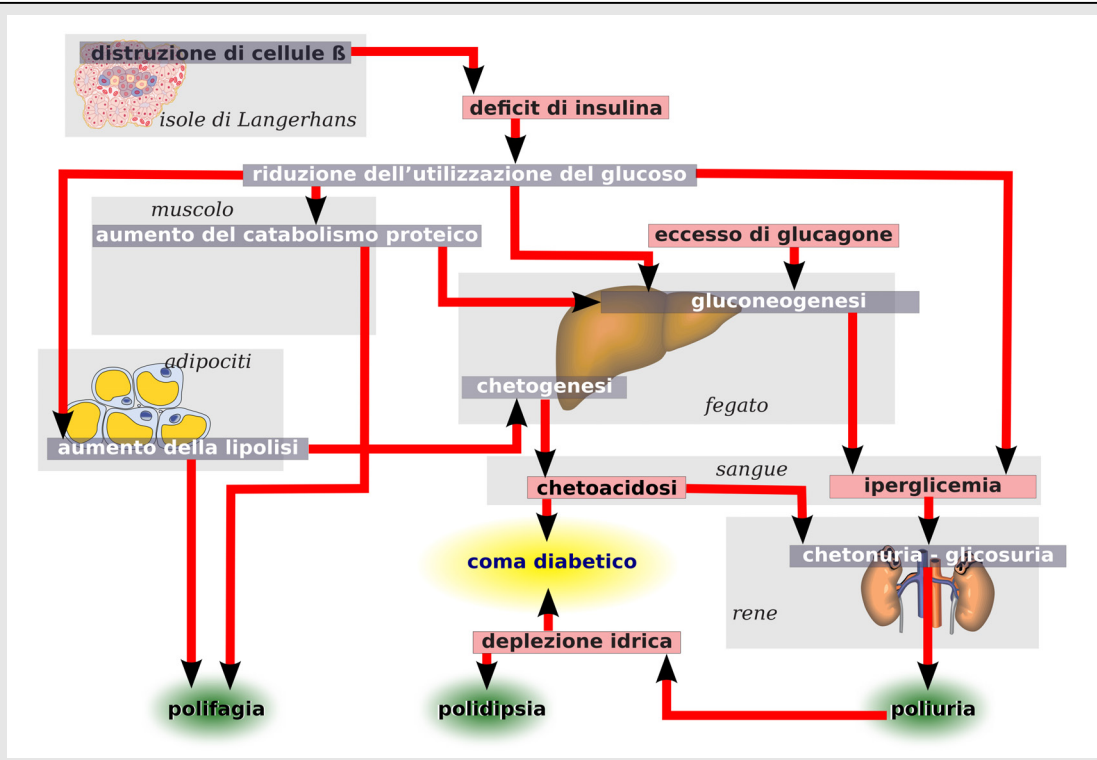
I sintomi soggettivi
classici nel diabete
scompensato sono:

- polifagia
- polidipsia
- poliuria

Nelle crisi
iperglicemiche più
gravi si arriva a:

- chetoacidosi
- coma diabetico

Nel caso di non
proprio dosaggio di
insulina si possono
manifestare sintomi
di ipoglicemia sino a
coma ipoglicemico



35.8. Esito da diabete



I pazienti con diabete di tipo I hanno un maggior rischio di morte rispetto a quelli con diabete di tipo II

Le cause di morte, in ordine di importanza, sono:

- infarto miocardico
- insufficienza renale
- ictus cerebrali
- insufficienza cardiaca da miocardiosclerosi
- infezioni intrattabili
- altre complicanze di varia natura, es. la gangrena di un arto

35.8.1. PROSPETTIVE



Il diabete è tra i primi dieci *killer* nella nostra società ad alto livello economico e socio-sanitario. Per ora l'unica possibilità terapeutica è rappresentata dalla prevenzione dello sviluppo delle complicazioni più gravi controllando scrupolosamente la glicemia

Terapie sperimentali:

- trapianto di cellule β
- terapia genica con inserimento di geni per l'insulina in cellule epatiche

35.9. Principali fonti utilizzate

Cryer, P.E. (2008) Hypoglycemia. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2305-2310

Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z. (2005) The metabolic syndrome. *The Lancet* 365, 1415-1428

Friedman, J. M., Halaas, J. L. (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763-767

Goldstein, B.J., Jabbour, S., Furlong, K. (2008) Obesity, diabetes mellitus, and metabolic syndrome. In: Rubin, R., Strayer, D.S. (eds.) *Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. VII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Guyen, S., Kuenzi, J., Matfin, G. (2006) Diabetes mellitus and the metabolic syndrome. In: Menden, J. (ed.) *Pathophysiology*. VII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 987-1015

Kraulis, P.J. (1991) MOLSCRIPT: a program to produce both detailed and schematic plots of protein structures. *J. Appl. Cryst.* 24, 946-950

Llbers, J.S.. (2001) Obesity. In: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XV ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 479-486

Merritt, E.A., Bacon, D.J. (1997) Raster3D photorealistic molecular graphics. *Meth. Enzymol.* 277, 505-524

Powers, A.C. (2008) Diabetes mellitus. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2275-2304

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia