

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

Nello spirito del dibattito che ha sinora caratterizzato “Opinioni a confronto”, una formula lievemente diversa viene adottata in questo numero de “Il Diabete”. Il tema affrontato in questo numero è particolarmente attuale, perché se da tempo una riduzione della massa β -cellulare è stata descritta nel soggetto con diabete tipo 2, solo recentemente conferme solide sono state depositate in letteratura. Se si accetta che la massa β -cellulare è ridotta nel diabete tipo 2, la domanda che ne scaturisce è se questa riduzione sia sufficiente a spiegare lo sviluppo dell’iperglicemia oppure se un difetto funzionale in ogni caso debba esistere. È chiaro che queste due condizioni ben potrebbero coesistere.

A fronte di queste osservazioni una serie di quesiti possono essere avanzati. Ad esempio, la comparsa dell’iperglicemia è la conseguenza della perdita di β -cellule normalmente funzionanti e del residuo di sole β -cellule mal funzionanti? Oppure lo sviluppo di iperglicemia è solo funzione della riduzione critica del numero di β -cellule? Può la disfunzione cellulare essere la conseguenza dello “stress” imposto sulle β -cellule residue dalla riduzione della massa β -cellulare? Può il difetto di secrezione insulinica essere il risultato di un malfunzionamento della β -cellula che diviene manifesto (iperglicemia) con la riduzione della massa β -cellulare? E infine, è possibile che meccanismi comuni rendano conto della concomitante riduzione di massa e di funzione β -cellulare?

Per cercare di cominciare ad affrontare questi problemi, abbiamo posto una serie di domande a due esperti, invitandoli ad offrirci la loro opinione su contrazione e alterazione della funzione β -cellulare nella patogenesi del diabete tipo 2.

Importanza della massa β -cellulare nell’evoluzione del diabete mellito tipo 2

Andrea Natali

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

1) Di quanto si deve ridurre la massa β -cellulare per sviluppare diabete?

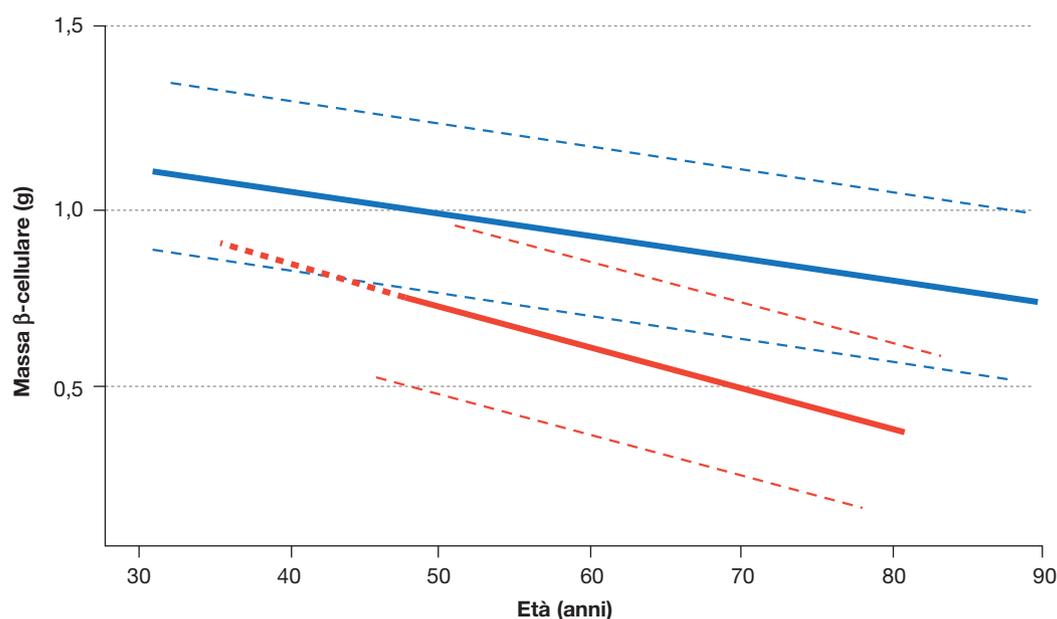
Per rispondere a questa domanda dobbiamo ricorrere ai risultati degli studi di pancreatectomia parziale. Negli animali da esperimento si osserva un’alterazione del controllo glicemico solo per la rimozione di più del 75% del pancreas (1). Nell’uomo sappiamo che la rimozione del 50% di questa ghiandola, effettuata per donazione di organo, induce tutt’al più intolleranza al glucosio e solo nel 25% dei soggetti (2). Nell’interessante e accurato studio della funzione β -cellulare, sempre in soggetti donatori esaminati a un anno dalla emipancreatectomia, si riscontrano una riduzione del 50% della risposta sia al glucosio che all’arginina, ma la tolleranza al glucosio endovena (ev) è sostanzialmente conservata (3). Il più recente e rigoroso studio eseguito in soggetti sottoposti a emipancreatectomia per pancreatite, carcinoma o adenoma dimostra che, a fronte di una severa (circa del 50%) compromissione della secrezione insulinica, si hanno una minima variazione della tolleranza al glucosio - che sostanzialmente

dipende dal tipo di intervento (lieve peggioramento se la rimozione è della coda e addirittura lieve miglioramento se la rimozione è della testa) - e un modesto incremento della glicemia a digiuno che, come atteso, si riscontra nei soggetti che già erano iperglicemici e/o obesi prima dell'intervento (4). Quindi, i dati nell'animale e nell'uomo indicano che esiste una notevole riserva funzionale nel pancreas e, del resto, questo è in accordo con l'osservazione clinica che solo una minoranza dei soggetti insulino-resistenti (obesi, con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), ecc.) sviluppa diabete. È possibile, anzi è certo, che questa riserva sia molto variabile da individuo a individuo, ma possiamo immaginare che oscilli tra 2 e 3 se si esprime come il rapporto tra secrezione massima e secrezione indotta da stimoli fisiologici.

2) Di quanto la massa β -cellulare nel diabete è ridotta e/o si riduce nel tempo?

Gli studi autoptici nei soggetti con diabete hanno fornito stime molto eterogenee di riduzione del patrimonio β -cellulare che vanno dallo 0 a un massimo del 60%. Lo studio in assoluto migliore, per metodo ed ampiezza della casistica (5), riporta una diminuzione del 20-25% circa nei pazienti con meno di 5 anni di durata di malattia e del 40% nel totale dei pazienti sia obesi sia non obesi. L'analisi delle rette di regressione tra durata di malattia e massa β -cellulare (Figura 1) consente di stimare che la velocità di scomparsa delle β -cellule è di 4 volte più alta nei soggetti con diabete (dopo la diagnosi) rispetto ai soggetti normali, ma rimane in assoluto abbastanza modesta, essendo pari a 20 mg all'anno su un patrimonio iniziale di 1000 mg. Si può calcolare, quindi, che all'80% di massa β -cellulare presente nei primi anni di malattia occorrono altri 15 anni per raggiungere il 50% (che è la soglia per la disfunzione) ed è solo allora che la perdita di massa β -cellulare ha forse un impatto sulla malattia, soprattutto in termini di riduzione delle opzioni terapeutiche. Sempre dalla stessa analisi si apprende che l'obesità si associa a un aumento della massa β -cellulare dell'ordine di 20 mg per ogni unità di indice di massa corporea da cui, se questa fosse rilevante nell'evoluzione della malattia, si dovrebbe evincere che l'obesità possa in qualche modo proteggere dallo sviluppo di diabe-

Figura 1 Andamento della massa β -cellulare nel tempo in soggetti normali (linee blu) e in soggetti con diabete tipo 2



Rette di regressione e intervallo che raccoglie il 50% delle osservazioni calcolate dai dati dello studio di Rahier et al. Mod. da (5)

te! Un altro corollario è che se all'esordio del diabete la massa β -cellulare è anatomicamente ridotta del 20%, evidentemente il residuo 80% deve funzionare piuttosto male, grosso modo la metà di quanto dovrebbe, riuscendo a esprimere meno del 50% della funzione pancreaticata totale normale, soglia a cui abbiamo visto comparire le alterazioni della omeostasi glicidica. Infine, se si estrapola indietro la linea dei diabetici (porzione tratteggiata) al verosimile momento esatto della diagnosi, che di solito viene fatta con anni di ritardo, si conclude che il difetto di massa β -cellulare, se c'è, è veramente minimo.

3) Le caratteristiche della disfunzione β -cellulare nei soggetti con diabete sono compatibili con una riduzione di massa?

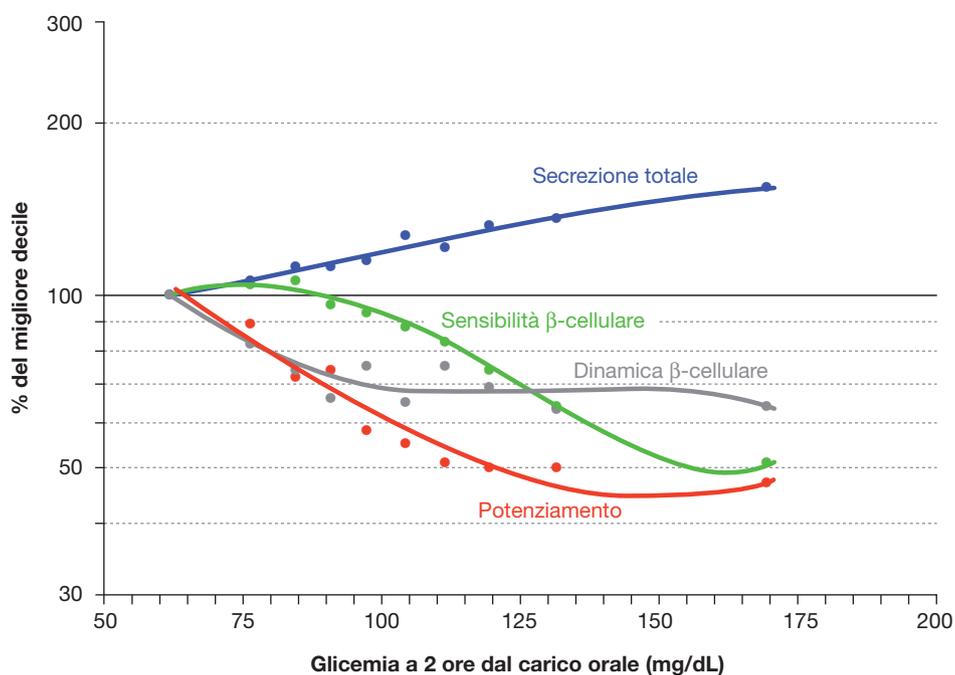
Nei soggetti con diabete sono state descritte alterazioni diffuse della funzione β -cellulare (6), come la perdita della secrezione di prima fase (ovvero il picco di secrezione che si ottiene in risposta a un bolo ev di glucosio), lo spostamento a destra della curva che lega la concentrazione di glucosio alla secrezione, l'attenuazione del potenziamento (fenomeno per cui un secondo stimolo iperglicemico ravvicinato induce una maggior secrezione) e l'alterazione del fisiologico pattern oscillatorio. Tutto questo è compatibile con una riduzione della massa β -cellulare ma il problema è determinare se i difetti siano congruenti con una diminuzione del 40% della massa (come si osserva nel diabete) e se questo sia la causa o la conseguenza della malattia. Nei soggetti con diabete di recente diagnosi e già in quelli con sola alterata glicemia a digiuno (IFG) si riscontra la scomparsa della risposta al glucosio ev quando quella al glucosio per os è ridotta solo in parte e talvolta preservata (7). Conservata è la risposta ad altri secretagoghi diversi dal glucosio (arginina) (8). Al contrario, quando si rimuove il 65% del pancreas a un animale da esperimento la secrezione di prima fase è preservata e addirittura c'è evidenza che la popolazione residua diventi più sensibile al glucosio. L'unica spiegazione possibile è che esistano tra le β -cellule sottopopolazioni - specializzate ognuna in una funzione specifica - e che proprio queste siano quelle che selettivamente vengono meno durante l'evoluzione della malattia. Sebbene intrigante, questa ipotesi non è supportata dagli studi sperimentali. Nell'uomo l'emipancreatectomia riduce del 50% tutta la secrezione: quella per os (4), quella da glucosio ev e quella da arginina (3). Non solo, ma lavori sperimentali e clinici ci insegnano che la disfunzione β -cellulare più caratteristica del diabete (la scomparsa della secrezione acuta in risposta al glucosio ev) è in larga parte reversibile. Se all'animale da esperimento reso diabetico (come al paziente con diabete alla diagnosi) si controlla la glicemia accuratamente con farmaci che non interferiscono con la funzione β -cellulare, questa subisce un marcato miglioramento (9). È vero anche il contrario e cioè che si può indurre soppressione della secrezione di prima fase in soggetti normali dopo averli esposti a gradi modesti di iperglicemia (10). Quindi, si deve concludere che all'esordio della malattia le β -cellule abbiano solo perso la capacità di funzionare normalmente, cioè di rispondere al glucosio, ma che siano ancora presenti. Una volta che l'iperglicemia si è instaurata, al difetto funzionale (in parte reversibile) si aggiunge probabilmente anche un graduale declino del numero di cellule che contribuisce a quella caratteristica lenta e progressiva necessità di incrementare la terapia per mantenere un buon controllo glicemico negli anni.

4) È la storia naturale della disfunzione β -cellulare nella transizione da NGT a IGT compatibile con una riduzione della massa β -cellulare?

La transizione da *normal glucose tolerance* (NGT) a *impaired glucose tolerance* (IGT) e diabete è un fenomeno che si verifica nel corso di anni e quello che avviene nel singolo individuo è difficile da descrivere in quanto è impensabile fare investigazioni cliniche ripetute in un numero cospicuo di soggetti. I pochi studi prospettici disponibili hanno consistentemente riportato nei soggetti che progredivano a IGT una riduzione della secrezione acuta in risposta a un bolo ev di glucosio (11). Questo dato è molto difficile da interpretare perché non è chiaro cosa questa secrezione esattamente rappresenti, essendo influenzata dalla sensibilità all'insulina, dalla glicemia basale e anche da quella raggiunta col bolo. Studi più accurati di confronto tra NGT e IGT (12) ci dimostrano che quando

si esaminano le varie componenti della secrezione insulinica (prima fase, seconda fase, risposta al *glucagon-like peptide* (GLP)-1, risposta massimale) queste in media appaiono ridotte in misura diversa (rispettivamente del 60, 20, 75 e 40%) e risultano anche compromesse in modo molto eterogeneo nei singoli pazienti. Questa eterogeneità nella eterogeneità testimonia contro la possibilità che la transizione da NGT a IGT possa verificarsi per una riduzione globale della massa β -cellulare che risulta, come abbiamo visto, in una uniforme depressione di tutte le funzioni. Se si studia un modello di pre-diabete non "inquinato" dall'iperglicemia cronica, cioè i figli normotolleranti di genitori diabetici, il parametro che più si avvicina alla massa β -cellulare, cioè la secrezione massimale (in risposta a iperglicemia + GLP-1 + arginina), appare non compromesso, mentre è alterata la risposta di prima fase (12). Un'idea ancora più dinamica di cosa è verosimile che accada alla secrezione durante la transizione da NGT a diabete la possiamo avere anche analizzando dati trasversali in cui si metta a confronto un numero congruo di soggetti con diversi gradi di tolleranza al glucosio. Questo è quanto abbiamo fatto in 1300 soggetti non diabetici in cui abbiamo studiato la funzione β -cellulare applicando un modello matematico ai dati di glicemia e C-peptide durante una curva da carico di glucosio nell'ambito dello studio RISC (13). Questo approccio consente di stimare la pendenza della curva dose-risposta glicemia-secrezione (sensibilità β -cellulare), il fenomeno del potenziamento e la reattività della β -cellula in risposta a variazioni rapide di glucosio (dinamica β -cellulare) così come, naturalmente, anche la secrezione totale. Come dimostra la Figura 2, man mano che si deteriora la tolleranza al glucosio - fino alla soglia di diabete - si osserva un progressivo aumento della secrezione totale che avviene contemporaneamente al graduale peggioramento di tutti gli aspetti della secrezione, prima del potenziamento e della dinamica β -cellulare e, in seguito, della sensibilità β -cellulare. È difficile immaginare come tutto questo possa avvenire solo per il venir meno di quote progressive di β -cellule, mentre il quadro è piuttosto compatibile con un malfunzionamento associato a una specie di ipertrofia funzionale "compensatoria" delle β -cellule che tenta, peraltro con parziale successo, di mantenere l'omeostasi glicidica.

Figura 2 Come si modificano i parametri di secrezione insulinica attraverso le classi di tolleranza al glucosio



Dati non pubblicati dello studio EGIR-RISC. Mod. da (12)

5) In conclusione?

La massa β -cellulare non ha importanza nell'evoluzione verso il diabete e, per quanto riguarda l'evoluzione della malattia, forse la influenza, nel senso che contribuisce alla caratteristica necessità di progressiva intensificazione della terapia nel tempo. Solo quando a questa si unisce la nostra inerzia terapeutica allora diventa concausa di evoluzione della malattia, aggravandola.

Bibliografia

1. Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir C. Abnormal glucose regulation of insulin secretion in models of reduced B-cell mass. *Diabetes* 33: 667–673, 1984.
2. Kendall DM, Sutherland DE, Najarian JS, et al. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans. *N Engl J Med* 322: 898–903, 1990.
3. Seaquist ER, Robertson RP. Effects of hemipancreatectomy on pancreatic alpha and beta cell function in healthy human donors. *J Clin Invest* 89: 1761–1766, 1992.
4. Menge BA, Schrader H, Breuer TG, et al. Metabolic consequences of a 50% partial pancreatectomy in humans. *Diabetologia* 52: 306–317, 2009.
5. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, et al. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10 (Suppl 4): 32–42, 2008.
6. Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM, Hull RL. The beta cell lesion in type 2 diabetes: There has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia* 52: 1003–1012, 2009.
7. Mari A, Tura A, Pacini G, et al. Relationships between insulin secretion after intravenous and oral glucose administration in subjects with glucose tolerance ranging from normal to overt diabetes. *Diabet Med* 25: 671–677, 2008.
8. Savage PJ, Bennion LJ, Flock EV, Bennett PH. Beta cell dysfunction in maturity-onset diabetes: Reversible loss of glucose-induced insulin secretion with retention of response to arginine. *Adv Exp Med Biol* 119: 219–225, 1979.
9. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 371: 1753–1760, 2008.
10. Toschi E, Camastra S, Sironi AM, et al. Effect of acute hyperglycemia on insulin secretion in humans. *Diabetes* 51 (Suppl 1): S130–S133, 2002.
11. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 44: 929–945, 2001.
12. Stumvoll M, Fritsche A, Haring HU. Clinical characterization of insulin secretion as the basis for genetic analyses. *Diabetes* 51 (Suppl 1): S122–S129, 2002.
13. Hills SA, Balkau B, Coppock SW, Dekker JM, Mari A, Natali A, Walker M, Ferrannini E; EGIR-RISC Study Group. The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: Relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. *Diabetologia* 47: 566–570, 2004.

Importanza del deficit β -cellulare nell'evoluzione del diabete mellito tipo 2

Francesco Purrello

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università di Catania

Il diabete tipo 2 (DMT2) è una malattia eterogenea, multifattoriale, dovuta a una combinazione di fattori genetici e ambientali. Esiste un ampio consenso che sia l'insulino-resistenza sia il deficit della secrezione insulinica concorrono all'insorgenza della malattia. L'eterogeneità del DMT2 consiste anche nella diversa presenza di insulino-resistenza o di deficit secretorio nei vari soggetti e nel differente contributo di fattori genetici o ambientali nel determinare sia l'insulino-resistenza sia il deficit secretorio.

Premetto che non mi ha mai appassionato il dibattito “muro contro muro” fra assertori della teoria che vede l'insulino-resistenza e il deficit β -cellulare contrapporsi e contendersi il titolo di “attore principale” nella patoge-

nesi e progressione del DMT2. Credo, invece, che un gran numero di dati indichi piuttosto chiaramente non solo che entrambi i difetti sono presenti nel DMT2 già in fase preclinica, ma anche che insulino-resistenza e secrezione insulinica si influenzino reciprocamente e che l'uno induca un peggioramento dell'altro, in un susseguirsi di eventi che porta poi alla comparsa e alla progressione del DMT2.

1) Il deficit di funzione β -cellulare è già presente alla diagnosi o negli stadi precoci di alterazioni del metabolismo glicidico (diabete preclinico)?

Ciò premesso, cercherò di esaminare i principali argomenti in favore del ruolo delle alterazioni della secrezione insulinica nella comparsa e nella evoluzione del DMT2.

Nello studio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (1, 2), come suggerito anche da studi precedenti, la funzione pancreatica è stata trovata ridotta del 50% rispetto al normale già alla diagnosi di malattia, facendo ipotizzare che il declino della funzione e/o della massa β -cellulare possa iniziare diversi anni (10–12) prima della diagnosi clinica di DMT2. Durante gli anni di monitoraggio della funzione β -pancreatica, lo studio UKPDS ha inoltre riportato una progressiva riduzione della funzione β -cellulare nel DMT2, evidenziando come questo fenomeno fosse presente in tutti i bracci dello studio - indipendentemente dalla terapia utilizzata - e si accompagnasse al peggioramento del compenso metabolico, misurato con l'emoglo-bina glicata (HbA_{1c}). Uno studio svedese (3), effettuato su un campione di 376 soggetti, ha confermato che la tendenza del compenso metabolico a peggiorare con il progredire della malattia si associava a un declino della funzione β -cellulare. Un'alterata funzione β -cellulare è stata dimostrata anche in stadi preclinici della malattia e si è rivelata molto efficace nel predire il rischio di sviluppare DMT2 clinicamente evidente. Gli studi più citati in questo senso sono quelli di Weyer, effettuati sugli indiani Pima, popolazione con elevata prevalenza di resistenza insulinica e ad alto rischio di sviluppare diabete. Studi longitudinali su questa popolazione hanno dimostrato che il rischio maggiore di sviluppare diabete era presente nei soggetti che avevano alterazioni della funzione β -cellulare, indipendentemente da obesità e insulino-resistenza (4, 5). Infine, numerosi studi supportano l'idea che le alterazioni della funzione β -cellulare rappresentino il principale difetto genetico ereditato dai familiari con DMT2, mentre la resistenza insulinica costituirebbe il principale fattore "ambientale" di sviluppo del diabete, legato all'aumento di peso e di grasso viscerale (6–8).

2) Esiste una diminuzione della massa β -pancreatica nel diabete tipo 2?

La riduzione della massa β -cellulare nei pazienti con DMT2 è stata dimostrata in modo convincente da una serie di studi che hanno impiegato sia pancreas autoptici, sia frammenti di pancreas ottenuti da pazienti sottoposti a interventi chirurgici di pancreatectomia parziale. In particolare, gli studi di Butler (9) hanno riguardato tessuto pancreatico ricavato da autopsie di soggetti diabetici e con intolleranza ai carboidrati (IGT) e hanno documentato una riduzione della massa β -cellulare sia nei diabetici, ma anche nei soggetti IGT, sebbene di minore entità. Questi studi hanno evidenziato l'importanza di paragonare soggetti diabetici e non diabetici di uguale o simile peso corporeo, dal momento che l'obesità rappresenta una delle condizioni in cui la massa β -cellulare aumenta per compensare l'incrementata richiesta secretoria indotta dall'insulino-resistenza presente negli obesi. In soggetti diabetici obesi la massa β -cellulare è risultata ridotta di circa il 50% rispetto a soggetti obesi non diabetici. Nello stesso studio si è cercato di capire se la diminuzione della massa fosse dovuta a mancata neoformazione o replicazione di β -cellule o a un aumento della morte cellulare. I risultati hanno indicato in un incremento significativo della morte per apoptosi il principale meccanismo alla base della riduzione della massa di β -cellule. Un altro studio, effettuato in Corea, paese in cui la maggior parte dei soggetti diabetici non è obeso, ha confermato che la massa β -pancreatica dei soggetti diabetici era diminuita rispetto a quella dei controlli non diabetici di uguale peso corporeo (10). L'insieme di questi dati suggerisce che in pazienti con DMT2 vi sono una perdita di β -cellule e una incapacità di aumentare la massa β -cellulare in risposta a un aumento della richiesta secretoria.

3) Cosa causa la riduzione della massa β -cellulare nel diabete tipo 2?

Ogni cambiamento della massa β -cellulare riflette un bilancio alterato tra la velocità di morte cellulare (per apoptosi o necrosi) e la velocità di produzione di nuove cellule (per neogenesi o replicazione). Sebbene non sia facile con le metodiche attuali ricavare dati sicuri, la maggior parte dei risultati indica che nel DMT2 la massa β -cellulare è ridotta a causa di un'accelerata morte per apoptosi. Questi dati, ottenuti per lo più su pancreas autoptici, non possono darci indicazioni prospettiche, non possono cioè dirci se il difetto è già presente nelle fasi iniziali della malattia o nella fase preclinica (IGT e/o IFG) o addirittura riflettere un difetto congenito. Tuttavia, molti dati sono stati ottenuti per dimostrare quali fattori ambientali acquisiti possono portare alla morte accelerata delle β -cellule; tra essi ci sono certamente la gluco- e la lipo-tossicità. L'esposizione cronica a elevate concentrazioni di glucosio o acidi grassi saturi, come il palmitato, induce la morte delle β -cellule per apoptosi (11, 12). Questo effetto è mediato da un'eccessiva formazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), prodotti principalmente a livello dei mitocondri, sede del metabolismo ossidativo del glucosio. In caso di eccesso di substrato (glucosio), tale fenomeno è particolarmente accentuato, anche perché le difese naturali contro i ROS, costituite da enzimi *scavenger* come ad esempio la superossidodismutasi, a livello della β -cellula sono poco espresse. Un altro meccanismo attraverso il quale l'iperglicemia cronica può causare morte delle β -cellule è rappresentato dallo stress del reticolo endoplasmico (RE), sede intracellulare principale della sintesi proteica (13). L'aumento della sintesi di insulina, indotto dall'iperglicemia cronica, causa un incremento del flusso di proteine che nel RE devono essere completate e assemblate. Se questi processi avvengono in modo irregolare per l'eccessivo carico di lavoro, la cellula avvia i processi di morte programmata (apoptosi). I meccanismi indotti dalla lipo-tossicità sembrano essere mediati da metaboliti intracellulari, come il ceramide o il diacil-glicerolo, ma i segnali per l'avvio della morte per apoptosi partono anche in questo caso a livello mitocondriale.

4) Esiste una relazione tra deficit di funzione e difetto di massa β -cellulare?

Nel DMT2 si calcola che la massa β -cellulare sia ridotta del 50% al momento della diagnosi. Contemporaneamente sono evidenti difetti di funzione della massa residua, sia qualitativi (ad esempio perdita della fase precoce di secrezione) sia quantitativi. Osservazioni simili sono state fatte in soggetti sottoposti a emi-pancreatectomia, in cui si sono notate alterazioni della funzione β -cellulare simili a quelle riscontrate nei pazienti diabetici (14). Sembra quindi che una riduzione della massa β -cellulare possa portare anche a un'alterata funzione da parte delle β -cellule residue. I meccanismi proposti per spiegare queste alterazioni chiamano in causa ancora una volta la glucotossicità. Inoltre, bisogna considerare che non necessariamente occorrono delle gravi e protratte iperglicemie per danneggiare le β -cellule. Possono essere sufficienti anche dei lievi ma frequenti aumenti della glicemia per innescare quei processi intracellulari che portano al danno funzionale e alla morte della β -cellula per apoptosi (15).

Va inoltre considerato che il deficit funzionale può anche essere reversibile, almeno in una fase precoce della malattia. È stato dimostrato che se un soggetto diabetico con severa iperglicemia viene trattato e reso euglicemico con insulina o farmaci ipoglicemizzanti orali la funzione β -cellulare migliora sensibilmente. Sembra quindi molto importante interrompere il circolo vizioso che dall'iperglicemia porta a una ridotta funzione e a una ridotta massa β -cellulare, con conseguente ulteriore aumento della glicemia. Approcci terapeutici nuovi, come l'impiego delle incretine (agonisti del recettore o analoghi del GLP-1, inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi (DPP)-IV che degrada il GLP-1), posseggono un forte razionale per poter intervenire su difetti di secrezione e di massa β -cellulare nel diabete. Questi farmaci si sono dimostrati efficaci nel normalizzare la funzione β -cellulare, compreso il ripristino della fase precoce di secrezione. Hanno anche mostrato di ridurre l'alterata secrezione di glucagone da parte delle α -cellule. Infine, in modelli animali sono stati capaci di aumentare la massa β -cellulare, anche proteggendo la β -cellula dai processi apoptotici.

5) In conclusione?

In conclusione, numerose evidenze indicano che nel DMT2, già in fase preclinica, esistono una riduzione della

massa e un'alterazione della funzione pancreatica. Quando la malattia si manifesta clinicamente la funzione β -cellulare è ridotta di circa il 50% e la secrezione insulinica si presenta qualitativamente e quantitativamente alterata. Con il progredire della storia naturale della malattia questi fenomeni si accentuano progressivamente. La cronica esposizione a livelli anche moderatamente, ma continuamente, elevati di glucosio e di acidi grassi liberi (FFA) danneggia ulteriormente la funzione e riduce progressivamente la massa, causando la morte delle β -cellule per apoptosi. Occorre intervenire precocemente e in maniera molto efficace nel normalizzare i livelli di glucosio e di acidi grassi per impedire questi fenomeni. L'intervento deve riguardare contemporaneamente la normalizzazione della funzione pancreatica (β e α -cellula) e dell'insulino-resistenza, dato che questi due fenomeni si influenzano reciprocamente ed entrambi concorrono in un devastante circolo vizioso all'insorgenza e alla progressione della malattia.

Bibliografia

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–853, 1998.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865, 1998.
3. Östgren CJ, Lindblad U, Ranstam J, et al. Glycaemic control, disease duration and β -cell function in patients with type 2 diabetes in a Swedish community. Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. *Diabet Med* 19: 125–129, 2002.
4. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 44: 929–945, 2001.
5. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104: 787–794, 1999.
6. Gerich JE. Contributions of insulin resistance and insulin secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 78: 447–456, 2003.
7. Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: Where are the insulin resistance genes? *Diabetologia* 51: 1100–1110, 2008.
8. Perry JR, Frayling TM. New gene variants alter type 2 diabetes risk predominantly through reduced beta-cell function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11: 371–377, 2008.
9. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102–110, 2003.
10. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, et al. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2300–2308, 2003.
11. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 53 (Suppl 1): S119–S124, 2004.
12. Piro S, Anello M, Di Pietro C, et al. Chronic exposure to free fatty acids or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: Possible role of oxidative stress. *Metabolism* 51: 1340–1347, 2002.
13. Harding HP, Ron D. Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes. A review. *Diabetes* 51 (Suppl 3): S455–S461, 2002.
14. Kendall DM, Sutherland DE, Najarian JS, et al. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans. *N Engl J Med* 322: 898–903, 1990.
15. Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir BC. Minimal chronic hyperglycemia is a critical determinant of impaired insulin secretion after an incomplete pancreatectomy. *J Clin Invest* 81: 1407–1414, 1988.

