

PANCREAS

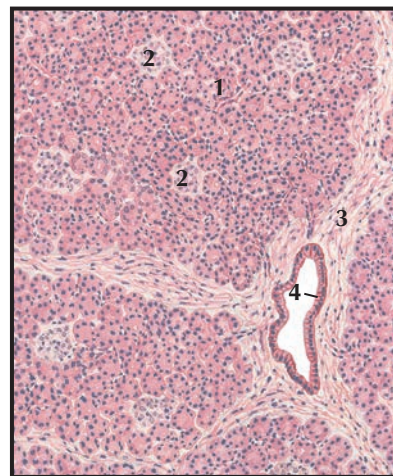
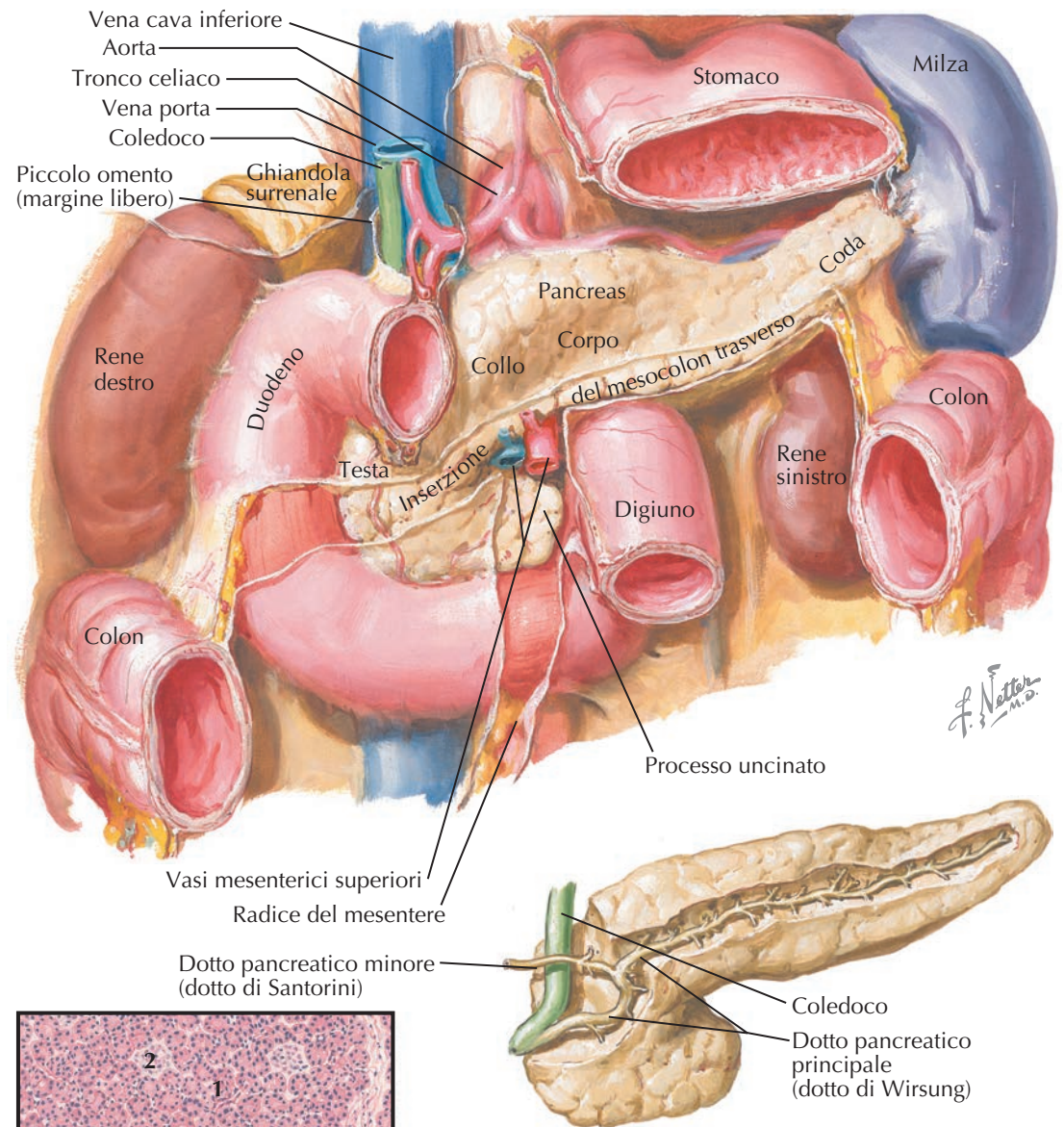
ANATOMIA E ISTOLOGIA DEL PANCREAS

Il pancreas è un organo retroperitoneale, posto in posizione obliqua, disposto verso l'alto dal duodeno fino all'ilo della milza. La sua lunghezza è compresa tra 15 e 20 cm e il peso tra 75 e 100 g. Si suddivide in quattro regioni: testa, collo, corpo e coda. La testa del pancreas si trova all'interno della curvatura a "C" del duodeno, posteriormente al mesocolon trasverso e anteriormente alla vena cava, all'arteria renale di destra e a entrambe le vene renali. Il processo uncinato costituisce le facce posteriore e mediale della testa del pancreas ed è situato posteriormente alla vena porta e ai vasi mesenterici superiori. Il collo del pancreas è posto anteriormente alla vena porta e alla 1ª e 2ª vertebra lombare. Il corpo è in rapporto anteriormente con l'aorta, dove origina l'arteria mesenterica superiore, e con l'arteria e le vene spleniche. La coda del pancreas contrae rapporto anteriormente con queste ultime e con il rene sinistro. La superficie anteriore del pancreas è rivestita dal peritoneo. La base del mesocolon trasverso si inserisce nel margine inferiore del corpo e della coda.

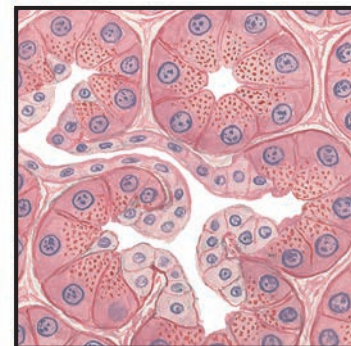
Per quanto concerne l'origine embriologica, il pancreas deriva dalla fusione degli abbozzi ventrale e dorsale. Il dotto che origina dall'abbozzo ventrale, di dimensioni più ridotte, si collega direttamente al coledoco e diventa il dotto di Wirsung (o dotto pancreatico principale). L'abbozzo ventrale forma la porzione inferiore della testa del pancreas e il processo uncinato. Il dotto che origina dall'abbozzo dorsale, di dimensioni maggiori, drena direttamente nel duodeno e forma il dotto di Santorini. Dopodiché, l'abbozzo dorsale dà origine al corpo e alla coda del pancreas. I dotti provenienti da entrambi gli abbozzi si fondono nella testa pancreaticata in modo tale che il pancreas esocrino drena attraverso il dotto di Wirsung, e successivamente nel canale comune formato dai dotti biliare e pancreatico per confluire nell'ampolla di Vater, sulla faccia mediale della seconda porzione del duodeno. Il flusso delle secrezioni pancreatiche e biliari è regolato dallo sfintere di Oddi, un gruppo di fibre muscolari posto all'altezza dell'ampolla di Vater.

La vascolarizzazione del pancreas è data da diversi rami provenienti dall'arteria mesenterica e dal tronco celiaco. L'arteria gastroduodenale si distacca dall'arteria epatica comune e irrorata la testa e il processo uncinato. Il corpo e la coda sono, invece, irrorati da molteplici rami dell'arteria splenica. L'arteria pancreaticata inferiore origina dall'arteria mesenterica superiore. Le tre arterie che collegano le arterie splenica e pancreaticata inferiore decorrono perpendicolarmente verso l'asse longitudinale del pancreas e formano un'arcata arteriosa che vascolarizza il corpo e la coda. Il drenaggio venoso è dato da un'arcata venosa anteriore e posteriore all'interno della testa del pancreas che confluisce nella vena porta e nella vena mesenterica. Il flusso venoso proveniente dal corpo e dalla coda confluisce nella vena splenica. Il drenaggio linfatico del pancreas è dato da una profusa rete di vasi linfatici e linfonodi.

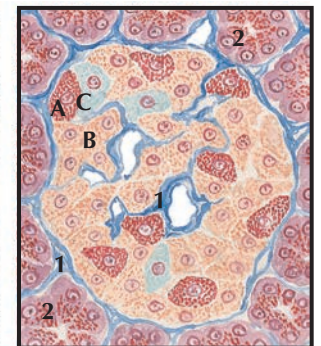
I sistemi nervosi simpatico e parasimpatico innervano le cellule acinose (secrezione esocrina), le cellule insulari (secrezione endocrina) e la rete vascolare delle isole pancreatiche. Di norma, il sistema parasimpatico stimola le secrezioni endocrine ed esocrine, mentre il sistema simpatico le inibisce. I neuroni che innervano il pancreas rilasciano anche dei particolari trasmettitori che comprendono peptidi e amine (ad es. somatostatina, galanina, polipeptide



Sezione del pancreas a basso ingrandimento **1.** Acini **2.** Isole **3.** Setto interlobulare **4.** Dotto interlobulare



Alto ingrandimento: acini, dotto intercalare e granuli di zimogeno



Isole pancreatiche: **A** (cellule α), **B** (cellule β) e **C** (cellule δ). **1.** Reticolo **2.** Acini

vasoattivo intestinale e peptide correlato al gene per la calcitonina). Una ricca innervazione di fibre afferenti sensoriali è responsabile del dolore addominale intenso associato a infiammazione del pancreas.

Il pancreas è costituito per l'85% da una porzione esocrina, per il 2% da una porzione endocrina, per il 10% da matrice extracellulare e per il 4% da vasi sanguigni e dotti. Le cellule esocrine sono raggruppate in acini (lobuli), separati tra loro da tessuto connettivo e collegati a un dotto che confluisce nel dotto pancreatico e nel

duodeno. Le cellule acinose presentano un contenuto elevato di reticolo endoplasmatico e nel polo apicale sono presenti granuli di zimogeno eosinofili. All'interno degli acini sono inglobati piccoli gruppi di cellule endocrine, le isole di Langerhans. Le tre tipologie principali di cellule endocrine sono le cellule β (75% della porzione endocrina) deputate alla secrezione di insulina, le cellule α (20%) che secernono glucagone, e le cellule δ (5%) che secernono somatostatina. All'interno delle isole pancreatiche, le cellule β sono poste centralmente e sono circondate dalle cellule α e δ .

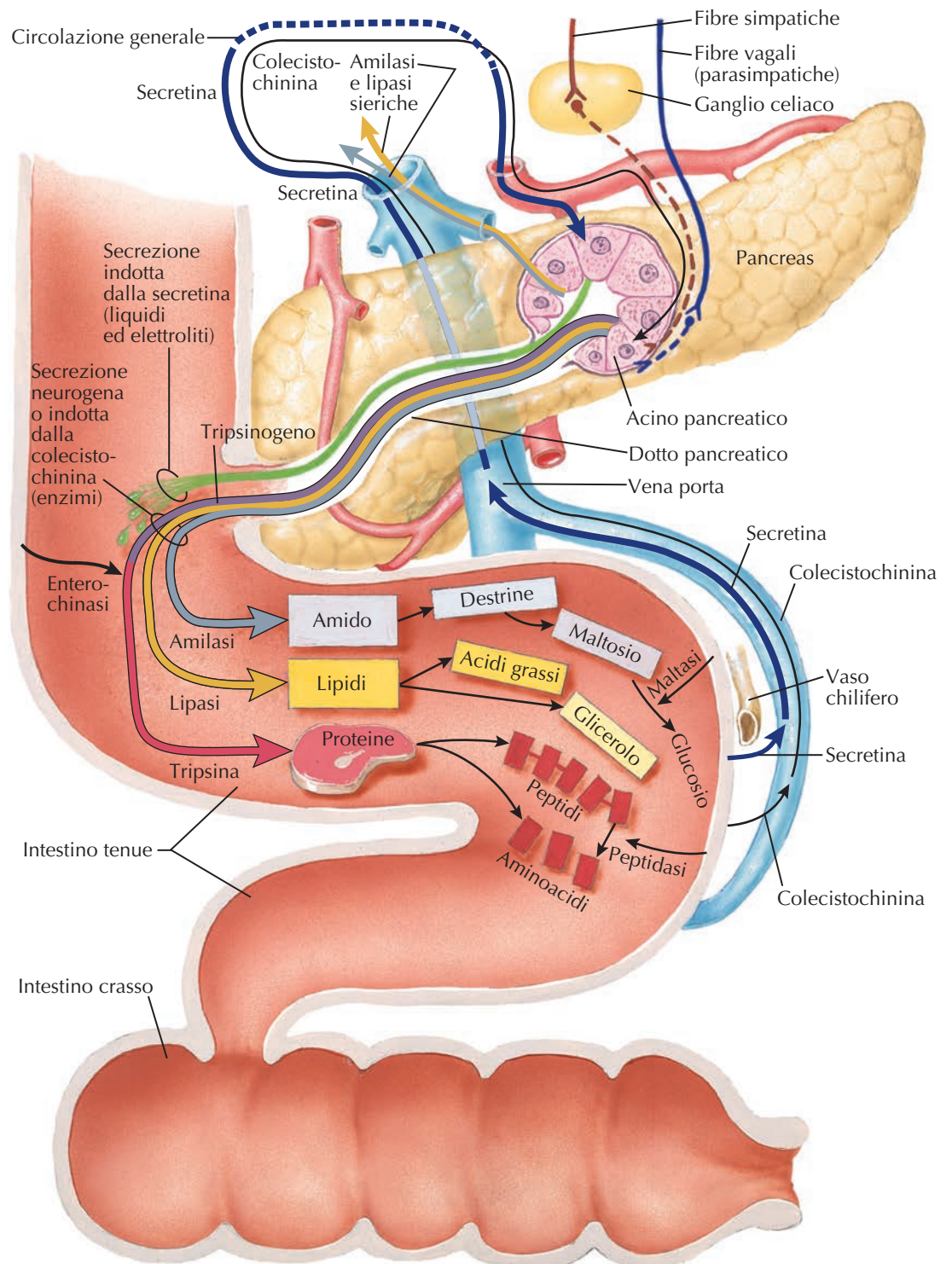
FUNZIONI ESOCRINE DEL PANCREAS

Ogni giorno, il pancreas secerne circa 1 litro di succo pancreatico alcalino isosmotico che origina dalle cellule acinose e dai dotti pancreatici. Questo liquido incolore, contenente bicarbonati e proteine, è fondamentale per l'alcalinizzazione del duodeno e per la digestione delle sostanze alimentari. Le cellule acinose secernono gli enzimi necessari per la digestione di tre tipi di alimenti: l'amilasi per i carboidrati (amido), le proteasi (ad es. la tripsina) per le proteine e le lipasi per i grassi. Le cellule acinose hanno una forma piramidale e il loro apice è rivolto verso il lume dell'acino, nel punto in cui gli enzimi contenenti granuli di zimogeno si fondono con la membrana cellulare apicale per essere rilasciati. A differenza delle cellule endocrine del pancreas, le cellule acinose non sono cellule specializzate e producono tre tipi di enzimi pancreatici differenti.

L'amilasi, secreta in forma attiva, idrolizza gli amidi e il glicogeno in zuccheri semplici quali destrine e maltosio; successivamente, il maltosio è metabolizzato in glucosio dalla maltasi intestinale. Gli enzimi proteolitici sono secreti come proenzimi e convertiti in forma attiva nel duodeno: il tripsinogeno, ad esempio, è convertito in tripsina dall'enterochinasi. La conversione intrapancreatica del tripsinogeno è impedita da un inibitore pancreatico della tripsina, un passaggio volto a prevenire l'autodigestione pancreatica. Un altro enzima proteolitico secreto come proenzima è il chimotripsinogeno, attivato nel duodeno dalla chimotripsina. L'azione di tripsina, chimotripsina e altri enzimi proteolitici (ad es. elastasi, carbossipeptidasi A e B, peptidasi intestinale) si esplica nello scindere i legami tra gli aminoacidi nelle catene peptidiche, riducendoli in peptidi più piccoli che stimolano le cellule intestinali endocrine al rilascio di colecistochinina e secretina, che a loro volta stimolano una maggiore secrezione di enzimi e bicarbonato da parte del pancreas. Gli aminoacidi e i dipeptidi sono attivamente trasportati negli enterociti.

La lipasi pancreatica, secreta in forma attiva, idrolizza i trigliceridi in acidi grassi e in glicerolo. La fosfolipasi A scinde gli acidi grassi della lecitina per formare liolecitina, mentre la fosfolipasi B scinde quelli della liolecitina formando il glicerolo della fosfatidilcolina. La fosfolipasi A2 è attivata dalla tripsina nel duodeno, dove serve a idrolizzare i fosfolipidi. Il lipide idrolizzato è organizzato in micelle e viene trasportato negli enterociti.

Ogni acino è costituito da circa 40 cellule acinose. Queste cellule, se poste al centro dell'acino, sono definite *cellule centroacinosi*. Le cellule centroacinosi e quelle del dotto pancreatico secernono elettroliti, bicarbonato e acqua nel succo pancreatico. A riposo, in condizioni basali, la secrezione si verifica a bassa velocità (~2% di quella massima). La risposta del pancreas indotta dal pasto si compone di tre fasi. La fase cefalica (in risposta alla vista, al profumo e al gusto del cibo) riguarda il 10% delle secrezioni

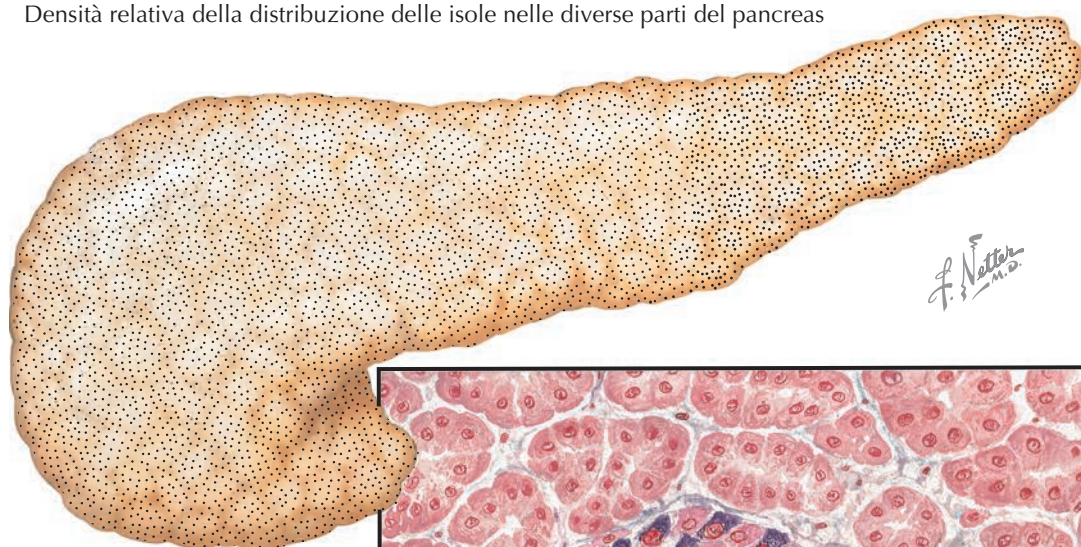


Feci normali nell'adulto (valori medi):
 Escrezione di azoto = 10-15% dell'introito; 1-2 g/die
 Escrezione di lipidi = 2-7% dell'introito; 3-7 g/die

pancreatiche indotte dal cibo ed è mediata dall'acetilcolina rilasciata a livello periferico. La fase gastrica (in risposta alla distensione delle pareti gastriche legata alla presenza di cibo) riguarda un altro 10% delle secrezioni pancreatiche indotte dal cibo. Con la distensione gastrica, viene rilasciata gastrina e le fibre afferenti vagali sono stimolate a mediare direttamente la secrezione degli enzimi pancreatici e a incrementare la secrezione di acidi gastrici e l'acidificazione duodenale. La fase intestinale, infine, riguarda

l'80% delle secrezioni gastriche indotte dal cibo. L'ormone secretina viene rilasciato in risposta al passaggio del chimo acido (pH <3,0) e della bile nel duodeno. Successivamente, questo ormone duodenale aumenta la produzione di cellule centroacinosi e di bicarbonati per attenuare l'acidità del chimo. Inoltre, nella porzione prossimale dell'intestino tenue, in risposta a proteine e lipidi viene rilasciata colecistochinina per favorire la risposta delle cellule centroacinosi alla secretina.

Densità relativa della distribuzione delle isole nelle diverse parti del pancreas



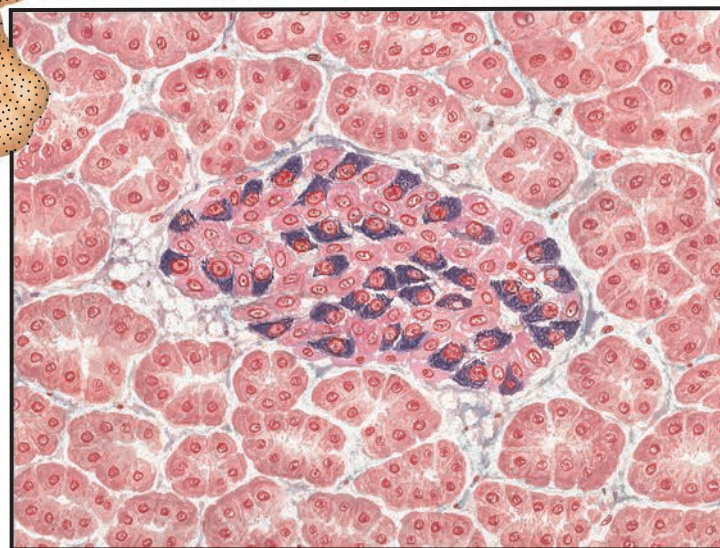
ISTOLOGIA DELLE ISOLE PANCREATICHE

Il pancreas è l'unione di una ghiandola endocrina (isole pancreatiche) e una esocrina (cellule acinose e duttali). Circa l'85% della sua massa è di natura esocrina, il 2% è di natura endocrina, il 10% è costituito da matrice extracellulare e il 3% da vasi sanguigni e dotti. Le cellule esocrine (acinose) sono raggruppate in acini, separati tra loro dal tessuto connettivo e collegati a un dotto che confluisce nel dotto pancreatico e nel duodeno. All'interno degli acini sono inglobati piccoli gruppi di cellule endocrine, le isole di Langerhans. Le tre tipologie principali di cellule endocrine sono le cellule β (75% della porzione endocrina) deputate alla secrezione di insulina, le cellule α (20%) che secernono glucagone e le cellule δ (5%) che secernono somatostatina. Le cellule δ_2 secernono polipeptide vasoattivo intestinale. Le cellule che secernono il polipeptide pancreatico sono dette cellule PP. All'interno delle isole, le cellule β sono poste al centro e sono circondate dalle cellule α , δ e PP.

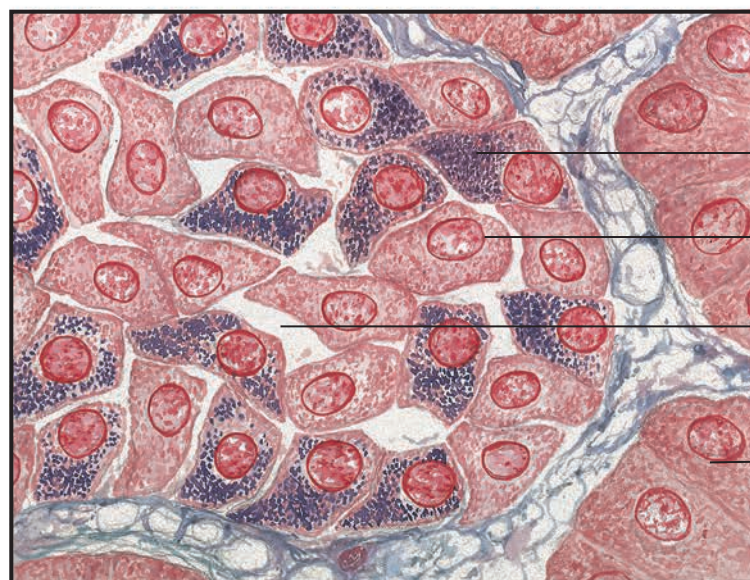
Il pancreas di un individuo adulto è formato da circa un milione di isole pancreatiche (di dimensione variabile, tra 40 e 300 μm) più densamente concentrate nella coda. Il peso complessivo delle isole pancreatiche è di circa un grammo e ogni isola contiene approssimativamente 3.000 cellule. Le cellule β hanno forma poliedrica e sono equamente distribuite nelle isole lungo il pancreas. Le cellule α hanno invece una forma cilindrica e si trovano essenzialmente nel corpo e nella coda del pancreas. Le cellule δ sono di dimensioni più piccole e le cellule α e β sono spesso dendritiche. Le cellule PP si trovano principalmente nelle isole della testa e del processo uncinato del pancreas. La colorazione con aldeide fucsina di Gomori e di Ponceau evidenzia i granuli contenenti insulina delle cellule β colorandoli di blu-porpora intenso; le cellule α appaiono rosa o rosse.

Scoperta e isolata nel 1920 da Banting e Best, l'insulina è un ormone polipeptidico formato da 56 aminoacidi e da due catene (α e β) tenute insieme da due ponti disolfuro. La sintesi dell'insulina per azione delle cellule β è regolata dalle concentrazioni plasmatiche di glucosio, dai segnali nervosi e dagli effetti paracrini. Anche gli ormoni di natura enterica, ossia il peptide inibitorio gastrico, il peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) e la colecistochinina, incrementano la secrezione di insulina, che è, invece, inibita da somatostatina, amilina e pancreastatina. L'innervazione simpatica colinergica e β -adrenergica stimola il rilascio di insulina, mentre l'innervazione simpatica α -adrenergica la inibisce. L'insulina inibisce la produzione di glucosio epatico, la glicogenolisi, la degradazione degli acidi grassi e la formazione di chetoni; inoltre, semplifica il trasporto del glucosio nelle cellule e stimola la sintesi proteica.

Il glucagone è un ormone peptidico a catena singola formato da 29 aminoacidi, in grado di contrastare gli effetti dell'insulina favorendo la glicogenolisi e la gluconeogenesi epatiche. Il rilascio di questo ormone è inibito dall'aumento dei livelli plasmatici di glucosio, dal GLP-1, dall'insulina e dalla somatostatina. La sua secrezione è, invece, stimolata dagli aminoacidi arginina e alanina. Come con



Sezione di un'isola circondata da acini ($\times 220$); colorazione con aldeide fucsina di Gomori e di Ponceau: granuli delle cellule β in blu-porpora intenso; cellule α in rosa o in rosso

Cellula β Cellula α

Sinusoide

Cellula acinosa

(Nota: le cellule δ non sono evidenziate da questa colorazione)

Porzione dell'isola altamente ingrandita ($\times 1.200$); colorazione con aldeide fucsina di Gomori e di Ponceau

l'insulina, l'innervazione simpatica colinergica e β -adrenergica stimola il rilascio di glucagone mentre l'innervazione simpatica α -adrenergica la inibisce.

La somatostatina è un ormone peptidico che presenta due forme bioattive, una costituita da 14 e l'altra da 28 aminoacidi. In linea generale, la somatostatina inibisce le secrezioni endocrine ed esocrine del pancreas.

Il polipeptide pancreatico è formato da 36 aminoacidi e inibisce la secrezione biliare, la contrazione della colecisti e la secrezione

esocrina del pancreas. Questo ormone regola, inoltre, l'espressione del recettore epatico dell'insulina. La secrezione del polipeptide pancreatico è stimolata da proteine e lipidi.

L'amilina (noto anche con il nome di polipeptide amiloide insulare) è un ormone composto da 37 aminoacidi, secreto dalle cellule β insieme all'insulina. L'amilina agisce sinergicamente con l'insulina rallentando lo svuotamento gastrico, inibendo le secrezioni della digestione e il rilascio di glucagone. Gli effetti dell'amilina sono mediati centralmente.

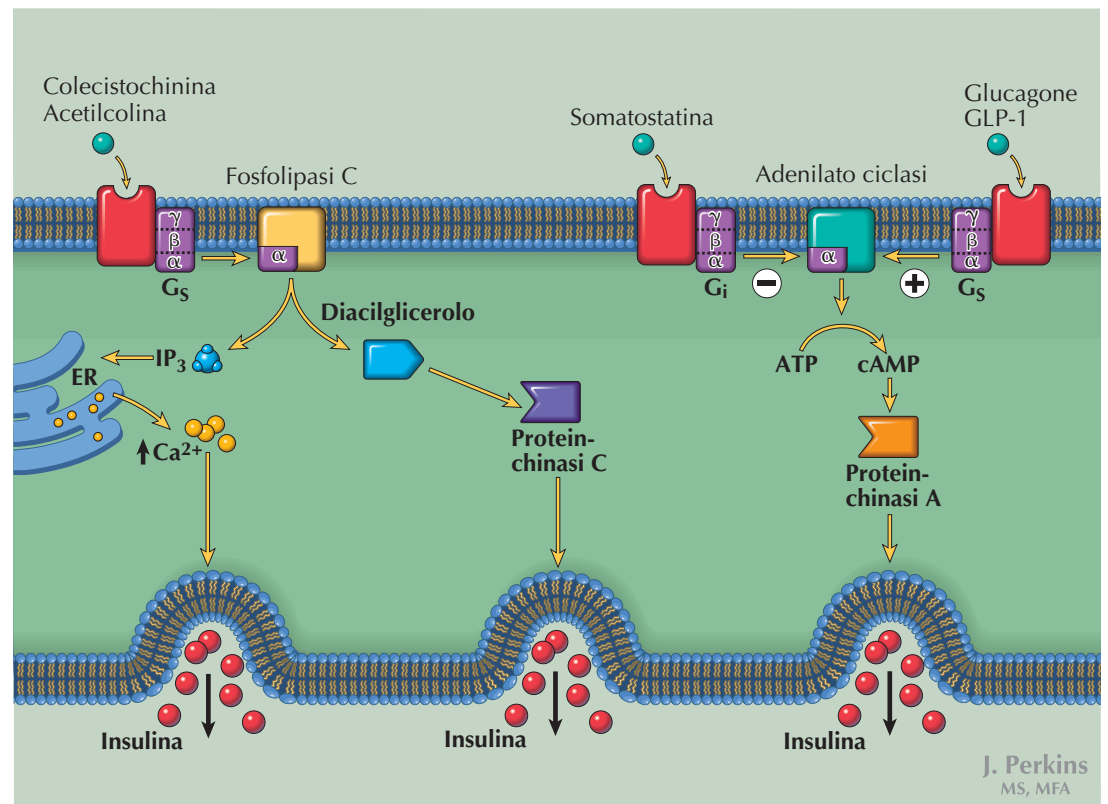
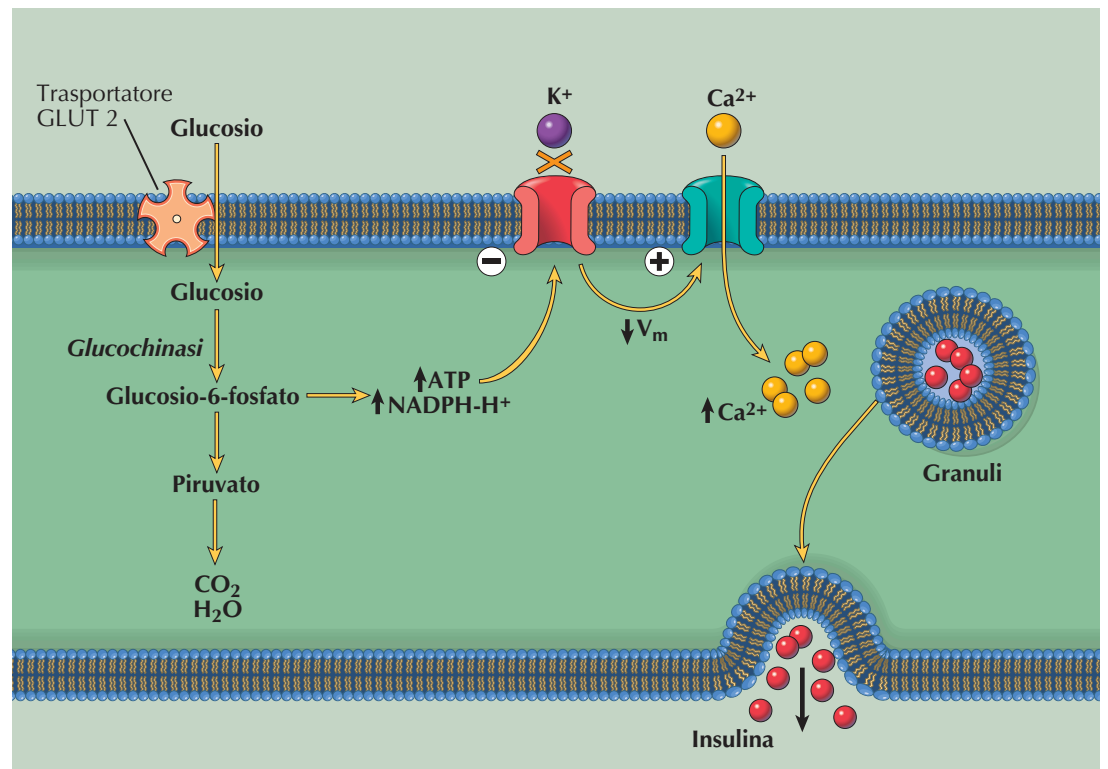
SECREZIONE DI INSULINA

La secrezione di insulina da parte delle cellule β del pancreas è regolata dalle concentrazioni plasmatiche di glucosio, dagli stimoli nervosi e dagli effetti dell'azione paracrina ed endocrina di altri ormoni. La proinsulina è formata da una catena β amino-terminale, da una catena α carbossi-terminale e da un peptide di connessione (peptide C) posto nel mezzo. Il peptide C permette il ripiegamento della molecola e la formazione di legami disolfuro tra le catene α e β ; nel reticolo endoplasmatico (RE) delle cellule β esso viene scisso dalla proinsulina, a opera delle endopeptidasi, per formare l'insulina. L'insulina e il peptide C sono impacchettati in granuli secretori nell'apparato di Golgi, e vengono rilasciati nella circolazione portale per esocitosi. L'insulina viene degradata nel fegato, nei reni e nei tessuti bersaglio e ha un'emivita in circolo di 3-8 minuti. Il peptide C non agisce a livello del recettore dell'insulina, non viene degradato dal fegato e ha un'emivita in circolo di 35 minuti. La misurazione delle concentrazioni sieriche del peptide C permette pertanto di determinare la capacità secretoria delle cellule β . Difetti nella sintesi o nella scissione dell'insulina possono causare rare forme di diabete mellito (ad es. sindrome familiare di Wakayama).

L'insulina è secreta in modo ritmico e pulsatile nel corso della giornata e si occupa della soppressione della produzione di glucosio da parte del fegato e della mediazione dell'eliminazione del glucosio dal tessuto adiposo. La secrezione di insulina può essere inoltre indotta dai pasti e avviene in due fasi: nella prima fase, l'insulina preventivamente immagazzinata viene rilasciata per 4-6 minuti; nel corso della seconda fase, l'entrata in azione è più lenta e il rilascio è prolungato per via della produzione di nuova insulina.

I regolatori del rilascio di insulina includono le sostanze nutritive (ad es. glucosio e aminoacidi), gli ormoni (ad es. peptide glucagone-simile 1 [GLP-1], somatostatina, insulina e adrenalina) e i neurotrasmettitori (ad es. acetilcolina, noradrenalina). Le cellule β sono particolarmente sensibili alle lievi variazioni delle concentrazioni di glucosio; la stimolazione massima della secrezione insulinica si verifica quando le concentrazioni plasmatiche di glucosio sono superiori a 400 mg/dL. Il glucosio entra nelle cellule β mediante un trasportatore di membrana (GLUT 2), per poi essere fosforilato dalla glucochinasi, come primo passaggio della glicolisi (generando l'acetil-coenzima A e l'adenosina trifosfato [ATP] per mezzo del ciclo di Krebs) (Tavola 5.6). L'aumento dell'ATP intracellulare chiude (inibisce) i canali del potassio (K^+) sensibili all'ATP e riduce l'efflusso di K^+ , che causa la depolarizzazione della membrana e l'apertura (attivazione) dei canali del calcio (Ca^{2+}) voltaggio-dipendenti. L'afflusso di Ca^{2+} che ne consegue aumenta la concentrazione intracellulare di Ca^{2+} , che stimola l'esocitosi dei granuli secretori di insulina in circolo. La concentrazione di Ca^{2+} delle cellule β può essere incrementata anche dall'ATP prodotto dal metabolismo degli aminoacidi.

Il rilascio di insulina da parte delle cellule β può essere amplificato dalla colecistochinina, dall'acetilcolina, dal polipeptide inibitorio gastrico (GIP), dal glucagone e dal GLP-1. Il glucosio somministrato per via orale stimola una risposta insulinica maggiore rispetto a una quantità equivalente di glucosio per via endovenosa per via del rilascio di ormoni di natura enterica (ad es. GLP-1, GIP), in grado di potenziare la secrezione di insulina. Questo fenomeno è definito *effetto incretinico*, una scoperta che ha portato allo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche per il trattamento dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (Tavola 5.20). L'acetilcolina e la colecistochinina si legano ai recettori presenti sulla superficie cellulare e attivano l'adenilato ciclasi e la fosfolipasi C, che determina la degradazione dell'inositolo trifosfato (IP_3) e la mobilitazione del Ca^{2+} dai depositi intracellulari; anche l'attivazione della protein-chinasi C stimola la



secrezione di insulina. L'attivazione dei recettori del GLP-1 determina l'aumento dell'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e l'attivazione della protein-chinasi A cAMP-dipendente; il segnale Ca^{2+} è amplificato dalla ridotta captazione del Ca^{2+} da parte dei depositi cellulari e dall'attivazione di proteine che stimolano l'esocitosi dell'insulina. La somatostatina e le catecolamine inibiscono la secrezione insulinica attraverso i recettori accoppiati a proteine G e l'inibizione dell'adenilato ciclasi.

Affinché la secrezione di insulina sia normale, è fondamentale il mantenimento di un numero adeguato di cellule β funzionali (definite *cellule β di massa*). Le cellule β devono essere in grado di percepire i regolatori chiave della secrezione di insulina (ad es. la glicemia). Inoltre, la velocità di sintesi e di elaborazione della proinsulina deve essere sufficiente a mantenere tale secrezione a livelli adeguati. Un difetto in uno qualsiasi di questi passaggi può causare iperglicemia e diabete mellito.

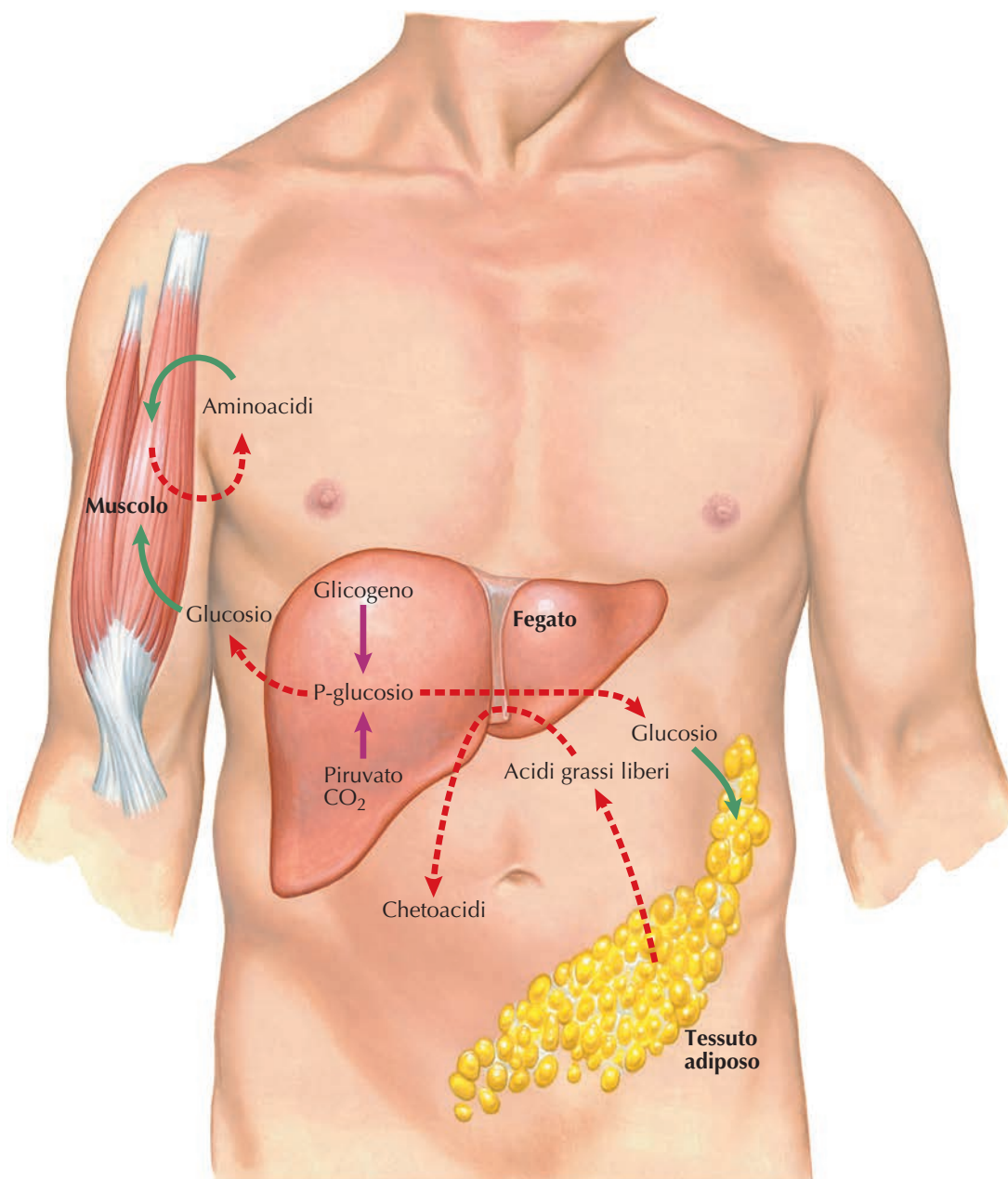
AZIONE DELL'INSULINA

L'insulina è un ormone polipeptidico formato da 56 aminoacidi e da due catene (α e β) tenute insieme da due ponti disolfuro. È secreta nella vena porta e trasportata direttamente verso il fegato. Circa l'80% dell'insulina è captata dagli appositi recettori presenti sulla superficie delle cellule epatiche nel corso del primo passaggio attraverso il fegato. L'insulina agisce tramite i propri recettori ed esercita effetti anabolizzanti sugli organi bersaglio in modo da favorire la sintesi di carboidrati, lipidi e proteine.

Il recettore dell'insulina, membro della famiglia dei recettori dei fattori di crescita, è un recettore di membrana delle glicoproteine eterotrimeriche che presenta due subunità α e due subunità β legate da ponti disolfuro. Le subunità α formano la porzione extracellulare dove si lega l'insulina. Le subunità β formano le porzioni transmembrana e intracellulare del recettore e possiedono attività tirosin-chinasica intrinseca. Il legame tra insulina e recettore attiva l'autofosforilazione nei residui intracellulari di tirosina e determina la fosforilazione dei substrati del recettore dell'insulina (IRS-1, IRS-2, IRS-3 e IRS-4). La fosforilazione delle proteine IRS attiva la fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI_3 chinasi) e le vie della protein-chinasi attivata da mitogeni (MAPK). La via della PI_3 chinasi media gli effetti metabolici (ad es. trasporto del glucosio, glicolisi, sintesi del glicogeno e delle proteine) e antiapoptotici dell'insulina. La via della MAPK promuove la proliferazione e la differenziazione. Il numero di recettori dell'insulina presenti sulla superficie della membrana cellulare può variare in base alla dieta, al tipo di organismo, all'attività fisica, all'insulina e ad altri ormoni. L'obesità ed elevate concentrazioni sieriche di insulina diminuiscono il numero dei recettori dell'insulina; l'esercizio fisico e il digiuno, invece, lo aumentano.

L'ossidazione del glucosio rappresenta la principale fonte di energia per diversi tessuti. Le membrane cellulari sono impermeabili alle molecole idrofile come il glucosio e richiedono un sistema vettore che le trasporti attraverso il doppio strato fosfolipidico della membrana cellulare. Il trasportatore del glucosio 1 (GLUT 1), presente in tutti i tessuti, è caratterizzato un'elevata affinità per il glucosio ed è in grado di mediare la captazione basale in stato di digiuno. Il GLUT 2 possiede bassa affinità per il glucosio ed è principalmente attivo in presenza di elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio (ad es. dopo un pasto). GLUT 3 è un trasportatore ad alta affinità per il glucosio presente nei tessuti neuronali; GLUT 4, invece, è localizzato essenzialmente nei muscoli e nel tessuto adiposo.

Nei muscoli, l'attivazione del recettore dell'insulina e della via della PI_3 chinasi determina la traslocazione del trasportatore GLUT 4 dal citosol alla membrana plasmatica. L'aumento dell'espressione



Insulina
Stimola



Inibisce



C. Machado
— M.D.

di GLUT 4 determina il trasporto attivo del glucosio attraverso la membrana cellulare dei miociti. L'insulina favorisce la sintesi del glicogeno nei miociti aumentando l'attività della glicogeno sintetasi e inibendo quella della glicogeno fosforilasi; favorisce inoltre la sintesi delle proteine incrementando il trasporto degli aminoacidi e mediante la fosforilazione di una serina/treonina chinasi.

Nel tessuto adiposo, l'insulina inibisce la lipolisi promuovendo la defosforilazione della lipasi (intracellulare) ormone-sensibile. La minore degradazione dei trigliceridi degli adipociti in acidi grassi e in glicerolo comporta una riduzione dei substrati per la chetogenesi. Inoltre, l'insulina stimola il rilascio della lipoproteina lipasi contenuta nelle cellule endoteliali, che catalizza l'idrolisi dei trigliceridi presenti nelle lipoproteine in circolo per fornire gli acidi grassi poi captati dagli adipociti. L'insulina stimola la lipogenesi attivando l'acetil-CoA

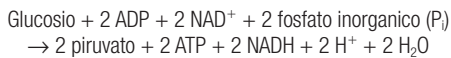
carbossilasi. L'incremento del trasporto del glucosio negli adipociti aumenta la disponibilità di α -glicerofosfato, utilizzato per l'esterificazione degli acidi grassi in trigliceridi. L'apporto ridotto di acidi grassi al fegato è un fattore chiave per quanto concerne il ruolo dell'insulina nella riduzione della gluconeogenesi epatica e della chetogenesi.

Nel fegato, l'insulina stimola la sintesi degli enzimi coinvolti nell'utilizzo del glucosio (ad es. piruvato chinasi, glucochinasi) e inibisce quella degli enzimi coinvolti nella produzione del glucosio (ad es. glucosio-6-fosfatasi, fosfoenolpiruvato carbossichinasi). Inoltre, l'insulina favorisce la sintesi del glicogeno aumentando l'attività della fosfatasi, causando la defosforilazione della glicogeno sintetasi e della glicogeno fosforilasi, e promuove la sintesi epatica di trigliceridi, lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e proteine.

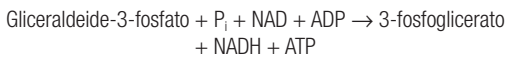
GLICOLISI

La glicolisi è la principale via metabolica del glucosio e ha luogo all'interno del citosol di tutte le cellule. Consiste nella degradazione del glucosio (molecola a sei atomi di carbonio) in piruvato (molecola a tre atomi di carbonio), e può essere sia aerobia sia anaerobia, in base alla disponibilità di ossigeno e alla catena di trasporto degli elettroni. La capacità della glicolisi di fornire energia convertendo l'adenosina difosfato (ADP) in adenosina trifosfato (ATP) permette la sopravvivenza dei tessuti in condizioni di anossia.

Il processo di glicolisi si verifica quando una molecola di glucosio-6-fosfato viene convertita in piruvato:

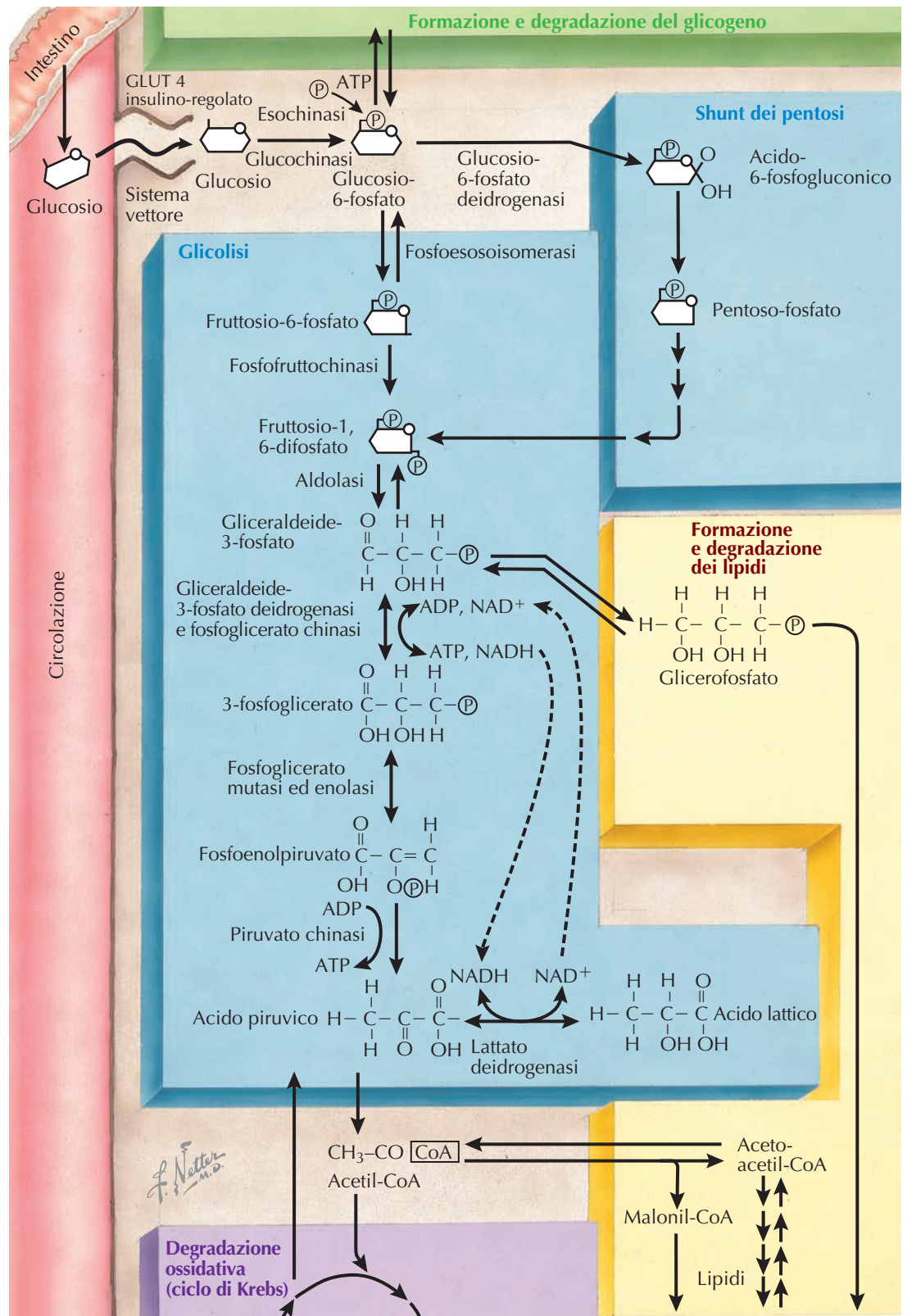


Il glucosio entra nella via glicolitica mediante la fosforilazione in glucosio-6-fosfato, una reazione irreversibile catalizzata dall'esochinasi, in cui l'ATP agisce come donatore di fosfato. La fosfoesoisomerasi converte il glucosio-6-fosfato in fruttosio-6-fosfato. Questo prodotto intermedio viene poi fosforilato a fruttosio-1,6-difosfato. In questa fase, la molecola di esoso viene scissa dall'aldolasi in due composti a tre atomi di carbonio: la gliceraldeide-3-fosfato e il diidrossiacetone fosfato. Il diidrossiacetone fosfato viene rapidamente convertito in gliceraldeide-3-fosfato. Il gruppo aldeidico (CHO) della gliceraldeide-3-fosfato viene ossidato da un enzima dipendente dalla nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) e viene legato a un gruppo fosfato, generando 1,3-difosfoglicerato. L'energia di questa fase ossidativa rimane nel legame fosfato in posizione 1 e viene trasferita a una molecola di ADP, con formazione di ATP.



L'energia di questa reazione non viene liberata immediatamente sotto forma di calore, bensì viene immagazzinata sotto forma di ATP. Poiché per ogni molecola di glucosio vengono prodotte due molecole di gliceraldeide-3-fosfato, in questa fase si formano due molecole di ATP per ogni molecola di glucosio sottoposta a glicolisi. Una conseguente trasformazione del fosfoenolpiruvato in piruvato (catalizzata dalla piruvato chinasi) dà origine a un'altra molecola di ATP (due molecole di ATP per ogni molecola di glucosio ossidata).

In presenza di ossigeno, quando un tessuto possiede i sistemi per un'ulteriore ossidazione del piruvato, questo è scisso in acetil-coenzima A (CoA) ed entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici (o ciclo di Krebs) (Tavola 5.7). Tuttavia, se i sistemi ossidativi sono assenti (ad es. gli eritrociti in mancanza di mitocondri) o l'ossigeno non è presente o lo è in quantità non sufficiente (ad es. in condizioni di aneorobiosi), il piruvato viene ridotto ad acido lattico dall'enzima lattato deidrogenasi. Questo sistema si occupa della riossidazione



del NADH e, pertanto, ne favorisce nuovamente la partecipazione all'ossidazione della gliceraldeide-3-fosfato; al contrario, non appena tutte le molecole di NAD fossero ridotte quest'ultima reazione si fermerebbe.

- (A) Gliceraldeide-3-fosfato + NAD → 1,3-difosfoglicerato + NADH
- (B) Piruvato + NADH → Lattato + NAD

L'accoppiamento di queste due reazioni permette la liberazione di energia dai carboidrati in assenza di ossigeno, ma è necessaria una notevole quantità di carboidrati affinché essa avvenga. In condizioni aerobiche, sono generate circa 30 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio ossidata a CO₂ e H₂O, mentre in mancanza di ossigeno sono generate solo due molecole di ATP. La glicolisi è regolata da tre enzimi che catalizzano reazioni non all'equilibrio: esochinasi, fosfofruttochinasi e piruvato chinasi.

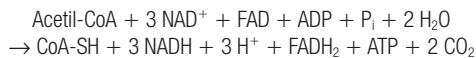
CICLO DEGLI ACIDI TRICARBOSSILICI (O CICLO DI KREBS)

Il ciclo degli acidi tricarbossilici, noto anche come ciclo dell'acido citrico o ciclo di Krebs, è la via terminale dell'ossidazione di carboidrati, lipidi e proteine. La maggior parte di queste sostanze nutritive è metabolizzata in acetil-coenzima A (acetil-CoA) o in una delle sostanze intermedie che intervengono nel ciclo degli acidi tricarbossilici. Ad esempio, nel catabolismo delle proteine, queste sono degradate nei loro aminoacidi costituenti a opera delle proteasi. Lo scheletro carbonioso di questi aminoacidi può diventare una fonte di energia quando è convertito in acetil-CoA ed entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici. Questo ciclo fornisce, inoltre, scheletri carboniosi per la gluconeogenesi e la sintesi degli acidi grassi.

Il ciclo degli acidi tricarbossilici è avviato da una reazione tra il gruppo acetilico dell'acetil-CoA e un acido bicarbossilico a quattro atomi di carbonio (ossalacetato) volta a formare un acido tricarbossilico a sei atomi di carbonio (citrate). Nelle due reazioni seguenti, sono rilasciate due molecole di CO₂ e l'ossalacetato viene ripristinato. Poiché aerobio, questo processo richiede ossigeno per l'ossidazione terminale dei coenzimi ridotti.

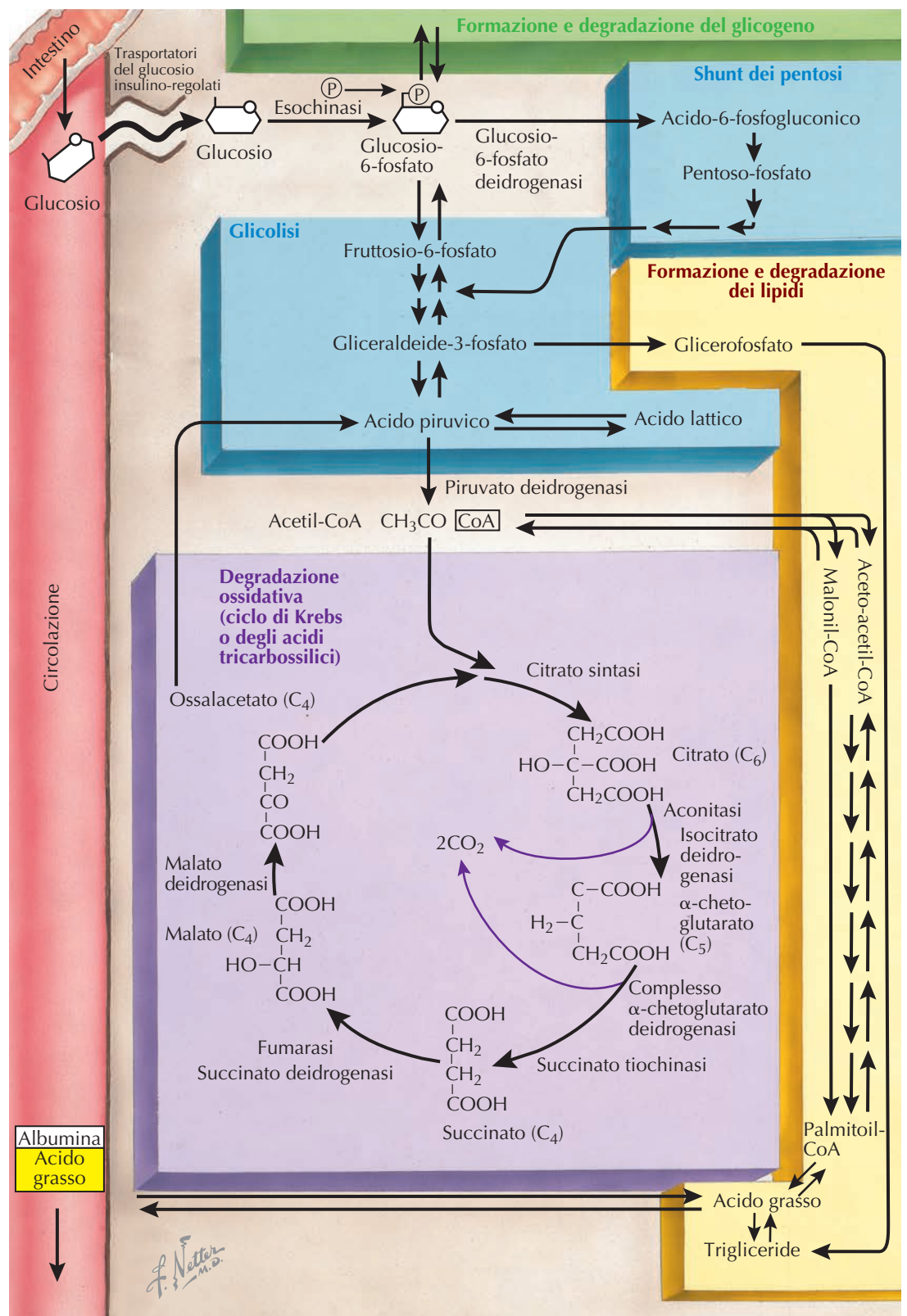
La glicolisi (Tavola 5.6) genera due molecole di piruvato per ogni molecola di glucosio. Il piruvato è scisso in acetil-CoA e in CO₂ dalla piruvato deidrogenasi, un passaggio da cui deriva una molecola di nicotinamide adenina dinucleotide (NADH) in forma ridotta. La citrato sintasi catalizza la reazione iniziale tra l'acetil-CoA e l'ossalacetato. Dopodiché, il citrato è isomerizzato a isocitrato dall'aconitasi. L'isocitrato viene deidrogenato dalla isocitrato deidrogenasi per formare ossalsuccinato e, successivamente, α-chetoglutarato; quest'ultimo è sottoposto a decarbossilazione ossidativa per la formazione di succinil-CoA, fase catalizzata da un complesso multienzimatico noto come *complesso α-chetoglutarato deidrogenasi*. La succinato tiocinasi converte il succinil-CoA in succinato, poi deidrogenato a fumarato dalla succinato deidrogenasi. L'enzima fumarasi catalizza l'idratazione del doppio legame del fumarato producendo malato, poi convertito in ossalacetato dalla malato deidrogenasi. Dopodiché, l'ossalacetato può rientrare nel ciclo degli acidi tricarbossilici.

Per via delle ossidazioni catalizzate dalle deidrogenasi nel ciclo degli acidi tricarbossilici, per ogni molecola di acetil-CoA catabolizzata in un ciclo sono prodotte tre molecole di NADH in forma ridotta e una molecola di flavina adenina dinucleotide H₂ (FADH₂).



Inoltre, nella fase relativa alla piruvato deidrogenasi viene prodotta una molecola di NADH. Questi equivalenti riducenti sono trasferiti alla catena di trasporto degli elettroni e la riossidazione di ogni molecola di NADH si traduce in circa 2,5 molecole di adenosina trifosfato (ATP), e di ogni molecola di FADH₂ in 1,5 molecole di ATP. Nella fase di fosforilazione del succinil-CoA catalizzata dalla succinato tiocinasi si genera un equivalente riducente dell'ATP. Pertanto, considerando la fase relativa alla piruvato deidrogenasi, si formano circa 12 molecole di ATP per ogni ciclo degli acidi tricarbossilici.

Quattro vitamine del gruppo B svolgono un ruolo chiave nel ciclo degli acidi tricarbossilici. La riboflavina (vitamina B₂) come componente del FAD è il cofattore per la succinato deidrogenasi. L'acido nicotinico, o niacina, (vitamina B₃) come componente del NAD è l'accettore di elettroni della isocitrato deidrogenasi, dell'α-chetoglutarato deidrogenasi e della malato deidrogenasi. L'acido panto-



tenico (vitamina B₃) è parte del coenzima A. La tiamina (vitamina B₁) serve come coenzima per la decarbossilazione della fase relativa all'α-chetoglutarato deidrogenasi.

Studi recenti hanno osservato una relazione tra le sostanze intermedie del ciclo degli acidi tricarbossilici e la regolazione dei fattori indotti dall'ipossia (HIF). Gli HIF sono fondamentali per la regolazione dell'omeostasi dell'ossigeno. Si tratta di fattori di trascrizione con obiettivi come apoptosi, angiogenesi, rimodellamento vascolare,

utilizzo di glucosio e trasporto del ferro. La disregolazione degli HIF sembra rivestire un ruolo centrale nello sviluppo di paragangliomi e feocromocitomi nei soggetti affetti da sindrome di von Hippel-Lindau, in cui il gene oncosoppressore *VHL* codifica per una proteina che regola le HPS (*heat shock proteins*) (Tavola 8.4). Inoltre, le sindromi del paraganglioma familiare sono associate a mutazioni nei geni che codificano per subunità chiave della succinato deidrogenasi (*SDHB, SDHD, SDHC, SDHA, SDHAF2*).

METABOLISMO DEL GLICOGENO

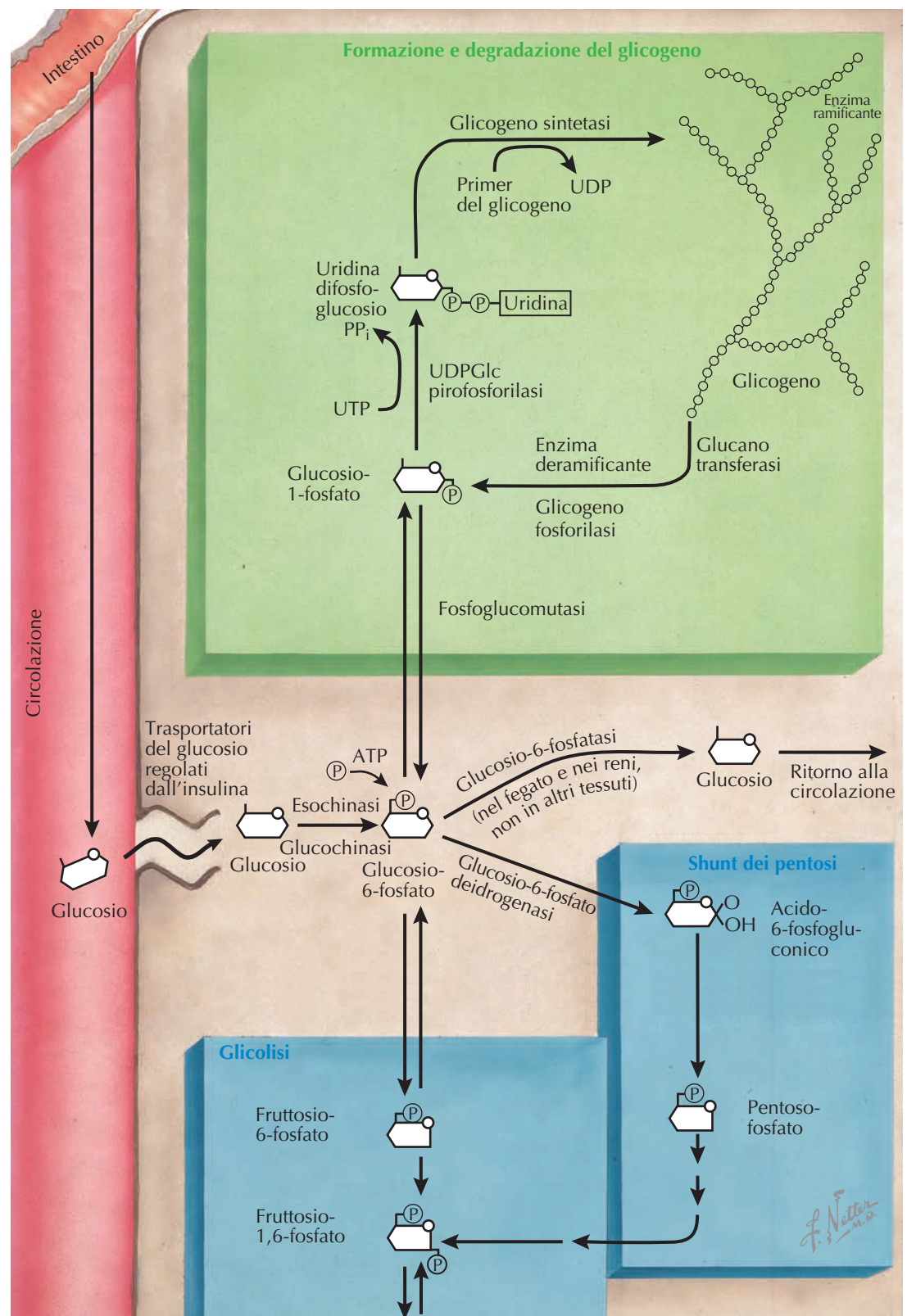
Il glicogeno è un polimero ramificato di α -D-glucosio, che costituisce la principale riserva di carboidrati dell'organismo, ed è localizzato in particolare nei muscoli e nel fegato. È un analogo dell'amido, un polimero del glucosio con una formula biochimica a minor numero di ramificazioni, presente nelle piante.

GLICOGENOSINTESI

La glicogenosintesi ha luogo principalmente nel fegato e nei muscoli. Catalizzata dalla glucochinasi nel fegato e dall'esochinasi nei muscoli, il glucosio viene fosforilato a glucosio-6-fosfato, per poi essere isomerizzato dalla fosfoglucomutasi a glucosio-1-fosfato. Quest'ultimo interagisce con l'uridina trifosfato (UTP) per formare uridina difosfoglucofosfato (UDPGlc) e pirofosfato in una reazione catalizzata dall'UDPGlc pirofosforilasi. La glicogeno sintetasi catalizza il legame tra l'estremità C₁ del glucosio di una particella di UDPGlc e l'estremità C₄ terminale del glucosio (legame 1→4) di una particella di glicogeno e di uridina difosfato (UDP), liberate nel corso del processo. Questa fase continua a ripetersi finché la catena del glicogeno non ha raggiunto una lunghezza di almeno 11 unità glucosidiche; a tal punto, l'enzima ramificante trasferisce sei o più unità di glucosio a una catena vicina per formare il legame 1→6 glicosidico, stabilendo un punto di ramificazione.

GLICOGENOLISI

La velocità della glicogenolisi è limitata dalla fase di scissione dei legami 1→4 del glicogeno da parte della glicogeno fosforilasi per la produzione di glucosio-1-fosfato. Questa scissione ha inizio a livello dell'unità terminale finché quattro unità di glucosio non rimangono su entrambi i lati del legame 1→6, punto in cui la glucano transferasi trasferisce un'unità trisaccaridica da un ramo all'altro esponendo il legame 1→6. L'enzima deramificante può quindi idrolizzare il legame 1→6 e l'ulteriore azione della fosforilasi converte completamente la catena del glicogeno in glucosio-1-fosfato. Le molecole di glucosio-6-fosfato possono andare incontro a tre destini diversi: (1) trasformazione in glucosio-1-fosfato a opera della fosfoglucomutasi e, successivamente, glicogenosintesi; (2) idrolizzazione da parte della glucosio-6-fosfatasi nel fegato e nei reni, per la produzione di glucosio poi rilasciato nel flusso sanguigno; (3) proseguimento verso la via della glicolisi o la via dei pentoso-fosfati (shunt dei pentosi).



REGOLAZIONE DELLA GLICOGENOSINTESI E DELLA GLICOGENOLISI

Gli enzimi limitanti sono la glicogeno sintetasi e la glicogeno fosforilasi. Il glicogeno assolve alla funzione di fonte rapida e a breve termine di glucosio. Il fegato rilascia il glucosio derivante dal glicogeno durante il digiuno. In seguito all'assunzione di un pasto a base di carboidrati, i livelli glicemici si innalzano e stimolano il rilascio di insulina da parte del pancreas. I trasportatori del glucosio, regolati

dall'insulina, forniscono glucosio agli epatociti. L'insulina stimola inoltre la glicogeno sintetasi. Il processo di glicogenosintesi prosegue fino a quando glucosio e insulina sono in circolo. Dopo la digestione, la glicemia si riduce e la secrezione di insulina decresce, con la conseguente sospensione della sintesi del glicogeno. Circa quattro ore dopo il pasto, a causa della riduzione dei livelli glicemici, il pancreas inizia a secernere glucagone.

Glucagone e adrenalina sono i principali ormoni deputati all'attivazione della glicogenolisi.

CONSEGUENZE DELLA CARENZA INSULINICA

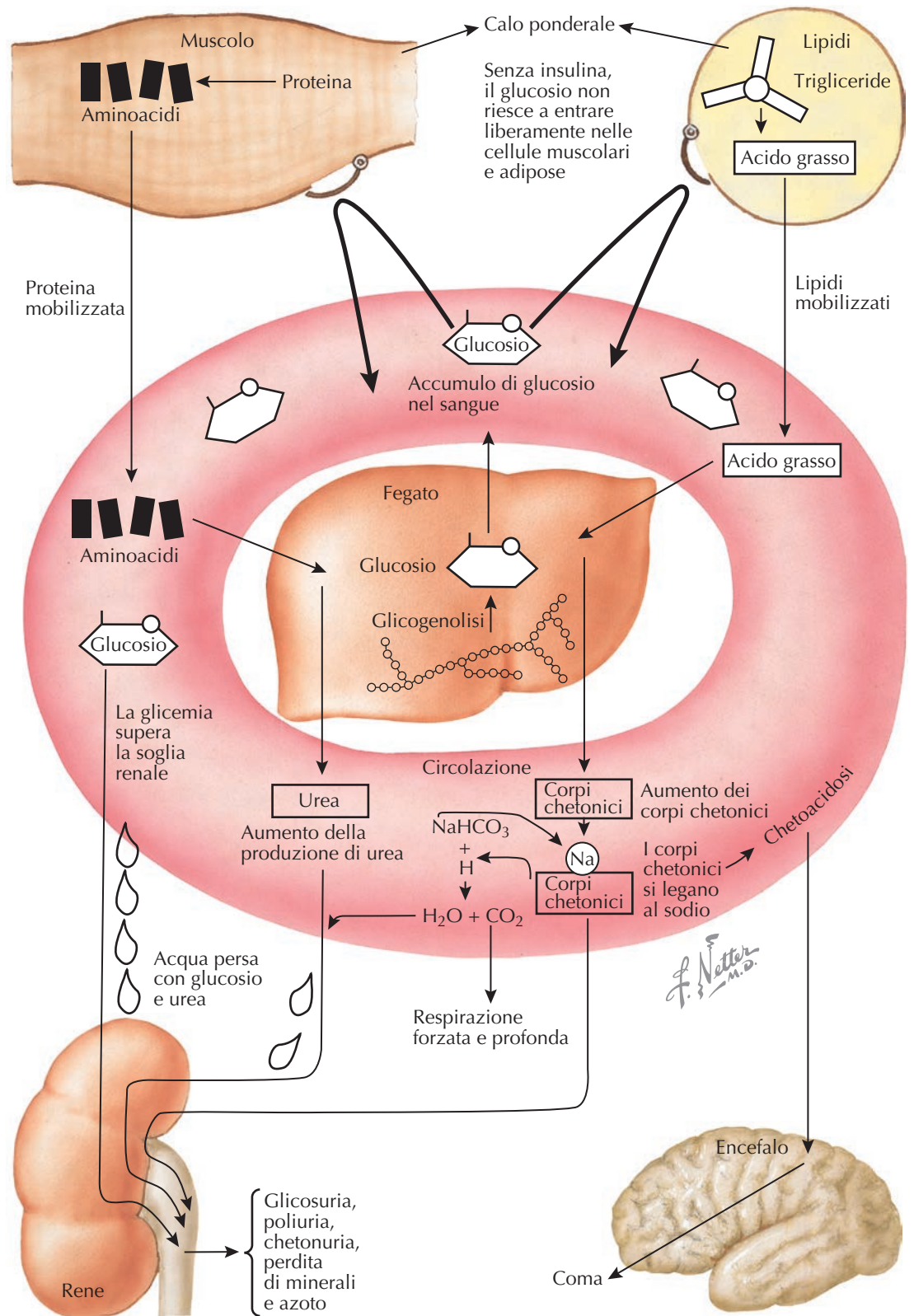
La mancanza di insulina è una condizione incompatibile con la vita. Il deficit di questo ormone può essere dovuto all'asportazione chirurgica del pancreas (pancreasectomia) o alla distruzione autoimmune delle cellule β (diabete mellito di tipo 1) che possono comportare l'assenza o la riduzione drastica della produzione e del rilascio di insulina. In queste condizioni, i tessuti insulino-sensibili (ad es. muscoli, tessuto adiposo, fegato) non sono sottoposti all'azione dell'ormone. Le membrane cellulari sono impermeabili alle molecole idrofile come il glucosio e richiedono un sistema vettore (ad es. GLUT 1, 2, 3, 4) che le trasporti attraverso il doppio strato fosfolipidico della membrana cellulare. A causa della ridotta attivazione insulino-indotta dei trasportatori di glucosio delle membrane cellulari, il passaggio del glucosio dal sangue alle cellule è minore. Al contempo, in condizioni di deficit insulinico, il processo di glicogenosintesi è rallentato. L'effetto di soppressione da parte dell'insulina sul rilascio di glucagone non si verifica, a favore della gluconeogenesi epatica, stimolata dalla maggiore disponibilità di precursori (ad es. glicerolo e alanina) per via della degradazione accelerata di muscoli e grassi. Pertanto, in caso di carenza insulinica, il glucosio è utilizzato in maniera disomogenea nei tessuti periferici e vi è un aumento della glicogenolisi e della gluconeogenesi.

Quando le concentrazioni glicemiche aumentano oltre i 200 mg/dL, i tubuli renali superano la loro capacità di riassorbimento massima (soglia renale). Il glucosio in eccesso viene eliminato nelle urine (glicosuria) richiamando, per via delle forze osmotiche, anche acqua e sodio. Si verificano, quindi, calo ponderale, poliuria e aumento della sensazione di sete e dell'appetito. I pazienti con diabete non controllato per mesi possono presentare deperimento e chachessia simili a quanto riscontrato in presenza di neoplasie maligne in stadio avanzato.

Nei tessuti insulino-sensibili, a causa del ridotto apporto di glucosio si verificano dei cambiamenti. Le proteine sono degradate più rapidamente di quanto siano sintetizzate; in questo modo, gli aminoacidi sono liberati dai muscoli, trasportati al fegato e trasformati in urea. L'azoto non proteico escreto nelle urine aumenta, comportando un bilancio azotato negativo.

La carenza insulinica favorisce, inoltre, la lipolisi. Si verifica, infatti, un cospicuo rilascio di lipidi immagazzinati sotto forma di acidi grassi, utilizzati da molti tessuti per la produzione di energia. La captazione epatica e il metabolismo degli acidi grassi comportano un'eccessiva produzione dei corpi chetonici aceto-acetato e β -idrossibutirrato, forti acidi organici che causano chetoacidosi (Tavola 5.10). I corpi chetonici forniscono una fonte di energia alternativa quando l'impiego del glucosio è compromesso. Il β -idrossibutirrato e l'aceto-acetato in circolo prendono le proprie molecole di sodio dal NaHCO_3 , con conseguente acidosi metabolica. Inoltre, l'aceto-acetato e il β -idrossibutirrato sono escreti facilmente dai reni, insieme a una base, con conseguente perdita di basi. La gravità dell'acidosi metabolica dipende dalla velocità e dalla durata della produzione di chetoacidi.

La carenza insulinica comporta, inoltre, un deficit di elettroliti. L'ipopotassiemia è dovuta alla perdita urinaria che si verifica in



seguito alla diuresi osmotica causata dall'iperglicemia, e al tentativo di mantenere l'elettroneutralità durante l'escrezione degli anioni dei chetoacidi. Un bilancio negativo di fosfati è dovuto a fosfaturia secondaria alla diuresi osmotica.

Una grave carenza insulinica causa un bilancio azotato negativo, calo ponderale, chetosi e acidosi; questo quadro clinico si manifesta nello stadio più grave dello scompenso metabolico, tipico della carenza insulinica nei soggetti affetti da diabete di tipo 1. Se non

compensata, l'acidosi ha effetti nocivi sulle funzioni cerebrali. Inoltre, questa condizione interessa anche la funzione contrattile dei piccoli vasi sanguigni di tutto l'organismo che, in combinazione con la perdita di volume indotta dalla diuresi osmotica, comporta ipotensione e collasso vascolare. Di conseguenza, la carenza insulinica non compensata e non trattata porta al coma diabetico e alla morte, destino di tutti i soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 prima dell'avvento della terapia insulinica sostitutiva.

CHETOACIDOSI DIABETICA

La chetoacidosi diabetica (DKA) è una grave complicanza del diabete mellito caratterizzata dalla triade iperglicemia, acidosi metabolica con gap anionico, e chetonemia. Questa patologia è dovuta a un grave deficit di insulina, che causa iperglicemia, eccessiva lipolisi, maggiore ossidazione degli acidi grassi ed eccessiva produzione di corpi chetonici. Il deficit di insulina e l'eccessiva secrezione di glucagone, catecolamine, glucocorticoidi e ormone della crescita stimolano la glicogenolisi e la gluconeogenesi e al contempo compromettono lo smaltimento del glucosio. La DKA è innanzitutto una complicanza del diabete mellito di tipo 1 poiché, in genere, si osserva solo in caso di gravi carenze di insulina e può essere l'esordio del diabete mellito di tipo 1.

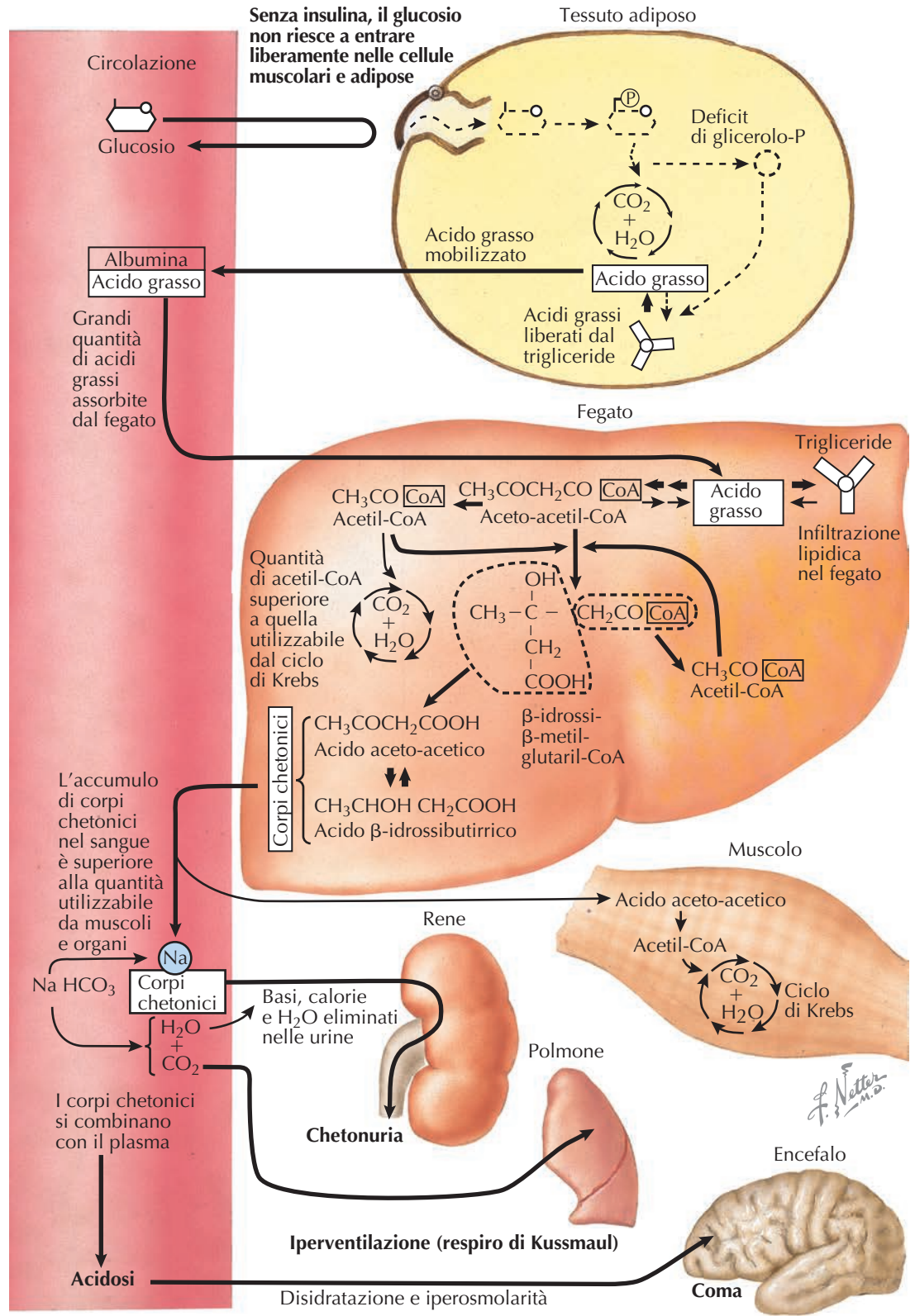
La maggior parte dei pazienti affetti da DKA mostra inizialmente sintomi come poliuria, polidipsia e calo ponderale legati a uno stato di compensazione parziale. Tuttavia, in caso di deficit assoluto di insulina, lo scompenso metabolico può verificarsi rapidamente nel corso di 24 ore. La DKA è tipicamente caratterizzata da sintomi che includono nausea, vomito, dolore addominale, letargia e iperventilazione con profonde e rumorose inspirazioni, breve apnea espiratoria e prolungata pausa espiratoria (respiro grosso di Kussmaul). All'esame obiettivo, la maggior parte dei pazienti con DKA presenta pressione arteriosa normale/bassa, tachicardia e tachipnea, segni di ipovolemia (ad es. cute pallida, pressione venosa giugulare bassa e secchezza della mucosa orale) e alito acetone (forte odore fruttato simile al solvente per la rimozione dello smalto dalle unghie). In caso di profonda disidratazione, i pazienti possono presentarsi in stato confusionale o comatoso.

Il profilo ematochimico dei pazienti affetti da DKA include basse concentrazioni sieriche (<10 mEq/L) di bicarbonato (HCO₃), concentrazioni sieriche aumentate di chetoacidi (aceto-acetato, β-idrossibutirrato), aumento del gap anionico (calcolato sottraendo la somma delle concentrazioni di cloruro e bicarbonato da quelle di sodio; valori normali <14 mEq/L; nella DKA in genere >20 mEq/L), iperglicemia (500-900 mg/dL) e acidosi (<7,3).

La diagnosi differenziale di DKA va posta con le altre cause di acidosi metabolica (ad es. acidosi lattica, chetosi da digiuno, chetoacidosi alcolica, acidosi uremica e assunzione di tossine [ad es. intossicazione da salicilati]).

TRATTAMENTO

Affinché la terapia per la DKA sia efficace è fondamentale identificare e gestire in modo tempestivo la patologia. Le tre strategie principali di trattamento sono la reintegrazione dei liquidi, la somministrazione di insulina e la correzione dei disturbi elettrolitici. Tutti i pazienti affetti da DKA presentano un certo grado di disidratazione che contribuisce a ridurre la clearance renale dei corpi chetonici e del glucosio. La maggior parte dei soggetti deve essere trattata con un litro di soluzione salina nel corso della prima ora, dopodiché con 200-500 mL ogni ora, fino alla completa reintegrazione dei liquidi. La velocità e la tipologia dell'idratazione devono essere gestite da personale medico e di laboratorio. L'insulina deve essere somministrata per via endovenosa in modo da evitare un lento assorbimento da parte di tessuti sottocutanei ipoperfusi. L'ormone è somministrato, in genere, a una dose iniziale di 10 U e, in seguito, per infusione continua a basso dosaggio (ad es. 0,1 U/kg di peso corporeo/h). Ogni ora, le concentrazioni di glucosio sierico si riducono di 50-75 mg/dL. Quando scendono a 200 mg/dL circa, la velocità di infusione insulinica deve essere ridotta in modo da evitare ipoglicemia ed edemi cerebrali (questi ultimi possono essere dovuti a una correzione troppo rapida dell'iperosmolarità). Con l'idratazione, la risoluzione dell'acidosi e il miglioramento della glicemia, si svela in genere un sottostante deficit di potassio che deve essere trattato quando le concentrazioni sieriche sono inferiori a 5,3 mEq/L.



La maggior parte dei soggetti con DKA richiede il ricovero in un'unità ospedaliera di terapia intensiva per assicurare un attento monitoraggio, con controllo elettrocardiografico continuo e misurazioni a cadenza oraria delle concentrazioni ematiche di glucosio, potassio, cloruro e bicarbonato. Gli altri elettroliti devono essere monitorati ogni due ore (ad es. calcio, magnesio e fosfato). La DKA può quasi sempre essere corretta nell'arco di 12-36 ore.

È importante identificare e risolvere le cause della DKA; la più comune è la mancata compliance alla terapia insulinica da parte dei pazienti con diabete mellito di tipo 1. In questi pazienti, la presenza di infezioni sottostanti (ad es. polmonite, meningite, infezione delle vie urinarie) o gravi patologie (ad es. infarto del miocardio, ictus cerebrovascolare o pancreatite) può scatenare la DKA.

PATOLOGIA DELLE CELLULE INSULARI NEL DIABETE

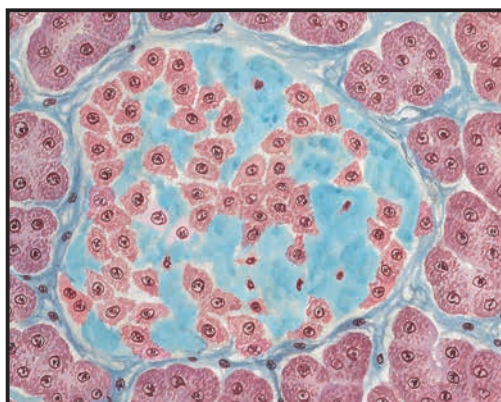
DIABETE MELLITO DI TIPO 1

La diagnosi di diabete mellito viene formulata quando il paziente presenta i sintomi tipici dell'iperglicemia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno pari o superiori a 126 mg/dL o valori misurati in modo randomizzato pari o superiori a 200 mg/dL, confermati da ulteriori misurazioni. Il diabete si distingue in tre classi principali: di tipo 1, di tipo 2 (Tavola 5.12) e gestazionale (Tavola 5.19). Il diabete di tipo 1 riguarda meno del 10% di tutti i pazienti che hanno ricevuto la diagnosi di diabete, ed è secondario a una distruzione delle cellule β ; in oltre il 95% dei casi, ha una base autoimmune causata da un'apparente perdita selettiva di tolleranza immunologica. Se non adeguatamente trattato, il diabete di tipo 1 rappresenta un disturbo catabolico mortale (Tavola 5.10). A causa del deficit assoluto di insulina, tutti i soggetti affetti da questa patologia devono ricorrere alla terapia insulinica sostitutiva.

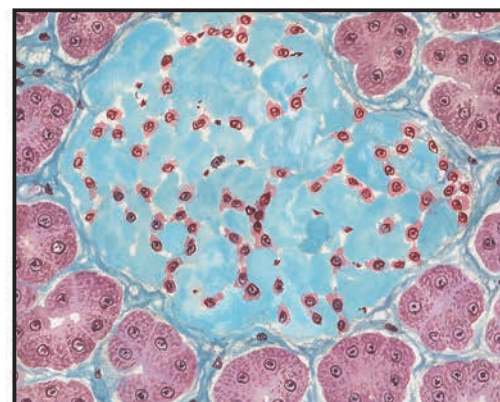
Il diabete di tipo 1 immuno-mediato è maggiormente diffuso nel nord dell'Europa, dove l'incidenza annuale è di circa 30 casi ogni 100.000 persone. L'incidenza minore si riscontra in Cina (un caso su 100.000 persone ogni anno). Le fasce di età in cui prevalentemente insorge sono quella infantile e quella giovanile. I bambini nati da madre o padre affetti da diabete di tipo 1 presentano un rischio rispettivamente del 3 e del 6% di sviluppare diabete. I fattori ambientali (insulto ambientale tossico o infettivo) rivestono un ruolo di rilievo nello sviluppo della malattia; infatti, solo il 50% dei gemelli identici tra i pazienti affetti da diabete di tipo 1 sviluppa la patologia. I soggetti con determinate tipologie di complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) hanno una predisposizione per il diabete di tipo 1. I geni HLA di classe II DQ e DR codificano per gli antigeni espressi sulla superficie dei linfociti B e dei macrofagi. Circa il 95% dei soggetti con diabete di tipo 1 presenta HLA-DR3, HLA-DR4, o entrambi, riscontrati, invece, nel 50% dei soggetti non diabetici. Alcuni alleli DQ (ad es. HLA-DQA1*0102, HLA-DQB1*0602) sono associati a un minore rischio di sviluppo del diabete. Anche i geni non HLA influiscono sulla suscettibilità alla patologia; ad esempio, i polimorfismi di una tirosina fosfatasi linfoide (PTN22) e di un promotore del gene dell'insulina sono associati a un aumento del rischio di diabete di tipo 1.

Il sistema immunitario colpisce erroneamente le proteine delle cellule β che presentano omologie con peptidi virali o estranei; questo fenomeno prende il nome di *mimetismo molecolare*. La maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1 di nuova diagnosi presenta anticorpi in circolo (anticorpi anti-cellule insulari, anti-decarbossilasi dell'acido glutammico [GAD], anti-tirosina fosfatasi [anti-proteina 2 associata a insulinoma], trasportatore di cationi responsabili dell'efflusso di zinco o autoanticorpi anti-insulina). Il GAD è un enzima delle cellule β del pancreas che presenta omologia con il coxsackievirus di gruppo B.

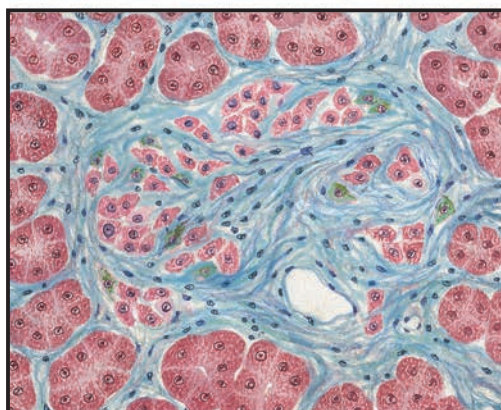
La distruzione autoimmune delle cellule β procede per mesi e anni, periodo in cui gli individui affetti sono euglicemici e asintomatici (noto come *periodo di latenza*). La compromissione della tolleranza al glucosio precede, in genere, l'insorgenza del diabete conclamato. Quando i pazienti richiedono assistenza clinica, hanno già perso oltre il 90% della massa β cellulare. L'iperglicemia ha un effetto tossico sulle isole rimanenti, con un aumento del tasso di apoptosi e di secrezione insufficiente di insulina. La tossicità da iperglicemia può essere invertita in breve tempo ricorrendo a un trattamento sostitutivo; il pancreas risponde per un breve periodo di tempo, noto come *luna di miele*. Infine, la vitalità delle cellule β rimanenti si esaurisce.



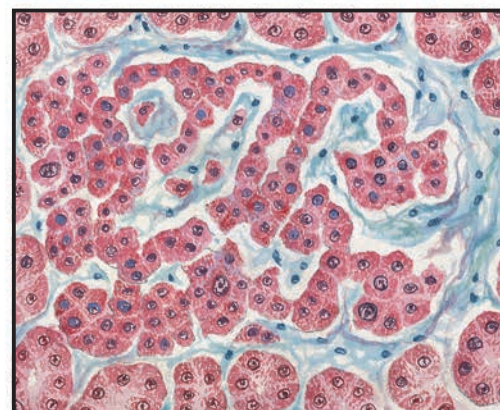
Ialinizzazione parziale
(colorazione con blu di anilina di Mallory)



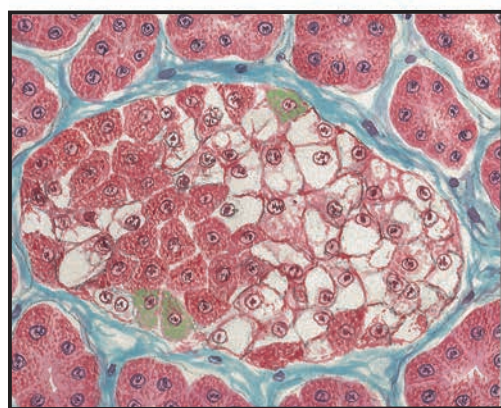
Ialinizzazione completa
(colorazione con blu di anilina di Mallory)



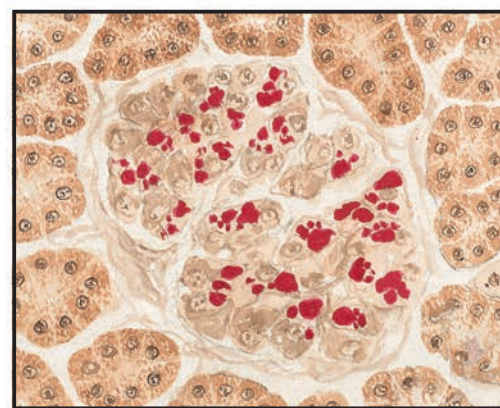
Fibrosi
(colorazione con blu di anilina di Mallory)



Formazione cordoniforme
(colorazione con blu di anilina di Mallory)



Trasformazione idropica (vacuolizzazione)
(colorazione con aldeide fucsina di Gomori e di Ponceau)



Glicogeno evidenziato nei vacuoli mediante colorazione con acido periodico di Schiff

Da studi istopatologici avviati negli anni Sessanta è emerso che le alterazioni idropiche (vacuolizzazione) rappresentano la fase iniziale della distruzione delle isole. Queste variazioni sono attribuite all'infiltrazione di glicogeno, come mostrato dalle reazioni con acido periodico di Schiff. La distruzione delle cellule β avviene in modo selettivo. Al momento della presentazione clinica, si osserva un'infiltrazione infiammatoria cronica nelle isole (insulite). L'infiltrato infiammatorio è costituito essenzialmente da linfociti T (le cellule CD8 sono numericamente superiori alle cellule CD4). Infine, le isole sono sottoposte a ialinizzazione, un processo che le sostituisce in modo parziale o completo.

PRESENTAZIONE CLINICA

Un'iperglicemia prolungata che supera la soglia renale di riassorbimento del glucosio causa diuresi osmotica, a cui seguono poliuria e polidipsia. L'iperosmolarità può, inoltre, determinare offuscamento della vista, per azione sulla retina e sul cristallino. Il calo ponderale è causato dalla deplezione di acqua, glicogeno, grassi e muscoli. L'ipovolemia può causare ipotensione ortostatica. Le parestesie sono dovute alla neurotossicità dell'iperglicemia prolungata. Quando si arriva a un deficit assoluto di insulina, predominano i segni e i sintomi della chetoacidosi diabetica (Tavola 5.10).

DIABETE MELLITO DI TIPO 2

La diagnosi di diabete mellito viene formulata quando il paziente presenta i sintomi tipici dell'iperglicemia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno pari o superiori a 126 mg/dL o valori misurati in modo randomizzato pari o superiori a 200 mg/dL, confermati da ulteriori misurazioni. Nei soggetti asintomatici, concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno superiori a 126 mg/dL in più di un'occasione hanno valore diagnostico. Se i livelli sono compresi tra 100 e 125 mg/dL, si ha un'alterata glicemia a digiuno. Invece, valori compresi tra 140 e 200 mg/dL dopo due ore dal carico orale con 75 g di glucosio sono diagnostici di un'alterata tolleranza al glucosio.

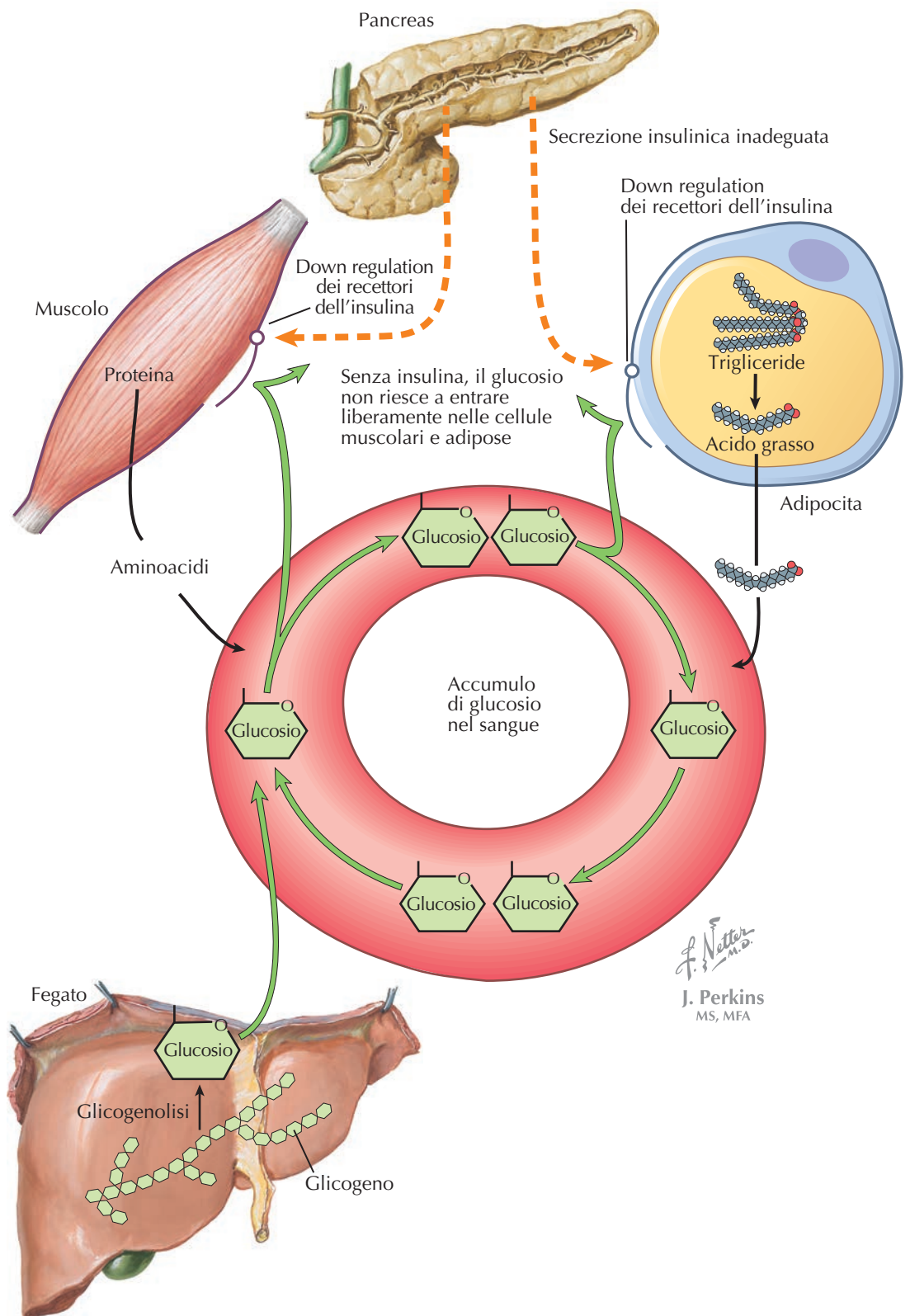
Esistono tre classi di diabete: di tipo 1 (Tavola 5.11), di tipo 2 e gestazionale (Tavola 5.19). Il 90% dei casi di diabete diagnosticati è di tipo 2. A differenza del diabete di tipo 1, caratterizzato da deficit assoluto di insulina, i soggetti con diabete di tipo 2 presentano un deficit relativo in parte perché sviluppano resistenza all'azione di questo ormone. La maggior parte di questi pazienti è obesa e la diagnosi viene posta dopo i 30 anni di età.

L'insulino-resistenza dei pazienti con diabete di tipo 2 è legata a molteplici fattori genetici, all'obesità viscerale addominale, allo stile di vita sedentario e all'età. Circa il 40% di questi soggetti ha almeno un genitore affetto da diabete mellito. Il tasso di concordanza per questo tipo di diabete nei gemelli monozigoti è del 90%. Sebbene molti fattori genetici debbano essere ancora accertati, è noto che diversi polimorfismi genetici comuni aumentano il rischio di sviluppare la patologia. Alla base della patogenesi del diabete di tipo 2 vi è la risposta secretoria insulinica inadeguata delle cellule β del pancreas alla glicemia. Un'iperglicemia prolungata amplifica l'insulino-resistenza sottostante e il malfunzionamento delle cellule β , che migliorano con il trattamento e con un migliore controllo glicemico. La compromissione della secrezione insulinica nei pazienti con diabete di tipo 2 è multifattoriale ed è attribuibile in parte alla riduzione della massa delle cellule β associata all'aumento della loro apoptosi.

L'obesità (indice di massa corporea [BMI] $>30 \text{ kg/m}^2$) è presente nell'80% dei soggetti con diabete di tipo 2 di discendenza europea, nordamericana o africana. Solo il 30% dei pazienti giapponesi e cinesi affetti da questo tipo di diabete è obeso. La combinazione di obesità addominale, iperglicemia, iperinsulinemia, dislipidemia e ipertensione è nota come *sindrome metabolica* (Tavola 7.15). L'obesità addominale peggiora l'insulino-resistenza, causa dell'iperglicemia che porta a sua volta a un'ulteriore iperinsulinemia. Il diabete di tipo 2 insorge quando l'iperinsulinemia non è più sufficiente per correggere l'iperglicemia.

La perdita di funzione di oltre il 70% del pancreas può causare diabete. Cause di questa perdita di funzione sono, ad esempio, pancreatite, trauma, carcinoma del pancreas, emocromatosi e pancreasectomia parziale. Il diabete può essere, inoltre, causato dall'eccessiva produzione dei quattro ormoni controregolatori dell'insulina. Ad esempio, il diabete può essere la manifestazione iniziale dei seguenti disturbi endocrini: feocromocitoma (catecolamine), acromegalia (ormone della crescita), glucagonoma (glucagone) e sindrome di Cushing (glucocorticoidi). Anche i pazienti con tireotossicosi o somatostatinomi possono essere affetti da diabete. Nei soggetti con queste endocrinopatie, l'iperglicemia è generalmente corretta con trattamenti mirati al disturbo sottostante.

Circa il 5% dei pazienti con diabete di tipo 2 è affetto da un disturbo monogenico, il diabete giovanile a insorgenza nell'età matura (MODY) che dà luogo a difetti nel rilascio di insulina indotto dal glucosio. In genere, questi soggetti non sono obesi e ricevono la diagnosi di diabete nella tarda infanzia o nei primi anni della vita adulta. Sono state osservate sei tipologie di MODY a trasmissione



autosomica dominante. Il MODY 2 è causato dalla conversione difettosa del glucosio in glucosio-6-fosfato nelle cellule β , dovuta a una mutazione del gene che codifica per l'enzima glucochinasi. La glucochinasi agisce come sensore del glucosio nelle cellule β . Le altre forme di MODY sono dovute alla mutazione di geni che codificano per i fattori di trascrizione che regolano l'espressione genica delle cellule β . Ad esempio, il MODY 3 (la forma più comune) e il MODY 1 sono causati da mutazioni del gene che codifica, ri-

spettivamente, per i fattori nucleari epatici 1α (HNF-1 α) e 4α HNF-4 β . Il MODY 4 è secondario a mutazioni nel fattore del promotore dell'insulina 1 (IPF-1), che media la trascrizione del gene dell'insulina e regola altri geni delle cellule β (ad es. glucochinasi e trasportatore del glucosio 2). Il MODY 5 è causato dalla mutazione di un gene che codifica per HNF-1 β , e il MODY 6 di un gene che codifica per il fattore di trascrizione neuroD1 delle isole pancreatiche.

RETINOPATIA DIABETICA

La retinopatia diabetica, complicanza microvascolare dell'iperglicemia cronica, causa nei pazienti diabetici cecità con un'incidenza 25 volte superiore rispetto alla popolazione generale. La perdita della vista è dovuta a emorragie retiniche, edema maculare, distacco della retina o glaucoma neovascolare. I pazienti con diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2 sono esposti al rischio di sviluppare retinopatia diabetica. Quasi tutti i soggetti con diabete di tipo 1 e oltre il 50% di quelli con diabete di tipo 2 sviluppano retinopatia entro 20 anni dalla diagnosi.

La patogenesi della retinopatia diabetica è complessa ed è legata all'anomala permeabilità dei vasi retinici e all'occlusione vascolare associata a ischemia. La retina è estremamente sensibile ai danni causati da ischemie vascolari e dallo squilibrio dei substrati. L'iperglicemia cronica causa la compromissione dell'autoregolazione del flusso sanguigno nella retina, l'accumulo dei prodotti di glicosilazione avanzata (AGEs) e l'accumulo di sorbitolo nelle cellule retiniche. Di norma, nella retina il flusso sanguigno è autoregolato: nei soggetti sani, infatti, esso non varia a meno che la pressione arteriosa aumenti di oltre il 40%. L'iperglicemia compromette questo meccanismo di autoregolazione cosicché gli aumenti del flusso sanguigno retinico provocano un incremento dello shear stress, una maggiore permeabilità vascolare ed edema extracellulare. I periciti retinici e le cellule endoteliali si danneggiano e risultano malfunzionanti. I microaneurismi sono evaginazioni sacciformi che colpiscono i vasi retinici in corrispondenza dei punti in cui vi è perdita di periciti. Le microtrombosi e l'occlusione dei capillari retinici determinano ischemia della retina e permeabilità capillare. A sua volta, l'ischemia retinica avvia il rilascio dei fattori di crescita vascolare (ad es. fattore di crescita dell'endotelio vascolare, fattore di crescita derivato dalle piastrine, fattore di crescita dei fibroblasti, eritropoietina e fattore di crescita insulino-simile 1). Questi fattori di crescita favoriscono lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni (neovascolarizzazione) nel tentativo di rivascularizzare la retina ischemica. La retinopatia diabetica si distingue in due forme principali: non proliferativa e proliferativa.

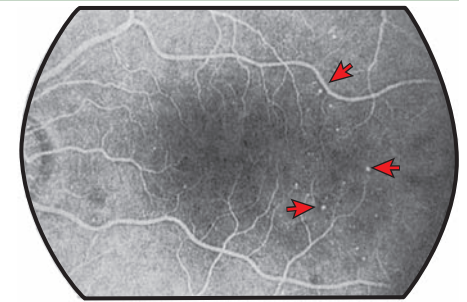
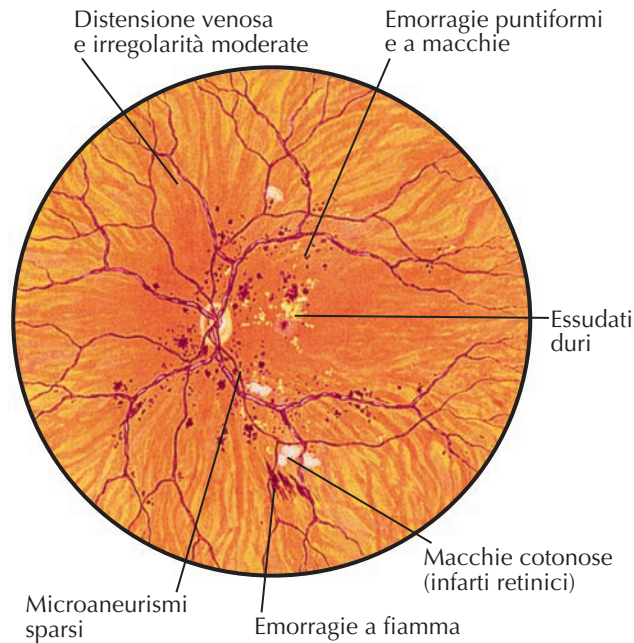
RETINOPATIA DIABETICA NON PROLIFERATIVA

La retinopatia diabetica non proliferativa (RDNP) è associata ad anomalie microvascolari (ad es. dilatazione delle vene retiniche, occlusione dei vasi con relative emorragie puntiformi e a macchie, e microaneurismi), infarti dello strato delle fibre nervose della retina (macchie cotonose), emorragie intraretiniche, edema maculare ed essudati duri (perdita di lipidi e di materiale proteico). Nei pazienti con RDNP, l'edema maculare è responsabile della perdita della vista. In base alla gravità della patologia può progredire verso la retinopatia proliferativa. Ad esempio, in caso di RDNP lieve il rischio è del 5%, se grave è, invece, del 75%.

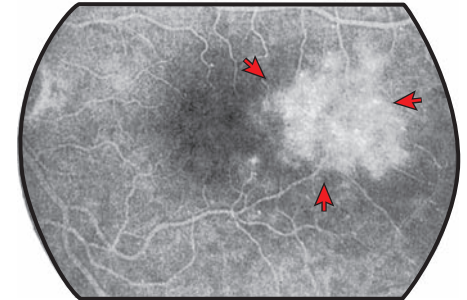
RETINOPATIA DIABETICA PROLIFERATIVA

La retinopatia diabetica proliferativa (RDP) si distingue dalla RDNP per la presenza di neovasi a livello dei vasi retinici o del disco ottico. Tale neovascolarizzazione determina la perdita acuta della vista causata da emorragie (preretiniche e vitree), fibrosi e distacco della retina per trazione (Tavola 5.14). In genere, la RDP è secondaria alla RDNP. Esaminando il fondo oculare si può osservare un restringimento delle arteriole. Il rilascio di fattori di crescita vascolare indotto dall'ischemia determina lo sviluppo di nuovi vasi dagli adiacenti vasi retinici. La proliferazione intraluminale delle

Retinopatia non proliferativa

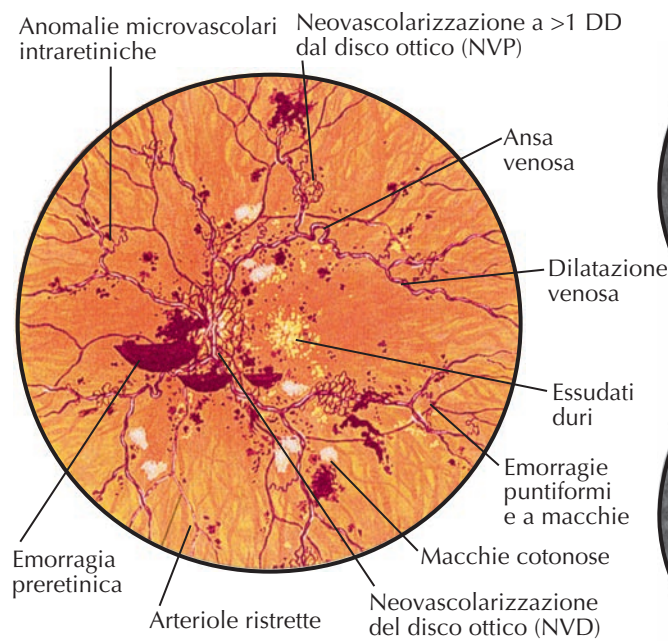


Microaneurismi

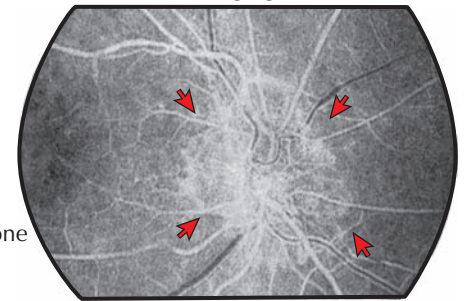


Permeabilità vascolare nell'area maculare

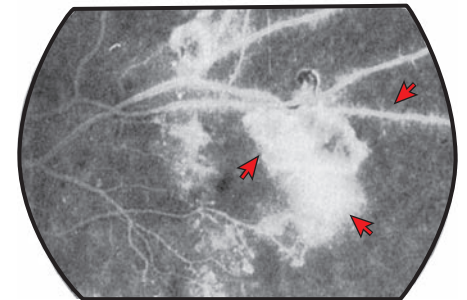
Retinopatia proliferativa



Fluorangiografie



NVD



NVP

cellule esita nell'occlusione e nella rottura vascolare, il cui esito sono le emorragie a fiamma (all'interno della retina, in prossimità del vitreo), emorragie puntiformi e a macchie (nella parte più profonda della retina) prossimalmente all'occlusione e infarti intraretinici (macchie cotonose) distalmente rispetto all'occlusione. Nei primi stadi della RDP, i nuovi vasi sono visibili come piccole anse, mentre le vene possono diventare tortuose e rigonfie sviluppando curvature. Con il progredire della RDP, la marcata neovascolarizzazione interessa oltre il 50% del disco ottico e aumenta il rischio di emorragie preretiniche e vitree. Se la RDP grave non viene trattata, vi è un rischio del 60% di perdita della vista entro cinque anni. Esaminando il fondo oculare si possono osservare i segni della RDP. Mediante l'iniezione endovenosa di fluoresceina (fluorangiografia) è possibile determinare le aree di perfusione capillare e la permeabilità vascolare in corrispondenza dei siti di neovascolarizzazione. La neovascolarizzazione del disco ottico

(NVD) si riferisce alla neovascolarizzazione che si verifica fino a un massimo di $1.500 \mu\text{m}$ ($0 \leq 1$ diametro del disco [DD]) di distanza dal disco ottico. Con neovascolarizzazione in periferia (NVP) si intende invece la neovascolarizzazione a più di $1.500 \mu\text{m}$ (> 1 DD) dal disco ottico.

EDEMA MACULARE

Con il termine edema maculare si intende l'ispessimento della retina e l'edema che interessa la macula; può essere esacerbato dalla RDP o dalla RDNP. È la causa più comune di perdita della vista secondaria al diabete e può essere diagnosticata mediante l'esame stereoscopico del fondo oculare o la fluorangiografia. Se l'ispessimento della regione maculare è di dimensioni e in una posizione tali da minacciare la funzione visiva centrale, è definito *edema maculare clinicamente significativo*.

COMPLICANZE DELLA RETINOPATIA DIABETICA PROLIFERATIVA

La retinopatia diabetica proliferativa (RDP) è associata a neovascolarizzazione a livello dei vasi retinici o del disco ottico. Con il progredire della patologia, la marcata neovascolarizzazione aumenta il rischio di emorragie preretiniche e vitree. La RDP grave comporta perdita dell'acuità visiva dovuta a emorragie (preretiniche e vitree), fibrosi e distacco retinico per trazione. Se la RDP grave non viene trattata, vi è un rischio del 60% di cecità entro cinque anni. Nel corso della pubertà e della gravidanza la progressione della retinopatia può essere più rapida.

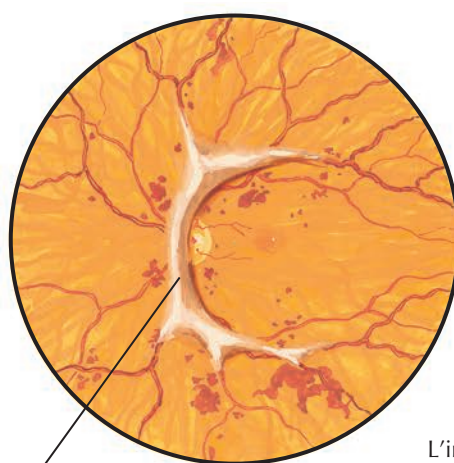
In genere, la retinopatia diabetica (RD) è asintomatica fino agli ultimi stadi della patologia. I sintomi includono la riduzione dell'acuità visiva dovuta a edema maculare, la sensazione di avere una sorta di "tenda" che copre il campo visivo in corso di emorragia vitrea e la sensazione visiva di "mosche volanti" nella fase di risoluzione dell'emorragia. La terapia mirata all'occhio riduce il tasso di progressione della malattia: lo screening annuale per la RD è pertanto fondamentale affinché si possa istituire un'adeguata terapia preventiva. L'esame oculare completo con biomicroscopia con lampada a fessura in combinazione a oftalmoscopia indiretta del fondo oculare con pupilla dilatata effettuati da un oftalmologo esperto e la fotografia stereoscopica a sette campi della retina sono le indagini fondamentali per lo screening standard. L'esame oculare deve essere eseguito con maggiore frequenza durante la gravidanza.

Inizialmente, i vasi neoformati crescono lungo il piano della retina. Tuttavia, man mano che il vitreo si stacca gradualmente dalla retina, i neovasi si estendono nella cavità vitrea. Questi vasi aberranti sono fragili e ad alto rischio di rottura con conseguenti emorragie. Il processo di neovascolarizzazione può causare anche una proliferazione fibrovascolare in grado di distorcere la retina e di favorirne il distacco.

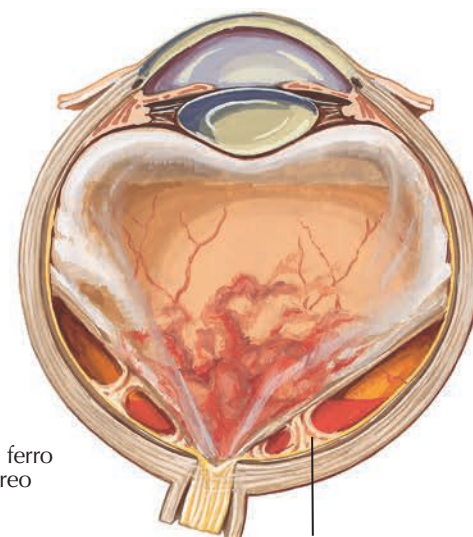
Da studi antecedenti l'avvento dello stretto controllo glicemico, è emerso che la prevalenza della RD aumenta in modo progressivo nei pazienti con una maggiore durata del diabete: la RD insorge, infatti, entro 3-5 anni dalla diagnosi di diabete di tipo 1. Studi successivi hanno documentato che il miglioramento del controllo glicemico riduce drasticamente l'insorgenza e la progressione della RD. Pertanto, le prime fasi del trattamento devono essere incentrate sulla prevenzione dello sviluppo della RD o della sua progressione, mediante l'ottimizzazione del controllo glicemico. Inoltre, in caso di ipertensione, il trattamento deve essere mirato al mantenimento della pressione sanguigna media al di sotto dei 130/80 mmHg.

Nei pazienti con RDP conclamata, gli obiettivi di trattamento sono la salvaguardia della vista, la riparazione delle lesioni ad alto rischio e la riduzione del tasso di progressione. La fotocoagulazione laser panretinica è la prima forma di trattamento dei pazienti affetti da RDP grave. Attraverso circa 1.200-1.800 piccole ustioni (praticate a griglia, colpendo solo il tessuto periferico della retina ed evitando i grandi vasi e il disco ottico) per ogni occhio, distribuite in due o tre sessioni, si riduce del 50% il rischio di perdita grave della vista. Il trattamento panretinico laser riduce le cellule ipossiche vitali che generano fattore di crescita, aumenta l'apporto di ossigeno alla retina interna e la perfusione relativa della retina.

La fotocoagulazione laser focale è il trattamento ideale per l'edema maculare clinicamente significativo. La laserterapia colpisce

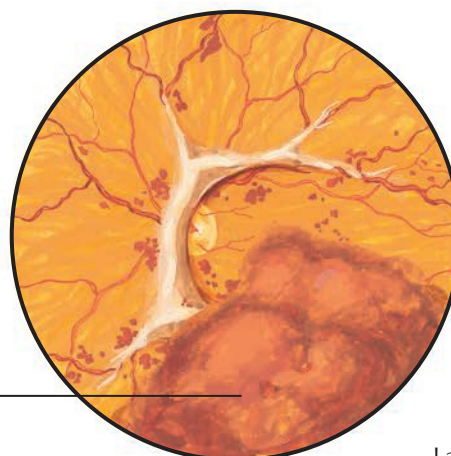


Proliferazione fibrovascolare del disco ottico e dei vasi



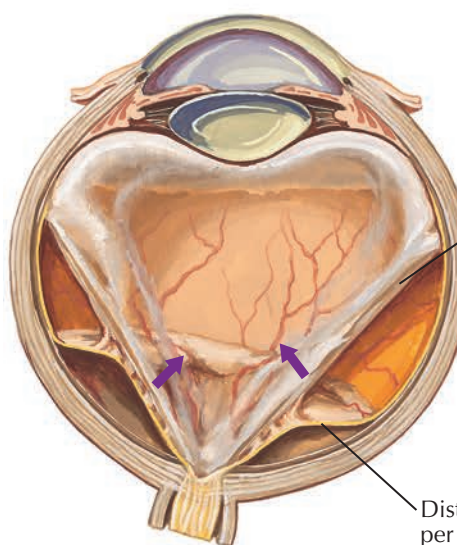
L'interazione tra il ferro ematogeno e il vitreo accelera l'atrofia e la trazione

Trazione vitreo-retinica



Emorragia vitrea

La proliferazione fibrovascolare e la contrazione del vitreo causano il distacco della retina per trazione



Contrazione del vitreo

Distacco della retina per trazione



JOHN A. CRAIG MD

i microaneurismi e le lesioni microvascolari che circondano gli esudati duri, senza coinvolgere la fovea.

Le emorragie vitree sono determinate dalla rottura dei nuovi e fragili vasi o dalla contrazione della proliferazione fibrovascolare che causa l'avulsione dei vasi retinici. Mentre il sangue depositato dietro la superficie vitrea posteriore distaccata viene riassorbito nell'arco di molte settimane, quello presente nel vitreo stesso può diventare bianco e viene riassorbito molto più lentamente. Questo umor vitreo di colore opaco può essere rimosso chirurgicamente.

La contrazione del vitreo favorisce, inoltre, il distacco della retina per trazione, che comporta perdita della vista in caso di coinvolgimento della fovea e della macula. La vitrectomia può alleviare la forza di trazione esercitata dal vitreo.

Le opzioni di trattamento farmacologiche per la RDP sono in fase di studio. I farmaci candidati includono gli inibitori del fattore di crescita per l'endotelio vascolare somministrati per via intravitrea. Fondamentale è quindi il controllo annuale dei soggetti diabetici con l'esame del fondo dell'occhio e uno stretto controllo glicemico.

GLOMERULOSCLEROSI

NEFROPATIA DIABETICA

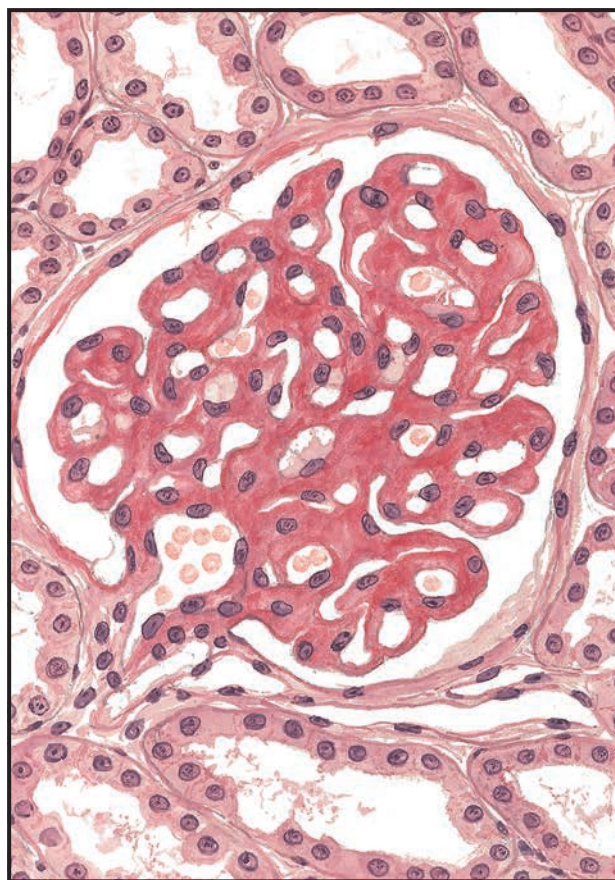
La nefropatia diabetica è una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2. Questa condizione è caratterizzata dalla triade: proteinuria, ipertensione e insufficienza renale. Circa il 40% dei pazienti con diabete di tipo 1 e il 20% con diabete di tipo 2 sviluppa nefropatia diabetica. Il diabete è la causa più comune di insufficienza renale allo stadio terminale (ESRD).

La nefropatia diabetica viene suddivisa in cinque stadi o fasi. La fase iniziale è caratterizzata da iperfiltrazione con aumento della pressione capillare glomerulare ed elevata velocità di filtrazione glomerulare (VFG) (ad es. > 150 mL/min). L'iperfiltrazione glomerulare è associata a omonima ipertrofia e aumento di volume dei reni. Il secondo stadio è detto *silente*: in questa fase, nonostante la VFG sia normale e non vi sia proteinuria, si verificano un ispessimento della membrana basale glomerulare ed espansione mesangiale. Nel corso del terzo stadio, noto come *nefropatia incipiente*, il tasso di escrezione urinaria di albumina diventa anomalo (ad es. 30-300 mg/24 h). Anche in questa fase può evidenziarsi ipertensione sistemica. Il quarto stadio della nefropatia diabetica è detto *nefropatia conclamata* o *macroalbuminuria*. Nell'arco delle 24 ore, l'escrezione urinaria di albumina supera i 300 mg e i livelli ematici di creatinina aumentano. In questa fase, la maggior parte dei pazienti presenta ipertensione sistemica. Se non trattata, questa può accelerare la riduzione della VFG, che a sua volta accelera l'ipertensione sistemica stessa. Il quinto e ultimo stadio è detto *uremia*, e può essere trattato in modo efficace con il trapianto renale.

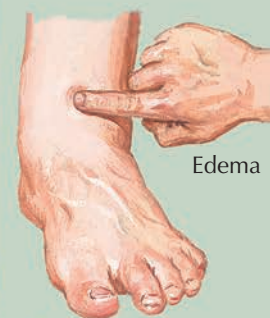
Come per la retinopatia diabetica, la patogenesi della nefropatia diabetica è complessa e legata a una cascata di meccanismi indotti dall'iperglicemia. L'iperglicemia cronica compromette l'autoregolazione del flusso sanguigno renale con ipertensione intraglomerulare, accumulo dei prodotti di glicosilazione avanzata, generazione di specie reattive dell'ossigeno da parte dei mitocondri, attivazione della protein-chinasi C e accumulo di sorbitolo. Un controllo glicemico migliore nei pazienti diabetici può rallentare lo sviluppo della nefropatia.

L'ispessimento della membrana basale glomerulare e l'espansione mesangiale sono importanti anomalie glomerulari che si riscontrano nel diabete e che progrediscono in glomerulosclerosi nodulare (lesione di Kimmelstiel-Wilson) o diffusa. La glomerulosclerosi nodulare è associata a depositi ialini nelle arteriole glomerulari. Inoltre, può insorgere una tubulopatia che può determinare acidosi tubulare renale di tipo IV accompagnata da iperkaliemia e acidosi metabolica ipercloremica, quest'ultima associata a ipoaldosteronismo iporeninemico.

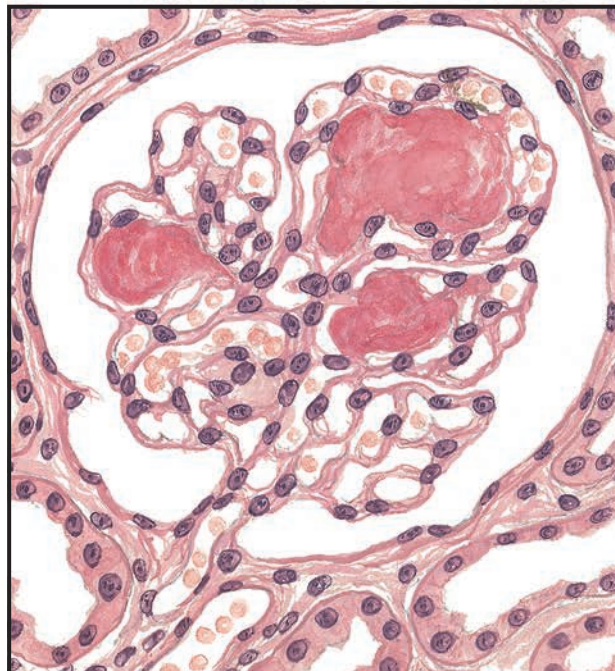
Gli elementi chiave del trattamento della nefropatia diabetica sono l'ottimizzazione del controllo glicemico e la gestione dell'ipertensione. La riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata è associata a un minore rischio di sviluppare microalbuminuria e a un minore tasso di progressione degli stadi della nefropatia diabetica. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) rappresentano i farmaci di elezione, in quanto si ritiene che il loro effetto renoprotettivo superi gli effetti antipertensivi. Gli ACE-inibitori e gli ARB riducono l'escrezione urinaria dell'albumina di oltre il 30% e ritardano la progressione da microalbuminuria a proteinuria conclamata. Inoltre, è necessario evitare l'esposizione a farmaci che esercitano effetti indesiderati sulla pressione sanguigna o sulla funzionalità renale. Ad esempio, i farmaci antinfiammatori non steroidei e gli inibitori della ciclo-ossigenasi-1 non devono essere assunti per via dell'impatto avverso sull'ipertensione. Inoltre, è bene evitare radiografie con mezzo di contrasto poiché possono compromettere la funzionalità renale e causare insufficienza renale acuta.



Glomerulosclerosi diffusa



Può causare sindrome nefrosica e/o insufficienza renale, con o senza ipertensione



Glomerulosclerosi nodulare

Questa componente nodulare (lesione di Kimmelstiel-Wilson) associata ai depositi di sostanza ialina nelle arteriole glomerulari è patognomonica di nefropatia diabetica

La nefropatia diabetica progressiva può determinare proteinuria grave e i sintomi associati, noti come *sindrome nefrosica*. Si parla di sindrome nefrosica in presenza di un'escrezione urinaria di proteine superiore a 3,5 g/1,73 m² nell'arco delle 24 ore, ipoalbuminemia (concentrazioni sieriche di albumina < 3 g/dL) ed edema periferico. L'esame al microscopio del sedimento urinario può evi-

denziare la presenza di cilindri urinari (prodotti della degenerazione cellulare dei tubuli) comunemente riscontrati nei pazienti con patologia renale cronica grave. Nei pazienti la cui patologia progredisce in ESRD, le possibili terapie includono l'emodialisi, la dialisi peritoneale, il trapianto di rene e il trapianto combinato di rene e pancreas.

NEUROPATIA DIABETICA

Circa il 50% dei soggetti che soffrono di diabete da oltre 25 anni sviluppano neuropatia diabetica sintomatica. Quando si parla di neuropatia diabetica non si intende un singolo disturbo, bensì molteplici condizioni, a seconda delle fibre nervose interessate.

NEUROPATIE FOCALI

In linea generale, le mononeuropatie riguardano i pazienti diabetici più anziani. Si verificano in seguito a ostruzione vascolare, sono caratterizzate da un'insorgenza acuta, associata a dolore e debolezza motoria, e sono autolimitanti (la maggior parte si risolve entro due mesi). I nervi più frequentemente coinvolti sono il III, il VI e il VII paio dei nervi cranici, il nervo ulnare e il nervo peroneo. I pazienti possono presentare polso o caviglia "cadenti". In caso di coinvolgimento del III paio dei nervi cranici, i pazienti lamentano diplopia e l'esame medico evidenzia ptosi e oftalmoplegia. La poliradicolopatia diabetica è una sindrome caratterizzata da dolore grave nella distribuzione di una o più radici nervose e può essere associata a debolezza motoria. Ad esempio, la radicolopatia intercostale o dorsale causa dolore toracico o addominale. La poliradicolopatia diabetica è in genere autolimitante e si risolve entro un anno.

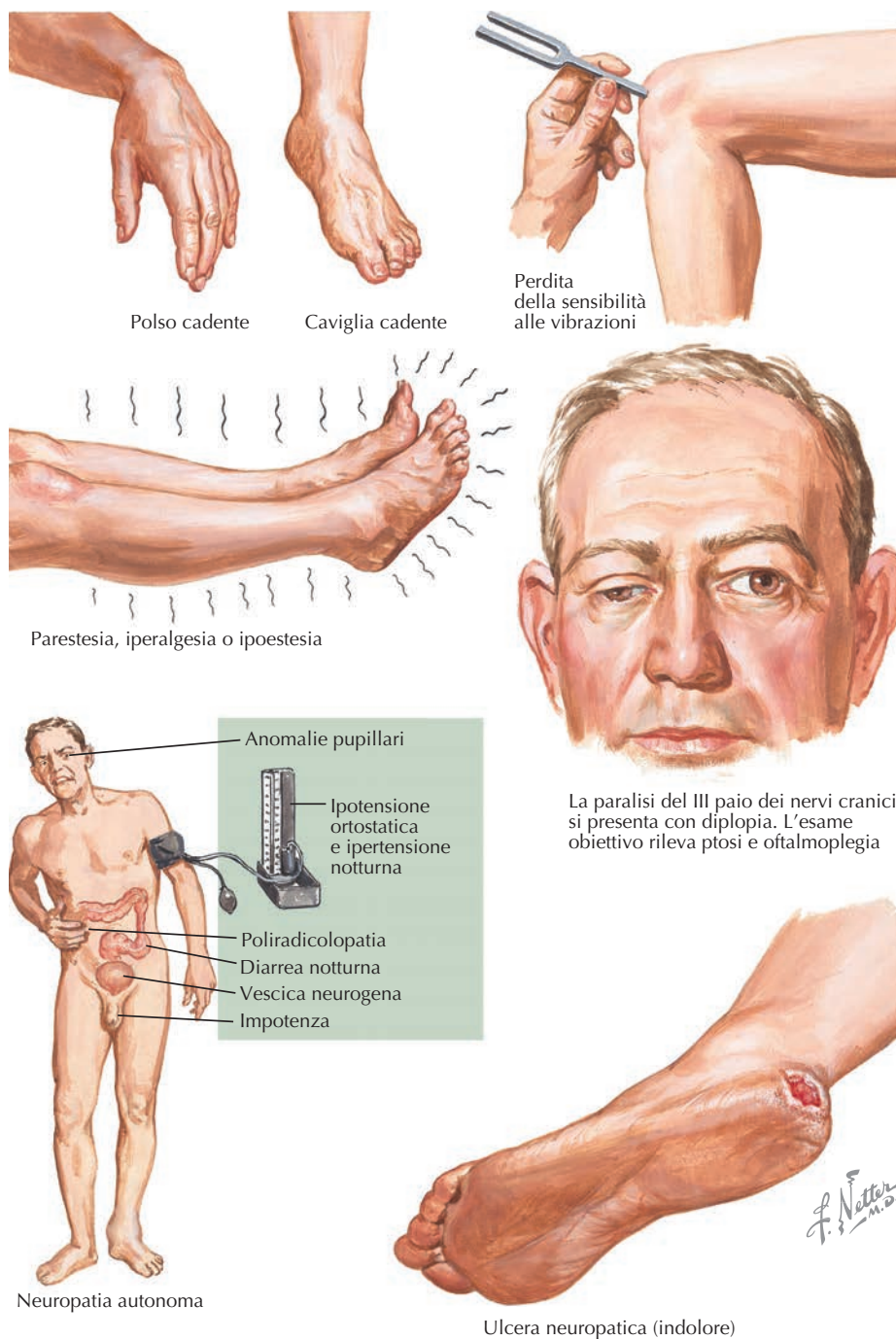
NEUROPATIE MOTORIE PROSSIMALI

Le neuropatie motorie prossimali (note anche come amiotrofia diabetica, neuropatia prossimale, neuropatia femorale, cachessia neuropatica diabetica e cachessia di Ellenberg) interessano soprattutto i pazienti più anziani con diabete di tipo 2. In genere, i sintomi si presentano con dolori alla coscia e al cingolo pelvico che progrediscono in una marcata atrofia dei muscoli quadricipiti. I pazienti lamentano debolezza dei muscoli prossimali degli arti inferiori (ad es. devono aiutarsi con le braccia per alzarsi dalla sedia). I segni e i sintomi possono essere unilaterali ma, in genere, l'interessamento progredisce bilateralmente. Il dolore può essere l'elemento predominante del quadro clinico, tuttavia, sono comuni anche forti perdite di peso e depressione. La perdita assonale è il processo fisiopatologico primario e l'esame elettromiografico rivela una plessopatia lombosacrale. La maggior parte di questi pazienti presenta polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, gammopatia monoclonale, sindrome degli anticorpi anti-ganglioside o vasculite infiammatoria.

POLINEUROPATIA SIMMETRICA DISTALE

La polineuropatia simmetrica distale (DSPN) è la forma di neuropatia diabetica più diffusa. L'insorgenza della DSPN è generalmente lenta e interessa le piccole e/o le grandi fibre dei nervi sensoriali e/o motori. La neuropatia delle piccole fibre si manifesta di norma con parestesia, iperalgesia (maggiore sensibilità agli stimoli dolorosi), allodinia (percezione dolorosa di uno stimolo innocuo) o ipoestesia a livello dei piedi e degli arti inferiori. Il dolore è normalmente riferito come bruciore. Le parestesie sono descritte come punture di spillo, intorpidimento, formicolio, sensazione di freddo o bruciore. In genere, dall'esame obiettivo emerge una riduzione della sensibilità agli stimoli puntori e al tocco leggero, nonché perdita della sensibilità termica. Una neuropatia delle piccole fibre dolorosa acuta può svilupparsi con l'avvio della terapia volta al miglioramento del controllo della glicemia.

Le neuropatie delle grandi fibre interessano i nervi motori o sensitivi, mielinizzati e a conduzione rapida, normalmente responsabili della percezione delle vibrazioni e delle sensazioni di caldo/



freddo, del senso di posizione e della funzione motoria. I tipici sintomi iniziali comprendono la sensazione di camminare sui sassi o sul cotone, l'incapacità tattile di riconoscere oggetti familiari come le monete e problemi a voltare le pagine di un libro. Le neuropatie delle grandi fibre sono facilmente identificabili all'esame obiettivo (da cui emergono, ad es., perdita della sensibilità alle vibrazioni, della sensibilità propriocettiva e dei riflessi tendinei profondi). Può verificarsi il deperimento dei piccoli muscoli di piedi e mani.

In genere, la DSPN si presenta con segni e sintomi di danno alle piccole e alle grandi fibre. I nervi più lunghi sono particolarmente vulnerabili e la maggior parte dei pazienti avverte una perdita della sensibilità tattile con una distribuzione a guanto e a calza che può diffondersi prossimalmente. Le ulcere neuropatiche plantari e l'articolazione di Charcot (artropatia neuropatica) sono dovute alla perdita della sensibilità propriocettiva, dolorifica e termica (Tavola 5.18).

NEUROPATIA AUTONOMA

Una disfunzione a carico dei sistemi nervosi simpatico e parasimpatico può causare il malfunzionamento di quasi tutti gli apparati dell'organismo. La neuropatia autonoma può, ad esempio, causare anomalie pupillari come la pupilla di Argyll-Robertson e riduzione del diametro della pupilla; ipotensione ortostatica per interessamento dell'apparato cardiovascolare, ipertensione notturna, tachicardia a riposo, infarto miocardico silente e intolleranza al calore e all'attività fisica; possono manifestarsi disfunzione erettile, eiaculazione retrograda e vescica neurogena con ritenzione urinaria; inoltre possono essere presenti gastroparesi, stitichezza, diarrea notturna e incontinenza fecale. Si verificano poi disturbi della sudorazione come sudorazione gustativa, iperidrosi e anidrosi; inoltre, la risposta della midollare della ghiandola surrenale all'ipoglicemia si riduce, esitando in ipoglicemia inconsapevole.

DIABETE E ATEROSCLEROSI

La patologia macrovascolare che colpisce i pazienti affetti da diabete mellito è simile a quella che colpisce la popolazione generale. Tuttavia, in presenza di diabete, la malattia vascolare è più estesa e progredisce rapidamente, anche quando vengono corretti altri fattori di rischio cardiovascolare presenti soprattutto nei soggetti diabetici (ad es. ipertensione e dislipidemia). In letteratura si è osservato che l'emoglobina glicosilata rappresenta un fattore di rischio indipendente di patologia macrovascolare. Pertanto, al momento della valutazione del rischio cardiovascolare e della pianificazione del programma di trattamento dell'iperlipidemia, il diabete deve essere considerato un fattore di rischio di cardiopatia coronarica (CHD) (Tavola 7.5).

Inoltre, anche l'insulino-resistenza è un fattore di rischio indipendente di patologia macrovascolare. Negli adipociti determina, infatti, un aumento del rilascio degli acidi grassi liberi e stimola la secrezione epatica di lipoproteine a bassissima densità (VLDL), che causa a sua volta dislipidemia proaterogena, ossia basse concentrazioni sieriche di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL), e alte concentrazioni sieriche di VLDL e di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL). Il colesterolo delle LDL piccole e dense è in grado di penetrare in modo più efficace attraverso la parete dei vasi sanguigni inducendo il processo aterogenico (Tavole 7.12 e 7.13).

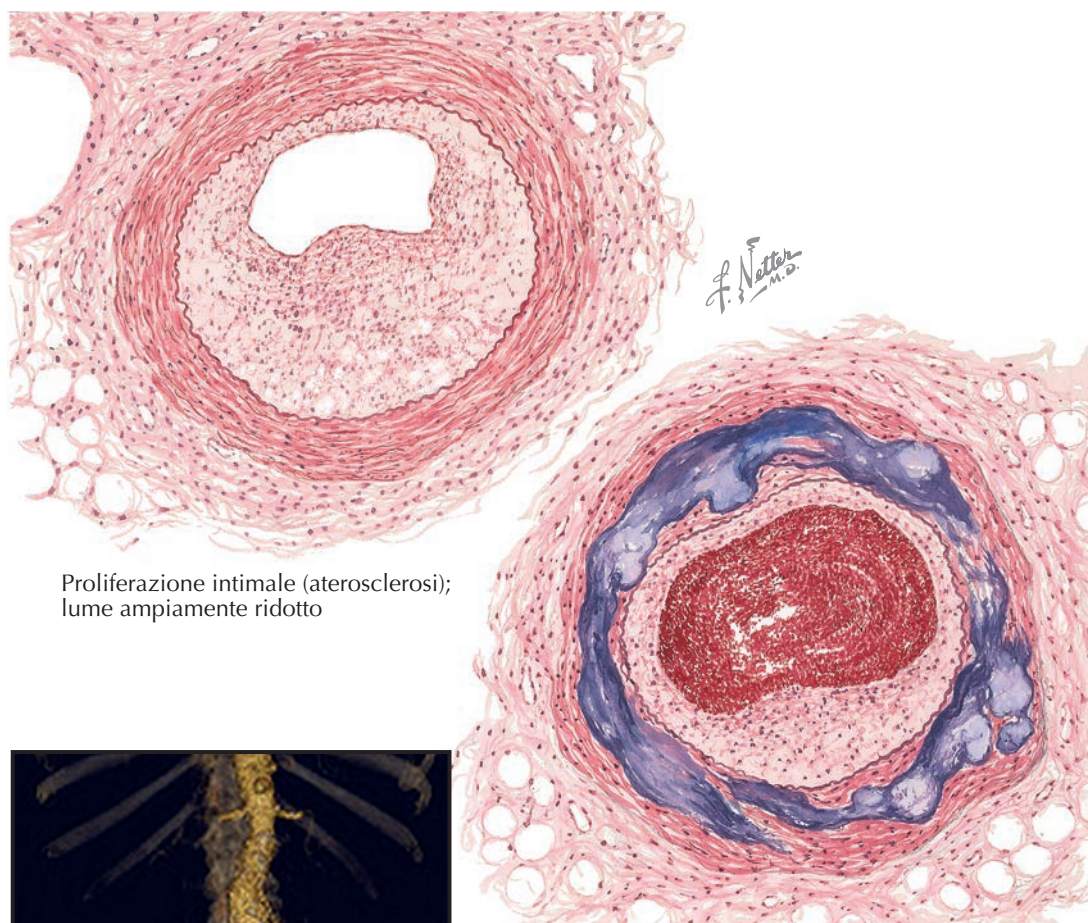
L'insulina stessa ha proprietà proaterogeniche e, insieme all'iperglicemia, rafforza gli effetti del fattore di crescita derivato dalle piastrine sulla proliferazione delle cellule della muscolatura liscia vascolare. Inoltre, l'insulina stimola queste cellule a produrre l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1; l'iperglicemia inibisce la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali e potenzia l'attivazione piastrinica indotta dal collagene.

L'arteriosclerosi di Mönckeberg (sclerosi calcifica mediale) è una forma di arteriosclerosi che si riscontra con maggiore frequenza nei pazienti diabetici. Nei casi più avanzati, le arterie si irrigidiscono e perdono elasticità. La calcificazione può risultare evidente anche alla radiografia tradizionale.

RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIO-VASCOLARE

I tradizionali fattori di rischio di CHD (dislipidemia, obesità, ipertensione, insulino-resistenza) sono frequentemente presenti nei soggetti con diabete di tipo 2. Di conseguenza, nei pazienti diabetici il rischio di aterosclerosi è multifattoriale e sinergico. Il trattamento intensivo a lungo termine di questi fattori di rischio associati riduce almeno del 50% il rischio di eventi macrovascolari. Diminuendo le concentrazioni sieriche di colesterolo LDL (anche se prima del trattamento i valori sono nell'intervallo di riferimento) mediante gli inibitori dell'idrossimetilglutaril-CoA reductasi (statine) si riducono gli eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici. Per questo motivo, la terapia farmacologica è un intervento fondamentale, così come il cambiamento dello stile di vita del paziente (riduzione del peso, attività isotonica regolare, cessazione del fumo), l'ottimizzazione del controllo glicemico, il trattamento dell'ipertensione e il trattamento con acido acetilsalicilico.

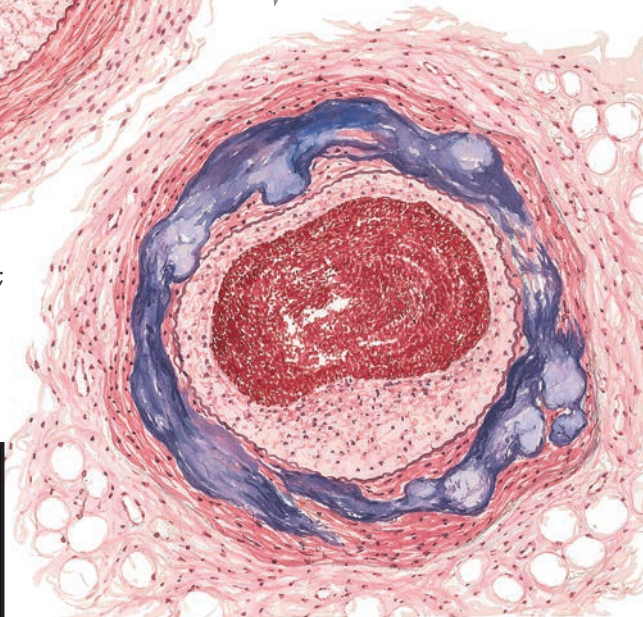
Il tasso di mortalità dell'infarto miocardico (IM) è due volte superiore nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti non diabetici. Questo aumento del rischio è probabilmente legato a molteplici fattori (ad es. CHD sottostanti più gravi, reinfarto precoce causato da compromissione della fibrinolisi, neuropatia autonoma predisponente a uno squilibrio simpatovagale o rimodellamento ventricolare sinistro maladattativo). Le concentrazioni glicemiche al momento dell'osped-



Proliferazione intimale (aterosclerosi); lume ampiamente ridotto



Angio-TC che mostra un'aorta addominale lievemente ectasica a livello infrarenale. Vi è una stenosi nel punto di origine dell'arteria iliaca interna di sinistra



Calcificazione mediale (arteriosclerosi di Mönckeberg) con ispessimento intimale e trombosi



Aortografia che mostra un atheroma in stadio avanzato con coinvolgimento dell'aorta addominale a livello infrarenale e molteplici aree di ulcerazione. Stretta stenosi ateromatosa che interessa l'origine dell'arteria iliaca comune destra

dalizzazione sono correlate in modo indipendente alla mortalità sia precoce sia tardiva secondaria a IM. L'ottimizzazione del controllo glicemico può migliorare il metabolismo delle cellule miocardiche, passando dall'ossidazione degli acidi grassi liberi all'ossidazione del glucosio per la produzione di adenosina trifosfato. Il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) riduce il tasso di mortalità dei pazienti che sviluppano il diabete dopo un IM. I meccanismi coinvolti sono probabilmente legati alla limitazione dell'estensione dell'infarto e al miglioramento della funzionalità delle

cellule endoteliali e della fibrinolisi. Nel quadro delle sindromi coronariche acute, gli inibitori β -adrenergici cardioselettivi sono somministrati di routine ai pazienti diabetici per ridurre i tassi di mortalità. Gli inibitori β -adrenergici riducono probabilmente l'eccessiva e incontrollata attività del sistema nervoso simpatico, associata a neuropatia autonoma. È stato dimostrato che l'acido acetilsalicilico riduce il rischio di IM nei soggetti diabetici; pertanto, la sua somministrazione (81-325 mg/die) è indicata per la protezione dagli eventi macrovascolari primari e secondari in tutti i pazienti affetti da diabete.

INSUFFICIENZA VASCOLARE NEL DIABETE: PIEDE DIABETICO

Le ulcere del piede diabetico si verificano nel 10% circa dei pazienti con diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2. Circa l'1% di questi soggetti richiede l'amputazione, ultima soluzione chirurgica preceduta, di norma, dalle ulcerazioni. Il diabete mellito è la causa non traumatica più comune di amputazione dell'arto inferiore. Le ulcere del piede diabetico sono più comuni nei pazienti che presentano anche altri segni di altre patologie micro- o macrovascolari (retinopatia, nefropatia o cardiopatia coronarica).

La neuropatia diabetica (Tavola 5.16) riveste un ruolo fondamentale nello sviluppo delle ulcere del piede diabetico. Ad esempio, la neuropatia autonoma a carico del sistema simpatico può determinare secchezza della cute (per la ridotta sudorazione); questa provoca, a sua volta, desquamazione, screpolature e ragadi, che fungono da vie di accesso per le infezioni. La neuropatia motoria interessa i piccoli muscoli intrinseci del piede e i muscoli più grandi del compartimento tibiale anteriore non sono contrastati; ciò causa la sublussazione delle articolazioni interfalangee prossimali e metatarso-falangee (dita ad artiglio). Le teste metatarsali prominenti diventano il punto di attrito e di impatto del peso corporeo, nonché un sito dove comunemente si sviluppano le ulcere del piede diabetico. La perdita della propriocezione indotta dalla neuropatia diabetica riduce la capacità dei pazienti di identificare questi siti di irritazione e infiammazione. Il callo plantare, che predispone all'ulcera, può formarsi in questi punti sottoposti a pressione elevata. La presenza della neuropatia aumenta di sette volte il rischio di formazione di ulcere diabetiche.

I pazienti diabetici devono sottoporsi con cadenza annuale a un esame completo del piede volto a ricercare segni di deficit neuropatici o vascolari, deformità, formazione di calli o secchezza della cute. Per valutare la sensibilità alle vibrazioni, si utilizza un diapason da 128 Hz posizionandolo sull'alluce. Per valutare la sensibilità alla pressione si usa un monofilamento di Semmes-Weinstein 5,07 (da 10 g) che viene posizionato sulla superficie plantare del piede e premuto fino a che non si piega. Inoltre, è importante misurare il riflesso achilleo e la sensibilità termica. L'insufficienza vascolare può essere valutata ricercando le pulsazioni (arterie dorsale del piede e tibiale posteriore), misurando la temperatura della cute, osservandone il colore e ricercando la presenza di peluria e discromie cutanee. Queste ultime sono presenti quando la cute e i letti ungueali sono di colore rosso scuro per via dell'inadeguato apporto di sangue arterioso e della presenza di sangue venoso caratterizzato da una scarsa concentrazione di emoglobina nei capillari venosi dilatati; quando il piede viene sollevato al di sopra dell'altezza del cuore, il sangue venoso defluisce e rivela il pallore dei tessuti, non irrorati adeguatamente dal sangue arterioso. I pazienti che presentano i fattori di rischio per la formazione delle ulcere del piede devono essere supportati da un'apposita équipe formata da diabetologi, infermieri esperti in diabetologia, podologi, specialisti in ortesi, chirurghi ortopedici e chirurghi vascolari. La profilassi delle ulcere del piede diabetico prevede: cessazione del fumo, evitare di camminare scalzi, controllare la temperatura dell'acqua prima di fare il bagno, tagliare le unghie dei piedi, controllare il piede quotidianamente per rilevare la presenza di vesciche, gonfiore o arrossamenti, indossare calzature adeguate.

In base alla classificazione di Wagner, le ulcere del piede diabetico sono distinte in gradi:

- grado 0: assenza di ulcerazioni ma con rischio elevato (ad es. deformità, calli, insensibilità);
- grado 1: ulcere superficiali a tutto spessore;
- grado 2: ulcere profonde fino al tendine senza coinvolgimento osseo;
- grado 3: ulcere profonde con coinvolgimento dell'osso (osteite);
- grado 4: gangrena parziale (ad es. dita e avampiede);
- grado 5: gangrena di tutto il piede.



Discromia cutanea, assenza delle pulsazioni dell'arteria dorsale del piede



Grado 1: ulcera superficiale a tutto spessore



Grado 4: gangrena parziale



Grado 5: gangrena di tutto il piede



Ulcera con linfedema

Per assicurare una guarigione efficace delle ulcere del piede è necessario verificare che l'arto sia adeguatamente irrorato, bisogna trattare le infezioni sottostanti, occorre eliminare le pressioni sulla ferita e sull'area circostante e rimuovere tutti i tessuti morti o macerati. La pressione può essere alleviata utilizzando un tutore rimovibile. Se l'ulcera non guarisce, è necessario verificare l'eventuale presenza di ischemia con tecniche non invasive e, in alcuni casi, mediante arteriografia. Qualora si sospetti la presenza di osteomielite, si consiglia di ricorrere alla diagnostica per immagini, combi-

nando le radiografie tradizionali alla risonanza magnetica e alla scintigrafia ossea. Per trattare l'osteomielite è necessario ricorrere alla terapia antibiotica sistemica e, in molti casi, all'asportazione chirurgica dell'osso infetto. In caso di gangrena localizzata a un dito, e non associata a infezione, è possibile l'autoamputazione. In presenza di una gangrena più estesa è invece necessario intervenire urgentemente con l'ospedalizzazione, il trattamento dell'infezione sottostante, l'ottimizzazione del controllo glicemico, la valutazione vascolare e il consulto di un chirurgo ortopedico e vascolare.

DIABETE MELLITO DURANTE LA GRAVIDANZA

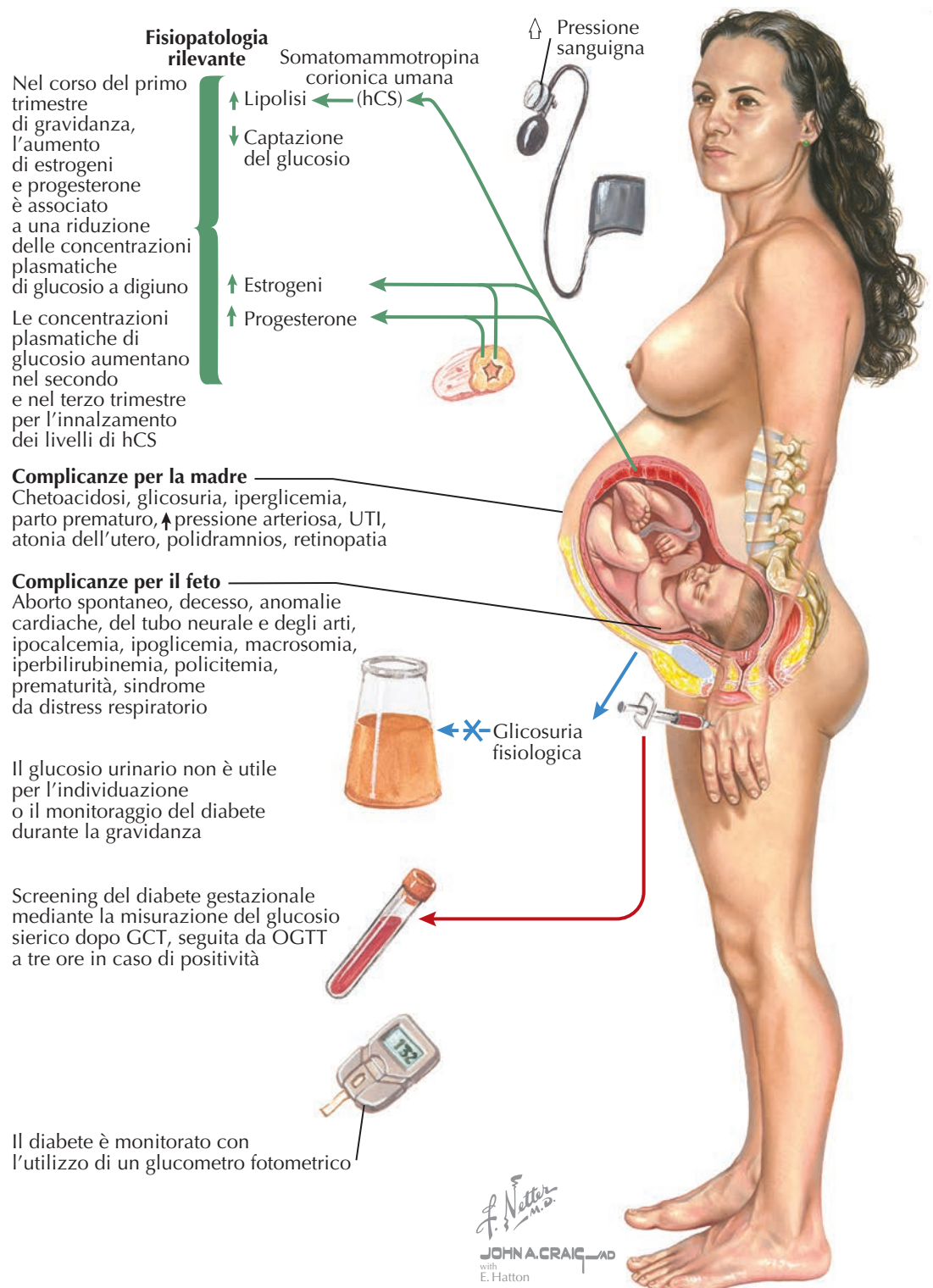
Il diabete mellito è la complicanza medica più comune della gravidanza. Il diabete mellito gestazionale (GDM) è presente nel 4% delle gravidanze, mentre il diabete di tipo 1 o di tipo 2 pre-esistente (diabete pregestazionale) interessa lo 0,5% di tutte le gravidanze. Il diabete in gravidanza è associato a particolari rischi per il feto e per la madre. Uno scarso controllo glicemico comporta rischi elevati di aborto spontaneo, malformazioni congenite, parto prematuro, preeclampsia e mortalità fetale. Nonostante il glucosio materno attraversi la placenta, l'insulina non è in grado di farlo; ciò provoca un incremento della produzione di insulina da parte del pancreas del feto, che determina, a sua volta, un aumento della crescita somatica.

La macrosomia fetale (peso del feto >4.500 g) può rendere il parto complicato e causare traumi alla nascita. Per evitare questi rischi, in presenza di diabete pregestazionale è necessario che la glicemia sia controllata in maniera ottimale già da mesi prima del concepimento e per tutta la durata della gravidanza. Inoltre, tutte le gestanti devono sottoporsi a test di screening per il GDM e devono essere trattate in caso di diagnosi positiva.

Durante il primo trimestre di gravidanza, l'aumento delle concentrazioni ematiche di estrogeni e progesterone è associato a una riduzione media delle concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno di 15 mg/dL. Le concentrazioni plasmatiche di glucosio si innalzano nel corso del secondo e del terzo trimestre di gravidanza, soprattutto per via dell'aumento dei livelli di somatomammotropina corionica umana (hCS), nota anche come lattotropina placentare umana, in circolo. La struttura della hCS è molto simile a quella dell'ormone della crescita umano e svolge la maggior parte delle azioni di quest'ultimo; la hCS favorisce la lipolisi e riduce l'impiego del glucosio.

I criteri validi per la formulazione della diagnosi di diabete pregestazionale di tipo 1 o di tipo 2 sono illustrati nelle Tavole 5.11 e 5.12. Il GDM è caratterizzato da iperglicemia o da intolleranza al glucosio insorte o identificate per la prima volta durante la gravidanza. Tutte le donne non affette da diabete conclamato devono sottoporsi a test di screening per il GDM tra la 24^a e la 28^a settimana di gestazione. Questo test deve essere eseguito prima se sono presenti dei fattori di rischio (indice di massa corporea prima della gravidanza >30 kg/m², anamnesi di GDM, figlio precedente nato con malformazioni congenite, anamnesi familiare positiva per diabete in un parente di primo grado). Il test di screening iniziale è rappresentato dalla curva glicemica in gravidanza (GCT; "mini-curva") con carico da 50 g e misurazione del glucosio plasmatico dopo un'ora. Se i livelli sono superiori a 130 mg/dL è necessario eseguire una curva da carico orale di glucosio (OGTT) da 100 g della durata di tre ore. Se il glucosio della GCT dopo un'ora è superiore a 180 mg/dL e il glucosio plasmatico a digiuno è superiore a 95 mg/dL, il GDM è confermato e la OGTT a tre ore non è necessaria. Inoltre, il GDM è confermato dalla OGTT a tre ore se due o più delle seguenti concentrazioni plasmatiche di glucosio vengono superate: 95 mg/dL a digiuno, 180 mg/dL dopo un'ora, 155 mg/dL dopo due ore, 140 mg/dL dopo tre ore.

Le pazienti affette da GDM devono essere trattate con l'attività fisica quotidiana, la dieta (riducendo l'apporto di carboidrati [33-40% delle calorie] e fornendo indicazioni sull'apporto e la distribuzione delle calorie) e, se necessario, con la terapia farmacologica. Le pazienti devono praticare l'autocontrollo della glicemia almeno quattro volte al giorno (a digiuno e 1-2 ore dopo i pasti). In gravidanza, il target glicemico da mantenere è un livello pari a 70-95 mg/dL a digiuno e inferiore a 120 mg/dL dopo 1-2 ore dal pasto. Il 15% circa delle donne affette da GDM necessita della terapia insulinica poiché non è in grado di raggiungere i valori sopraindicati solo con la dieta e l'esercizio fisico. Il dosaggio di insulina deve essere titolato in base



Gli obiettivi della gestione prevedono il tentativo di far rientrare il più possibile i valori glicemici nel range di normalità agendo sulla dieta e sull'attività fisica e attraverso la somministrazione di insulina (se indicato) e uno stretto controllo delle pazienti con diabete pregestazionale

ai valori rilevati con l'autocontrollo glicemico. La crescita e lo sviluppo del feto devono essere monitorati mediante ecografie.

Le comorbilità del diabete, tra cui l'ipertensione arteriosa, la retinopatia nelle pazienti con diabete pregestazionale, la chetoacidosi e le infezioni delle vie urinarie, devono essere monitorate e, se necessario, trattate nel corso della gravidanza.

Nella maggior parte delle donne con GDM, le concentrazioni glicemiche ritornano normali dopo il parto; tuttavia, vi è un rischio del 60% che il GDM si ripresenti nelle gravidanze successive. Inoltre,

le donne che ricevono la diagnosi di GDM corrono un rischio del 50% di sviluppare diabete permanente nei 10 anni seguenti.

La presenza di diabete durante la gravidanza può provocare effetti a lungo termine anche per il bambino. L'esposizione uterina all'iperglicemia materna favorisce l'iperinsulinemia e l'aumento delle cellule adipose del feto, alterazioni che sono state collegate a obesità e a insulino-resistenza durante l'infanzia, nonché a compromissione della tolleranza al glucosio e a diabete nell'età adulta.

TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Il miglioramento del controllo glicemico nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 è associato a una riduzione dei tassi di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia). La terapia deve essere mirata al mantenimento di livelli di emoglobina glicata (HbA1c) inferiori al 7%: l'ottimale è che i valori di HbA1c rimangano entro i limiti dell'intervallo di normalità (<6%). Ulteriori obiettivi sono rappresentati da livelli di glucosio plasmatico a digiuno e preprandiali compresi tra 70 e 130 mg/dL e da livelli postprandiali a due ore inferiori a 180 mg/dL.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA

Affinché gli interventi sullo stile di vita siano attuati in maniera ottimale, è fondamentale un programma completo di educazione al diabete incentrato sull'autocontrollo glicemico. Le modifiche sullo stile di vita includono la dieta sulla base delle indicazioni del nutrizionista, una regolare attività fisica isotonica, la riduzione del peso corporeo, la modifica del comportamento del paziente e l'automonitoraggio glicemico (SMBG). L'esercizio fisico migliora il controllo glicemico, la sensibilità insulinica e la salute cardiovascolare. La frequenza e le tempistiche dell'autocontrollo glicemico dipendono dal tipo di terapia farmacologica seguita.

TERAPIA FARMACOLOGICA

I trattamenti farmacologici per la gestione del diabete di tipo 2 comprendono sette ampie classi di farmaci diretti contro diversi meccanismi fisiopatologici che concorrono all'iperglicemia.

Insulino-sensibilizzanti con azione incentrata sul fegato: biguanidi

La metformina, la biguanide più comunemente usata in Italia, attiva la protein-chinasi attivata dall'adenosina monofosfato. La metformina riduce l'insulino-resistenza del fegato, determinando una riduzione della gluconeogenesi epatica. Non vi è alcun rischio di ipoglicemia, pertanto questo farmaco deve essere preso in considerazione per tutti i pazienti affetti da diabete di tipo 2. Il principale effetto indesiderato è l'intolleranza gastrointestinale. A causa del rischio di acidosi lattica, la metformina non deve essere somministrata a pazienti con insufficienza renale.

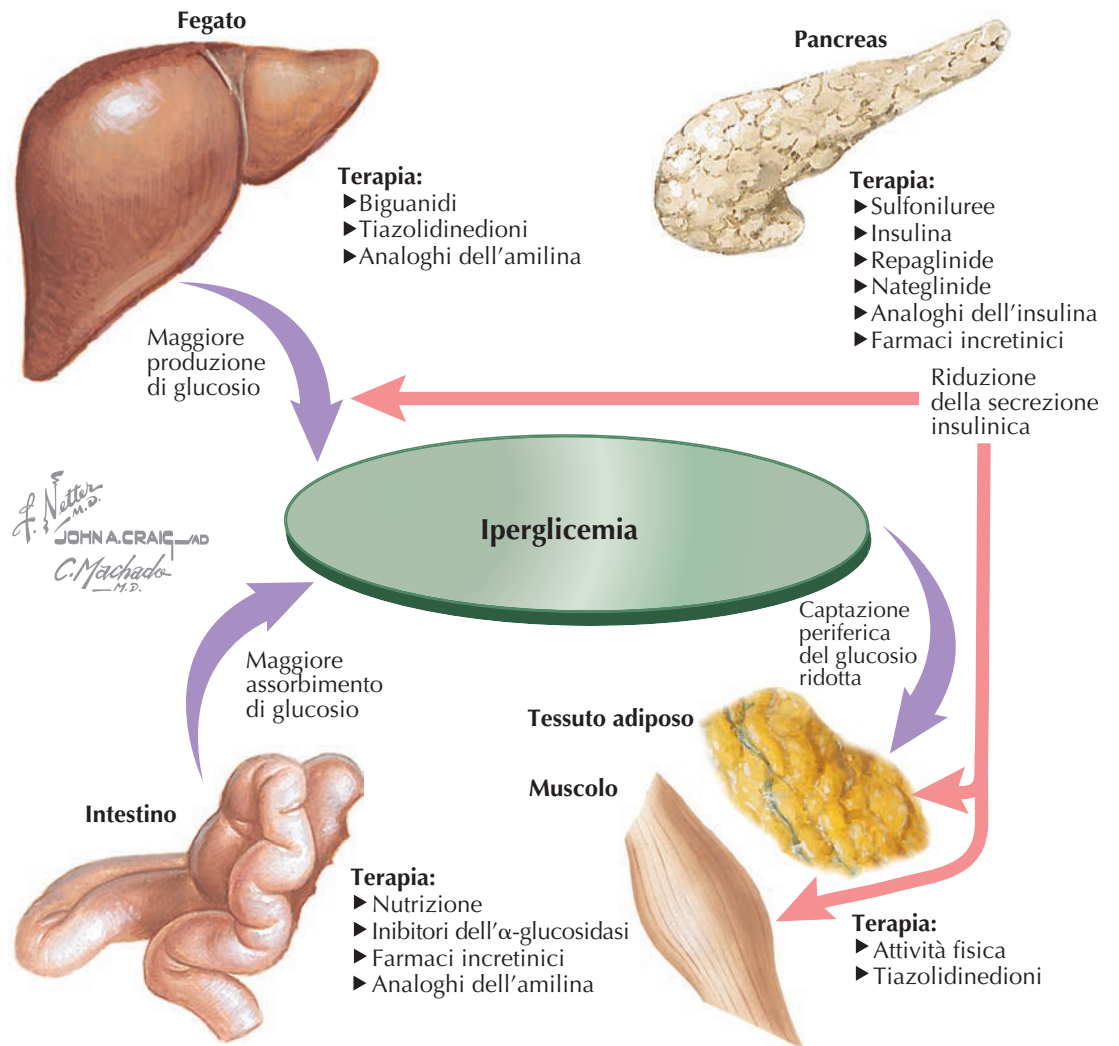
Insulino-sensibilizzanti con azione incentrata sui tessuti periferici: tiazolidinedioni

Il pioglitazone e il rosiglitazone, i due tiazolidinedioni (TZD) attualmente disponibili, modulano i recettori attivati dai proliferatori perossisomiali (PPAR). I TZD riducono l'insulino-resistenza periferica e i livelli sierici dei trigliceridi. I principali effetti indesiderati sono l'aumento di peso dovuto all'accumulo di grasso sottocutaneo e la ritenzione idrica.

Secretagoghi dell'insulina: agonisti del recettore delle sulfoniluree

Il recettore delle sulfoniluree (SUR2) è una subunità del canale del potassio sensibile all'adenosina trifosfato presente sulla membrana cellulare delle cellule β , dove agisce come sensore del glucosio per l'attivazione della secrezione insulinica. Le sulfoniluree comprendono farmaci di prima generazione (acetoesamide, clorpropamide, tolazamide e tolbutamide) e di seconda generazione (glicipide, gliburide e glicimepiride). Le sulfoniluree a lunga durata d'azione favoriscono il monodosaggio giornaliero. La repaglinide e la nateglinide sono secretagoghi dell'insulina appartenenti alla famiglia delle meglitinidi, che attivano un sito di legame per un SUR1 distinto. A causa della

FARMACOLOGIA E FISIOPATOLOGIA



loro breve emivita, la repaglinide e la nateglinide sono somministrate in occasione di ogni pasto. I secretagoghi dell'insulina possono causare ipoglicemia.

Farmaci che rallentano l'assorbimento enterico dei carboidrati: inibitori dell' α -glucosidasi

Gli inibitori dell' α -glucosidasi (AGI) (acarbiosio, miglitol) inibiscono la fase terminale della digestione dei carboidrati nell'epitelio intestinale e ne ritardano l'assorbimento. Vanno somministrati all'inizio di ogni pasto. I principali effetti indesiderati sono flatulenza e diarrea.

Farmaci incretinici

Il fenomeno per cui la somministrazione orale di glucosio è in grado di stimolare maggiormente la secrezione di insulina rispetto alla somministrazione per via endovenosa è detto *effetto incretinico*. Il peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) e il polipeptide inibitorio gastrico (GIP) mediano l'effetto incretinico. Il GLP-1 stimola la secrezione insulinica, rallenta lo svuotamento gastrico e riduce la sensazione di appetito. Ha un'emivita plasmatica breve per via della rapida degradazione della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV). L'exenatide è un incretino-mimetico con struttura simile al GLP-1. Viene somministrata per via sottocutanea due volte al giorno e resiste alla degradazione della DPP-IV. L'effetto indesiderato più comune è la nausea. La liraglutide è un analogo del GLP-1 resistente alla DPP-IV somministrato per via sottocutanea una volta al giorno. Sitagliptin, saxagliptin e vildagliptin sono inibitori orali della DPP-IV che determinano un lieve aumento del GLP-1 e del GIP endogeni.

Analoghi dell'amilina

L'amilina è secreta dalle cellule β contemporaneamente all'insulina ed esercita un'azione complementare a quest'ultimo ormone ritardando lo svuotamento gastrico, riducendo l'appetito e sopprimendo la secrezione di glucagone. La pramlintide è un analogo dell'amilina somministrato per via sottocutanea in occasione di ogni pasto.

Insulina

La somministrazione sottocutanea di insulina è necessaria per integrare la produzione insulinica endogena. Tra i tipi di insulina esistono gli analoghi ad azione rapida (lispro, aspart, gliulisina), gli analoghi ad azione breve (insulina regolare), gli analoghi ad azione intermedia (protamina neutra di Hagedorn [NPH]) e gli analoghi ad azione prolungata (glargine, detemir). Gli effetti indesiderati sono l'ipoglicemia e l'aumento di peso.

APPROCCIO INIZIALE ALLA GESTIONE CLINICA

In linea generale, la somministrazione di metformina in combinazione alla dieta e all'esercizio fisico rappresenta la terapia iniziale per i pazienti con diabete di tipo 2. Per i soggetti con diabete di nuova diagnosi che presentano concentrazioni glicemiche a digiuno superiori a 250 mg/dL, è necessaria la cosomministrazione di più farmaci (ad es. metformina e sulfoniluree o insulina). Per i pazienti con diabete conclamato con un controllo glicemico subottimale per via dell'iperglicemia postprandiale, si deve considerare l'aggiunta di AGI, insulina ad azione rapida o exenatide.

TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 1

È stato ampiamente dimostrato che, nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1, l'ottimizzazione del controllo glicemico con la terapia insulinica intensiva determina una riduzione clinicamente significativa dei rischi di retinopatia, nefropatia, neuropatia e malattia cardiovascolare. La terapia deve essere mirata al mantenimento di livelli di emoglobina glicata (HbA1c) inferiori al 7%, in quanto la condizione ottimale è che i valori di HbA1c rimangano entro il range di normalità (<6%). Ulteriori obiettivi terapeutici sono rappresentati da livelli di glucosio plasmatico a digiuno e preprandiali compresi tra 70 e 130 mg/dL e da livelli postprandiali a due ore inferiori a 180 mg/dL. Per raggiungere questi obiettivi glicemici, l'insulina può essere somministrata in due modi: per infusione sottocutanea continua (CSII; microinfusore) e mediante terapia multi-iniettiva (MDI).

Le tipologie di insulina attualmente disponibili sono le seguenti: analoghi ad azione rapida (lispro, aspart, glulisina), che entrano in azione dopo 15 minuti con effetto di picco dopo un'ora; analoghi ad azione breve (insulina regolare), che entrano in azione dai 30 ai 60 minuti dopo la somministrazione con effetto di picco dopo 2-4 ore; analoghi ad azione intermedia (protamina neutra di Hagedorn [NPH]), che entrano in azione dopo 1-3 ore con effetto di picco dopo 6-8 ore; gli analoghi ad azione prolungata (glargine, detemir), che entrano in azione dopo un'ora con effetto di picco dopo 9 ore e hanno un'efficacia di 24 ore.

ANALOGHI MONOMERICI DELL'INSULINA

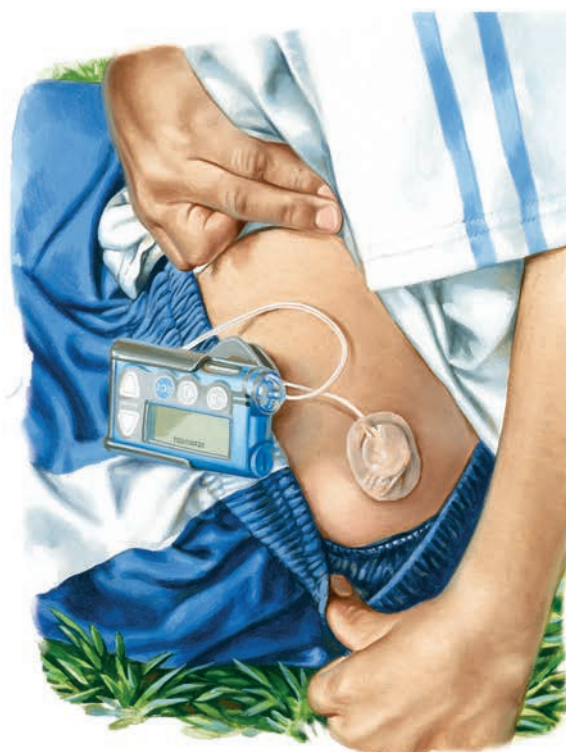
Le modifiche alla molecola dell'insulina umana possono alterarne la cinetica. Ad esempio, gli analoghi ad azione rapida sono prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante che prevede l'alterazione della struttura dell'insulina in modo da ridurre la capacità di autoaggregazione in seguito all'iniezione sottocutanea, determinando un assorbimento e un'azione rapidi. L'insulina lispro è sintetizzata invertendo gli aminoacidi alle posizioni 28 e 29 della catena β dell'insulina umana (lisina in posizione β -28 e prolina in β -29). L'acido aspartico sostituisce la prolina in posizione β -28 formando l'insulina aspart. L'insulina glulisina è prodotta sostituendo l'asparagina con la lisina in posizione β -3 e la lisina con l'acido glutammico in posizione β -29.

ANALOGHI DELL'INSULINA AD AZIONE RAPIDA

L'insulina glargine è sintetizzata dalla molecola di insulina umana sostituendo l'asparagina in posizione α -21 con la glicina e aggiungendo due aminoacidi di arginina al terminale carbossilico della catena β . L'insulina glargine è solubilizzata in una soluzione acida; dopo la somministrazione per via sottocutanea, microprecipita ed è assorbita lentamente nel corso di 24 ore, durante le quali stimola la produzione basale di insulina. L'insulina detemir è sintetizzata dall'insulina umana rimuovendo la treonina in posizione β -30 e inserendo un acido grasso C14 all'aminoacido in posizione β -29. Questo tipo di insulina rimane solubile in seguito a iniezione sottocutanea; la lunga durata d'azione è correlata alle modifiche molecolari.

ANALOGHI DELL'AMILINA

L'amilina è secreta dalle cellule β contemporaneamente all'insulina ed esercita un'azione complementare a quest'ultimo ormone ritardando lo svuotamento gastrico, riducendo l'appetito e sopprimendo la secrezione di glucagone. Oltre all'insulina, i pazienti con diabete di tipo 1 presentano un deficit di amilina. La pramlintide è un analogo dell'amilina somministrato per via sottocutanea in occasione

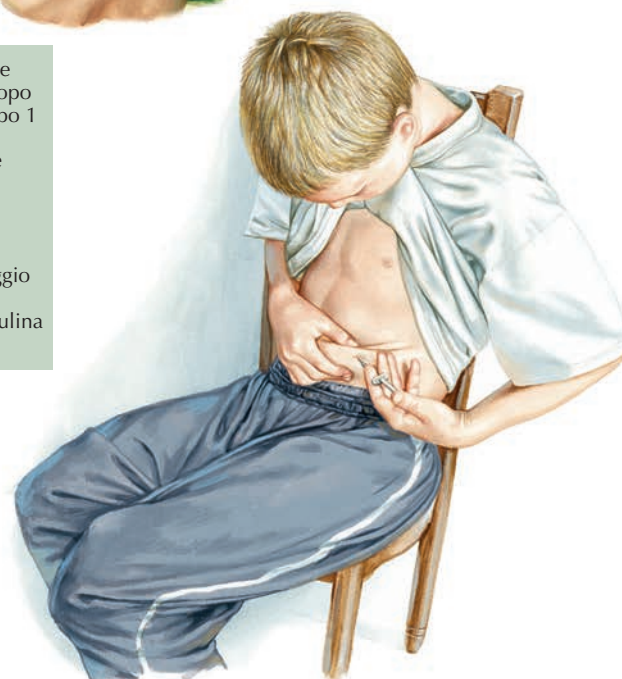


C. Machado
—M.D.

La terapia insulinica intensiva deve essere avviata il prima possibile dopo la diagnosi di diabete mellito di tipo 1

I metodi MDI e CSII di erogazione dell'insulina sono ideati in modo da mimare la normale fisiologia

La CSII e la MDI devono essere accompagnate dall'automonitoraggio glicemico e dall'adeguamento e/o dall'integrazione di boli di insulina preprandiali



di ogni pasto. L'aggiunta della pramlintide migliora discretamente i livelli di HbA1c e riduce il fabbisogno di insulina preprandiale.

INFUSIONE SOTTOCUTANEA CONTINUA DI INSULINA E TERAPIA MULTI-INIETTIVA

La terapia insulinica intensiva deve essere avviata il prima possibile dopo la diagnosi di diabete di tipo 1. I programmi di trattamento insulinico intensivo richiedono il coinvolgimento sinergico del paziente, di infermieri esperti in diabetologia, dietologi accreditati, assistenti sociali e medici specializzati nella gestione del diabete. Non è ancora stato sviluppato un sistema a circuito chiuso portatile che misuri costantemente la glicemia ed eroghi il dosaggio adeguato di insulina. Pertanto, la CSII e la MDI devono essere accompagnate dall'automonitoraggio glicemico (SMBG) e dall'adeguamento e/o dall'integrazione del trattamento insulinico preprandiale. La MDI prevede la somministrazione di un analogo dell'insulina ad azione prolungata

al momento di coricarsi e di analoghi ad azione rapida prima dei pasti. Con la CSII, un microinfusore esterno somministra analoghi dell'insulina ad azione rapida tramite un catetere inserito nel grasso sottocutaneo della parete addominale. Il microinfusore eroga una quantità preprogrammata di insulina basale (ad es. un'unità ogni ora) e il paziente comanda il dispositivo per la somministrazione dei boli preprandiali. La velocità basale può essere programmata in modo da variare nel corso delle 24 ore (ad es. può essere necessaria una velocità basale più rapida nelle prime ore del mattino).

L'ipoglicemia è la complicanza più grave associata a entrambi gli schemi di trattamento insulinico intensivo. Tale complicanza può causare lipotimie, problemi alla guida di veicoli e attacchi epilettici. La neuropatia autonoma può mascherare i comuni sintomi adrenergici (ad es. tremore, tachicardia, sudorazione) che segnalano al paziente l'evento ipoglicemico; questo fenomeno è detto *ipoglicemia inconsapevole*. Tutti i pazienti devono tenere a disposizione dei carboidrati (ad es. glucosio in compresse) e un kit di glucagone iniettabile.

INSULINOMA

L'ipoglicemia dovuta a un'eccessiva produzione endogena di insulina è generalmente causata da una neoplasia delle cellule β del pancreas nota come *insulinoma*. Gli insulinomi sono rari (quattro casi su un milione di persone ogni anno), in genere benigni (~95%) e sporadici (~95%). Il 5% circa dei pazienti con insulinoma presenta neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (MEN 1) (Tavola 8.1). Di norma gli insulinomi sono solitari (~85%), ma possono anche essere multipli (~10%) (soprattutto nelle MEN 1) o maligni (~5%). L'ipoglicemia può essere causata anche dall'iperplasia delle cellule β del pancreas (Tavola 5.23). Nei pazienti affetti da insulinoma, la secrezione di insulina si riduce a valori normali con la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di glucosio.

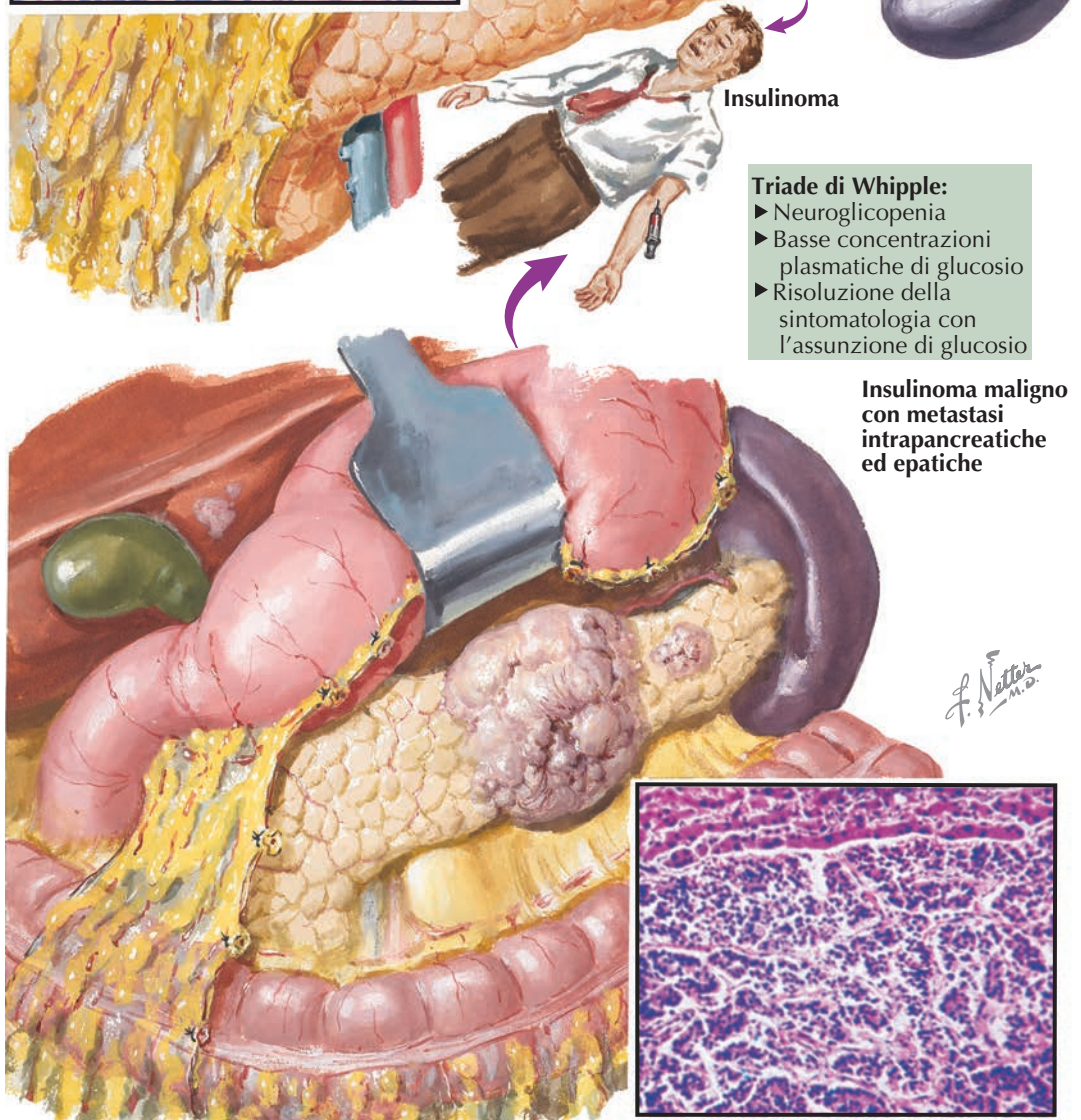
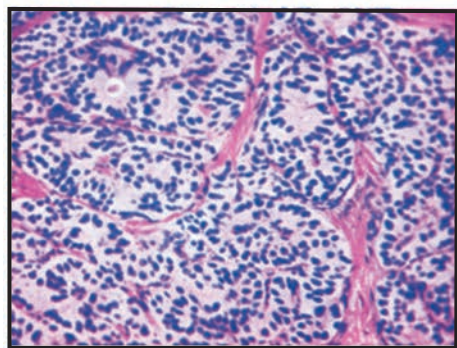
I soggetti con insulinoma riconoscono, in genere, gli episodi di neuroglicopenia (alterazione della vista, confusione e comportamenti insoliti) e sintomi da attivazione adrenergica (tremori, sudorazione e palpitazioni). Meno frequentemente, i pazienti vanno incontro a ipotimie e, raramente, ad attacchi epilettici indotti dall'ipoglicemia. La triade di Whipple – neuroglicopenia e sintomi adrenergici compatibili con l'ipoglicemia, bassa concentrazione plasmatica di glucosio all'insorgenza dei sintomi e risoluzione della sintomatologia con l'assunzione di glucosio – deve essere documentata in tutti i pazienti con sospetta ipoglicemia. Nei pazienti con insulinoma, l'ipoglicemia è causata essenzialmente da una riduzione indotta dall'insulina del rilascio di glucosio da parte del fegato in stato di digiuno.

Per confermare la diagnosi di ipoglicemia iperinsulinemica endogena è necessario documentare la presenza di ipoglicemia (glucosio plasmatico venoso <45 mg/dL misurato in laboratorio) accompagnata da livelli plasmatici non appropriati di insulina, peptide C e proinsulina. Di norma, è possibile ottenere queste informazioni con un test del digiuno – con un breve digiuno notturno in regime ambulatoriale, sotto supervisione medica o con un digiuno per 72 ore in regime ospedaliero – o dopo un pasto misto (per la minoranza dei pazienti con insulinoma che presenta sintomi postprandiali). La maggior parte dei pazienti con insulinoma va incontro a ipoglicemia entro 48 ore di digiuno. I valori di laboratorio, ottenuti quando il paziente è sintomatico durante il digiuno, che indicano la presenza di un insulinoma includono livelli plasmatici di glucosio inferiori a 45 mg/dL, insulina plasmatica superiore a 3 μ U/mL, livelli plasmatici di peptide C superiori a 200 pmol/L, proinsulina superiore a 5 pmol/L e β -idrossibutirrato inferiore a 2,7 mmol/L. Quando viene documentata la presenza di ipoglicemia, è necessario escludere l'assunzione di farmaci come le sulfoniluree e altri secretagoghi dell'insulina (ad es. nateglinide, repaglinide). Inoltre, al termine del digiuno, bisogna somministrare 1 mg di glucagone per via endovenosa. L'insulina è antiglicogenolitica e l'iperinsulinemia non permette la mobilizzazione del glicogeno dal fegato. Mentre i soggetti sani hanno rilasciato tutto il glucosio epatico al termine delle 72 ore di digiuno e non ne producono altro in risposta al glucagone, i pazienti con insulinoma mostrano un aumento del glucosio plasmatico di oltre 25 mg/dL entro 30 minuti dalla somministrazione di glucagone.

La diagnosi differenziale delle condizioni che possono causare ipoglicemia è ampia e include l'insulinoma, la nesidioblastosi, l'ipoglicemia autoimmune, i farmaci (ad es. sulfoniluree, insulina o alcol), patologie critiche (ad es. insufficienza epatica o renale, sepsi), deficit di ormoni controregolatori (ad es. malattia di Addison) e tumori mesenchimali estesi.

La localizzazione preoperatoria dell'insulinoma è fondamentale per la pianificazione dell'intervento. Individuare la posizione degli insulinomi nel pancreas può essere complicato poiché sono in genere di piccole dimensioni (il 40% ha un diametro massimo delle lesioni $<1,0$ cm). Il 75% circa degli insulinomi può essere individuato mediante tomografia computerizzata con mezzo di contrasto. L'ecografia transaddominale ed endoscopica permette in genere di localizzare il 90% di questi tumori. Per determinati pazienti possono

Veduta microscopica che mostra i nidi delle cellule insulari divisi da delicati fasci fibrosi e da capillari



Triade di Whipple:

- ▶ Neuroglicopenia
- ▶ Basse concentrazioni plasmatiche di glucosio
- ▶ Risoluzione della sintomatologia con l'assunzione di glucosio

Insulinoma maligno con metastasi intrapancreatiche ed epatiche

Veduta microscopica che mostra nidi irregolari di cellule insulari maggiormente polimorfiche e in parte atipiche

essere necessari ulteriori test per la localizzazione. Ad esempio, il campionamento venoso epatico dopo stimolazione arteriosa con calcio permette di determinare la posizione dell'insulinoma all'interno del pancreas (Tavola 5.23). L'ecografia intraoperatoria del pancreas conferma la localizzazione.

Il trattamento di elezione dell'insulinoma è la resezione chirurgica completa; è possibile l'enucleazione del tumore lasciando intatti i tessuti pancreatici sani oppure può essere necessaria una pancreasectomia parziale. Se l'insulinoma è localizzato nella testa del

pancreas, l'enucleazione non è possibile e bisogna ricorrere all'operazione di Whipple (resezione della testa del pancreas, duodenectomia, gastrectomia e splenectomia). Se possibile, gli insulinomi maligni devono essere asportati. Se metastatici, il fegato è l'organo maggiormente interessato. Ulteriori approcci terapeutici per le neoplasie secernenti insulina metastatiche o non asportabili comprendono l'embolizzazione terapeutica, l'ablazione con radiofrequenza, la crioablazione, l'ablazione con etanolo ecoguidata, la somministrazione di diazossido e di octreotide e la chemioterapia.

IPERPLASIA PRIMARIA DELLE CELLULE β DEL PANCREAS

L'iperplasia primaria delle cellule β del pancreas è una rara causa di ipoglicemia nei bambini e negli adulti. Il processo iperplastico può essere focale o diffuso. La nesidioblastosi, la neoformazione delle isole di Langerhans dall'epitelio del condotto pancreatico, è presente in alcuni pazienti affetti da questa condizione.

IPERINSULINISMO CONGENITO

L'iperinsulinismo congenito è un disturbo raro (un caso ogni 50.000 nascite) a trasmissione autosomica dominante o autosomica recessiva, solitamente causato dalla mutazione di geni che codificano per i canali del potassio sensibili all'adenosina trifosfato (ad es. recettore delle sulfoniluree 1 [SUR1], subunità del canale del potassio [Kir6.2]). Queste mutazioni con "perdita di funzione" comportano la chiusura del canale del potassio, la depolarizzazione persistente della membrana delle cellule β e il rilascio di insulina nonostante l'ipoglicemia prevalente. Ciò causa l'iperplasia diffusa delle cellule β e un'ipoglicemia intrattabile. L'iperinsulinismo congenito può essere causato anche da mutazioni che attivano i geni che codificano per la glutammato deidrogenasi e la glucochinasi.

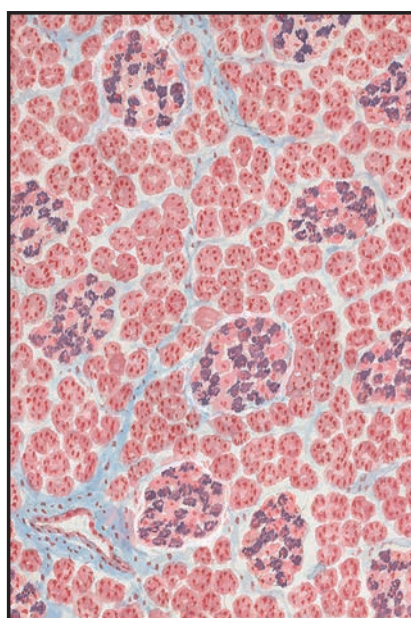
L'iperplasia adenomatosa locale delle cellule insulari può causare la perdita focale dell'allele normale ereditato dalla madre e l'espressione somatica dei geni anomali ereditati dal padre che codificano per SUR1 o Kir6.2 (rispettivamente, *ABCC8* e *KCNJ11*), che a loro volta causano l'iperplasia delle cellule β solo nelle cellule coinvolte. Mentre l'iperplasia focale delle cellule insulari può essere trattata con l'asportazione delle aree focalmente iperplastiche, l'iperplasia diffusa può richiedere una resezione più estesa del pancreas.

I segni dell'ipoglicemia nei neonati includono variazioni dei livelli di coscienza, tremori, ipotonia, crisi epilettiche, apnea e cianosi. I sintomi sono generalmente evidenti nei primi giorni di vita. Nei bambini che presentano difetti parziali o lievi dei geni *ABCC8* o *KCNJ11* la diagnosi può essere formulata in un momento successivo dell'infanzia. Una diagnosi tempestiva può prevenire i danni neurologici secondari a episodi ipoglicemici ricorrenti. La macrosomia è comune nei neonati con iperinsulinismo congenito.

La diagnosi differenziale dell'ipoglicemia nell'infanzia va posta tra l'iperinsulinismo (iperinsulinismo congenito, nesidioblastosi, insulinoma, madre diabetica, farmaci assunti dalla madre [ad es. sulfoniluree]), farmaci, patologie gravi, intolleranza transitoria al digiuno, carenza di ormoni controrregolatori a digiuno, (ad es. ipopituitarismo), sindrome di Beckwith-Wiedemann e difetti enzimatici nel metabolismo dei carboidrati (ad es. glicogenosi, deficit di glicogeno sintetasi), delle proteine (ad es. deficit di α -chetoacido a catena ramificata deidrogenasi) o dei grassi (difetti nell'ossidazione degli acidi grassi). L'intolleranza transitoria al digiuno si osserva nei bambini prematuri e dipende dallo sviluppo incompleto delle riserve di glicogeno e dei meccanismi gliconeogenici.

SINDROME IPOGLICEMICA DI ORIGINE PANCREATICA INSULINOMA-INDIPENDENTE E IPOGLICEMIA DA BYPASS GASTRICO

La sindrome ipoglicemica di origine pancreatica insulinoma-indipendente (NIPHS) è una forma di iperplasia delle cellule insulari caratterizzata da sintomi postprandiali dovuti a ipoglicemia iperinsulinemica. I segni e i sintomi sono trattati con la pancreasectomia parziale. L'esame anatomopatologico rivela ipertrofia delle cellule β con o senza iperplasia. In genere, è presente nesidioblastosi. Un quadro clinico e reperti anatomopatologici simili sono stati osservati

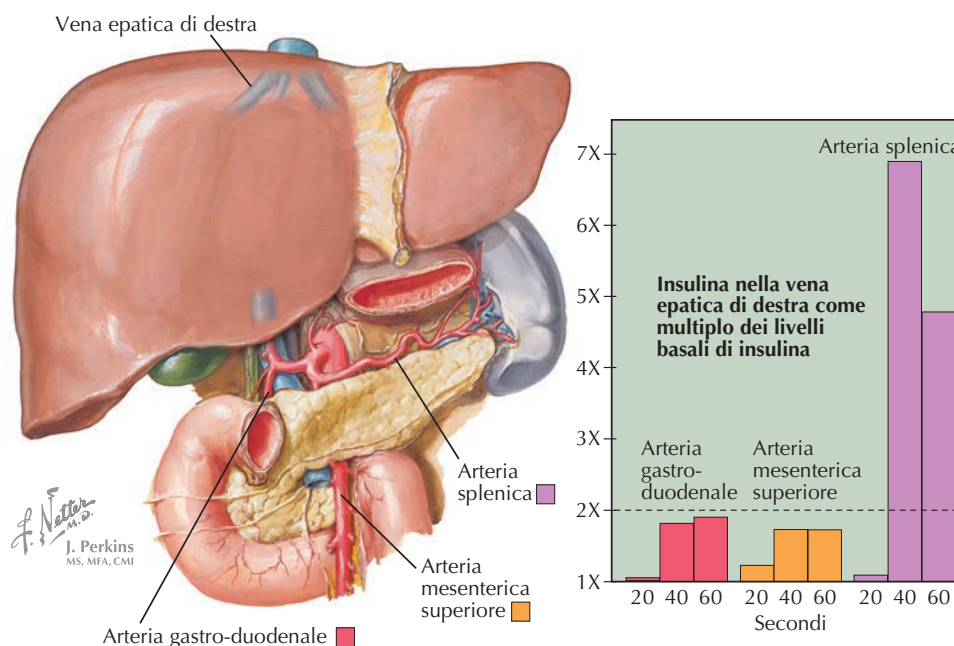


Iperplasia diffusa con aumento della secrezione di insulina e dell'ipoglicemia

Aumento dell'insulina
Glucagone



Test di stimolazione arteriosa con calcio



in seguito a intervento chirurgico di bypass gastrico Roux-en-Y per l'obesità, che può causare ipoglicemia postprandiale sintomatica da 6 mesi a 8 anni dopo l'intervento. La fisiopatologia sottostante non è chiara ma si ritiene sia legata alla riduzione della grelina, a fattori non identificati dell'intestino tenue o all'incapacità di ristabilirsi dallo stato preoperatorio di iperinsulinemia insulinor resistente.

VALUTAZIONE

L'iperplasia delle cellule insulari può essere un fattore di predisposizione all'ipoglicemia soprattutto nella fase postprandiale, anziché in stato di digiuno come osservato negli insulinomi. A eccezione delle tempistiche in cui si manifestano gli eventi ipoglicemici, le alterazioni di laboratorio sono identiche a quelle dei pazienti con insulinoma (Tavola 5.22). La diagnosi di ipoglicemia postprandiale

non deve basarsi sui risultati della curva da carico orale di glucosio, bensì sui risultati rilevati dopo un pasto misto.

L'iperplasia delle cellule β può essere diffusa, asimmetrica o focale. In genere, gli studi di imaging non sono utili ai fini della localizzazione dell'iperplasia delle cellule β . Il campionamento venoso epatico dopo stimolazione arteriosa con calcio permette di localizzare le cellule β malfunzionanti rispetto alle distribuzioni arteriose nel pancreas. Il gluconato di calcio è iniettato in modo selettivo nelle arterie gastroduodenale, splenica e mesenterica superiore, con campionamenti venosi epatici a frequenza programmata per la misurazione dell'insulina. Il calcio stimola la secrezione di insulina da parte delle cellule β anomale ma non da parte di quelle normali. Si ha un risultato alterato quando vi è un aumento delle concentrazioni venose epatiche di insulina di due o tre volte superiore rispetto al basale. Il test di stimolazione arteriosa con calcio può essere seguito da pancreasectomia parziale gradiente-guidata.

