

DIABETE MELLITO

Caratterizzato da un'iperglicemia persistente a digiuno. I livelli di glucosio presenti in circolo se sono maggiori o uguali a 126 mg/dl sono valori patologici; mentre i valori normali di glicemia non possono superare i 100 mg/dl. Nel caso in cui vi è una glicemia elevata, oltre all'iperglicemia si può avere anche una poliuria e la presenza di glucosio anche nelle urine (glicosuria).

Diabete mellito deriva dal greco: diabete= passo attraverso e mellito=dolce, passaggio di acqua attraverso il rene associata all'emissione di glucosio nelle urine (quindi sono dolci).

Con il termine diabete mellito sono comprese varie sindromi, differenti fra loro per eziologia, patogenesi e decorso clinico:

1. **Diabete mellito di tipo II:** detto insulino dipendente. In passato veniva definito diabete giovanile perché insorgeva nei giovani (primo episodio compare nei primi anni di vita o al massimo entro i 20/25 anni). Caratterizzato dalla distruzione delle cellule B del pancreas e insulino deficienza assoluta. Circa il 10% di casi di diabete mellito di tipo uno rispetto a tutti i casi. Si possono distinguere due tipi di diabete mellito di tipo I:
 - a. Immuno mediato: caratterizzato dalla distruzione su base autoimmune delle cellule B del pancreas
 - b. Idiopatico: non vi è un'eziologia nota
2. **Diabete mellito di tipo II:** detto insulino indipendente. In passato veniva definito come diabete dell'adulto o dell'anziano perché insorge in età tardiva. Caratterizzato da un disturbo di insulino resistenza che è relativa e non assoluta. Questo tipo di diabete insorge in seguito ad una serie di fattori sia genetici che ambientali.

Ci sono poi forme di diabete mellito associate a patologie:

- Dovuto da esportazione del pancreas: asportando il pancreas si esporta anche la sua parte endocrina
- Pancreatiti
- Tumori del pancreas
- Difetti genetici della funzione delle cellule B
- Distruzione iatrogena (causata ad esempio da dei farmaci)
- Infezioni

Un altro tipo di **diabete** è quello **gestazionale** che compare nella gravidanza. La donna durante la gravidanza può presentare un certo grado di intolleranza al glucosio e vi è un'insulino resistenza generata dalle cellule B. Generalmente questo diabete cessa dopo il parto, ma in alcuni casi si potrebbe sviluppare nella donna un diabete di tipo II.

Altra forma associata ad un'iperglicemia è l'alterata **omeostasi glicemica**. Situazione intermedia tra un'omeostasi glicemica normale e il diabete mellito. Quest'alterata omeostasi è il campanello d'allarme per un successivo quadro di diabete e per malattie cardiovascolari. In questo caso la glicemia a digiuno è superiore a 100 mg/dl, ma non supera il valore patologico di 126 mg/dl; la glicemia superiore alla norma ma non patologica la si può valutare attraverso la curva di glicemia per vedere se vi è una certa intolleranza al glucosio.

Classificazione in base allo scompenso

Per valutare il grado di scompenso o se una persona già diabetica si utilizza il test chiamato "Curva da carico". Viene effettuato un prelievo di sangue a digiuno, dopo almeno 8 ore di mancato introito di calorie, e si valuta la glicemia basale. Successivamente al paziente vengono somministrati 75 g di glucosio e la glicemia viene valutata mediante prelievi di sangue a intervalli regolari.

Nel caso di un soggetto sano la glicemia è normale a digiuno → dopo il carico aumenta la glicemia ma in una/due ore viene eliminata. Delle volte il livello di glicemia è addirittura inferiore a quella basale. Questo perché c'è immediatamente una risposta da parte dell'insulina che è stata rilasciata dal pancreas.

Nel paziente diabetico, già in partenza, il valore basale a digiuno supera il valore di 126 mg/dl e dopo l'assunzione di glucosio, il paziente fa fatica a smaltire il carico e il suo valore di glicemia rimane elevato rispetto al suo valore basale.

A seconda della "Curva di carico" possono distinguere tre soggetti:

1. Normale: la glicemia a digiuno è <110 mg/dl, dopo due ore di carico la glicemia è <140 mg/dl
2. Alterata tolleranza al glucosio: la glicemia a digiuno è 110-125 mg/dl mentre dopo due ore di carico è 140 mg/dl
3. Diabete: la glicemia a digiuno è ≥ 126 mg/dl mentre dopo due ore di carico è ≥200 mg/dl

PANCREAS

La parte di pancreas coinvolto nel diabete è il **pancreas endocrino** che è rappresentato dalle isole di Langerhans. Sono dei piccoli agglomerati di cellule endocrine di circa 1-1,5 milioni. In queste isole si distinguono delle cellule:

- Cellule Alfa (15%) che producono l'ormone glucagone
- Cellule Beta (80%) che producono l'ormone insulina
- Cellule Delta (3-5%) che produce l'ormone somatostatina
- Cellule V che producono l'ormone polipeptidico pancreatico, è l'ormone che viene rilasciato per darci il senso di sazietà dopo i pasti

L'**insulina** è un ormone ipoglicemizzante: utilizza il glucosio presente in circolo e la sua secrezione è stimolata da un'elevata concentrazione ematica di glucosio. L'insulina utilizza il glucosio per produrre energia e interagisce con specifici recettori esposti sulla membrana delle cellule bersaglio (es. muscolari, epatiche). Il **glucagone** è un ormone iperglicemizzante: favorisce la produzione di glucosio e inoltre produce dissipazione di energia.

Glucagone/insulina

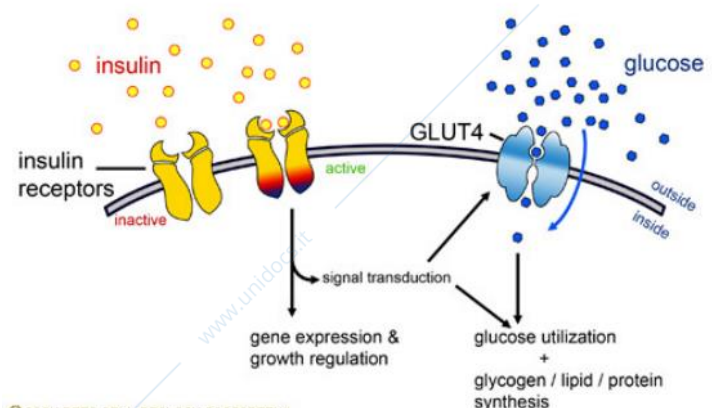
L'omeostasi del glucosio è regolata dal lavoro svolto dal glucagone e dall'insulina. Generalmente la normale omeostasi del glucosio è regolata tramite tre processi:

1. Eventuale produzione di glucosio nel fegato
2. Captazione e utilizzo del glucosio da parte dei tessuti periferici
3. Secrezione di insulina

Una persona normale è in grado di controllare le concentrazioni di glucosio extracellulare sia a digiuno sia postprandiale. Questi livelli di glucosio sono mantenuti entro certi limiti e sono controllati dalle azioni opposte di insulina e glucagone.

Dopo un pasto ricco di carboidrati, si ha assorbimento di glucosio da parte dell'intestino e porta ad un aumento di glicemia. Immediatamente si ha secrezione di insulina da parte delle cellule beta presenti nelle isole di Langerhans. L'insulina agisce subito sulle cellule bersaglio (cellule della muscolatura striata, adipociti, fibroblasti, del fegato) legandosi ad un recettore specifico per l'insulina. Il numero e la funzione di questi recettori è importante per la funzione dell'insulina stessa. Legandosi al suo recettore va, mediante una cascata di trasduzione del segnale, a stimolare il recettore per il glucosio (GLUT4) che si espone sulla superficie della cellula, in questo modo il glucosio viene captato e internalizzato.

Allo stesso tempo l'azione dell'insulina è quella di sopprimere una produzione extra del glucosio da parte del fegato. Produzione che viene stimolata nei periodi di digiuno, ma se c'è l'apporto di glucosio mediante l'alimentazione il fegato viene inibito a produrre un'ulteriore produzione di glucosio. Avviene quindi l'inibizione della gluconeogenesi, stimolata la sintesi di glicogeno (materiale di riserva) e inibita l'azione del glucagone sul fegato.



Il glucosio è sicuramente la più importante fonte di energia, in condizioni fisiologiche la concentrazione ematica è di 70-100 mg/dl. Dopo i pasti è di 80-120 mg/dl (dipende da cosa si mangia), ma ritorna rapidamente a livello basale.

Nel fegato il glucosio, introdotto con l'alimentazione, viene subito rilasciato in circolo (iperglicemia postprandiale), in parte viene utilizzato per produrre energia (glicolisi) e in parte viene utilizzato per formare glicogeno (glicogenogenesi).

Durante il diabete (soprattutto di tipo I) si perde la capacità di usare il glucosio presente in circolo e l'iperglicemia persiste e può diventare severa a digiuno, in situazioni severe si può avere presenza di glucosio nelle urine, associato a poliuria. Visto che questo glucosio non viene utilizzato non può venire assimilato dalle cellule target (muscolari o tessuto adiposo) e quindi l'assimilazione in questi tessuti diminuisce bruscamente. L'iperglicemia è il sintomo chiave del diabete ed è associato ad uno spreco di glucosio.

Effetti metabolici dell'insulina

Metabolismo glicidico:

- Iperglicemizzante, l'insulina favorisce la riduzione della glicemia
- Favorisce l'utilizzo del glucosio dei tessuti periferici, stimola le cellule bersaglio ad utilizzare il glucosio
- Stimola la sintesi del glicogeno da parte del fegato e dei muscoli
- Stimola la glicolisi nei muscoli
- Diminuisce la gluconeogenesi, la sintesi di glucosio da parte del fegato quando non ce la necessita
- Aumenta la sintesi di mucopolisaccaridi

Metabolismo lipidico:

- Stimola la sintesi degli acidi grassi
- Stimola la conversione di glucosio in trigliceridi
- Diminuisce la produzione di chetoni
- Diminuisce la mobilitazione degli acidi grassi dai depositi

Metabolismo proteico:

- Stimola la sintesi proteica
- Stimola la sintesi di alcuni enzimi
- Inibisce la sintesi di altri enzimi
- Diminuisce la liberazione di aminoacidi dalle cellule
- Diminuisce la sintesi di urea a livello epatico
- Stimola la sintesi di RNA
- Aumenta la vita media dell'RNAm

Metabolismo energetico:

- Stimola i processi ossidativi, a livello dei mitocondri, nei muscoli
- Ripristina la fosforilazione ossidativa dopo dissociazione

Effetto sulle membrane:

- Stimola la penetrazione dei glicidi
- Stimola la penetrazione degli aminoacidi
- Stimola la penetrazione degli acidi grassi
- Stimola la penetrazione degli ioni
- Favorisce la pinocitosi e la fagocitosi
- Altera il potere di membrana

Effetti metabolici del glucagone

Metabolismo glicidico

- Iperglicemizzante
- Stimola la glicogenolisi: trasformazione di glicogeno in glucosio che poi viene utilizzato, in questo modo aumenta i livelli di glucosio presenti in circolo
- Stimola la neoglicogenesi sintesi di glucosio a partire dagli aminoacidi proteici
- Stimola la gluconeogenesi, la sintesi di glucosio da parte del fegato

Metabolismo lipidico:

- Stimola la lipolisi, la mobilitazione dei lipidi dal tessuto adiposo

Alterazioni metaboliche nel diabete

Metabolismo glicidico:

- Iperglicemia con aumento del livello di glucosio presenti in circolo
- Diminuita utilizzazione periferica da parte dei tessuti periferici del glucosio perché non viene captato dalle cellule bersaglio
- Aumento della gluconeogenesi, sintesi di glucosio da parte del fegato
- Aumento della mobilitazione del glucosio dai depositi
- Diminuzione del glicogeno

Metabolismo lipidico:

- Aumentata mobilitazione degli acidi grassi dai depositi, vi è una maggiore idrolisi dei trigliceridi con maggiore produzione di grassi non esterificati che arrivano al fegato
- Aumento apporto ai tessuti periferici dal circolo → steatosi (fegato)
- Aumentata ossidazione degli acidi grassi a livello mitocondriale
- Aumentata produzione di chetoni → chetosi
- Ipercolesterolemia → macroangiopatia, aterosclerosi

Metabolismo proteico:

- Riduzione della sintesi proteica
- Aumento dell'attività degli enzimi della gluconeogenesi
- Negativizzazione del bilancio azotato
- Glicosilazione delle proteine (Hb)

Funzionalità di membrana

- diminuita penetrazione del glucosio nelle cellule

DIABETE DI TIPO I

Caratterizzato da un disturbo permanente dell'omeostasi del glucosio causato da un progressivo e successiva completa distruzione su base autoimmune delle cellule beta delle isole di Langerhans.

La concentrazione di insulina progressivamente si riduce fino alla completa assenza con conseguente inutilizzo di glucosio da parte delle cellule bersaglio.

Il danneggiamento delle cellule beta è causato dalla progressiva distruzione di queste ad opera del nostro sistema immunitario, è indicata come una malattia autoimmune e vi è un predisposizione genetica.

Oltre ai fattori genetici è anche associata anche a certi fattori ambientali.

Insorge nei primi anni di vita fino a circa 20 anni di età per questo è detto diabete di tipo giovanile.

Suscettibilità genetica

I parenti di soggetti che hanno diabete di tipo I hanno un rischio maggiore di sviluppare la malattia. Ad esempio, nei parenti di primo grado il rischio è di 3-8%; il rischio è di 0.4% nella popolazione generale.

Nel gemello monozigote di un paziente affetto da diabete di tipo I, vi è un rischio che va tra il 30-50%.

Ci sono dei geni di suscettibilità genetica. Sono i geni detti diabetogeni che predispongono al diabete mellito, fanno parte del complesso maggiore di istocompatibilità o MHC oppure ci sono altri geni (non fanno parte del complesso) che possono contribuire ad una certa suscettibilità genetica.

Per quanto riguarda gli antigeni coinvolti, nel 95% dei pazienti con diabete si è visto che esprimono l'HLA-DR3 o l'HLA-DR4 e circa il 45% della popolazione generale esprime solo HLA (posizionati sul cromosoma 6).

Ci sono anche altre regioni cromosomiche associate alla suscettibilità.

Questi geni diabetogeni possono agire modificando la struttura antigenica delle cellule beta del pancreas, in questo modo queste cellule non sono riconosciute più come self da parte del sistema immunitario.

Un'altra possibilità è la sintesi di un'insulina aberrante, cioè un'insulina con una sequenza amminoacidica errata quindi la sua funzione è compromessa. (su base genetica).

Autoimmunità

Si ha un processo infiammatorio a livello delle isole di Langerhans. Quest'area interessata da un processo infiammatorio, conseguente alla necrosi delle cellule, è indicata con il nome di insulite.

Queste zone sono caratterizzate da infiltrazione di linfociti prevalentemente citotossici e cellule infiammatorie che incominciano a rilasciare i mediatori chimici dell'infiammazione, in particolar modo le citochine (interleuchina 1 e 6) e altri mediatori.

Oltre al processo infiammatorio, i pazienti diabetici, presentano in circolo degli anticorpi diretti verso i componenti delle cellule beta (es. anticorpi contro inulina, acido glutammico) non sono la causa della distruzione delle cellule, ma si formano in conseguenza della distruzione delle cellule e quindi rappresentano la risposta ad antigeni delle cellule beta rilasciate durante la loro distruzione.

Questi linfociti t citotossici reattivi contro le cellule beta possono persistere per tutta la vita determinandone la lenta e progressiva distruzione.

Si ha l'esordio clinico del diabete, caratterizzato da iperglicemia e chetoacidosi, quando il 90% delle cellule beta vengono distrutte con carenza severa di insulina.

Fattori ambientali

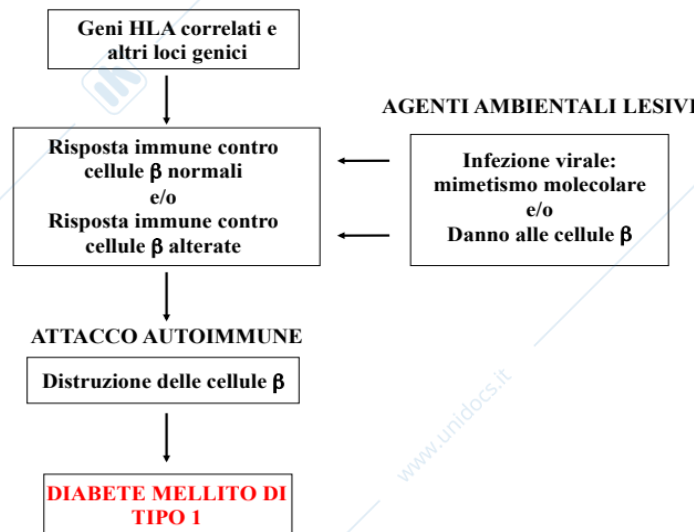
Oltre alla predisposizione genetica, si è visto che alcuni fattori ambientali portano all'insorgenza del diabete. Vi è una diversa incidenza della malattia in aree geografiche differenti maggiore nei paesi nord-europei e negli stati uniti, nei paesi asiatici è più bassa.

Stessa cosa con le differenze stagionali. Maggiore incidenza nei mesi autunnali e invernali (malattie infettive stagionali)

Alcuni virus possono contribuire all'insorgenza (es. della parotide epidemica, virus rosolia) ma anche agenti chimici (es. farmaci e tossine).

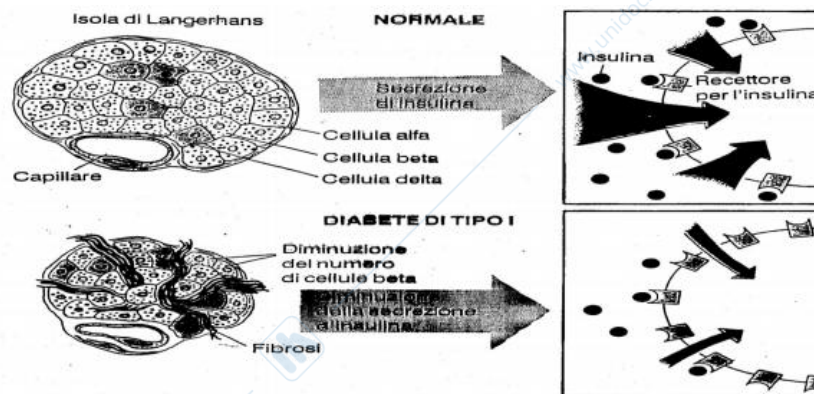
Alcune proteine virali o presenti in alcuni alimenti hanno degli epitopi antigenici in comune con le proteine umane espresse proprio sulla superficie delle cellule. Questo potrebbe scatenare reazione autoimmune con un meccanismo detto "mimetismo molecolare o antigenico" → il sistema immunitario pensa di eliminare un virus mentre invece distruggono le proprie cellule, a causa di questa affinità delle proteine. Esempio indiscusso: proteina del virus Coxsackie B ha un'omologia stretta con la proteina delle isole pancreatiche umane GAD-65 portando alla distruzione cellulare.

PREDISPOSIZIONE GENETICA



MORFOLOGIA

La lesione caratteristica nel pancreas è la formazione di insuliti, aree dove dopo la distruzione delle cellule beta si ha una risposta infiammatoria e immunitaria. Vi è un infiltrato linfocitario, soprattutto linfociti T citotossici che restano lì per tutta la vita e la presenza di cellule infiammatorie che rilasciano citochine. La presenza costante dei linfociti T determina una distruzione lenta e progressiva delle cellule beta e quindi ci sarà una minore produzione di insulina fino alla sua totale assenza. In seguito alla distruzione delle cellule beta, queste isole incominciano a diminuire di volume (atrofia), mentre il pancreas esocrino può presentare spesso una fibrosi diffusa.



L'insulina secreta dalle cellule β si lega a recettori delle cellule effettrici (es. adipocita) facilitando l'ingresso del glucosio. Nel diabete di tipo I le isole sono atrofiche e la produzione di insulina è ridotta con conseguente deficit assoluto dell'apporto di insulina ai tessuti.

DIABETE MELLITO DI TIPO 2 (NIDDM)

Caratterizzato da ridotta sensibilità tissutale all'insulina. Si differenzia dal diabete di tipo I perchè:

- Ha un esordio tardivo, età adulta ma anche nell'anziano
- Colpisce i soggetti obesi (80% dei casi) e anziani (10%). Negli ultimi anni però si è iniziato a presentare anche nell'età giovanile a causa dell'inattività fisica e dell'obesità
- Non è provocato da un deficit nella produzione dell'insulina. Nelle prime fasi vi è un'iperinsulinemia, quindi iper-produzione di insulina dovuto ad un'iperplasia a livello delle cellule beta delle isole pancreatiche
- Non è una malattia autoimmune, no distruzione delle cellule beta
- Vi è predisposizione genetica
- Non è caratterizzato da una riduzione delle cellule beta delle isole di Langerhans, le quali si presentano piuttosto iperplasiche

Nelle persone obese, in seguito all'iperalimentazione, si ha un aumento della glicemia. Questa iperglicemia stimola la produzione di insulina da parte delle cellule beta, ma poiché l'iperglicemia è abbastanza elevata, per far fronte a questa richiesta e abbassare il livello di glucosio si arriva ad un'iperplasia delle cellule beta. (iperinsulinemia). Viene prodotta più insulina rispetto al normale per abbassare questi livelli di glucosio.

Questa iperglicemia insorge dall'incapacità delle cellule beta di far fronte a questa aumentata richiesta da parte dell'organismo in seguito a questo maggiore stimolo indotto dal glucosio.

Le cellule bersaglio hanno una resistenza all'insulina, su base genetica, perché hanno una minore espressione dei recettori per l'insulina, quindi se c'è minore espressione l'insulina viene prodotta in grande quantità ma non riesce ad interagire con i recettori perché dal punto di vista numerico i recettori sono diminuiti → le cellule bersaglio non riescono a captare il glucosio in quantità sufficiente, per questo motivo si ha un elevato livello di glucosio in circolo → quadro di iperglicemia.

Fattori genetici

La predisposizione genetica è molto importante (più di quella del diabete di tipo I), vi è una grande ereditarietà multifattoriale. Oltre 1/3 dei pazienti con diabete mellito di tipo due, ha un genitore con lo stesso problema (pazienti di primo grado sono più propensi rispetto alla popolazione generale).

I gemelli monozigoti la concordanza è tra i 90-100%.

Maggiore incidenza nelle popolazioni afroamericane, asiatiche, indiani d'America, ispanici e meno incidenza nella popolazione bianca.

Anche in questo tipo di diabete c'è un quadro ereditario complesso dovuto all'interazione di numerosi geni di suscettibilità, tra questi geni però non si trova nessuno che faccia parte del sistema maggiore di istocompatibilità.

Fattori costituzionali

L'80% dei pazienti è obesa, hanno un'iperalimentazione → aumento di glicemia → iperplasia delle cellule beta del pancreas → con conseguente iperinsulinemia. Nonostante questo, il lavoro delle cellule beta non è in grado di fare in modo che il glucosio venga utilizzato dalle cellule bersaglio.

Per quanto riguarda il sesso maschile viene controllata l'obesità addominale in quanto il tessuto adiposo si va ad accumulare lì (detto a forma di mela); per le donne questo tessuto adiposo si va a concentrare nella parte inferiore del corpo (detto a forma di pera).

Anche l'ipertensione ha un ruolo importante, ma anche una dieta errata e la mancanza di attività fisica.

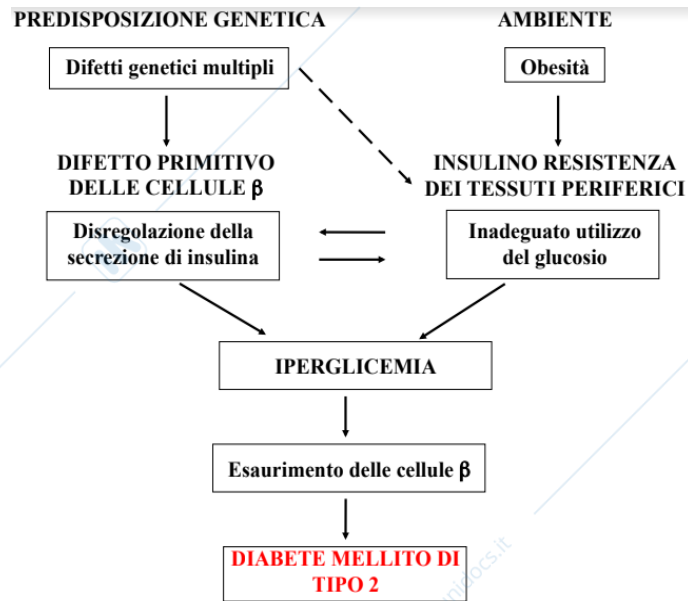
Resistenza insulinica e difetto primitivo della cellula beta

Inizialmente la resistenza insulinica è subclinica, con il tempo iniziano ad apparire dei segni di alterata glicemia a digiuno e/o dalla curva da carico del glucosio. Con il tempo compare una vera e propria iperglicemia.

In seguito a questa resistenza all'insulina si arriva ad una aumentata produzione di glucosio da parte del fegato. Questo glucosio non viene captato dai tessuti periferici perché il numero di recettori presenti sulle membrane è diminuito.

La resistenza insulinica viene anche compensata da un'aumentata secrezione di insulina, l'organismo reagisce producendo sempre una quantità maggiore di insulina (iperinsulinemia → iperplasia delle cellule beta), avviene nelle prime fasi della malattia, poi queste cellule che hanno iperlavorato tendono ad andare in esaurimento → comparsa di disfunzione delle cellule beta.

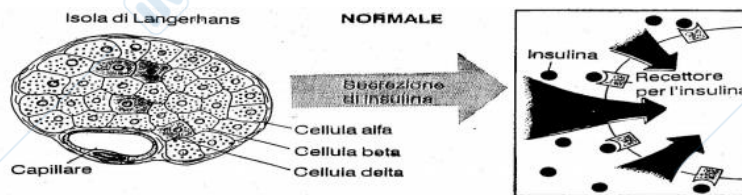
Importante perché nelle fasi più tardive vi è un leggero deficit nella secrezione dell'insulina e le cellule diminuiscono anche di numero. (difetto primitivo della cellula beta).



MORFOLOGIA

Non c'è una riduzione del numero delle cellule beta pancreatiche, il volume resta invariato e non ci sono lesioni morfologiche.

Inizia però a comparire tessuto fibroso che si accumula nelle isole pancreatiche e si può accumulare anche proteine amiloidi (amilina prodotta da cellule beta) soprattutto nelle persone con età superiore ai 69 anni.



L'insulina secretata dalle cellule β si lega a recettori delle cellule effettrici (es. adipocita) facilitando l'ingresso di glucosio.



Nel diabete di tipo II la secrezione di insulina è variabile, ma le cellule sono resistenti agli effetti metabolici dell'insulina.

Aspetti fisiopatologici della sindrome diabetica

L'insulina è importante per il metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi. Le numerose manifestazioni patologiche che compaiono nei pazienti affetti da diabete derivano principalmente dall'alterazione del metabolismo di lipidi, proteine e carboidrati.

In entrambi i quadri di diabete mellito si ha:

- Una minore penetrazione a livello delle cellule bersaglio e all'utilizzo del glucosio. Si accumula in circolo → iperglicemia, la concentrazione nel sangue può anche superare il valore di 1000-1200 mg/dl

- In seguito al fatto che il glucosio non viene utilizzato (principale fonte di energia, di riserva ecc..) bisogna ottenere energia in un altro modo. Si può ottenere glucosio mediante l'utilizzo di aminoacidi (acidi proteici) attraverso la neoglicogenesi ma questo non fa altro che aumentare la glicemia. Incremento della lipolisi, mobilizzazione dei lipidi dal tessuto adiposo (degli acidi grassi con alterazione del metabolismo lipidico)

Ma perché c'è una maggiore glicolisi dei lipidi e dei grassi dal tessuto adiposo?

I lipidi vengono utilizzati per produrre energia visto che non riusciamo più a produrla utilizzando glucosio che viene sprecato. L'unico modo per la produzione dell'energia è l'ossidazione dei grassi, ma in seguito a questa ossidazione si vengono a produrre corpi chetonici che si accumulano nel sangue → quadro di chetoacidosi, che è severa nei diabeti di tipo I (forma di diabete più acuta e sintomatica).

I sintomi sono: nausea, vomito, difficoltà respiratoria (alterano l'equilibrio acido base e con diminuzione del pH).

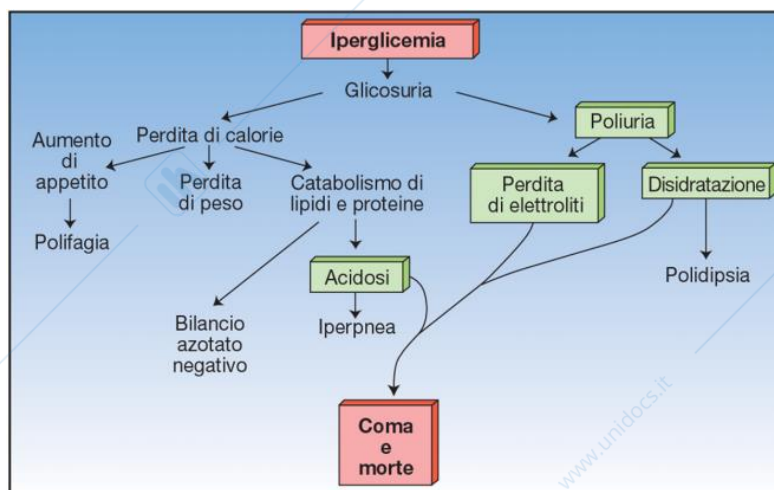
I corpi chetonici possono essere eliminati con le urine e si parla di chetonuria. In seguito a questa chetoacidosi si può avere anche un'aumentata diuresi (poliuria) e aumento della sede (polidipsia).

Con questa diuresi eccessiva si ha un'intensa perdita di acqua ed elettroliti.

Contemporaneamente si ha un'eccessiva neoglicogenesi che comporta una riduzione della massa muscolare, con perdita di peso e debolezza muscolare. Questo porta come conseguenza ad un aumento dell'appetito → maggiore sensazione di fame, sono portati a utilizzare cibi molto calorici → polifagia

In seguito al catabolismo dei lipidi e delle proteine si arriva ad un bilancio azotato negativo

Se questi pazienti diabetici non sono controllati e non hanno una terapia adeguata possono andare incontro a coma e morte. Al coma diabetico si arriva grazie al quadro di cheto acidosi, responsabile di una difficoltà respiratoria, ma anche alla perdita di elettroliti, grave disidratazione in seguito alla poliuria.



Glicosilazione delle proteine

Questo glucosio che non viene utilizzato e si accumula nel circolo, che fine fa?

Questo glucosio tende a legarsi ai gruppi amminici delle proteine non enzimatiche si ha quindi un processo di glicosilazione delle proteine (proporzionale alla severità dell'iperglicemia). Le proteine restano in modo permanente alterate e quindi perdono di funzionalità.

Le proteine glicosilate si possono legare con proteine vicine, ad esempio la proteina albumina plasmatica si può legare con la membrana basale glicosilata dei capillari contribuendo all'ispessimento della parete vascolare che si osserva nella microangiopatia diabetica.

Tra le proteine che possono essere glicosilate, quindi modificate anche da un punto di vista funzionale, troviamo:

- Emoglobina glicata è uno dei marker ematico di iperglicemia nel diabete mellito
- Proteine del cristallino, sono responsabili di una patologia diffusa nei pazienti anziani: la cataratta
- Glicazione del collagene che va a stimolare una maggiore aggregazione del piastrine; ispessimento della parete dei vasi: microangiopatia
- Apoproteina B-100, componente proteica delle LDL (LDL glicosilate sono coinvolte nell'insorgenza dell'aterosclerosi)

PRINCIPALI COMPLICANZE DEL DIABETE MELLITO

Aterosclerosi

La complicanza più frequente.

Questo dipende dalla mobilizzazione dei lipidi dal tessuto adiposo → cambia il profilo lipidico presente in circolo → ipercolesterolemia

L'aterosclerosi interessa prevalentemente: arterie coronarie, arterie cerebrali e arterie delle estremità. Le conseguenze dell'aterosclerosi sono:

- Infarto del miocardio, che colpisce le coronarie
- Ictus cerebrale se queste lesioni aterosclerotiche si sviluppano a livello delle carotidi
- Ischemia renale
- In seguito dalla glicosilazione delle proteine presenti sulla membrana basale della tonaca intima della parete arteriosa, si hanno anche delle vasculopatie aterosclerotiche periferiche (in particolare agli arti inferiori) → si ha un ispessimento delle pareti del circolo arterioso con conseguenti alterazioni → gangrena e ulcere degli arti inferiori → amputazioni

Microangiopatia diabetica (1,2,3)

Insorgono in seguito alla glicosilazione delle proteine presenti nella membrana basale a livello della tonaca intima della parete arteriosa del microcircolo. Conseguenze:

- Alterazioni ischemiche renali e retiniche
- Ispessimento dei tubuli renali e dei nervi periferici

1. Nefropatia diabetica (microangiopatia a livello renale)

All'inizio si ha un iperglicemia che causa ipertensione glomerulare e renale (favorisce deposizione di proteine nel mesangio causando glomerulosclerosi e poi insufficienza renale).

Può comparire necrosi capillare (pielonefrite), ialinizzazione glomerulare (glomerulosclerosi nodulare: incremento della matrice mesangiale) e arteriosclerosi vascolare → glicosilazione delle proteine della membrana basale della parete vascolare con sviluppo → con sviluppo di insufficienza renale cronica. In casi gravi si può ricorrere al trapianto renale

2. Retinopatia (a livello dell'occhio)

Può portare delle alterazioni gravi come: retinopatia del fondo oculare, retinopatia proliferativa, maculopatia, cataratta, glaucoma (in seguito all'ispessimento della parete del circolo oculare vi è un aumento di pressione) → si può arrivare alla cecità

3. Neuropatia diabetica (a carico del SNP)

Si ha un danno del SNP con alterazione sia dei nervi motori sia dei nervi sensitivi. Conseguenza dell'alterazione di assioni, della guaina mielinica, delle cellule di Schwann.

Si può avere dolore, sensazione anomala alle estremità (soprattutto arti inferiori) e perdita della sensibilità tattile. Il paziente diabetico che ha una minore sensibilità magari urta degli oggetti con i piedi, si traumatizza, magari sono traumi molto lievi, però il diabetico ha difficoltà a guarire e permangono delle ulcere per lungo tempo

Possono esserci delle alterazioni a livello del SNA con disturbi a livello della motilità intestinale (diarrea); ipotonia vescicale, con ritenzione delle urine che soprattutto se sono urine con glucosio vi è una maggiore predisposizione alle infezioni; disfunzione erettile ed eiaculazione precoce

Infezioni

Il paziente diabetico ha una maggiore predisposizione alle infezioni, non solo a livello del tratto urinario ma della cute, mucosa orale e genitale, dei polmoni. Queste infezioni, batteriche o virali, forse derivano dalla glicosilazione delle proteine del citoscheletro dei monociti/macrofagi, viene a meno l'attività fagocitaria.

A livello del tratto urinario, oltre alla presenza di un batterio, la presenza di glucosio rappresenta un terreno di crescita ricco per i microorganismi.

La situazione si aggrava a causa della ritenzione urinaria → risalita dei microorganismi dalla vescica al rene → pielonefrite → necrosi papillare renale

Diabete mellito gestazionale

La gravidanza di per sé rappresenta una situazione di insulino-resistenza, però solo nelle donne con una certa compromissione nella secrezione di insulina da parte delle cellule beta si può sviluppare il diabete durante la gravidanza.

Queste donne sono più suscettibili durante il corso della loro vita a sviluppare il diabete di tipo II.

Questa situazione di insulino resistenza che per lo più è un'intolleranza al glucosio scompare dopo la nascita del bambino.

Quando compare questo quadro di diabete gestazionale, una caratteristica tipica è quella della macrosomia fetale con difficoltà durante il travaglio e il parto. I bambini sono di dimensioni superiori al normale perché le madri hanno uno scarso controllo della glicemia, quindi attraverso la circolazione arriva al feto e il glucosio viene trasformato in materiale di riserva (tessuto adiposo).

Occorre controllare la glicemia della madre diabetica per evitare un'eccessiva stimolazione del pancreas fetale durante la gestazione. Cosa succede? I feti vengono esposti all'iperglicemia materna, quindi incominciano a sviluppare un'iperplasia delle cellule beta pancreatiche con aumento di insulina. Al momento della nascita questi bambini sono soggetti ad un'ipoglicemia soprattutto nei primi periodi neonatali → accade perché il pancreas presenta questa iperplasia e iperproduzione di insulina anche dopo il parto e il grosso rischio è quello di andare incontro a ipoglicemia.

Un ulteriore rischio è quello di nascere con delle malformazioni a livello cardiaco e dei grossi vasi; difetti del tubo neurale quali anencefalia (sviluppo non corretto dell'encefalo ma anche della calotta cranica) e della spina bifida (difetto nella chiusura delle vertebre).

Terapie per il diabete

- Sicuramente importante è controllare la dieta, assunzione ridotta di carboidrati e glucidi.
- Si può controllare la glicemia in seguito alla somministrazione di antidiabetici orali, nel caso in cui ci sia una distruzione delle cellule beta. Con questi antidiabetici si cerca di stimolare le cellule beta che hanno mantenuto l'attività a produrre insulina.
- Insulinoterapia: riguarda i pazienti che hanno il diabete di tipo I perché sono quelli che hanno diabete insulinodipendente, ma anche nei pazienti con diabete di tipo II in fase tardiva. L'insulina può venire somministrata tramite iniezione per via sottocutanea, questo perché si vuole evitare un assorbimento troppo rapido con possibili crisi di ipoglicemia. (insulina mai direttamente in circolo)
Oggi viene utilizzato anche il microinfusore che viene applicato direttamente sulla cute con un ago cannula e l'insulina viene distribuita nelle 24h a seconda delle esigenze del paziente.
Anche insulina per via inalatoria
- C'è anche il trattamento di cellule staminali o cellule beta differenziate, però vi è un rischio di rigetto.

Carratteristiche diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2

| | Diabete di tipo 1 | Diabete di tipo 2 |
|---|--|--|
| Età esordio | < 20 anni | > 30 anni |
| Modalità esordio | acuto, sintomatico, spesso severo con chetoacidosi | graduale, spesso subdolo e asintomatico |
| Peso corporeo | normale, a volte calo | sovrappeso |
| Genetica (familiarità) | < 20% | > 60% |
| Gemelli monozigoti | 50% concordanti | 90% concordanti |
| Associazione con HLA | presente | assente |
| Anticorpi contro antigeni insulari (GAD-65, IA-2) | presenti | assenti |
| Lesioni insulari | insulite precoce atrofia e fibrosi tardive | --- fibrosi e amiloidosi tardive |
| Cellule β | numero marcatamente ridotto | numero normale o lievemente ridotto |
| Insulinemia | marcatamente ridotta | elevata o nella norma |
| Patogenesi | autoimmunità | resistenza insulinica |
| Clinica | somministrazione controllata e costante di insulina | dieta, esercizio fisico, somministrazione di ipoglicemizzanti orali, insulina fasi tardive |