

Pancreas endocrino

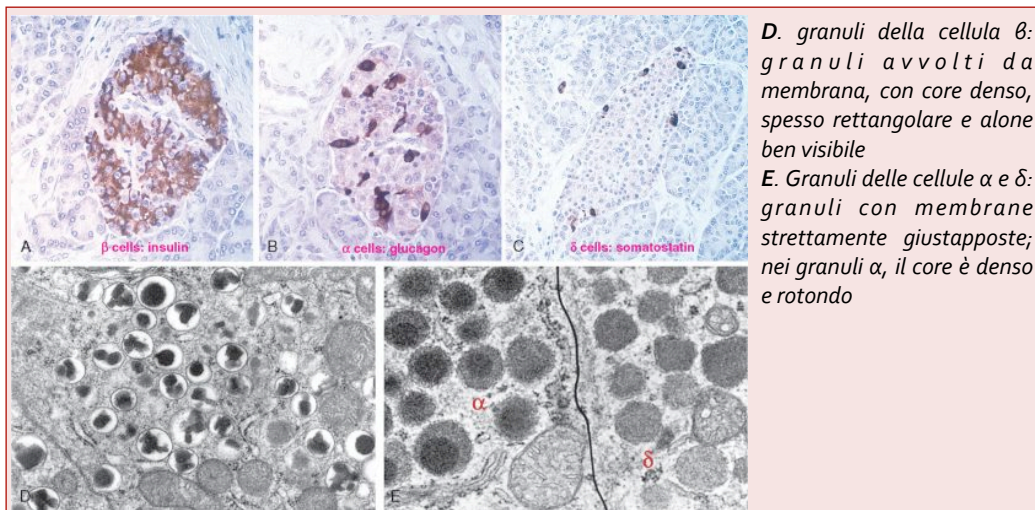
Normale

Il pancreas endocrino è costituito da 1 milione di **isole di Langherans**, cordoni cellulari disposti tra una rete di capillari in cui il sangue scorre dal centro verso l'esterno; le isole sono più concentrate nel *corpo* e nella *coda*.

Embriologicamente, la linea endocrina deriva, come quella esocrina, dall'endoderma; si distingue durante lo sviluppo per l'espressione della *neurogenina-3* (*Ngn3*).

In totale, le isole nell'adulto hanno un peso di 1-1,5 g; ogni isola misura 100-200 μm , ed è costituita da principalmente da quattro tipi cellulari:

- ▶ **cellule β** (68%, generalmente almeno 1000) → secernono **INSULINA**
 - granuli: matrice cristallina con profilo rettangolare, circondato da un alone
- ▶ **cellule α** (20%) → secernono **GLUCAGONE** (iperglicemizzante: stimola glicogenolisi)
 - granuli: rotondi, con membrane molto adese e centro denso
- ▶ **cellule δ** (10%) → secernono **SOMATOSTATINA** (sopprime il rilascio di insulina e glucagone)
 - granuli: grandi, pallidi, con membrane adese
- ▶ **cellule PP** (**PANCREATIC POLYPEPTIDE**) → secernono **PP** (effetti gastrintestinali: stimola secrezione di enzimi gastrintestinali, inibisce la motilità)
 - granuli: piccoli, scuri; queste cellule sono sparse anche nel pancreas esocrino



Altri tipi cellulari sono:

- **cellule D1** → secernono il **VIP** (vasoactive intestinal polypeptide): provoca glicogenolisi e iperglicemia, stimola la secrezione di fluidi gastrointestinali
- **cellule enterocromaffini** → secernono **SEROTONINA**
 - all'origine dei tumori pancreatici che causano la *sindrome da carcinoide*

Diabete mellito

Il **DIABETE MELLITO** è un gruppo di disordini metabolici ad eziologia multipla, caratterizzati da **iperglicemia cronica** con conseguenti alterazioni del metabolismo dei carboidrati, lipidi e proteine, derivanti da difetti della **secrezione** insulinica, dell'**azione** insulinica, o di entrambi. Si associa ad alterazioni secondarie di svariati organi (reni, occhi, vasi, nervi): è infatti una delle cause principali di **insufficienza renale terminale**, **cecità** nell'adulto ed **amputazioni** non traumatiche, oltre ad essere un fattore di rischio principale di **aterosclerosi**.

Diagnosi

Valori normali di glicemia: 70-120 mg/dl.

DIAGNOSI di diabete:

- ▶ glicemia casuale **> 200 mg/dl** + **segni e sintomi** di diabete (**poliuria**, **olidipsia**, **perdita di peso**)
- ▶ glicemia a **digiuno** **> 126 mg/dl**
- ▶ glicemia dopo **2 ore dall'OGTT** **> 200 mg/dl**

	Normoglicemia	Ridotto metabolismo del glucosio	Diabete mellito
a digiuno	< 110 mg/dl	110 - 126 (IFG)	> 126 mg/dl
a 2h OGTT	< 140 mg/dl	140 - 200 (IGT)	> 200 mg/dl

- **IFG**: alterata glicemia a digiuno (Impaired Fasting Glycemia)
- **IGT**: ridotta tolleranza glucidica (Impaired Glucose Tolerance)
 - rischio significativo di progressione nel tempo verso il diabete conclamato; maggior rischio per malattie cardiovascolari

Classificazione

- ▶ **DIABETE DI TIPO 1 (10%)**: distruzione delle cellule β → deficit assoluto di insulina
 - 1A: **immuno-mediato** (diabete insulino-dipendente ad insorgenza giovanile)
 - 1B: **idiopatico** (negatività dei marcatori immunologici)
- ▶ **DIABETE DI TIPO 2 (80-90%)**: insulino-resistenza periferica con relativa insulino-deficienza
- ▶ **ANOMALIE GENETICHE DELLA FUNZIONE CELLULARE β** : MODY 1-6 (Maturity Onset Diabetes of Youth), sottogruppo familiare del diabete di tipo 2

► **DEFICIT GENETICI NELLA ELABORAZIONE DELL'INSULINA O NELL'AZIONE DELL'INSULINA:** mutazioni del gene o del recettore dell'insulina

- Acanthosis Nigricans
- Lepreucanismo
- Sindrome di Rabson-Mendenhall

► **MALATTIE DEL PANCREAS ESOCRINO:**

- pancreatite cronica
- pancreasectomia
- neoplasia
- fibrosi cistica
- emocromatosi
- pancreatopatia fibrocalcifica

► **ENDOCRINOPATIE:** ipersecrezione di ormoni iperglicemizzanti

- acromegalia (↑ GH)
- sindrome di Cushing (ipercortisolismo)
- feocromocitoma (↑ Adrenalina)
- glucagonoma (↑ glucagone)
- ipertiroidismo

GH = ↓ consumo glucosio

ADR, N-ADR = ↑
produzione glucosio

GLUCOCORTICOIDI =
entrambi

► **INFEZIONI** → distruzione β cellulare

- Citomegalovirus (CMV)
- Virus Coxsackie B
- Parotite

► **FARMACI**

- Glucocorticoidi
- Ormone tiroideo
- INF-γ
- Inibitori delle proteasi
- Agonisti β-adrenergici
- Tiazidici [☒]: ipopotassiemia → ↓ secrezione insulina; inoltre, ↓ utilizzazione glucosio e ↑ glicogenolisi
- Acido nicotinico
- Fenitoina

► **SINDROMI GENETICHE ASSOCIATE AL DIABETE**

- Sindrome di Down (trisomia 21)
- Sindrome di Klinefelter (47 XXY)
- Sindrome di Turner (monosomia X)

► **FORME IMMUNO-MEDIATE NON COMUNI** → nell'ambito di patologie autoimmuni sistemiche (Stiff Man Syndrome → anticorpi anti-insulina; LES → anticorpi anti-recettore)

► **DIABETE MELLITO GESTAZIONALE** (24°-28° settimana)

Le complicanze a lungo termine su reni, occhi, nervi e vasi sono le stesse, e rappresentano le principali cause di morbidità e mortalità.

Fisiologia normale dell'insulina

Il metabolismo del glucosio è regolato da tre meccanismi:

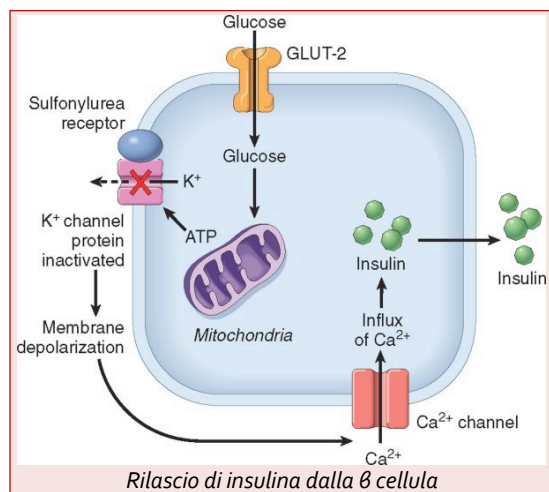
- produzione del glucosio da parte del fegato (\uparrow glicemia)
- captazione e utilizzo del glucosio da parte dei tessuti periferici (\downarrow glicemia)
- azione sul glucosio di insulina e ormoni iperglicemizzanti (glucagone):
 - **a digiuno**: bassi livelli di insulina ed elevati livelli di **GLUCAGONE** \rightarrow favorite la gluconeogenesi e la glicogenolisi (produzione) \rightarrow prevenzione dell'ipoglicemia attraverso l'aumento dei livelli ematici di glucosio
 - **dopo un pasto**: aumentano i livelli di **INSULINA**, diminuiscono quelli del glucagone \rightarrow favorite la captazione e l'utilizzo del glucosio nei tessuti

Regolazione del rilascio di insulina

Il gene dell'insulina è espresso nelle cellule β delle isole pancreatiche. Il risultato della traduzione dell'mRNA è la pre-pro-insulina; in seguito a scissioni proteolitiche, sono generati l'**INSULINA** e il **PEPTIDE C** (prodotto del clivaggio), ed entrambi sono contenute e secrete dai granuli in eguali quantità. Infatti, il **dosaggio del peptide C** è un test clinico che valuta la **secrezione di insulina endogena**.

Lo stimolo più importante alla sintesi al rilascio dell'insulina è lo stesso glucosio.

- ▶ Un **aumento della glicemia** provoca **captazione** del glucosio da parte della β -cellula attraverso il trasportatore insulino-indipendente **GLUT-2**: il glucosio entrato nella cellula viene quindi utilizzato per produrre **ATP**.
- ▶ L'ATP inibisce l'attività dei **canali K⁺**: la mancata fuoriuscita del potassio **depolarizza** la membrana, consentendo l'apertura dei canali del **Ca⁺⁺** voltaggio-dipendenti e il conseguente ingresso di **Ca⁺⁺**.



- ▶ L'**incremento del Ca⁺⁺ intracellulare** stimola il rilascio dei **granuli** contenenti insulina e peptide C.

Se lo stimolo secretorio persiste, segue una risposta ritardata e protratta che interessa l'attività di **sintesi** dell'insulina.

Attività dell'insulina

L'insulina è il più potente ormone anabolico (promuove sintesi e crescita).

Effetto sul glucosio. La sua principale funzione è quella di aumentare il tasso di trasporto del glucosio all'interno delle cellule muscolari striate e cardiache e degli adipociti ($\frac{2}{3}$ del peso corporeo).

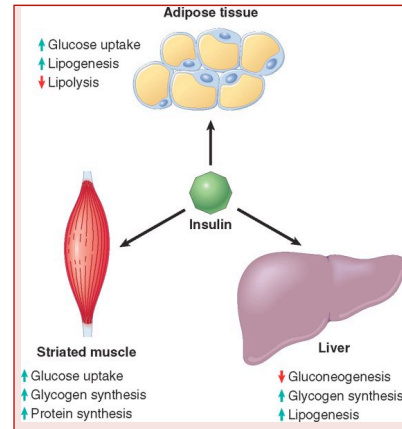
- cellule muscolari: il glucosio captato è conservato come glicogeno o è ossidato per generare ATP

- adipociti: il glucosio è immagazzinato in forma di lipidi
- nel cervello, invece, la captazione del glucosio è insulino-indipendente

Effetto sui lipidi. L'insulina promuove la sintesi e inibisce la degradazione dei lipidi negli adipociti.

Effetto sulle proteine. L'insulina promuove la captazione degli aminoacidi e la sintesi proteica, e inibisce la degradazione delle proteine.

→ *Effetti anabolici:* ↑ sintesi e ↓ degradazione di glicogeno, lipidi e proteine

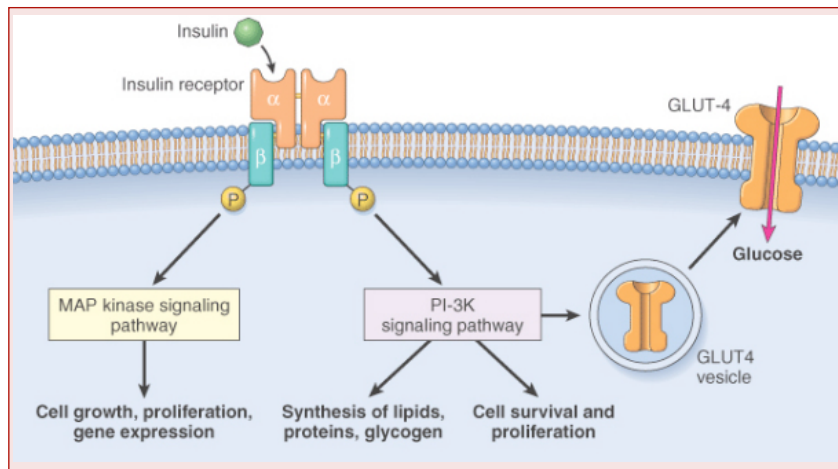


Funzioni mitogene. In alcune cellule, l'insulina induce la sintesi del DNA e stimola la crescita e la differenziazione.

Recettore dell'insulina e signaling pathway. Il recettore dell'insulina è una proteina tetramericata composta da due tipi di subunità:

- 2 subunità α → sito di legame dell'insulina
- 2 subunità β → il dominio citosolico possiede attività tirosin-chinasica

Il legame dell'insulina alla subunità α attiva la tirosin-chinasi della subunità β , provocando sia l'**autofosforilazione** del recettore, sia la **fosforilazione degli elementi di trasduzione** del segnale a valle.



Esistono **2 vie** di attivazione:

- **mitogena** → via **MAPK** (mitogen-activated protein kinase): crescita cellulare, proliferazione, espressione genica; su questa via agiscono anche i fattori di crescita insulino-simili (IGF - vedi GH, ormone della crescita)
- **metabolica** → via **PI3-K** (fosfatidilinositolo-3-kinasi): sintesi di lipidi, proteine e glicogeno, esposizione dei trasportatori GLUT-4 attraverso la mobilizzazione delle vescicole che li contengono, sopravvivenza e proliferazione cellulare

Sistema delle incretine

Le **incretine** sono ormoni prodotti a livello gastrointestinale e sono principalmente:

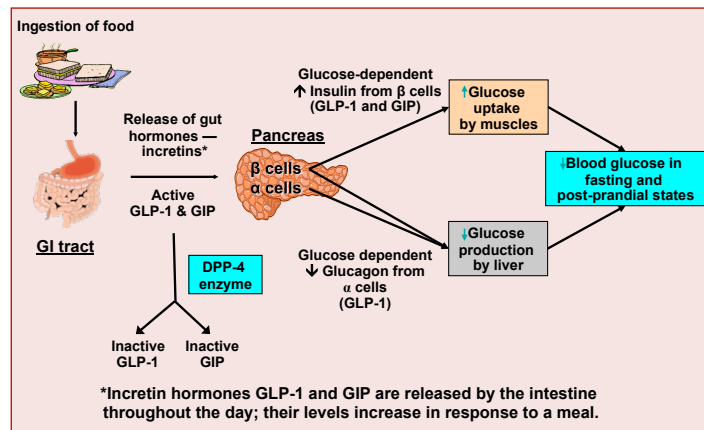
- **GLP-1** (Glucagon-like peptide 1), prodotto dalle cellule L dell'ileo/colon;
- **GIP** (Glucose-dependent insulintropic peptide), prodotto dalle cellule K del duodeno.

Questi ormoni, secreti dopo i pasti, specialmente il GLP-1, hanno la funzione di controllare la glicemia in vari modi:

- **aumentando la secrezione di insulina** da parte delle cellule beta del pancreas;
- **diminuendo la secrezione di glucagone** da parte delle cellule alfa del pancreas (→ diminuzione della gluconeogenesi epatica);
- **rallentando la motilità** e dunque lo svuotamento gastrico (rendendo più "soft" la curva glicemica postprandiale) e diminuendo l'appetito.

Il GLP-1 è rapidamente (1-2 minuti) degradato a peptide inattivo (cioè è disattivato) dall'enzima **DPP-4** (dipeptidil-peptidasi IV). Poiché la produzione di GLP-1 diminuisce col diminuire della glicemia e la sua permanenza attiva è di soli 1-2 minuti il suo controllo sulla glicemia è calibrato e "al bisogno",

evitando così situazioni di ipersecrezione di insulina e conseguenti pericolose ipoglicemie. Inoltre pare che cellule beta coltivate in vitro in presenza di GLP-1 perdurino integre più a lungo suggerendo un intervento protettivo dell'ormone.



Patogenesi del Diabete Mellito tipo 1A

Il **DIABETE MELLITO DI TIPO 1** è caratterizzato da una **grave carenza di insulina** causata da una **distruzione immunologicamente mediata delle cellule β**. Il DM tipo1 era definito anche nei seguenti modi:

- **diabete giovanile** → il diabete compare in genere nell'infanzia, e si manifesta nella pubertà; in realtà, può svilupparsi a qualunque età
- **diabete insulino-dipendente** → senza la somministrazione di insulina esogena, i pazienti sviluppano gravi complicanze metaboliche (tra cui chetoacidosi acuta e coma)

Il diabete tipo 1 è una **malattia autoimmune** in cui la distruzione insulare è causata soprattutto da **linfociti T** che reagiscono contro antigeni delle cellule β.

Meccanismi di distruzione delle cellule β

La distruzione delle cellule β inizia molti anni prima che la malattia divenga evidente: l'esordio, spesso acuto, è il risultato di un'aggressione cronica, tant'è che iperglicemia e chetosi compaiono quando più del 90% delle cellule β è stato distrutto.

La principale anomalia immunologica nel DM tipo 1 è il fallimento della tolleranza verso il self delle cellule T: questo può essere dovuto a qualche combinazione di

- difettiva delezione clonale dei linfociti T self-reattivi nel timo
- difetti nella funzione dei linfociti T regolatori
- resistenza dei linfociti T effettori alla soppressione mediata dai Treg

Quindi, questi linfociti T autoreattivi possono essere attivati ad agire contro autoantigeni; probabilmente, l'attivazione avviene nei linfonodi peripancreatici in risposta ad antigeni rilasciati dalle isole danneggiate. Le cellule T attivate si portano nel pancreas, partecipando al processo dell'**INSULITE**: necrosi cellulare e infiltrazione linfocitaria nelle isole nei primissimi stadi della malattia.

Il danno delle cellule β è quindi mediato da:

- linfociti **TH1 (CD4+)** autoreattivi, che causano danno tissutale attraverso l'attivazione dei macrofagi
- linfociti **T CD8+ citotossici**, che distruggono direttamente le cellule β

Tutte queste cellule producono citochine che sostengono la risposta immune e la distruzione delle cellule, inducendo apoptosi delle cellule β :

- linfociti T → **IFN- γ**
- macrofagi → **TNF, IL-1**

Gli auto-antigeni delle isole che sono bersaglio dell'attacco immune sono:

- l'**insulina** stessa
- l'enzima acido glutammico decarbossilasi (**GAD**) delle cellule β
- l'autoantigene delle isole: **ICA512**

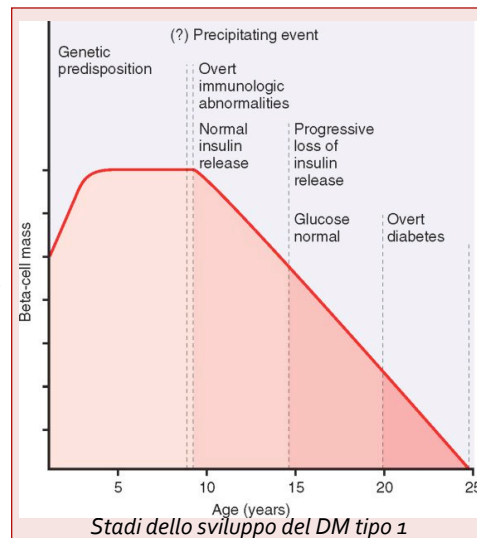
Contro questi antigeni, si sviluppano autoanticorpi, che non partecipano direttamente alla distruzione delle β -cellule, ma la loro presenza è fondamentale come marker ematici della malattia.

Suscettibilità genetica

Il diabete mellito è una patologia multifattoriale, poligenica: la concordanza nei gemelli omozigoti è del 30-50%, mentre tra fratelli è del 10%.

Almeno metà della suscettibilità genetica è dovuta al locus della classe II dell'MHC (HLA).

Locus MHC. Il sistema HLA è un complesso genico situato sul braccio corto del cromosoma 6; i geni **HLA DI CLASSE II** sono divisi in famiglie, tra cui le principali sono **DP, DR, DQ**.



MHC I → su tutte le cellule nucleate: riconoscimento self

MHC II → su LyB e T e APC

LINKAGE DISEQUILIBRIUM: associazione statistica tra specifici alleli relativi a due o più loci

Tra gli individui di razza caucasica con DM tipo 1, il 90-95% presenta HLA **DR3**, **DR4** o entrambi, contrariamente al 40% dei soggetti normali. Per fenomeni di linkage disequilibrium, **DR4** si associa a **DQB1*0302** e **DR3** a **DQB1*0201**: questi aplotipi DQ presentano un'alanina in posizione 57.

Risultano invece **protettivi** gli aplotipi **DR5** e **DR2 (DQB1*0602)**, che sono caratterizzati da un'asparagina in posizione 57 nella catena del DQ.

La maggior parte dei soggetti che ereditano DR3 o DR4 non sviluppano la malattia, ma sono chiaramente soggetti esposti ad un rischio maggiore: nei caucasici, l'assenza di questi due aplotipi può quasi scongiurare il rischio di malattia (solo il 5% dei diabetici non possiede né DR3 né DR4).

Geni non-MHC.

- ▶ gene dell'**INSULINA**: presenta ripetizioni tandem nella regione del promoter (VNTRs)
- ▶ **CTLA-4**: gene per un regolatore negativo dell'attivazione delle cellule B (recettore inibitorio sulle cellule T), sul braccio lungo cromosoma 2 → nei diabetici, c'è una maggiore frequenza di una particolare variante di splicing
- ▶ **PTPN-22**: gene per la proteina LYP (sopprime l'attivazione delle cellule T)

Sia **CTLA-4** che **PTPN-22** inibiscono la risposta delle cellule T: polimorfismi che interferiscono con la loro funzione possono portare ad un'eccessiva attivazione delle cellule T (i loro polimorfismi si associano anche alle tiroiditi autoimmuni).

Fattori ambientali

Infezioni virali. Alcune infezioni virali potrebbero indurre l'autoimmunità attraverso due meccanismi:

- la produzione di danni tissutali e l'attivazione dell'infiammazione potrebbero causare il rilascio di antigeni dalle cellule β , favorendo il reclutamento e l'attivazione di linfociti
- **mimetismo molecolare** → i virus potrebbero produrre proteine che simulerebbero degli auto-antigeni: la risposta immune diretta contro le proteine virali colpirebbe allora anche il tessuto dell'ospite

I virus implicati sarebbero i Cossackie del gruppo B (enterovirus), parotite, rosolia, CMV e herpesvirus.

Vi sono anche evidenze epidemiologiche che indicano un ruolo protettivo delle infezioni: in alcuni paesi a bassa incidenza di infezioni, c'è un'alta incidenza di diabete → il miglioramento delle condizioni igieniche permette l'esposizione precoce a microbi, bloccando così la promozione delle risposte innate e lo sviluppo dei meccanismi immuno-regolatori.

Fattori alimentari. Oltre ai nitriti, nitrati e nitrosamine, anche il latte vaccino e il frumento introdotti nello svezzamento scatenano l'insulite. Il latte vaccino somministrato nei primi 3 mesi induce una risposta contro le β -cellule: l'organismo produce infatti anticorpi contro la β -caseina del latte vaccino, che cross-reagiscono con il trasportatore GLUT-2 delle cellule β (6 aa in comune con la β caseina).

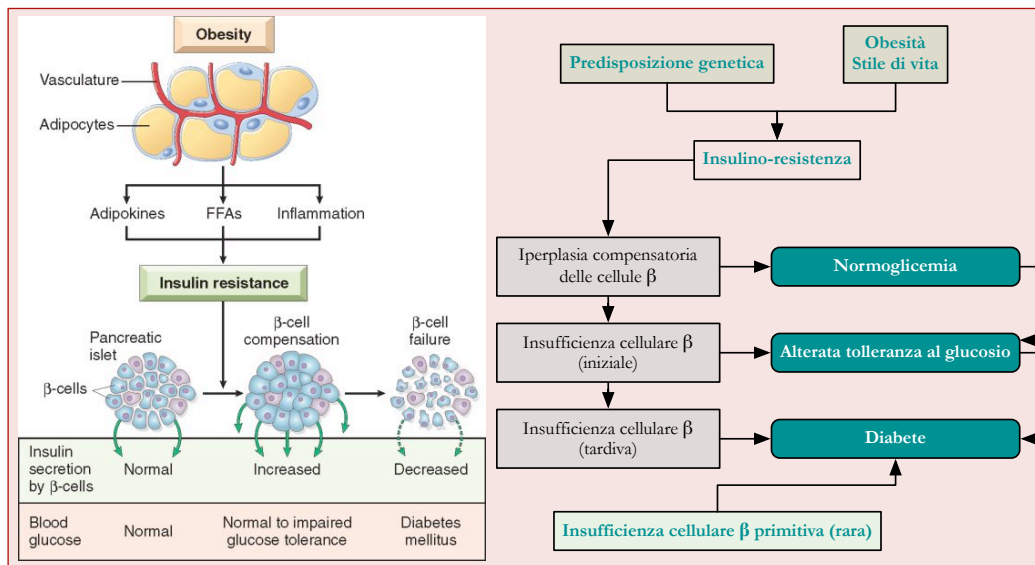
Patogenesi del Diabete Mellito tipo 2

Il DM tipo 2 è una **malattia poligenica multifattoriale** con eterogenea espressione clinica caratterizzata da **insulino-resistenza** con **iperinsulinemia** e **difetto β -cellulare** che può evolvere verso un *deficit di secrezione insulinica*.

I **fattori genetici** appaiono più importanti che nel DM tipo 1: il tasso di concordanza tra gemelli omozigoti è del 50-90%, mentre tra fratelli è del 20-40%.

I due difetti metabolici che caratterizzano il DM tipo 2 sono:

- **insulino-resistenza**: minore capacità dei tessuti periferici di rispondere all'insulina
- **disfunzione delle cellule β** : inadeguata secrezione di insulina in risposta all'insulino-resistenza e all'iperglicemia



Insulino-resistenza

L'**INSULINO-RESISTENZA** è definita come la **resistenza agli effetti dell'insulina sull'assorbimento del glucosio, sul suo metabolismo e sul suo accumulo**. È tipica dei soggetti **obesi** e con **diabete di tipo 2**, in quanto in questi ultimi compare 10-20 anni prima dell'insorgenza del diabete: la comparsa di insulino-resistenza è il più importante fattore predittivo della successiva progressione a diabete.

Insulino-resistenza

- ➔ minore assorbimento del glucosio nelle cellule muscolari e negli adipociti (iperglicemia post-prandiale);
- ➔ incapacità di sopprimere la gluconeogenesi epatica (iperglicemia a digiuno);
- ➔ aumento della lipolisi nel tessuto adiposo (\uparrow FFA circolanti \rightarrow lipotossicità \rightarrow circolo vizioso).

Insulino-resistenza: perdita effetti dell'insulina \rightarrow si manifestano gli effetti opposti a quelli dell'azione dell'insulina

Meccanismi di minore sensibilità all'insulina (insulino-resistenza):

- ipoesposizione dei recettori dell'insulina
- diminuzione della fosforilazione dei recettori dell'insulina e dell'attività della tirosin-chinasi
- ridotti livelli di intermedi attivi nella via di controllo dell'insulina

- alterazione nella traslocazione, immagazzinamento e fusione dei granuli contenenti GLUT-4 con la membrana plasmatica

Cause di insulino-resistenza: difetti genetici o obesità.

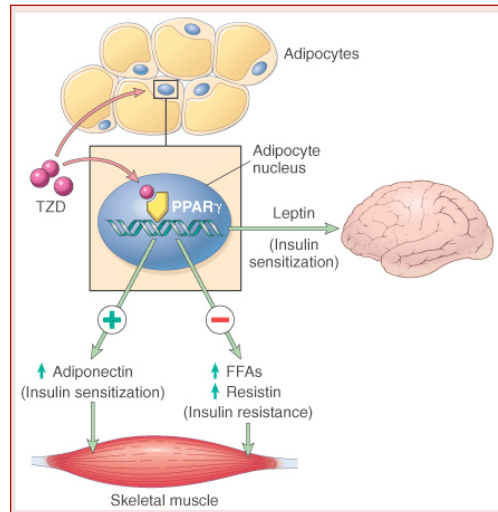
A. Difetti genetici del recettore e della via di regolazione dell'insulina. Mutazioni puntiformi del recettore dell'insulina sono relativamente rare, rappresentando non più dell'1-5% dei casi di insulino-resistenza. È praticamente ovvia una componente genetica dell'insulino-resistenza (polimorfismi), ma l'alto numero di fattori genetici coinvolti non ha permesso di identificare specifici geni coinvolti.

B. Obesità e insulino-resistenza. L'obesità è correlata con l'insulino-resistenza e con il diabete di tipo 2 (il rischio di diabete aumenta con l'aumentare del BMI). L'obesità **viscerale** (o **androide**) causa un maggiore grado di insulino-resistenza rispetto all'obesità periferica (o ginoide).

- ▶ **Ruolo degli acidi grassi liberi (FFA).** Correlazione inversa tra FFA plasmatici a digiuno e sensibilità all'insulina: maggiori i FFA, maggiore l'insulino-resistenza → in caso di **aumento dei FFA**, i **trigliceridi** e gli altri prodotti del metabolismo degli acidi grassi si accumulano all'interno delle **cellule** del fegato e dei muscoli: **l'accumulo intracellulare inibisce l'effetto dell'insulina (effetto lipotossico)**, causando insulino-resistenza acquisita.
 - Gli adipociti **viscerali** presentano un maggior grado di lipolisi
 - I FFA intracellulari attivano delle *protein-kinasi C atipiche* (aPKC), le quali deviano il messaggio indotto dall'insulina verso una *cascata kinasica serina-treonina* rispetto a tirosina. La trasduzione di tipo serino-treonino kinasico fa aumentare i mediatori IRS-1 e IRS-2 *serina-treonina* dipendenti, mentre fa diminuire la via metabolica delle IRS-1 e IRS-2 *tirosina* dipendenti. Ne deriva una *riduzione dell'attivazione della fosfatidil-inositolo kinasi* (PI-3K), uno dei più importanti induttori dell'espressione di canali per il glucosio sulla superficie cellulare → si riducono i GLUT-4, e si riduce l'uptake di glucosio: praticamente i tessuti periferici (muscolare e adiposo) non rispondono più all'insulina.
- ▶ **Ruolo delle adipochine nell'insulino-resistenza.** Il tessuto adiposo è un organo endocrino che rilascia adipochine (*leptina, adiponectina, resistina*) e citochine proinfiammatorie; la disregolazione della secrezione di adipochine può essere uno dei meccanismi per i quali l'insulino-resistenza è legata all'obesità.
 - La **LEPTINA** agisce sui recettori del SNC (ipotalamo) e di altre sedi per ridurre l'ingestione di cibo e indurre sazietà; negli animali, il deficit di leptina causa una grave insulino-resistenza. Anche un eccesso di produzione causa insulino-resistenza, per via della desensibilizzazione dei suoi recettori.
 - L'**IL-6** rilasciata dagli adipociti stimola gli adipociti stessi a rilasciare FFA
 - **FFA, RESISTINA, TNF-A, RBP** (Retinol Binding Protein) → aumentano l'insulino-resistenza in periferia alterando il meccanismo di trasduzione del segnale insulinico
 - In corso di insulino-resistenza, diminuisce la produzione di **ADIPONECTINA**, che avrebbe azione insulino-sensibilizzante
- ▶ **Ruolo del peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) e dei tiazolidinedioni (TZD).** I **TZD** sono farmaci ipoglicemizzanti orali (insulino-

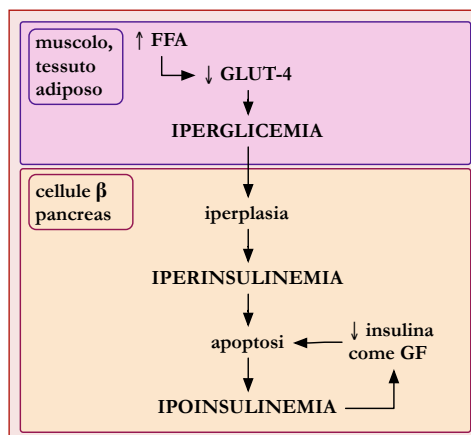
sensibilizzanti): agiscono attivando il recettore nucleare e fattore di trascrizione **PPAR- γ** ; quest'ultimo è fortemente espresso nel tessuto adiposo, e la sua attivazione da parte dei TZD provoca l'espressione di diversi geni codificanti proteine coinvolte nel metabolismo del glucosio e dei lipidi, incluse le adipochine, portando infine alla riduzione dell'insulino-resistenza.

- **attivazione di PPAR- γ** \rightarrow \uparrow adipochine insulino-sensibilizzanti (Leptina, Adiponectina), \downarrow FFA e Resistina



TZDs stimulate adipocyte differentiation, preferentially generating more numerous, smaller adipocytes. These small adipocytes are more insulin-sensitive, producing less FFA, TNF- α , and leptin. Therefore, insulin is more effective and there is less need for the β cells to increase their secretion of insulin.

La disfunzione delle cellule β



La disfunzione delle cellule β nel diabete di tipo 2 riflette l'incapacità di queste ad adattarsi all'insulino-resistenza periferica e all'aumento di richiesta di secrezione dell'insulina.

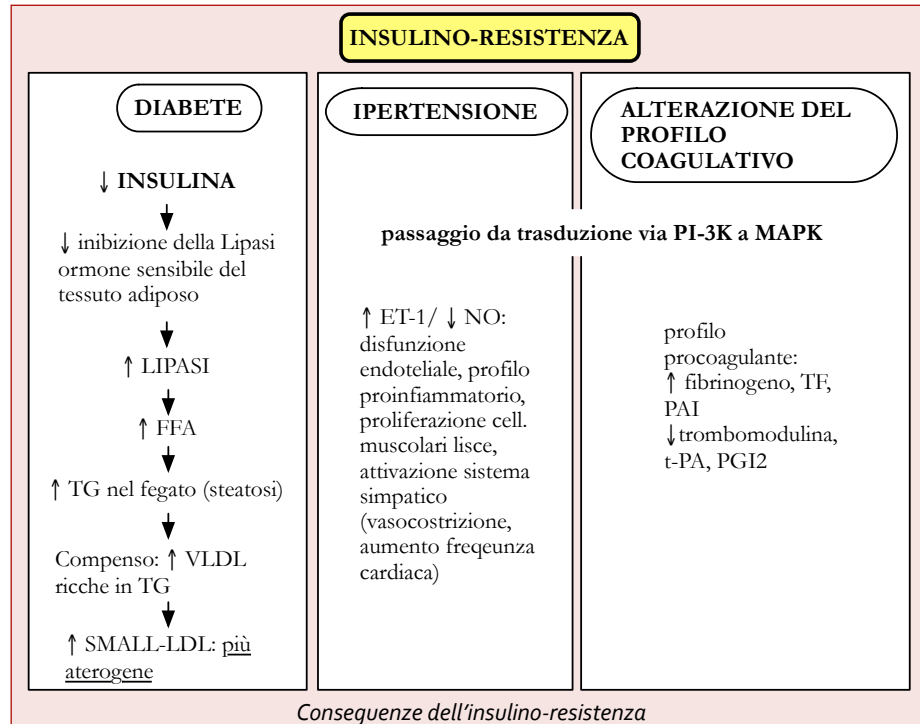
Nelle condizioni di **INSULINO-RESISTENZA**, la **secrezione dell'insulina è inizialmente maggiore**: avviene una compensazione alla resistenza periferica, che spesso mantiene normale per anni il livello di glicemia. Alla lunga, la compensazione delle cellule β diventa inadeguata e avviene la progressione verso il **DIABETE** conclamato.

Il mancato adattamento, alla lunga, delle cellule β potrebbe essere un effetto collaterale degli alti livelli di **acidi grassi circolanti (lipotossicità)** o **l'iperglicemia cronica (glucotossicità)**.

- **Lipotossicità.** I FFA intracellulari a livello della β -cellula inducono la formazione di una **proteina disaccoppiante** (\rightarrow disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa con la sintesi di ATP): la diminuzione della sintesi di ATP non permette il rilascio di insulina [2]. Inoltre, l'**insulina** agisce come **fattore di crescita** sulle cellule β : mancando la secrezione di insulina, avviene un impoverimento cellulare del pancreas.

La **DISFUNZIONE** delle cellule β nel diabete di tipo 2 si manifesta come un deficit sia **QUALITATIVO** che **QUANTITATIVO**:

- **disfunzione qualitativa:** perdita del normale schema oscillante della secrezione insulinica, con attenuazione della prima fase rapida di secrezione stimolata da un innalzamento della glicemia
- **disfunzione quantitativa:** diminuzione della massa delle cellule β , degenerazione insulare, deposito di amiloide insulare



Forme monogeniche di diabete

Le forme monogeniche di diabete sono classificate separatamente rispetto ai tipi 1 e 2; sono il risultato di **difetti primari nella funzione delle cellule β** oppure **nel legame dell'insulina al suo recettore**.

Diabete di tipo adulto ad esordio giovanile (MODY: maturity-onset diabetes of youth)

Colpisce dal 2 al 5% dei pazienti diabetici; è un sottotipo del diabete di tipo 2 caratterizzato da un **difetto primitivo nella funzione delle cellule β** , che si verifica **senza perdita cellulare β** , e che interessa la **massa cellulare β** e/o la **produzione di insulina**.

Il MODY è un gruppo eterogeneo di difetti genetici caratterizzati da:

- ▶ ereditarietà autosomica dominante, come difetto monogenico con alta penetranza
- ▶ insorgenza precoce (prima dei 25 anni)
- ▶ assenza di obesità
- ▶ mancanza di autoanticorpi contro le cellule insulari
- ▶ mancanza di sindrome metabolica

Sono stati identificati 6 distinti difetti genetici:

- i MODY 1-3-5 sono associati a gravi difetti di secrezione insulinica delle cellule β e a tutte le complicanze del diabete
- il MODY 2 è associato a un quadro di modesta iperglicemia cronica che tipicamente non si aggrava con l'andare del tempo. Questo sottotipo è causato da una mutazione della glucocinasi, l'enzima che, fosforilando il glucosio, ne permette l'utilizzazione all'interno delle cellule; agisce anche a livello delle cellule β , dove permette la formazione di ATP a partire da glucosio → l'ATP è poi necessario per la liberazione di insulina [4]. Mutazioni che inattivano questo enzima aumentano la soglia di rilascio dell'insulina, così che la secrezione di insulina è ridotta in rapporto ai livelli di

l'insulina stimola la sintesi di grandi quantità di enzima glucocinasi negli epatociti, al fine di avviare la glicogeno sintesi e immagazzinare glucosio nel fegato.

iperglicemia. fino al 50% dell edonne portatrici di mutazioni della glucocinasi sviluppa un diabete mellito gestazionale.

Diabete mitocondriale

In meno dell'1% dei diabetici, la malattia è causata da mutazioni puntiformi in un gene del tRNA mitocondriale, che determina un difetto primitivo nella secrezione di insulina dalle cellule β : infatti, i geni mitocondriali partecipano alle funzioni energetiche di produzione dell'ATP (\rightarrow catena di trasporto degli elettroni nel mitocondrio), a sua volta necessario per il rilascio di insulina \Rightarrow .

Diabete associato a mutazioni del gene dell'insulina o del recettore dell'insulina

La mutazione può avvenire su più livelli: alterazioni della proinsulina, alterazioni della struttura dell'insulina, alterazioni della sintesi o della struttura del recettore, alterazioni del dominio tirosin-chinasico del recettore.

L'alterazione metabolica è comunque tipicamente modesta, in quanto nella maggior parte dei casi i pazienti sono eterozigoti per le mutazioni.

Patogenesi delle complicanze del diabete

Le complicanze croniche del diabete interessano principalmente i vasi; si distinguono infatti:

- ▶ **complicanze macroangiopatiche** \rightarrow interessano le arterie muscolari di medio e grande calibro
 - maggior rischio di **infarto del miocardio**, **ictus** e **gangrena degli arti inferiori**
- ▶ **complicanze microangiopatiche** \rightarrow interessano i capillari degli organi bersaglio
 - **retinopatia**, **neuropatia** e **nefropatia**: il diabete è la prima causa di cecità e di insufficienza renale terminale

Le complicanze del diabete sono una conseguenza delle disfunzioni metaboliche indotte dalla malattia, in particolare dell'iperglicemia: infatti, la progressione delle complicanze microvascolari viene ritardata dal controllo stretto dell'iperglicemia, anche se non tutti i diabetici hanno complicanze a lungo termine, poiché esistono altri fattori (es.: genetici) che modificano il rischio individuale. L'**iperglicemia** potrebbe indurre le complicanze agendo su 3 distinte vie metaboliche:

- ▶ **Formazione di AGEs**. Gli AGEs sono i prodotti finali della glicosilazione avanzata: si formano tramite una reazione non enzimatica tra i precursori intracellulari dicarbonilici glucosio-derivati e il gruppo aminico delle proteine intra- ed extra-cellulari. Gli AGEs svolgono un'azione lesiva legandosi a diversi bersagli:
 - alle componenti della matrice extracellulare
 - \Rightarrow alterazioni dell'interazione matrice-matrice e matrice-proteina
 - \Rightarrow cross-linking anomali del collagene \rightarrow diminuzione dell'elasticità dei grandi vasi, che predispone a lesioni endoteliali, oppure diminuzione dell'adesione delle cellule endoteliali, che fa aumentare la permeabilità
 - \Rightarrow resistenza alla digestione proteolitica delle componenti della matrice
 - \Rightarrow la matrice modificata intrappola proteine non glicosilate \rightarrow sequestro di LDL e colesterolo nell'intima dei vasi, che predispone all'aterosclerosi,

oppure intrappolamento dell'albumina nella membrana basale glicosilata, che nella microangiopatia diabetica risulta ispessita

- alle proteine plasmatiche circolanti: le proteine modificate dagli AGE si legano ai recettori degli AGE (RAGE) sui macrofagi e cell. endoteliali → la successiva attivazione di NFκB porta alla produzione di ROS e citochine:
 - ➔ attivazione di macrofagi e cell. mesangiali → rilascio di ulteriori citochine e fattori di crescita
 - ➔ attivazione dell'endotelio → aumentata permeabilità vasale
 - ➔ aumentata attività procoagulante
 - ➔ attivazione dei fibroblasti → aumentata proliferazione e sintesi della matrice extracellulare

Gli AGEs hanno quindi un ruolo centrale nell'accelerata aterogenesi caratteristica del diabete: infatti, l'utilizzo di aminoguanidina (inibitore degli AGEs) ritarda la progressione della nefropatia diabetica.

- ▶ **Attivazione della protein-chinasi C**. L'iperglicemia intracellulare stimola la sintesi di DAG, che insieme al calcio attiva la PKC. Gli effetti di questa attivazione comprendono:

- produzione di VEGF → neovascolarizzazione (tipica della retinopatia)
- aumento di endotelina-1 (→ vasocostrizione) e riduzione della eNOS (→ perdita del meccanismo di vasodilatazione)
- produzione di TGF-β → aumentato deposito di matrice extracellulare e di materiale della membrana basale
- produzione di PAI-1 → ridotta fibrinolisi → episodi occlusivi vascolari
- produzione di citochine pro-infiammatorie

Alcuni effetti sono sovrapponibili a quelli degli AGEs; anche l'inibizione terapeutica della PKC può ritardare la progressione della retinopatia.

- ▶ **Iperglicemia intracellulare con alterazione della via dei polioli**. Nervi, cristallino, reni e vasi sanguigni sono tessuti che non richiedono insulina per il trasporto di glucosio all'interno delle cellule; in condizioni di iperglicemia (→ diabete), in questi tessuti avviene un aumento del glucosio intracellulare. Il glucosio viene poi metabolizzato, tramite l'aldoso reduttasi e il suo cofattore NADPH, a sorbitolo (un poliolo), e infine a fruttosio. In presenza di una prolungata iperglicemia, la deplezione progressiva di NADPH intracellulare da parte della aldoso-reduttasi compromette la rigenerazione di GSH (infatti il NADPH è utilizzato come cofattore per ripristinare il glutatione ridotto) → con la diminuzione del GSH, le cellule sono maggiormente suscettibili allo stress ossidativo. Anche in questo caso un inibitore dell'aldoso-reduttasi migliora la neuropatia diabetica.

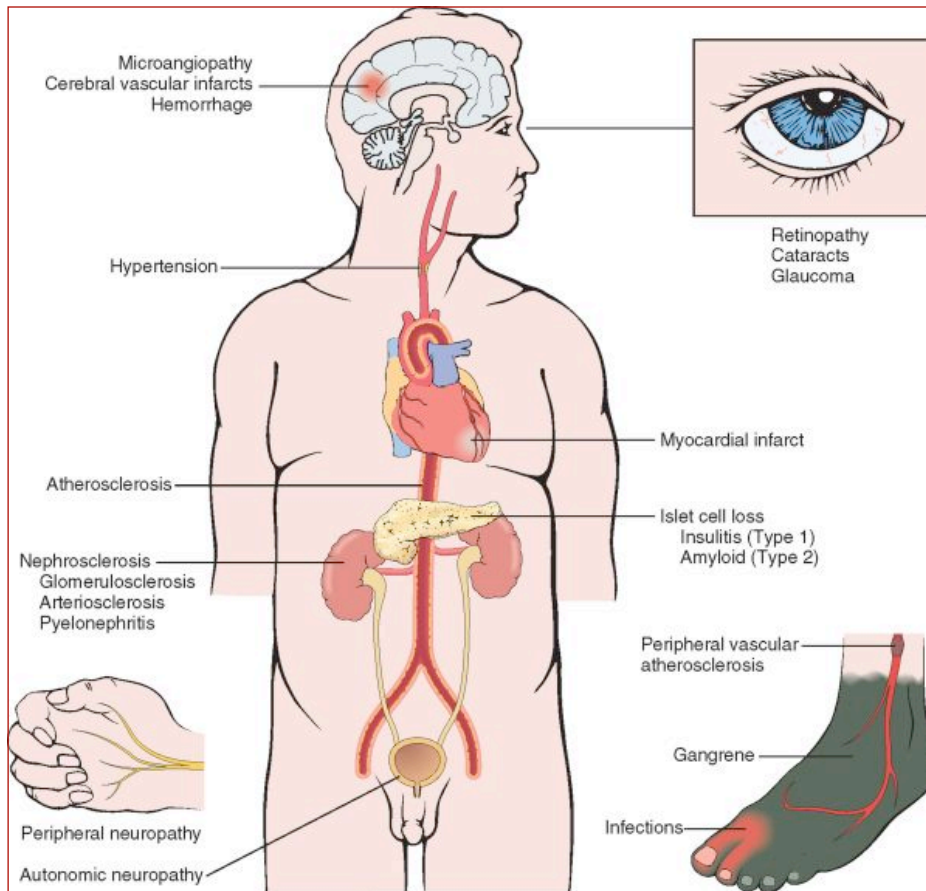
Morfologia del diabete e delle sue complicanze

Le più importanti modificazioni morfologiche sono correlate alle molte complicanze sistemiche tardive del diabete: nella maggior parte dei pazienti, si possono osservare modificazioni morfologiche

- ▶ delle arterie (macroangiopatia),
- ▶ delle membrane basali dei piccoli vasi (microangiopatia)
- ▶ dei reni (nefropatia diabetica)

- dei nervi (neuropatia)
- della retina (retinopatia)

Queste modificazioni si possono osservare sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2.



Pancreas

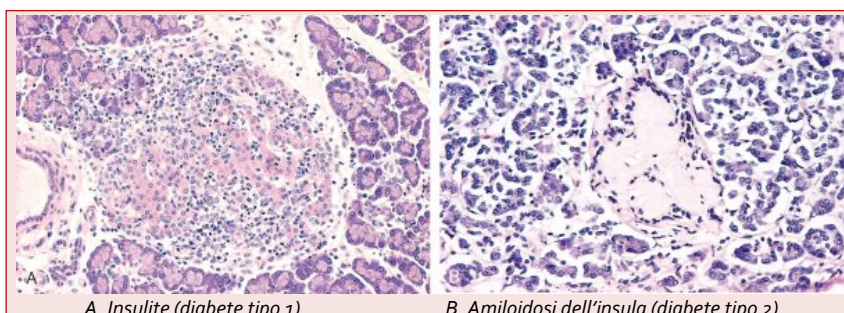
Le lesioni pancreatiche sono incostanti e più comunemente associate con il diabete tipo 1.

Lesioni pancreatiche associate al diabete di tipo 1:

- riduzione del numero e delle dimensioni delle isole
- infiltrato leucocitario delle isole (**insulite**), composto di linfociti T, al momento dell'esordio clinico [possibile infiltrato eosinofilo in neonati diabetici]
- [ME] degranolazione delle cellule β → deplezione di insulina (riscontrabile in diabete di recente diagnosi, nel quale sono ancora presenti le cellule β)

Lesioni pancreatiche associate al diabete di tipo 2:

- lieve riduzione della massa di cellule insulari
- **amiloidosi** delle isole → deposito di materiale amorfo rosa che inizia nei capillari e tra le cellule, che si può associare a fibrosi; si manifesta nel diabete di lunga durata



Si può infine osservare un aumento del numero e delle dimensioni delle insule in neonati non diabetici nati da madre diabetica → iperplasia in risposta all'iperglicemia materna.

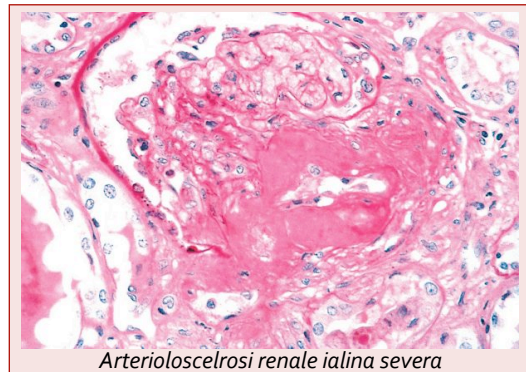
Macroangiopatia diabetica

Consiste in un'**accelerata aterosclerosi** che interessa l'aorta e le arterie di medio e grosso calibro e che si caratterizza per la precoce età di insorgenza, e nell'**arteriolosclerosi ialina**.

Lesioni aterosclerotiche:

- L'*infarto del miocardio* da aterosclerosi delle coronarie è la più comune causa di morte nei diabetici, con la stessa frequenza nelle donne e negli uomini diabetici (→ le donne non diabetiche in età fertile sono invece maggiormente protette).
- La *gangrena degli arti inferiori*, come risultato di una severa vasculopatia, è circa 100 volte più frequente nei diabetici.

Arteriolosclerosi ialina: è una lesione vascolare associata all'*ipertensione* (tipicamente presente nel diabetico) → si tratta di un **ispessimento ialino amorfo della parete delle arteriole che provoca il restringimento del lume**



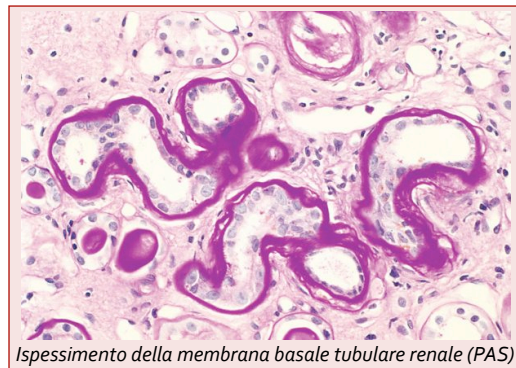
Arteriolosclerosi renale ialina severa

Microangiopatia diabetica

Consiste in un **diffuso ispessimento delle membrane basali**, che può avvenire:

- a livello di capillari → cute, muscolo scheletrico, retina, glomeruli, midollare renale
- a livello di strutture non vascolari → tubuli renali, capsula di Bowman, nervi periferici, placenta

La lamina basale al di sotto delle cellule endoteliali/epiteliali è ispessita da strati concentrici di materiale ialino composto soprattutto da collagene di tipo IV; nonostante l'ispessimento delle membrane basali, i capillari dei diabetici sono più permeabili alle normali proteine plasmatiche [⇒]. La microangiopatia è all'origine della *nefropatia*, della *retinopatia* e di alcune forme di *neuropatia diabetica*.



Ispessimento della membrana basale tubulare renale (PAS)

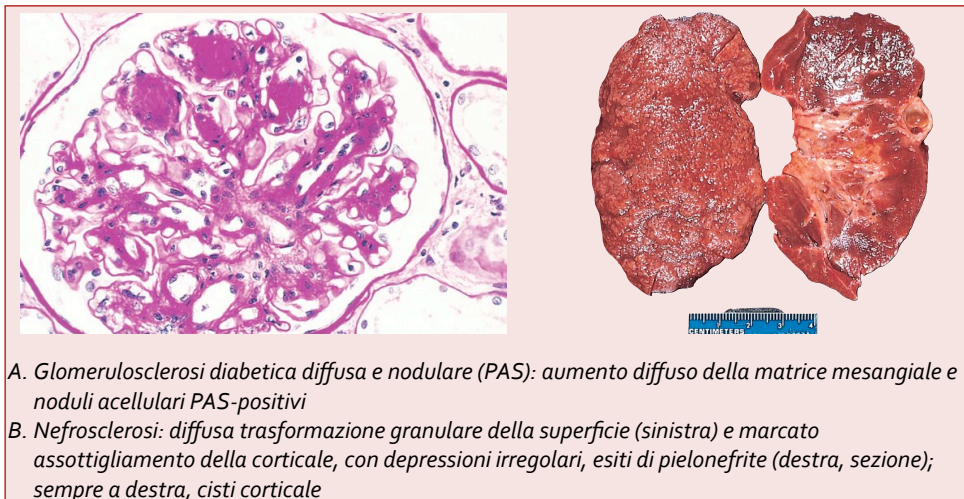
Nefropatia diabetica. L'insufficienza renale è la seconda causa di morte nei diabetici dopo l'infarto. La nefropatia (presente in stadio avanzato nel 40% dei diabetici) si manifesta attraverso tre tipi di lesioni:

► Lesioni glomerulari (microangiopatiche):

- **ispessimento della membrana basale capillare glomerulare** (ispessimento dell'intera lunghezza del capillare); inizia 2 anni dopo l'esordio del diabete di tipo 1, e col tempo compare anche nelle membrane basali tubulari
- **sclerosi mesangiale diffusa** → diffuso aumento della *matrice* mesangiale (scarso ruolo della proliferazione cellulare); tipicamente si rinvencono nei pazienti nei quali la

malattia è insorta da più di 10 anni. Quando la glomerulosclerosi diviene marcata, i pazienti presentano una sindrome nefrosica (proteinuria, ipoalbuminemia, edema)

- **glomerulosclerosi nodulare** (lesione di Kimmelstiel-Wilson) → depositi nodulari di matrice laminare alla periferia del glomerulo: i noduli sono PAS-positivi e contengono cellule mesangiali intrappolate; possono essere circondati da capillari dilatati i quali, non essendo più ancorati al mesangio, possono formare dei microaneurismi. I singoli noduli aumentano di volume e possono comprimere e circondare i capillari, che possono riempirsi di tappi di fibrina; nel contempo, materiale ialino si può accumulare anche sulla capsula di Bowman (“gocce capsulari”). Queste lesioni sono presenti nel 15-30% dei diabetici di lunga durata, e sono patognomoniche di diabete
- le glomerulosclerosi, sia diffusa che nodulare, inducono un’**ischemia** che causa **microsclerosi renale**, **atrofia tubulare** e **fibrosi interstiziale** → superficie corticale finemente granulare, reni di dimensioni ridotte



Le lesioni glomerulari si associano clinicamente a tre tipi di sindromi glomerulari: *proteinuria non nefrosica*, *sindrome nefrosica*, *insufficienza renale cronica*. La proteinuria, talvolta in range nefrosico, compare in circa la metà dei casi di diabete, sia di tipo 1 che 2; viene generalmente scoperta tra i 12 e i 22 anni dall’esordio clinico del diabete, e preannuncia la progressione verso l’IRC. La comparsa della proteinuria è preceduta da quella della *microalbuminuria*

La patogenesi delle lesioni glomerulari comprende, oltre ai disordini metabolici descritti precedentemente nella patogenesi delle complicanze microangiopatiche, anche delle alterazioni emodinamiche (incremento del GFR iniziale e aumento della pressione capillare glomerulare) dovute all’ipertrofia glomerulare durante le fasi iniziali del danno.

► Lesioni vascolari renali (macrongiopatiche):

- **aterosclerosi** delle arterie renali
 - **arteriolosclerosi ialina** delle arteriole afferenti ed efferenti (queste ultime colpite solo nei diabetici)
- Pielonefrite: infiammazione acuta o cronica dei reni che di solito inizia nel tessuto interstiziale per propagarsi poi ai tubuli; un quadro speciale di pielonefrite acuta è la papillite necrotizzante (necrosi della papilla), molto più comune nei diabetici.

La nefropatia compare con un **incremento del GFR** e **microalbuminuria** (30-300 mg/die albumina nelle urine) → successivamente si sviluppa una **franca proteinuria**, fino al raggiungimento del **range nefrosico** ($> 3,5$ g/die), con contestuale **riduzione del GFR** → IR terminale nel giro di 5 anni. L'ipertensione aumenta la suscettibilità a sviluppare la nefropatia, e ne aggrava il decorso.

Le lesioni diabetiche possono recidivare nel rene trapiantato, mentre un controllo accurato della glicemia ritarda o previene la progressione della glomerulopatia. ACE-I e Sartani hanno un effetto benefico sulla progressione della nefropatia.

Complicanze oculari del diabete. Comprendono la **retinopatia**, la **cataratta** (opacità del cristallino) e il **glaucoma** (alterazioni del campo visivo e della papilla ottica associati a elevata pressione intraoculare). L'ispessimento della membrana basale del corpo ciliare è un indice affidabile del coinvolgimento oculare nel diabete.

Retinopatia diabetica. Per quanto riguarda la microangiopatia retinica, questa vasculopatia può essere classificata in:

- ▶ **retinopatia diabetica iniziale (pre-proliferativa)** - microangiopatia intraretinica

- anomalie strutturali e funzionali dovute al processo di **angiogenesi intraretinica** (= degli strati interni della retina, quelli al di sotto della membrana limitante interna, che confina con l'umor vitreo), associate al classico **ispessimento della membrana basale** dei vasi retinici (caratteristica di tutte le microangiopatie).
- un'altra manifestazione tipica sono i **microaneurismi**, che non sono visibili all'oftalmoscopia: al fondo dell'occhio, per "microaneurismi" si intendono in realtà microemorragie retiniche.
- aumento della permeabilità → nella retinopatia diabetica iniziale avviene una rottura della barriera emato-retinica: il microcircolo retinico nei diabetici è quindi permeabile, e può portare all'**edema maculare** (comune causa di perdita del visus); si può arrivare anche alla formazione di **essudati emorragici** che si accumulano nello strato plessiforme esterno, e che sono visibili all'oftalmoscopia.
- fenomeni micro-occlusivi
- l'iperpressione di VEGF, l'angiogenesi, l'aumento della permeabilità e i fenomeni micro-occlusivi possono portare ad **ipossia retinica**

- ▶ **retinopatia diabetica proliferativa**

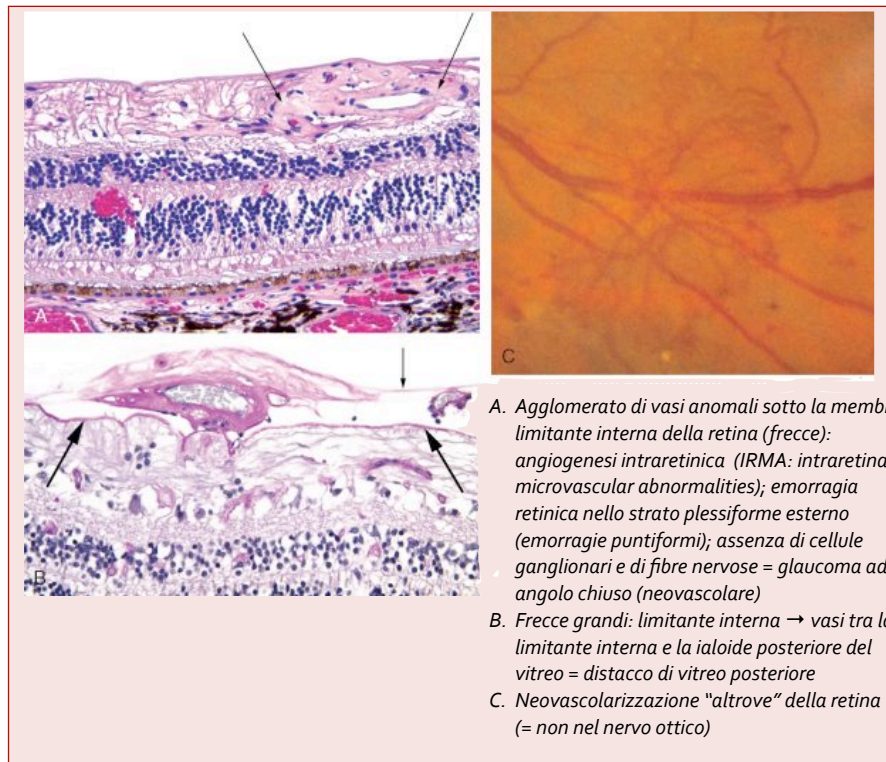
- comparsa di nuovi vasi che originano da vasi pre-esistenti sulla superficie di entrambe le papille ottiche → questa *neovascolarizzazione diffusa* dà origine a vasi che rompono la membrana limitante interna della retina e che formano la *membrana neovascolare*, che può anche andare a separare il vitreo dalla membrana limitante interna, determinando un'**emorragia** massiva dalla membrana neovascolare stessa che si danneggia.
- la membrana neovascolare può inoltre causare fenomeni di trazione che, deformando l'orientamento dei fotorecettori, determinano una **percezione visiva distorta** o anche un **distacco della retina** dall'epitelio pigmentato.



Strati della retina
Umor vitreo
- membr. limitante int
- fibre nervose
- cell ganglionari
- strato plessiforme int
- strato nucleare int
- strato plessiforme est
- strato nucleare est
- membr. limitante est
- coni e bastoncelli
- epitelio pigmentato

Fluorangiografia:
somministrazione
endovenosa di fluoresceina
→ permette di valutare la
permeabilità e le occlusioni
microvascolari

- la membrana neovascolare può formarsi anche a livello dell'*iride*, dove può determinare la formazione di aderenze tra l'iride stessa e le maglie del trabecolato, occludendo la via principale di deflusso dell'acqueo, e determinando un aumento della pressione intraoculare (→ **glaucoma neovascolare ad angolo chiuso**)



Neuropatia diabetica. La prevalenza della neuropatia periferica dipende dalla durata della patologia: dopo 25 anni di diabete, il 50% circa dei pazienti sviluppa una neuropatia periferica clinicamente, e quasi il 100% presenta anomalie elettrofisiologiche di conduzione.

Si distinguono:

- neuropatie sensitive pure
- neuropatie sensorio-motorie
- neuropatie autonome
- neuropatie asimmetriche focali o multifocali

Le caratteristiche della neuropatia comprendono un certo grado di demielinizzazione segmentale, una perdita marcata delle fibre mieliniche e un ispessimento della membrana basale delle arteriole endoneurali, che si presentano sclerotiche.

La neuropatia periferica più comune è quella *simmetrica*, che interessa i nervi motori e sensitivi distali: i pazienti lamentano una riduzione della sensibilità nella porzione distale degli arti. La perdita della sensibilità dolorifica può portare allo sviluppo di **ulcere**, che guariscono lentamente a causa del diffuso danno vascolare.

La neuropatia *autonomica* colpisce il 20-40% dei diabetici, in associazione alla neuropatia sensitivo-motoria.

Le mononeuropatie asimmetriche, che colpiscono un singolo nervo periferico, hanno una patogenesi che è invece legata all'insufficienza vascolare, che causa un danno ischemico del nervo periferico.

Caratteristiche cliniche del diabete

Diabete di tipo 1

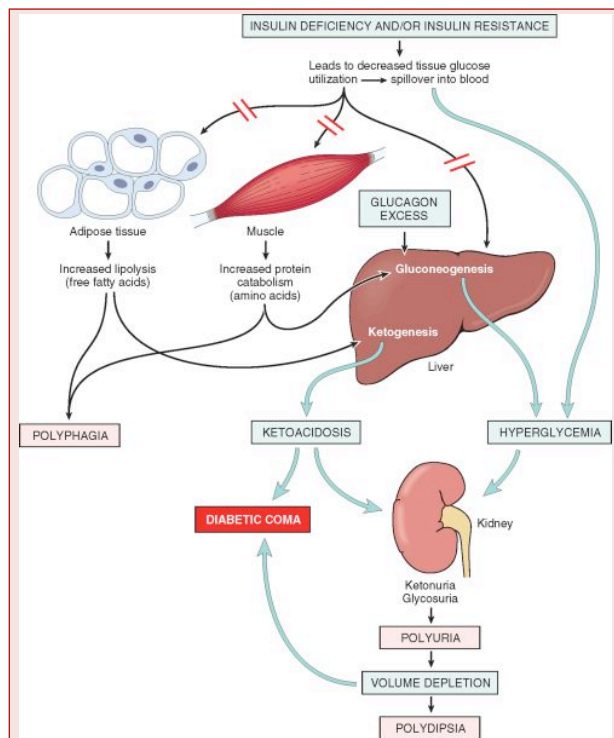
Nonostante sia detto “diabete giovanile”, può comparire a qualsiasi età; nei primi 2 anni dalla sua insorgenza (“*luna di miele*”) la richiesta di insulina esogena è minima, in quanto è ancora presente una certa secrezione, ma si esaurisce ben presto. La transizione al diabete conclamato può essere brutale, associata ad esempio ad eventi che richiedano maggiori quantità di insulina (es.: infezioni).

Esordio. Caratterizzato da **poliuria**, **polidipsia**, **polifagia**, e, nei casi di grave disordine metabolico, **chetoacidosi**. Il deficit di insulina (ormone anabolico) causa uno stato catabolico che interessa glucidi, proteine e grassi, facilitato anche dalla secrezione incontrastata degli ormoni della controregolazione (glucagone, GH, adrenalina).

- **Poliuria** → l'iperglicemia (diminuzione assorbimento glucosio + aumento glicogenolisi) supera la soglia renale di riassorbimento: compare infatti **glicosuria**, che provoca **diuresi osmotica** per richiamo di acqua e soluti
- **Polidipsia** → la perdita renale di acqua associata all'iperosmolarità dovuta all'iperglicemia tende ad impoverire l'acqua intracellulare: vengono stimolati gli osmocettori dei centri cerebrali della sete
- **Polifagia** → il catabolismo dei grassi e delle proteine tende a produrre un bilancio energetico negativo, che a sua volta produce un aumento dell'appetito; nonostante l'appetito aumentato, prevale l'effetto catabolico, che provoca **calo ponderale** e **debolezza muscolare**
- **Chetoacidosi diabetica** → grave complicanza del diabete di tipo 1; può comparire anche nel 2, ma meno frequentemente e meno gravemente. Il deficit di insulina associato all'eccesso di glucagone (il cui rilascio è stimolato anche dall'adrenalina) causa una diminuzione dell'utilizzazione del glucosio periferico e l'aumento della gluconeogenesi → peggioramento dell'iperglicemia (intorno a 500-700 mg/dl), associata a **disidratazione** da diuresi osmotica (tipica della chetoacidosi).

Il deficit di insulina permette l'azione della lipoprotein-lipasi (normalmente inibita), con eccessiva degradazione delle riserve adipose e un aumento dei livelli di acidi grassi liberi → i FFA vengono esterificati ad acilCoA nel fegato → le molecole di acilCoA vengono ossidate nei mitocondri dell'epatocita, producendo **corpi chetonici** (acido acetoacetico e acido β -idrossibutirrico), che determinano **chetonemia** e **chetonuria**.

combinazione paradossa
appetito + calo ponderale
→ sospetto diabete



L'associazione di *disidratazione* (che causa una compromissione dell'escrezione renale, e quindi dell'eliminazione di chetoni) e di *chetonemia* permette l'aumento della concentrazione plasmatica di ioni idrogeno → **chetoacidosi metabolica sistemica**

Diabete di tipo 2

Può anch'esso presentarsi con poliuria e polidipsia, ma più spesso i pazienti sono più anziani (oltre 40 anni) e obesi, anche se sta aumentando la quota di bambini e di adolescenti. Si può lamentare eccessiva debolezza o perdita di peso inspiegabile, ma la diagnosi è più frequentemente fatta solo dopo un esame di routine del sangue o dell'urina in pazienti asintomatici. L'esordio risulta più sfumato per via dei maggiori livelli di insulina nel sangue di questi pazienti. Nelle situazioni di scompenso, i pazienti possono sviluppare un coma iperosmolare non chetosico, dovuto alla grave disidratazione (da diuresi osmotica).

Confronto tra DM tipo 1 e tipo 2		
	DM tipo 1	DM tipo 2
clinica	<ul style="list-style-type: none"> - Insorgenza: < 20 anni - Peso normale - Marcata diminuzione dell'insulina ematica - Anticorpi anti-insula - Chetoacidosi comune 	<ul style="list-style-type: none"> - Insorgenza: > 30 anni - Obeso - Aumento dell'insulina ematica (precoca) → normale-moderata riduzione di insulina (tardiva) - Non anticorpi anti-insule (assenti) - Chetoacidosi rara; coma iperosmolare non chetotico
genetica	<ul style="list-style-type: none"> - Concorrenza gemelli: 30-70% - Associazione con geni HLA classe II (DR3-DR4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Concorrenza gemelli: 50-90% - Nessuna associazione HLA - Associazione con geni PPARγ
patogenesi	<ul style="list-style-type: none"> - Distruzione autoimmune delle cellule β mediata da linfociti T e mediatori umorali (TNF, IL1, NO) - Insulino-deficienza assoluta 	<ul style="list-style-type: none"> - Insulino-resistenza nel muscolo scheletrico, nel tess adiposo e nel fegato - Disfunzione cellulare β e insulino-deficienza relativa
cellule insulari	<ul style="list-style-type: none"> - Insulite precoce - Atrofia marcata e fibrosi - Deplezione cellulare β 	<ul style="list-style-type: none"> - Non insulite - Atrofia focale e deposizione di sostanza amiloide - Lieve deplezione cellulare β

Effetti a lungo termine

In entrambe le forme, sono gli effetti a lungo termine a determinare la morbidità e la mortalità; le complicanze compaiono circa 15-20 anni dopo l'esordio dell'iperglicemia.

Malattie cerebrovascolari. Le cause più comuni di mortalità sono l'infarto del miocardio, l'insufficienza renale e gli accidenti cerebrovascolari; le malattie cerebrovascolari sono responsabili dell'80% delle morti nel diabete di tipo 2, con un'incidenza di morte dovuta a queste da 3 a 7,5 volte maggiore rispetto ai non diabetici. La causa di ciò è da riscontrare nell'accelerata aterosclerosi → macroangiopatia. La patogenesi, oltre a risentire direttamente degli effetti del diabete (iperglicemia → AGEs, PKC, ecc.), è influenzata da fattori di rischio indipendenti, spesso presenti nei diabetici, quali:

- obesità
- ipertensione → 2 volte più frequente nei diabetici, forse per via della disfunzione endoteliale indotta dall'iperglicemia
- dislipidemia → l'azione della lipoprotein-lipasi altera il profilo lipidico nel diabetico

- disfunzione piastrinica → aumentata adesività piastrinica da aumentata sintesi di Trombossano A2

Nefropatia diabetica. Circa il 30-40% dei diabetici sviluppa segni clinici evidenti di nefropatia, ma soltanto una minore percentuale di diabetici tipo 2 progredisce fino allo stadio terminale. Lo sviluppo della nefropatia è influenzato dal corredo genetico: sono più suscettibili di insufficienza renale terminale i nativi americani, gli ispanici e gli afro-americani. La manifestazione più precoce è la *microalbuminuria* → è necessario adottare una terapia aggressiva per evitare lo sviluppo di una nefropatia franca con microalbuminuria (senza trattamento, l'80% dei tipo 1 e il 20% dei tipo 2 la raggiungerebbero in 10-15 anni). Entro 20 anni, più del 75% dei diabetici di tipo 1 e circa il 20% di quelli di tipo 2 con nefropatia manifesta svilupperanno una malattia renale terminale, con necessità di dialisi o trapianto.

Complicanze oculari. Un diabete di vecchia data può portare a diminuzione della vista o a cecità: circa il 60-80% dei pazienti diabetici sviluppano una qualche forma di retinopatia diabetica 15-20 anni dopo la diagnosi. Oltre alla retinopatia, c'è una maggiore predisposizione al glaucoma e alla cataratta.

Neuropatia diabetica. Colpisce il SNC, il SNP ed il SNA.

Altre complicanze. I diabetici hanno un'aumentata suscettibilità alle **infezioni della cute** e alla **tubercolosi, polmonite e pielonefrite**. Tali infezioni provocano il decesso del 5% circa dei pazienti diabetici. In un soggetto con *neuropatia diabetica*, una banale infezione del piede può passare inosservata, determinando conseguenze più gravi: **gangrena → batteriemia → polmonite**.

Diabesità

Nuovo termine usato per indicare l'epidemia di diabete e obesità nella popolazione infantile.

Anatomia patologica - Link

64. [Islet of Langerhans, normal, microscopic](#)
65. [Islet of Langerhans, immunoperoxidase staining with antibody to insulin \(on right\) and glucagon \(on left\), microscopic](#)
66. [Islet of Langerhans, insulitis in type I diabetes mellitus, microscopic](#)
67. [Islet of Langerhans, amyloid deposition in type II diabetes mellitus, microscopic](#)
68. [Islet of Langerhans, islet cell adenoma, low power microscopic](#)
69. [Islet of Langerhans, islet cell adenoma, medium power microscopic](#)
70. [Islet of Langerhans, islet cell adenoma with immunoperoxidase staining with antibody to insulin, \(insulinoma\), microscopic](#)