

Il ruolo delle cellule alfa e delle cellule beta nel diabete mellito di tipo 2

Piero Marchetti, Fabrizio Campi

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Metabolismo, Università di Pisa

Introduzione

Il diabete mellito (DM) è una sindrome eterogenea, comprendente varie forme cliniche, di cui le più frequenti sono il diabete tipo 1 (circa il 10% dei casi), caratterizzato da deficit più o meno totale di secrezione di insulina, dovuto alla distruzione autoimmune delle cellule beta delle isole di Langerhans, e, soprattutto, il diabete tipo 2 (circa il 90% dei casi), in cui sono presenti, oltre alla carenza di insulina, fenomeni di resistenza all'azione dell'ormone. Il DM ha enorme rilevanza non solo per la sua notevole diffusione (si stima che nel 2025 i pazienti diabetici saranno circa 300 milioni), ma anche perché gravato da elevata mortalità (fino a 5 volte più alta rispetto alla popolazione di controllo) e dallo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari che sono purtroppo ancora frequenti, spesso invalidanti, e non di rado direttamente causa di morte ¹. Per quanto riguarda l'Italia, i pazienti diabetici sono circa 3 milioni, ai quali si devono aggiungere almeno altri 2 milioni di casi non ancora diagnosticati. A fronte di una prevalenza del 3-5% di casi noti, circa il 50% dei casi di DM risulta infatti non ancora diagnosticato. Per quanto riguarda l'incidenza della malattia, in Italia ogni anno si verificano circa 200.000 nuovi casi, di cui 15.000 di tipo 1 e 185.000 di tipo 2.

Considerati questi presupposti, non sorprende come i costi diretti (ospedalizzazione, farmaci, indagini di laboratorio e strumentali) e indiretti (assenteismo, morti premature, mancato guadagno) associati al diabete siano altissimi e in continuo aumento ². Negli Stati Uniti tali costi sono saliti, complessivamente, dai 2,6 miliardi di dollari del 1969 ai 98,2 miliardi del 1997, con un picco di 137,7 miliardi di dollari nel 1995. Per quanto concerne l'Europa, lo studio più importante è il CODE-2 (*Costs Of Diabetes in Europe - type 2*), nato con lo scopo di stimare in otto nazioni europee (Belgio, Francia, Germania, Gran Bretagna, Italia, Olanda, Spagna, Svezia) i costi della gestione di pazienti con diabete di tipo 2 ³. Si tratta di uno studio condotto nel corso del 1999 basato sulla prevalenza, di tipo osservazionale, a selezione prospettica, con dati raccolti retrospettivamente in riferimento al 1998. Lo studio ha evidenziato come il diabete richieda cospicue risorse per il suo trattamento, soprattutto quando è causa di complicanze a lungo termine, quali le malattie cardiovascolari e renali. Il ramo italiano dello studio ⁴ è stato condotto su un campione di 1263 pazienti, curati sia da Medici di Medicina Generale (MMG) sia da specialisti dei centri di diabetologia, e ha permesso di giungere alla conclusione che il paziente diabetico assorbe mediamente

risorse sanitarie per 3100 euro annui. Dallo studio è risultato che più della metà (59,8%) delle risorse impiegate nel trattamento del diabete di tipo 2 serve a coprire il costo dei ricoveri ospedalieri; la parte restante è impiegata per l'assistenza ambulatoriale (18,5%) e per le terapie farmacologiche (21,7%). Solo una piccola parte (7,6%) dei costi ambulatoriali si è dimostrata connessa alle visite diabetologiche, e quindi a una risorsa strettamente legata al trattamento della patologia; la metà (50,7%) di questi costi è invece risultata collegata con altre spese specialistiche, in gran parte dovute alle complicanze.

Anche per quanto concerne i farmaci, il costo degli antidiabetici orali è risultato inferiore a un decimo (9,8%) del totale (così come quello per l'insulina: 9,5%), mentre quello per i farmaci cardiovascolari, la cui assunzione è legata alle complicanze macrovascolari del diabete, ammonta a più di un terzo (34,1%) del costo totale. Il valore complessivo delle risorse per la cura delle complicanze supera largamente quello delle risorse per il trattamento del diabete. I costi medi annui del paziente diabetico, rispettivamente senza complicanze (1100 euro circa), con un solo tipo di complicanze (macrovascolari: 3120 euro; microvascolari: 4100 euro) e con entrambi i tipi di complicanze (5650 euro) sono risultati chiaramente associati delle complicanze stesse. I dati relativi ai costi indiretti, effettuati calcolando sia i costi derivanti dalle assenze dal lavoro compiute dai pazienti, sia quelli legati ai prepensionamenti degli stessi, hanno mostrato un impatto relativamente limitato (4,5% del totale), ma comunque non trascurabile di questa patologia, probabilmente perché la popolazione diabetica, in gran parte anziana, risultava già al di fuori del processo produttivo al momento dello studio.

Il ruolo del Medico di Medicina Generale

Dalle cifre riportate si desume come sia quanto mai importante, da un lato, sostenere una campagna di prevenzione sempre più capillare per limitare la crescita della malattia, e, dall'altro, ottimizzare il trattamento dei pazienti. In effetti, vari studi hanno dimostrato che interventi sulle abitudini di vita, quali l'incremento dell'attività fisica, il seguire una dieta equilibrata, il controllo periodico della pressione arteriosa e dei valori glicemici, sono in grado di ritardare di alcuni anni la comparsa del diabete di tipo 2 nel 58% dei soggetti a rischio di sviluppare tale forma di diabete ⁵. Da questo punto di vista, il MMG ha un ruolo fondamentale nell'individuare le componenti familiari e fenotipiche predisponenti e nello

scoprire i primi segni della malattia. D'altro canto, dal momento che, come per molte malattie croniche, l'unica cura efficace che permetta, almeno potenzialmente, di evitare lo sviluppo delle complicanze, o almeno rallentarne l'evoluzione, è legata all'aderenza alla terapia nel lungo periodo, il MMG deve cercare di promuovere un'alleanza terapeutica con il paziente e i vari specialisti. In questo senso, è importante sottolineare come esistano degli obiettivi condivisi da raggiungere nel paziente diabetico che, per quanto riguarda i livelli glicemici, prendono in considerazione anche le varie tipologie di pazienti (Tabb. I, II).

Per quanto riguarda i farmaci utilizzabili nel trattamento del diabete di tipo 2, oltre all'insulina, che come sappiamo può essere necessaria in un certo numero di pazienti, sono a disposizione numerose opzioni (Tab. III). Tuttavia, in Italia come in altre parti del mondo, Stati Uniti compresi, i pazienti con un controllo glicemico adeguato (emoglobina glicosilata [HbA_{1c}] < 7,0%) sono soltanto il 50% circa (Fig. 1). Ciò documenta il fatto che i farmaci che stiamo utilizzando sono solo parzialmente efficaci, probabilmente perché non riescono a

interferire con i principali meccanismi patogenetici. Negli ultimi anni, numerosi studi e ricerche hanno evidenziato come il diabete

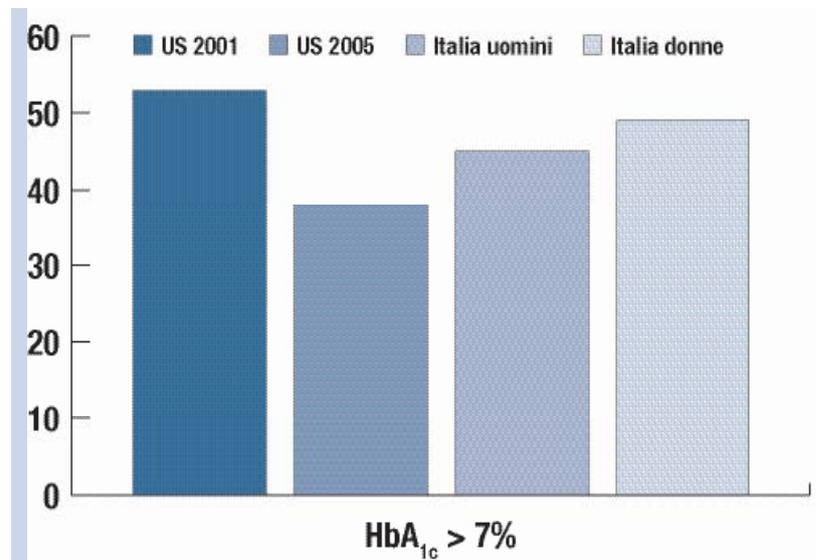


Figura 1

Obiettivi glicemici nei pazienti diabetici. Sia negli Stati Uniti sia in Italia circa la metà dei pazienti non raggiunge un adeguato controllo metabolico, valutato mediante il dosaggio dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}).

TABELLA I
Obiettivi glicemici nei pazienti diabetici.

	SID/AMD	IDF-Europa	ADA
Glicemia a digiuno/preprandiale (mg/dl)	90-130	< 110	90-130
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	< 180	≤ 145	< 180
HbA_{1c} (%)	< 7,0 (< 6,5 in singoli pazienti)	≤ 6,5	< 7,0 (< 6,0 in singoli pazienti)

SID = Società Italiana di Diabetologia; AMD = Associazione Medici Diabetologi; IDF = International Diabetes Federation; ADA = American Diabetes Association.

TABELLA II
Obiettivi glicemici nei pazienti diabetici (casi particolari).

	Bambini/adolescenti	Anziani	Gravidanza
Glicemia a digiuno/preprandiale (mg/dl)	–	90-126 (126-162 se compromessi)	≤ 95
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	–	–	< 120
HbA_{1c} (%)	7,5-8,5 (0-6 anni); < 8,0 (6-12 anni); < 7,5 (12-19 anni)	6,5-7-5 (7,5-8,5 se compromessi)	≤ 6,0

TABELLA III
Farmaci disponibili per il trattamento del diabete mellito di tipo 2.

- Sulfaniluree (azione sulla secrezione insulinica)
- Secretagoghi non-sulfanilureici (nateglinide, repaglinide; azione sulla secrezione insulinica)
- Metformina (azione sulla sensibilità all'insulina)
- Tiazolidinedioni (rosiglitazone, pioglitazone; azione sulla sensibilità all'insulina)
- Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi (acarbosio; azione sull'assorbimento intestinale di glucosio)
- Insulina

di tipo 2 sia determinato e condizionato nel suo decorso dalla presenza di alterazioni delle cellule beta e anche delle cellule alfa delle isole pancreatiche. In tale forma di diabete, come accennato, si riconoscono due principali alterazioni fisiopatologiche: una ridotta sensibilità all'azione dell'insulina (insulino-resistenza) a livello dei tessuti periferici e una riduzione della secrezione insulinica da parte delle cellule beta pancreatiche. Si ritiene che, a causa di fattori genetici e ambientali, inizialmente si sviluppi una condizione di insulino-resistenza compensata per periodi variabili di tempo da un aumento della secrezione insulinica. Quando poi le cellule beta non riescono più a far fronte alle aumentate necessità, la produzione di insulina diminuisce, e il diabete si evidenzia clinicamente e progredisce negli anni. Peraltro, come ipotizzato inizialmente circa 30 anni fa e sostanziato da più recenti evidenze⁶, anche il glucagone, prodotto dalle cellule alfa delle isole pancreatiche, sembra svolgere un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione di questa forma di diabete. Non a caso, quindi, la ricerca di nuovi farmaci in ambito diabetologico si è focalizzata su molecole potenzialmente capaci di influire positivamente sul pancreas endocrino, e, in tal senso, lo sviluppo di farmaci attivi sul sistema delle incretine ha portato all'introduzione nella pratica clinica di sostanze analoghe al GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*, una delle principali incretine) e di farmaci capaci di bloccare la degradazione enzimatica del GLP-1 (inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi-IV [DPP-IV]). Alla luce di tutto ciò, nel presente articolo discuteremo gli aspetti principali riguardanti la fisiopatologia delle cellule beta e delle cellule alfa (le più abbondanti cellule endocrine presenti nelle isole pancreatiche) in relazione al DM di tipo 2.

Le cellule alfa

Le cellule alfa costituiscono, insieme alle cellule beta, la principale componente endocrina delle isole pancreatiche. Le isole pancreatiche (dette anche di Langerhans, dal nome dello studioso che le individuò verso la fine del XIX secolo) rappresentano non più dell'1-2% della massa pancreaticata complessiva. Sono strutture

che all'istologia appaiono rotondeggianti o ovali, con dimensioni che vanno, nell'uomo, da pochi a 200-300 micron di diametro (ricordiamo che 100 micron corrispondono a 1/10 di millimetro). Le isole contengono vari tipi di cellule endocrine (Fig. 2)⁷, di cui le più rappresentate sono le cellule beta produttrici di insulina (60-80%) e le cellule alfa produttrici di glucagone (20-30%). A differenza di quanto avviene nelle isole di roditori, in cui le cellule beta sono disposte a costituire il core dell'insula e sono circondate da un mantello di cellule endocrine non-beta (prevalentemente alfa), nelle isole umane la distribuzione delle cellule endocrine è certamente meno compartimentalizzata (Fig. 2).

Le cellule alfa sintetizzano e rilasciano il glucagone. Tale ormone è il risultato finale di una serie di modifiche a carico del proglucagone, che rappresenta il reale polipeptide derivante dalla trascrizione del gene corrispondente. L'azione di enzimi proteolitici con specificità tissutale porta infatti, attraverso clivaggi successivi, dal proglucagone al glucagone nelle cellule alfa e al GLP-1 e GLP-2 nelle cellule L dell'intestino⁸.

Il glucagone ha il compito principale di promuovere il rilascio di glucosio dal fegato nei periodi lontani dai pasti, evitando quindi che le concentrazioni di tale substrato energetico scendano al di sotto dei livelli normali. È quindi un ormone ad azione "iperglicemizzante". A livello delle cellule bersaglio, il glucagone si lega a specifici recettori di membrana, e tale evento attiva l'enzima adenilato-ciclastasi⁸. Questi, a sua volta, catalizza la conversione dell'ATP (adenosin-trifosfato) ad AMP (adenosin-monofosfato) ciclico (cAMP), che è in grado di attivare varie proteinchinasi (dette, appunto, cAMP-dipendenti), a loro volta capaci di promuovere la fosforilazione degli enzimi intracellulari responsabili degli effetti del glucagone.

Numerosi fattori regolano la secrezione del glucagone. Tra questi, i più importanti sono gli aminoacidi (in particolare l'arginina), che inducono il rilascio dell'ormone, il glucosio e l'insulina, che invece ne inibiscono la secrezione.

Le cellule beta

Come accennato in precedenza, le cellule beta rappresentano fino all'80% delle cellule insulari. Esse producono e secernono insulina in maniera controllata, in modo da mantenere le concentrazioni circolanti di glucosio nel loro intervallo fisiologico. È stato calcolato che in un'isola di medie dimensioni (100-150 micron) ci sono circa 1000 cellule beta, contenenti ciascuna circa 10.000 granuli di insulina. Poiché il numero di insule in un pancreas normale è stimato essere 500.000-1.000.000, il patrimonio complessivo di queste cellule è, in condizioni normali, assai ragguardevole.

La normale funzione beta-cellulare dipende essenzialmente dall'integrità dei meccanismi che regolano la sintesi e il rilascio dell'insulina, nonché dalla massa complessiva delle cellule beta. Il regolatore più importante della secrezione insulinica è proprio il glucosio, anche se numerosi altri nutrienti, così come vari ormoni, neurotrasmettitori e farmaci possono influenzare il rilascio dell'ormone. Classicamente, si ritiene che il glucosio, dopo essere entrato nella cellula beta ad opera di specifici gluco-trasportatori (in particolare il glut2 e, nell'uomo, anche il glut1), venga fosforilato dall'enzima glucochinasi e quindi avviato lungo la cascata glicolitica. Il piruvato che ne deriva entra nel mitocondrio, e attraverso il ciclo degli acidi tricarbossilici e i successivi eventi a livello della catena respiratoria mitocondriale

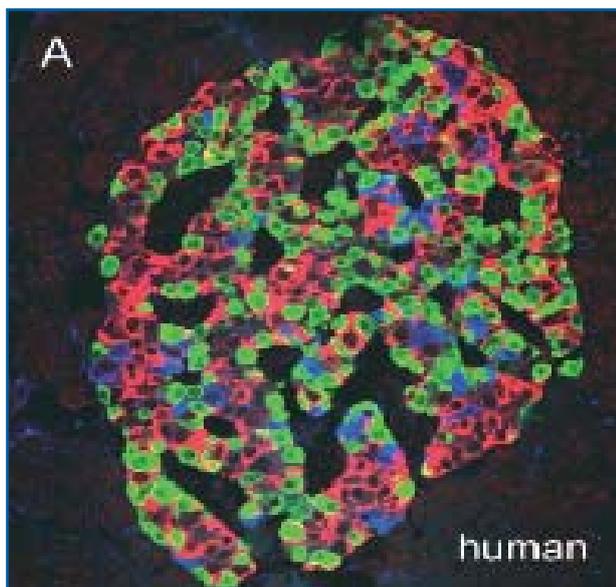


Figura 2

Citoarchitettura delle isole pancreatiche umane: in verde, rosso e blu sono evidenziate rispettivamente le cellule beta, le cellule alfa e le cellule delta (che producono somatostatina). Da Sinclair et al.⁷

si arriva alla produzione di ATP. L'aumento del rapporto ATP/ADP (adenosin-difosfato) induce la chiusura, a livello della membrana cellulare, dei canali del potassio ATP-dipendenti, cui conseguono depolarizzazione della membrana, apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, ingresso nella cellula di ioni calcio. Quest'ultimo evento determina, infine, attraverso meccanismi complessi e non ancora del tutto identificati, l'esocitosi dei granuli di insulina. Dal punto di vista dinamico, il rilascio di insulina da parte della cellula beta in risposta al glucosio riconosce principalmente un prima fase, rapida, della durata di pochi minuti, e una seconda fase più prolungata. Inoltre, la secrezione è pulsatile, con onde oscillatorie della durata di 8-10 minuti e ampiezza modulabile ⁹.

Per quanto riguarda la massa beta-cellulare, i principali meccanismi che la regolano sono l'apoptosi (una particolare forma di morte cellulare programmata), le dimensioni delle singole cellule beta, la replicazione (cioè mitosi di cellule beta pre-esistenti), e la neogenesi (cioè formazione di nuove cellule beta da precursori) ¹⁰⁻¹¹. Quanto a lungo sopravviva una cellula beta nell'uomo non è noto, ma si comincia a pensare che la "spettanza di vita" normale possa essere di alcuni anni (da 2 a 5). Peraltro, è ben noto come nei primi anni di vita la massa beta-cellulare aumenti notevolmente, grazie a marcati fenomeni replicativi e di neogenesi. Successivamente, si raggiunge una sorta di equilibrio, che viene poi mantenuto, di solito, durante la vita adulta ¹⁰⁻¹¹. Con l'avanzare dell'età, i fenomeni apoptotici tendono a prevalere su quelli rigenerativi, e la massa cellulare si riduce leggermente. In caso di necessità (ad es. riduzione della sensibilità all'insulina, gravidanza), le cellule beta sono in grado di adattarsi alle nuove circostanze. In particolare, in caso di sovrappeso/obesità, l'insulino-resistenza che ne deriva viene compensata da un accentuato tasso di replicazione e neogenesi e dall'aumento di dimensioni delle singole cellule ¹⁰⁻¹¹.

Le cellule alfa nel diabete di tipo 2

Nei pazienti con DM di tipo 2 le concentrazioni circolanti di glucagone si sono rivelate più elevate di quanto atteso in presenza dei corrispondenti livelli glicemici, particolarmente a digiuno ¹². Ovviamente, questo contribuisce a far aumentare la produzione epatica di glucosio in tali soggetti. Inoltre, nel diabete di tipo 2 è stata documentata una ridotta capacità, da parte delle cellule alfa, di riconoscere in maniera congrua l'effetto inibitorio dell'iperglicemia ¹³. In effetti, la riduzione della secrezione di glucagone in risposta a glucosio endovenoso, glucosio orale o pasto ricco di carboidrati è significativamente minore in caso di diabete di tipo 2 rispetto ai controlli. Adirittura, nei pazienti in cattivo controllo glicemico si può assistere a un aumento paradossale della secrezione dell'ormone. Qualche autore ha suggerito che le cellule alfa diabetiche potrebbero essere resistenti all'azione dell'insulina, e quindi non riconoscerne l'effetto inibitorio, ma questa ipotesi è ancora da dimostrare ¹⁴.

Rispetto ai soggetti di controllo, nei pazienti con diabete di tipo 2 si assiste inoltre a un'aumentata secrezione di glucagone in seguito a stimolo con arginina ¹⁵. Tali risultati sono stati ottenuti mediante esperimenti di *clamp* iperglicemico e sono risultati consistenti per valori di glicemia da 5 a 35 mmol/l. Rimane ancora da chiarire, tuttavia, quanto dei dati ottenuti nei pazienti diabetici dipendesse dal ridotto effetto inibitorio sulle cellule alfa delle varie concentrazioni di glucosio.

Per quanto riguarda la quantità delle cellule alfa nelle isole pancreatiche, alcuni autori hanno riportato un aumento del volume delle cellule nel diabete di tipo 2 relativamente al volume pancreatico ¹⁶. In quasi tutti gli studi sull'argomento, inoltre, è stata osservata un'aumentata proporzione delle cellule alfa rispetto alle beta nelle isole diabetiche rispetto ai controlli ¹⁷. Quest'ultimo dato deve essere comunque considerato con cautela, vista la ridotta massa beta-cellulare consistentemente osservata nel diabete di tipo 2.

In sintesi, sebbene sia necessario approfondire con ulteriori studi le caratteristiche di risposta delle cellule alfa al glucosio, all'insulina e ad altre molecole (in particolare l'arginina), è verosimile che tali cellule presentino alterazioni funzionali che possono contribuire, insieme a un aumento della loro quantità proporzionale, allo sviluppo e alla progressione del diabete di tipo 2.

Le cellule beta nel diabete di tipo 2

Nel DM di tipo 2 fattori genetici e acquisiti, non del tutto noti e attraverso meccanismi in buona parte ancora da chiarire, concorrono nel determinare il danno di funzione e di massa della cellula beta ¹⁸ (Fig. 3). Numerosi geni sono stati associati ad alterazioni beta-cellulari, e tra questi ci sono geni che codificano per vari fattori di trascrizione, per proteine coinvolte nel metabolismo del glucosio, per molecole implicate nel segnale insulinico e vari altri ¹⁹. La glucotossicità (vale a dire i danni indotti da elevate concentrazioni di glucosio) e la lipotossicità (vale a dire i danni dovuti ad alte concentrazioni di acidi grassi) sono, tra i vari fattori acquisiti, quelli che maggiormente sono stati studiati ²⁰⁻²². Numerosi studi hanno dimostrato che entrambe queste condizioni "dismetaboliche" inducono alterazioni della secrezione insulinica, aumentata apoptosi, modifiche della trascrizione di geni importanti per la cellula beta ²⁰⁻²². Inoltre, sia la glucotossicità sia la lipotossicità interferiscono con i processi rigenerativi beta-cellulari ²⁰⁻²³.

Dal punto di vista funzionale, il comportamento della secrezione insulinica da parte della cellula beta nel corso della storia naturale del diabete di tipo 2 è variabile, con livelli di insulinemia che, in termini assoluti, possono essere aumentati, normali, o ridotti, ma che, relativamente alle concentrazioni circolanti del glucosio, sono, per definizione, insufficienti a garantire una normale glicemia. Il difetto funzionale più precoce è la progressiva riduzione, fino alla scomparsa, della prima fase della secrezione insulinica, cui, nel tempo, si aggiunge un deficit anche a carico della seconda fase del rilascio dell'ormone ³⁻²⁴. Di rilievo è il fatto che la secrezione di insulina in risposta a stimoli diversi dal glucosio (ad es. arginina e sulfaniluree) è in parte conservata, sia nella quantità sia nella dinamica, anche a vari anni dalla diagnosi, a dimostrazione che nelle cellule beta dei pazienti diabetici tipo 2 i granuli che contengono l'ormone ci sono ancora (almeno in parte) e sono pronti a essere rilasciati al di fuori della cellula, ma il glucosio non riesce a far giungere il giusto segnale ²⁵⁻²⁶.

Dal punto di vista dinamico, oltre alle alterazioni a carico della prima fase della secrezione insulinica, nel DM di tipo 2 sono presenti difetti della normale pulsilità del rilascio dell'ormone. Studi condotti con isole purificate di soggetti non diabetici hanno dimostrato che il segnapassi capace di regolare le oscillazioni rapide dell'attività della cellula beta è intrinsecamente presente nell'isola di Langerhans, così da conferire un andamento della secrezione caratterizzato da un periodo, scarsamente o per niente influenzato

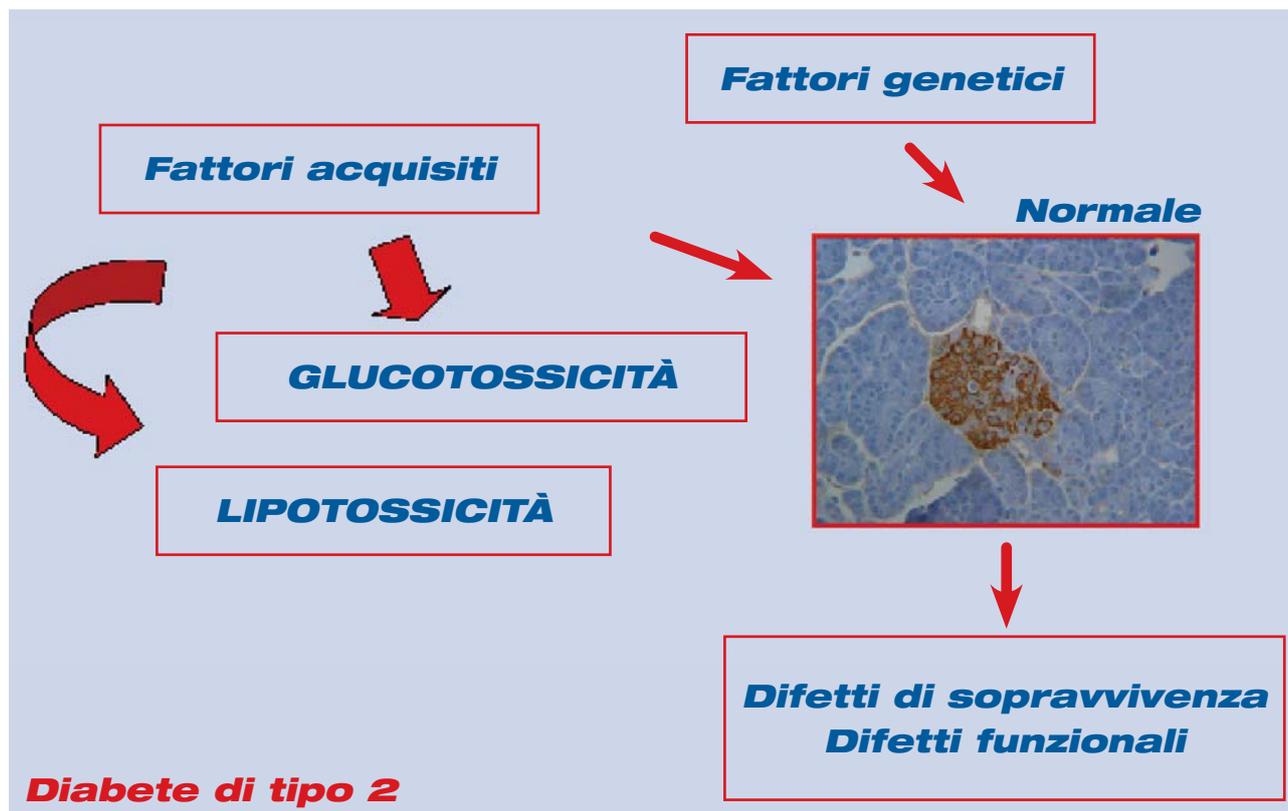


Figura 3

Nel diabete mellito di tipo 2, fattori genetici e acquisiti (glucotossicità, lipotossicità e vari altri) contribuiscono a determinare perdita di cellule beta e alterazioni della secrezione insulinica.

da perturbazioni metaboliche o farmacologiche, di circa 10 minuti, e un'ampiezza di entità variabile, modulabile dalle concentrazioni di glucosio e dalla presenza di farmaci e ormoni⁹. Da questo punto di vista, dati recentemente pubblicati indicano che le isole diabetiche mantengono una pulsatilità del loro rilascio di insulina, ma l'ampiezza delle oscillazioni è ridotta rispetto a quella di isole di controllo, soprattutto in risposta al glucosio²⁷.

Un ulteriore aspetto relativo al deficit funzionale della cellula beta nel diabete di tipo 2 è l'aumentato rapporto tra proinsulina e insulina. Come sappiamo, nelle cellule beta la proinsulina è efficientemente convertita a insulina e C-peptide, cosicché nel granulo maturo la quantità di proinsulina è minima. Probabilmente perché sollecitata in maniera anomala, la cellula beta nel diabete tipo 2 non riesce a procedere adeguatamente alla trasformazione della proinsulina, che viene rilasciata in quantità significativamente più elevata²⁸.

Infine, è ormai condiviso il convincimento che nel diabete di tipo 2 ci sia una riduzione della massa beta-cellulare^{10 11 16 29 30}. Questo dipende da una riduzione del numero totale di isole nel pancreas e da una diminuzione delle cellule beta nelle isole. In un recente studio²⁹ è stato in effetti osservato che la massa beta-cellulare nei soggetti con diabete di tipo 2 è ridotta di oltre il 50%, e che anche nella condizione di alterata glicemia a digiuno la quantità delle cellule beta è ridotta del 30-40%. Le cause che determinano la riduzione della massa beta-cellulare sembrano essere un'aumentata apoptosi (che come abbiamo visto in precedenza è una forma di morte programmata), non compensata da un adeguato tasso di formazione di cellule beta attraverso i processi rigenerativi (replicazione, neogenesi). Va infine tenuto presente che anche

la quantità dei granuli di insulina è significativamente ridotta nelle cellule beta diabetiche rispetto a quelle di controllo, il che contribuisce ovviamente al deficit quantitativo complessivo²⁵.

Dunque, esiste chiara evidenza che le alterazioni delle cellule beta nel diabete di tipo 2 sono di tipo sia qualitativo sia quantitativo; tali alterazioni sono caratterizzate dall'incapacità di rispondere in maniera congrua ai secretagoghi (e in particolare al glucosio), dalla perdita della normale dinamica del rilascio insulinico, dall'aumento del rapporto proinsulina/insulina e dalla riduzione della massa beta-cellulare.

Il ruolo delle incretine

Alcuni ormoni peptidici secreti dall'intestino stimolano la secrezione di insulina in risposta ai pasti, e vengono per questo detti "incretine". L'azione di tali ormoni giustifica il fatto che il rilascio insulinico misurato dopo l'assunzione orale di un carico di glucosio risulta maggiore rispetto a quello che si ha dopo l'introduzione endovena di una quantità di glucosio che provochi un simile aumento della glicemia^{31 32} (Fig. 4). Le incretine meglio note sono il *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1), e il *Glucose-dependent Insulinotropic Polipeptide* (GIP). In particolare, il GLP-1, come accennato in precedenza, viene prodotto dalle cellule L dell'ileo distale e del colon a partire dal proglucagone. Oltre a varie azioni extrapancreatiche, a livello delle isole di Langerhans il GLP-1 stimola la secrezione di insulina e somatostatina e inibisce la secrezione di glucagone^{33 34}. Inoltre, il GLP-1 sembra in grado di promuovere la sopravvivenza, la crescita e la rigenerazione delle cellule beta pancreatiche e favorisce la trascrizione

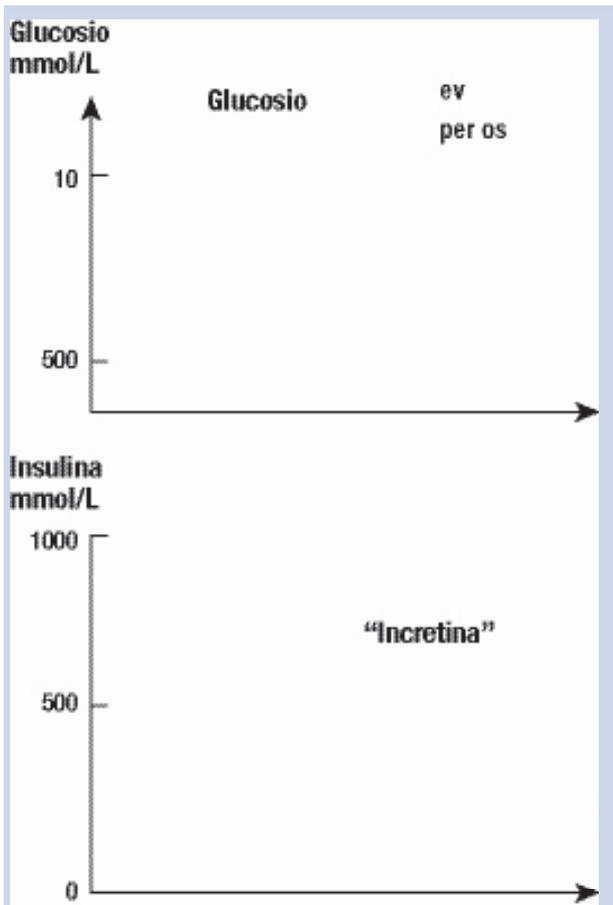


Figura 4

Effetto incretinico. Le incretine sono responsabili del rilascio di circa il 60-70% di tutta l'insulina secreta in risposta al glucosio per bocca. Se in soggetti normali si somministra glucosio endovena o per os così da avere glicemie sovrapponibili (figura in alto), si osserva che nel caso di glucosio per bocca il rilascio di insulina (linea tratteggiata, figura in basso) è notevolmente maggiore rispetto a quando si somministra glucosio endovena.

del gene dell'insulina, nonché la proliferazione e la differenziazione di cellule dei dotti pancreatici in cellule secernenti insulina (beta) o glucagone (alfa)³⁵. L'azione del GLP-1 sulla cellula beta è mediata da un recettore specifico localizzato nella membrana plasmatica³⁶. Gli eventi post-recettoriali portano poi all'attivazione della protein-chinasi A e di altre molecole che, a loro volta, inducono una serie di effetti intracellulari, tra cui attivazione dei canali ionici, aumento dei livelli di calcio ed esocitosi dei granuli secretori^{36,37}. Questi effetti sono dipendenti dalle concentrazioni di glucosio, e cioè sono molto modesti a basse concentrazioni, ma significativi man mano che le concentrazioni di glucosio aumentano. Tali caratteristiche hanno ovviamente suscitato parecchio interesse anche nell'ottica di poter trattare il diabete di tipo 2 con farmaci capaci di simulare l'azione del GLP-1 o inibire la sua degradazione^{33,34}.

Conclusioni

Il DM di tipo 2 insorge e progredisce quando si manifesta, e nel tempo si aggrava un danno di sopravvivenza e funzionale a livello delle cellule beta pancreatiche. Alterazioni funzionali delle cellule alfa possono contribuire a esacerbare il quadro metabolico. Centrale a qualunque tipo di trattamento del diabete di tipo 2

dovrà quindi essere una strategia volta alla protezione della cellula beta, associata, auspicabilmente, alla correzione dei difetti delle cellule alfa. Nuovi farmaci diretti in tal senso sono già a disposizione, e il MMG avrà quindi presto la possibilità di contribuire ulteriormente al raggiungimento degli obiettivi terapeutici nei pazienti con diabete di tipo 2.

Bibliografia

- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature 2001;414:782-7.
- Hogan P, Dall T, Nikolov P. *Diabetes: economic costs of diabetes in the U.S. in 2002*. Diabetes Care 2003;26:917-32.
- Massi-Benedetti M; CODE-2 Advisory Board. *The cost of diabetes type 2 in Europe: the CODE-2 study*. Diabetologia 2002;45:S1-4.
- Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G; CODE-2 Italian Advisory Board. *The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 substudy*. Treat Endocrinol 2003;2:121-33.
- Astrup A. *Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and type 2 diabetes by diet and physical activity*. Public Health Nutr 2001;4:499-515.
- Irwin DM. *Molecular evolution of proglucagon*. Regul Pept 2001;98:1-12.
- Sinclair EM, Drucker DJ. *Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential*. Physiology 2005;20:357-65.
- Cabrea O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. *The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function*. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:2334-9.
- Marchetti P, Scharp DW, McLearn M, Gingerich R, Finke E, Olack B, et al. *Pulsatile insulin secretion from isolated human pancreatic islets*. Diabetes 1994;43:827-30.
- Marchetti P, Dotta F, Lauro D, Purrello F. *An overview of pancreatic beta-cell defects in human type 2 diabetes: Implications for treatment*. Regul Pept 2008;146:4-11.
- Rhodes CJ. *Type 2 diabetes - a matter of beta-cell life and death?* Science 2005;307:380-4.
- Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. *Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics*. Diabetes 1987;36:274-83.
- Ohneda A, Watanabe K, Horigome K, Sakai T, Kai Y, Oikawa S. *Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 1978;46:504-10.
- Hamaguchi T, Fukushima H, Uehara M, Wada S, Shirotani T, Kishikawa H, et al. *Abnormal glucagon response to arginine and its normalization in obese hyperinsulinemic patients with glucose intolerance: importance of insulin action on pancreatic alpha cells*. Diabetologia 1991;34:801-6.
- Unger RH, Aguilar-Parada E, Muller WA, Eisentraut AM. *Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects*. J Clin Invest 1970;49:847-8.
- Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, et al. *Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2300-8.
- Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, Doliba N, Lian MM, Frank A, et al. *Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects*. Diabetes 2004;53:624-32.
- Marchetti P, Del Prato S, Lupi R, Del Guerra S. *The pancreatic beta-cell in human type 2 diabetes*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16(Suppl.1):3-6.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre L, et al. *A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes*. Nature 2007;445:881-5.
- Kaise N, Leibowitz G, Neshler R. *Glucotoxicity and beta-cell failure in*

- type 2 diabetes mellitus*. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:5-22.
- ²¹ Poitout V, Robertson RP. *Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes - a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity*. Endocrinology 2002;143:339-42.
- ²² Unger RH. *Lipotoxic diseases*. Annu Rev Med 2002;53:319-36.
- ²³ Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, et al. *Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated*. Diabetes 2002;51:1437-42.
- ²⁴ Prentki M, Nolan CJ. *Islet beta cell failure in type 2 diabetes*. J Clin Invest 2006;116:1802-12.
- ²⁵ Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, et al. *Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5535-41.
- ²⁶ Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S, et al. *Functional and molecular alterations of pancreatic islets in human type 2 diabetes*. Diabetes 2005;54:727-35.
- ²⁷ Lin JM, Febregat ME, Gomis R, Bergsten P. *Pulsatile insulin release from islets isolated from three subjects with type 2 diabetes*. Diabetes 2002;51:988-93.
- ²⁸ Leahy JL. *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Arch Med Res 2005;36:197-209.
- ²⁹ Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. *Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes*. Diabetes 2003;52:102-10.
- ³⁰ Donath MY, Halban PA. *Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications*. Diabetologia 2004;47:581-9.
- ³¹ Nauck MA, Holst JJ, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. *Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and c-peptide responses*. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:492-8.
- ³² Drucker DJ. *Biological actions and therapeutic potential of the glucagonlike peptides*. Gastroenterology 2002;122:531-44.
- ³³ Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Lancet 2006;368:1696-705.
- ³⁴ Campbell RK. *Rationale for dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a new class of oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Ann Pharmacother 2007;41:51-60.
- ³⁵ Perfetti R, Merkel P. *Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic beta-cell function*. Eur J Endocrinol 2000;143:717-25.
- ³⁶ Doyle ME, Egan JM. *Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas*. Pharmacol Ther 2007;113:546-93.
- ³⁷ Lupi R, Mancarella R, Del Guerra S, Bugliani M, Del Prato S, Boggi U, et al. *Effects of exendin-4 on islets from type 2 diabetes patients*. Diabetes Obes Metab 2008 (in press).

