

# FISIOLOGIA DELL'OMEOSTASI GLICEMICA

Il mantenimento dell'omeostasi glicemica è garantito da un unico ormone ad azione ipoglicemizzante a fronte di ben quattro ormoni ad azione opposta, detti complessivamente ormoni “controinsulari”

GLUCAGONE

ADRENALINA

INSULINA

CORTISOLO

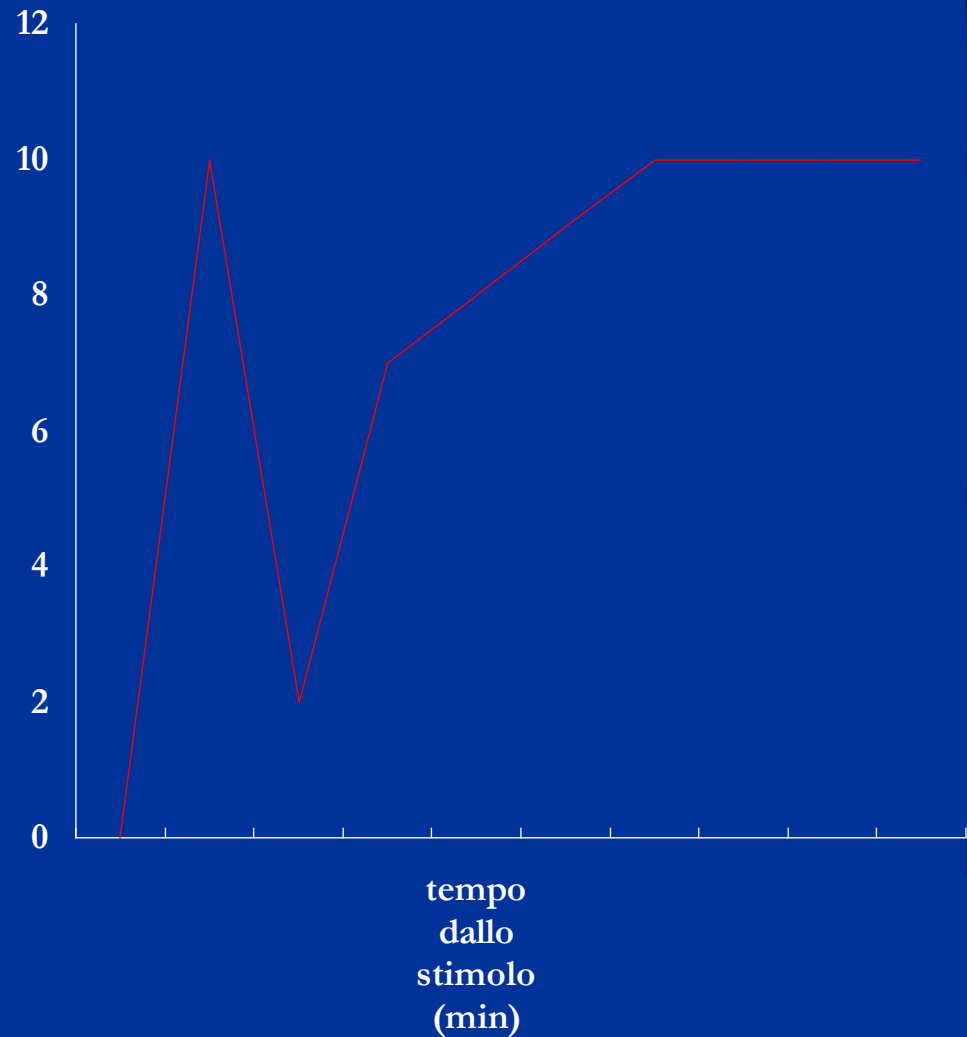
GH

# INSULINA: GENERALITÀ

- Ormone proteico prodotto dalle  $\beta$  cellule pancreatiche
- Viene prodotto come pre-pro-ormone costituito da due catene di aminoacidi unite da un peptide di connessione (PEPTIDE C)
- Agisce su un recettore ad attività tirosin-kinasica

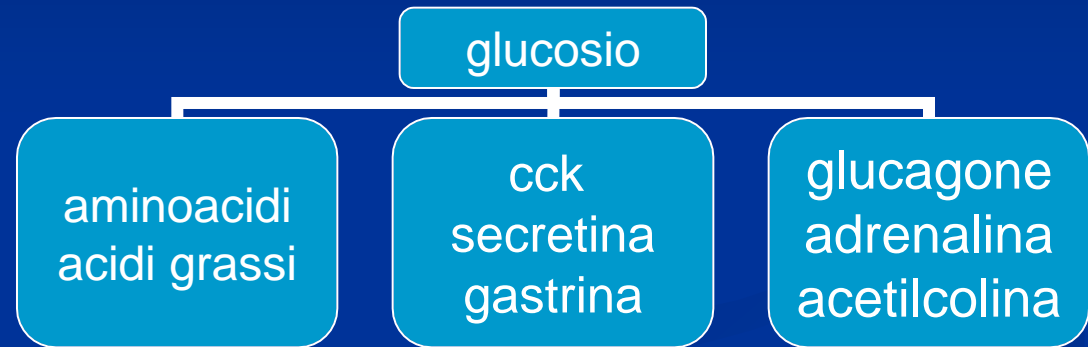
# SECREZIONE DELL'INSULINA

- La secrezione dell'insulina è di tipo bifasico
- Dapprima si ha una fase di secrezione rapida, in cui viene rilasciato l'ormone preformato
- Se lo stimolo iperglicemico persiste, si ha una seconda fase di secrezione in cui viene rilasciato l'ormone neosintetizzato



# REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE INSULINICA

- Il principale secretagogo dell'insulina è il glucosio
- Tuttavia ve ne sono anche altri, che agiscono principalmente sulla fase rapida di secrezione



# EFFETTI BIOLOGICI DELL'INSULINA

ORGANO BERSAGLIO ★ =TESSUTI INSULINO- DIPENDENTI	METABOLISMO GLICIDICO	METABOLISMO LIPIDICO	METABOLISMO PROTEICO
FEGATO	-GLICOGENOSINTESI -GLICOLISI ↑ -GLUCONEOGENESI ↓	-SINTESI TRIGLICERIDI ↑ -β-OSSIDAZIONE ↓ -CHETOGENESI ↓	-CATABOLISMO PROTEICO ↓
TESSUTO ADIPOSO ★	-CAPTAZIONE GLUCOSIO ↑ -GLICOLISI	-SINTESI TRIGLICERIDI ↑ -LIPASI ORMONO-SENSIBILE ↓	
MUSCOLO ★	-CAPTAZIONE GLUCOSIO ↑ -GLICOLISI -GLICOGENOSINTESI		-CAPTAZIONE AACIDI ↑ -PROTEOSINTESI

# ORMONI CONTROINSULARI: GLUCAGONE

- Ormone peptidico prodotto dalle  $\alpha$  cellule pancreatiche
- Principali stimoli alla secrezione:
  - ipoglicemia
  - pasti ricchi di proteine
  - adrenalina
- Agisce su un recettore accoppiato a proteine  $G_s$

## ■ Principali azioni



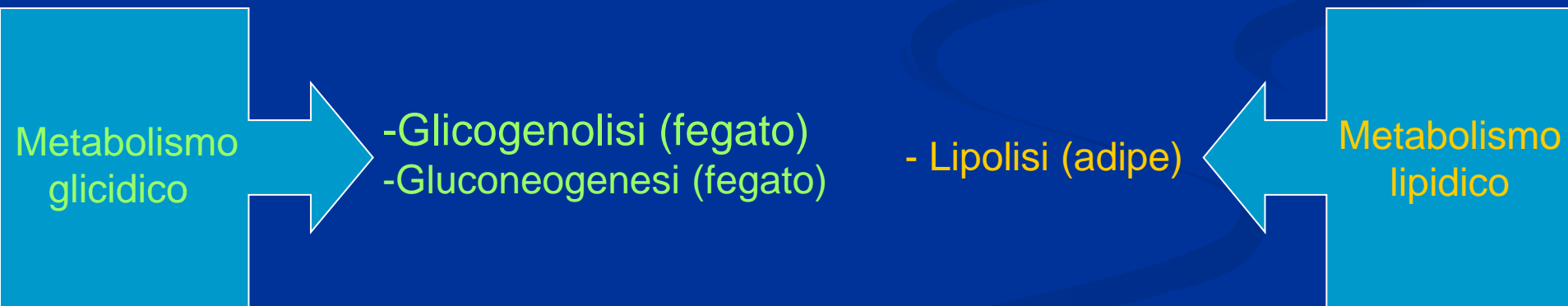
- Stimola glicogenolisi (fegato)
- Stimola gluconeogenesi (fegato)



- Stimola lipolisi (adipe)
- Stimola chetogenesi (fegato)

# ORMONI CONTROINSULARI: ADRENALINA

- Catecolamina prodotta dalla midollare del surrene
- La sua secrezione riconosce molti stimoli, ma in generale si può affermare che è un “ormone da stress”
- Le sue azioni sono mediate da recettori accoppiati a proteine G di vario tipo
- Dal punto di vista metabolico, complessivamente determina:





# ORMONI CONTROINSULARI: CORTISOLO

- Ormone steroideo prodotto dalla pars fascicolata del corticosurrene
- Anch'esso ormone da stress, la sua secrezione è sotto il controllo a feed-back da parte dell'asse ipotalamo-ipofisario (CRF-ACTH-CORTISOLO)
- Ha un ritmo di secrezione circadiano
- Principali azioni metaboliche:



-Gluconeogenesi epatica

-Inibizione della captazione di glucosio su adipe e muscolo

Metabol. glicidico

Metabol. lipidico

Metabol. proteico

-Lipolisi su tessuto adiposo

-Proteolisi muscolare

# ORMONI CONTROINSULARI: GH

- Ormone proteico prodotto dalla adenoipofisi
- La sua secrezione è pulsatile con ritmo circadiano
- Su tale secrezione influiscono:



- Possiede **AZIONI CONTROINSULARI DIRETTE** che esitano in:



Gluconeogenesi



Lipolisi



Induzione di insulino-resistenza (eccesso cronico di GH)

## MANTENIMENTO DELL'OMEOSTASI GLICEMICA (I)

- Insieme di processi essenziali per assicurare un adeguato apporto di glucosio, principalmente al SNC
- In condizioni normali le oscillazioni della glicemia sono contenute anche con lunghi intervalli fra i pasti
- Ciò è particolarmente importante soprattutto in condizioni di stress come nell'esercizio fisico

# MANTENIMENTO DELL'OMEOSTASI GLICEMICA (II)



PASTO

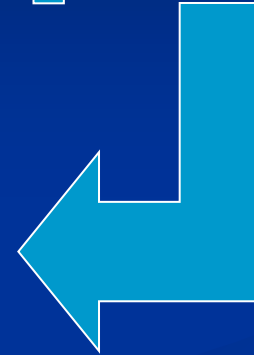


GLICEMIA  
ORMONI GEP



INSULINA

- CAPTAZIONE E UTILIZZO DEL GLUCOSIO
- SECREZIONE DI GLUCAGONE
- SENSAZIONE DI SAZIETA'



VELOCITA' PRODUZIONE DEL GLUCOSIO=VELOCITA' SUA UTILIZZAZIONE



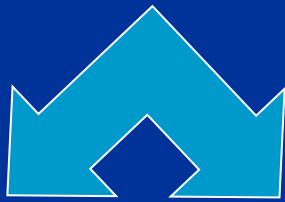
OMEOSTASI

# **DISTURBI DELL'OMEOSTASI GLICEMICA**

# DISTURBI DELL'OMEOSTASI GLICEMICA



## IPERGLICEMIA



## IPOGLICEMIA



DA CARENZA  
INSULINICA

DA ALTERATA  
SECREZIONE/FUNZIONE  
INSULINICA

DA RIDOTTA  
PRODUZIONE  
GLUCIDICA

DA AUMENTATO  
CONSUMO  
GLUCIDICO

# IPERGLICEMIE: IL DIABETE MELLITO

- Il diabete mellito (DM) comprende un gruppo di disordini metabolici caratterizzati da iperglicemia cronica
- In base alla patogenesi, possiamo distinguerne forme da carenza insulinica e forme da inadeguata secrezione e funzione dell'ormone
- La diversa fisiopatologia si accompagna ad importanti differenze epidemiologiche, cliniche e terapeutiche



# CLASSIFICAZIONE DEL DM

**Tabella 333.1** Classificazione eziologica del diabete mellito

- I. Diabete di tipo 1 (distruzione della cellula  $\beta$ , che solitamente determina insufficienza insulinica assoluta)
  - A. Immunomediato
  - B. Idiopatico
- II. Diabete di tipo 2 (può variare da una forma con predominante insulinoresistenza e carenza insulinica relativa a una forma con predominante difetto secretorio e insulinoresistenza)
- III. Altri tipi specifici di diabete
  - A. Difetti genetici della funzione  $\beta$ -cellulare caratterizzati da mutazioni a livello di:
    1. Fattore di trascrizione nucleare degli epatociti (HNF) 4 $\alpha$  (MODY 1)
    2. Glucochinasi (MODY 2)
    3. HNF-1 $\alpha$  (MODY 3)
    4. Fattore del promotore insulinico (IPF) 1 (MODY 4)
    5. HNF-1 $\beta$  (MODY 5)
    6. DNA mitocondriale
    7. Conversione della proinsulina o dell'insulina
  - B. Difetti genetici nell'azione dell'insulina:
    1. Insulinoresistenza di tipo A
    2. Leprecaunismo
    3. Sindrome di Rabson-Mendenhall
    4. Diabete lipoatrofico
  - C. Malattie del pancreas esocrino – pancreatiti, pancreasectomia, neoplasia, fibrosi cistica, emocromatosi, pancreopatia fibrocalcolosa
  - D. Endocrinopatie – acromegalia, sindrome di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, ipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma
  - E. Indotto da farmaci – Vacor, pentamidina, acido nicotinico, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, diazossido, agonisti  $\beta$ -adrenergici, tiazidici, fenitoina, interferone  $\alpha$ , inibitori delle proteasi, clozapina,  $\beta$ -bloccanti
  - F. Infezioni – rosolia congenita, citomegalovirus, coxackie
  - G. Forme rare di diabete immunomediato – sindrome “dell'uomo rigido”, anticorpi anti-recettore dell'insulina
  - H. Altre sindromi genetiche talvolta associate a diabete – sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, sindrome di Turner, sindrome di Wolfram, atassia di Friedrich, corea di Huntington, sindrome di Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotonia, porfiria, sindrome di Prader-Willi
- IV. Diabete mellito gestazionale (DMG)

MODY, maturity onset of diabetes of the young.

Da Powers AC in Harrison,  
*Principi di medicina interna*,  
2002, modificata



## CRITERI DIAGNOSTICI DEL DM

- GLICEMIA A DIGIUNO  $> 126$  mg/dl
- GLICEMIA RANDOM  $> 200$  mg/dl
- GLICEMIA  $> 200$  mg/dl DOPO 120' IN OGTT\*

\*OGTT= TEST DA CARICO DI GLUCOSIO. Esso può rilevare anche la presenza di IGT (glicemia a 120' compresa fra 140 e 200 mg/dl) e di IFG (glicemia a 120'  $< 140$  mg/dl ma con glicemia basale fra 110 e 126)

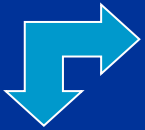
# FORME DA CARENZA INSULINICA: DM I

- E' la principale forma di DM nel giovane (insorge quasi sempre entro i 15-18 anni)
- Riconosce una patogenesi autoimmune con distruzione cellulo-mediata selettiva delle  $\beta$ -cellule pancreatiche
- La sua eziologia è ignota, ma sicuramente multifattoriale (susceptibilità genetica HLA-correlata + fattori ambientali)
- Può associarsi ad altre patologie autoimmuni, specie se cellulo-mediate (surrenalite autoimmune, vitiligine)

# FISIOPATOLOGIA E CLINICA DEL DM I

- Esordio generalmente brusco per esaurimento del pool di  $\beta$ -cellule (**peptide C indosabile**)

- Sintomi principali:  **POLIURIA**  
 **POLIDIPSIA**  
 **POLIFAGIA**  
 **DIMAGRIMENTO**
- Causa: diuresi osmotica da iperglicemia
- Causa: mancato effetto anabolizzante dell'insulina

- Principali complicanze:  **CRONICHE:** - Poli-arteropatia  
- Nefropatia  
- Retinopatia  
- Neuropatia  
- Piede diabetico
- ACUTE:**  
- Chetoacidosi diabetica

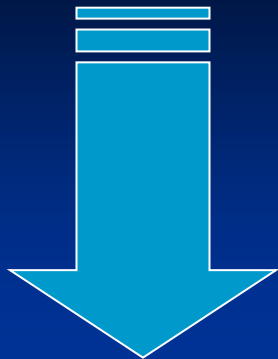
# CHETOACIDOSI DIABETICA

- Costituisce una frequente modalità di presentazione del DM I
- Ha esordio improvviso, spesso in relazione a stress (combinazione di carenza insulinica ed eccesso di ormoni controinsulari)
- Presupposto fondamentale è l'attivazione della lipasi ormono-sensibile, che è inibita anche da basse concentrazioni di insulina
- Clinica: - Poliuria e polidipsia
  - Dolori addominali, vomito
  - Turbe di coscienza (fino al coma)
  - Alito tipico
- Laboratorio: - Iperglicemia
  - Acidosi metabolica, chetoacidi nelle urine
  - Deplezione di potassio

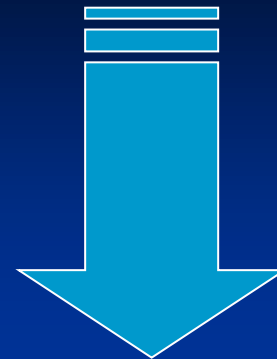
# FORME DA ALTERATA SECREZIONE E FUNZIONE INSULINICA: DM II

- E' la più comune forma di DM ad insorgenza nell'adulto, nonché quella epidemiologicamente più rilevante
- Riconosce una patogenesi complessa, con insulino-resistenza ed alterazioni della secrezione insulinica
- Anche qui l'eziologia è multifattoriale, ma il peso della componente genetica è maggiore che nel DM I
- Importanti fattori di rischio sono rappresentati da età, familiarità, elevato BMI e sedentarietà
- Frequente associazione con ipertensione arteriosa

# FISIOPATOLOGIA



**INSULINO  
RESISTENZA**



**ALTERATA  
SECREZIONE  
INSULINICA**

# RESISTENZA INSULINICA



RIDOTTA AZIONE DELL'INSULINA  
SUI TESSUTI INSULINO DIPENDENTI

Tale resistenza è:

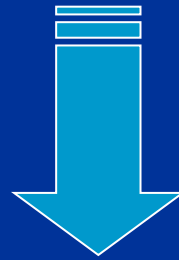
➔ **SUPERABILE** mediante ipersecrezione insulinica

➔ **DIVERSA PER LE VARIE AZIONI**, dal momento  
che l'effetto liposintetico è conservato

# ALTERATA SECREZIONE INSULINICA



Ipersecrezione insulinica volta a superare la resistenza

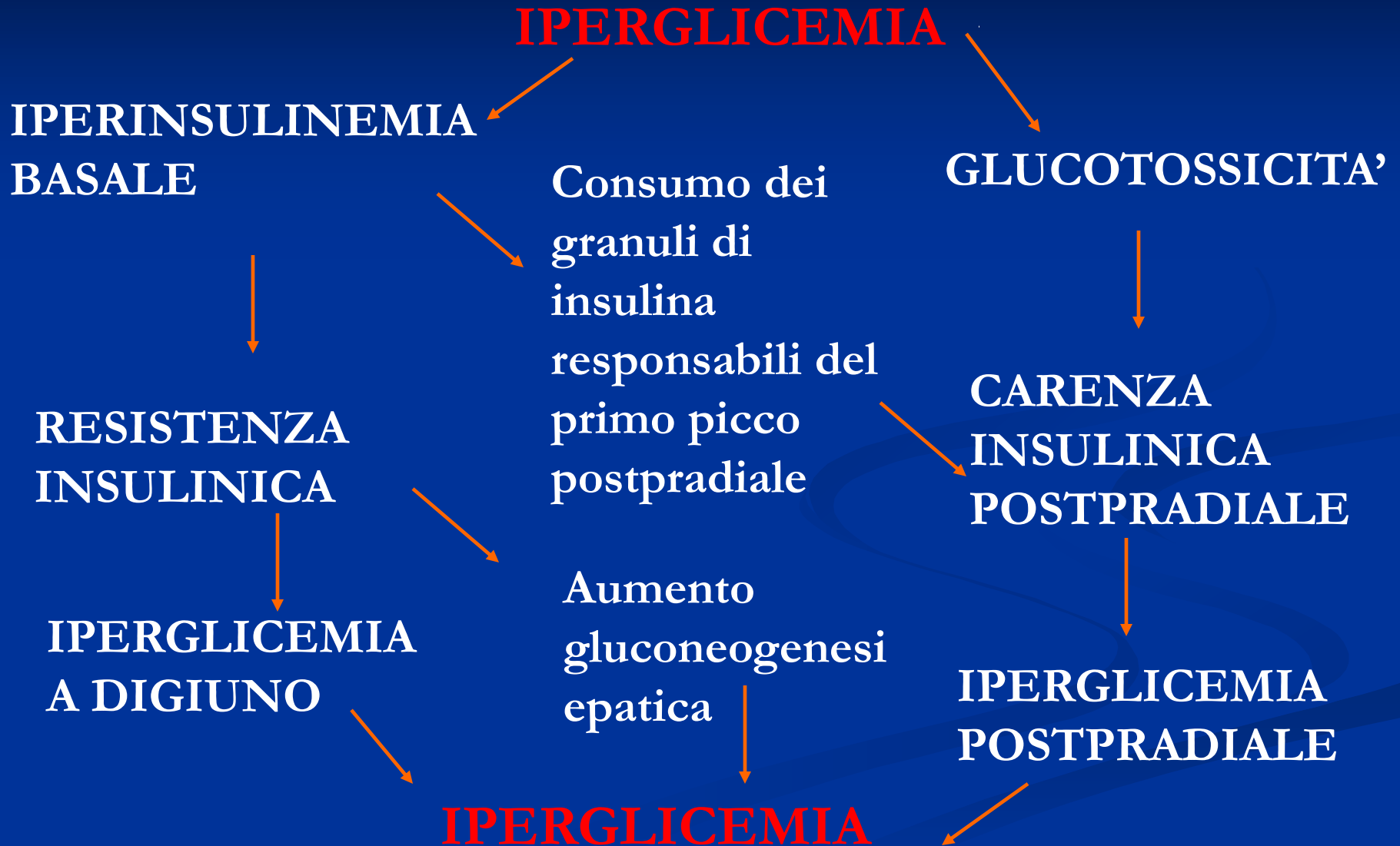


Rappresenta inizialmente un efficace meccanismo di compenso:

- Con il tempo contribuisce a peggiorare la resistenza, rendendo tale ipersecrezione **inadeguata**
- Inoltre, assieme all'iperglicemia, determina una riduzione della capacità secretiva delle  $\beta$ -cellule, ed in particolare per quanto riguarda la fase precoce di secrezione



# CIRCOLO VIZIOSO DEL DM II



## COMPLICANZE DEL DM II

- Le complicanze croniche sono le stesse del DM I, sebbene abbiano diversa incidenza e prevalenza
- Diverse sono invece le complicanze acute, rappresentate in questo caso dal coma iperosmolare non chetotico
- Esso colpisce in genere persone defedate, con scarso controllo glicemico ed in condizioni di scarsa idratazione e compliance terapeutica (es. anziani soli nel periodo estivo)
- In tal caso, la poliuria osmotica determina una importante iperosmolarità accompagnata a deplezione di potassio, tuttavia l'insulina presente è sufficiente ad impedire la lipolisi e di conseguenza la chetoacidosi
- Si verificano comunque turbe di coscienza ad esordio insidioso, con una mortalità superiore a quella della chetoacidosi

## COMPLICANZE CRONICHE: PATOGENESI

- Sono principalmente dovute ai danni vascolari causati dalla iperglicemia cronica (glicazione non enzimatica delle proteine)
- Un ruolo importante è rivestito anche dalla via dei polioli (per neuropatia e cataratta)
- Schematicamente, le possiamo dividere in



Macrovascolari:  
-Poliarteriopatìa



Microvascolari:  
-Retinopatia  
- Neuropatia  
-Nefropatia



Miscellanea:  
- Piede diabetico

# COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE: MACROANGIOPATIA

Si tratta di fenomeni di **ATEROSCLEROSI** pluridistrettuale che differiscono dalla “classica” aterosclerosi per:

- ➡ **Incidenza maggiore e comparsa più precoce**
- ➡ **Più frequente interessamento dei vasi distali**
- ➡ **Maggiore tendenza alla multisegmentarietà**

I distretti maggiormente colpiti sono:

- **Cuore** (coronaropatia trivasale, IMA, aritmie)
- **Carotidi** (TIA, ictus)
- **Arterie arti inferiori** (claudicatio)
- **Aorta addominale** (aneurismi)

# COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE: RETINOPATIA

- E' una delle cause più importanti di cecità
- Possiamo distinguerne diverse forme cliniche:
  - ➡ **Non proliferante**, con emorragie, essudati e microaneurismi del microcircolo retinico
  - ➡ **Proliferante**, con formazione di neovasi (e quindi ulteriori possibili emorragie)
  - ➡ **Oftalmopatia avanzata**, con distacco di retina (da trazione o lacerazione), glaucoma neovascolare

Da notare che il DM favorisce anche l'insorgenza di **cataratta**  
(via dei polioli)

# COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE: NEFROPATIA

- E' la causa più importante di insufficienza renale assieme alle glomerulonefriti
- Evoluzione clinica:



# COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE: NEUROPATIA

- E' il risultato dei danni microvascolari ed osmotici (via dei polioli)
- Può colpire varie sedi anatomiche con diverse distribuzioni
- Clinicamente è importante distinguerne il tipo:

➡ **Sensitiva**, causa ipo/anestesia, parestesie, dolore

➡ **Motoria**, causa deficit di forza fino alla paralisi

➡ **Autonomica**, causa disturbi del SNA (apparato gastroenterico, urogenitale, riflessi barocettivi etc.)

➡ **Mista**

**La neuropatia può rendere silente l'ischemia miocardica!**



# COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE: IL PIEDE DIABETICO

- Insieme di lesioni anatomo-funzionali del piede (deformità osteoarticolari, anomalie della cute, ulcere, gangrene etc.) la cui insorgenza è favorita dal diabete
- Meccanismi patogenetici: macro- e microangiopatia, neuropatia, aumentata tendenza alle infezioni e scarsa guarigione delle ferite
- E' frequentemente causa di amputazione chirurgica, quindi è fondamentale la prevenzione (**mai camminare scalzi, corretta igiene, non tenere i piedi umidi**) e la sua precoce identificazione (**iposfigmia dei polsi, scalino termico, tegumenti distrofici**)



# IPOGLICEMIE

# IPOGLICEMIE

- Frequenti nel diabetico in trattamento insulinico, possono comunque verificarsi anche in altri soggetti
- Sintomi principali:
  - ➡ **TREMORI**
  - ➡ **TACHICARDIA**
  - ➡ **SUDORAZIONE ALGIDA**
  - ➡ **SENSO DI FAME**
  - ➡ **ALTERAZIONI DEL VISUS**
  - ➡ **ALTERAZIONI DEL SENSORIO  
(FINO AL COMA)**

# CAUSE PIU' IMPORTANTI DI IPOGLICEMIA

**Da aumentato consumo glicidico**



- Tp con insulina e sulfaniluree
- Dumping syndrome

**Da ridotta produzione glicidica**



- Insufficienza epatica grave
- Intossicazione da alcool
- Insufficienza surrenalica