

**IL DESTINO METABOLICO DEL GLUCOSIO
E LA SUA RILEVANZA
NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2**

Ambulatorio Malattie Dismetaboliche

2142 soggetti



OGTT

LINEE GUIDA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION



Figura 4. La presenza di una glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl, ma < 126 mg/dl identifica l'IFG (impaired fasting glucose: iperglicemia a digiuno). Una glicemia post-carico ≥ 140 mg/dl ma < 200 mg/dl identifica invece l'IGT (impaired glucose tolerance: ridotta tolleranza per gli zuccheri). Ambedue le condizioni predispongono allo sviluppo di diabete mellito di tipo 2.

Ambulatorio Malattie Dismetaboliche

2142 soggetti



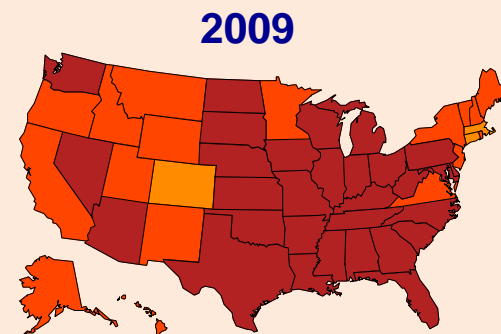
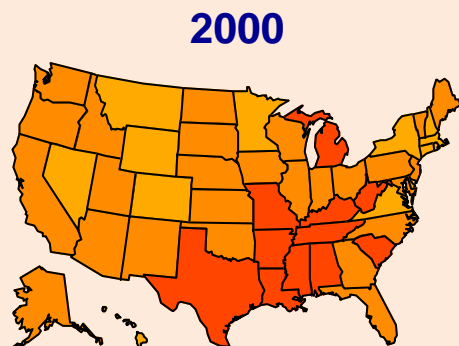
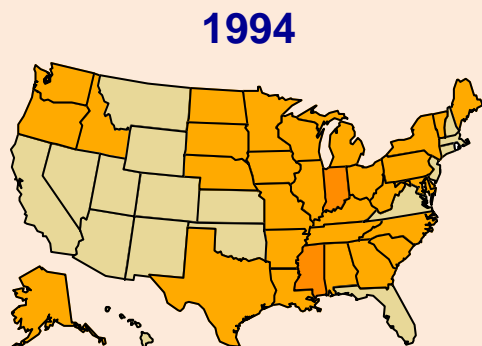
OGTT

| | | | | |
|----------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| 1069 NGT 49.9% | 444 IFG 20.7% | 164 IGT 7.7% | 226 IFG/IG T 10.5% | 239 DM 11.2% |
|----------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|

Age-adjusted Percentage of U.S. Adults with Obesity or Diagnosed Diabetes

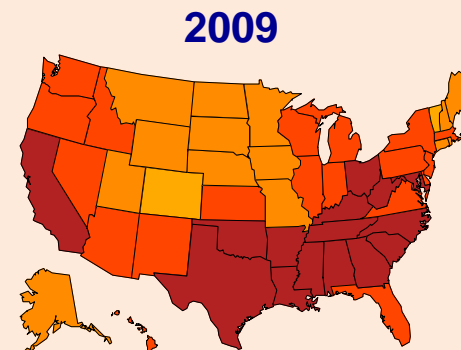
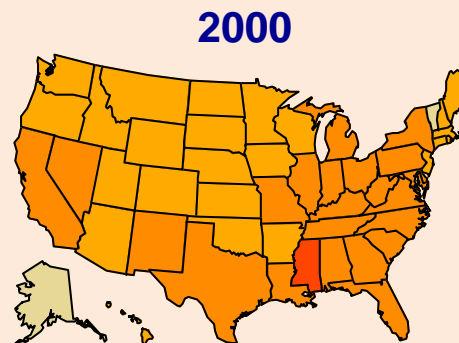
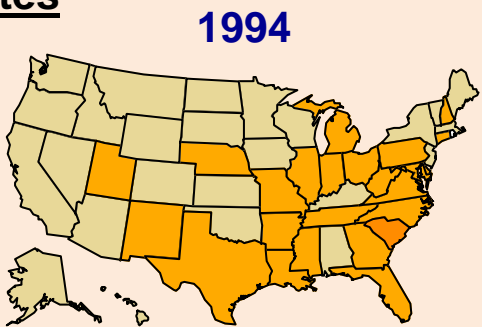
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²)

**O
B
E
S
I
T
Y**



Diabetes

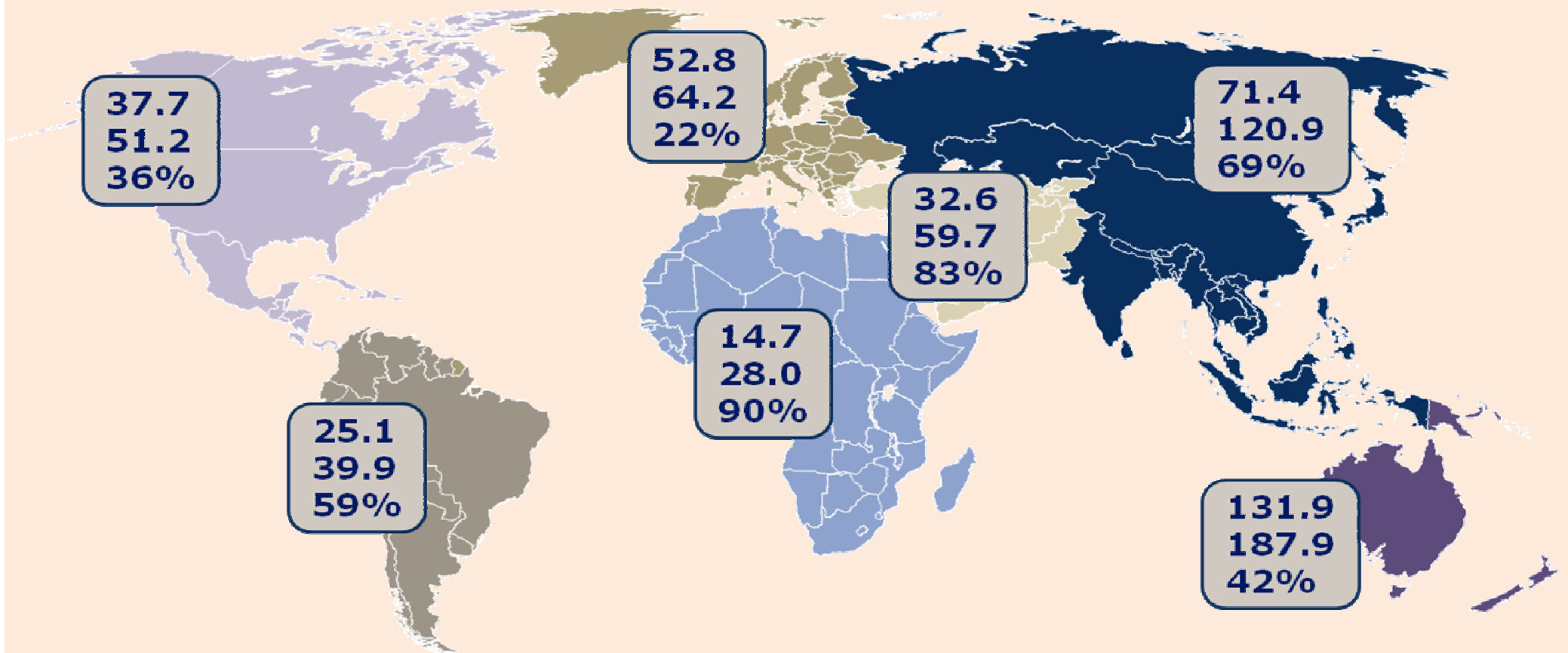
**D
I
A
B
E
T
E
S**



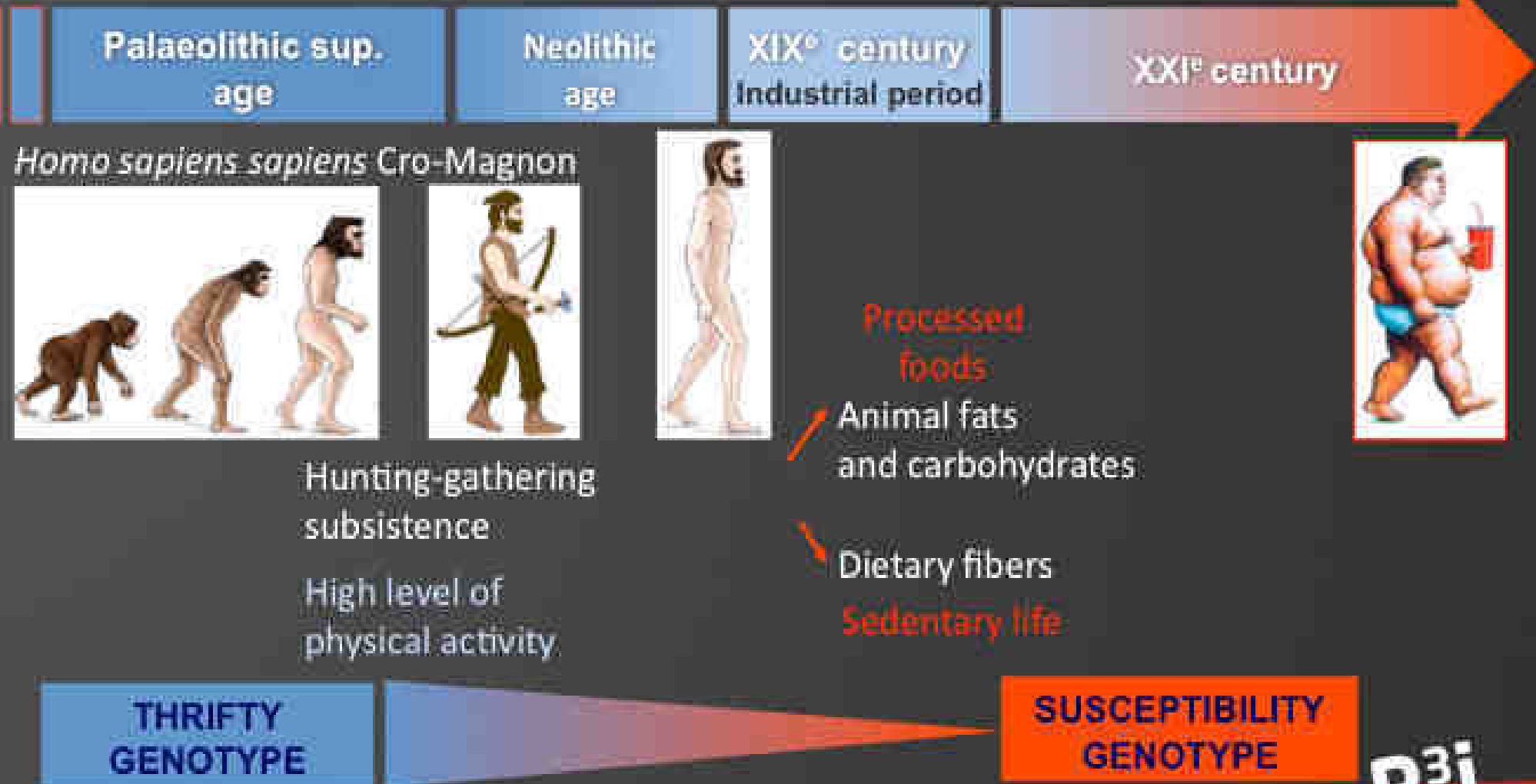
CDC's Division of Diabetes Translation. National Diabetes Surveillance System available at <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics>

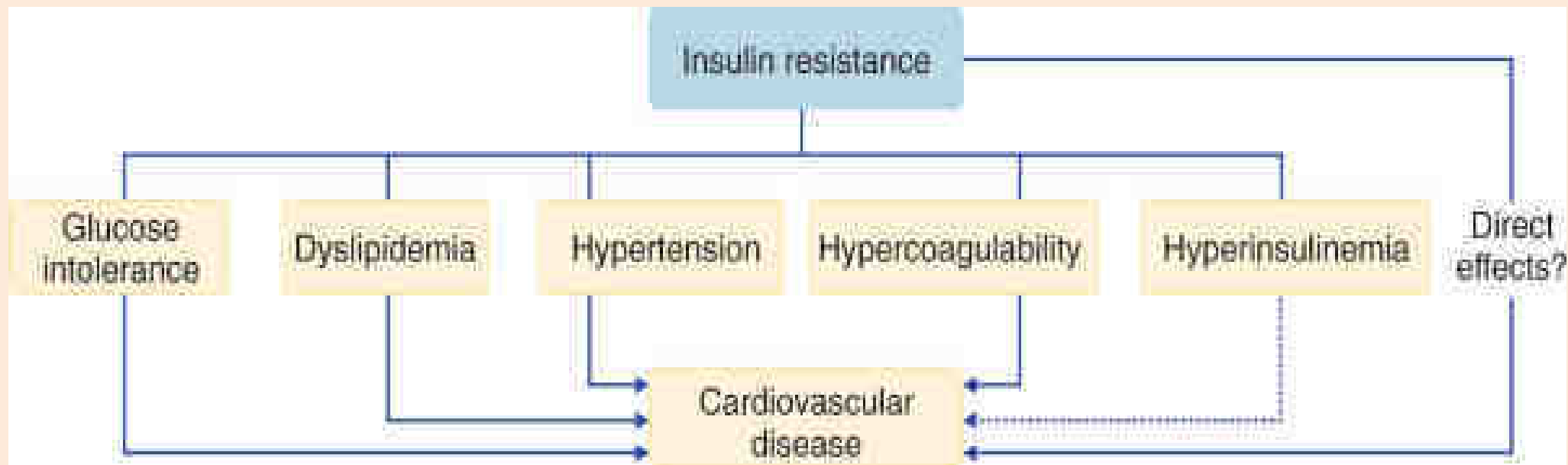
The Diabetes Epidemic: Global Projections, 2010–2030

World 2011 = 366 million
2030 = 552 million
Increase = 51%



The effects of genes vs. the environment on T2D and AS





**RUOLO DECISIVO DEL
GLUCOSIO**

Glucosio come fonte energetica

- Ci sono enzimi che “rompono” il glucosio con produzione di energia
- Quando I carboidrati sono insufficienti
 - Si formano i **corpi chetonici** (frammenti di grasso) che sono una sorgente alternativa di energia durante il digiuno
 - Ma un eccesso di chetoni può portare a chetosi: eccesso di acidi nell'organismo

● **sono necessari** 50 – 100 gr di carboidrati al giorno per evitare la chetosi!

Forme e riserve di energia

- | | | |
|----------------|----------|--------------|
| 1. Carboidrati | 4 Kcal/g | Glicogeno |
| 2. Proteine | 4 Kcal/g | |
| 3. Lipidi | 9 Kcal/g | Trigliceridi |

| | Kg | Kcal |
|------------------------|--------|-------------|
| 1. Glicogeno muscolare | 0.3 Kg | 1200 Kcal |
| epatico | 0.1 Kg | 400 Kcal |
| 2. Proteine | 6 Kg | 24000 Kcal |
| 3. Lipidi | 12 Kg | 108000 Kcal |

Concetti di Metabolismo

- fabbisogno energetico

Glucidi 45-50%
Lipidi 35-40%

- itinerario metabolico presente in tutte le cellule

Glicolisi (citoplasma)
Ciclo di Krebs (mitocondrio)

- demolizione dei trigliceridi

Glicerolo
Ac. Grassi

- demolizione del glucosio

CO₂ e H₂O

- non solo a scopo energetico

Biosintesi di svariate molecole

Metabolismo energetico

attori coinvolti

1. Ormoni

- Insulina
- Glucagone

2. Organi

- Fegato e reni
- Cervello
- Tessuti muscolare e adiposo

- fabbisogno energetico è continuo
- Approvvigionamento alimentare è discontinuo

Utilizzo dei substrati energetici

tre priorità da rispettare

1. Assicurare apporto stabile di energia al SNC
2. Conservare le riserve proteiche
3. Rifornire con i pasti le limitate riserve di glicogeno epatico e muscolare

Metabolismo dei carboidrati

- 1/3 del glicogeno si trova nel fegato
 1. Con il pasto si introduce glucosio
 2. Extra-glucosio condensato in glicogeno nel fegato
 3. Quando il glucosio scende,
il glicogeno viene idrolizzato a glucosio

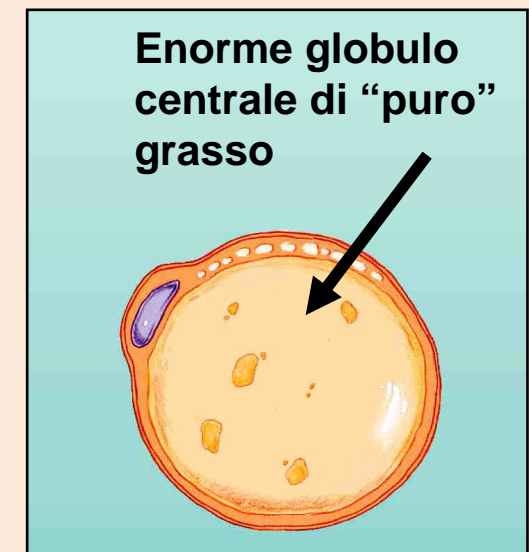
Tuttavia il glicogeno è ingombrante, non può essere immagazzinato in grande quantità:

serve come energia a breve termine!

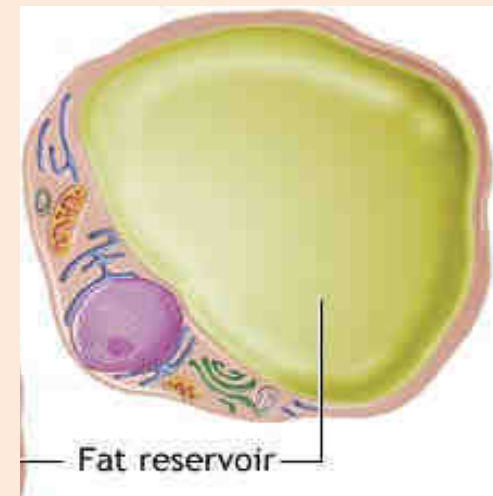
E' il grasso che sopperisce all'energia a lungo termine!

Metabolismo dei lipidi

- I lipidi ci danno 2X l'energia di carboidrati e proteine
- Enorme capacità di accumulo nel tessuto adiposo
- Il grasso del cibo è convertito in grasso corporeo da vari processi metabolici



- Durante il periodo interprandiale il grasso sopperisce al 60% dell'energia necessaria
- La % aumenta se attività
- Quando necessario I grassi (Tg) vengono scissi a glicerolo e acidi grassi nel circolo dove sono facilmente disponibili per le cellule



Metabolismo delle proteine

- Elevato turnover delle proteine
 - Costante fabbricazione e rottura delle proteine
 - Si genera un “pool” di aminoacidi
 1. che possono essere usati per fabbricare proteine
 2. o per fabbricare altri aminoacidi
 3. o deaminati (privati dell’azoto, così il carbonio)
 - destinato a formare grasso e anche glucosio

- pasti ricchi di proteine possono causare aumento di peso!

IL DESTINO METABOLICO DEL GLUCOSIO

Il metabolismo del glucosio può essere suddiviso nelle seguenti vie metaboliche:

▪ Glicolisi

⇒ Ossidazione del glucosio in acido piruvico e acido lattico.

▪ Via del pentoso fosfato

⇒ Via ossidativa alternativa per il glucosio

▪ Glicogenolisi

⇒ Idrolisi di glicogeno a formare glucosio

▪ Glicogenesi

⇒ Sintesi di glicogeno da glucosio

▪ Gluconeogenesi

⇒ Formazione di glucosio a partire da molecole diverse dai carboidrati

Metabolismo del glucosio

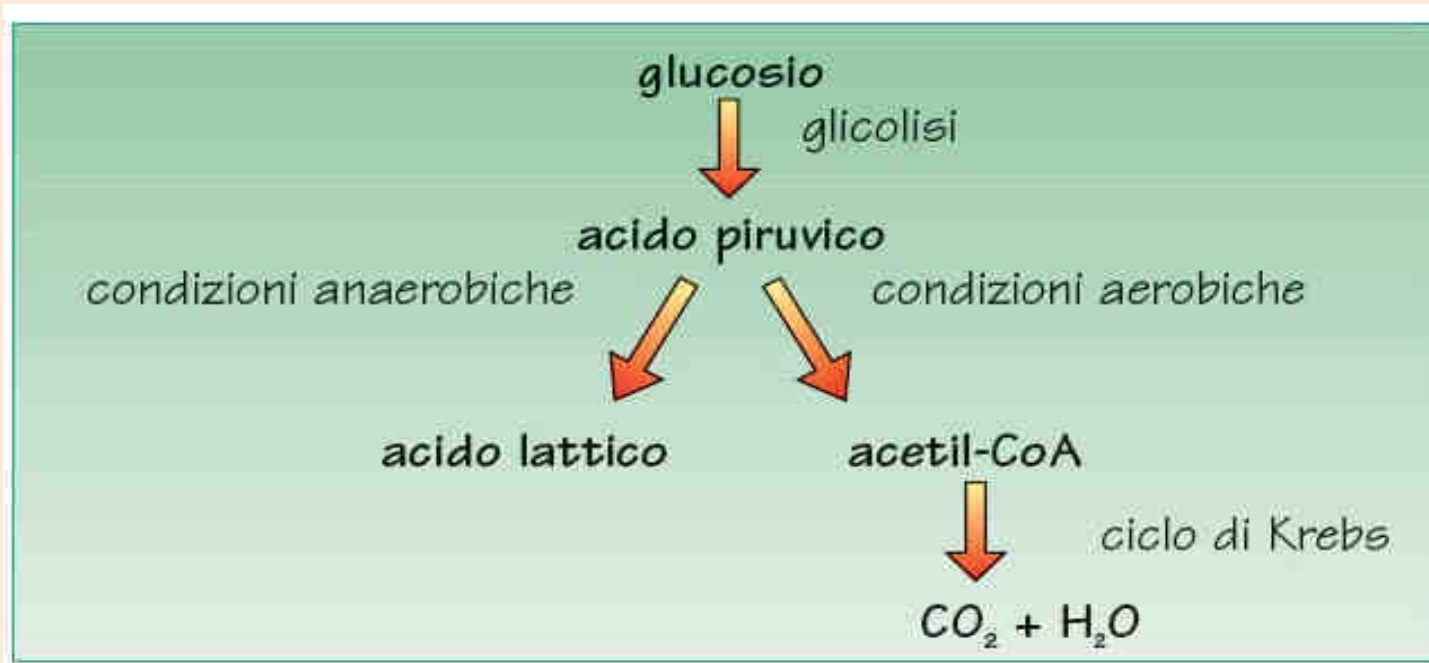


La glicolisi

- È una via metabolica molto antica, presente in tutte le forme viventi
- Si compie nel citoplasma cellulare
- Ricava energia dalla trasformazione del glucosio (6C) a piruvato (3C)
- Prodotti finali: **ac. piruvico, NADH, ATP**
- Il guadagno energetico è di due molecole di ATP con la formazione di acido piruvico che contiene ancora molta dell'energia iniziale del glucosio

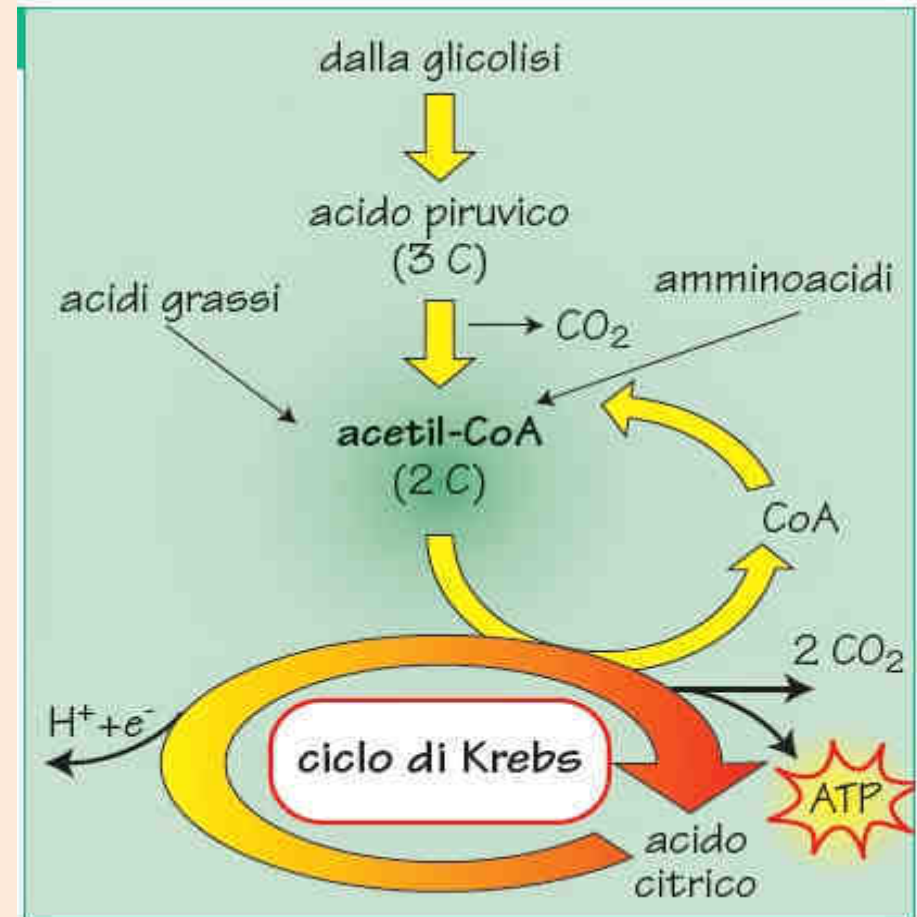
| Funzioni della glicolisi | |
|--------------------------|--|
| Funzione plastica | La glicolisi porta alla formazione di molecole che hanno funzione strutturale: ad esempio, si formano metaboliti intermedi che rappresentano il punto di partenza per diverse vie metaboliche, come la sintesi di lipidi |
| Funzione preparatoria | L'acido piruvico porta alla formazione dell'acetil-CoA, molecola chiave del metabolismo ossidativo finale |
| Funzione energetica | La glicolisi contribuisce alla formazione di ATP |

Destini metabolici dell'acido piruvico



Il ciclo di Krebs

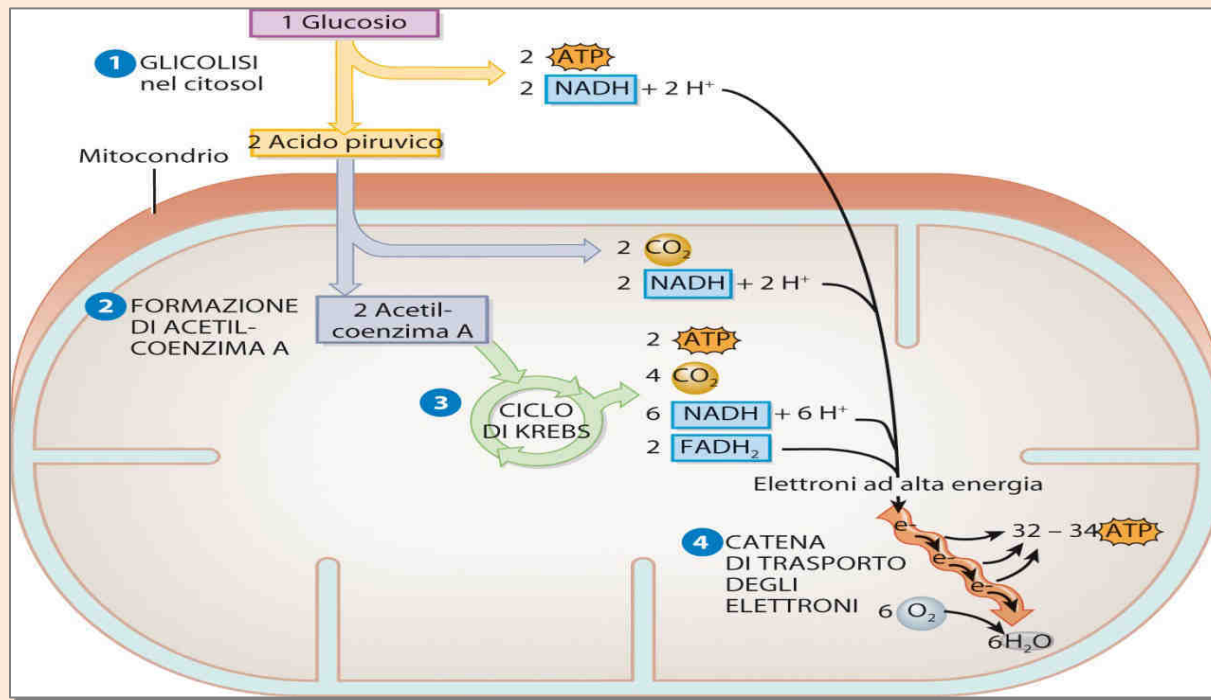
- È un insieme di sequenze cicliche
- Avviene nella matrice mitocondriale
- Molti prodotti intermedi vengono impiegati in altre vie metaboliche



La fosforilazione ossidativa

- È un insieme di reazioni che porta alla liberazione di energia sotto forma di ATP
- Avviene nelle creste mitocondriali
- L'idrogeno proveniente dal ciclo di Krebs si lega all'ossigeno per formare acqua

Il metabolismo dei carboidrati



TAPPA

ATP

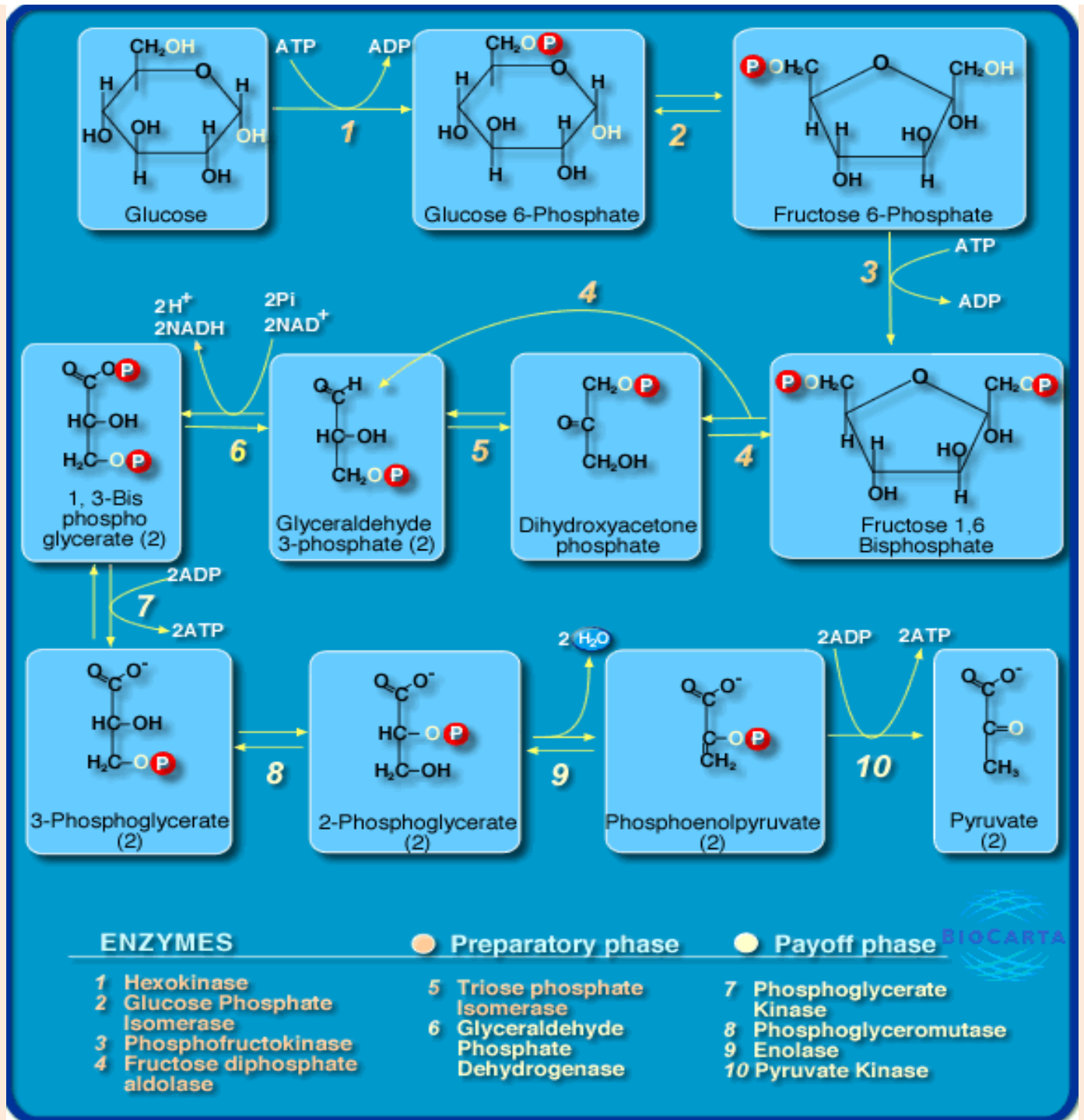
| | | | |
|-----------------------------|---|--------------------|------|
| 1) Glucosio | ➔ | 2 Piruvato | + 2 |
| 2) 2 Piruvato | ➔ | 6 CO ₂ | + 30 |
| 3) 2 NADH (H ⁺) | ➔ | 2 NAD ⁺ | + 6 |

Glicolisi citoplasmatica

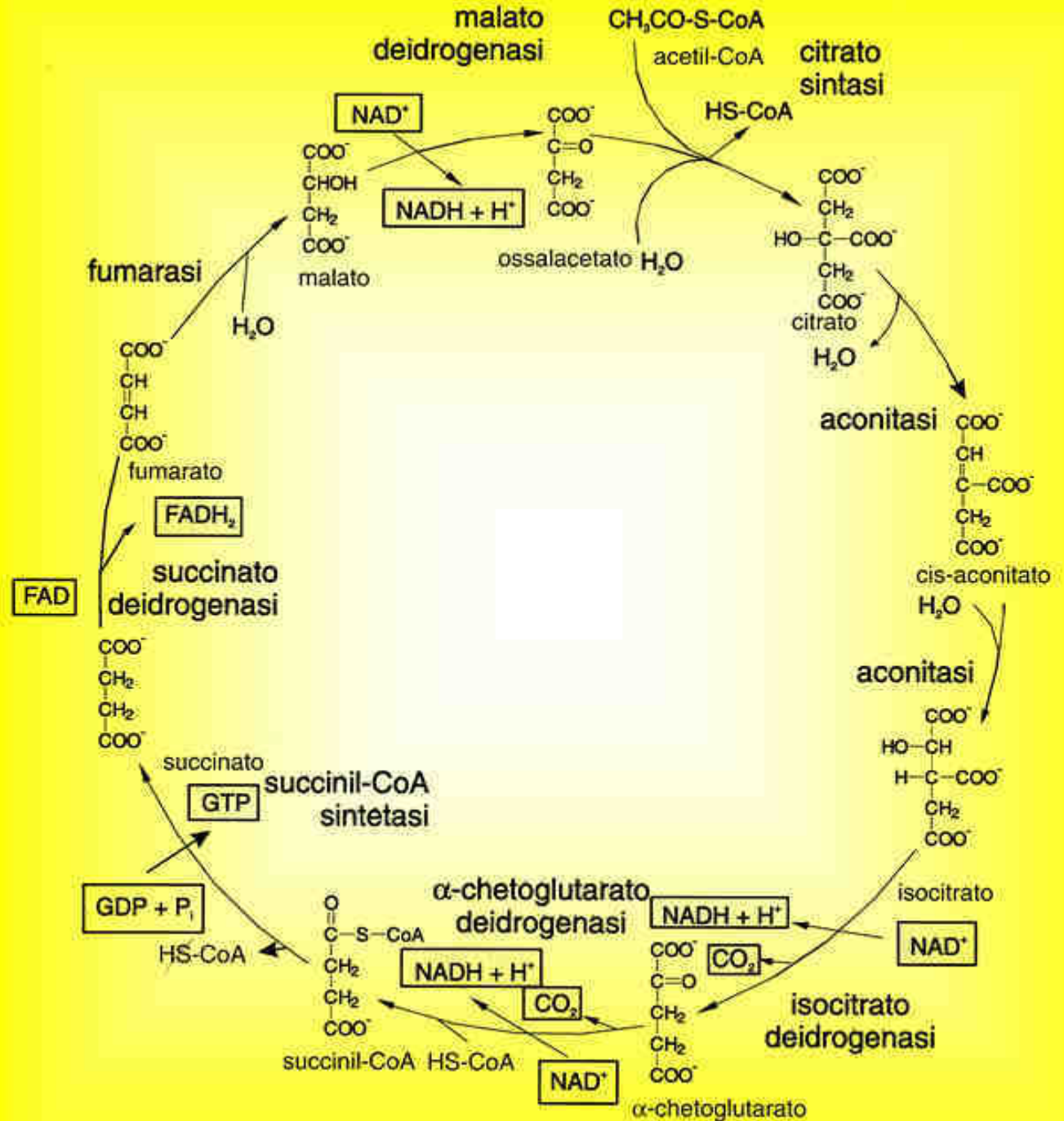
Processi mitocondriali

netto + 38

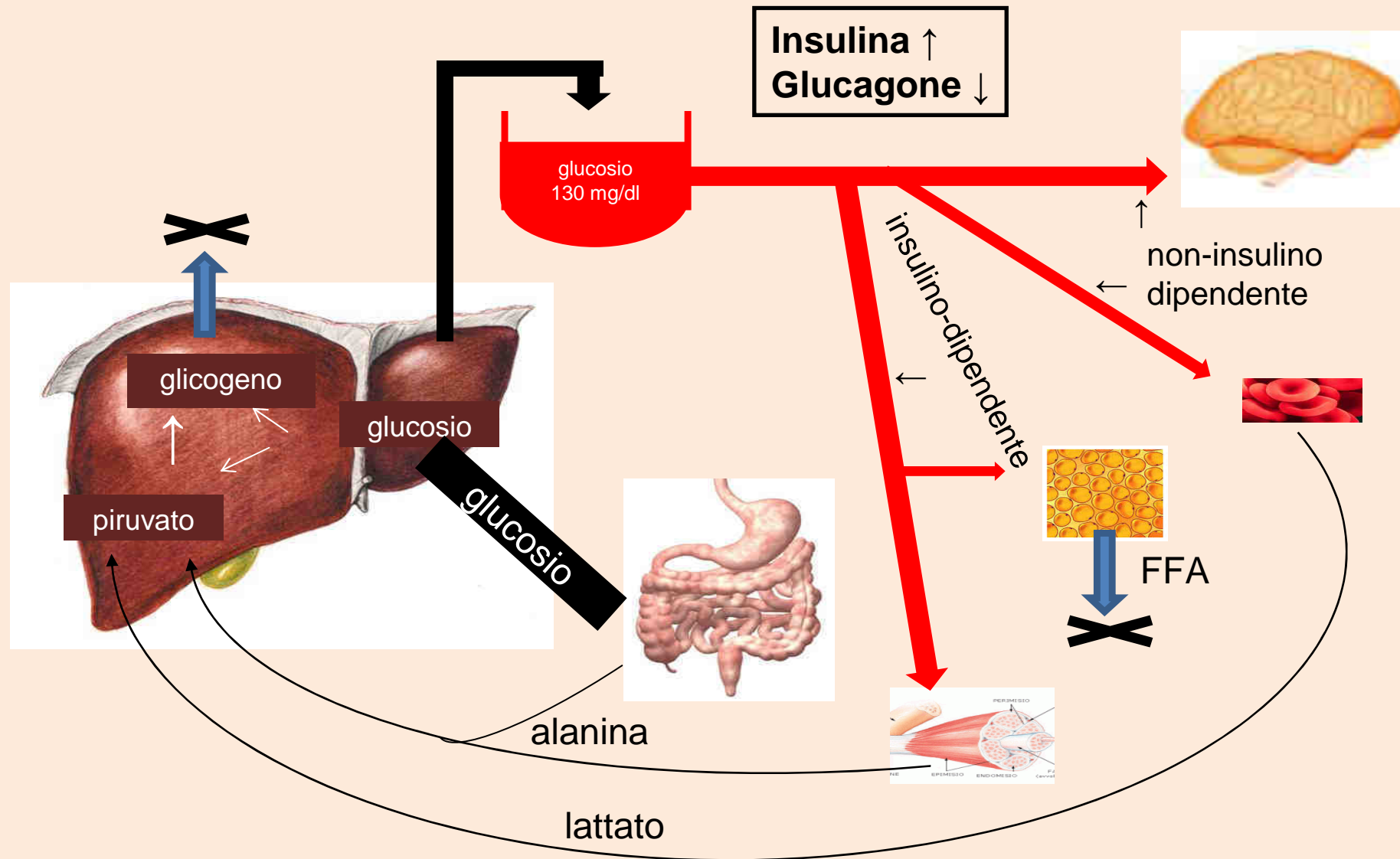
GLICOLISI



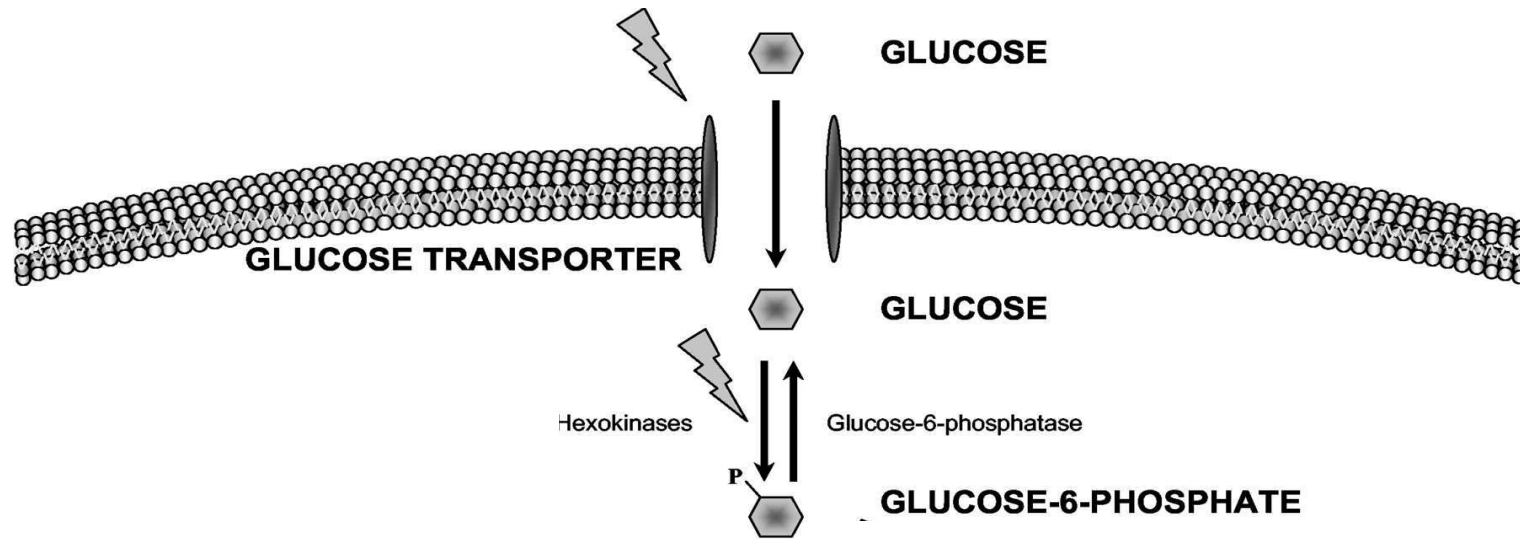
Ciclo di Krebs o dell'acido citrico



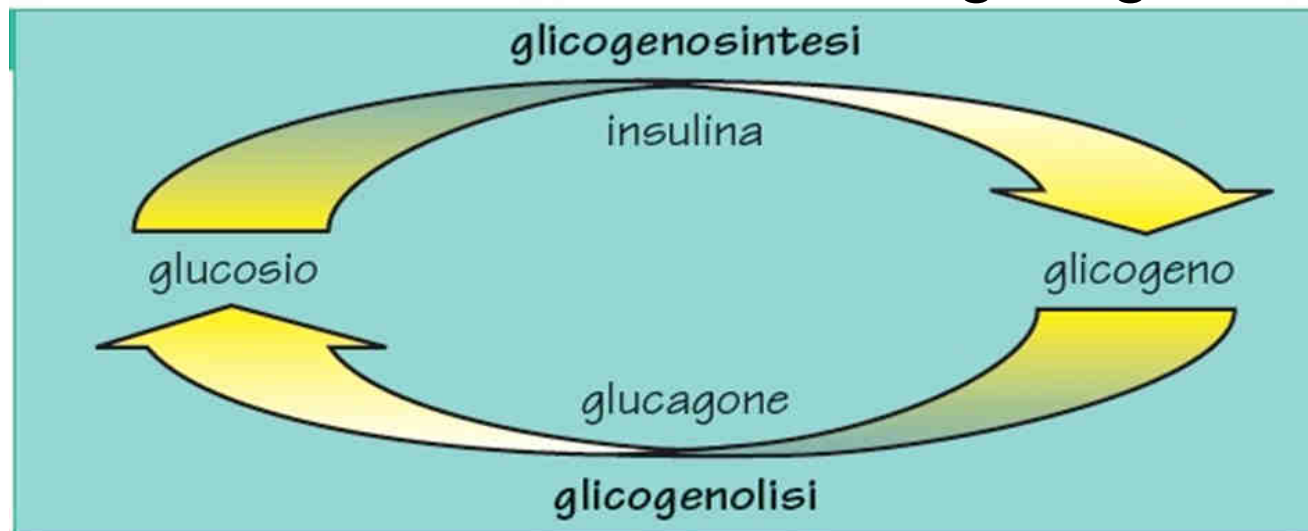
Il metabolismo durante l'alimentazione



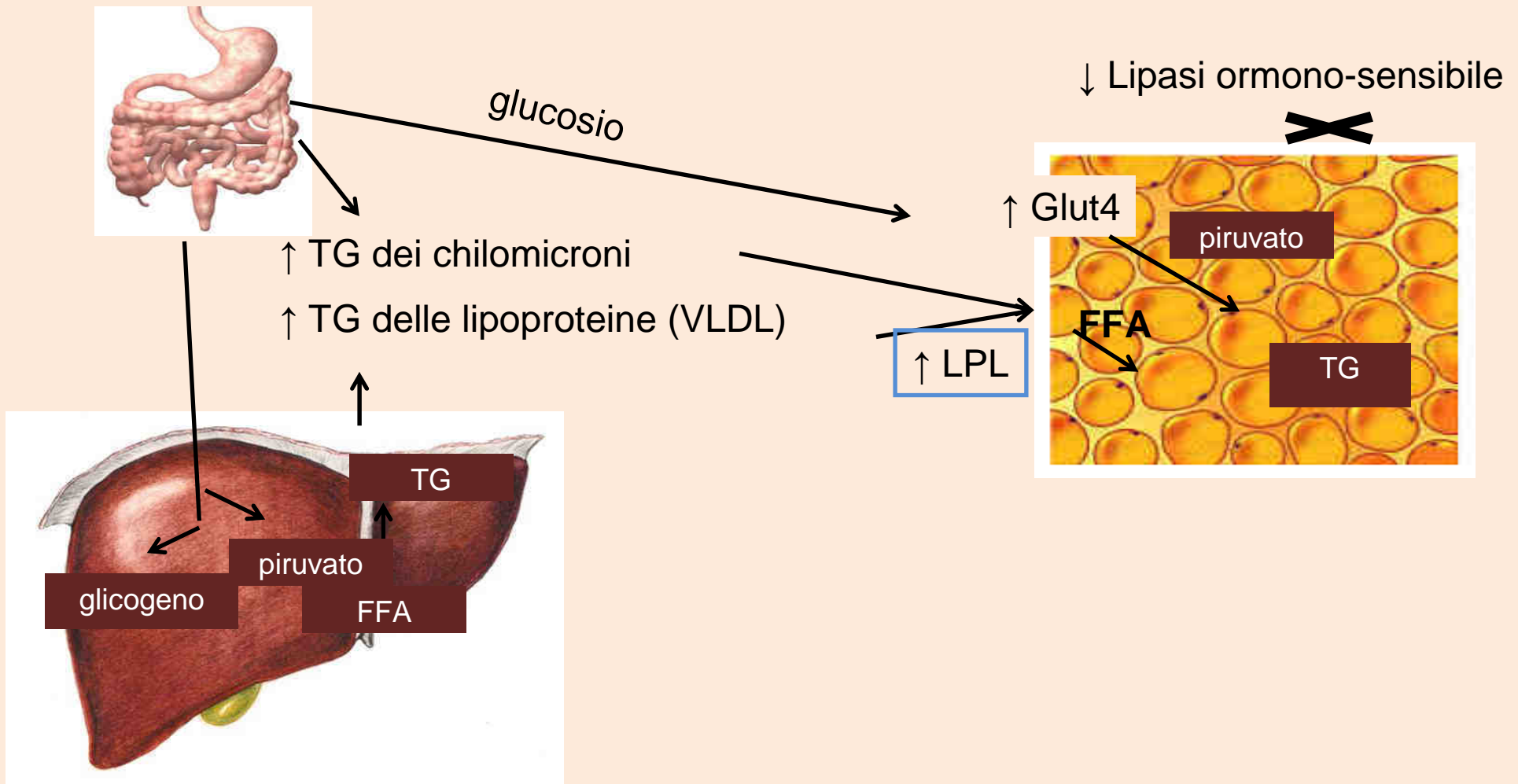
1. Ingresso del glucosio e sua utilizzazione



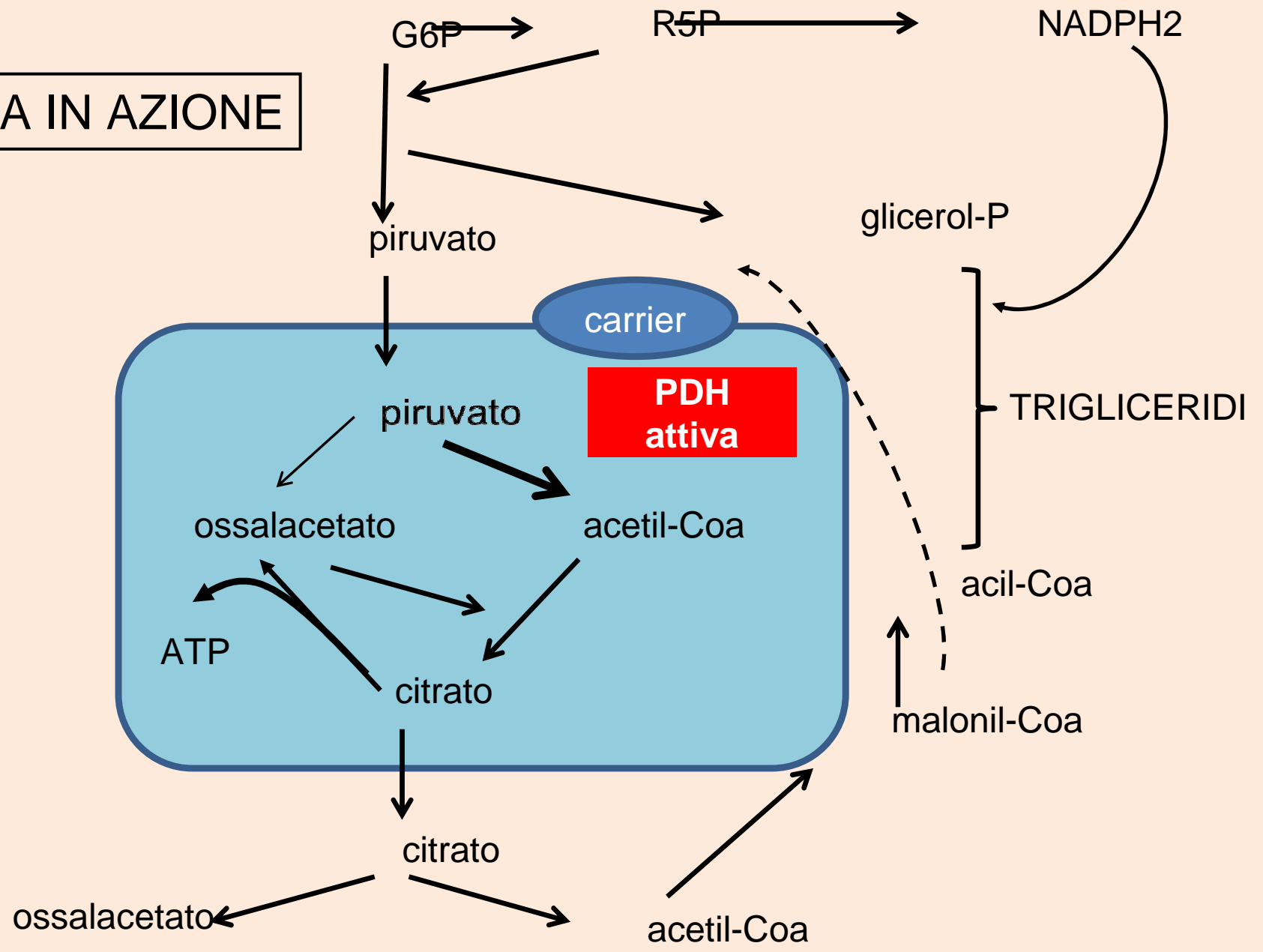
2. Formazione e demolizione del glicogeno



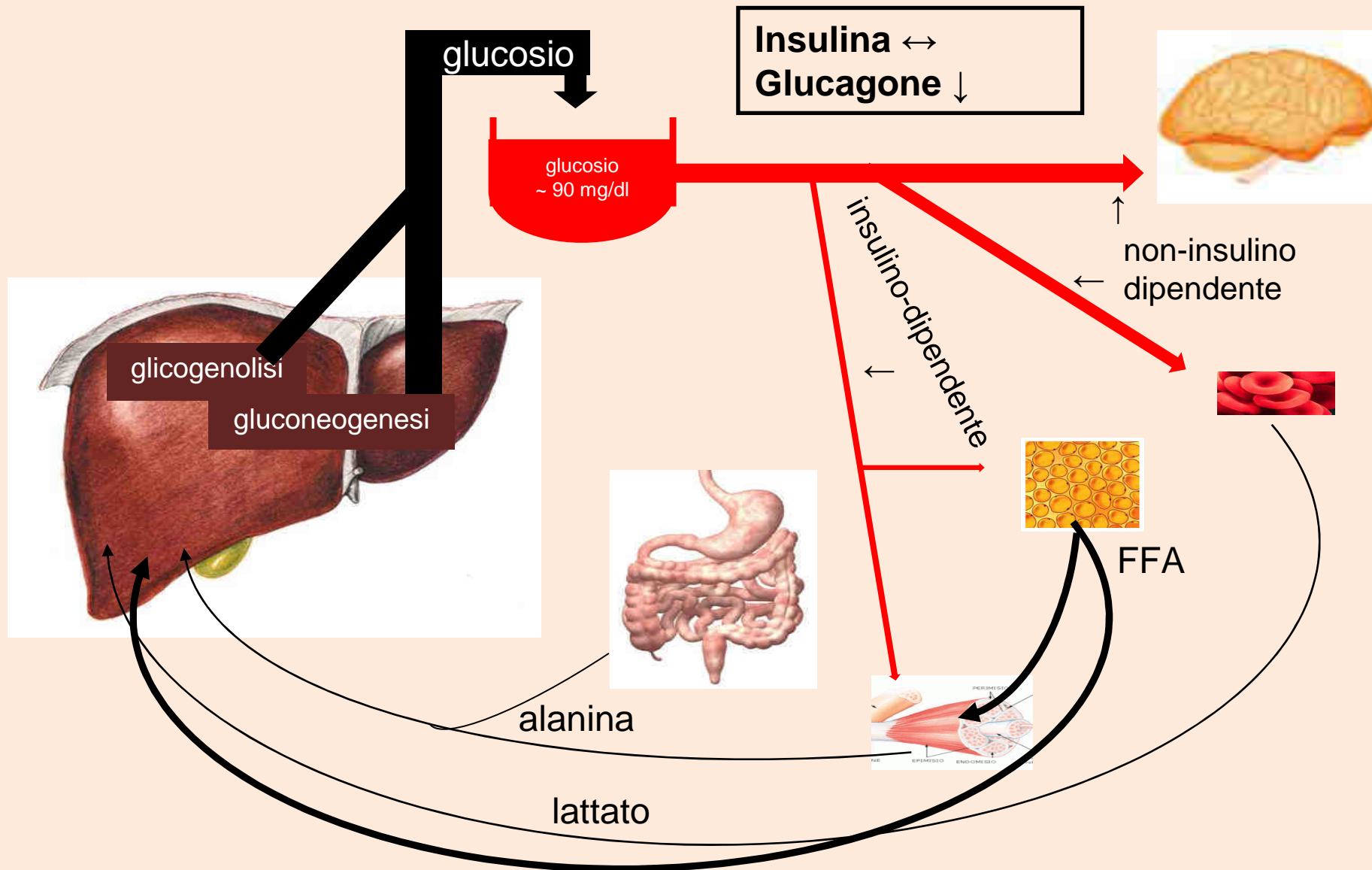
Il metabolismo glico-lipidico durante eccesso di nutrienti



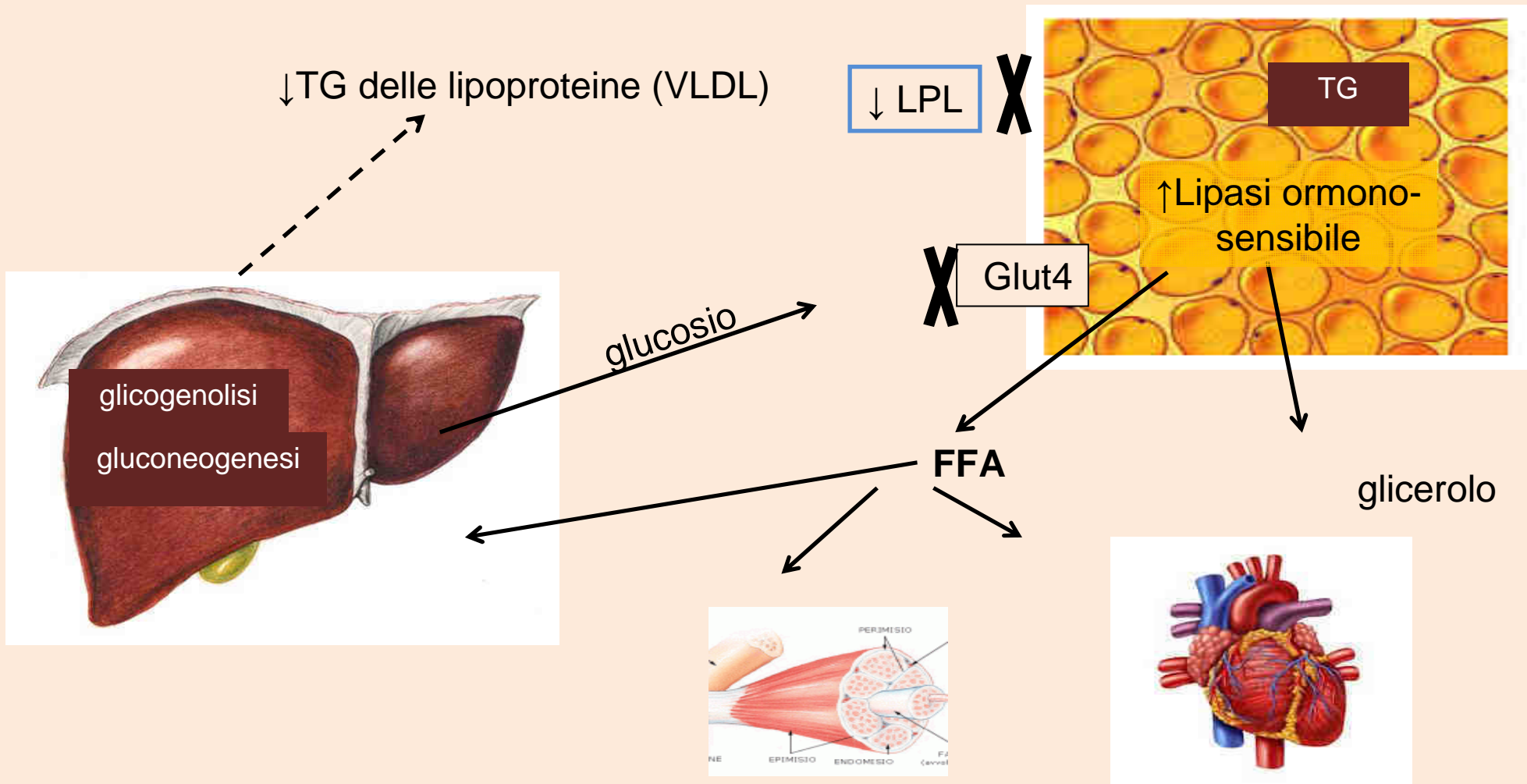
INSULINA IN AZIONE



Il metabolismo dopo il digiuno notturno

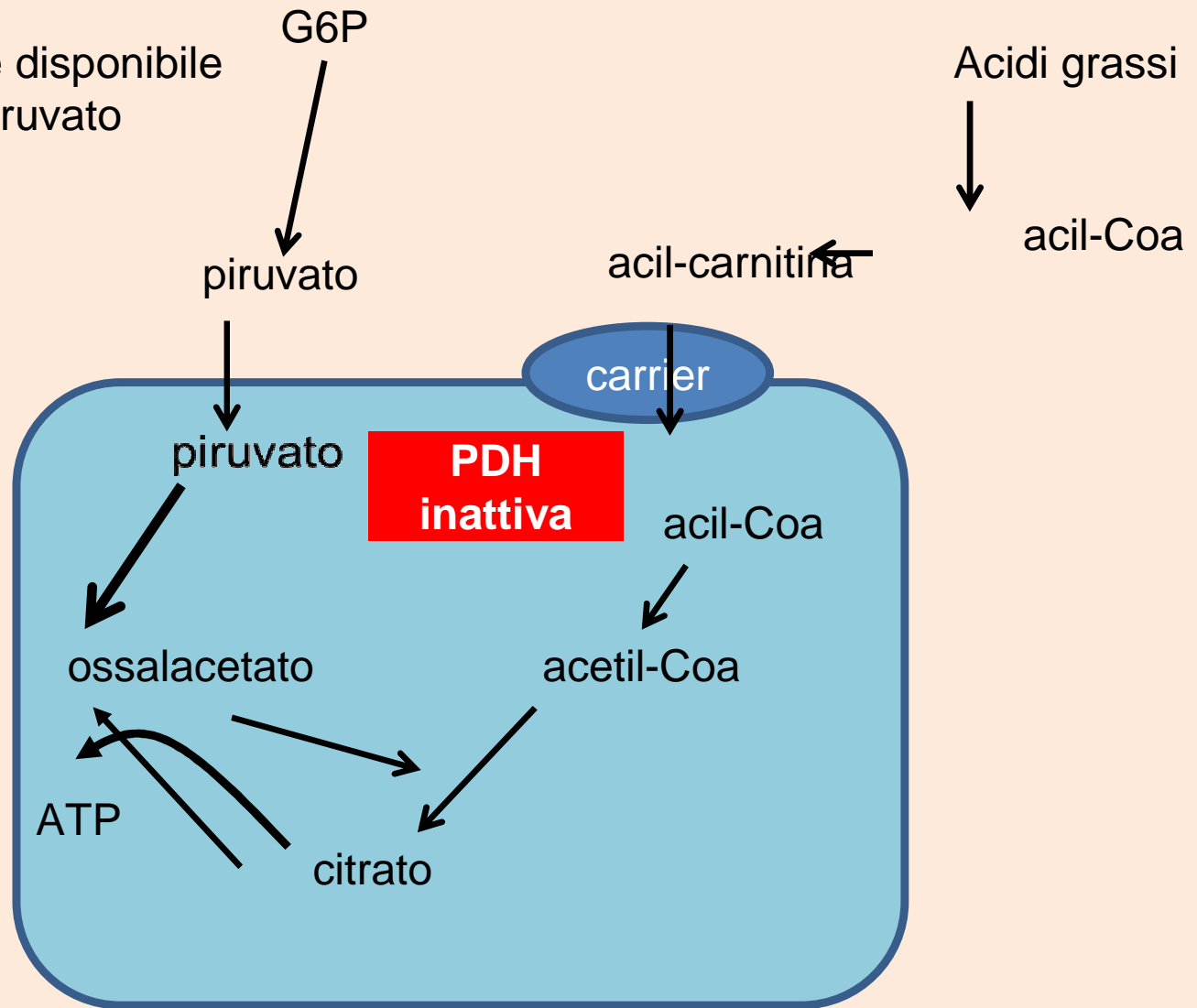


Il metabolismo glico-lipidico durante carenza di nutrienti



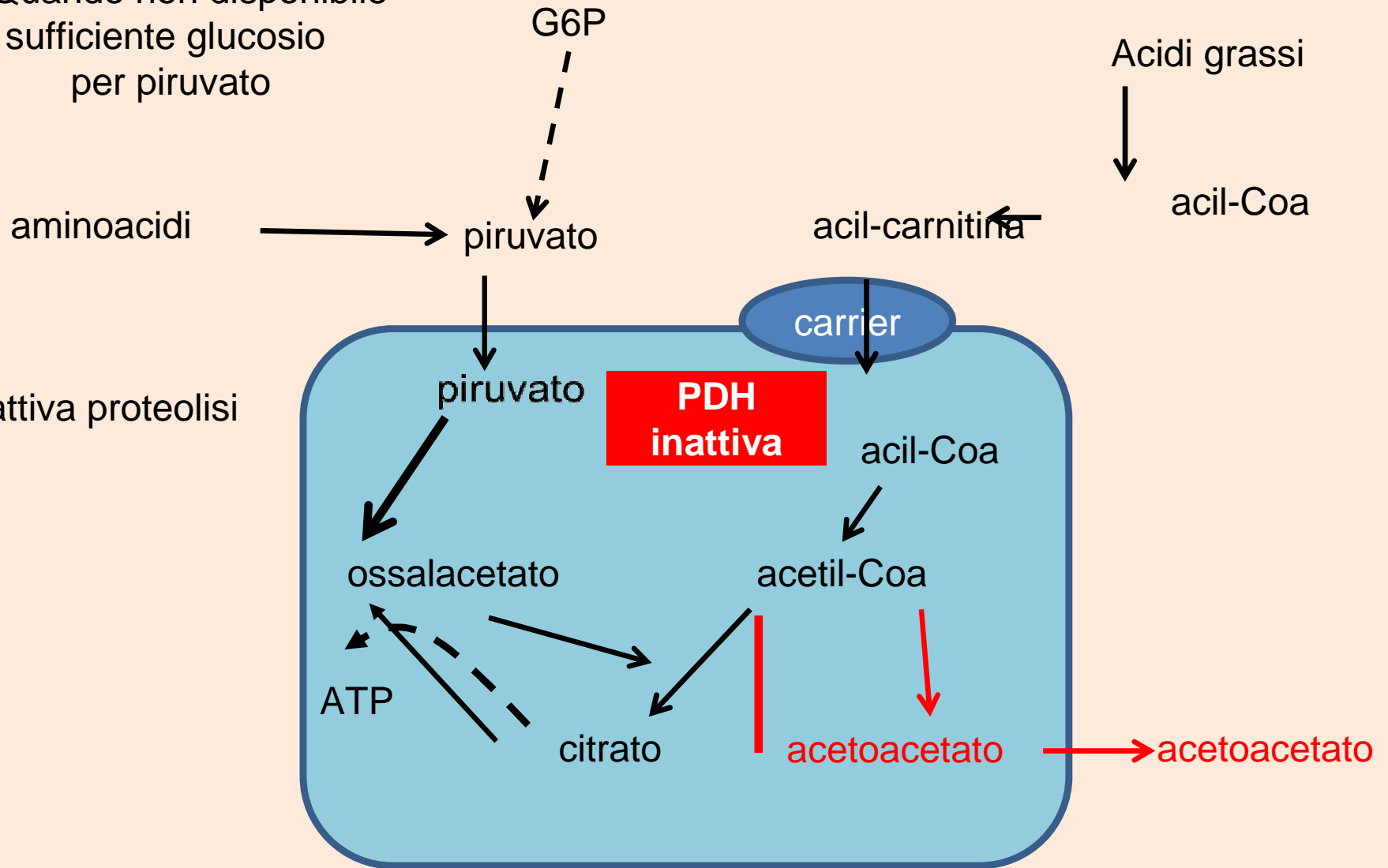
INSULINA NON IN AZIONE

- Funzionale finchè disponibile glucosio per piruvato



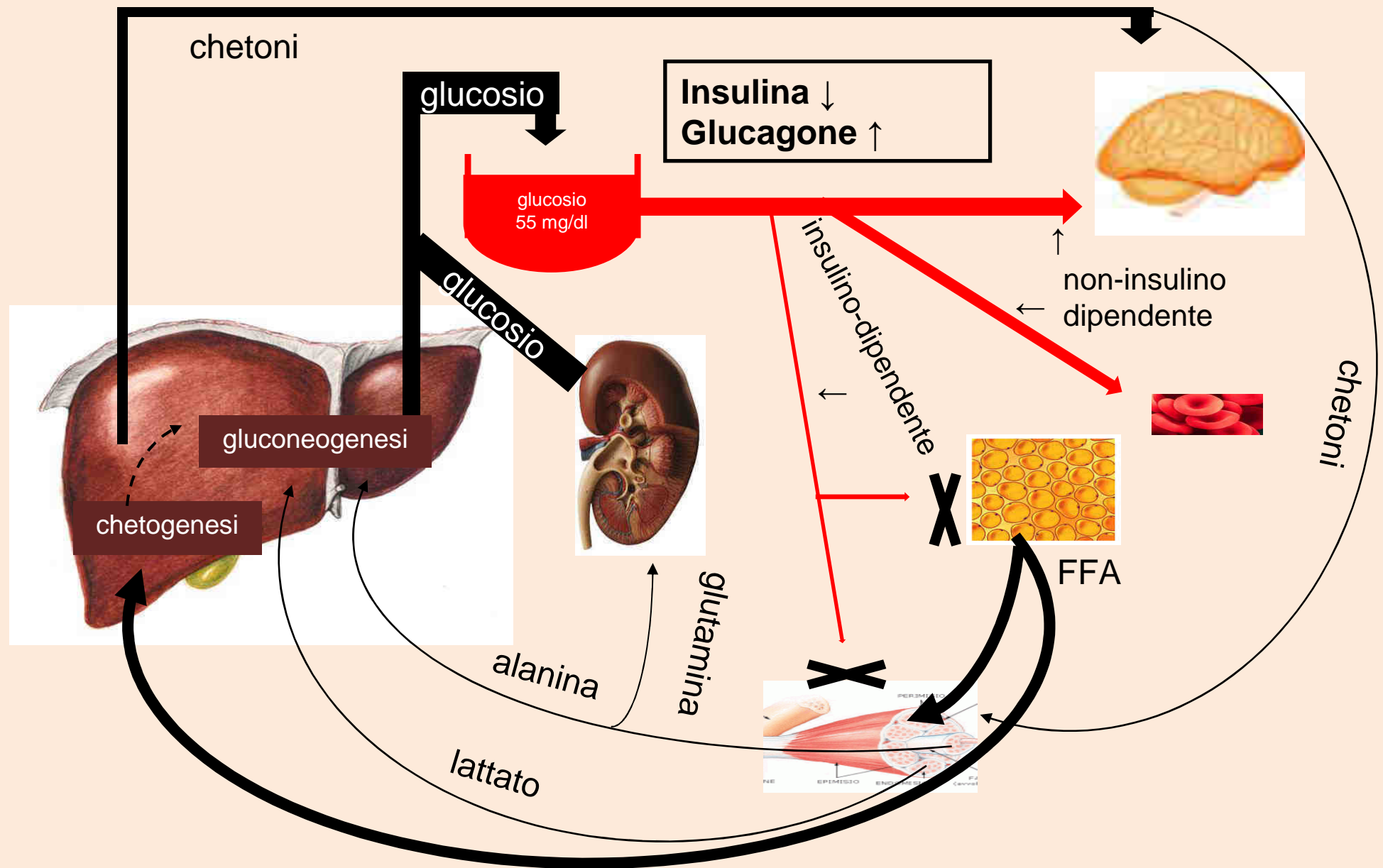
INSULINA NON IN AZIONE

- Quando non disponibile sufficiente glucosio per piruvato

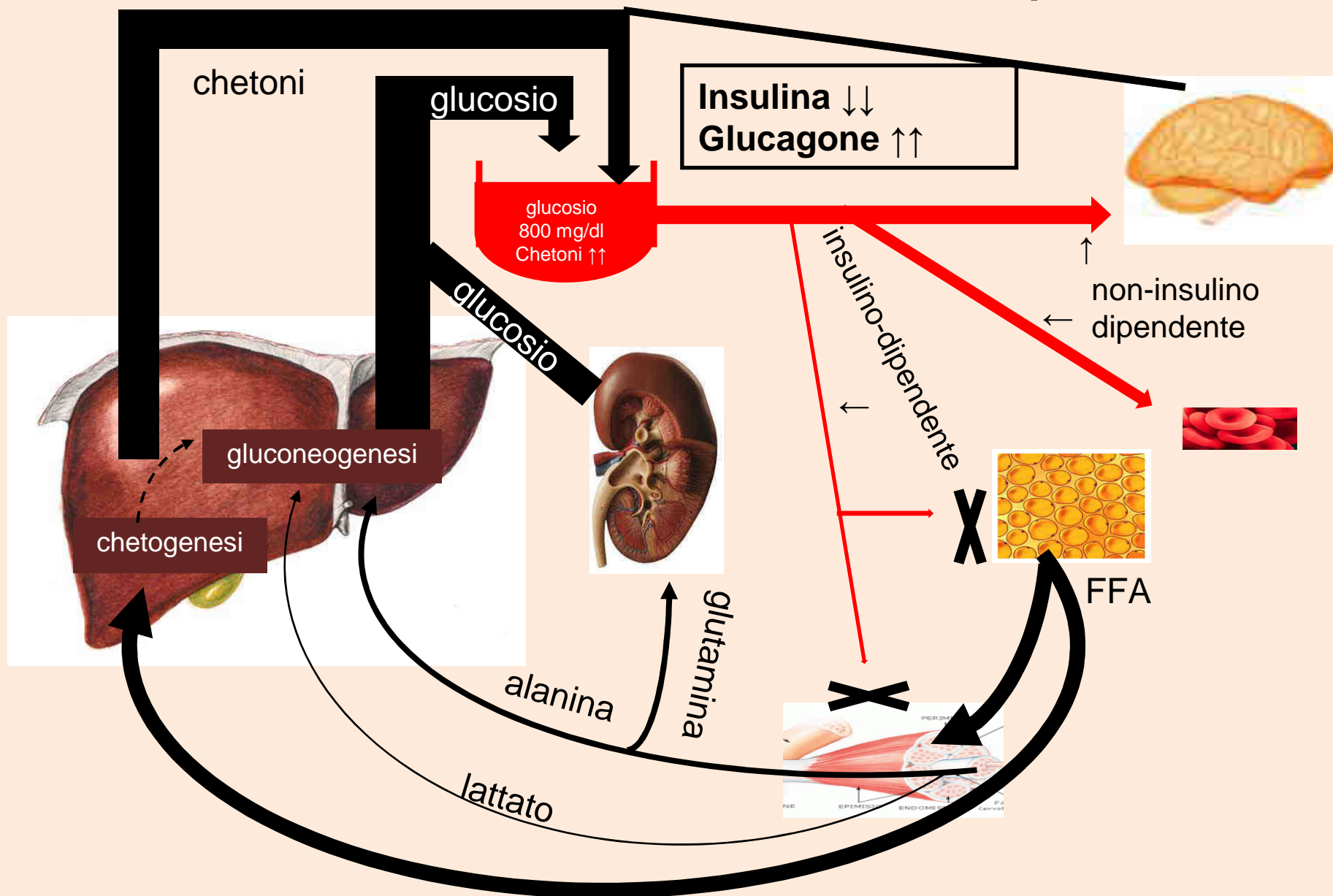


- Si attiva proteolisi

Il metabolismo nel digiuno prolungato



Il metabolismo nel diabete scompensato



Metabolismo del glucosio

Glucosio + Glucosio + Glucosio + Glucosio +



danno da eccesso di glucosio

il gruppo aldeidico è un gruppo reattivo che porta a - glicazione non enzimatica di proteine e conseguente alterata funzionalità

*il gruppo aldeidico reagisce con il gruppo amminico di proteine
processo irreversibile*

La glicazione dell'emoglobina è forse il processo più noto.

L'emoglobina contenuta nei globuli rossi va incontro, attraverso i 120 giorni di vita dell'eritrocita, ad un processo di glicazione che è direttamente proporzionale ai livelli di glicemia.

Per tale motivo i livelli di emoglobina glicosilata (HBA1c) costituiscono un buon indice di controllo glicemico a lungo termine del paziente diabetico.

HbA1c \square 7%

IPERGLICEMIA CRONICA

>Glicazione
NON enzimatica
delle proteine

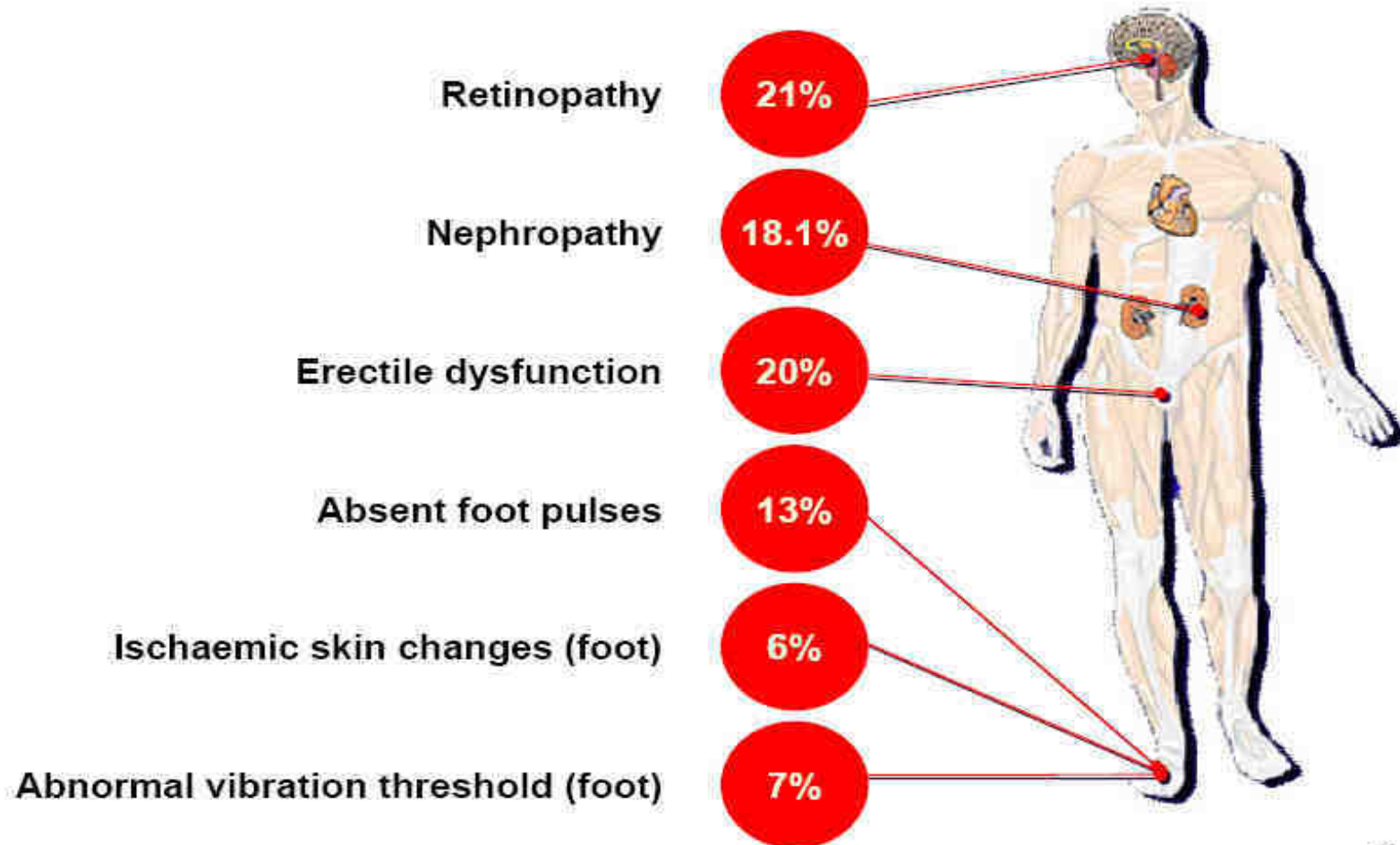
Danno endoteliale

Alterazioni
emodinamiche

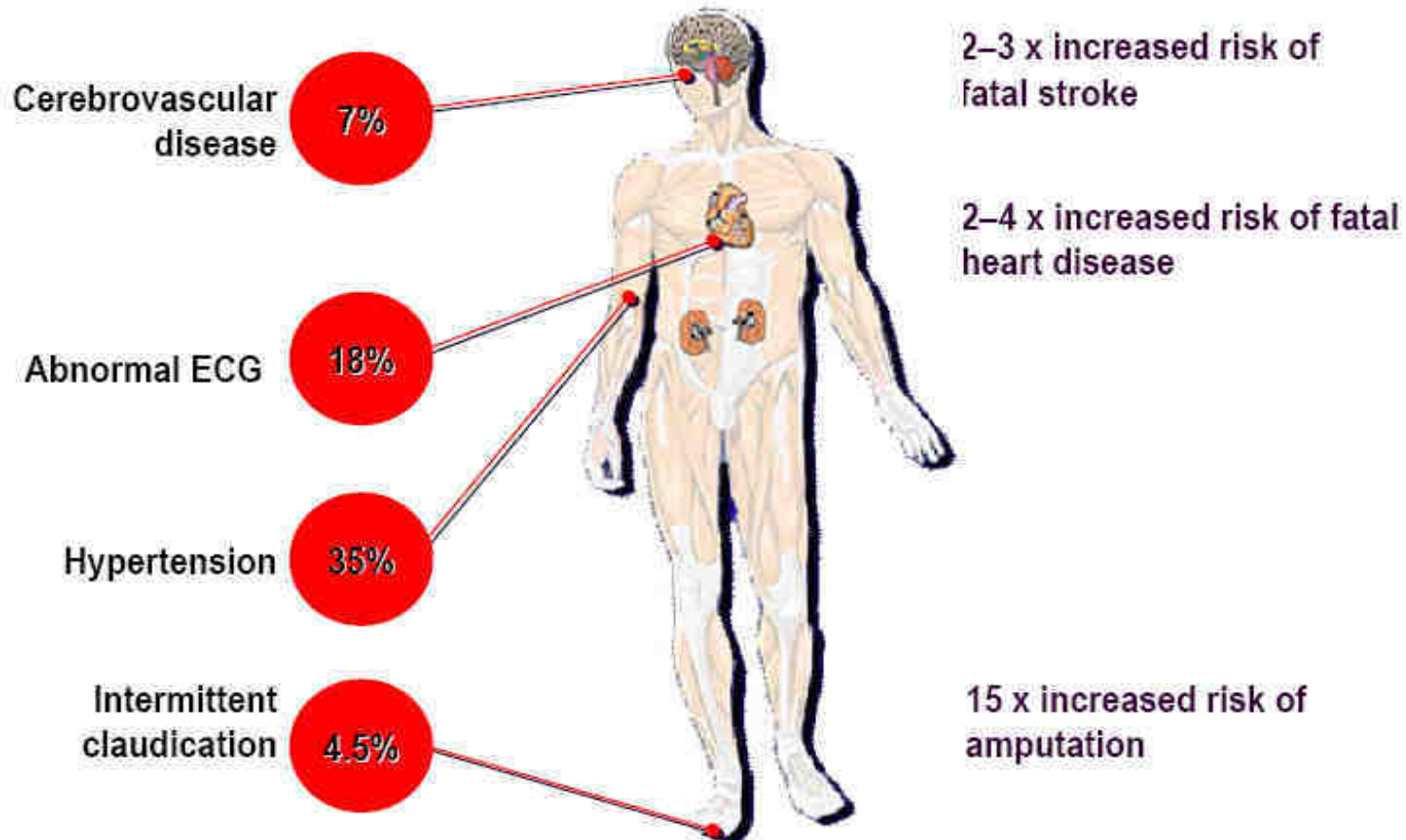
Alterazioni
reologiche

- Ispessimento membrana basale
- Aumentata permeabilità
- Micro/ Macroangiopatia
- Danno d'organo

Microvascular diseases at diagnosis of diabetes



Macrovascular diseases in type 2 diabetes

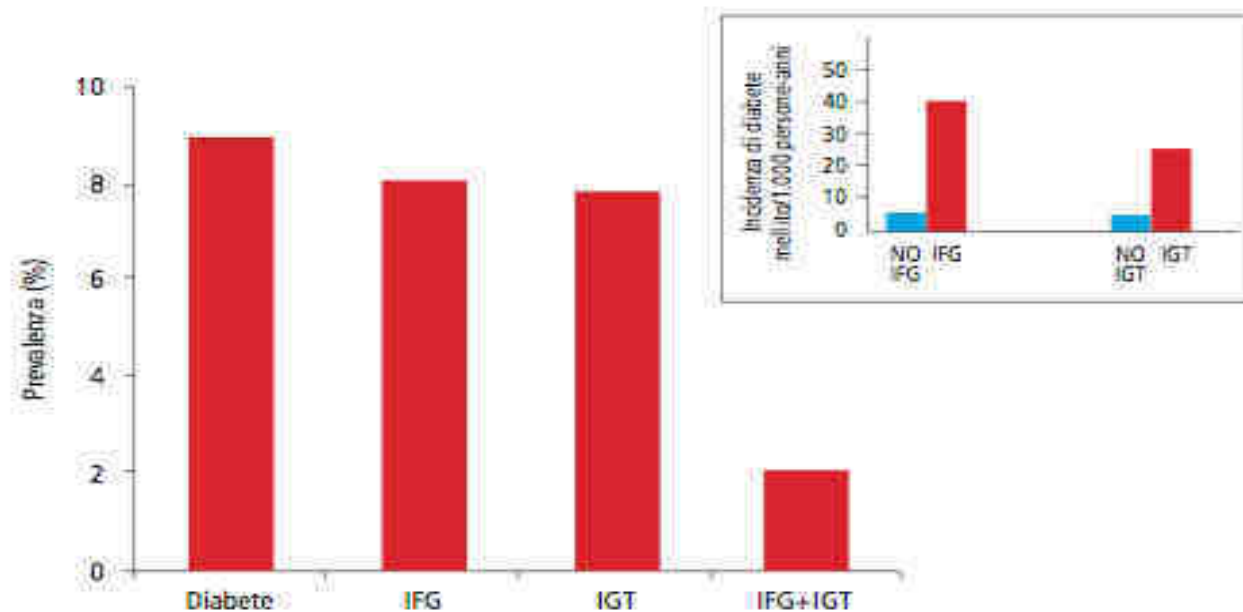


Goals terapeutici

| | |
|--------------------|---------------|
| Glicemia a digiuno | <100 mg/dl |
| HbA1C | < 7% |
| PA | <130/80 mmHg |
| Colesterolo LDL | <70-100 mg/dl |
| Colesterolo HDL | >40 mg/dl |
| Trigliceridi | <150 mg/dl |

Tabella 1. Obiettivi terapeutici nei pazienti con Diabete mellito.

PREVALENZA ED INCIDENZA DI DIABETE MELLITO, RIDOTTA TOLLERANZA AL GLUCOSIO ED IPERGLICEMIA A DIGIUNO IN ITALIA



Bonora E et al, *Diabetes*, 2004;53(7):1782-9.

Figura 1. Prevalenza di diabete mellito, iperglicemia a digiuno (IFG), ridotta tolleranza al glucosio (IGT) ed entrambe nella popolazione italiana. Il grafico in alto a destra è relativo all'incidenza in dieci anni di diabete mellito di tipo 2 e permette di rilevare come sia IFG che IGT siano potenti elementi a favore dello sviluppo di diabete.

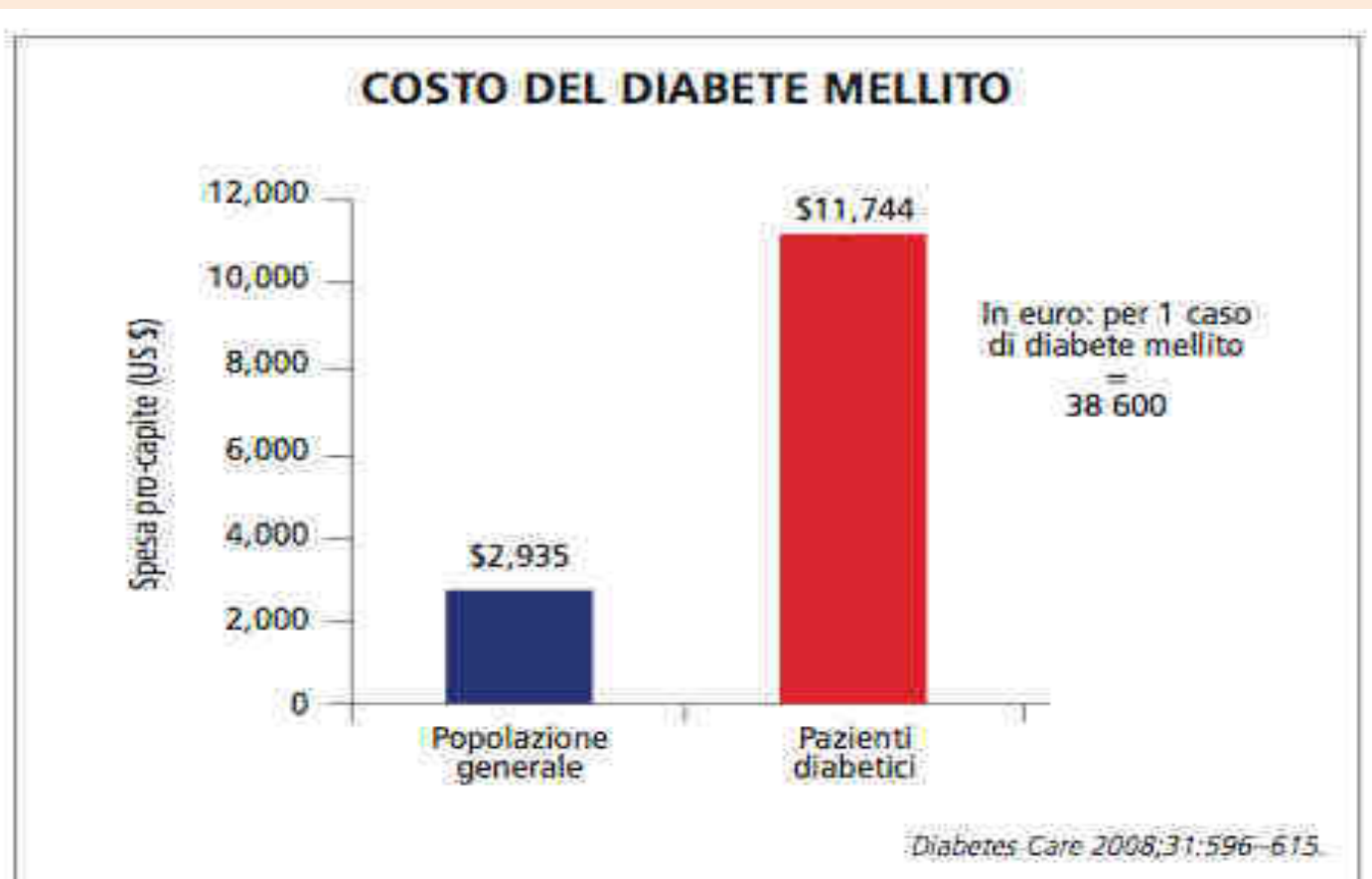
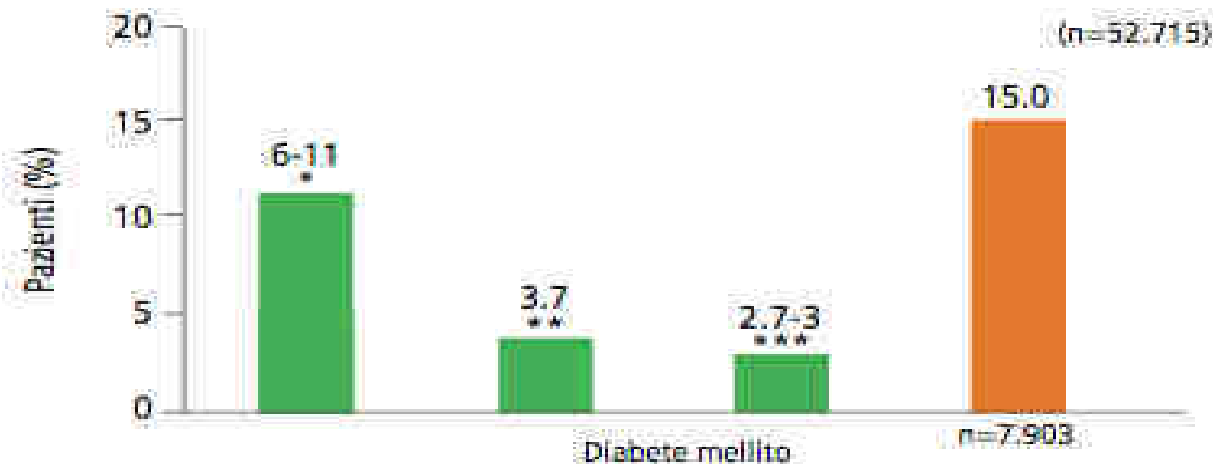


Figura 2. Costi del diabete. È evidente una quadruplicazione della spesa pro-capite media.

PREVALENZA DI DIABETE MELLITO NEGLI IPERTESI (in arancione) E NELLA POPOLAZIONE GENERALE ITALIANA (in verde)



* = indagini di popolazione su ampia scala basate sulla curva da carico di glucosio

** = indagine multiscopo svolta dall'ISTAT nel 1999-2000

*** = rilievi incrociati sul consumo di siringhe e farmaci, dimissioni ospedaliere e centri di diabetologia

Dati MinSal: Relazione sullo stato di salute del paese

Volpe M, et al. *J Hypertension* 2007; 25(7): 1491-8

Figura 3. La prevalenza di diabete mellito di tipo 2, già elevata nella popolazione generale italiana (colonnine verdi, con valori diversi perché riferite a diversi studi), diviene ancor più preoccupante selezionando quelle popolazioni, come quella ipertesa (colonna arancio), che rendono particolarmente suscettibile allo sviluppo di disglucemia fino al diabete mellito conclamato.

DIABETE MELLITO DI TIPO 2 (nuova diagnosi di) Network meta-analisi - 22 studi - 143.153 partecipanti

Effetto nei confronti dell'insorgenza di diabete mellito di tipo 2

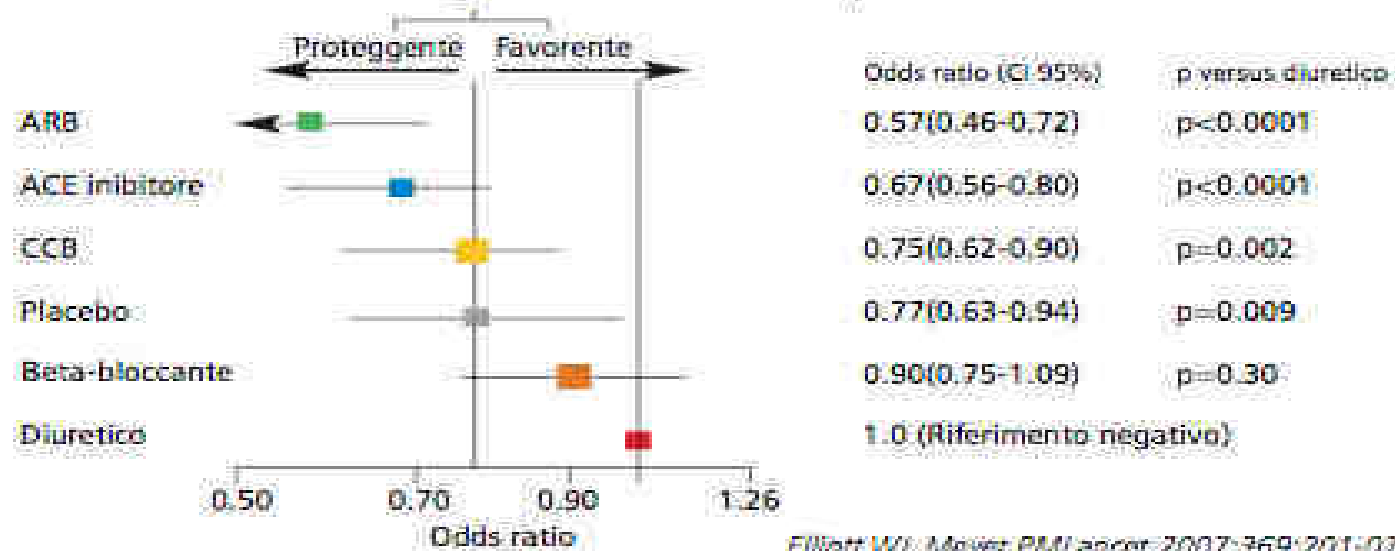
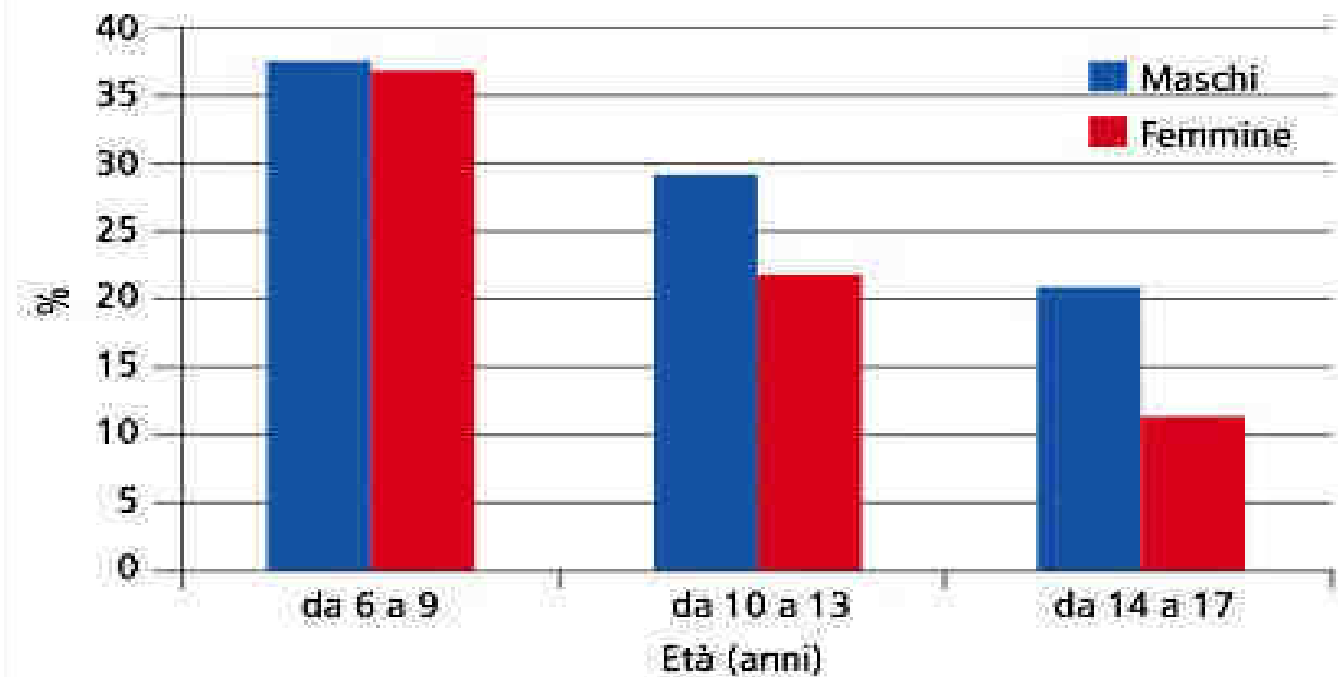


Figura 5. Insorgenza di diabete mellito di tipo 2 in una recente network meta-analysis. È evidente come versus placebo sia i beta-bloccanti che i diuretici tiazidici siano diabetogenici, mentre ACE-inibitori e, soprattutto, antagonisti del recettore AT₁ per l'angiotensina II (ARB) siano metabolicamente protettivi. I calcio-antagonisti (CCB), invece, sono neutri nei confronti della comparsa di nuovi casi di diabete mellito di tipo 2.



Fonte: Istat, indagine annuale "Aspetti della vita quotidiana",
<http://www.istat.it/it/archivio/43508>

Figura 1. Percentuale soggetti sovrappeso/obesi fra 6 e 17 anni (2010).

| REGIONI | Indice di massa corporea | |
|-----------------------|--------------------------|---|
| | Sottopeso o normopeso | Eccesso di peso (sovrappeso o obesi) |
| Piemonte | 76,6 | 23,4 |
| Valle d'Aosta | 80,3 | 19,7 |
| Liguria | 83,5 | 16,5 |
| Lombardia | 79,3 | 20,7 |
| Trentino-Alto Adige | 79,2 | 20,8 |
| Bolzano-Bozen | 80,0 | 20,0 |
| Trento | 78,5 | 21,5 |
| Veneto | 75,7 | 24,3 |
| Friuli-Venezia Giulia | 80,0 | 20,0 |
| Emilia-Romagna | 77,0 | 23,0 |
| Toscana | 80,7 | 19,3 |
| Umbria | 73,1 | 26,9 |
| Marche | 75,8 | 24,2 |
| Lazio | 73,0 | 27,0 |
| Abruzzo | 71,7 | 28,3 |
| Molise | 70,0 | 30,0 |
| Campania | 63,4 | 36,6 |
| Puglia | 69,9 | 30,1 |
| Basilicata | 72,9 | 27,1 |
| Calabria | 69,6 | 30,4 |
| Sicilia | 68,3 | 31,7 |
| Sardegna | 82,4 | 17,6 |

Fonte: Istat, Indagine annuale "Aspetti della vita quotidiana".

(a) Sono escluse le persone di 6-17 che non vivono con almeno un genitore

<http://www.istat.it/it/archivio/43508>

Tabella 1. Sovrappeso/obesità (%) negli italiani di 6-17 anni, suddivisi per Regione.

ECCESSO DI PESO DEI GENITORI

| | Eccesso di peso | | |
|---|-----------------|------------|--------------|
| | Maschio | Femmina | Totale |
| Nessuno dei genitori in eccesso di peso | 261 | 201 | 463 |
| Solo la madre in eccesso di peso | 114 | 85 | 198 |
| Solo il padre in eccesso di peso | 378 | 293 | 671 |
| Sia il padre che la madre in eccesso di peso | 275 | 201 | 476 |
| Totale | 1.028 | 780 | 1.808 |

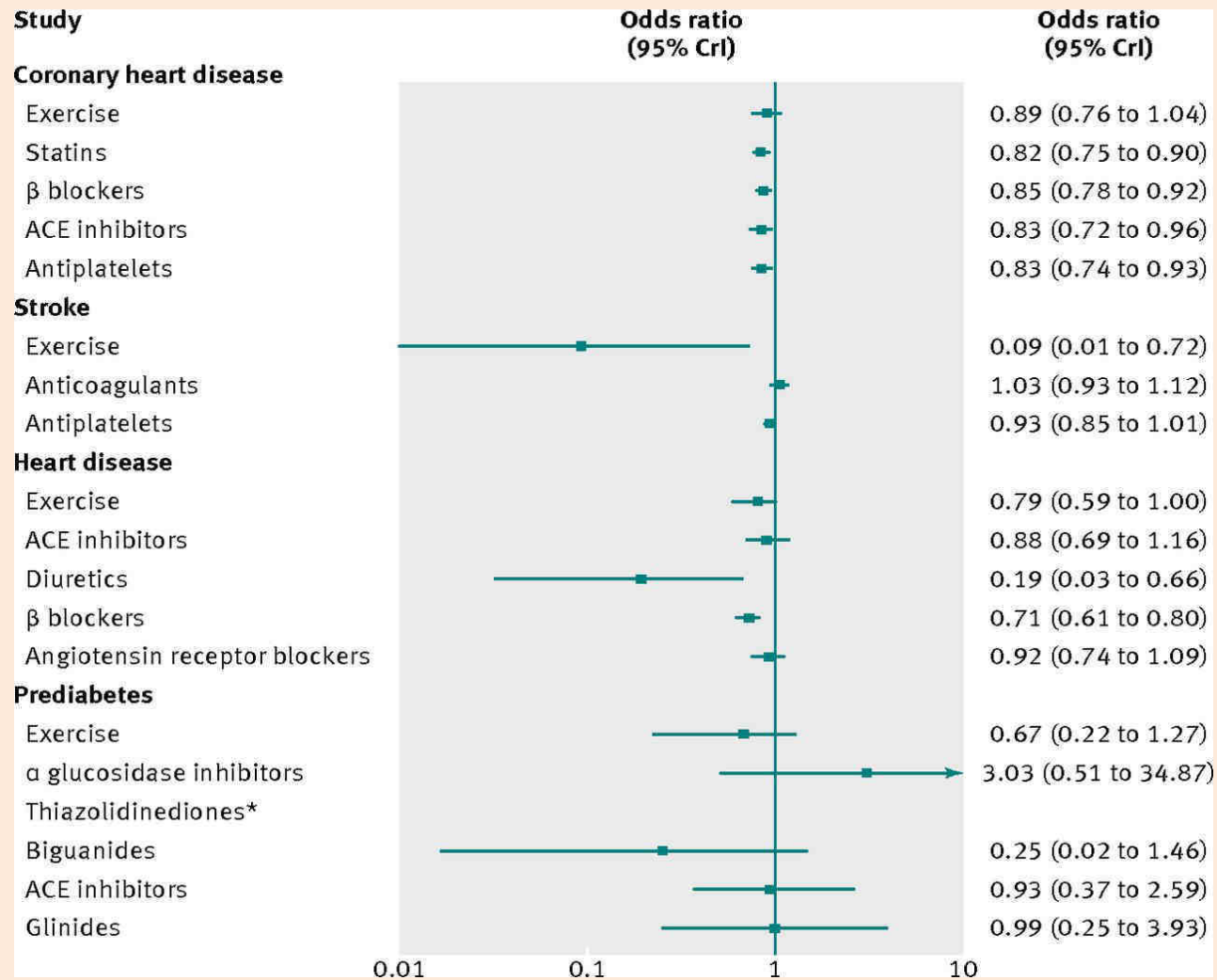
Fonte: Istat, Indagine annuale "Aspetti della vita quotidiana".

(a) Sono escluse le persone di 6-17 che non vivono con almeno un genitore.

<http://www.istat.it/it/archivio/43508>

Tabella 2. Eccesso di peso dei figli in relazione al peso dei genitori.

Findings of network meta-analysis: effects of exercise and drug interventions compared with control on mortality outcomes in coronary heart disease, stroke, heart failure, and prediabetes.



Naci H , and Ioannidis J P A BMJ 2013;347:bmj.f5577