

**CORSO di LAUREA in
SCIENZE BIOLOGICHE**

**BIOLOGIA DEI MECCANISMI
ENDOCRINI**

ENDOCRINOLOGIA

Sede degli esami: Settore 1E2, Arcispedale S. Anna, Via Aldo Moro 8,
Cona, Ferrara

Modalità d'esame: orale

Date appelli d'esame:

Appelli pubblicati sul sito Web di Ateneo

Docente: Prof. Maria Chiara Zatelli

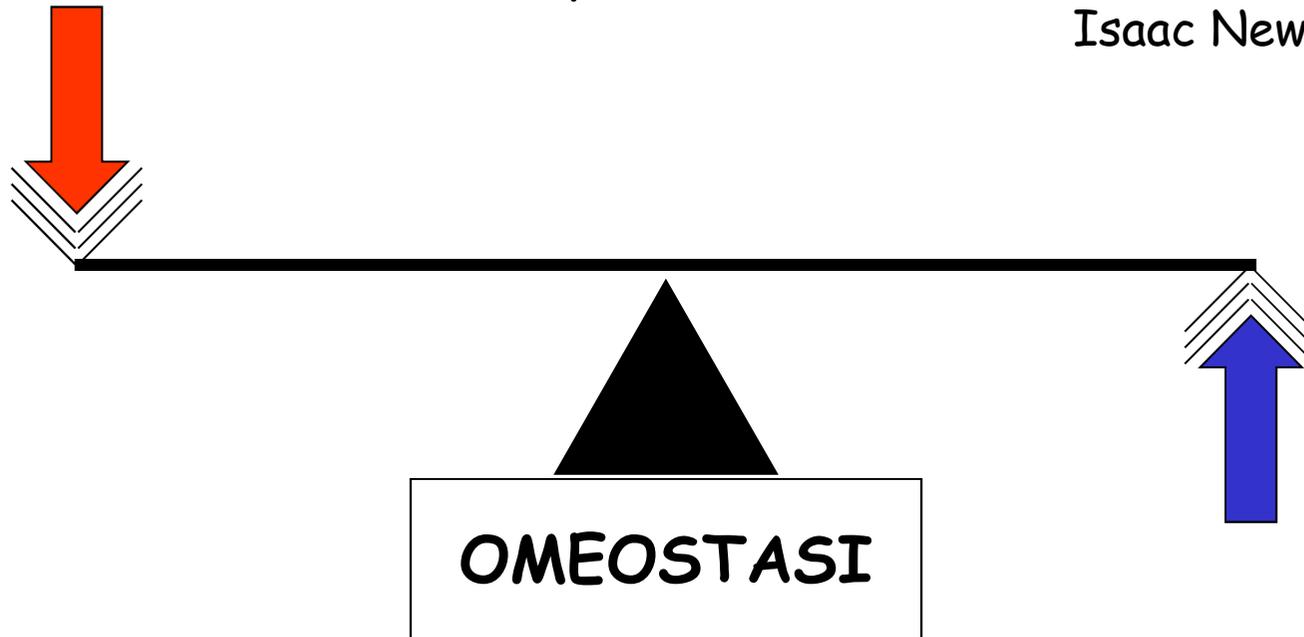
0532 239618

ztlmch@unife.it

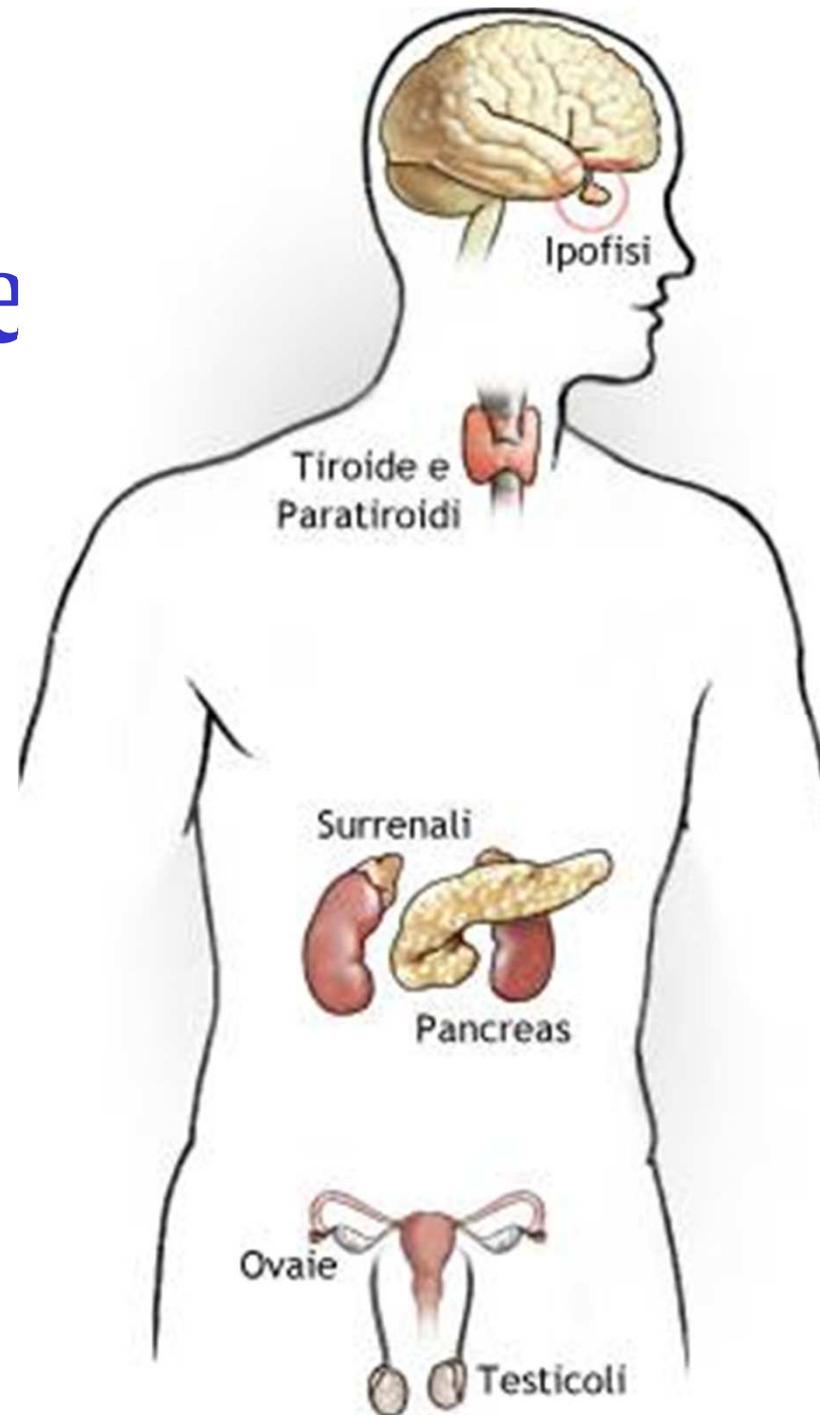
III° PRINCIPIO DELLA DINAMICA

"Ad ogni **azione** segue una **reazione** uguale e contraria che tende a riportare il sistema in equilibrio"

Isaac Newton



Le ghiandole endocrine



Che cosa è l'endocrinologia?

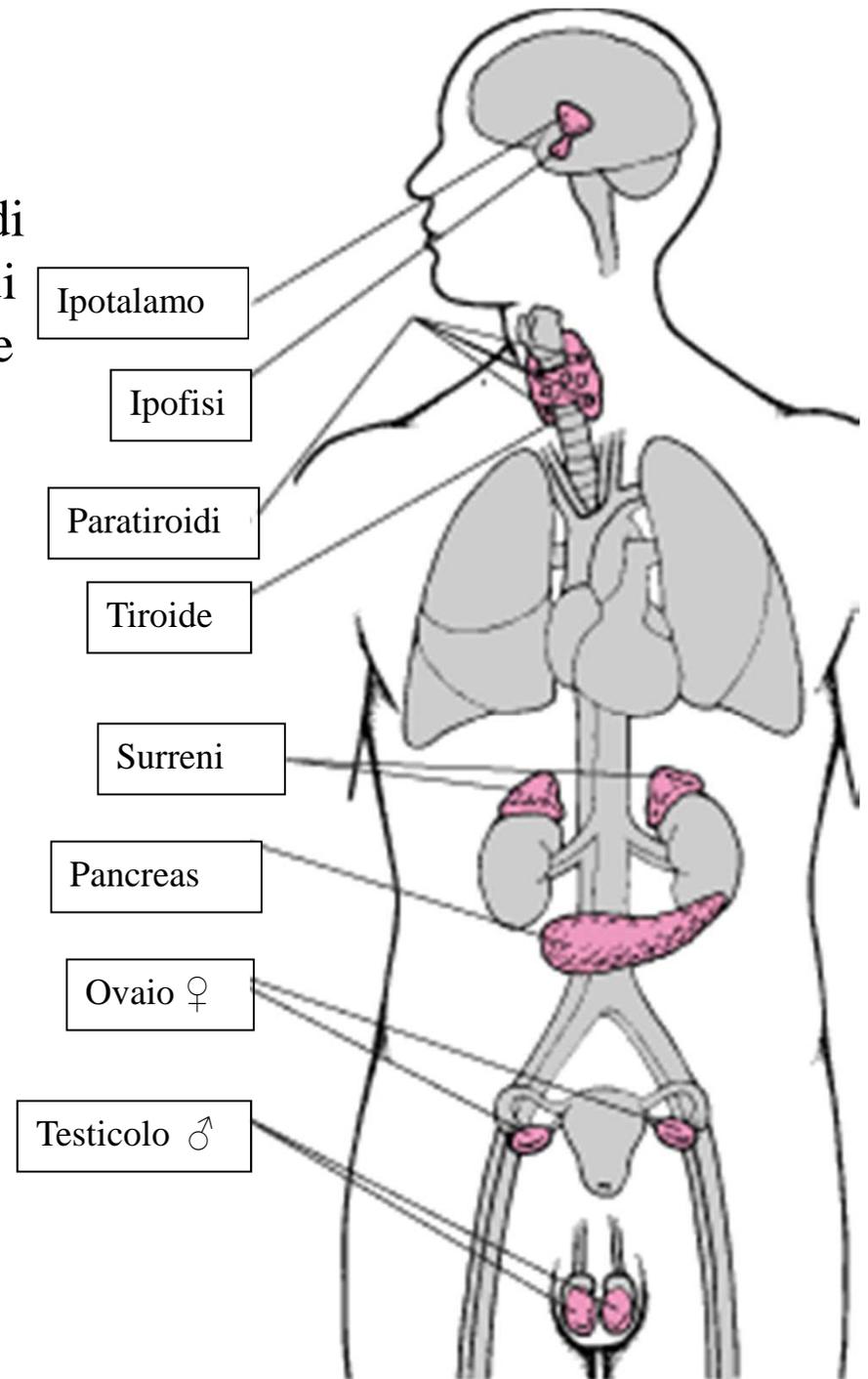
- ▶ Ενδο χρινο λογος= Scienza della secrezione endogena
- ▶ Ormone= Ορμαο Scorrere
- ▶ Ghiandole endocrine
- ▶ Secrezione endocrina
- ▶ Ghiandole esocrine
- ▶ Secrezione esocrina
- ▶ Secrezione paracrina, autocrina

SISTEMA ENDOCRINO

Il sistema endocrino è formato da un gruppo di organi, denominati ghiandole endocrine, la cui funzione principale è la secrezione di sostanze ormonali.

Gli ormoni sono sostanze endogene che funzionano come messaggeri, coordinando le diverse attività dell'organismo

L'IPOTALAMO, regione mediana del Sistema Nervoso Centrale, è il centro coordinatore delle attività del sistema endocrino. Produce fattori di rilascio e di inibizione della secrezione delle tropine ipofisarie (CRH, TRH, GHRH, somatostatina, GnRH).



L'IPOFISI, ghiandola endocrina posta all'interno della sella turcica dell'osso sfenoide, è composta da una porzione epiteliale, l'adenoipofisi deputata alla secrezione delle tropine ipofisarie, ed una nervosa, la neuroipofisi deputata alla secrezione di vasopressina

Le TROPINE IPOFISARIE sono ormoni deputati al controllo delle ghiandole endocrine, delle quali regolano trofismo e funzione secretoria.

ACTH: ormone corticotropo → surreni → cortisolo, steroidi surrenalici

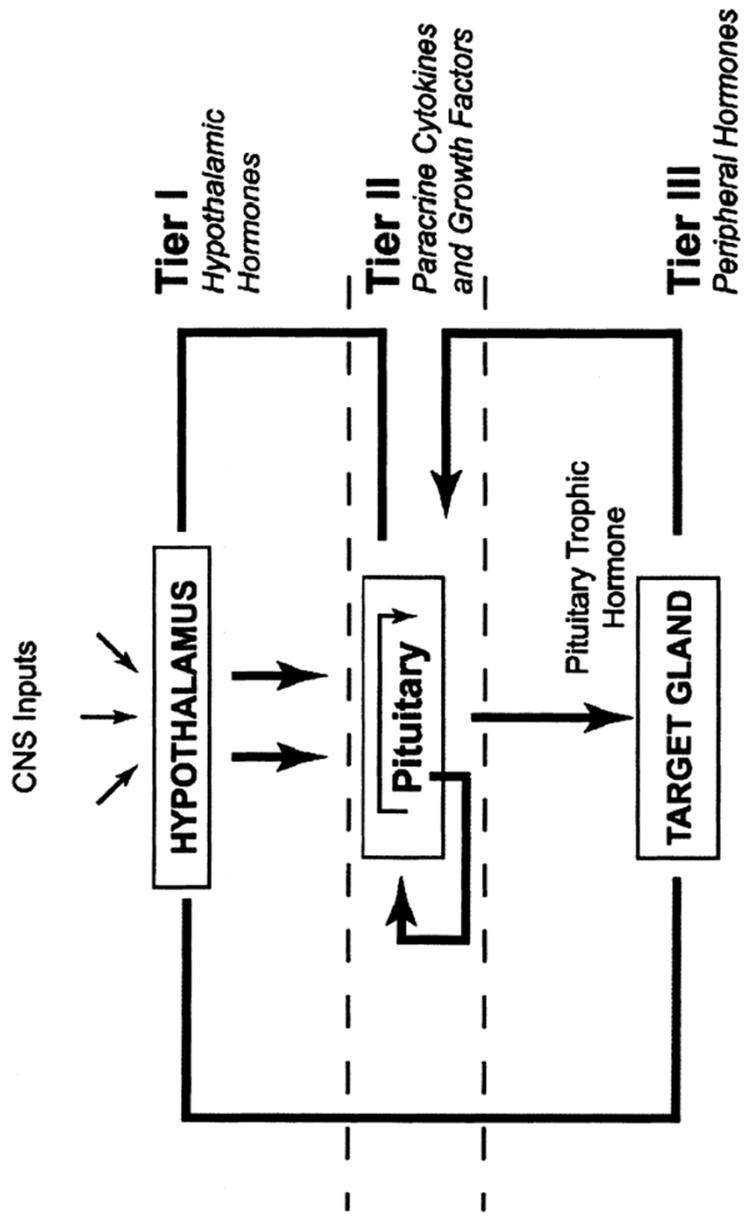
TSH: ormone tirotropo → tiroide → ormoni tiroidei

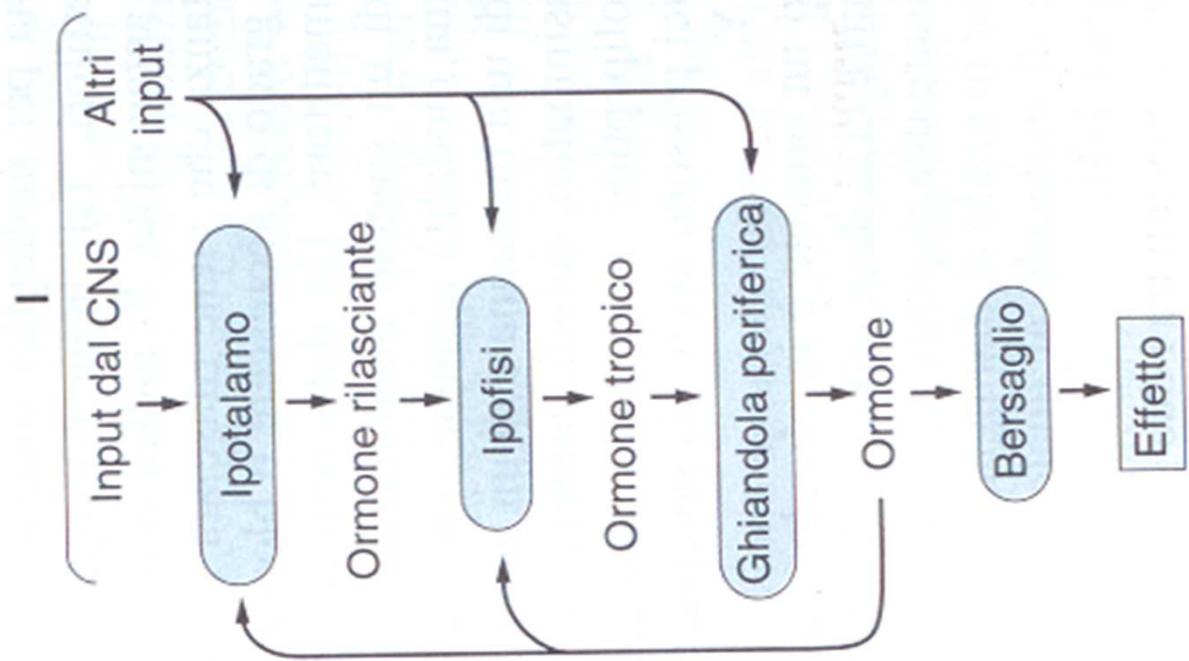
GH: ormone somatotropo → IGF-1 → organi e tessuti

PROLATTINA: ormone lattotropo → ghiandola mammaria ed altri tessuti

LH: ormone luteotropo → gonadi → ormoni sessuali

FSH: ormone follicolo-stimolante → gonadi → ormoni sessuali

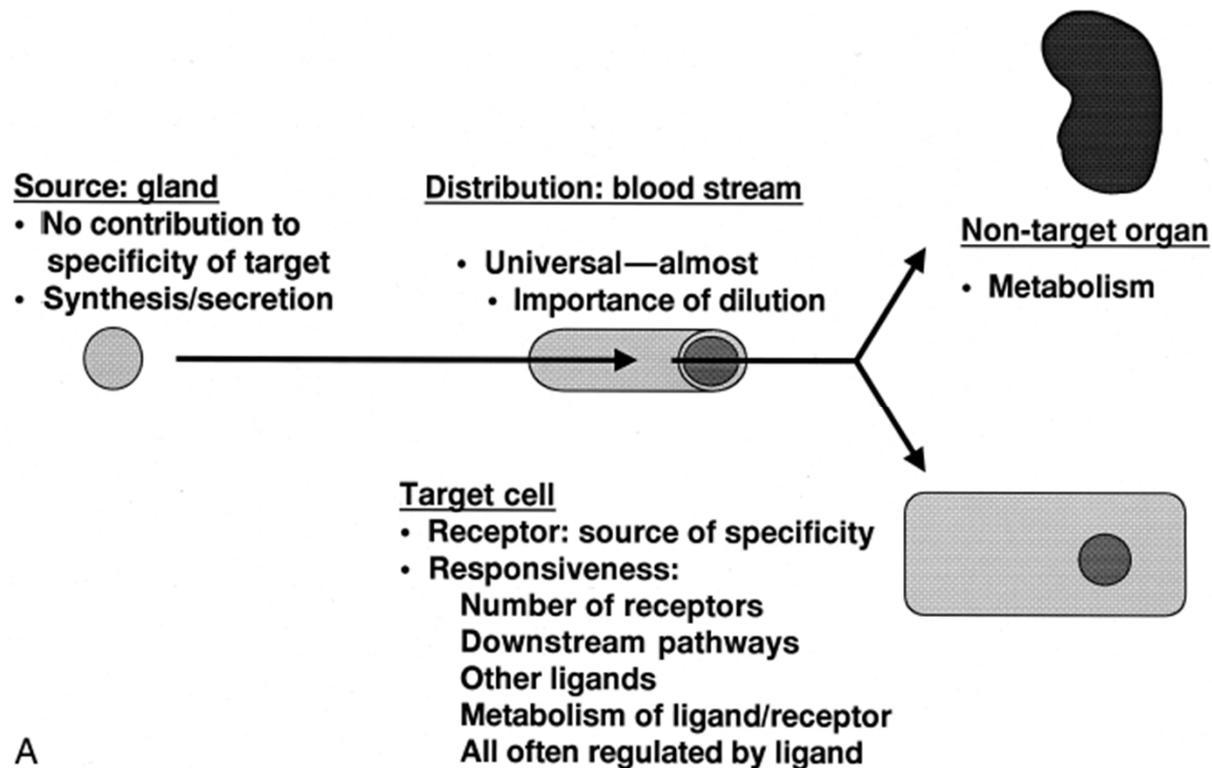




MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ORMONI

Le funzioni biologiche degli ormoni si svolgono con tre diversi meccanismi:

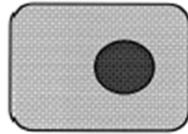
Endocrino = l'ormone prodotto a livello della ghiandola endocrina raggiunge il tessuto bersaglio tramite il torrente circolatorio



Paracrino = l'ormone prodotto a livello della ghiandola endocrina raggiunge il tessuto bersaglio tramite il liquido extra-cellulare

Source: adjacent cell

- Major determinant of target
- Synthesis/secretion



Distribution: matrix

- Diffusion distance
- Binding proteins: BMP, IGF
- Proteases
- Matrix components

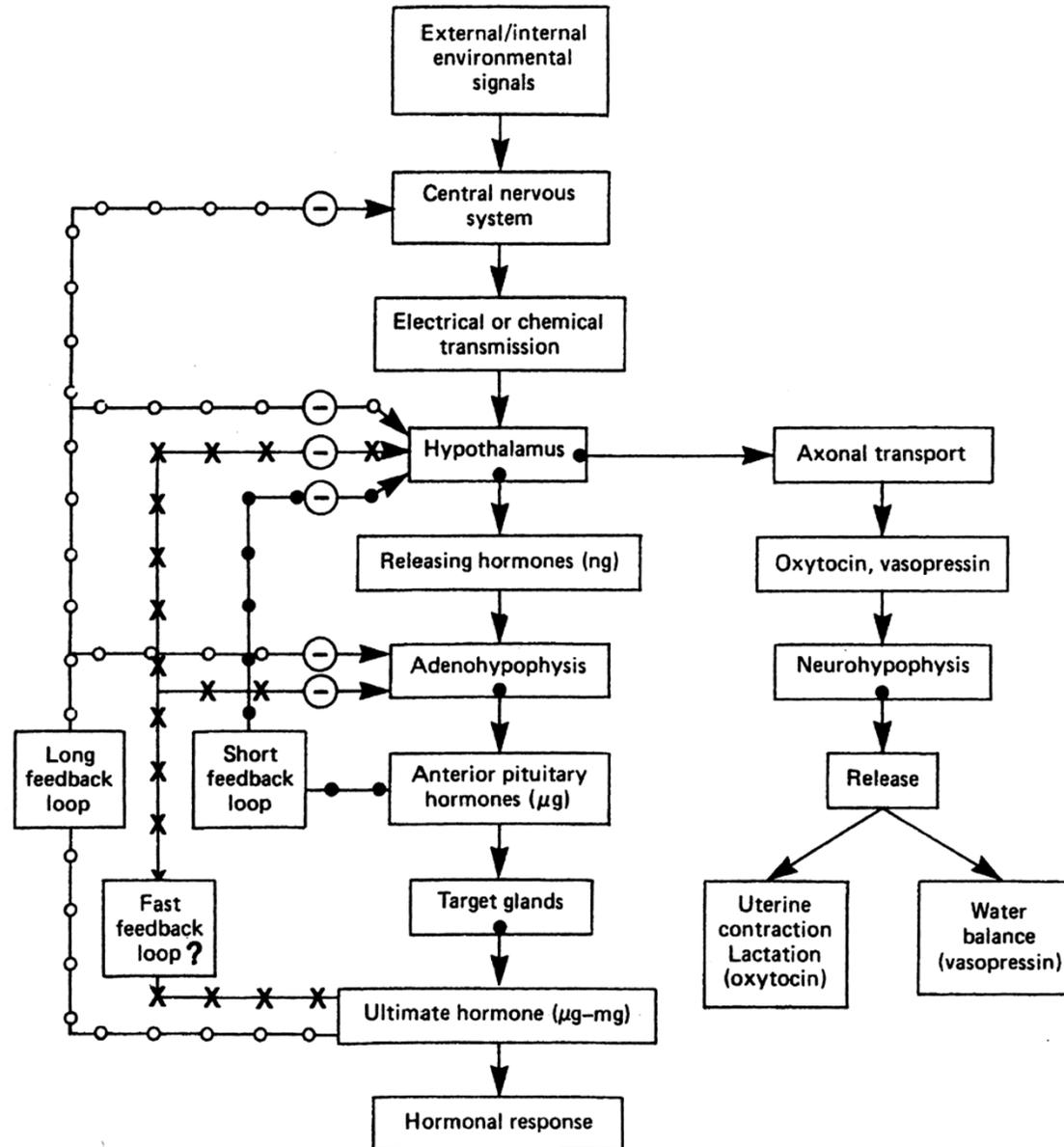
Target cell

- Receptor:
 - Specificity and sensitivity
 - Diffusion barrier
 - Determinant of gradient
- Induced inhibitory pathways, ligands, and binding proteins

B

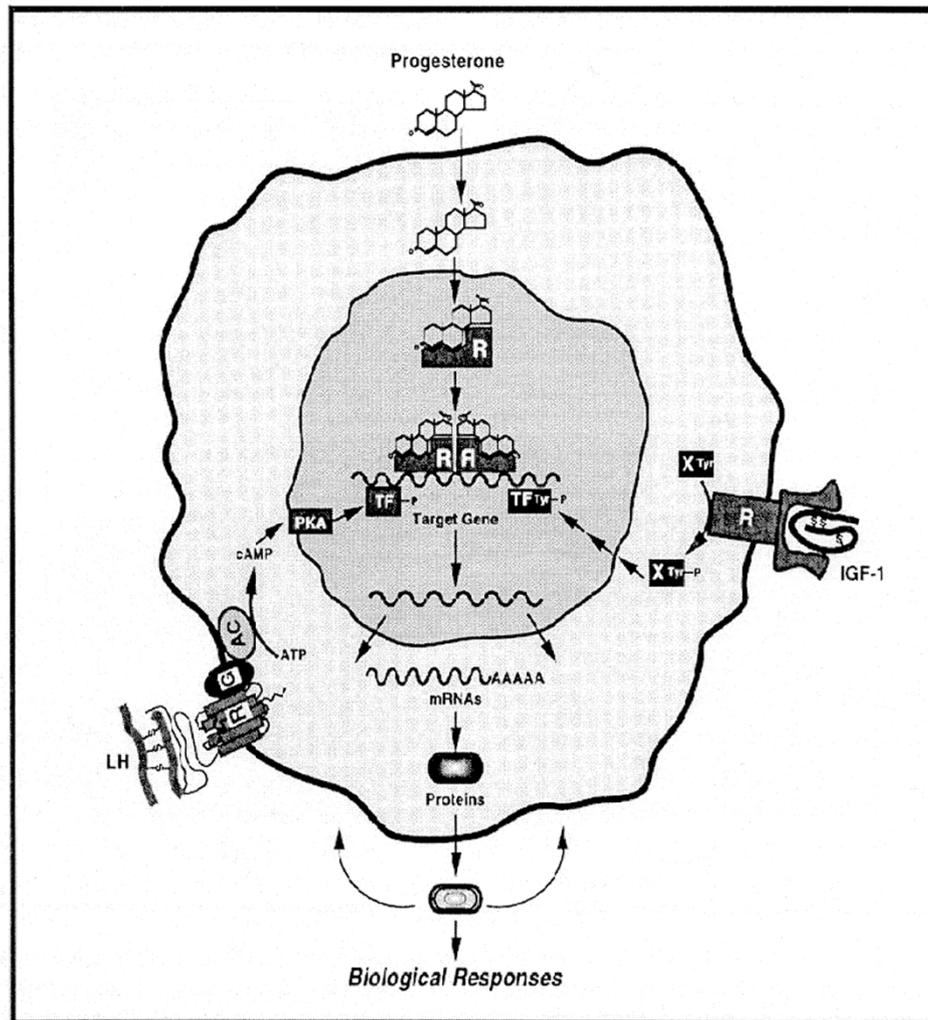
Autocrino = l'ormone prodotto a livello della ghiandola endocrina ha effetto sulle stesse cellule che l'hanno prodotto

ORGANIZZAZIONE GERARCHICA DEL SISTEMA ENDOCRINO



RICEZIONE E CONVERSIONE DEI MESSAGGI

Ogni cellula inserita in un determinato ambiente è al centro di numerosi *segnali informativi chimici* di natura assai diversa. La possibilità di ricezione di questi segnali e della loro conversione all'interno della cellula in messaggi ulteriori è condizionata dalla presenza di specifici **recettori**.



RECETTORI DI MEMBRANA

costituiti da una porzione extracellulare in grado di interagire stericamente con uno specifico messaggio, una porzione transmembrana ed una porzione intracellulare in grado di rilasciare opportuni messaggi.

Riconoscimento del segnale
da parte della porzione extracellulare



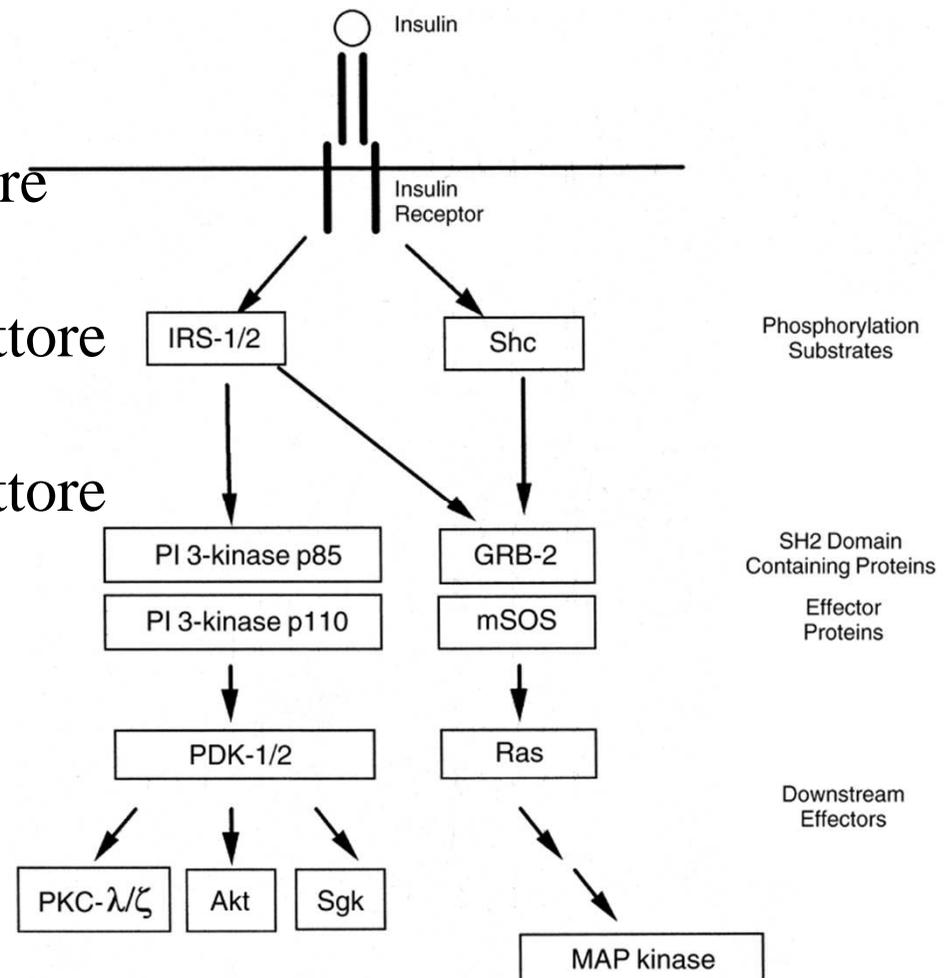
legame specifico tra segnale e recettore



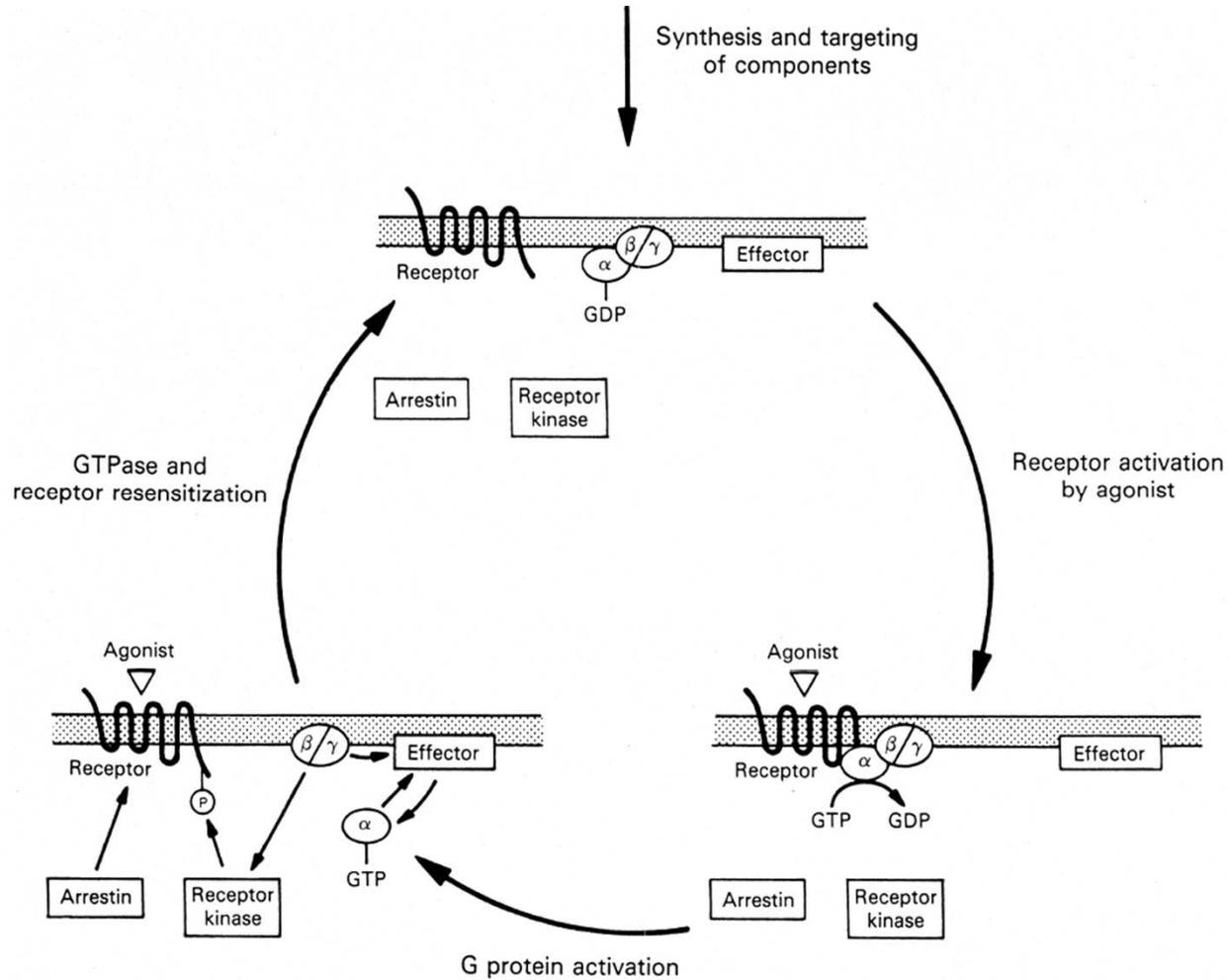
modifica conformazionale del recettore

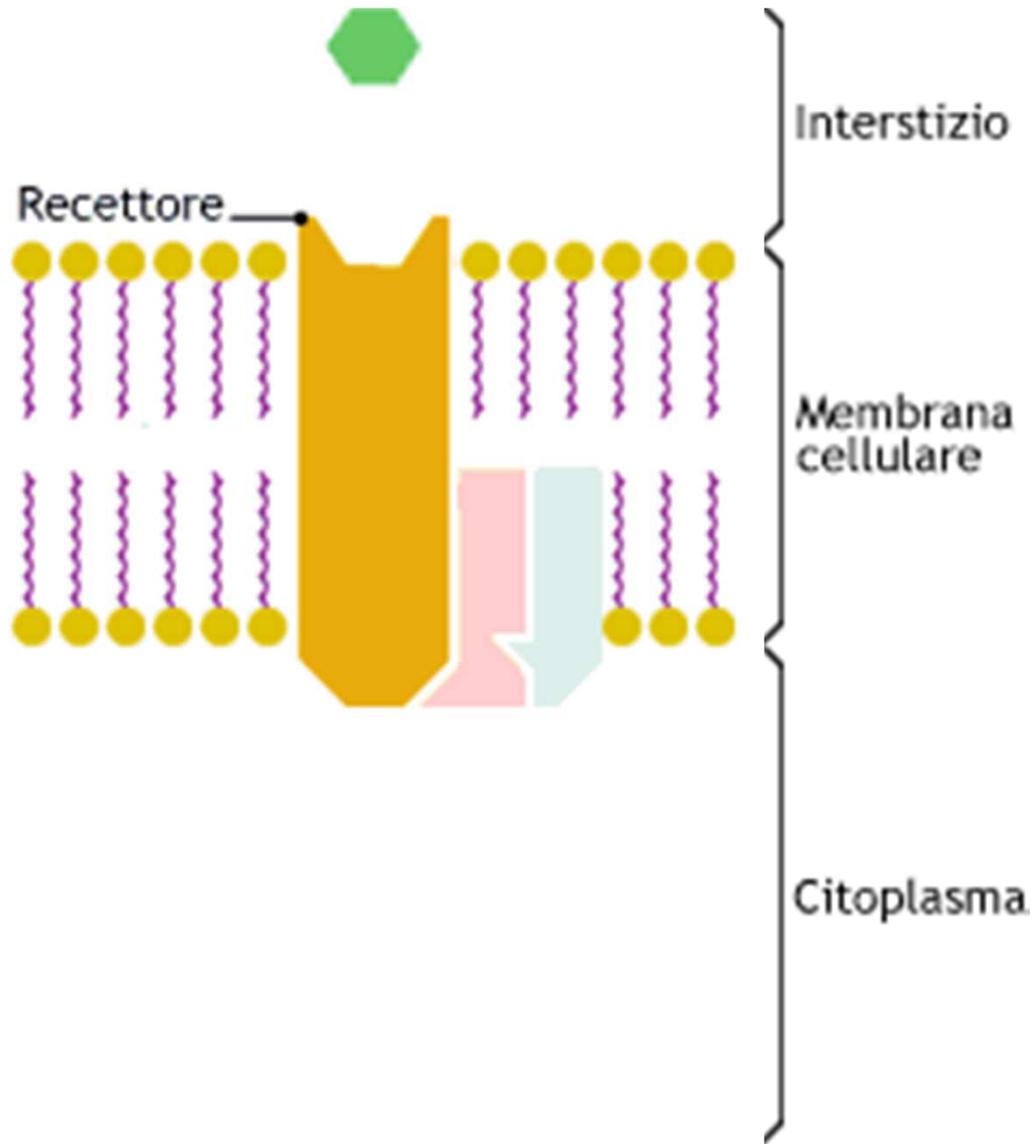


generazione di secondi messaggeri
nell'ambiente intracellulare



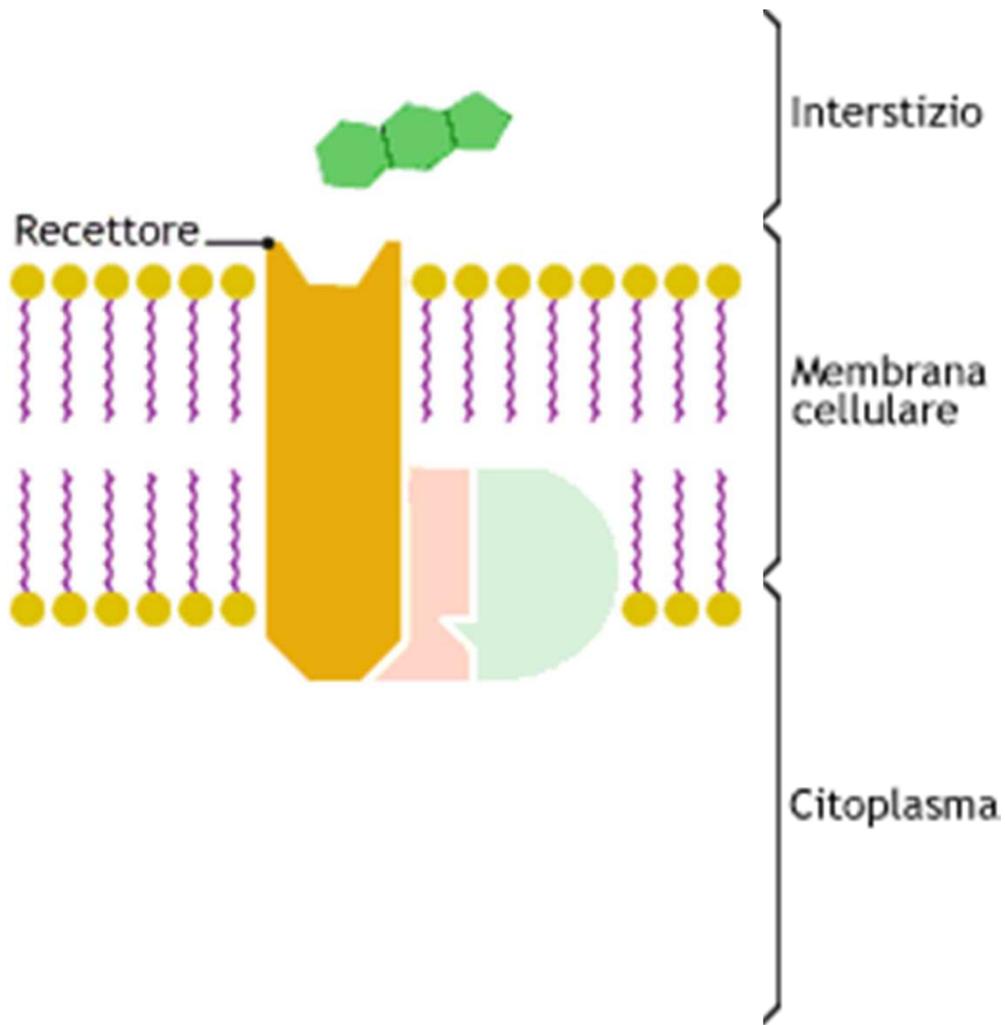
Recettori associati a proteine G [recettori per GHRH, TSH, catecolamine, glucagone, ADH (ormone antidiuretico), somatostatina].





Meccanismo mediato da cAMP

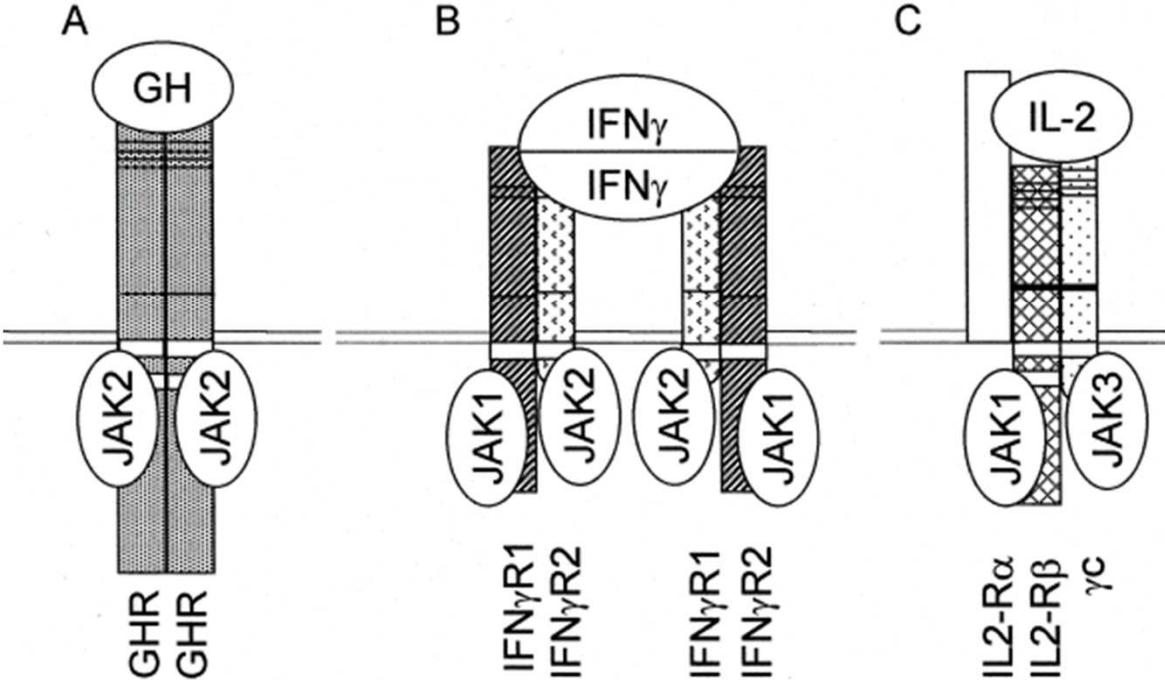
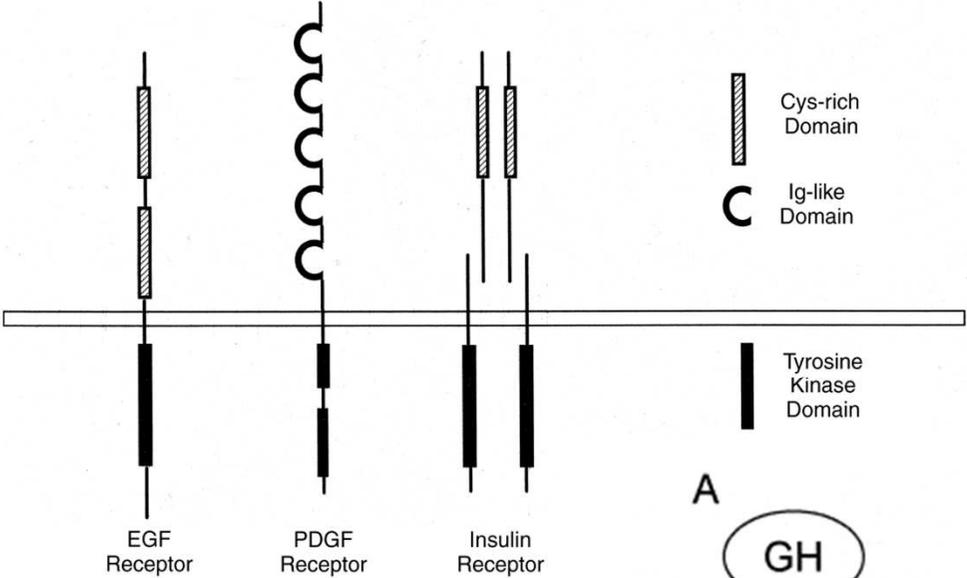
L'ormone non supera la membrana cellulare, ma si lega ad un recettore esterno, sulla superficie della membrana stessa. Il recettore, dopo essersi legato all'ormone, trasmette il segnale ad una *proteina G* adiacente la quale attiva l'enzima adenilciclastasi che scinde l'ATP in *cAMP* (*adenosiltrifosfato*) che funziona come "*secondo messaggero*" all'interno della cellula. L'enzima Proteinchinasi A porta alla *fosforilazione* della proteina bersaglio. Le proteine fosforilate modificano il loro funzionamento dando luogo al processo che l'ormone, "messaggero chimico", voleva attivare



Meccanismo mediato da IP3/DAG

Anche in questo caso l'ormone si lega ad un recettore all'esterno della membrana cellulare, accoppiato con una proteina G che attiva un processo enzimatico. In questo caso si tratta dell'enzima *fosfolipasi C* che può scindere i fosfolipidi che compongono la membrana cellulare nei suoi componenti idrosolubili (IP3) e liposolubili (DAG) che divengono secondi messaggeri dell'ormone. L'IP3 mobilizza calcio del reticolo endoplasmatico, mentre il DAG, analogamente al cAMP, attiva enzimi che fosforilano le proteine.

Recettori tirosin-chinasici [insulina, GH, RET]

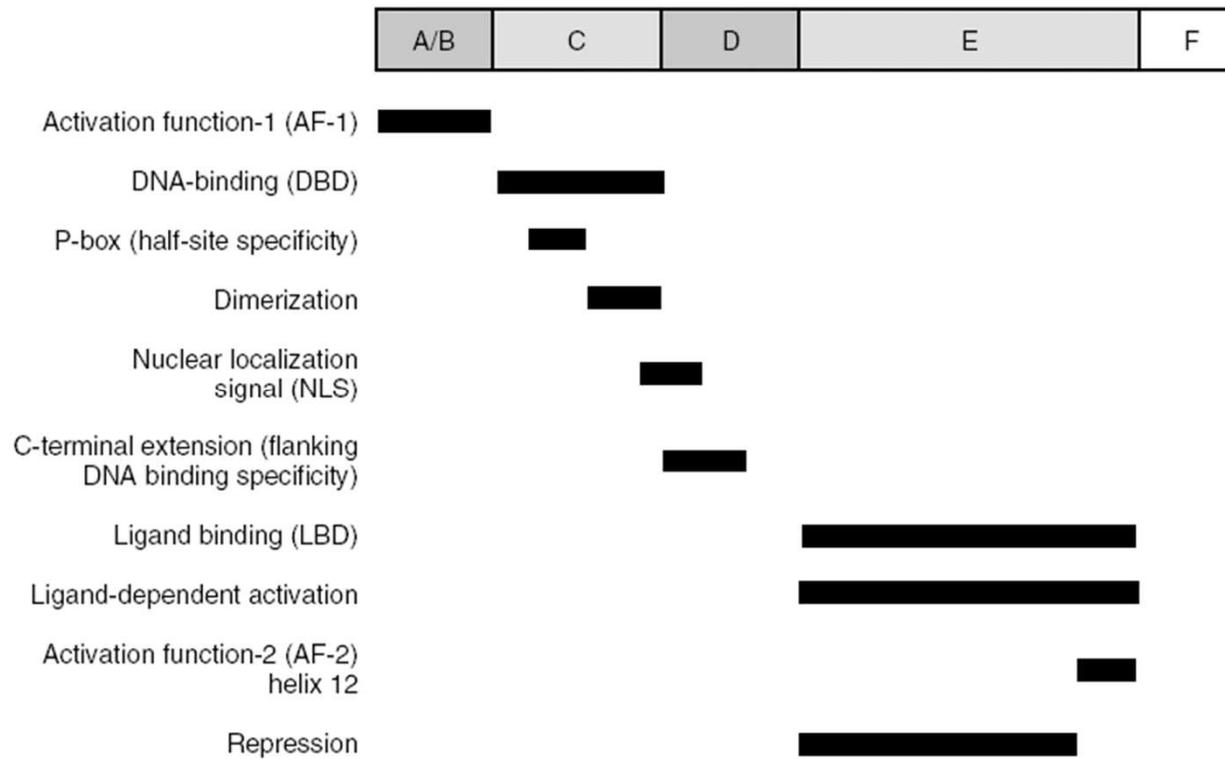


RECETTORI CITOPLASMATICI E/O NUCLEARI

I recettori nucleari comprendono una famiglia di fattori di trascrizione che regolano l'espressione genica in modo ligando-dipendente. I membri della superfamiglia dei recettori nucleari comprendono i recettori per gli ormoni steroidei (estrogeni, glucocorticoidi, androgeni, mineralcorticoidi), recettori per ligandi non steroidei (ormoni tiroidei, acido retinoico) e recettori che legano vari prodotti del metabolismo lipidico (acidi grassi, prostaglandine). Vi sono poi i recettori i cui ligandi ancora non sono noti, i cosiddetti "recettori orfani", verosimilmente riconosciuti da ligandi di basso peso molecolare.

I recettori nucleari, a parte qualche eccezione, possiedono una struttura comune:

- un dominio carbossi-terminale di interazione con il ligando (ligand binding domain, LBD)
- un dominio di interazione con il DNA (DNA binding domain)
- un dominio amino-terminale funzionale estremamente variabile



Riconoscimento del segnale da parte del dominio LBD



modifica conformazionale del recettore



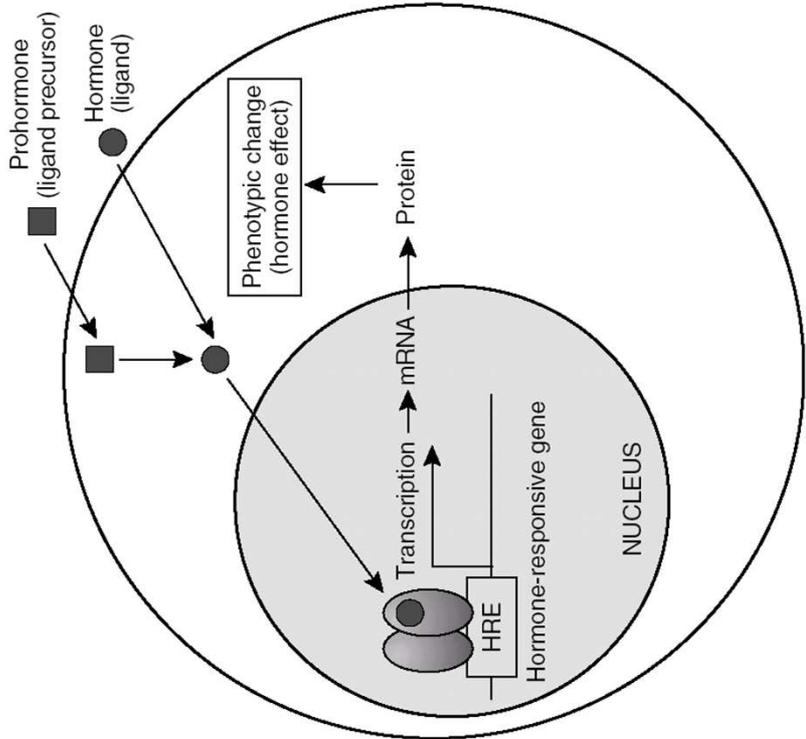
dimerizzazione

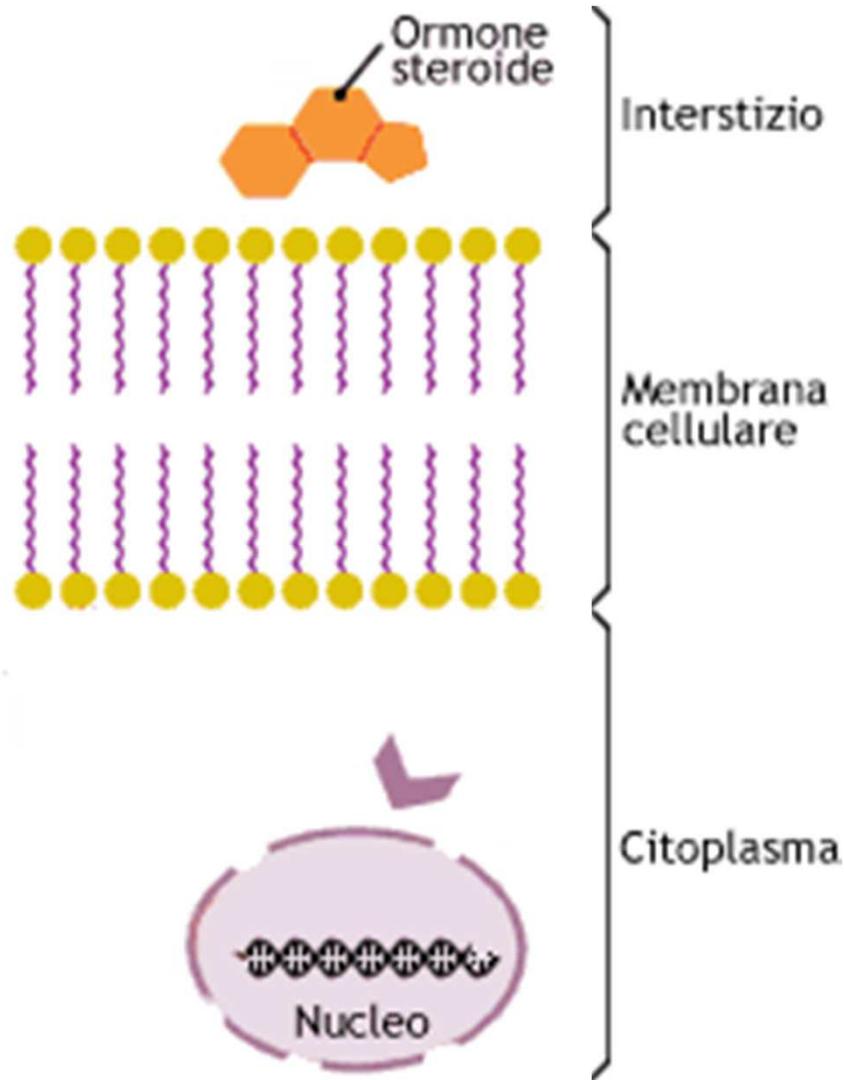


interazione con i response elements del DNA



modifica della trascrizione genica (attivazione/repressione)





Aumento della biosintesi proteica

I due meccanismi descritti attivano delle proteine, modificando l'attività delle cellule, ma non hanno effetti sulla crescita cellulare o sulla sintesi o demolizione di proteine in essa contenute.

Gli ormoni steroidei penetrano nella membrana cellulare e si legano a un recettore presente nel citoplasma e, insieme a questo, penetrano nel nucleo della cellula. Qui possono provocare la sintesi di nuovo mRNA.

PATOLOGIE ENDOCRINE

Le patologie endocrine possono essere raggruppate in quattro grandi categorie :

produzione ormonale eccessiva

produzione ormonale deficitaria

alterata risposta tissutale agli ormoni

neoplasie delle ghiandole endocrine

Patologia generale del sistema endocrino

Sindromi da eccesso ormonale

Iperfunzione primaria

Iperfunzione secondaria e terziaria

Produzione ectopica di ormoni

Difetti della biosintesi ormonale

Alterazioni del metabolismo ormonale

Ipersensibilità periferica

Malattie autoimmuni

Leakage ormonale

iatrogene e *factitiae*

Sindromi da deficit ormonale

Ipofunzione primaria

Ipofunzione secondaria e terziaria

Difetti della biosintesi ormonale

Alterazione del metabolismo ormonale

Diminuita responsività periferica

Riduzione dell'attività biologica

Malattie autoimmuni

iatrogene

L'IPOFISI, ghiandola endocrina posta all'interno della sella turcica dell'osso sfenoide, è composta da una porzione epiteliale, l'adenipofisi deputata alla secrezione delle tropine ipofisarie, ed una nervosa, la neuroipofisi deputata alla secrezione di vasopressina

Le TROPINE IPOFISARIE sono ormoni deputati al controllo delle ghiandole endocrine, delle quali regolano trofismo e funzione secretoria.

ACTH: ormone corticotropo → surreni → cortisolo, steroidi surrenalici

TSH: ormone tirotropo → tiroide → ormoni tiroidei

GH: ormone somatotropo → IGF-1 → organi e tessuti

PROLATTINA: ormone lattotropo → ghiandola mammaria ed altri tessuti

LH: ormone luteotropo → gonadi → ormoni sessuali

FSH: ormone follicolo-stimolante → gonadi → ormoni sessuali

“Facoltà di mantenere, per autoregolazione, il proprio stato di equilibrio interno malgrado i cambiamenti che intervengono nell'ambiente esterno.”

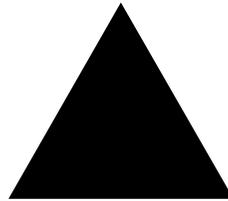
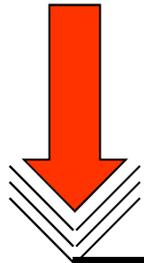
I meccanismi regolatori dell'omeostasi sono di natura chimica, fisica, enzimatica, nervosa e ormonale”

Enciclopedia Internazionale Curcio Grolier

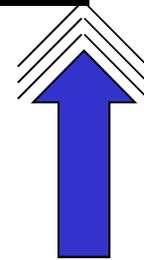
OMEOSTASI

Richieste energetiche

azione

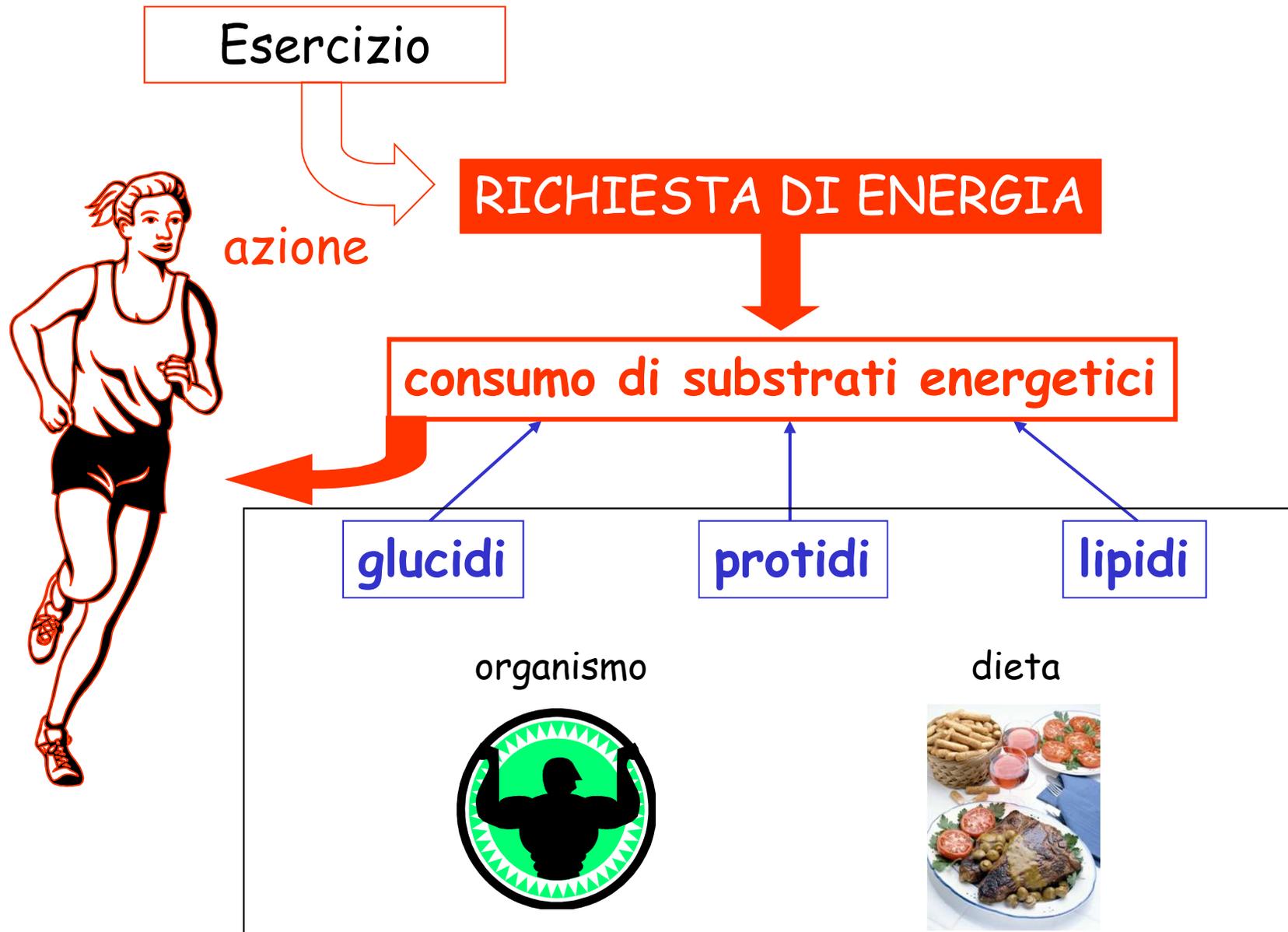


OMEOSTASI



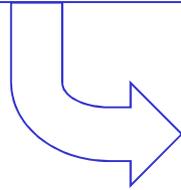
reazione

Risposta dell'organismo





Risposta dell'organismo



RISPOSTE ADATTATIVE



FASE "AUTONOMICA"

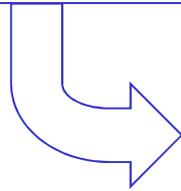
attivazione del sistema simpato-adrenergico
correlata all'intensità dello stimolo



FASE "METABOLICA"

attivazione del sistema endocrino
spesso correlata all'intensità dello stimolo

Risposta dell'organismo



RISPOSTE ADATTATIVE



FASE "AUTONOMICA"

attivazione del sistema simpato-adrenergico

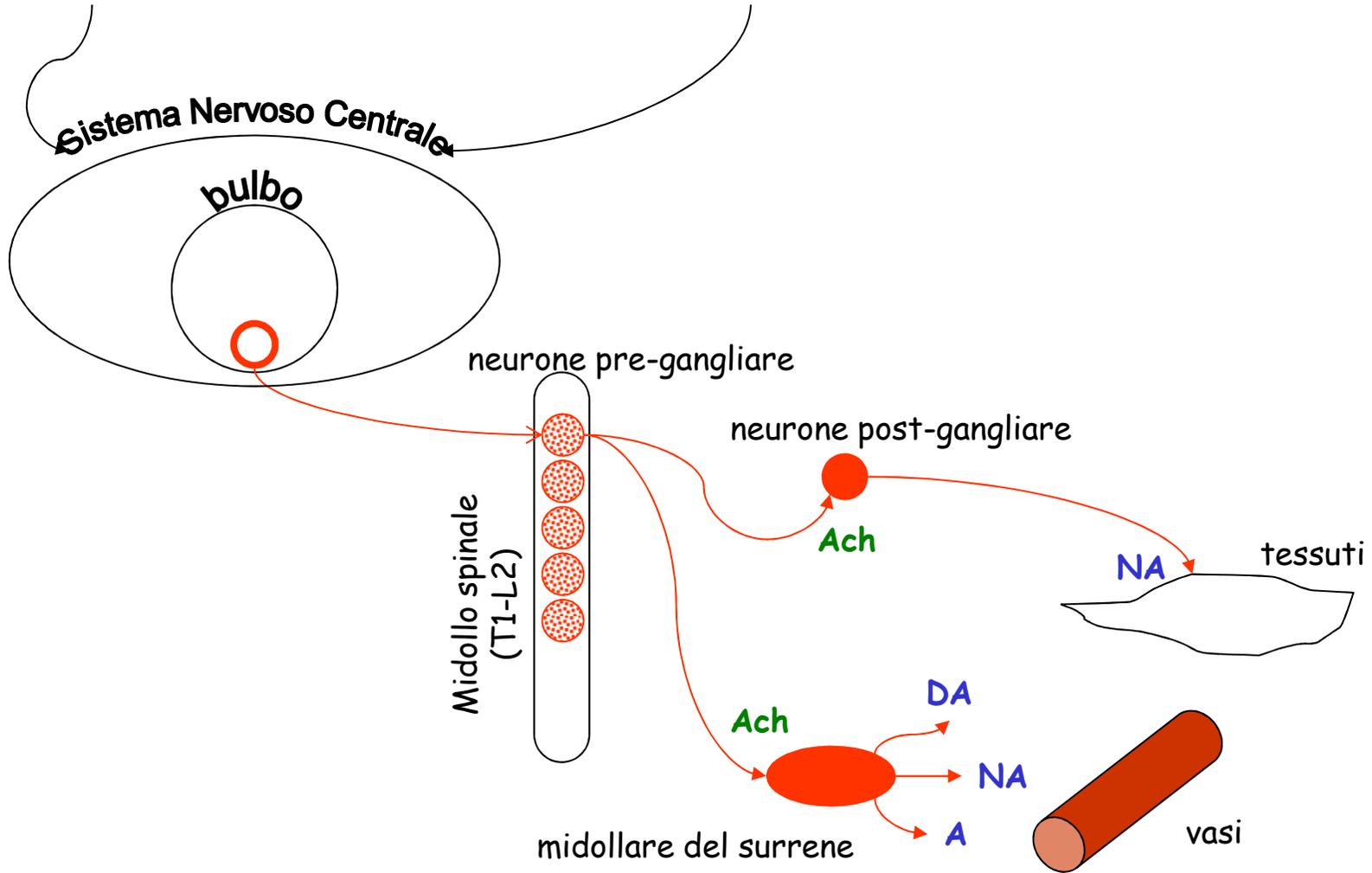
SISTEMA SIMPATO-ADRENERGICO:

- ✓ parte del sistema nervoso autonomo responsabile dell'omeostasi di molte funzioni vitali
- ✓ risponde molto rapidamente agli "stressor"
- ✓ è integrato con il sistema endocrino
- ✓ agisce liberando catecolamine da terminazioni nervose midollare del surrene

SISTEMA SIMPATO-ADRENERGICO

centri superiori
(ipotalamo, corteccia)

afferenze periferiche
(baro-, termo-, chemo-, algocettori)



ATTIVAZIONE ADRENERGICA

"fight & flight"

↑ NA →

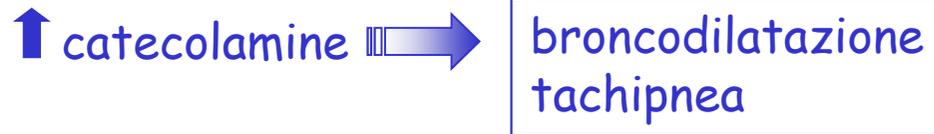
↑ gittata cardiaca
↑ resistenze periferiche totali
↑ pressione arteriosa
↑ flusso coronarico

↑ A →

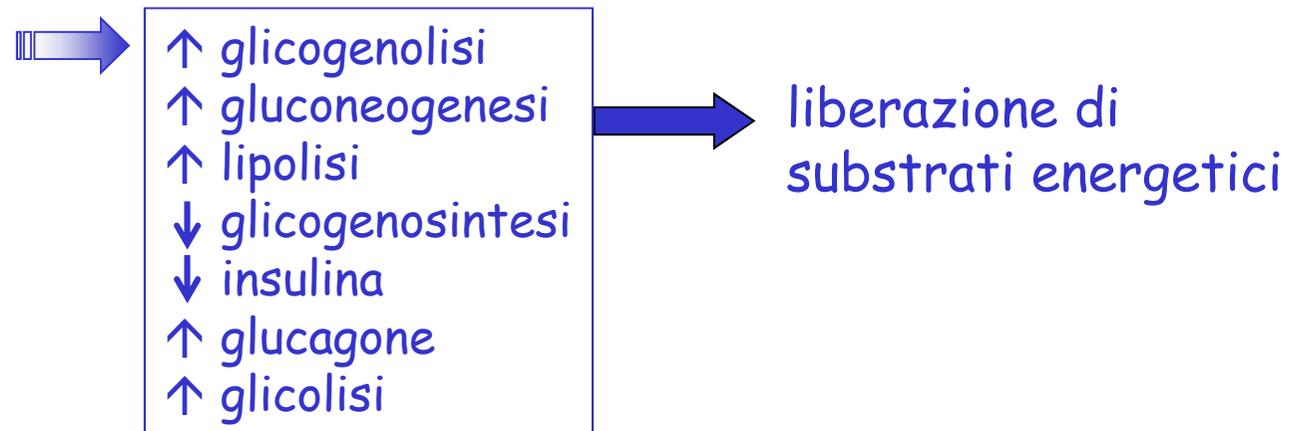
↑ gittata cardiaca
↑ pressione arteriosa sistolica
↓ pressione arteriosa diastolica
↑ flusso ematico muscolare
↑ flusso ematico renale e cutaneo

ATTIVAZIONE ADRENERGICA

"fight & flight"



effetti metabolici



ATTIVAZIONE ADRENERGICA



- facilitare l'utilizzo dei substrati energetici muscolari
- permettere l'utilizzo dei substrati energetici
- rimuovere i cataboliti
- mantenere l'apporto energetico ad organi vitali
- facilitare la ricostituzione delle riserve energetiche

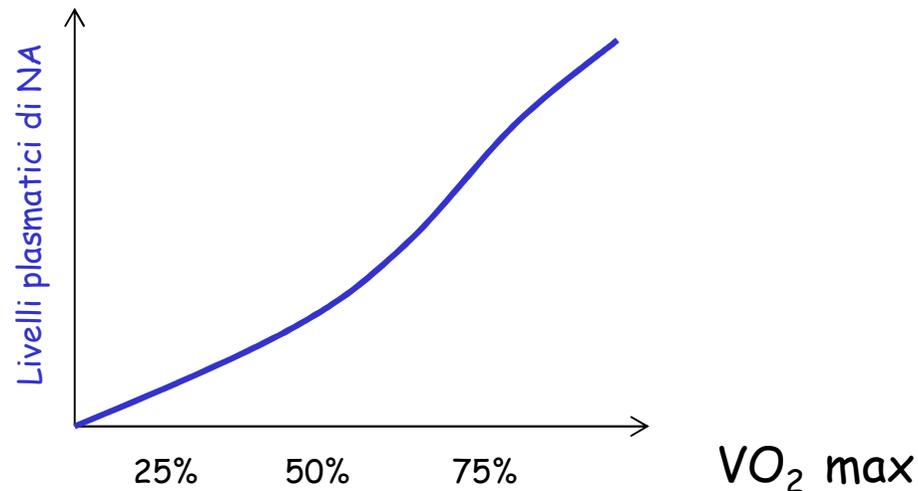
ATTIVAZIONE ADRENERGICA



proporzionale all'intensità dell'esercizio fisico

I livelli di NA sono correlati al consumo di O_2 in modo NON lineare

↑↑ NA per carichi di lavoro > 70-75% del VO_2 max



ATTIVAZIONE ADRENERGICA

ESERCIZIO MUSCOLARE DINAMICO

↑↑ NA Proporzionale all'intensità dell'esercizio
↑↑ A fino al 60% del VO_2 max

↓
→ Attivazione simpatica generalizzata

ESERCIZIO MUSCOLARE STATICO

↑↑ A → ↑ PA e ↑ FC
↑ NA

ATTIVAZIONE ADRENERGICA

È influenzata da

DURATA dell' ESERCIZIO

ALLENAMENTO

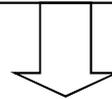
DIGIUNO

TEMPERATURA



bassa T

↑ sensibilità del sistema



↑ liberazione di catecolamine

ATTIVAZIONE ADRENERGICA

È influenzata da

DURATA dell' ESERCIZIO

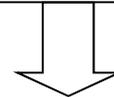
ALLENAMENTO

DIGIUNO

TEMPERATURA



↓ glicemia
facilità alla chetosi



↑ liberazione di catecolamine

ATTIVAZIONE ADRENERGICA

È influenzata da

DURATA dell' ESERCIZIO

ALLENAMENTO

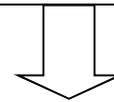


migliora le prestazioni

DIGIUNO

TEMPERATURA

↑ up-take muscolare FFA
↑ VO₂ max
↓ PA e FC durante lo sforzo



↓ liberazione di NA

ATTIVAZIONE ADRENERGICA

È influenzata da

DURATA dell' ESERCIZIO → effetti metabolici

ALLENAMENTO

DIGIUNO

TEMPERATURA

ATTIVAZIONE ADRENERGICA

effetti metabolici

↑ glicogenolisi
↑ gluconeogenesi
↑ lipolisi
↓ glicogenosintesi
↓ insulina
↑ glucagone
↑ glicolisi



liberazione di
substrati energetici

glucosio
FFA

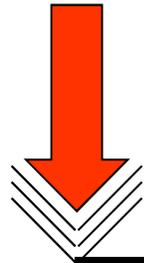
glucosio

60 - 75 mg/dl
(digiuno)

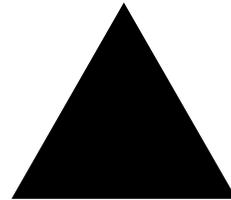


130 - 150 mg/dl
(fase post-prandiale)

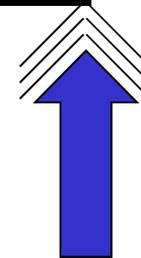
insulina



glicemia

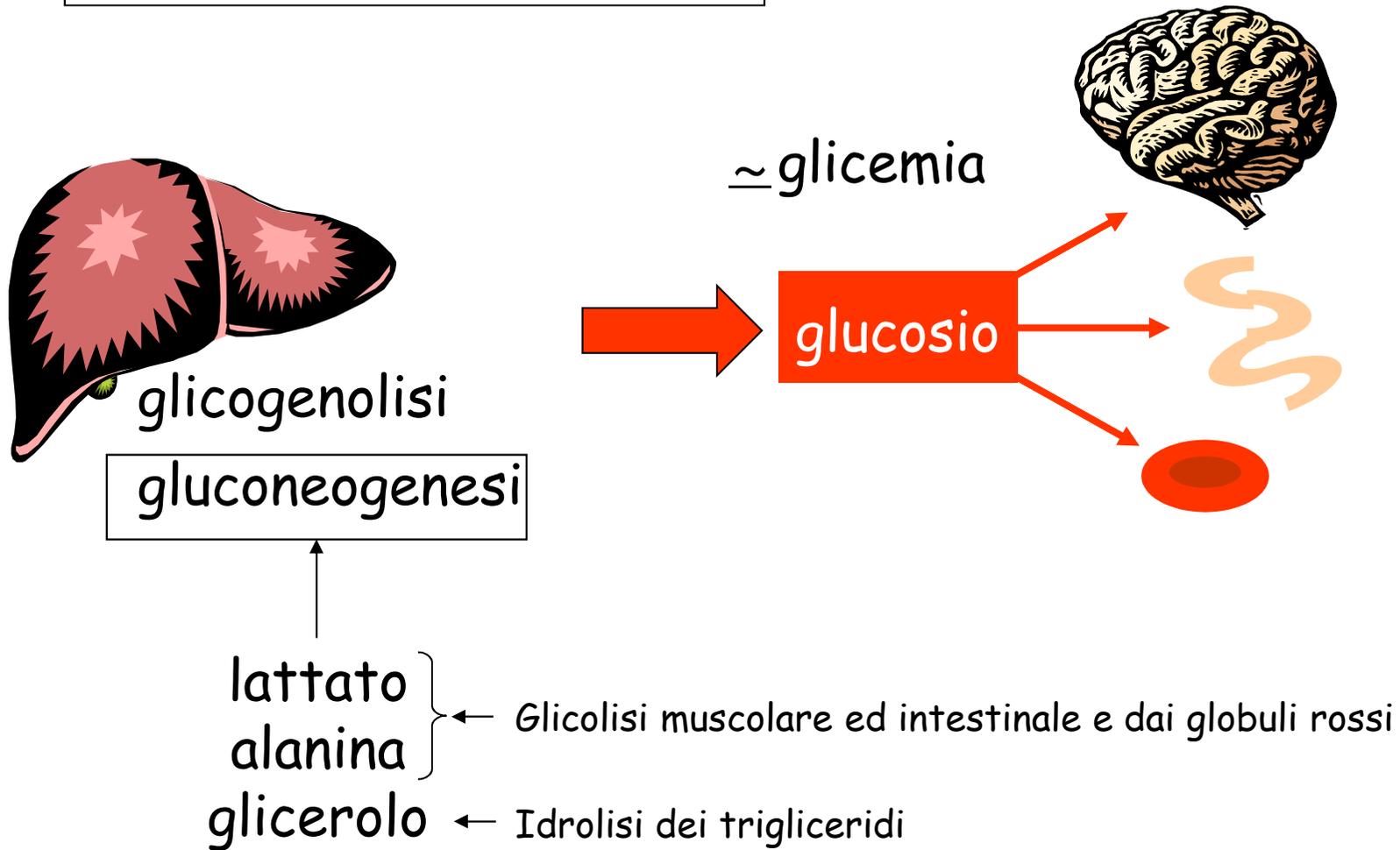


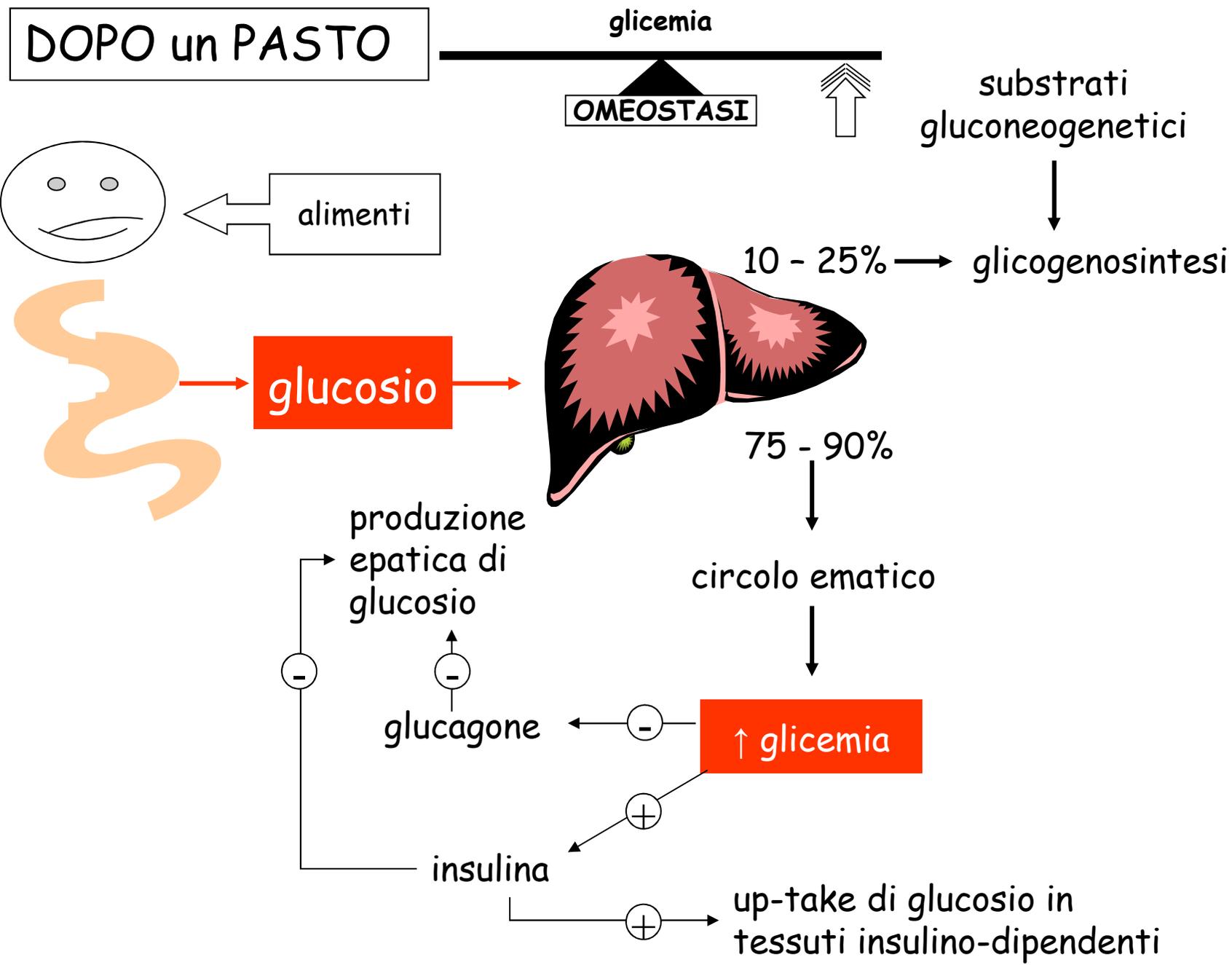
OMEOSTASI

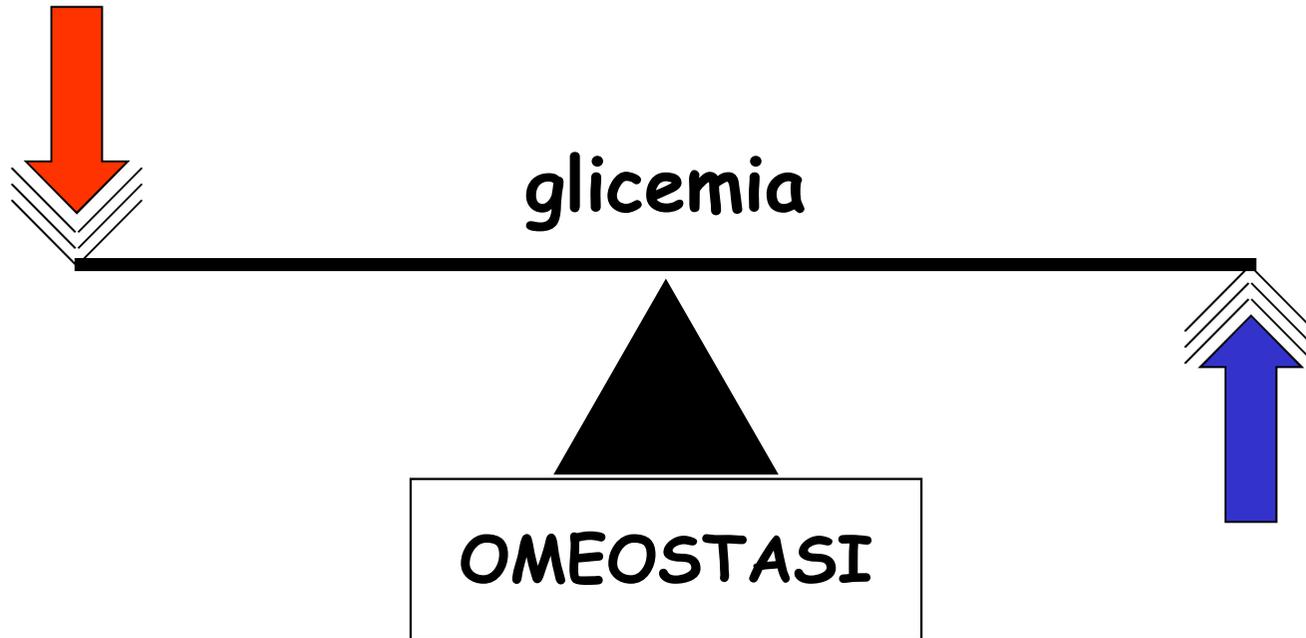


glucagone
catecolamine
cortisolo
GH

POST-ASSORBIMENTO









MUSCOLO

riposo

- 10% glucosio
- 85% acidi grassi liberi
- 5% aminoacidi

inizialmente...

esercizio

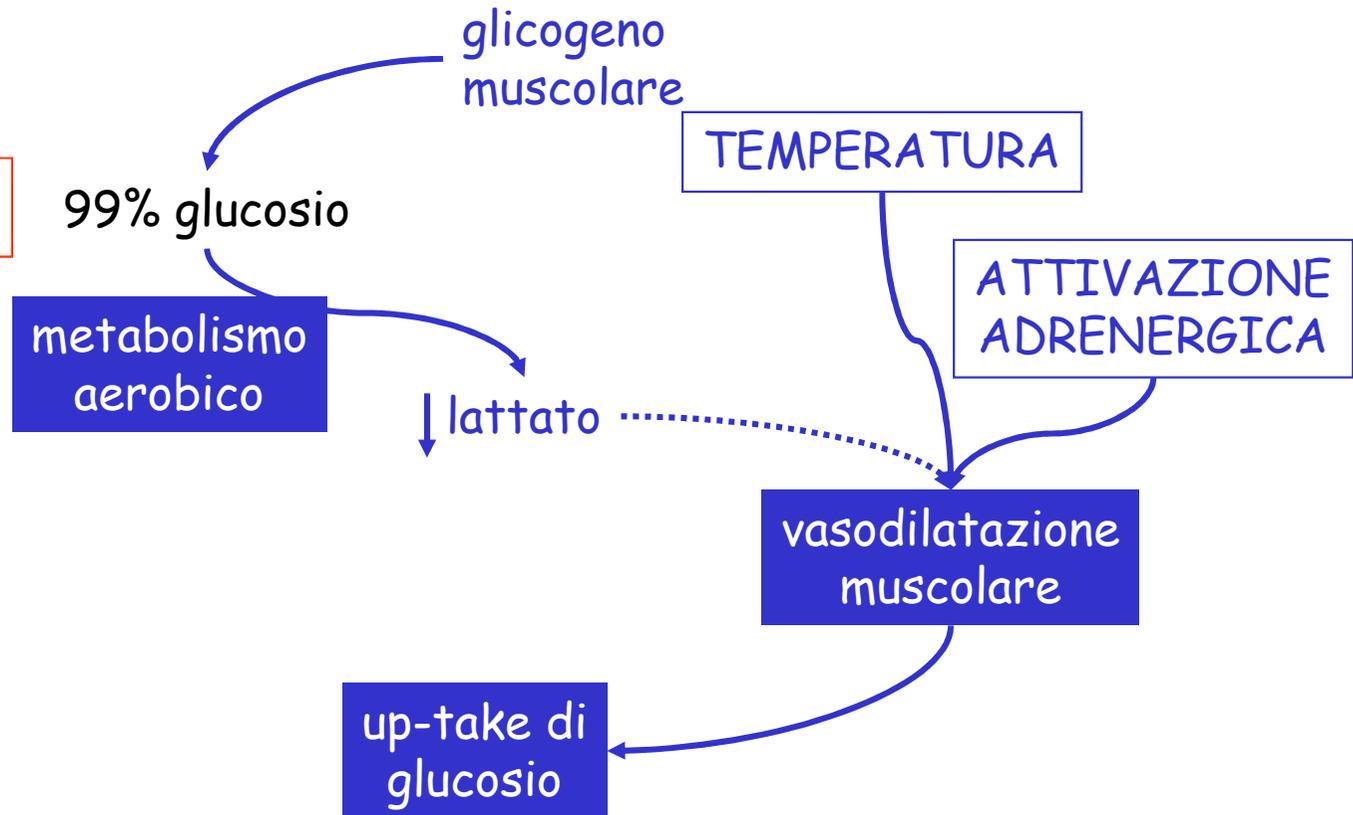


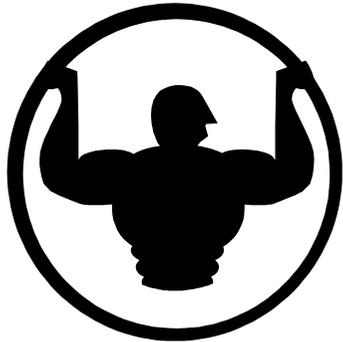


MUSCOLO

ma poi...

esercizio





MUSCOLO

esercizio

La contrazione e il rilassamento del muscolo scheletrico dipendono essenzialmente dall'energia derivante dall'idrolisi dell'ATP

Metabolismo del glucosio e del glicogeno

metabolismo
anaerobico

- E' utilizzato soprattutto durante l'attività muscolare isometrica, di elevata intensità e sostenuta. Si ha dapprima la scissione del glicogeno a G1P, che viene poi convertito fino a formare piruvato, la tappa finale è la conversione del piruvato a **lattato**
- Lo sviluppo di fatica è dovuto all'aumento della concentrazione del lattato nelle fibre muscolari risultanti in **acidificazione** delle cellule.
- Un esercizio acuto massimale esaustivo può associarsi anche a riduzione del PH sistemico (<6.8) ed aumento della concentrazione di lattato in circolo (20-25 mEq/L)



MUSCOLO

esercizio

Metabolismo del glucosio e del glicogeno

metabolismo
aerobico

E' la principale fonte di energia durante l'esercizio fisico aerobico.
Con tale processo il piruvato formatosi nella glicolisi anaerobica viene decarbossilato ad AcetiCoA che entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici (o ciclo di Krebs) dove in presenza di O_2 viene convertito dagli enzimi della catena respiratoria a livello mitocondriale a CO_2 ed H_2O , liberando ATP

La quantità di ATP prodotta a partire dalla stessa quantità di glucosio è 18 volte maggiore rispetto a quella ottenuta con la glicolisi aerobica



MUSCOLO

esercizio

Metabolismo lipidico

gli acidi grassi (FFA) costituiscono
la principale fonte di energia del muscolo a riposo

- Gli acidi grassi a catena corta e media entrano nei mitocondri dove vengono attivati ad Acil-CoA ed entrano nella beta ossidazione dove sono convertiti ad AcetilCoA. Gli acidi grassi a catena lunga sono dapprima acilati e poi, tramite un legame con la carnitina, trasportati nel mitocondrio dove entrano nella **beta ossidazione**
- L' AcetilCoA che ne risulta entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici dando luogo alla produzione di energia sotto forma di ATP
- Buona parte dell'AcetilCoA nel fegato è convertito a corpi chetonici che sono un importante forma di energia per tutti i tessuti, soprattutto per il cervello. In particolare durante il digiuno prolungato i corpi chetonici sono importanti per il cervello che non può utilizzare gli FFA come fonte di energia



MUSCOLO

esercizio

Via della fosfocreatina

- rapida formazione di ATP tramite la reazione dell'ADP con la fosfocreatina catalizzata dall'enzima creatina chinasi. Si attiva durante l'esercizio di elevata intensità
- reazione di breve durata dato che riserva di fosfocreatina muscolare è molto piccola. Quando l'ossigenazione del muscolo diviene adeguata, la riserva di fosfocreatina viene ricostituita



MUSCOLO

esercizio

Ciclo dei nucleotidi purinici

- Durante l'esercizio intenso il muscolo può generare energia da 2 molecole di ADP formando 1 ATP ad 1AMP. Nelle fibre di tipo 2 l'AMP può essere deaminato ad IMP generando ammoniaca
- L'allenamento si associa con ridotta concentrazione muscolare ed ematica di lattato e di ammonio



MUSCOLO

esercizio

INTENSITA'

MEDIA (50% VO_2 max)

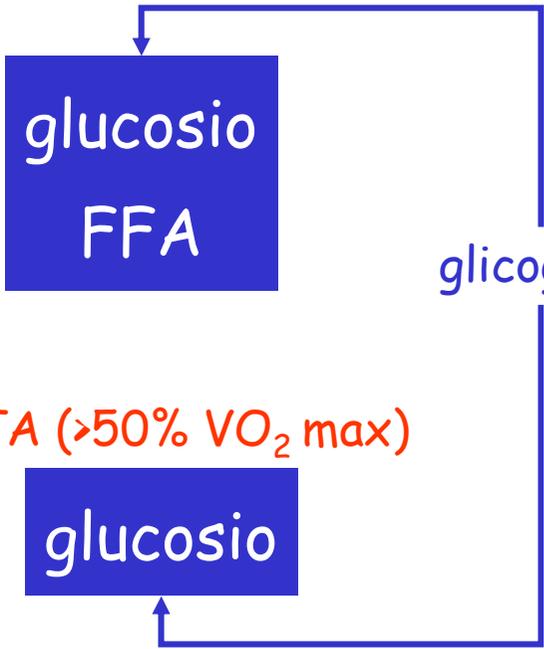
glucosio
FFA

glicogeno muscolare
epatico

ALTA (>50% VO_2 max)

glucosio

L'utilizzo di FFA
cala con l'intensità
del lavoro





MUSCOLO

esercizio

DURATA

L'utilizzo di FFA
aumenta con la durata
dell'esercizio

PROLUNGATA



Il glucosio
proveniente dalla
glicogenolisi epatica va
progressivamente
esaurendosi



MUSCOLO

esercizio

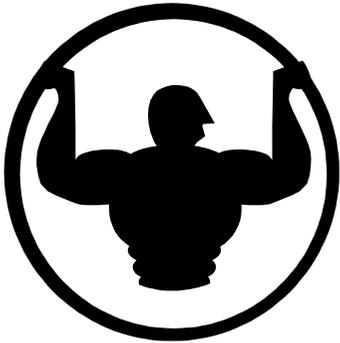
ALLENAMENTO

L'utilizzo di FFA
aumenta con
l'allenamento

↓ glucosio
↑ FFA

Il glicogeno epatico
viene maggiormente
risparmiato

MAGGIOR RESISTENZA ALLO SFORZO DI LUNGA DURATA



MUSCOLO

esercizio



consumo di substrati energetici

ATTIVAZIONE
ADRENERGICA



↓ glicemia

+

+

-

glucagone

+

insulina

-

↑ produzione epatica
di glucosio
↑ liberazione di FFA

↑ DISPONIBILITA' di GLUCOSIO

↑ UP-TAKE MUSCOLARE di GLUCOSIO



MUSCOLO

esercizio

DIETA

Un dieta **ricca di carboidrati** si associa ad un aumento della loro ossidazione durante l'attività fisica ed un conseguente aumento della capacità di resistenza

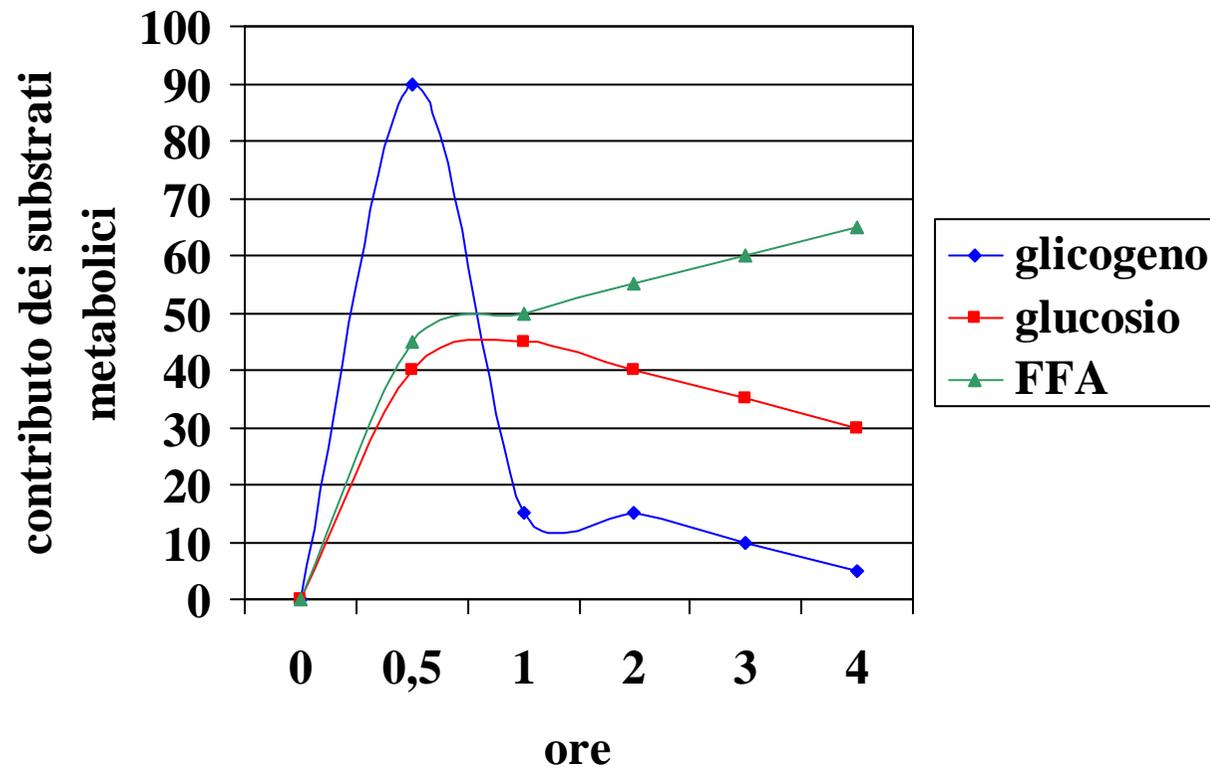
La resistenza allo sforzo durante un attività fisica intensa (75% di VO_2 max) si correla alla riserva di glicogeno muscolare



MUSCOLO

esercizio

Utilizzo dei substrati metabolici durante l'esercizio



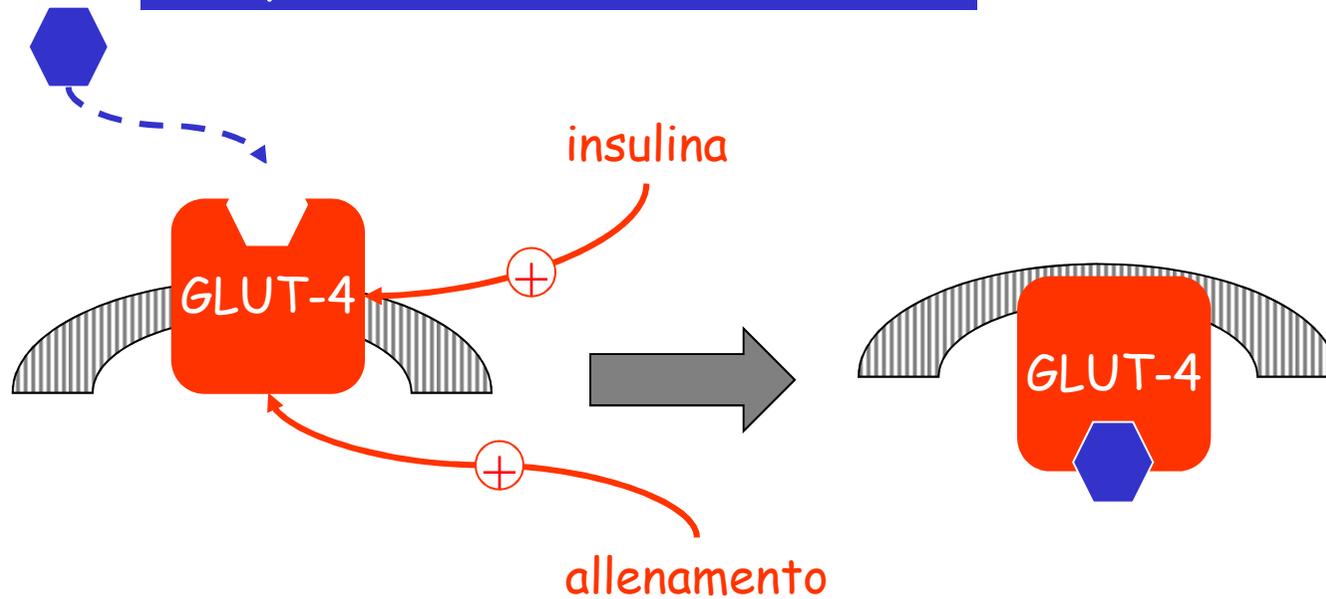


MUSCOLO

Come entra il glucosio?

trasporto a diffusione facilitata

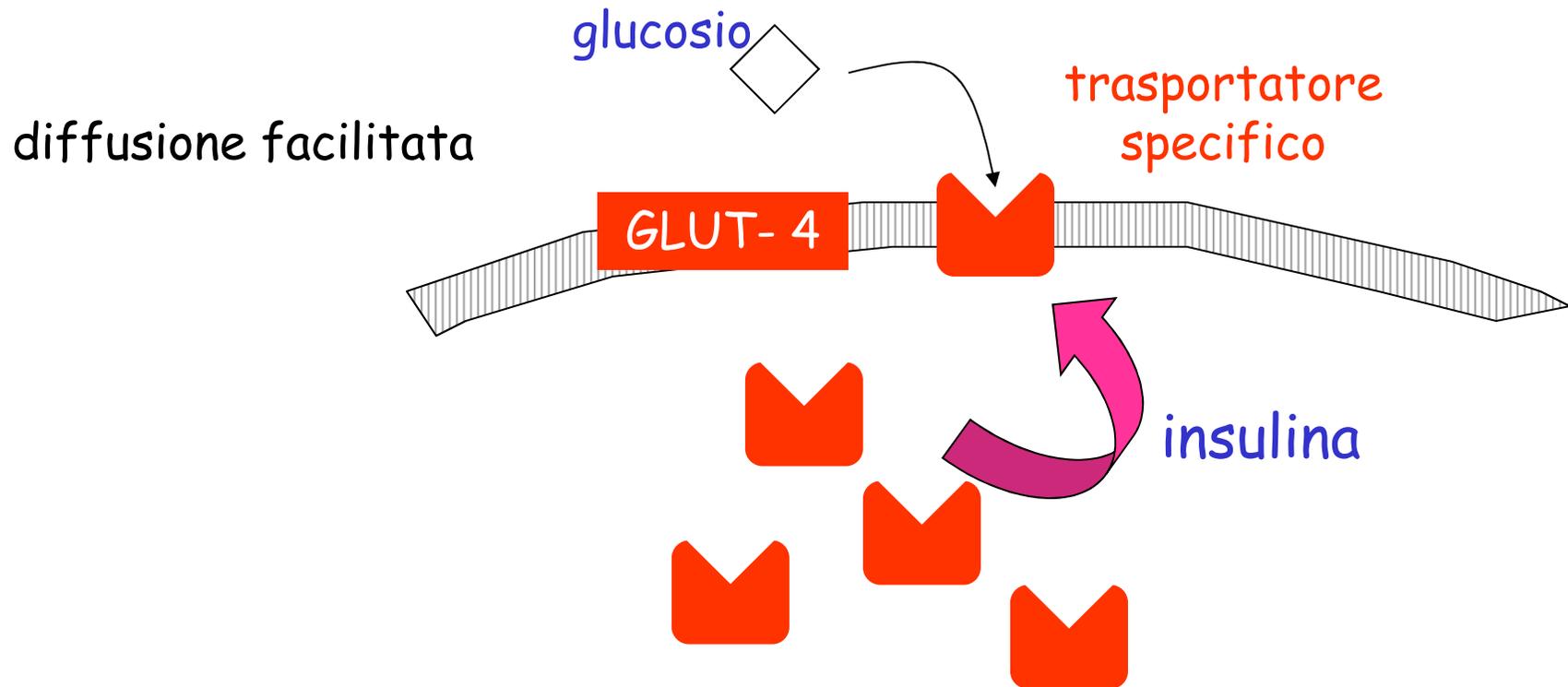
N.B. La fase di recupero (ricostituzione delle riserve di glicogeno) dipende dall'insulina



I SOGGETTI ALLENATI UTILIZZANO MEGLIO il GLUCOSIO

EFFETTI BIOLOGICI dell' INSULINA

Facilita l'entrata del glucosio nel muscolo, nel tessuto adiposo etc...

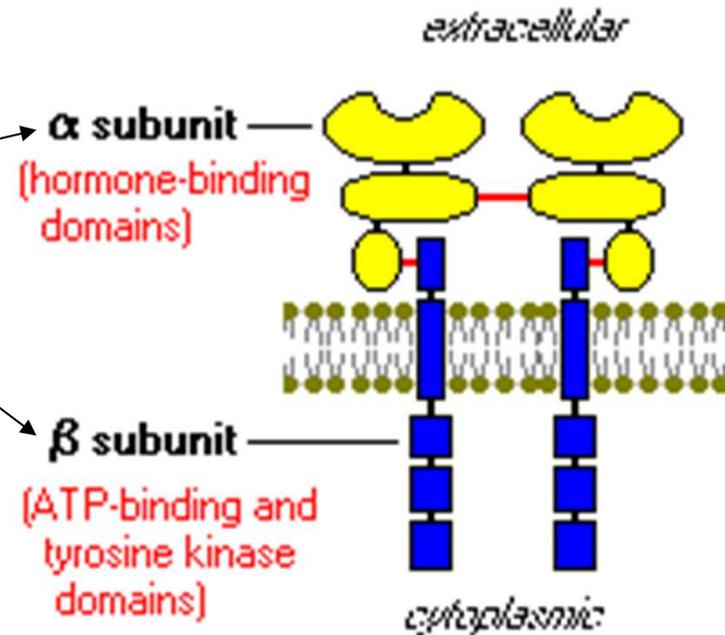


N.B. Alcuni tessuti NON necessitano di insulina per captare il glucosio, come il sistema nervoso centrale

RECETTORE dell' INSULINA

E' composto da:

- 2 subunità α extracellulari
- 2 subunità β transmembrana legate da ponti disolfuro



insulina

interazione con la α subunità

autofosforilazione della β subunità

attività catalitica del recettore sulle altre proteine

fosforilazione dell'insulin-substrate 1 (IRS-1)

ancoraggio ed attivazione di proteine citoplasmatiche

EFFETTO BIOLOGICO

MACCANISMI DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE DELL'INSULINA

Il diabete è una patologia cronica che colpisce il ~ 5% della popolazione

Eziologia: mancanza assoluta o relativa di secrezione insulinica per distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche

→ diabete mellito di tipo 1 (10%)

per comparsa di insulino-resistenza e deficit relativo di secrezione insulinica

→ diabete mellito di tipo 2 (90%)

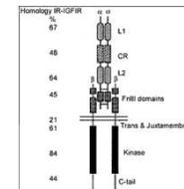
iperglicemia

insulina

mantiene l'omeostasi glucidica

regola il metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine

Interagendo con uno specifico recettore

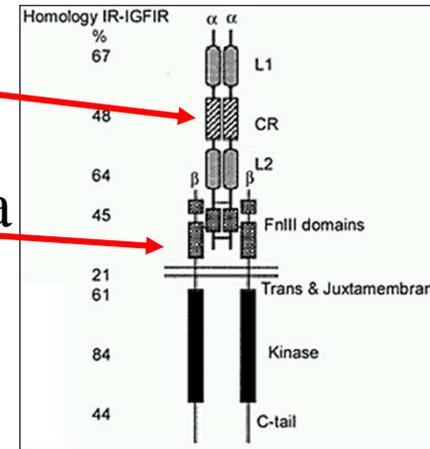


Recettore dell'Insulina

Tetramero costituito da 2 subunità α di 135 kDa (735 AA)

e 2 subunità β di 95 kDa (620 AA)

legate da ponti disolfuro



legame con l'insulina
extracellulari

transmembrana
segnali
intracellulari

Elevata omologia con i recettori per IGF-1 e IGF-2

Due isoforme: IR-A e IR-B che differiscono per 12 aminoacidi al carbossi-terminale delle catene α , ma hanno la stessa affinità per l'insulina

Può formare ibridi molecolari con IGF-1-R e IGF-2-R

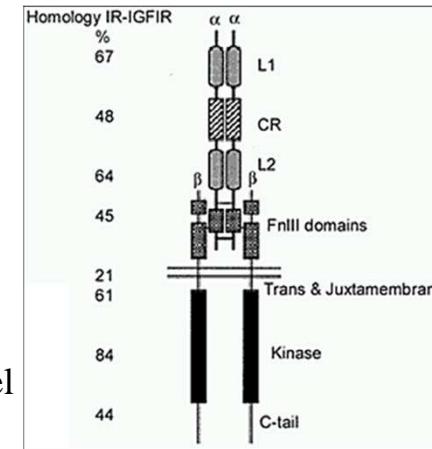
Recettore dell'Insulina

2 isoforme da splicing alternativo dell'mRNA all'esone 11:

IGF-1 → tipo A (exon 11 minus) ← 12 AA
tipo B (exon 11 plus)

IR-A è maggiormente espressa nei tessuti fetali

IR-B è maggiormente espressa nei tessuti adulti, ma non nel cervello



Elevata omologia con il recettore di IGF-1 (dominio tirosin-chinasico)

Può formare ibridi molecolari (una subunità IR + una subunità IGF-1R) aventi elevata affinità per entrambi gli ormoni

Recettore dell'Insulina

Affinità relative dei recettori per l'insulina e per IGF-1 e 2			
Recettore	Affinità relativa per l'ormone		
	insulina	IGF-1	IGF-2
IR-A	1	0.002	0.3
IR-B	1	0.002	0.03
IGF1R	0.01	1	0.3
IGF2R	<0.002	<0.002	1
IGF1R / IR-A	0.1	1	0.5
IGF1R / IR-B	< 0.01	1	0.15

IR-A ha 2 volte maggiore affinità per l'insulina rispetto a IR-B

10 volte maggiore affinità per IGF-2 rispetto a IR-B

La distribuzione delle diverse di IR condiziona gli effetti proliferativi e metabolici dell'attivazione recettoriale:

IR-A è più espressa nei tessuti fetali (ove interagisce con IGF-2)

in molte neoplasie (mammella, colon, polmone, ovaio, tiroide)

La funzione normale di IGF2R è la clearance di IGF-2 → perdita di IGF2R = promozione della proliferazione cellulare

I recettori ibridi potrebbero avere funzioni proliferative peculiari, dato che IGF1R e IR differiscono in alcune molecole partner nella trasduzione del segnale.

Reettore dell'Insulina

Biosintesi

Trascrizione del gene per IR



splicing dei 22 esoni



generazione di 2 trascritti (± esone 11)



inserzione in membrana



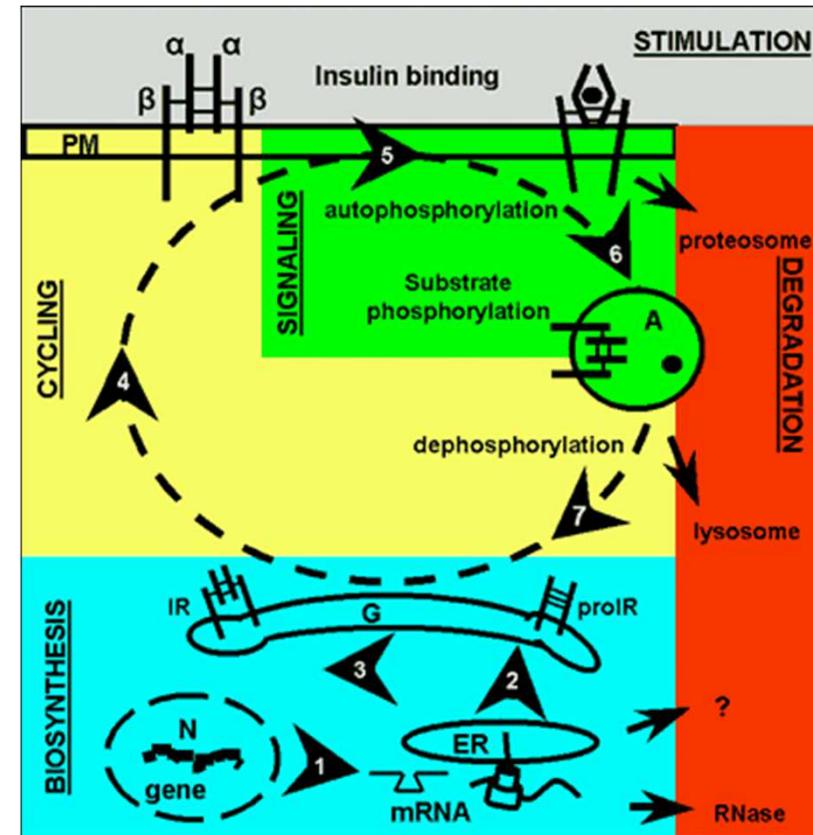
glicosilazione



dimerizzazione e
formazione dei ponti disolfuro



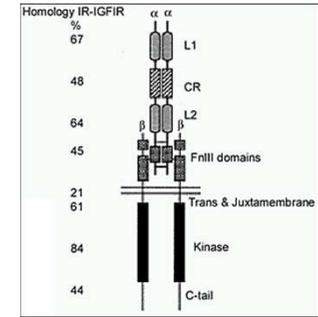
clivaggio fra la subunità α e β



N, nucleus; ER, endoplasmic reticulum; G, golgi; PM, plasma membrane; A, acidified endosome

Emivita: 8- 16 ore

Recettore dell'Insulina



Alterazioni del segnale dell'insulina, con conseguente insulino-resistenza, possono essere dovute a:

- ✓ Mutazioni del gene per IR → alterazioni di sintesi, degradazione e funzione
- ✓ Riduzione del numero di IR (downregulation in risposta all'iperinsulinemia)
- ✓ Riduzione dell'attività tirosin-chinasica di IR
- ✓ Difetti nella via di trasduzione del segnale dell'insulina
↓ fosforilazione di IRS e/o attivazione di PI-3 kinase

Recettore dell'Insulina

Fenotipi dei modelli murini con alterazioni genetiche del recettore insulinico							
IK K/O	totale	muscolo	fegato	grasso	grasso bruno	β cellule	cervello
Glicemia a digiuno/post-prandiale	Fenotipo letale	~	↑	↓	↑	~	-
Insulina a digiuno/post-prandiale		~	↑	↓		↑	-
Sensibilità all'insulina		~	↓	~	~	-	↓
Tolleranza glucidica		~	↓		↓	↓	-
Secrezione di insulina/ n di β cellule		-	iperplasia	-	↓	↓	-
Peso corporeo		-	-	↓		-	↑
Lipidi		↑	↑				↑

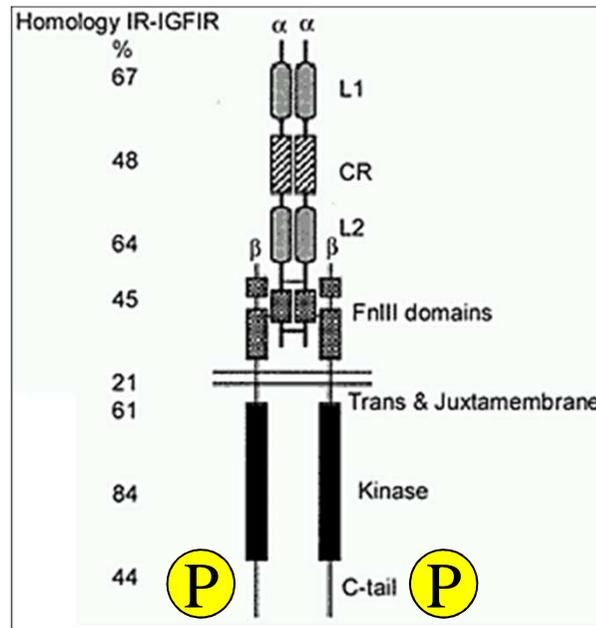
Recettore dell'Insulina

Fenotipi dei modelli murini di Insulino-resistenza e Diabete mediante Knockout di IR		
Gene	Tessuti deficitari	Fenotipi
IRnull	Tutti	Chetoacidosi diabetica severa e morte
IR+/-	Tutti	Diabete (penetranza 5%)
IR+/- IRS-1+/-	Tutti	Diabete (penetranza 20%) Insulino-resistenza severa muscolare ed epatica; iperplasia delle beta-cellule
IR+/- IRS-2+/-	Tutti	Diabete (penetranza 17%) Insulino-resistenza severa epatica e lieve muscolare; iperplasia delle beta-cellule
IR+/- IRS-1+/- IRS-2 +/-	Tutti	diabetes (40% penetranza) Insulino-resistenza severa muscolare ed epatica; iperplasia delle beta-cellule
IRnull	Muscolo scheletrico	Ridotto uptake muscolare del glucosio indotto dall'insulina, incremento della massa grassa; normale metabolismo glucidico in corso di esercizio; tolleranza glucidica lievemente ridotta
	Muscolo cardiaco	Induzione della glicolisi, riduzione dell'ossidazione degli acidi grassi; ridotta taglia cardiaca; aumentata espressione di Glut4
	Grasso bianco	Ridotta massa grassa; resistenza all'insulino-resistenza indotta dall'obesità
	Grasso bruno	Ridotta secrezione insulinica; ridotta tolleranza glucidica senza insulino-resistenza
	Fegato	Aumento della produzione epatica di glucosio, iperinsulinemia
	beta-cellule (pancreas)	Perdita della fase acuta della secrezione insulinica, grave ridotta tolleranza glucidica
	Muscolo scheletrico + beta-cellule	Tolleranza glucidica migliore dei topi knockout per le beta-cellule; indotta captazione epatica e adiposa di glucosio
	Cervello	Obesità indotta dalla dieta; nelle femmine: ridotta fertilità ed iperfagia, disfunzione ipotalamica

Recettore dell'Insulina

insulina

Proteina eterotetrameric
2 subunità extracellulari α
2 subunità transmembrana β .



modifica conformazionale

Attivazione

Legame a molecole intracellulari

Recettore dell'Insulina

insulina

Prolungata esposizione → down-regolazione del recettore
→ insulino-resistenza (?)

Attivazione del recettore sulla membrana cellulare



Trasduzione del segnale e internalizzazione per endocitosi



Blocco reversibile del segnale per defosforilazione



Formazione di un endosoma



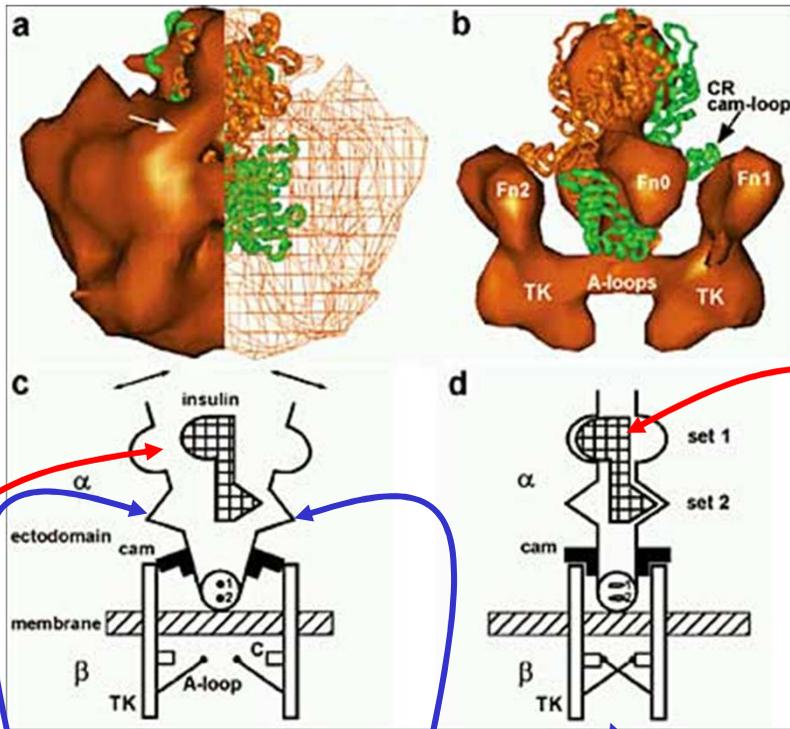
Acidificazione dell'endosoma



Degradazione
lisosomale

Rilascio di insulina
e riciclo in
membrana

Recettore dell'Insulina



Stato Inibito

ectodomini delle subunità dotati ciascuno di un sito legante per l'insulina e di un blocco

Insulina libera bivalente

Insulina legata

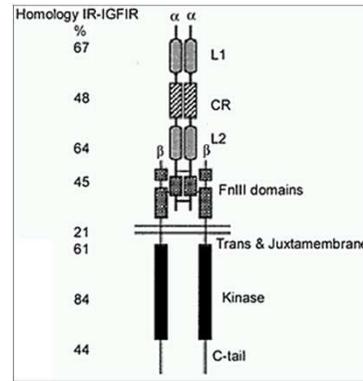
Complesso insulina/IR

I domini tirosino chinasi si trovano ora in posizione di transfosforilazione attraverso le anse di attivazione (A-loops)

L'endotelio vascolare può eseguire la transitosi dell'insulina mediante IR, meccanismo tramite il quale l'insulina può entrare nel sistema nervoso centrale. L'efficienza di questo meccanismo è ridotta nell'obesità

Recettore dell'Insulina

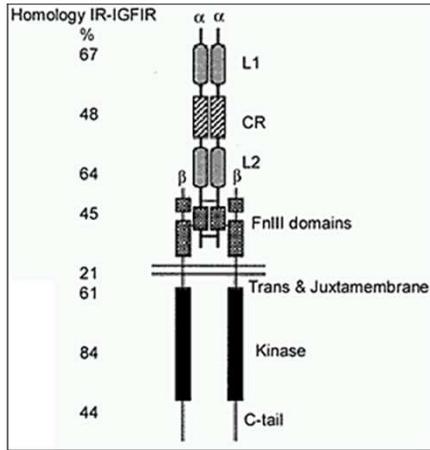
insulina



pochi secondi

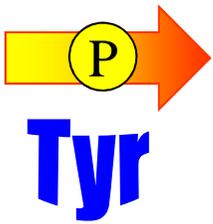
Autofosforilazione dei domini kinasici intracellulari in 7 residui tirosinici
= siti di ancoraggio per le proteine substrato

Aumento di 200 volte dell'attività catalitica



pochi secondi
alcuni minuti

**Attivazione
tirosin-chinasi**

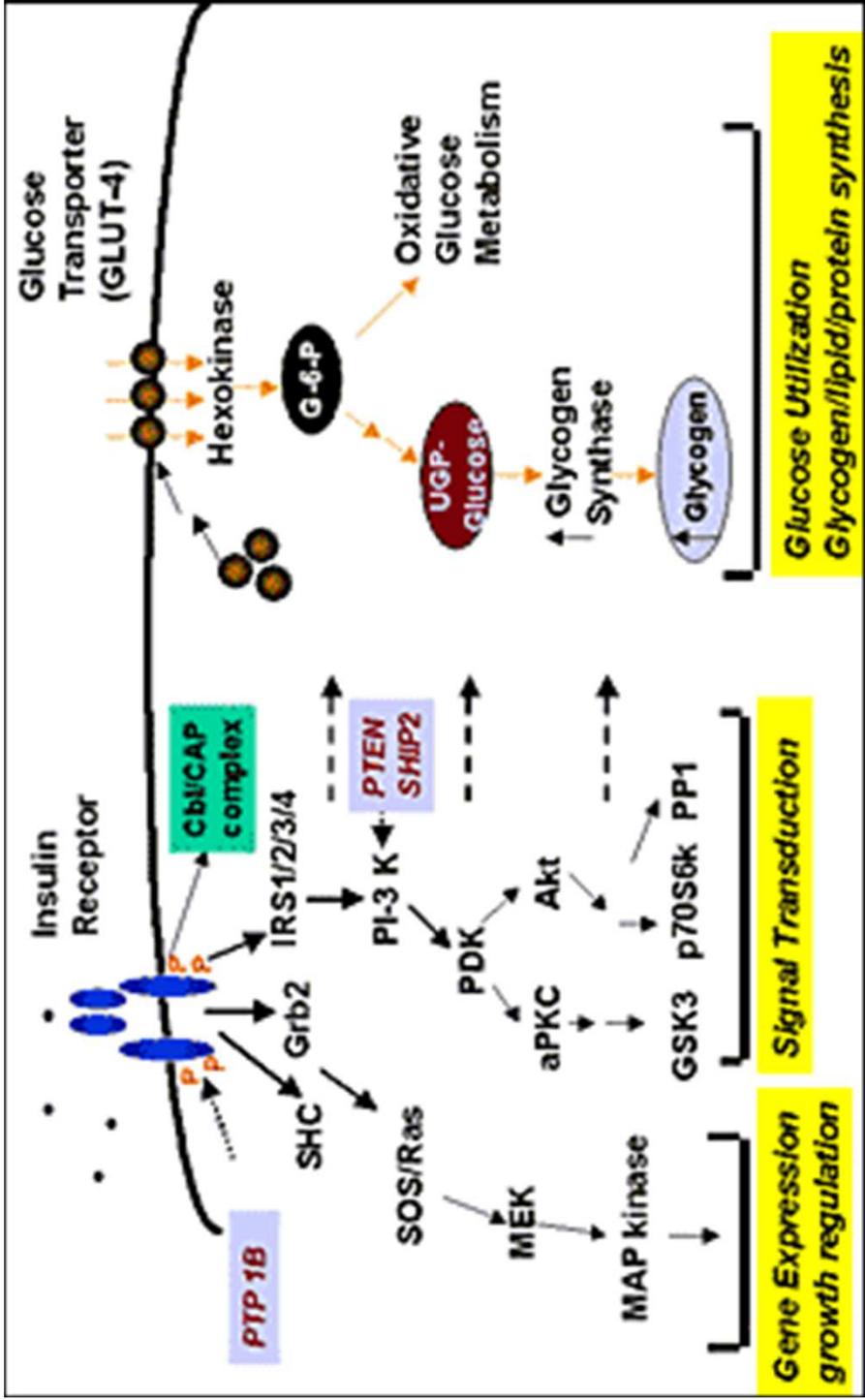


- insulin receptor substrate (IRS) proteins 1 - 4
- Shc
- Gab 1
- Cbl
- APS
- P60dok

Siti di ancoraggio per proteine di segnale che contengono domini di omologia con Src (domini SH2) P

PKB/kinase

Attivazione di vie di segnale downstream



IRS 1-4 hanno elevata omologia fra loro
hanno distribuzione tessuto-specifica, ma parzialmente sovrapposta
hanno funzioni complementari
sono substrati immediati di IR
servono da siti di ancoraggio per complessi multimolecolari di segnale

IRS-1

I topi knockout per IRS-1 hanno crescita ritardata per spiccata resistenza all'insulina e all'IGF-1, iperplasia delle cellule β pancreatiche ed alterata tolleranza glucidica

muscolo

IRS-2

I topi knockout per IRS-2 hanno importante resistenza insulinica a livello epatico e periferico, e sviluppano diabete di tipo 2

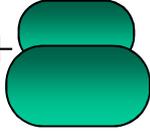
fegato

Delezioni eterozigoti combinate di IR, IRS-1 e IRS-2 in vari tessuti determinano lo sviluppo di insulino-resistenza severa nel muscolo scheletrico e nel fegato, nonchè una marcata iperplasia delle cellule β pancreatiche

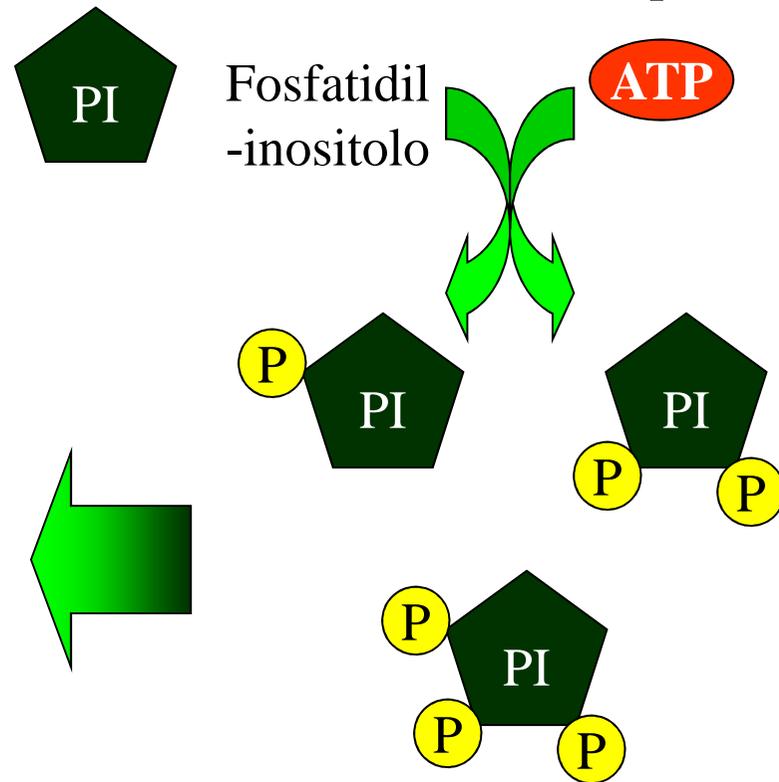
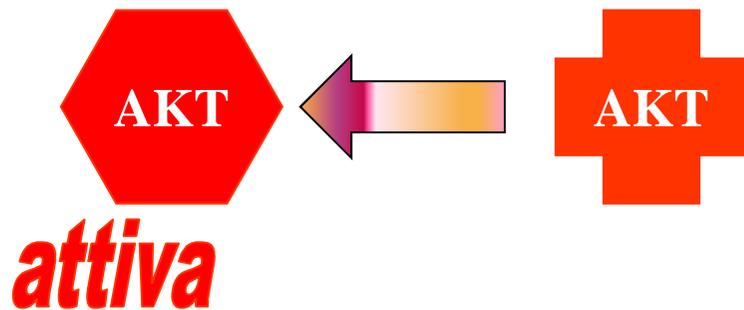
Fenotipi dei modelli murini con delezioni dei componenti della via di trasduzione del segnale dell'insulina

Gene	Fenotipo
Recettore insulinico	Diabete grave; morte post-natal in 3-7 giorni
Recettore IGF 1	Ritardo di crescita, normale omeostasi del glucosio
IRS-1	Resistenza all'insulina e all'IGF-1; iperplasia delle cellule β ; sindrome metabolica
IRS-2	Resistenza all'insulina; ridotta massa β cellulare; diabete di tipo 2
IRS-3	Nessun fenotipo
IRS-4	Nessun fenotipo
P85 α (etero)	Aumentata sensibilità insulinica
Akt2	Resistenza all'insulina e ridotta tolleranza glucidica
PTP1B	Aumentata sensibilità insulinica; resistenza all'obesità indotta da dieta ricca di grassi
SHIP2 (etero)	Aumentata sensibilità insulinica
IKK β (etero)	Aumentata sensibilità insulinica
GLUT4 GLUT4 (muscolo) GLUT4 (grasso)	Ipertrofia cardiaca; normale omeostasi del glucosio Resistenza severa all'insulina; ridotta tolleranza glucidica Ridotta tolleranza glucidica; iperinsulinemia; resistenza all'insulina

Pathway PI3 kinase/Akt

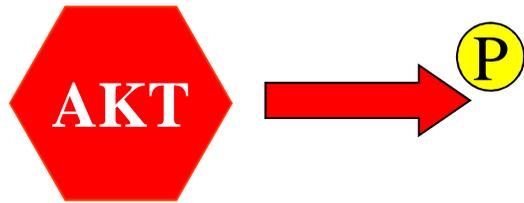
PI3K: enzima eterodimerico = subunità regolatoria p85 + subunità catalitica p110 

Reclutamento in membrana delle serin/treonin chinasi PI3K-dipendenti (PDK1) e di Akt attraverso il "pleckstrin homology domain" (PH domain)

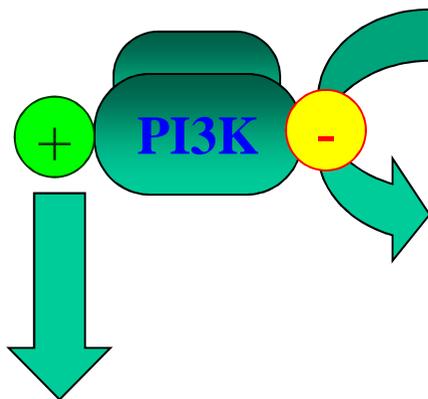


PI(3)P, PI(3,4)P2, PI(3,4,5)P3
SECONDI MESSAGGERI

Pathway PI3 kinase/Akt



Mediatori degli effetti metabolici dell'insulina
Componenti del complesso trasportatore
del glucosio 4 (GLUT4)
Isoforme della protein chinasi C (PKC)



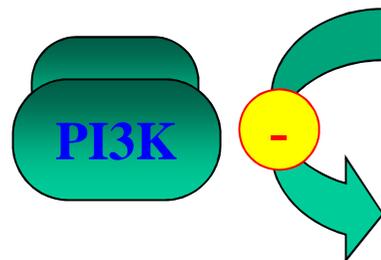
Esaltazione degli
effetti metabolici
dell'insulina

wortmannin
LY294002

Blocco della traslocazione in membrana di
GLUT4 e dell'up-take di glucosio indotto
dall'insulina

PTP1B, SHIP2/PTEN

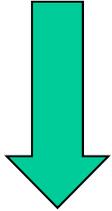
PTP: protein tirosin fosfatasi (PTPasi), catalizzano la defosforilazione di IR e dei suoi substrati → attenuazione del segnale



- fosfatidilinositol-3-fosfatasi: **PTEN**
- inositol-5-fosfatase **SHIP2** contenente un dominio SH2 riduzione del segnale IR

PTEN

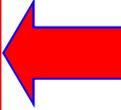
gene oncosoppressore
proteina di 403 aminoacidi



Produzione di PI(3,4)P2 e PI(3,4,5)P3

Attivazione di Akt

Traslocazione di GLUT4 alla membrana cellulare
captazione di glucosio nelle cellule

 **insulina**

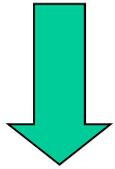
gioca un ruolo negativo nella trasduzione del segnale
insulinico

PTEN

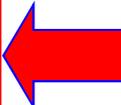
la sua inibizione promuove la sensibilità insulinica



5'-fosfatasi



Produzione di PI(3,4)P2 e PI(3,4,5)P3
Attivazione di Akt
Inibizione di GSK
Attivazione della glicogeno sintetasi

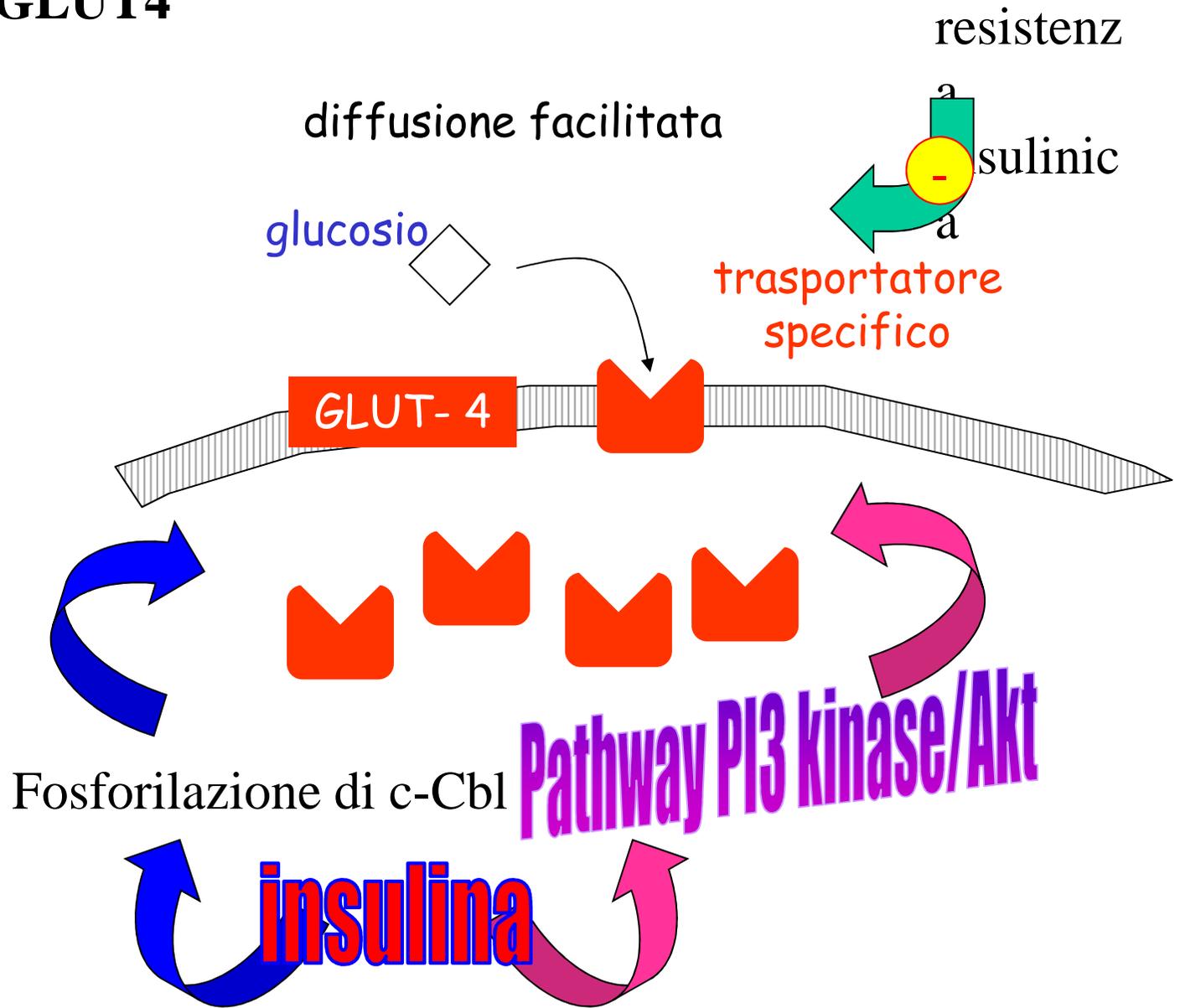
 **insulina**



gioca un ruolo negativo nella trasduzione del segnale insulinico

la sua inibizione promuove la sensibilità insulinica

Traslocazione di GLUT4



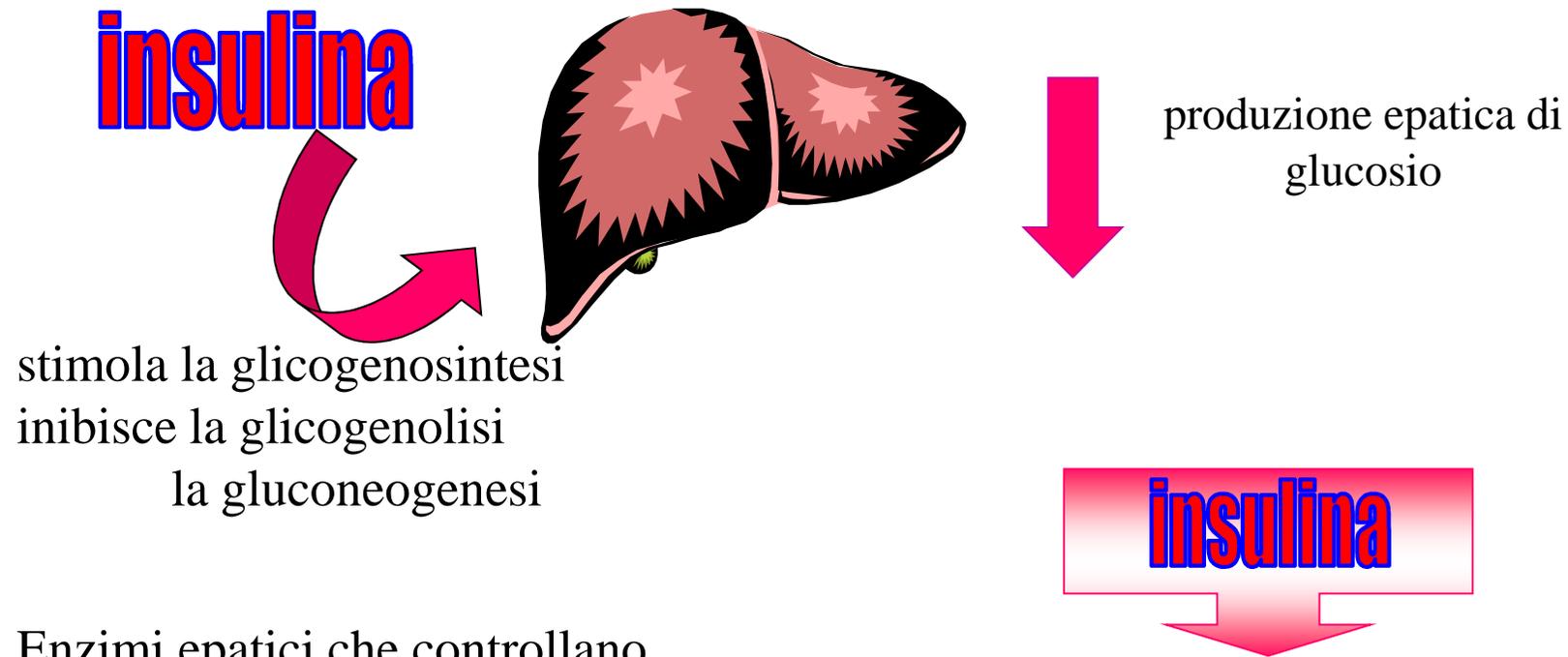
GLUT-4

Fenotipi dei modelli murini con alterazioni genetiche di GLUT-4

GLUT-4 K/O	totale	muscolo	fegato	grasso
Glicemia a digiuno/post-prandiale	Modesta iperglicemia Anomalie cardiovascolari e adipose	~	↑	↑
Insulina a digiuno/post-prandiale		~	↑	↑
Sensibilità all'insulina		~	↓	↓
Tolleranza glucidica		~	↓	↓
Secrezione di insulina/ n di β cellule		-	-	-
Peso corporeo		-	-	↓
Lipidi		↑	↑	

REGOLAZIONE DEL METABOLISMO GLUCIDICO E LIPIDICO

Glicogenosintesi e gluconeogenesi



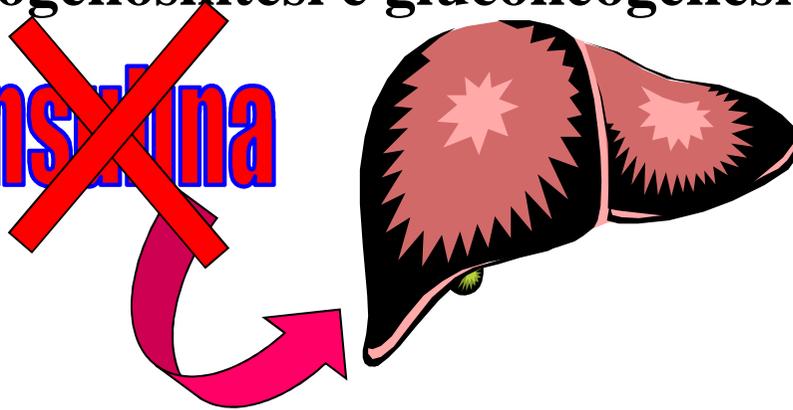
Enzimi epatici che controllano

- glicolisi e sintesi di glicogeno (glucokinasi, glicogeno sintetasi kinasi-3)
- glicogenolisi (fosforilasi)
- gluconeogenesi (fosfoenolpiruvato carbossikinasi, fruttosio 1,6 bifosfatasi)
- vie comuni (glucoso-6-fosfatasi)

REGOLAZIONE DEL METABOLISMO GLUCIDICO E LIPIDICO

Glicogenosintesi e gluconeogenesi

~~insulina~~



↓
stimola la glicogenosintesi
inibisce la glicogenolisi
la gluconeogenesi



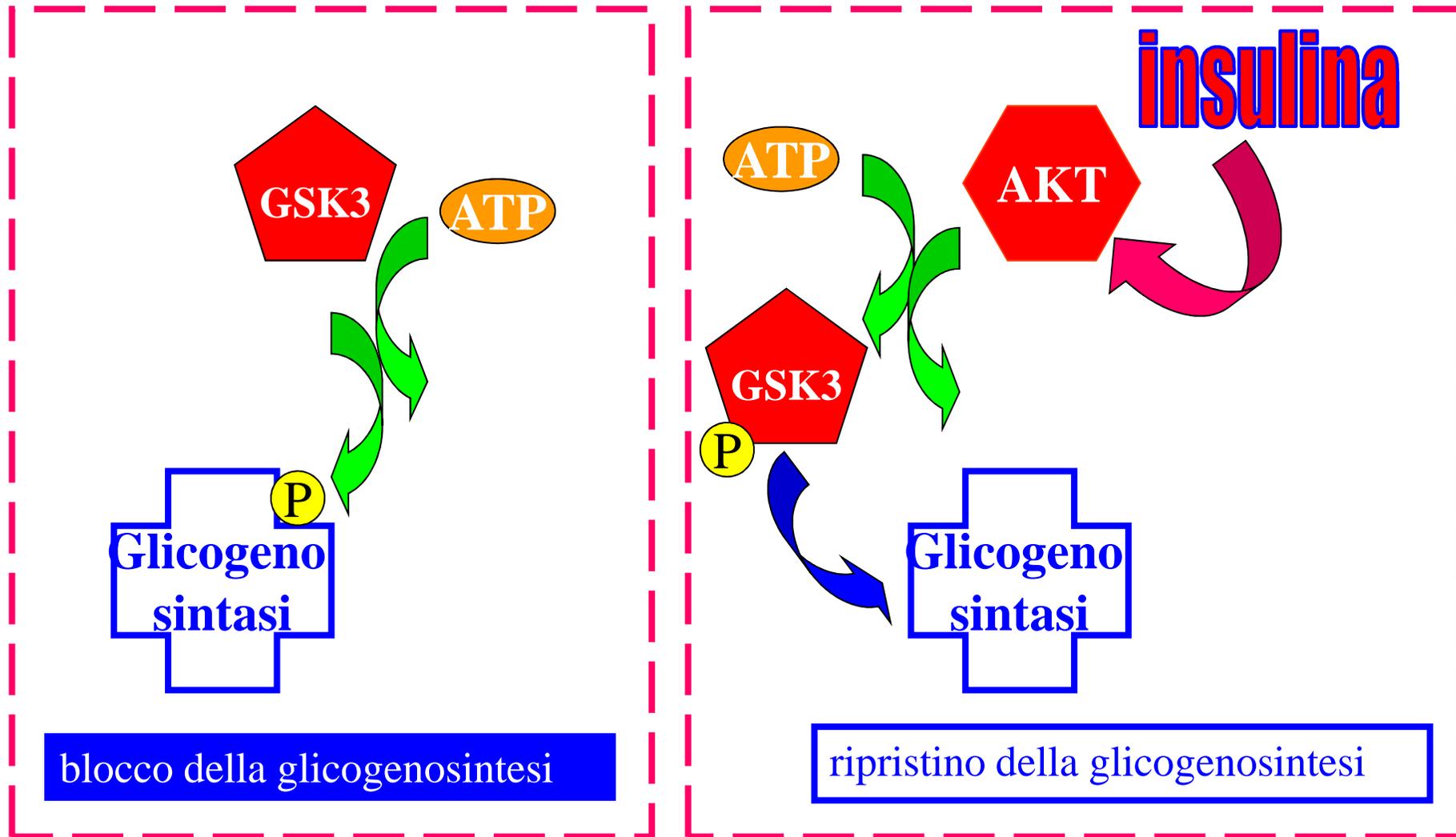
produzione epatica di
glucosio

iperglicemia

diabete

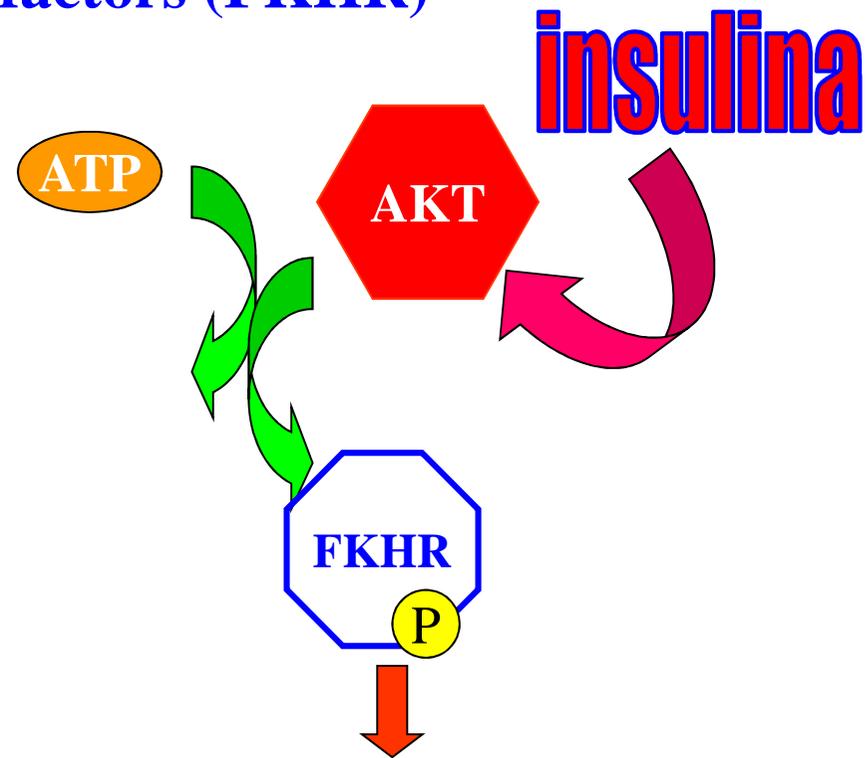
Glicogeno sintetasi kinasi-3

serine/treonin kinasi citoplasmatica



Forkhead family of transcription factors (FKHR)

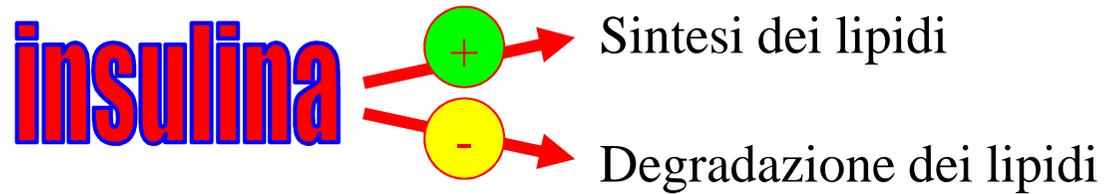
enhancer trascrizionale che regola geni coinvolti nella produzione di glucosio, nella regolazione del ciclo cellulare, apoptosi



traslocazione dal nucleo al citoplasma

down-regolazione di molti geni
[IGF-binding protein-1, fosfo-enolpiruvato
carbossilasi (PEPCK), e glucosio-6-fosfatasi]

Sintesi e degradazione dei lipidi



Promuove la lipogenesi epatica

gli enzimi lipogenetici (acido grasso sintetasi, acetil-CoA carbossilasi)

Inibisce la lipolisi nel tessuto adiposo mediante il blocco della lipasi ormonosensibile

MODULAZIONE DEL SEGNALE INSULINICO

Obesità e insulino-resistenza

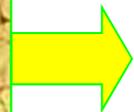
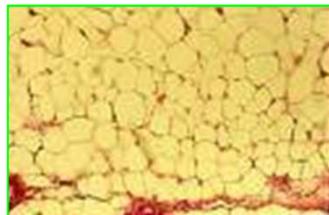
Obesità

Insulino-resistenza

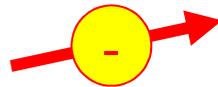
iperlipidemia

sindrome metabolica

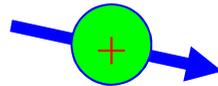
fattori di rischio per il diabete di tipo 2



↑ **FFA**



captazione di glucosio
glicogenosintesi
glicolisi



produzione epatica
di glucosio

Insulino-
resistenza



fosforilazione

IRS-1

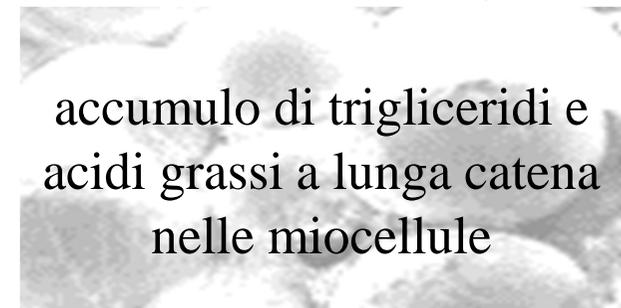


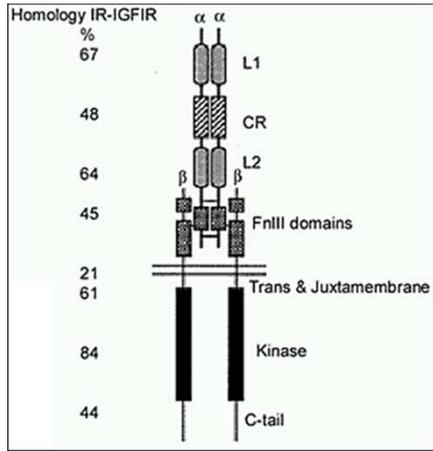
attivazione

PI3 kinase



espressione di enzimi gluconeogenetici





IRS

Attivazione PKC

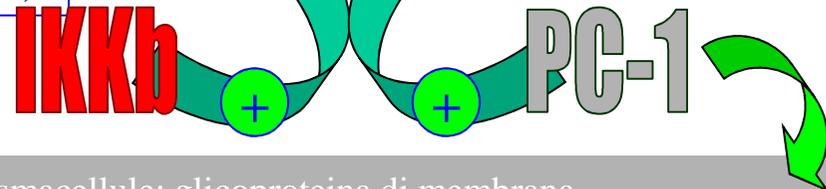


- Attenuazione del segnale dell'insulina
- Riduzione dell'attività tirosin-kinasica di IR

Feed-back negativo sul segnale insulinico

Insulino-resistenza

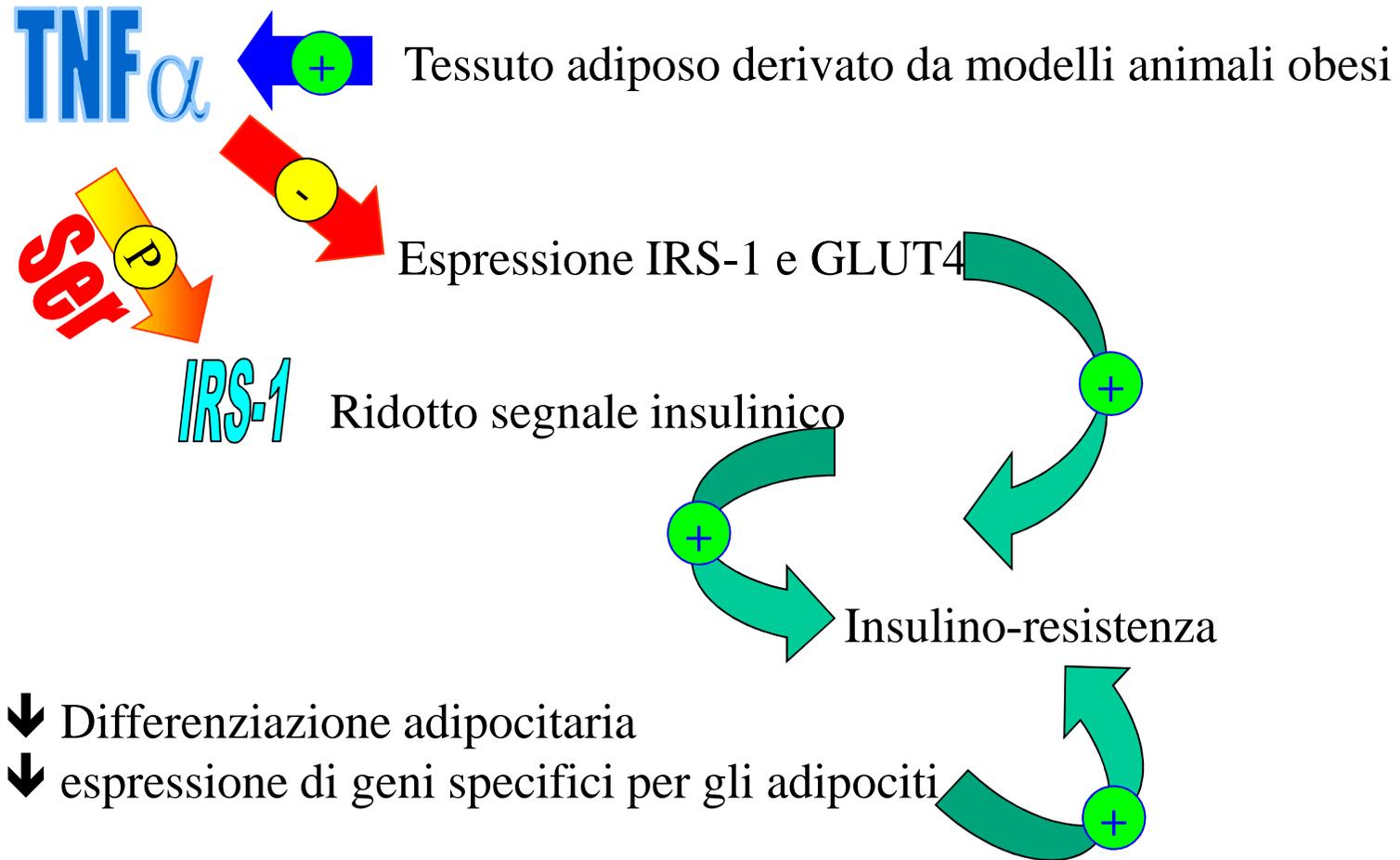
↑ metaboliti derivati dai lipidi (diacilglicerolo)



antigene-1 delle plasmacellule: glicoproteina di membrana
livelli elevati nei tessuti dei diabetici di tipo 2

riduce l'autofosforilazione di IR indotta dall'insulina

Proteine derivanti dal tessuto adiposo



Proteine derivanti dal tessuto adiposo

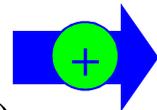
PPAR γ

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

Recettore ormonale nucleare specifico degli adipociti
Fattore trascrizionale chiave nell'adipogenesi

Agonisti

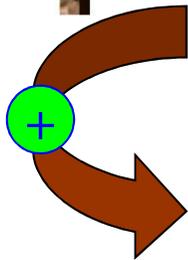
Tiazolidinedioni (TZD)
antagonisti del
TNF α



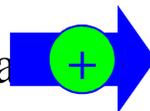
differenziazione adipocitaria
sensibilità insulinica

Leptina

Ormone della famiglia delle citochine
secreto dal tessuto adiposo



recettori nel SNC e in periferia



sensibilità insulinica
senso di sazietà

Proteine derivanti dal tessuto adiposo

Adiponectina

proteina serica secreta dagli adipociti



TZD



Nell'obesità e nel diabete tipo 2 i livelli circolanti sono ridotti e si correlano a resistenza insulinica ed iperinsulinismo

Promuove l'azione epatica dell'insulina

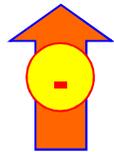
Si oppone all'insulino-resistenza dell'obesità

Stimola l'ossidazione muscolare degli acidi grassi

Provoca perdita di peso nel modello murino

Resistina

proteina serica secreta dagli adipociti



TZD

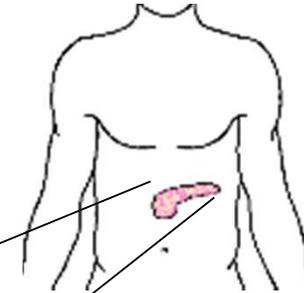
In modelli animali di obesità e diabete tipo 2 i livelli circolanti sono aumentati e si riducono in corso di terapia con TZD

Recettore dell'Insulina

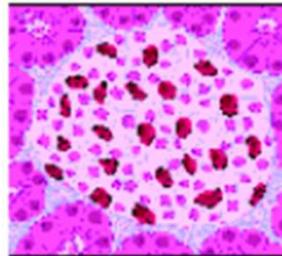
Azioni “non classiche”

- Nel pancreas modula la secrezione insulinica
- Nell'endotelio media la transitosi dell'insulina nel SNC
- Nei vasi media l'insulino-resistenza che porta alla retinopatia diabetica
- Nel cervello regola il comportamento alimentare, i meccanismi riproduttivi e la memoria
- Regola la longevità di un organismo

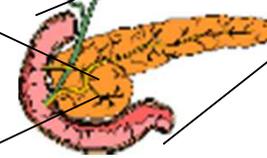
L'insulina è prodotta dalle cellule beta, che fanno parte delle isole di Langherhans del pancreas



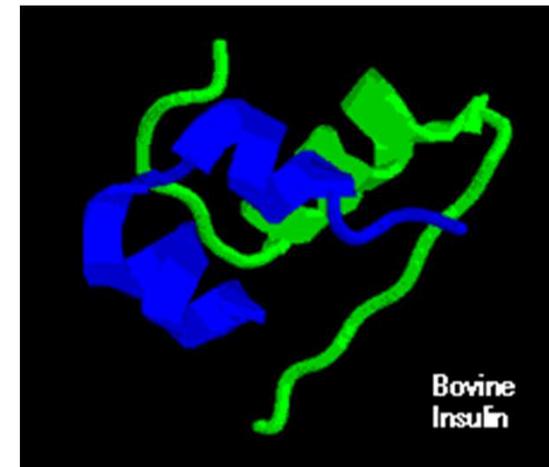
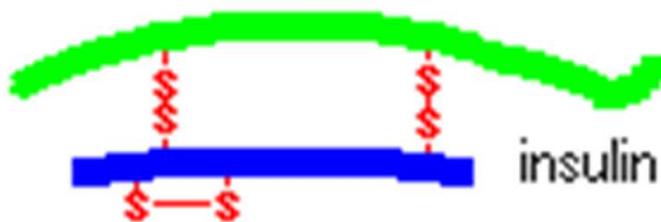
insulina



Pancreatic Islet inside pancreatic digestive cells



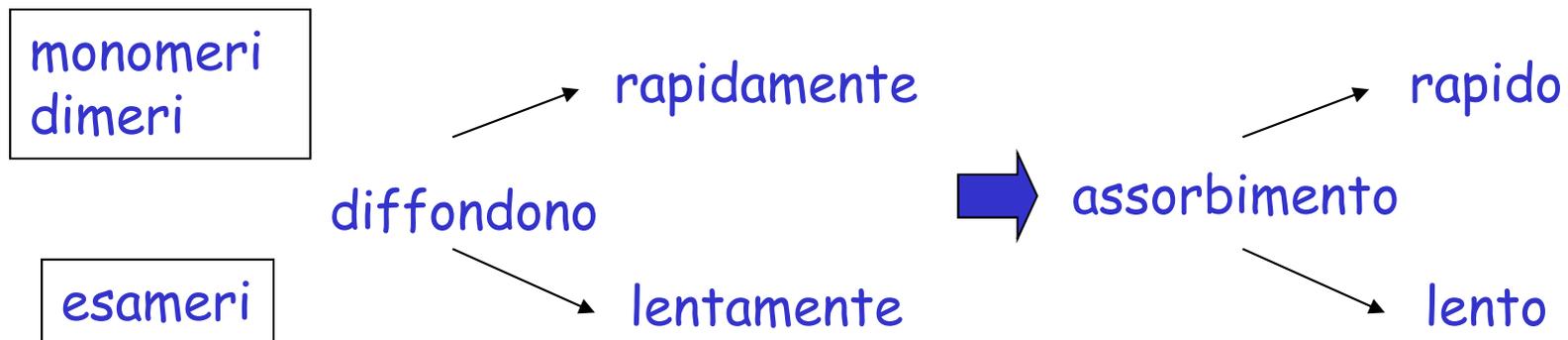
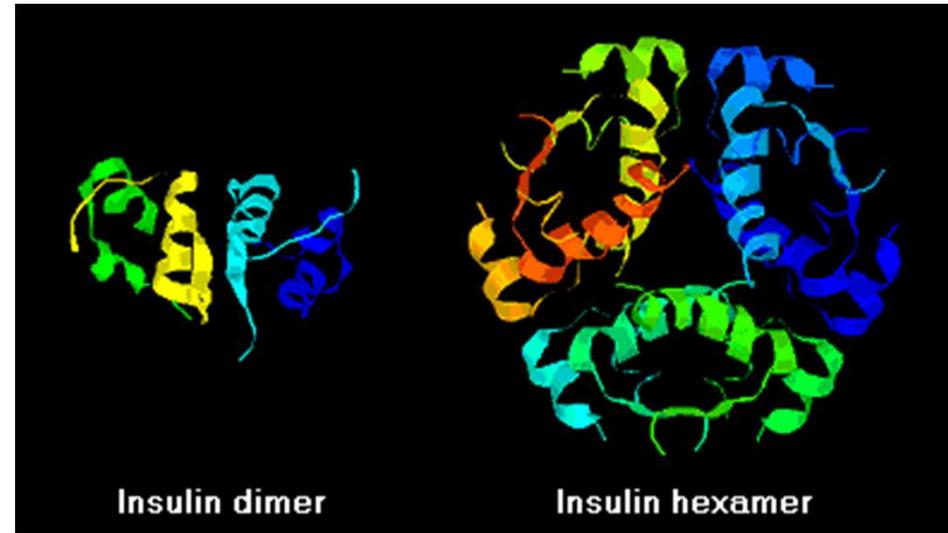
L'insulina è una proteina di 6 kDa composta da due catene peptidiche, α e β , connesse da due legami disolfuro; un ulteriore legame S-S è presente all'interno della catena α .



L'insulina

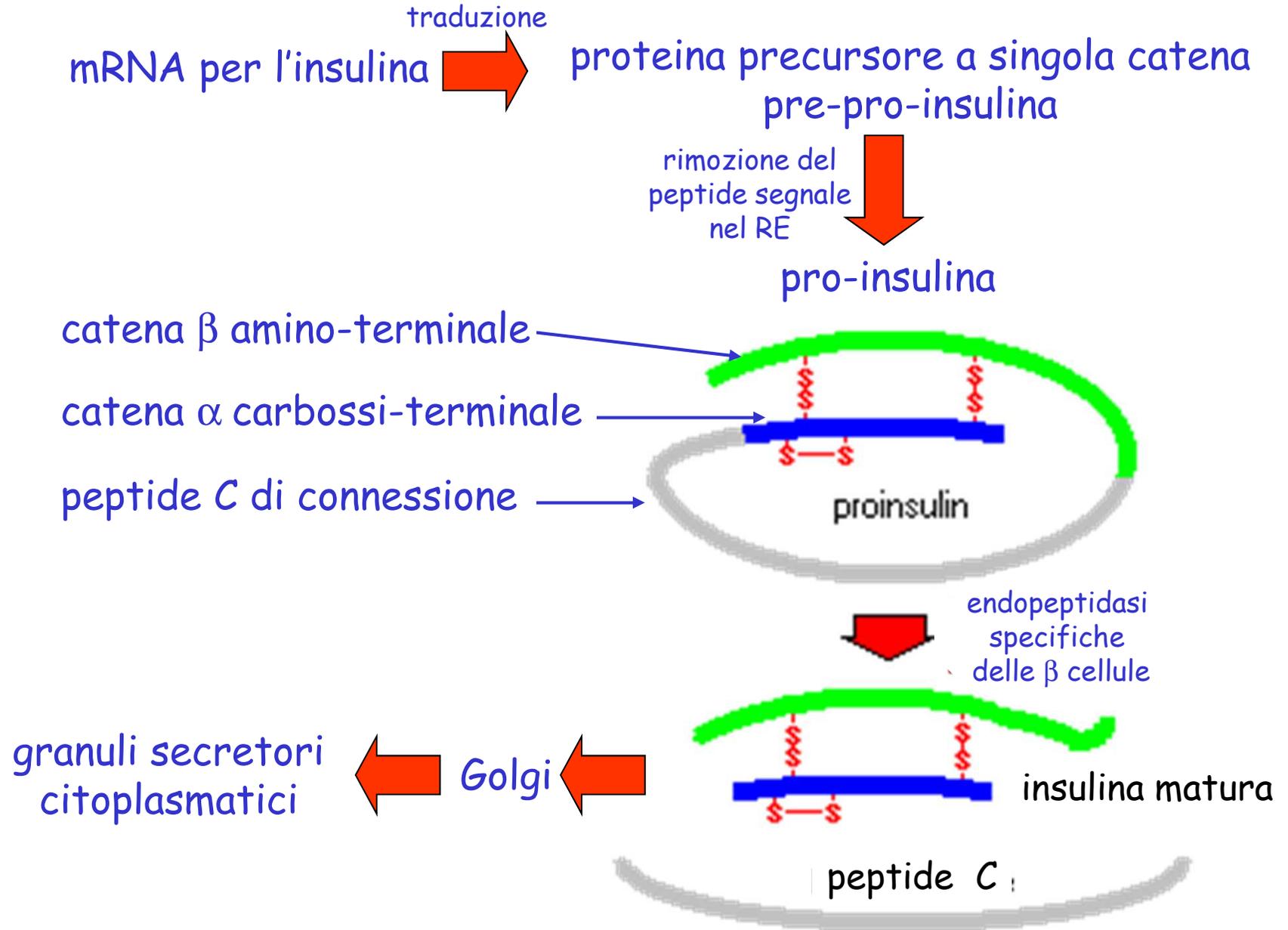
→ è una molecola altamente conservata fra le specie

→ in soluzione tende a formare dimeri e, in presenza, di ioni zinco, i dimeri di insulina si associano in esameri



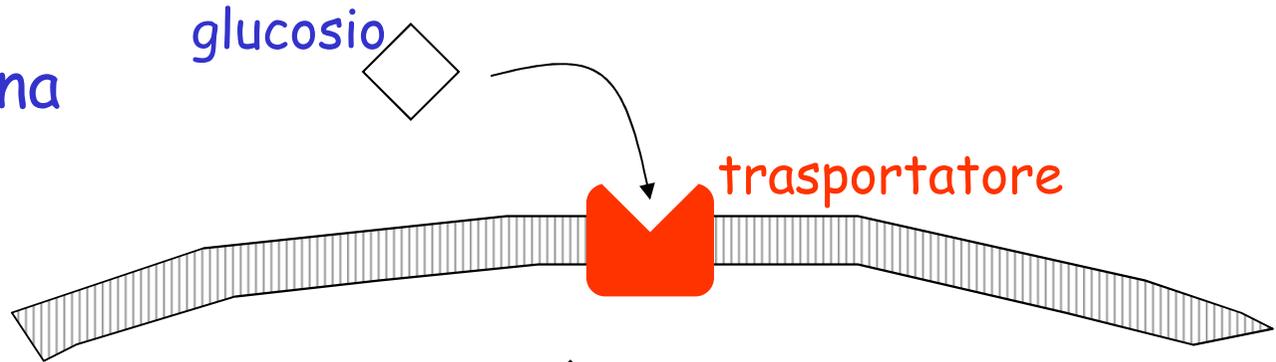
Un analogo sintetico dell'insulina, detta insulina lispro, è modificata sicchè gli amonoacidi lisina e prolina al carbossi-terminale della catena β sono invertiti → la tendenza a formare dimeri è molto ridotta, ma è conservata la capacità di legare il recettore dell'insulina

BIOSINTESI DELL'INSULINA

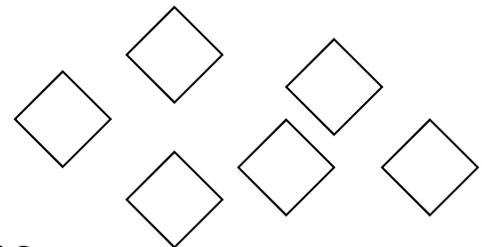


CONTROLLO della SECREZIONE di INSULINA

glucosio
aminoacidi
acidi grassi
→ insulina



depolarizzazione di membrana
← influsso di calcio



esocitosi dei granuli secretori contenenti insulina

β -cellula

EFFETTI BIOLOGICI dell' INSULINA

Stimola la glicogenosintesi epatica

→ in assenza di insulina si attiva la glicogenolisi epatica

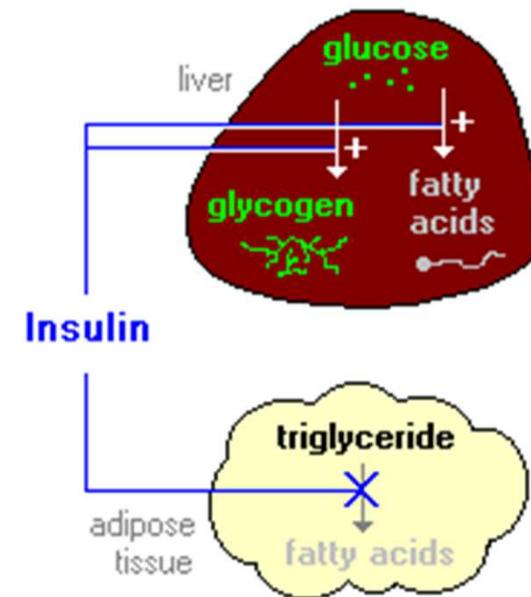
Stimola la sintesi epatica dei trigliceridi

→ quando il glicogeno epatico supera il 5% della massa epatica si blocca la glicogenosintesi e si attiva la sintesi di trigliceridi, esportati agli altri tessuti sotto forma di lipoproteine

Inibisce la lipolisi nel tessuto adiposo

→ blocca le lipasi intracellulari

→ promuove l'ingresso di glucosio → sintesi di glicerolo



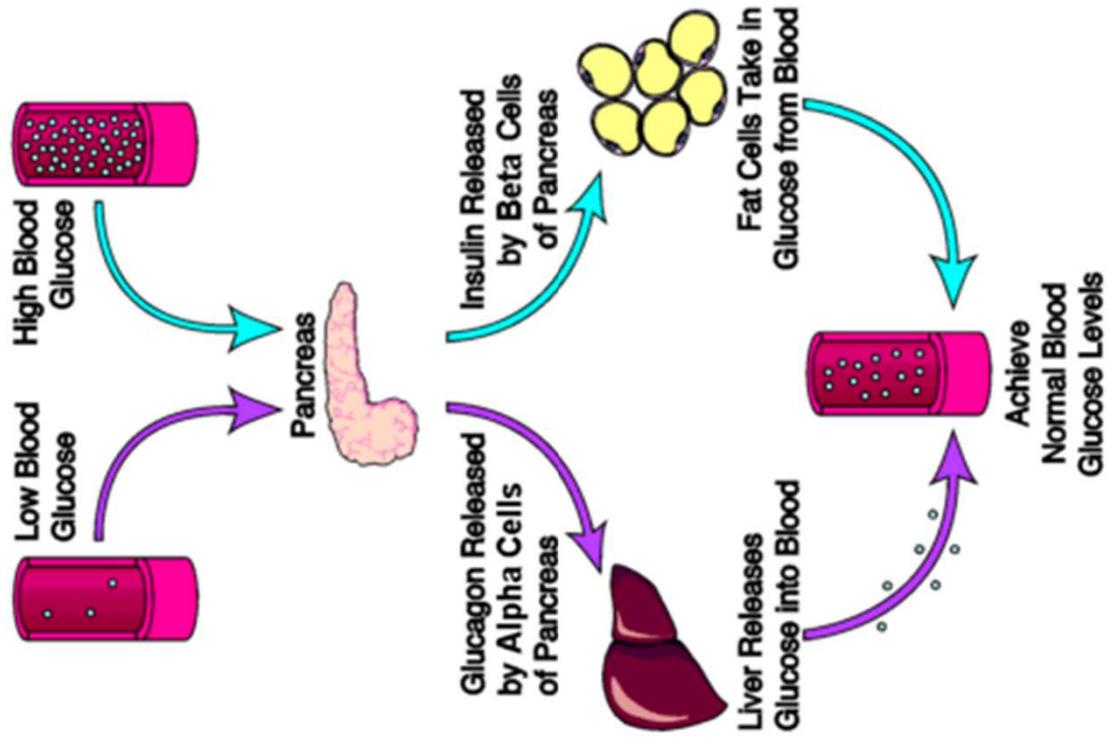
EFFETTI BIOLOGICI dell' INSULINA

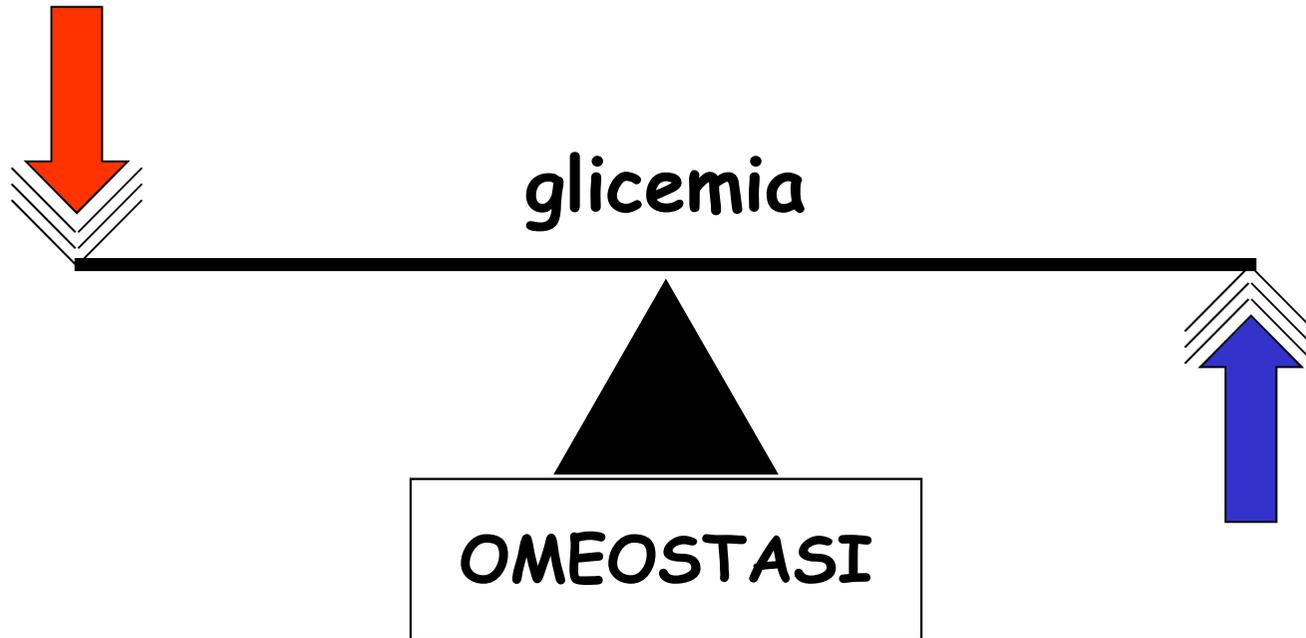
Stimola la captazione cellulare di aminoacidi

→ effetto anabolico

Aumenta la permeabilità di molte cellule a vari ioni

- potassio
- magnesio
- fosfato





DIABETE MELLITO

Sindrome che comprende un gruppo di malattie metaboliche dovute ad un difetto di secrezione e/o di azione dell'insulina, caratterizzate dalla presenza di **iperglicemia** e dalla comparsa a lungo termine di **complicanze croniche** a carico di vari organi, in particolare occhi, rene, nervi, cuore e vasi sanguigni

DIABETE MELLITO

Classificazione eziologica

(ADA 1997, OMS 1999)

DIABETE di TIPO 1



distruzione delle β -cellule pancreatiche

- autoimmune (90%)
- idiopatica

DIABETE di TIPO 2



forme con prevalente

- difetto di secrezione insulinica associato ad insulino-resistenza
- insulino-resistenza associata ad un difetto relativo idiopatico di secrezione insulinica

DIABETE MELLITO

Classificazione eziologica
(ADA 1997, OMS 1999)

ALTRI TIPI SPECIFICI

DIABETE GESTAZIONALE

→ qualsiasi forma di alterata tolleranza glucidica che insorge durante la gravidanza

Qualsiasi forma di diabete può richiedere terapia
insulinica in qualsiasi stadio della malattia.

L'uso di insulina, di per se, non classifica il paziente

Valori glicemici a digiuno

60 - 75 mg/dl



130 - 150 mg/dl

(fase post-prandiale)

GLICEMIA

Normale

< 100

Alterata

100-125

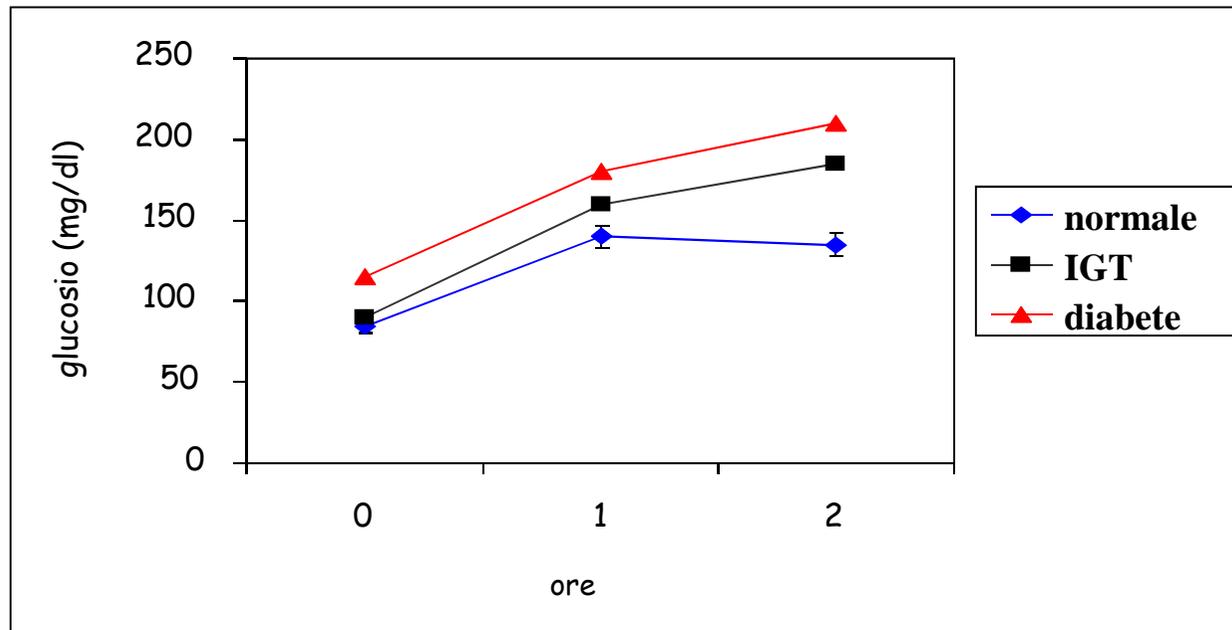
Diabete

> 126

TOLLERANZA GLUCIDICA

Definisce la capacità dell'organismo di metabolizzare il glucosio

Si valuta con il test di tolleranza al glucosio
(OGTT: oral glucose tolerance test)



CRITERI DIAGNOSTICI per il DIABETE

Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (deve essere confermata)

Glicemia 2 h dopo OGTT ≥ 200 mg/dl

Glicemia random ≥ 200 mg/dl in presenza di segni clinici di diabete

DIABETE di TIPO 1

distruzione delle β -cellule pancreatiche

Rappresenta il 5-10% di tutte le forme di diabete

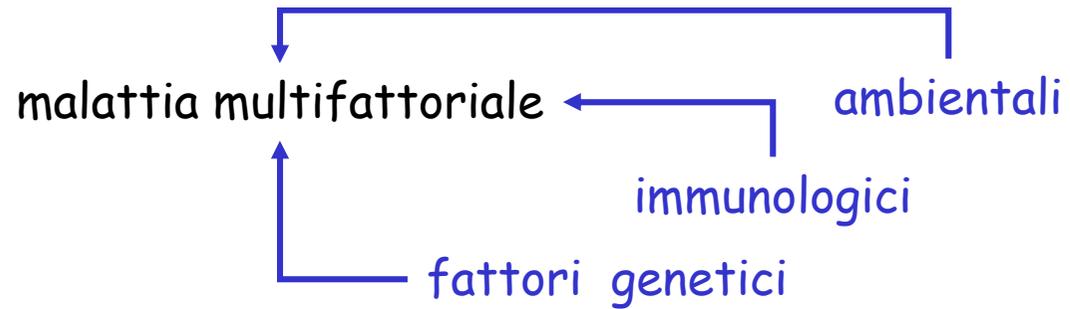
Incidenza (n° di casi per anno nella popolazione)

Italia 8/100.000 abitanti/anno nei bambini < 15 anni

Prevalenza (n° di casi in un determinato momento e luogo)

0.3 % della popolazione

DIABETE di TIPO 1



IPOTESI PATOGENETICA



RISPOSTA AUTOIMMUNE

distruzione delle cellule β -pancreatiche

difetto di secrezione di insulina

iperglicemia
chetosi

Viene mantenuta una glicemia normale finchè la massa β -cellulare è superiore al 50%

Il tempo di distruzione delle cellule β è variabile

DIABETE di TIPO 1

assenza di insulina

COSTANTE NECESSITA' di TERAPIA INSULINICA

DIABETE di TIPO 2

difetto di secrezione insulinica ed
insulino-resistenza

Rappresenta la forme di diabete più frequente in Italia
> 40 anni

Incidenza

Paesi occidentali 1 caso/1000 abitanti / anno

Prevalenza

Paesi occidentali 3-10 %

Paesi poveri < 1%

DIABETE di TIPO 2

malattia multifattoriale

ambientali

fattori genetici

70-90%
concordanza fra
gemelli omozigoti

elevato rischio in
parenti di I° grado

fattori
genetici

fattori
ambientali

obesità

ridotto esercizio
fisico

dieta ricca di
grassi

insulino-resistenza

ridotta secrezione di insulina

iperglicemia

insulino-resistenza

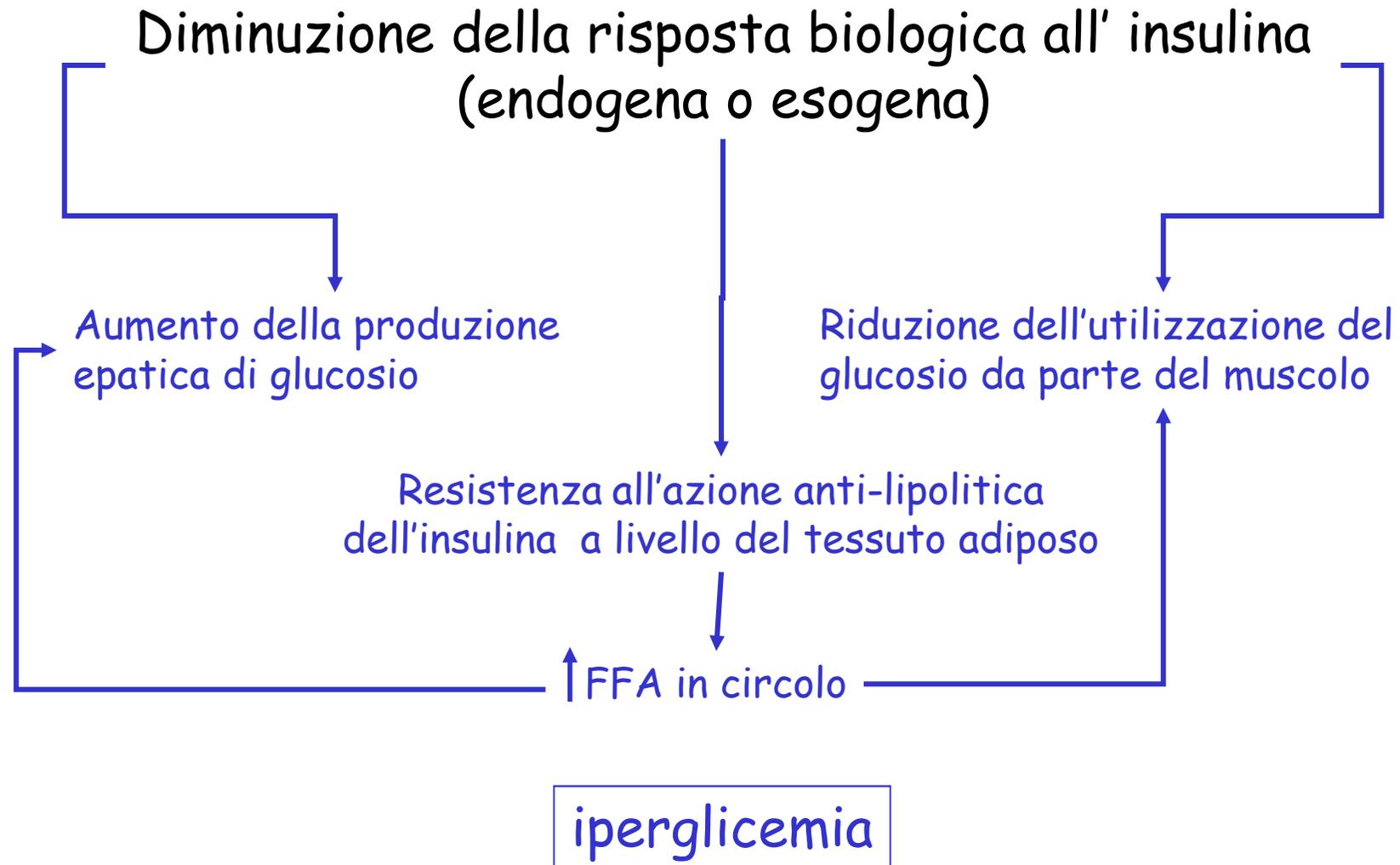
Diminuzione della risposta biologica all' insulina
(endogena o esogena)

```
graph TD; A[Diminuzione della risposta biologica all' insulina (endogena o esogena)] --- B[Difetto recettoriale : ridotto numero o funzione del recettore insulinico]; A --- C[Difetto postrecettoriale: alterazione di enzimi o substrati coinvolti nei meccanismi di trasduzione del segnale ed i trasportatori del glucosio];
```

Difetto recettoriale :
ridotto numero o funzione
del recettore insulinico

Difetto postrecettoriale:
alterazione di enzimi o substrati coinvolti
nei meccanismi di trasduzione del segnale
ed i trasportatori del glucosio

insulino-resistenza



DIABETE MELLITO

Sintomi

molto eterogenei

- inizio brusco con chetoacidosi e coma

oppure

- esordio asintomatico

(scoperto occasionalmente in corso di esami ematochimici)

DIABETE MELLITO

Sintomi

Poliuria e nicturia; se c'è superamento della soglia renale del glucosio (160-180 mg/dl) si accompagnano a **glicosuria**

Polidipsia (compensatoria alla poliuria)

Dimagrimento e polifagia (perdita di glucosio e mancata utilizzazione degli elementi nutritivi dovuti al difetto di insulina)

Riduzione della crescita nel bambino

Astenia (proteolisi)

Disidratazione (dovuta alla poliuria)

DIABETE di TIPO 2

Fase di compenso (molti anni)

- Insulino resistenza
- Iperinsulinemia con normale tolleranza glucidica

DIABETE di TIPO 2

Fase di scompenso

- **ridotta tolleranza glucidica (IGT)** :

iperinsulinemia con ridotta tolleranza glucidica

L'iperglicemia postprandiale è dovuta a difetto di captazione insulino-mediata di glucosio da parte del fegato e del muscolo

- **alterata glicemia a digiuno (IFG)** :

aumentata richiesta di insulina associata ad un progressivo declino funzionale delle cellule β e ad aumento della glicemia a digiuno

L'iperglicemia a digiuno è legata ad un aumentata produzione epatica di glucosio. E' indice soprattutto di ridotta produzione di insulina

- **diabete**: iperglicemia a digiuno

insulino-resistenza + ridotta funzione pancreatico

aumento della produzione epatica di glucosio

ulteriore riduzione della captazione insulino-mediata di glucosio

conseguente iperglicemia a digiuno o malattia conclamata

DIABETE di TIPO 2

Soggetti a rischio per diabete di tipo 2

- Storia familiare di diabete (genitori o fratelli)
- Obesità (BMI > 27 kg/m²)
- Inattività fisica
- Razza/etnia
- Ipertensione arteriosa (PA >140/90 mmHg)
- Dislipidemia (HDL colesterolo < 35 mg/dl e/o trigliceridi > 250 mg/dl)
- Precedente riscontro di IGT o IFG
- Pregresso diabete gestazionale
- Donna con figlio macrosomico alla nascita (> 4 kg)

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE ACUTE

CHETOACIDOSI

IPEROSMOLARITA'

ACIDOSI LATTICA

IPOGLICEMIA

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE CRONICHE

MICROVASCOLARI

OCULARI

Retinopatia

RENALI

Nefropatia diabetica

NEUROLOGICHE

Polineuropatia

Neuropatia autonoma

Mononeuropatia

MACROVASCOLARI

Vasculopatia Coronarica

Vasculopatia Cerebrale

Vasculopatia Periferica

ALTRE

Cataratta

Complicanze cutanee

Infezioni ricorrenti

Dislipidemia

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE

Difetto visivo

per alterazioni della rifrazione oculare

↳ alterazioni osmotiche del cristallino

Complicanze infettive

Frequente presenza di infezioni cutanee ed orali, infezioni ricorrenti dell'apparato genito-urinario

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE

Chetonuria (rara nel diabete di tipo 2)

presenza di corpi chetonici nelle urine:

- mancata utilizzazione del glucosio da insufficienza

insulinica marcata (assoluta o relativa dovuta ad eccesso di ormoni controinsulari), viene bruciata una quota eccessiva di grassi per cui aumentano i corpi chetonici nel sangue e poi nelle urine

- digiuno protratto o dieta troppo povera di carboidrati

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE

Sintomi da iperchetonemia:

Anoressia, nausea, vomito, alitosi (alito dolciastro simile a frutta matura), dolori addominali, astenia marcata, aggravamento della poliuria (disidratazione), respiro profondo e rapido, fino al coma chetaocidosico.

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE ACUTE

CHETOACIDOSI

IPEROSMOLARITA'

ACIDOSI LATTICA

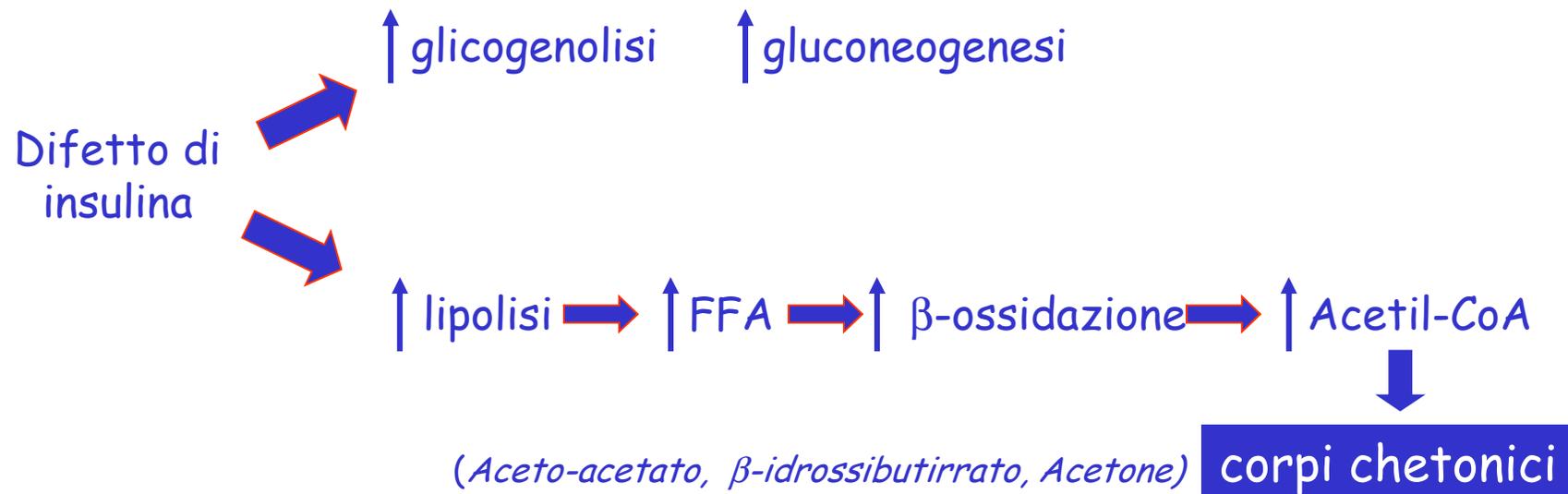
IPOGLICEMIA

DIABETE MELLITO

CHETOACIDOSI DIABETICA

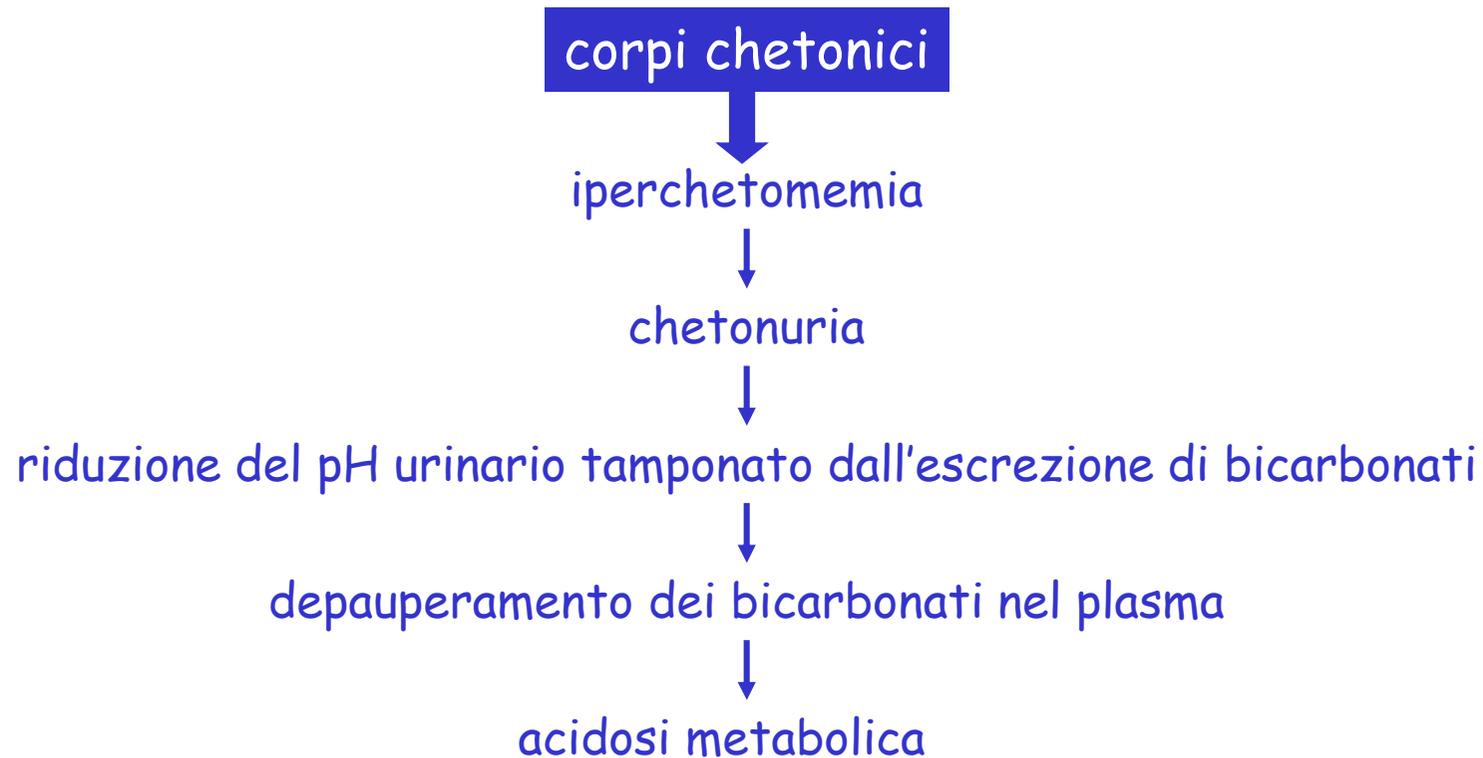
(tipica del diabete di tipo 1)

- Acidosi metabolica per aumento dei corpi chetonici
- Indotta da carenza assoluta di insulina ed aumento del glucagone
- progredisce fino al coma



DIABETE MELLITO

CHEATOACIDOSI DIABETICA



DIABETE MELLITO

COMPLICANZE ACUTE

CHETOACIDOSI

IPEROSMOLARITA'

ACIDOSI LATTICA

IPOGLICEMIA

DIABETE MELLITO

IPEROSMOLARITA'

Sindrome iperglicemica iperosmolare
(tipica del diabete di tipo 2)

- Grave aumento della glicemia e dell'osmolarità plasmatica senza chetosi
- Indotta da eventi scatenanti che aggiungono una disidratazione ad una situazione di scadente controllo metabolico
- Progredisce fino al coma e la prognosi è infausta in una elevata percentuale di soggetti

DIABETE MELLITO

ACIDOSI LATTICA

(rara nel diabete)

- Indotta da stati di ipossia o farmaci
- Terapia con alcalini e rimozione delle cause precipitanti

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE ACUTE

CHETOACIDOSI

IPEROSMOLARITA'

ACIDOSI LATTICA

IPOGLICEMIA

DIABETE MELLITO

IPOGLICEMIA

(frequente nel diabete di tipo 1 trattato con insulina)

- Errore di somministrazione
- Dose eccessiva rispetto al fabbisogno

Variabili: dieta, esercizio fisico, assunzione di alcool o sostanze ipoglicemizzanti, situazioni stressanti, epatopatie o nefropatie

- Anche gli ipoglicemizzanti orali (specie le sulfaniluree a lunga durata d'azione possono dare ipoglicemie)

DIABETE MELLITO

IPOGLICEMIA

Sintomi

I° fase (glicemia < 70 mg/dl)

Reazione adrenergica → produzione di ormoni iperglicemizzanti (catecolamine, glucagone, etc.) → ripristino della glicemia

II° fase (glicemia < 50 mg/dl)

sintomi di sofferenza cerebrale

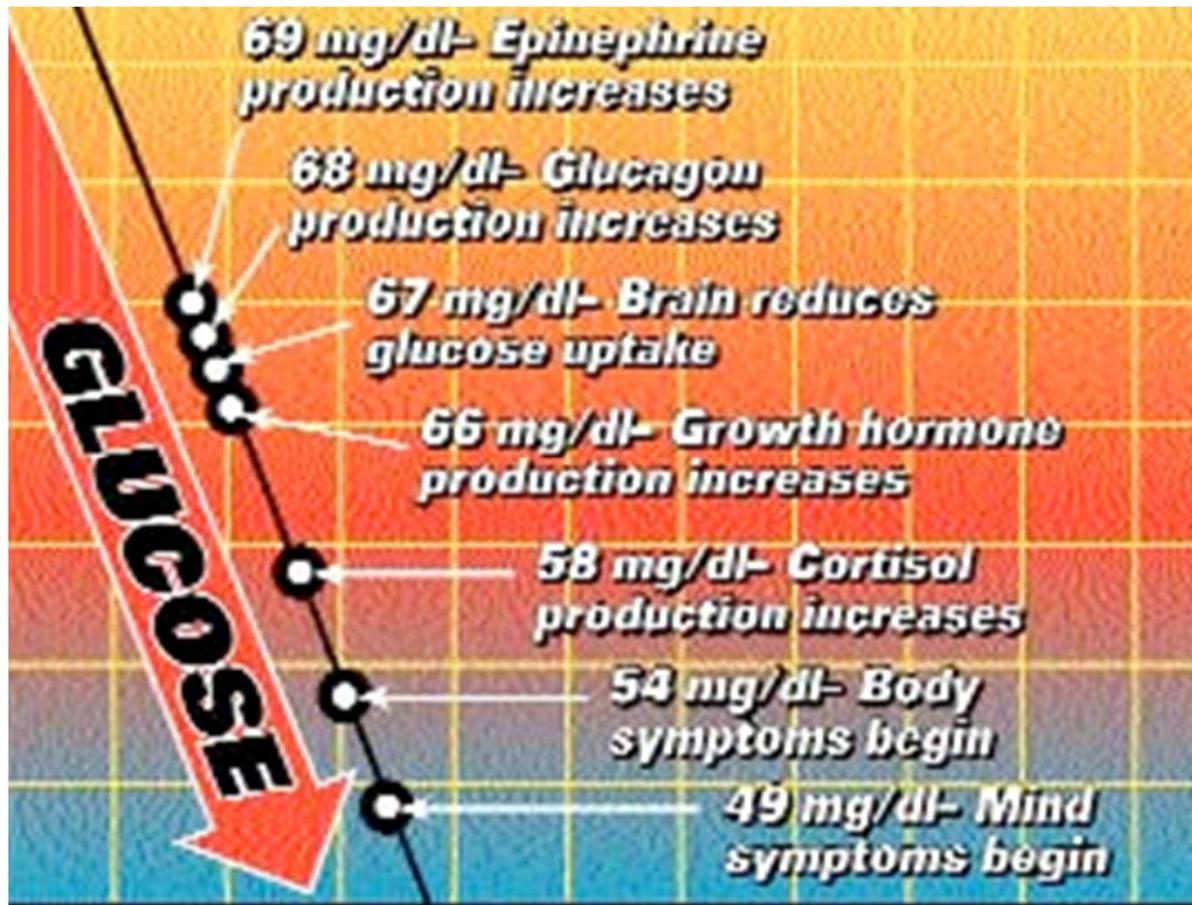
Si può arrivare fino al COMA IPOGLICEMICO ed alla morte

Se il paziente è cosciente: somministrare bevande zuccherate (coca cola, succo di frutta, etc,..) e zuccheri complessi (pane, crackers, biscotti)

Rimozione degli errori terapeutici

DIABETE MELLITO

IPOGLICEMIA



DIABETE MELLITO

HYPOGLYCEMIA

SINTOMI (Low Blood Sugar)

CAUSES: Too little food, too much insulin or diabetes medicine, or extra exercise.

ONSET: Sudden, may progress to insulin shock.

BLOOD SUGAR: Below 70 mg/dL.
Normal range 70-115 mg/dL.

 SHAKING	 FAST HEARTBEAT		
 SWEATING	 ANNOYED	 DIZZINESS	 HUNGER
 IMPAIRED VISION	 WEAKNESS, FATIGUE	 HEADACHE	 IRRITABLE

DIABETE MELLITO

SINTOMI

Adrenergici	Neuroglicopenici
Ansietà	Fame
Nervosismo	Nausea, eruttazioni
Irritabilità	Cefalea
Cardiopalmo	Vertigini, ronzii
Tachicardia	Parestesie
Sudorazione	Visione offuscata
Tremori	Debolezza, sonno
Pallore	Difficoltà a concentrarsi Confusione mentale

**COMA
ipoglicemico**

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE CRONICHE

MICROVASCOLARI

OCULARI

Retinopatia

RENALI

Nefropatia diabetica

NEUROLOGICHE

Polineuropatia

Neuropatia autonoma

Mononeuropatia

MACROVASCOLARI

Vasculopatia Coronarica

Vasculopatia Cerebrale

Vasculopatia Periferica

ALTRE

Cataratta

Complicanze cutanee

Infezioni ricorrenti

Dislipidemia

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE CRONICHE

Microangiopatia diabetica :

Specifica del diabete, interessa i vasi di piccolo calibro (arteriole e capillari)

- Retinopatia
- Nefropatia
- Neuropatia
- Alterazioni cutanee

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE CRONICHE

Microangiopatia diabetica :

legata all'iperglicemia cronica → azione tossica sui tessuti

- glicazione non enzimatica delle proteine tissutali con formazione ed accumulo di prodotti di glicosilazione avanzata
- attivazione di fattori di crescita/citochine e di sostanze vasoattive
- stress ossidativi
- attivazione della via dei polioli ed accumulo di sorbitolo
(danno osmotico)

Suscettibilità genetica

Importanza dell'ipertensione e della dieta (apporto proteico) nella nefropatia

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE CRONICHE

glicazione non enzimatica delle proteine tissutali

iperglicemia cronica → il glucosio in eccesso si combina con gli aminoacidi delle proteine circolanti o tissutali → composti reversibili → modificazioni strutturali → prodotti irreversibili = prodotti di glicosilazione avanzata (AGE)

accumulo di AGE nei tessuti

→ danno diretto mediante il legame con le proteine nucleari e della matrice extracellulare (es. collagene)

→ danno mediato dal legame con recettori cellulari (RAGE) → legame crociato di AGE con il collagene → alterazione della membrana basale → aumentata proliferazione cellulare e ispessimento della membrana basale

→ produzione di citochine e/o fattori di crescita (TNF α -IL1) → risposta infiammatoria → proliferazione cellule muscolari lisce vasali

DIABETE MELLITO

COMPLICANZE CRONICHE

Via dei polioli

E' una via di metabolizzazione del glucosio in alternativa alla glicolisi utilizzata nei tessuti non insulino-dipendenti (*retina, cristallino, nervi, endotelio vasale*)

In condizioni di iperglicemia cronica si accumula **sorbitolo** all'interno delle cellule che aumenta l'osmolalità intracellulare con richiamo di acqua nelle cellule concorrendo alla degenerazione (danno osmotico).

DIABETE MELLITO

Retinopatia

- La prevalenza aumenta progressivamente con la durata della malattia (sia nel diabete tipo 1 che tipo 2)
- Nel diabete di tipo 1 compare 3-5 anni dopo la diagnosi ed è presente in tutti i pazienti dopo 15- 20 anni
- Nel diabete di tipo 2 è presente nel 50- 80% i pazienti dopo 20 anni di malattia.
- Alcuni pazienti (fino al 20%) presentano già retinopatia alla diagnosi, la cui presenza viene in genere stimata a 4-6 anni prima

DIABETE MELLITO

Retinopatia

- Rappresenta la causa più frequente di cecità nell'adulto (20-74 anni).
- Negli Stati Uniti rappresenta il 12% di tutti i nuovi casi di cecità per anno.

Il grado di controllo glicemico è il maggior determinante della retinopatia

CATARATTA : frequente nel diabetico

Opacità del cristallino dovuta all'accumolo di sorbitolo

DIABETE MELLITO

Nefropatia

- La prevalenza di insufficienza renale nei pazienti con diabete di tipo 1 è del 12 - 40%, mentre nel diabete di tipo 2 è dello 0.5-10 %
- L'incidenza della nefropatia aumenta con la durata del diabete e raggiunge il massimo a 15-20 anni di malattia (2-3% per anno) e poi diminuisce.
- L'ipertensione arteriosa e la dieta ricca di proteine aumentano il rischio e la progressione della malattia
- E' preceduta da una fase preclinica che si può individuare con il dosaggio della microalbuminuria (< 300 mg/24 ore)
- Il passaggio alla fase della macroalbuminuria indica la irreversibilità del quadro clinico (> 300 mg/24 ore)

DIABETE MELLITO

Nefropatia

- Prima causa di insufficienza renale cronica negli USA ed in Europa.
- Negli USA è responsabile di circa il 30% di tutti i nuovi casi di insufficienza renale terminale.

DIABETE MELLITO

Neuropatia

In Italia coinvolge circa il 30% dei diabetici, nel 2% dei quali porta alla ulcera neurotrofica

DIABETE MELLITO

Neuropatia

Classificazione strutturale della neuropatia diabetica

Definizione	Struttura interessata	Patogenesi
Polineuropatia (sensitivomotoria)	Nervi periferici	Microvascolare, metabolica
Mononeuropatia	N. cranici, n. periferici	Aterosclerosi, fenomeni di compressione
Radiculopatia	Radice nervosa	Aterosclerosi, compressione
Neuropatia autonoma	Nervi simpatici e parasimpatici	Microvascolare, metabolica
Amiotrofica	N. terminali	Mista

DIABETE MELLITO

Neuropatia

I quadri più frequenti sono

Polineuropatia simmetrica periferica, spesso di tipo misto (sensitivo, motorio ed autonomico), che colpisce prevalentemente le estremità inferiori (più raramente gli arti superiori).

I disturbi sono prevalentemente di tipo **sensoriale**, le alterazioni motorie sono meno comuni. Possono coesistere **disturbi neurovegetativi**

Mononeuropatie a carico dei nervi dell'arto inferiore, della mano (nervo mediano, tunnel carpale), o di alcuni nervi cranici (più spesso il III, più raramente il IV e il VI o il VII)

DIABETE MELLITO

Neuropatia autonoma

Impotenza sessuale (disfunzione erettile, eiaculazione retrograda)

Vescica neurogena (atonia vescicale, dilazione ed impossibilità al completo svuotamento \Rightarrow aumento dell'intervallo delle minzioni, esitazione, gocciolio, incontinenza)

Tratto gastroenterico = riduzione dell'attività peristaltica dell'esofago durante la deglutizione, ritardo dello svuotamento gastrico (gastroparesi) \Rightarrow disfagia, senso di ripienezza gastrica, vomito, diarrea

DIABETE MELLITO

Neuropatia autonoma

Disturbi della termoregolazione

Disturbi della sudorazione

Alterazione riflessi pupillari

DIABETE MELLITO

Neuropatia

Classificazione clinica della neuropatia diabetica

STADIO	CARATTERISTICHE
Neuropatia subclinica	No segni o sintomi
Neuropatia clinica	Dolore bruciante, trafittivo, con esacerbazione notturna; deficit sensitivi; ipo-areflessia; iperestesia
.. Dolorosa cronica	
.. Dolorosa acuta	
.. Senza dolore	Insensibilità ai piedi, traumi senza dolore; perdita della sensibilità; areflessia.
Complicanze tardive	Ulcere ai piedi Deformità ai piedi Amputazioni

DIABETE MELLITO

PIEDE DIABETICO

Patologia complessa dovuta alle complicanze neurologiche e/o vascolari che si manifestano a carico delle strutture muscolo-cutane e osteoarticolari del piede.

Si manifesta dopo oltre 10-15 anni di malattia ed è responsabile del 50-70% delle amputazioni non traumatiche.

Eventi causali: Neuropatia - Vasculopatia - Suscettibilità alle infezioni

Eventi precipitanti: danno fisico, trauma meccanico, danno termico, infezione

ulcerazioni a livello del piede → amputazione

DIABETE MELLITO

PIEDE DIABETICO

Piede neuropatico

Neuropatia somatica con interessamento di fibre sensitive e motorie

Alterazioni della sensibilità fino all'assenza

Ipotrofia muscolare

Deformità ossee

Neuropatia autonoma con interessamento di fibre sudoripare e periarteriolari

anidrosi

secchezza della cute

fissurazioni

ulcerazioni

DIABETE MELLITO

PIEDE DIABETICO

Piede ischemico

Microangiopatia

occlusione arteriolare e capillare
→ ischemia locale



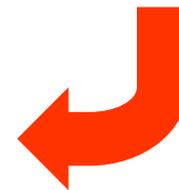
Claudicazio

Ulcera

Gangrena

Macroangiopatia

trombosi ischemica
→ ischemia



DIABETE MELLITO

COMPLICANZE CRONICHE

MACROANGIOPATIA

E' l'espressione della localizzazione dei vasi arteriosi di medio e grosso calibro dei **distretti coronarico, cerebrale e degli arti inferiori** di un processo aterosclerotico che si sviluppa precocemente nel diabetico

3° - 4° decade di vita nel diabete di tipo 1;

5° - 6° decade di vita nel diabete di tipo 2;

e si presenta spesso già esteso alla diagnosi.

E' la causa più frequente di morte dei diabetici

DIABETE MELLITO

MACROANGIOPATIA

Malattia coronarica (cardiopatía ischemica)

Principale causa di morbilità e mortalità nei diabetici (responsabile del decesso nel 50% dei casi)

Negli uomini frequenza doppia rispetto alla popolazione generale

Nelle donne aumentata di 3-4 volte rispetto alla popolazione generale

Implica una mortalità maggiore

La sintomatologia può essere assente (ischemia miocardica silente)

Ridotta percezione del dolore correlabile alla neuropatia autonómica

DIABETE MELLITO

MACROANGIOPATIA

Malattia cerebrovascolare

Ictus

Deficit neurologico parzialmente reversibile

Ischemia cerebrale transitoria

DIABETE MELLITO

MACROANGIOPATIA

Vasculopatia periferica: arteriopatia ostruttiva arti inferiori

Interessa prevalentemente le arterie distali (tibiali e peroneali)

comparsa di ulcere a livello del piede (favorite dalla neuropatia)

Presente già nell' 8% dei diabetici di tipo 2 alla diagnosi

Prevalenza simile nei due sessi

La *claudicatio intermittens* è presente solo nel 25% dei pazienti con arteriopatia documentata agli esami strumentali

DIABETE MELLITO

Sindrome che comprende un gruppo di malattie metaboliche dovute ad un difetto di secrezione e/o di azione dell'insulina, caratterizzate dalla presenza di **iperglicemia** e dalla comparsa a lungo termine di **complicanze croniche** a carico di vari organi, in particolare occhi, rene, nervi, cuore e vasi sanguigni

DIABETE MELLITO

Terapia medica

Lo scopo della terapia medica del diabete mellito è di mantenere una glicemia il più possibile all'interno del range glicemico dei soggetti non diabetici.

Nel diabete di tipo 2, oltre alle raccomandazioni dietetiche e la prescrizione di esercizio fisico, la terapia iniziale si basa sull'uso di sulfoniluree o di metformina. Se lo scopo non viene raggiunto, si passa alla terapia combinata o l'aggiunta di insulina.

I pz con diabete mellito di tipo 2 solitamente necessitano di alte dosi di insulina (> 65 unità al giorno) per raggiungere un controllo glicemico accettabile, a causa dell'insulino-resistenza.

DIABETE MELLITO

Terapia medica

METFORMINA

La metformina (una biguanide) induce un calo della produzione epatica di glucosio e dell'assorbimento intestinale di glucosio, nonché un miglioramento della sensibilità all'insulina (aumentando l'up-take e l'utilizzazione periferica del glucosio). La metformina ha inoltre effetto anti-lipolitico, quindi induce un calo dei livelli plasmatici di acidi grassi liberi, riducendo ulteriormente la disponibilità di substrati per la gluconeogenesi.

Il meccanismo d'azione non è ancora ben conosciuto.

DIABETE MELLITO

Terapia medica

THIAZOLIDINEDIONI

Questi farmaci (rosiglitazone e pioglitazone) inducono la sensibilità all'insulina aumentando l'utilizzo del glucosio a livello epatico e muscolare e riducendo la produzione di glucosio. Inoltre, inducono un aumento della secrezione insulinica in risposta al carico di glucosio nei pz con IGT. Possono essere utilizzati in associazione con la metformina, le sulfoniluree o l'insulina. Il meccanismo d'azione non è del tutto chiaro. Si sa che si legano ad un fattore di trascrizione, detto peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma), espresso nel tessuto adiposo, nel muscolo e nel fegato. Si ritiene che il PPAR-gamma sia coinvolto nella trascrizione dei geni responsivi all'insulina. I tiazolidinedioni migliorano la responsività all'insulina nel muscolo dei pz con diabete mellito di tipo 2 facilitando il trasporto di glucosio, inducendo la glicogenosintesi e l'ossidazione del glucosio a livello muscolare.

DIABETE MELLITO

Terapia medica

SULFONILUREE

Sono i farmaci più comunemente utilizzati nel diabete mellito di tipo 2. Il recettore delle sulfoniluree è un componente del canale del potassio ATP-dipendente delle cellule beta-pancreatiche. Il legame del recettore con il farmaco inibisce il canale, con conseguente alterazione del potenziale di riposo della cellula e conseguente influsso di calcio e stimolo alla secrezione di insulina. L'effetto netto è un'augmentata responsività delle beta-cellule al glucosio ed a secretagoghi non glucidici (es. aminoacidi), con maggior rilascio di insulina in risposta ad un aumento della glicemia. Quindi, le sulfoniluree possono essere utilizzate solo nei pz con beta-cellule pancreatiche ancora funzionanti. Tali farmaci, inoltre, inducono la sensibilità tissutale all'insulina.

DIABETE MELLITO

Terapia medica

PREPARAZIONI INSULINICHE

L'insulina può essere somministrata in due modi:

→ come sostituzione basale con una preparazione insulinica ad azione intermedia - prolungata (NPH, lenta, ultralenta, o glargine) per sopprimere la produzione epatica di glucosio e mantenere una glicemia normale a digiuno

→ come bolo pre-prandiale con una preparazione ad azione rapida o ultra-rapida (lispro, aspart, o glulisine) per coprire il fabbisogno dovuto all'assorbimento del cibo.

Nel diabete mellito di tipo 2 è solitamente sufficiente un regime basale per un controllo glicemico adeguato, mentre nel diabete mellito di tipo 1 sono necessarie anche dosi pre-preandiali.

DIABETE MELLITO

Terapia medica

PREPARAZIONI INSULINICHE

Inizialmente veniva utilizzata insulina animale estrattiva (bovina, suina o da salmone)

Dal 1978 è disponibile l'insulina umana sintetica, prodotta utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante

→ ha assorbimento migliore rispetto all'insulina di natura animale, più rapido e maneggevole

→ minor incidenza di patologie autoimmuni

→ più economica

DIABETE MELLITO

Terapia medica

Farmacocinetica delle preparazioni insuliniche più comunemente utilizzate

Tipo di insulina	Inizio d'azione	Picco d'azione	Durata
Lispro, aspart, glulisine	5 - 15 min	45 - 75 min	2 - 4 ore
Regolare	~ 30 min	2 - 4 ore	5 - 8 ore
NPH o lenta	~ 2 ore	6 - 10 ore	18 - 28 ore
Ultralenta	~ 4 ore	10 - 20 ore	12 - 20 ore
Insulina glargine	~ 2 ore	Nessun picco	20- >24 ore

DIABETE MELLITO

Terapia medica

Per terapia insulinica "convenzionale" si intende il regime più semplice, con iniezioni quotidiane una o due volte al giorno di insulina regolare e NPH mescolare nella stessa siringa e somministrate a dosi fisse prima dei pasti.

Per terapia insulinica "intensiva" si intende un regime terapeutico complesso con una somministrazione insulinica "basale" (una o due somministrazioni di insulina ad azione intermedia o prolungata) in associazione a dosi di insulina ad azione rapida o molto rapida tre o più volte al giorno. Tale regime, un tempo adottato solo per i pazienti con diabete mellito di tipo 1, viene sempre più spesso adottato per i pazienti con diabete mellito di tipo 2.