

Il Diabete Mellito

CdL Ostetricia 2015-2016

Definizione

Diabete mellito: Malattia cronica caratterizzata da una alterazione della secrezione e/o azione dell'insulina, che causa iperglicemia, alterazione del metabolismo dei carboidrati, dei grassi, delle proteine ed una costellazione di complicanze croniche

CLASSIFICAZIONE CLINICA DEL DIABETE MELLITO

	TIPO 1	TIPO 2
Età di esordio generalmente	< 30 anni	> 40 anni
BMI Kg/m ²	< 30	spesso >30
Esordio clinico	acuto	insidioso
Dipendenza insulinica	assoluta	relativa
Tendenza alla chetosi	frequente	rara
Autoimmunità	+++	+
Familiarità	10%	30%
Antigeni sistemi di HLA	DR3, DR4	non correlato

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DELLE PRINCIPALI FORME DI DIABETE MELLITO (OMS)

DIABETE TIPO 1 (distruzione β cellulare, che solitamente conduce ad un deficit insulinico assoluto)

- AUTOIMMUNE (IA)
 - dell'infanzia
 - dell'adulto
- LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)
- IDIOPATICO (IB)

DIABETE TIPO 2 (può variare da prevalente insulino-resistenza con deficit insulinico relativo o prevalente difetto secretorio con o senza insulino-resistenza)

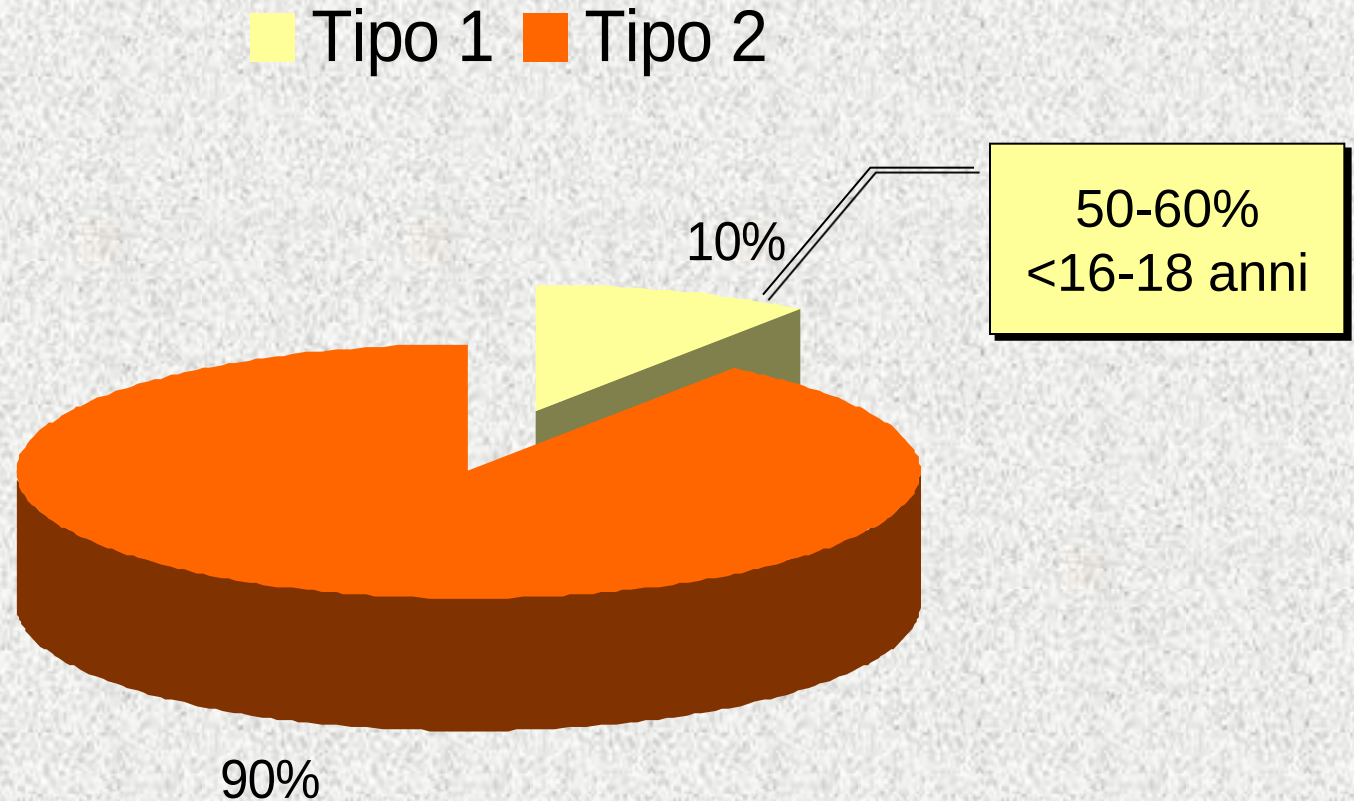
DIABETE MELLITO GESTAZIONALE

IL DIABETE IN ITALIA (1985-1990)

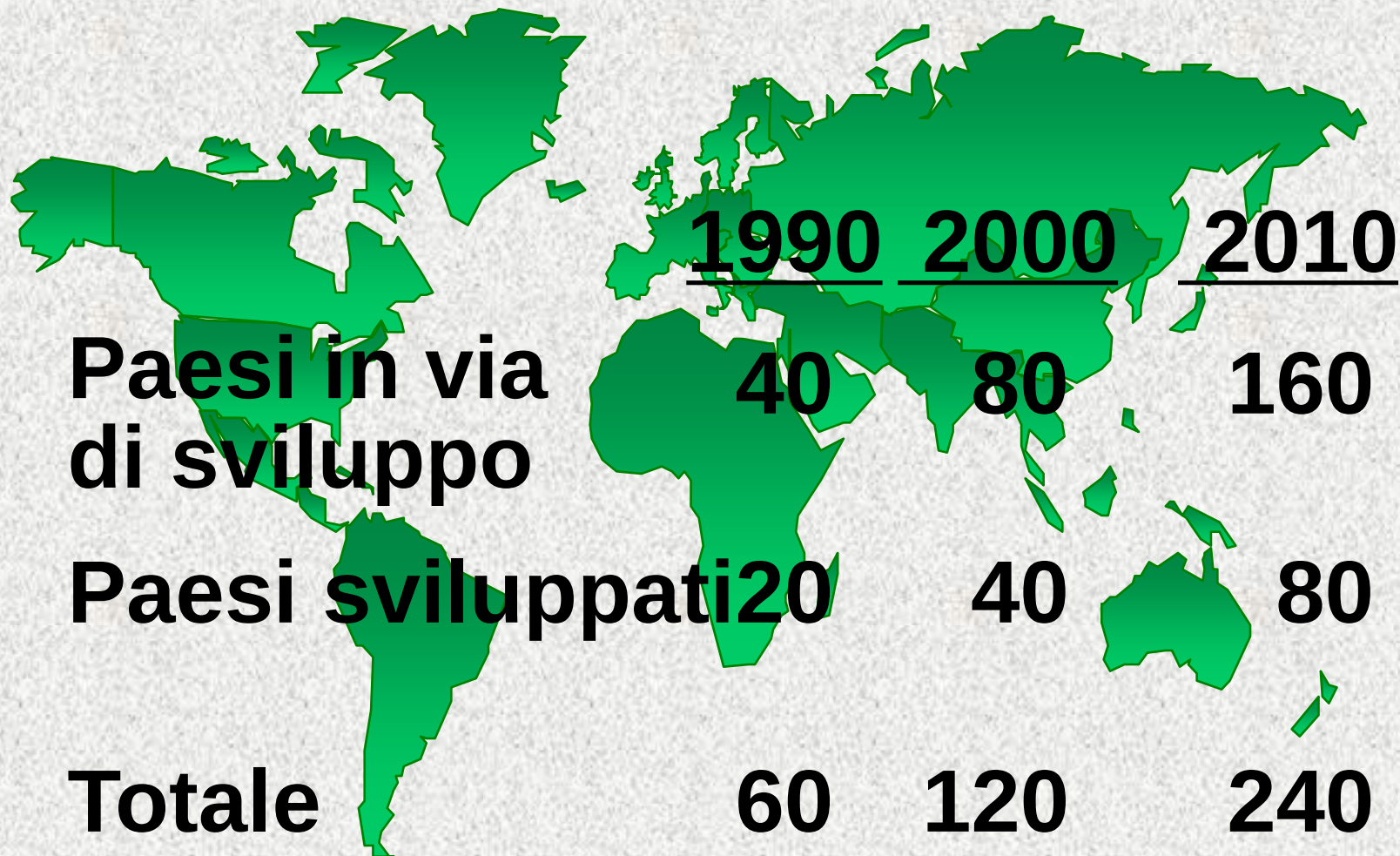
Diabete noto e diabete ignoto
nuovi criteri diagnostici
OGTT

3.000.000-3.500.000
(5-6%)

Prevalenza delle principali forme di diabete

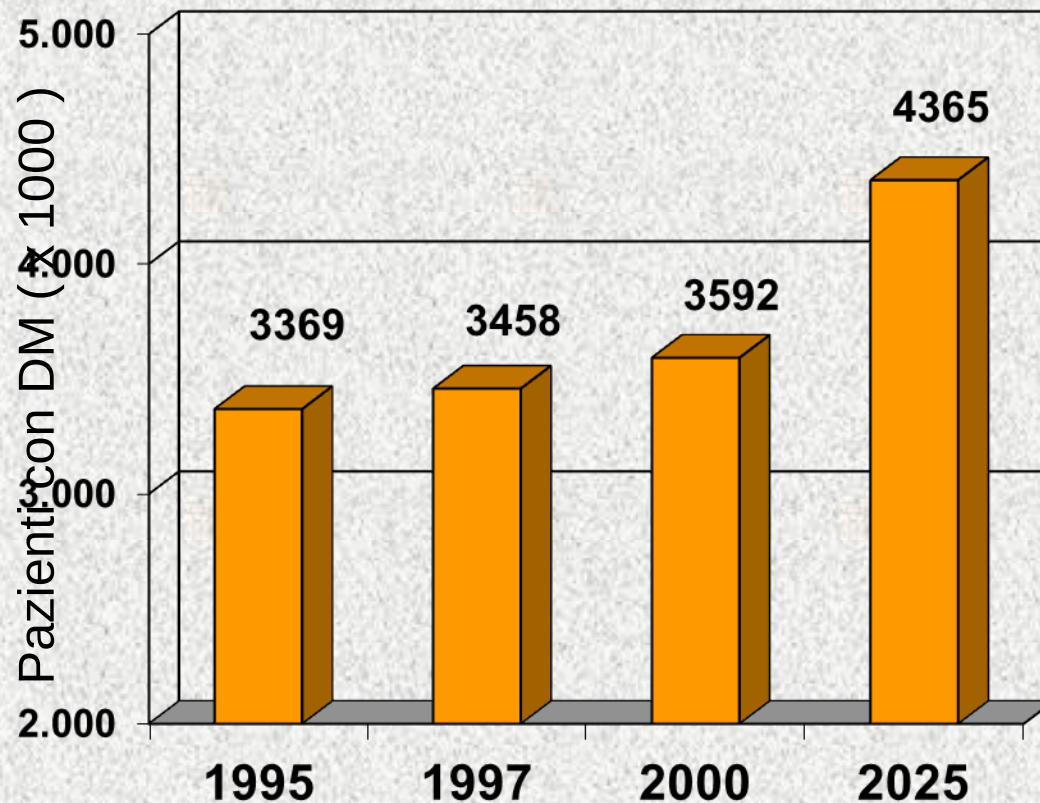


Diabetici (milioni)



L'Epidemia Diabete in Italia

Nel 2000 ~ 3,6 milioni di diabetici (diagnosticati e non)

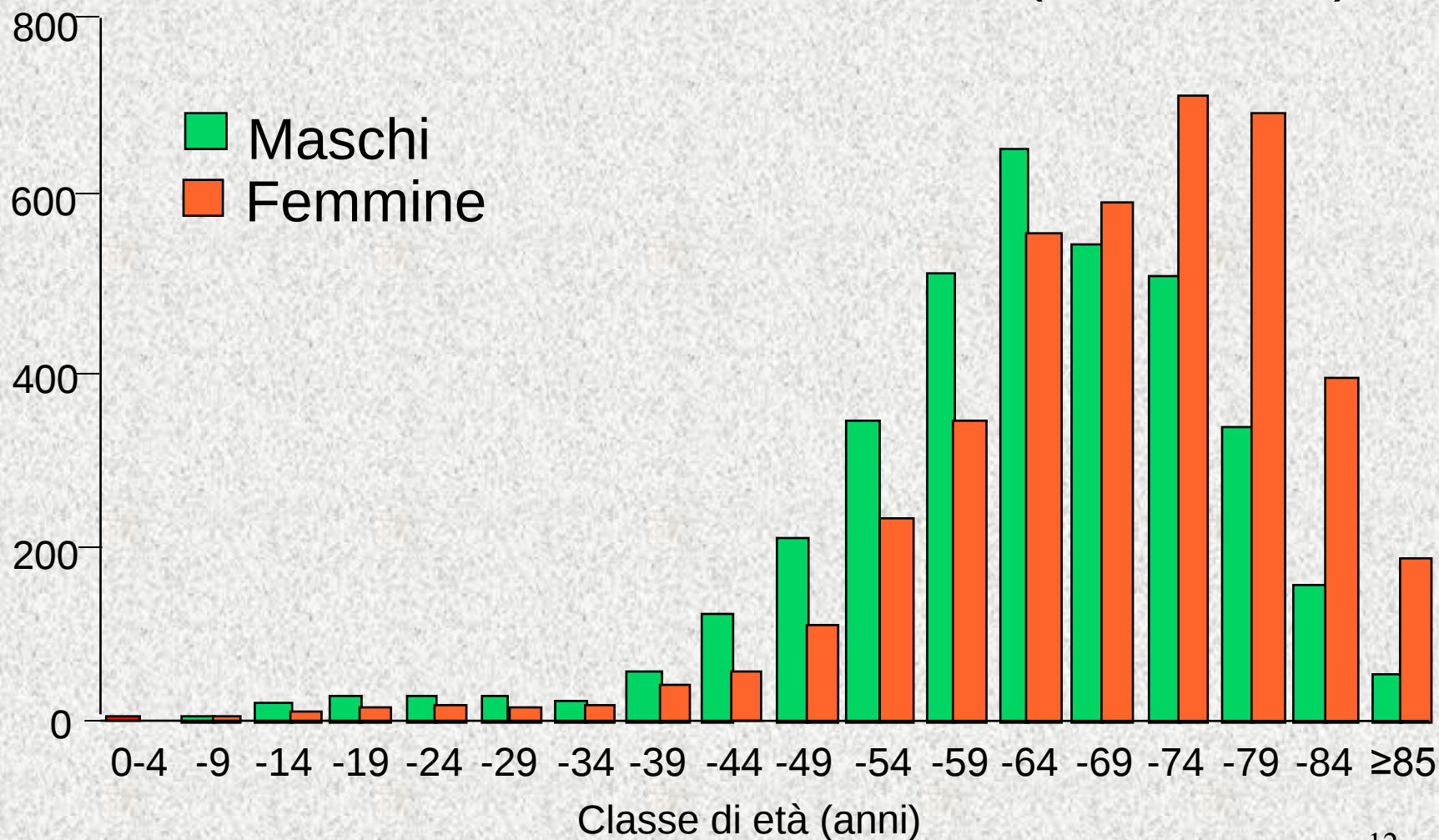


Fattori di rischio per lo sviluppo del diabete tipo 2

- Età
- Familiarità positiva per diabete mellito
- Obesità; adiposità addominale
- Etnia
- GDM, or feto > 4 Kg
- Ipertensione, dislipidemia
- Storia di IFG, IGT
- Basso peso alla nascita
- Farmaci diabetogeni

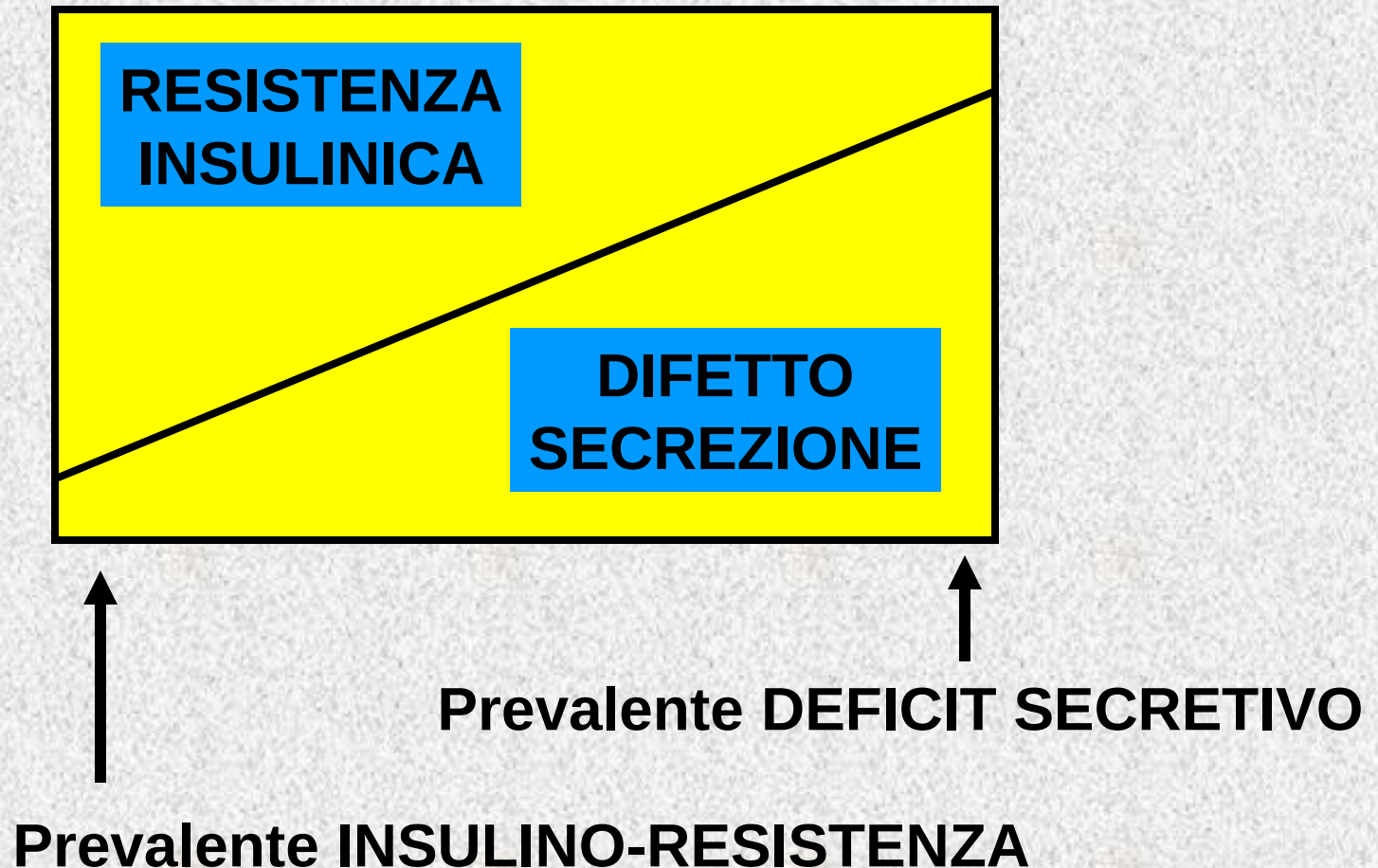
Verona Diabetes Study

DISTRIBUZIONE PER SESSO E PER ETÀ' DEI CASI DI DIABETE MELLITO A VERONA (31.12.1986)

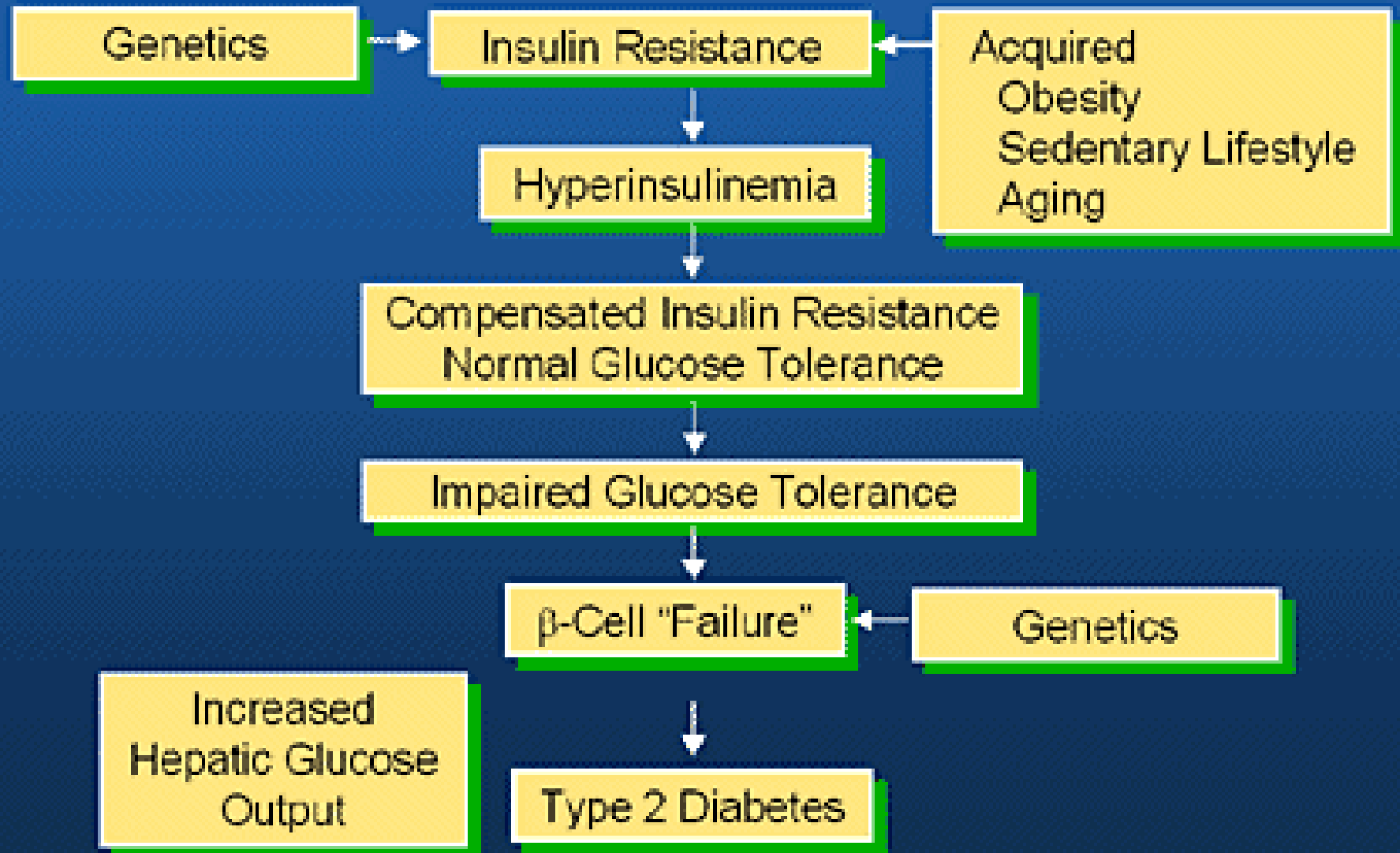


Diabete mellito tipo 2

PATOGENESI DIABETE TIPO 2



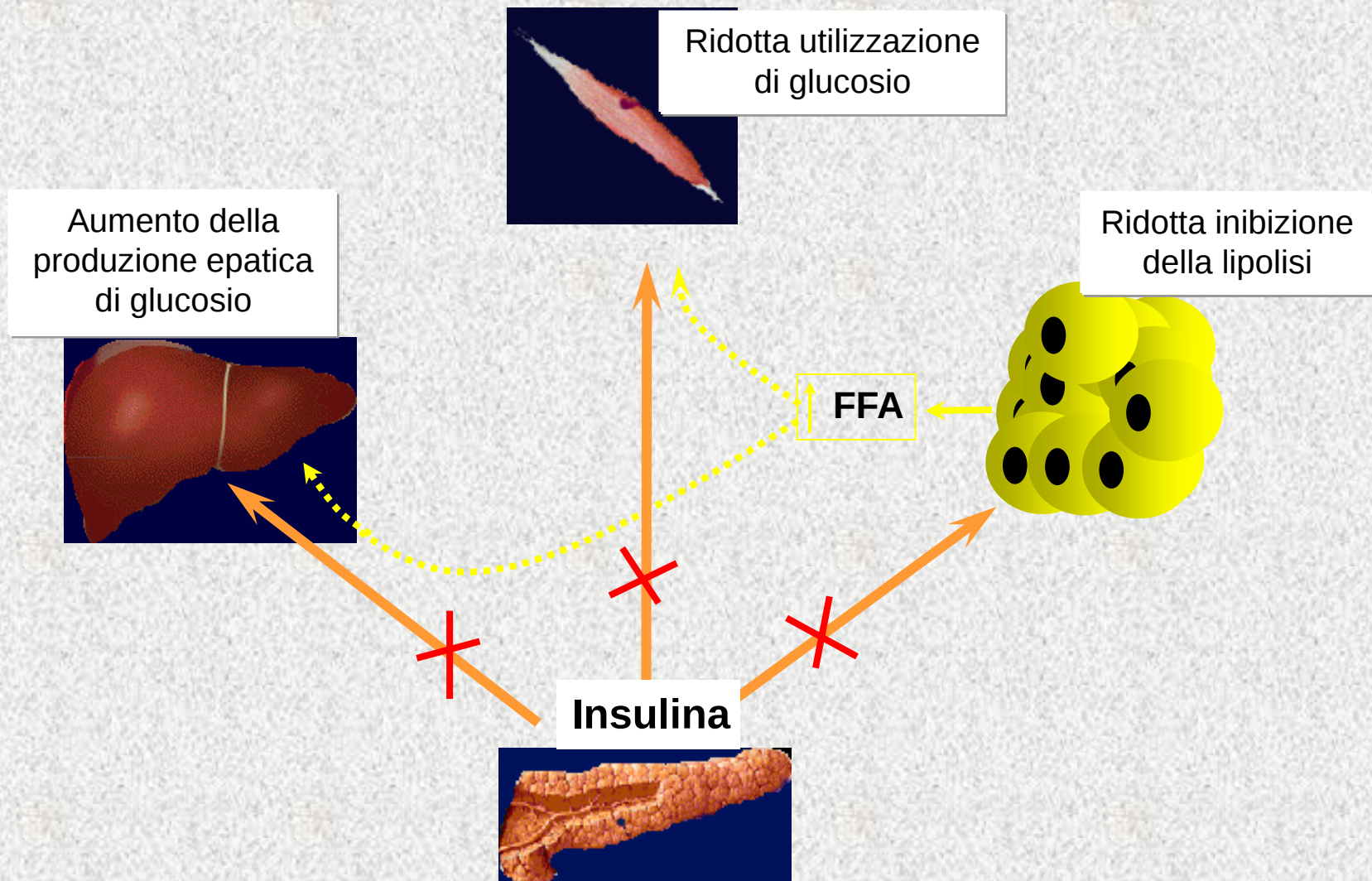
Progression to Type 2 Diabetes



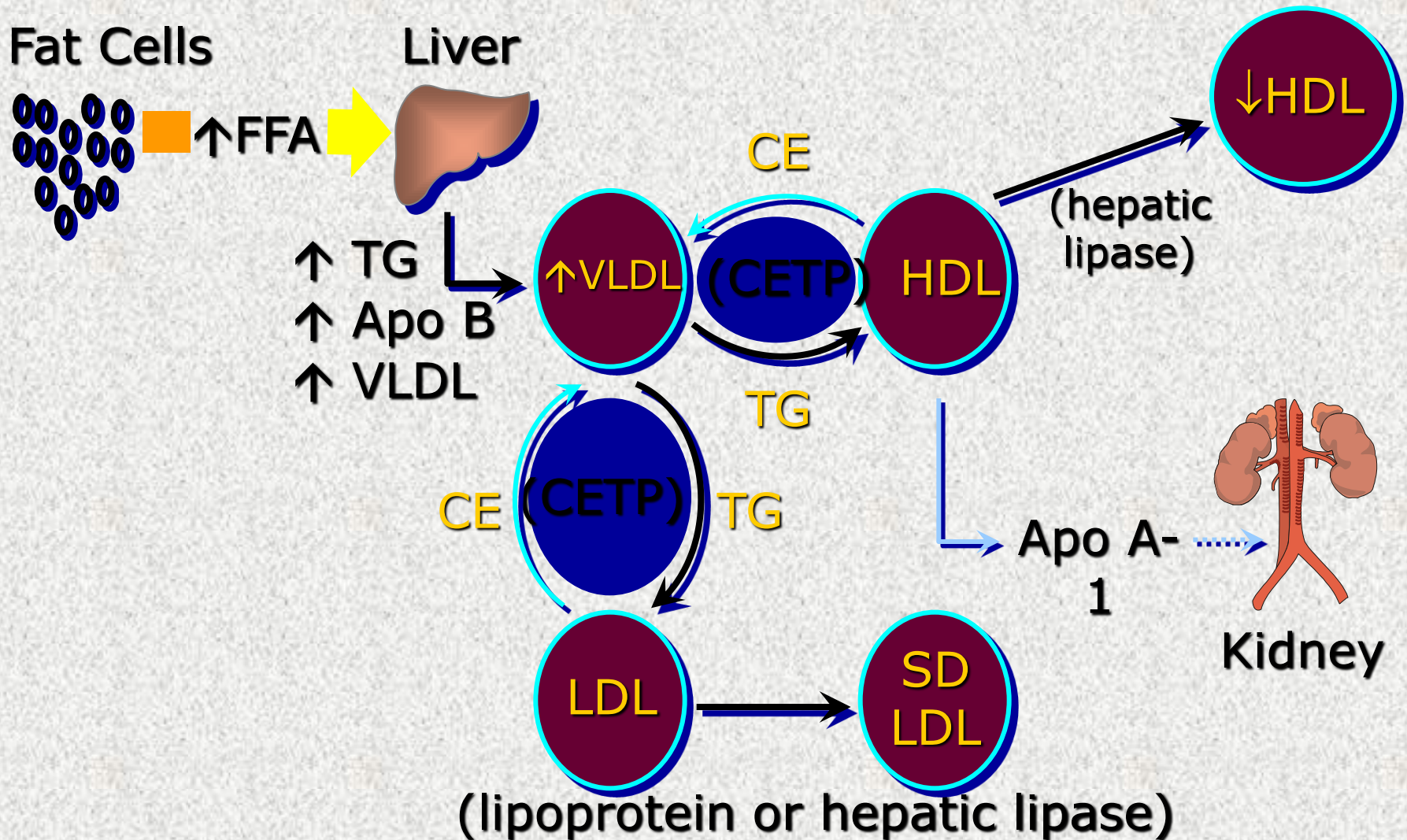
Insulino-resistenza

- Difetto primitivo nel DT2 : insulino-resistenza
- Ridotta capacità dei tessuti di rispondere a determinate dosi di insulina
- Tessuti bersaglio dell'insulina (TA-TM-Fegato- β cellula)

PRINCIPALI CONSEGUENZE METABOLICHE DELL'INSULINO-RESISTENZA

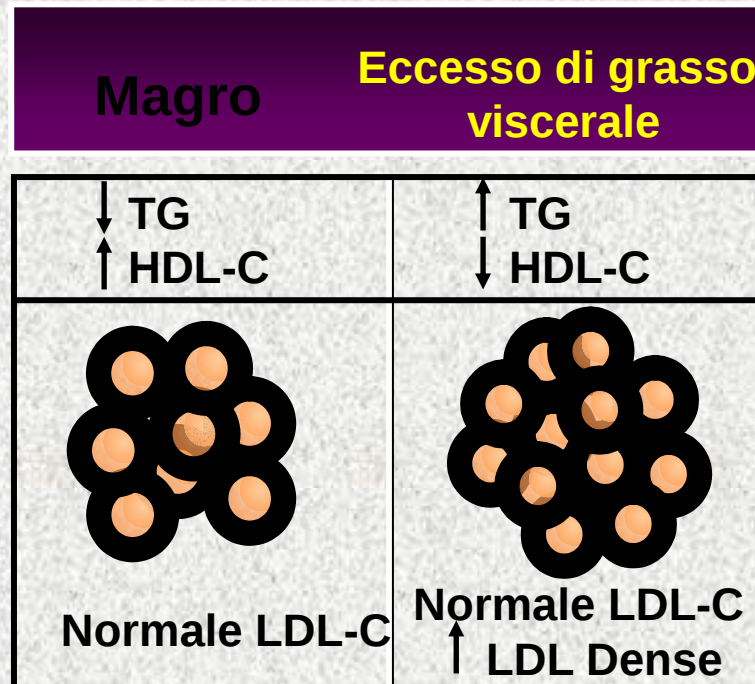


Iperafflusso di FFA e Dislipidemia



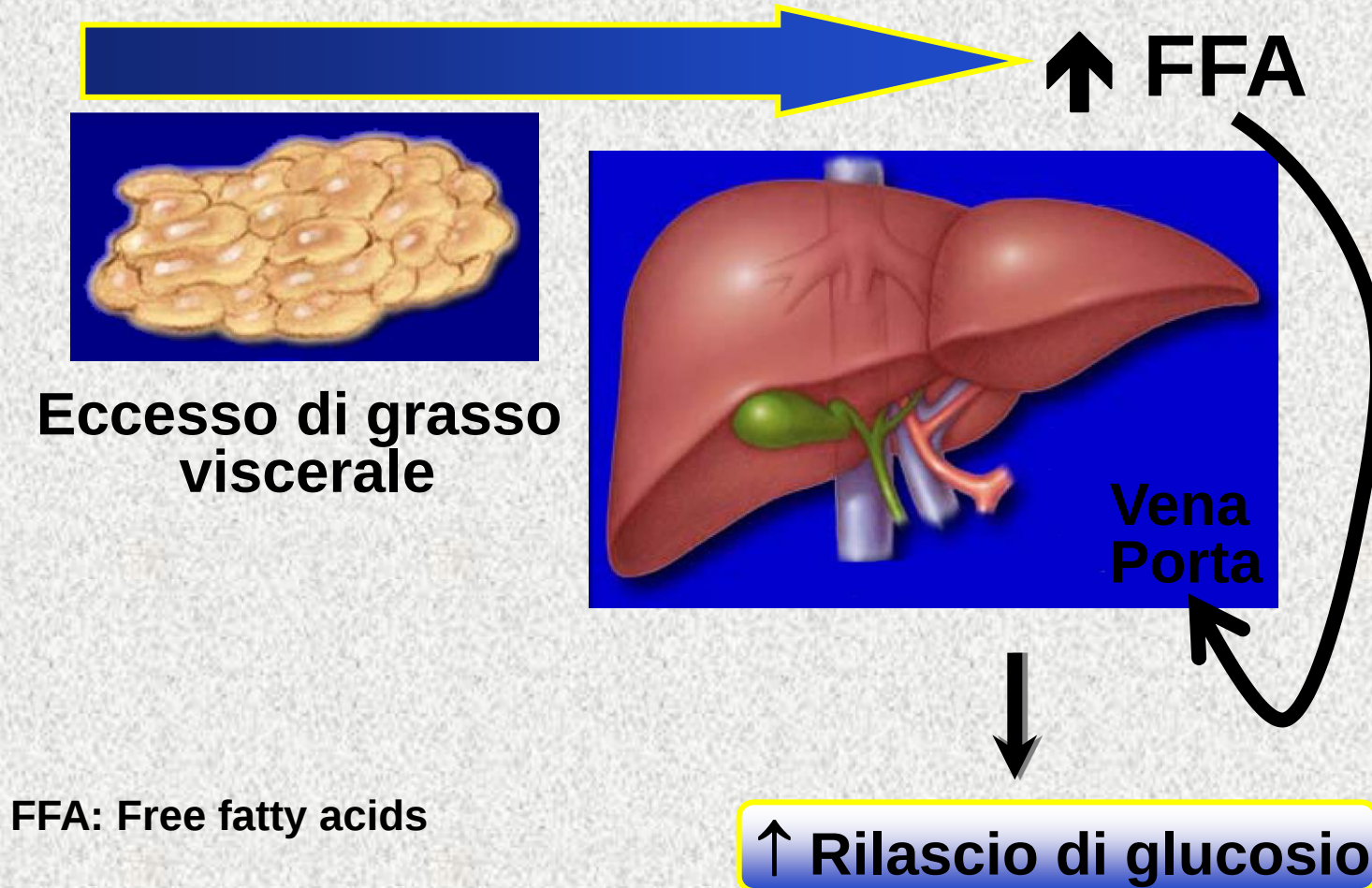
L'eccesso di grasso viscerale promuove un fenotipo aterogenico

Elevati livelli di TG e di particelle piccole e dense di LDL-colesterolo, bassi livelli di HDL-colesterolo



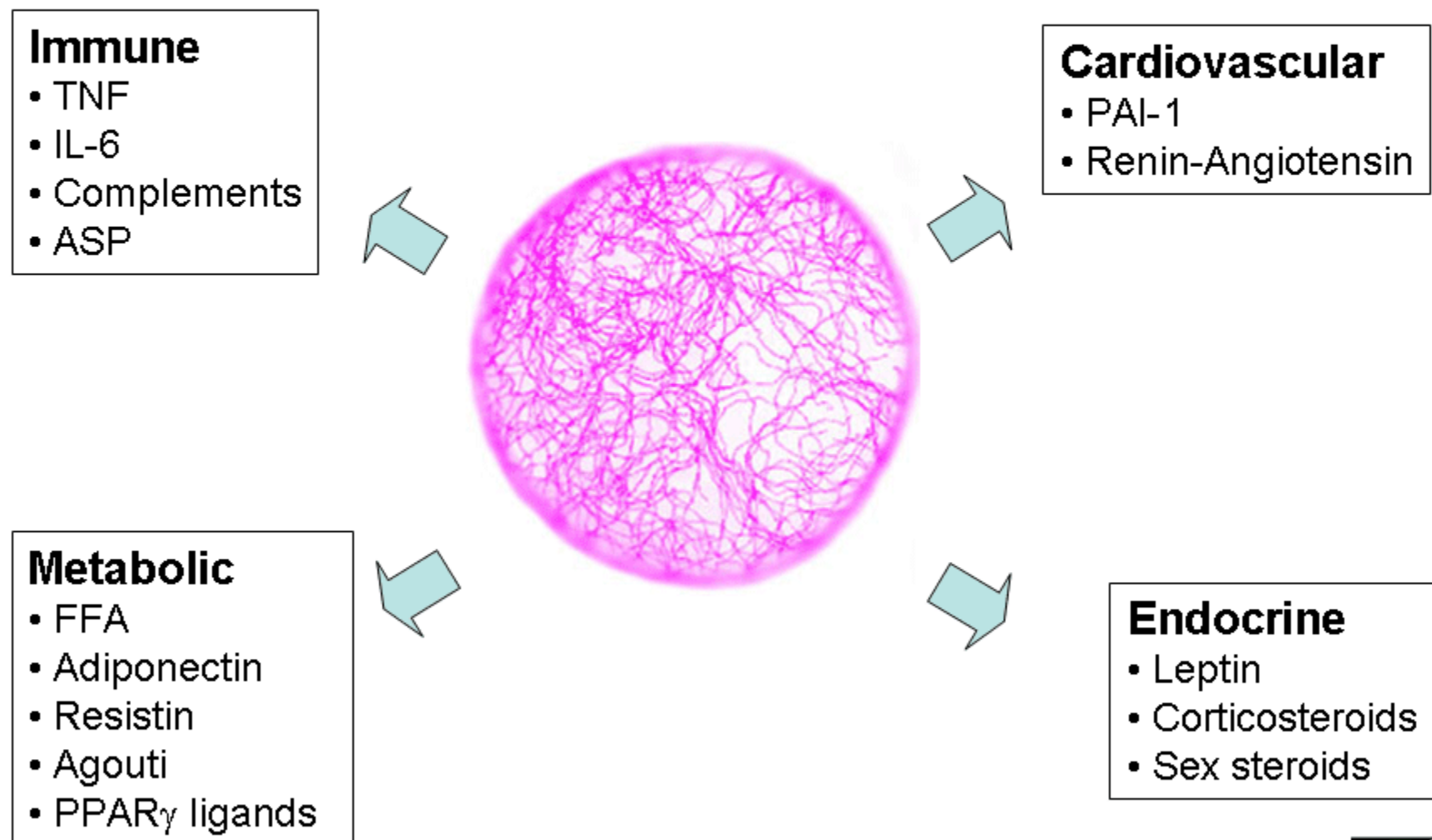
Rischio CV 

L'eccesso di FFA aumenta la gluconeogenesi epatica





Adipose tissue is an endocrine organ



FATTORI GENETICI

FATTORI AMBIENTALI

Obesità
Obesità viscerale
Sedentarietà
Altro

**INSULINO-RESISTENZA
IPERINSULINEMIA**

Iperfibrinogenemia
Incremento PAI-1

Ipertrigliceridemia
LDL piccole e dense
Ridotto HDL

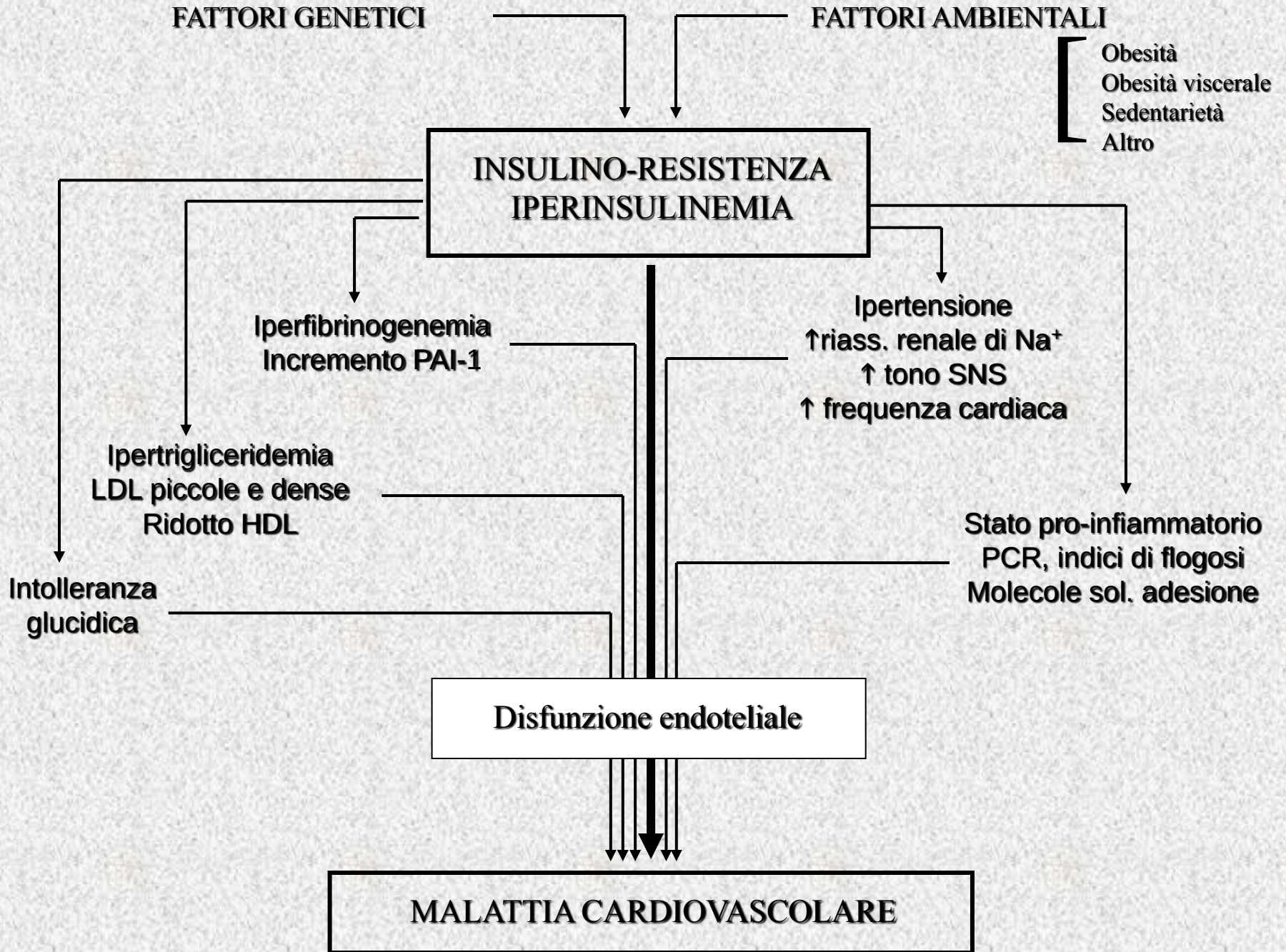
Intolleranza
glucidica

Ipertensione
↑ riass. renale di Na^+
↑ tono SNS
↑ frequenza cardiaca

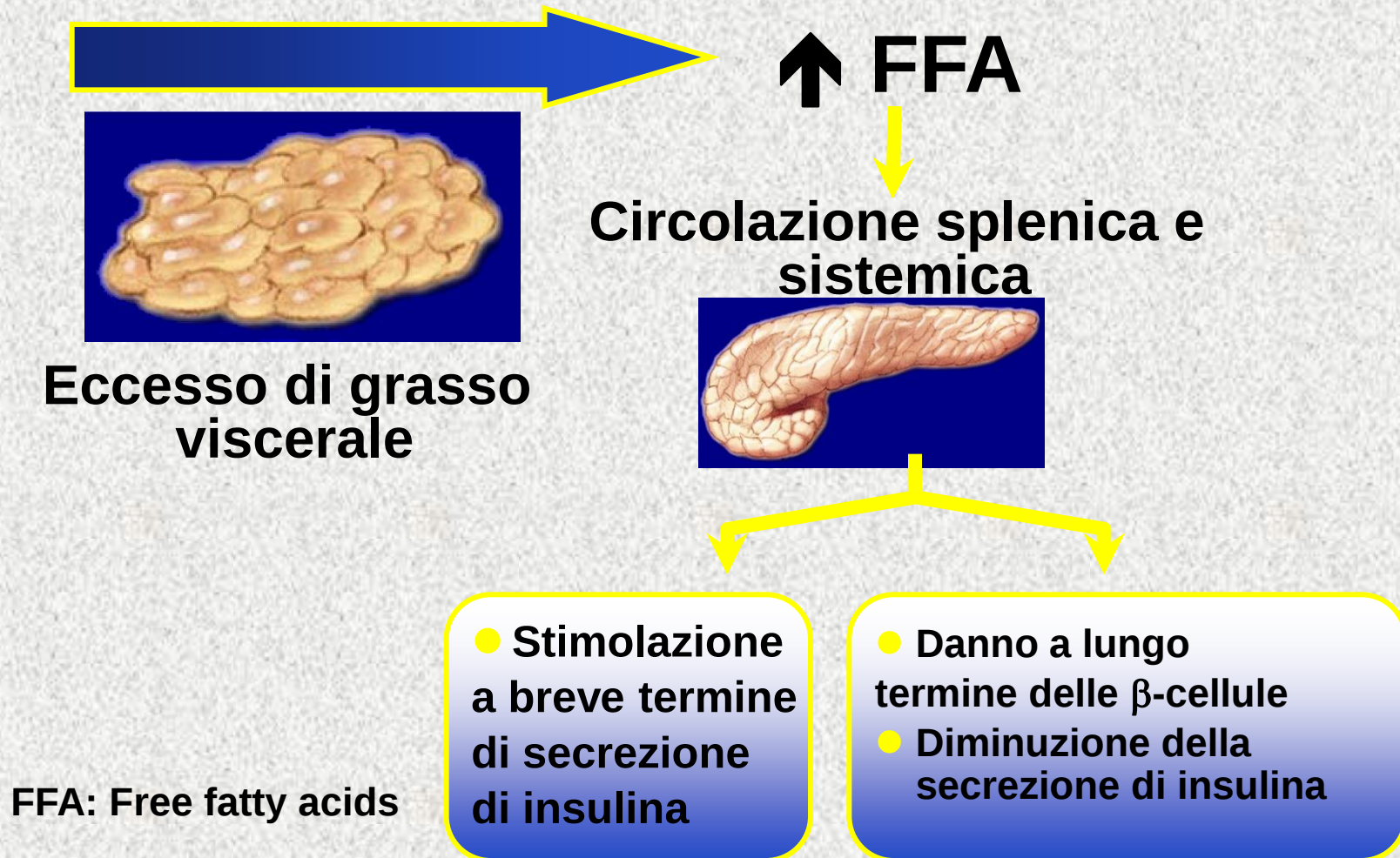
Stato pro-infiammatorio
PCR, indici di flogosi
Molecole sol. adesione

Disfunzione endoteliale

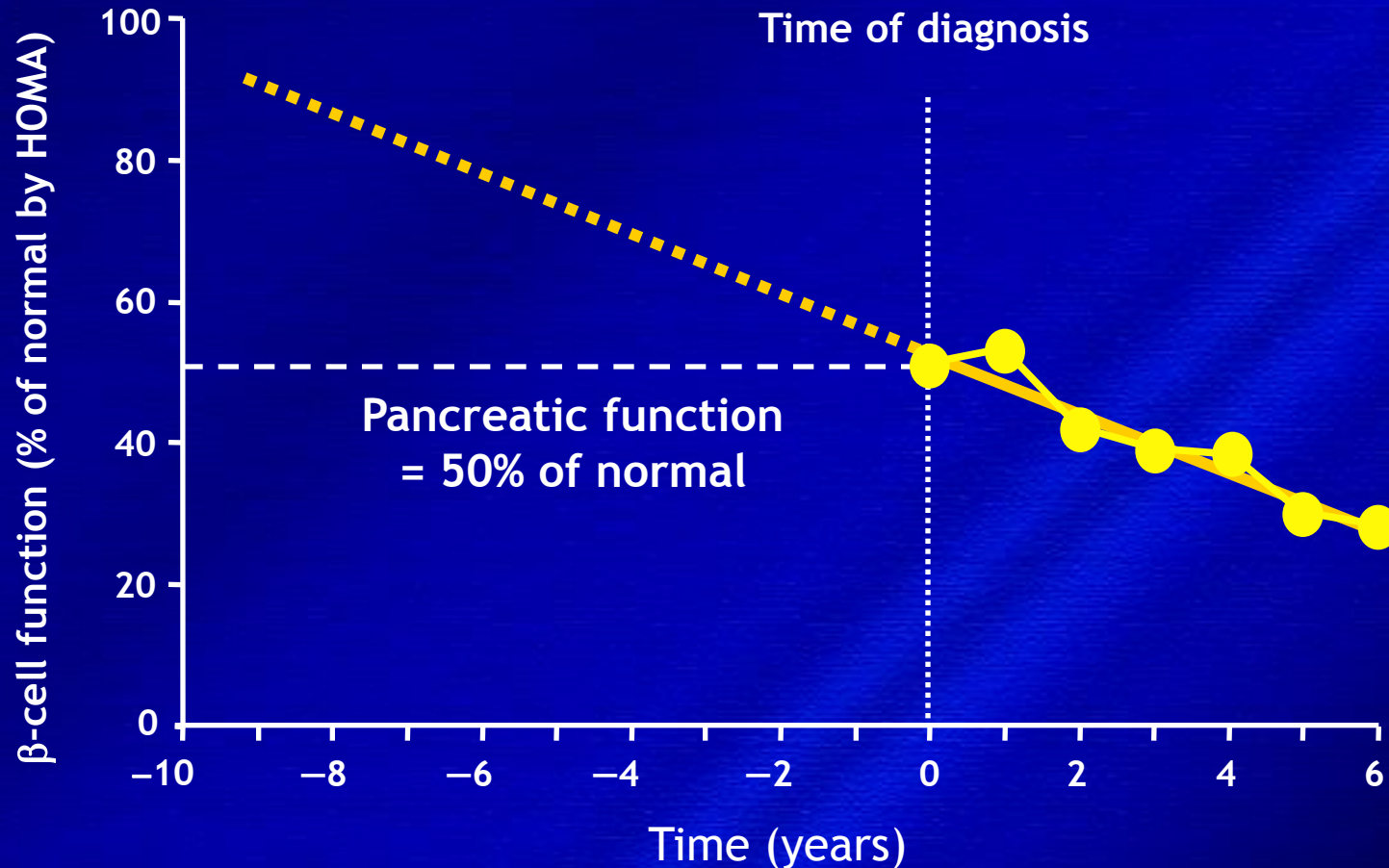
MALATTIA CARDIOVASCOLARE



L'eccesso di FFA riduce la funzione delle β -cellule pancreatiche



Decline of β -cell function determines the progressive nature of T2DM



HOMA=homeostasis model assessment.

UKPDS Group. Diabetes 1995;44:1249–58.

Adapted from Holman RR. Diabetes Res Clin Pract 1998;40(suppl 1):S21–5.

Diabete di tipo 2: quadro clinico

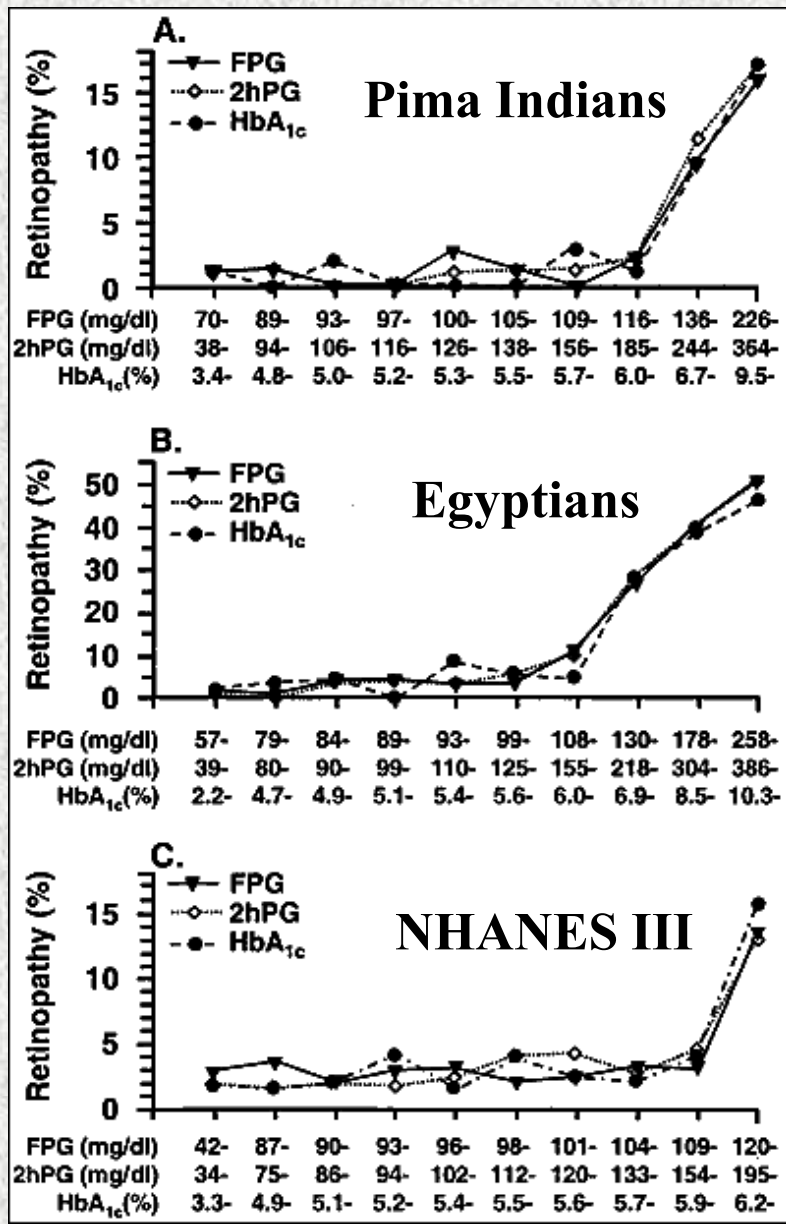
- **Insorgenza subdola e progressiva**
 - **Poliuria, polidipsia, polifagia**
 - **Astenia**
 - **Incremento o decremento ponderale**
 - **Prurito, dermatiti, foruncolosi, micosi**
 - **Vaginiti, balanopostiti, uretriti, cistiti**
 - **Parodontopatie, carie dentarie**
 - **Sintomi e segni delle complicanze diabetiche croniche**

Criteri diagnostici di diabete

- Sintomi di diabete + glicemia casuale > 200 mg/dl (11.1 mmol/l) /
- Glicemia a digiuno > 126 mg/dl (7.0 mmol/l)*
- Glicemia > 200 mg/dl a 2hr OGTT
- oppure HbA1c $\geq 6.5\%$

*Conferma in un altro giorno di valori di glicemia con uno dei metodi menzionati

Le Soglie Diagnostiche del Diabete Mellito



- Tre studi longitudinali di popolazione hanno dimostrato che il rischio di comparsa della retinopatia diabetica (complicanza specifica) si impenna per glicemia a digiuno >120-130 mg/dl, glicemia 120' dopo OGTT >185-218 mg/dl, HbA_{1c} >5.9-6.0%

Classificazione dell'omeostasi del glucosio

Normale	Iperglicemia Sub-diabetica (Pre-Diabete)	Diabete Mellito
Glicemia a digiuno < 110 mg/dl <u>e</u> Glicemia 120' dopo OGTT < 140 mg/dl <u>e</u> HbA_{1c} < 6.0%	Glicemia a digiuno ≥ 110 ma < 126 mg/dl <u>e/o</u> Glicemia 120' dopo OGTT ≥ 140 ma < 200 mg/dl <u>e/o</u> HbA_{1c} ≥ 6.0% ma < 6.5%	Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl <u>e/o</u> Glicemia 120' dopo OGTT ≥ 200 mg/dl <u>e/o</u> HbA_{1c} ≥ 6.5%

L'HbA1c

- ❖ **L'emoglobina glicata è la forma glicata della componente proteica della emoglobina contenuta nei globuli rossi**
- ❖ **I livelli di emoglobina glicata sono correlati con il grado del controllo glicemico negli ultimi 2-3 mesi (emivita GR 15 settimane)**
- ❖ **Il valore di emoglobina glicata da ottenere nei pazienti diabetici è $< 7\%$**
- ❖ **Il controllo glicemico complessivo viene valutato monitorando l'emoglobina glicata**

Relazione tra HbA1C e glicemia media

Test HbA1C	Glicemia media mg/dl
14%	380
13%	350
12%	315
11%	280
10%	250
9%	215
8%	180
7%	150
6%	115

Complicanze Croniche

Microvascolari

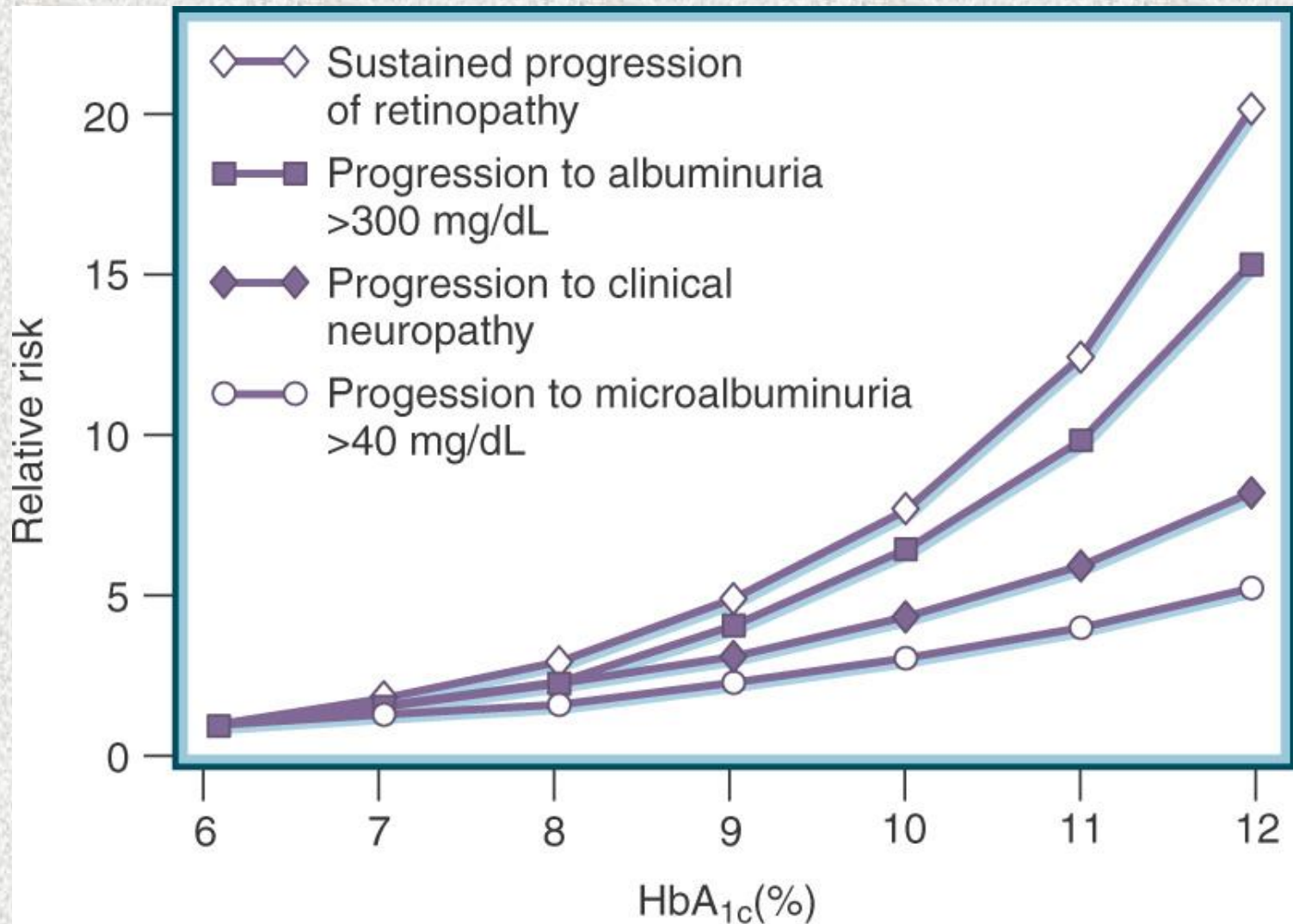
- Retinopatia diabetica
- Nefropatia diabetica
- Neuropatia diabetica

Macrovascolari

- Macroangiopatia diabetica
- Piede diabetico
- Turbe della vista

La gravità e la frequenza delle complicanze del diabete sono proporzionali alla gravità dell'alterazione metabolica (iperglicemia)

Relazione fra controllo metabolico (HbA1C) e rischio di complicanze. Lo studio DCCT.



(Adapted from Skyler J: Diabetic complications: the importance of glucose control. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25:243-254.)

Diabete Mellito e Macroangiopatia

- Lesione di carattere aterosclerotico, che interessa i vasi arteriosi di medio e grosso calibro
- Ne sono espressione quadri clinici variabili, a seconda del distretto colpito:
 - coronaropatia $\Rightarrow$ miocardiopatia ischemica e infarto miocardico
 - vasculopatia cerebrale $\Rightarrow$ ictus ischemico
 - vasculopatia periferica $\Rightarrow$ arteriopatia obliterante degli arti inferiori

Diabete Mellito e Macroangiopatia

- Le lesioni sono morfologicamente simili nei soggetti diabetici e non diabetici

Caratteristicamente, nei soggetti diabetici:

- Incidenza maggiore e comparsa più precoce (5° - 6° decade di vita) rispetto alla popolazione generale
- Interessamento frequente dei vasi arteriosi più distali, spesso con carattere multisegmentario
- Più frequente nel sesso femminile, specie dopo la menopausa (ruolo protettivo degli estrogeni)

Diabete Mellito e Macroangiopatia

Fattori di rischio non modificabili:

- Predisposizione genetica
- Età
- Sesso
- Durata della malattia diabetica

Diabete Mellito e Macroangiopatia

Fattori di rischio modificabili (metabolici):

- Iperglicemia cronica
- Disfunzione endoteliale
- Dislipidemia
- Disordini emoreologici in senso protrombotico
- Insulino-resistenza
- Ipertensione arteriosa

Diabete Mellito e Macroangiopatia

Fattori di rischio modificabili (ambientali):

- Sedentarietà
- Disordini nelle abitudini alimentari, in senso qualitativo e/o quantitativo
- Tabagismo, potus

Diabete Mellito e Macroangiopatia

Cardiopatia Ischemica

- Lesioni più estese, spesso multisegmentarie, coinvolgenti i tre vasi (“malattia dei tre vasi”)
- Episodi infartuali più estesi, multipli
- IMA silenti per innalzamento della soglia dolorifica dovuta alla neuropatia viscerale
- Comparsa di aritmie anche mortali per l’interessamento del sistema di conduzione da parte della neuropatia autonoma

Diabete Mellito e Macroangiopatia

Vasculopatia cerebrale

- Più spesso dovuta a fenomeni di natura tromboembolica, oltre che all'ipoafflusso conseguente all'aterosclerosi carotideo-vertebrale
- Episodi ischemici transitori (TIA) od ictus ischemici con tendenza alla recidiva

Diabete Mellito e Macroangiopatia

Arteriopatia periferica

- Claudicatio intermittens, assenza dei polsi periferici, cute fredda, pallida e/o cianotica, alterazioni distrofiche della cute e degli annessi, dolore a riposo (specie notturno), tendenza alla formazione di ulcere, facilità alla sovrainfezione infettiva, gangrena delle estremità

Controllo metabolico nel diabete tipo 2 (ADA 2003)

- **Controllo glicemico**

- **HbA1c** **<7.0%**
- **glicemia preprandiale** **90-130 mg/dl**
- **glicemia postprandiale** **<180 mg/dl**

- **Lipidi**

- **LDL colesterolo** **<100 mg/dl**
- **Trigliceridi** **<150 mg/dl**
- **HDL colesterolo** **>40 mg/dl**

- **Pressione arteriosa** **<130/80 mmHg**

Diabete Mellito e Macroangiopatia

Strategie di prevenzione

- **Misurazione periodica della pressione arteriosa**: in caso di valori pressori alterati o di insufficiente risposta alla terapia antiipertensiva, monitoraggio pressorio delle 24 ore mediante pressurimetro
- Esecuzione di **ecodoppler carotideo-vertebrale**, specie se coesiste dislipidemia
- Esecuzione di **doppler arterioso degli arti inferiori**, specie in presenza di segni e/o sintomi indicativi di arteriopatia obliterante
- **Visita cardiologica annuale** (ECG da sforzo)

Complicanze Croniche

Microvascolari

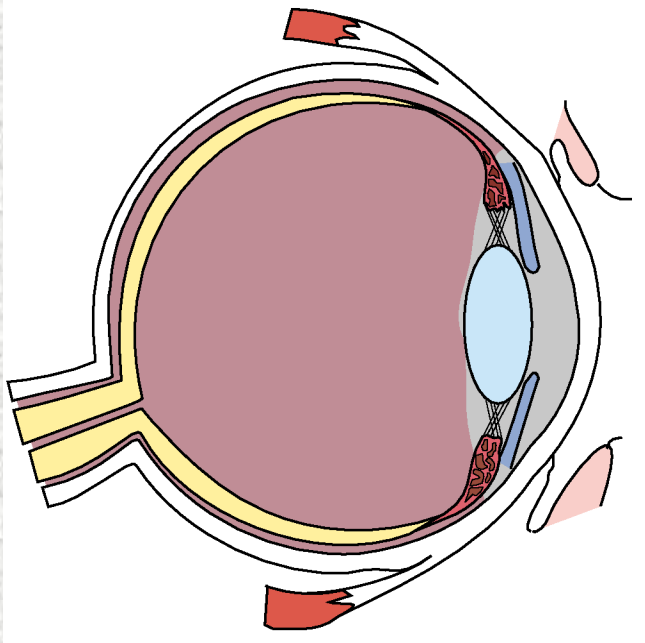
- Retinopatia diabetica
- Nefropatia diabetica
- Neuropatia diabetica

Macrovascolari

- Macroangiopatia diabetica
- Piede diabetico
- Turbe della vista

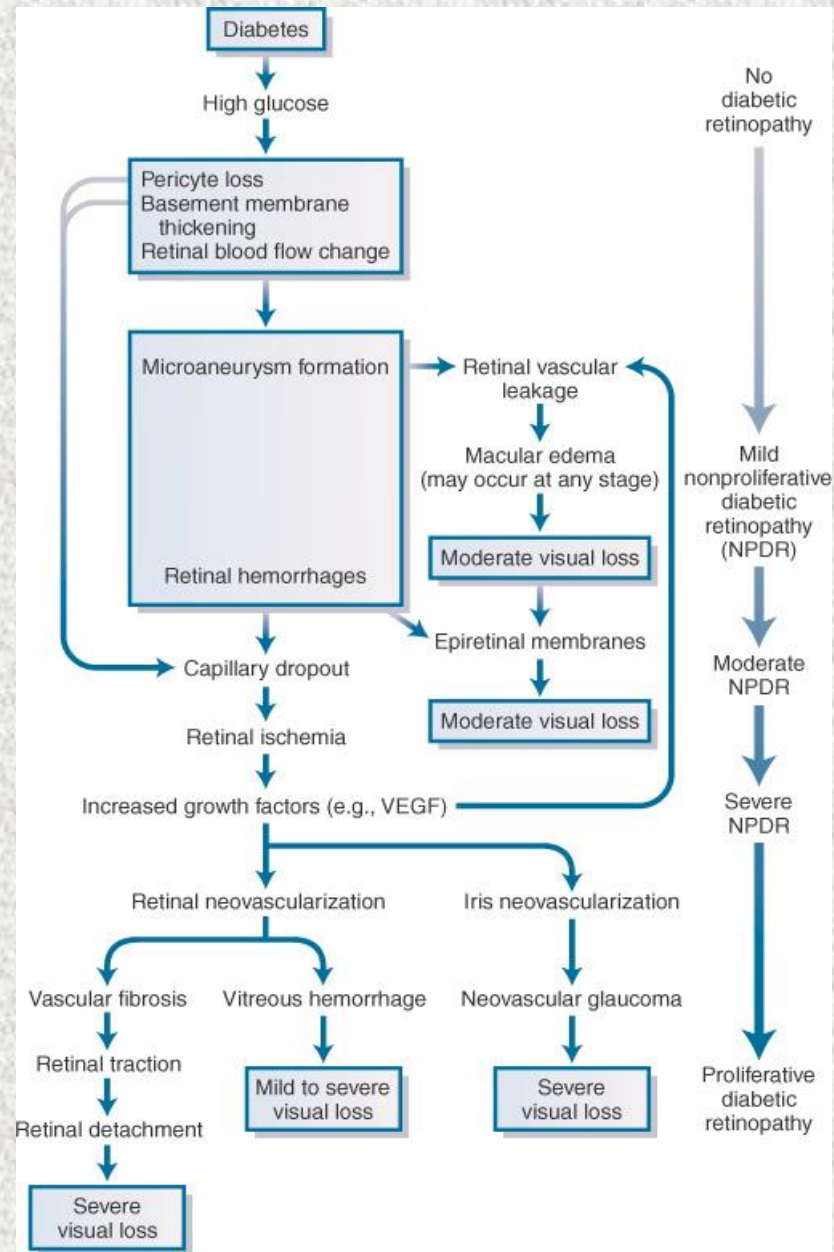
Retinopatia Diabetica

Retinopatia Diabetica

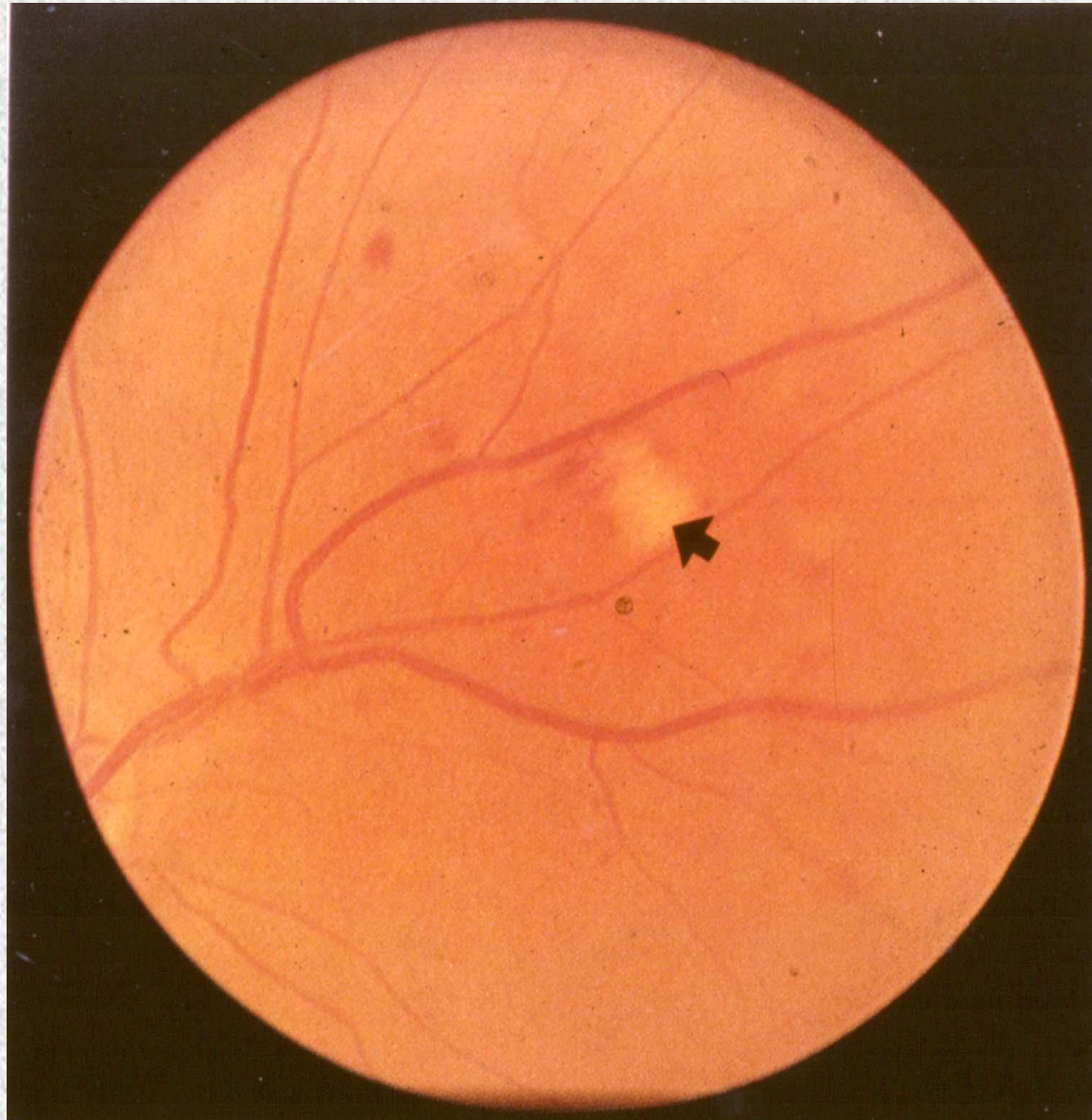


- **La retinopatia diabetica è la causa più frequente di cecità tra gli adulti 20-74 anni**
- **Ogni anno da 12,000 a 24,000 persone perdono la vista a causa del diabete**
- **Durante i primi 20 anni di malattia, quasi tutti i pazienti con DMT1 e più del 60% dei pazienti con DMT2 sviluppano retinopatia**

Meccanismi patogenetici della retinopatia diabetica



Background retinopathy

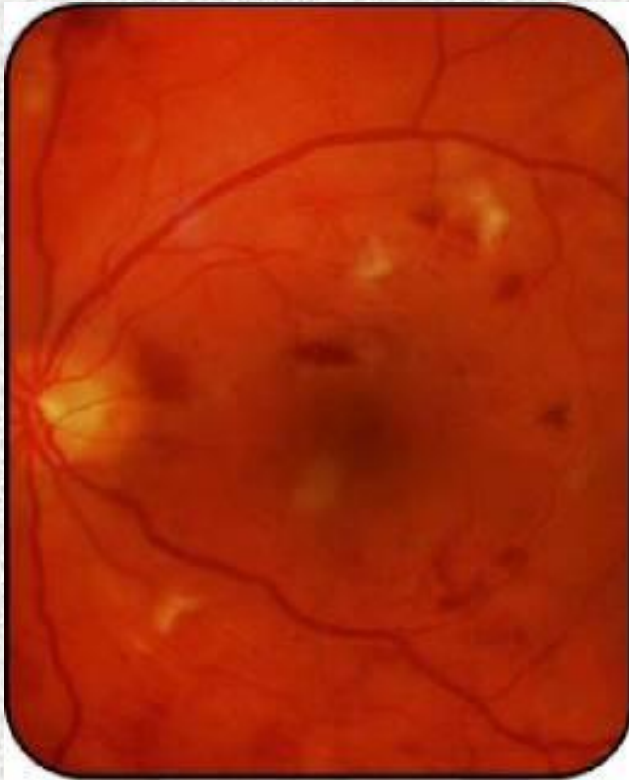




Proliferative retinopathy and maculopathy



Retinopathy Diabetica



**Hemorrhages
and soft exudates**



**Proliferative
Retinopathy**

Diabetic Retinopathy

- Diabetic Retinopathy is the most serious ocular complication of diabetes.



Prevenzione della RD

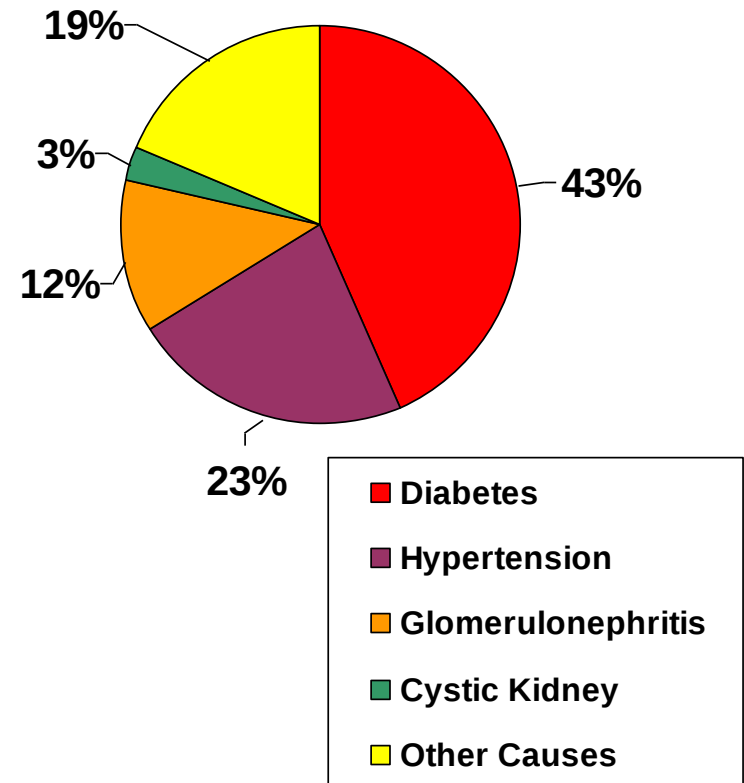
- Controllo glicemico intensivo
- Controllo pressorio stretto (<130/80 mmHg)
- Esami del funuds periodici

Nefropatia Diabetica

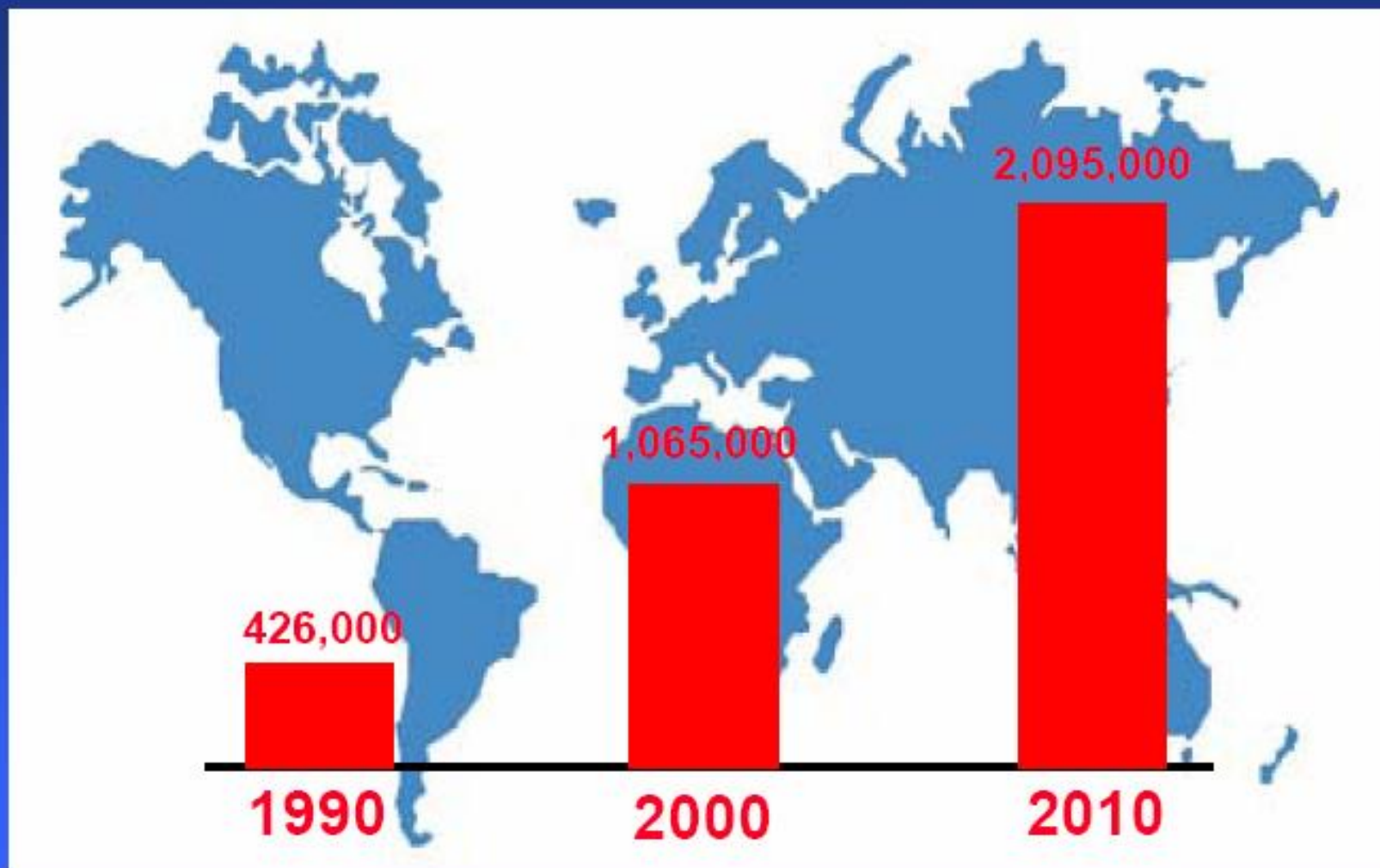
Nefropatia Diabetica

- Il 43% dei nuovi casi di insufficienza renale terminale (ESRD) sono dovuti al diabete.
- Nel 2001, 41.312 pazienti diabetici negli USA hanno iniziato terapia dialitica.

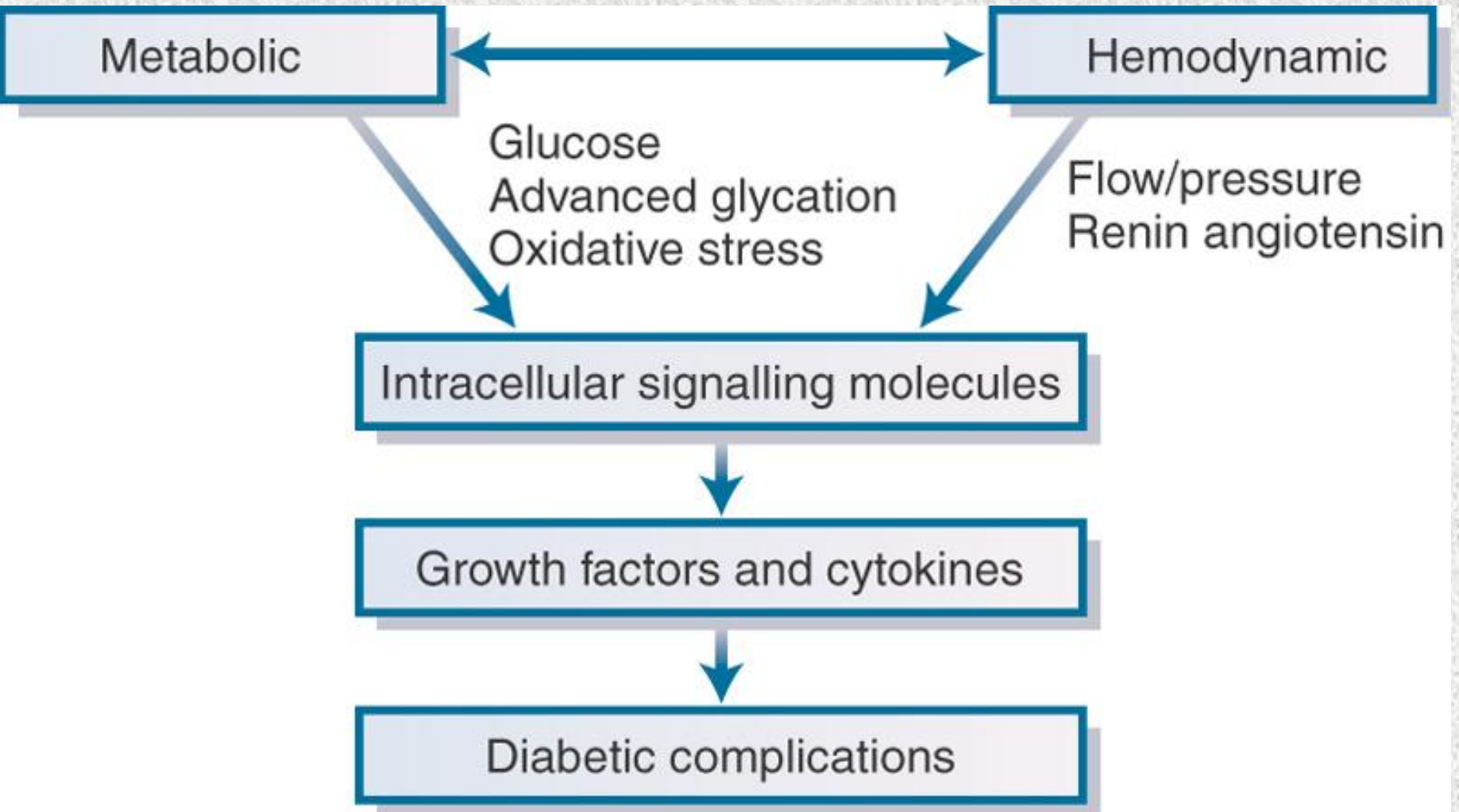
**Incidence of ESRD
Resulting from Primary
Diseases**



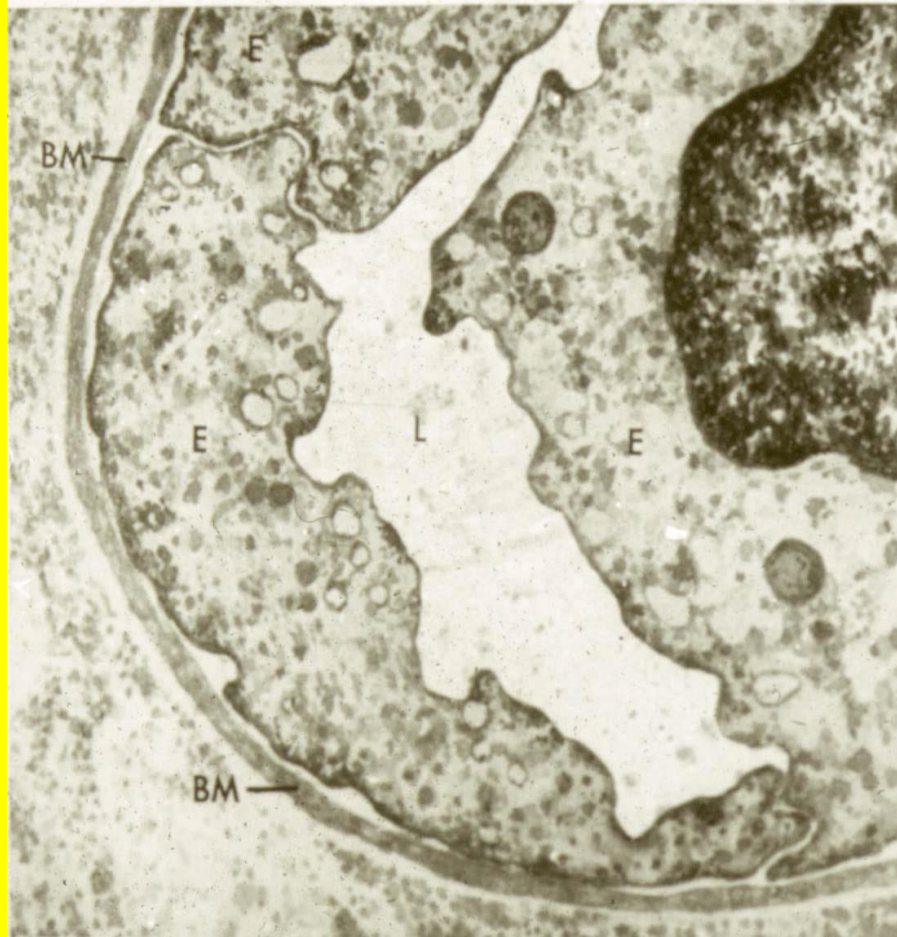
Incidenza di Insufficienza renale terminale nel mondo



Patogenesi delle complicanze diabetiche (nefropatia)







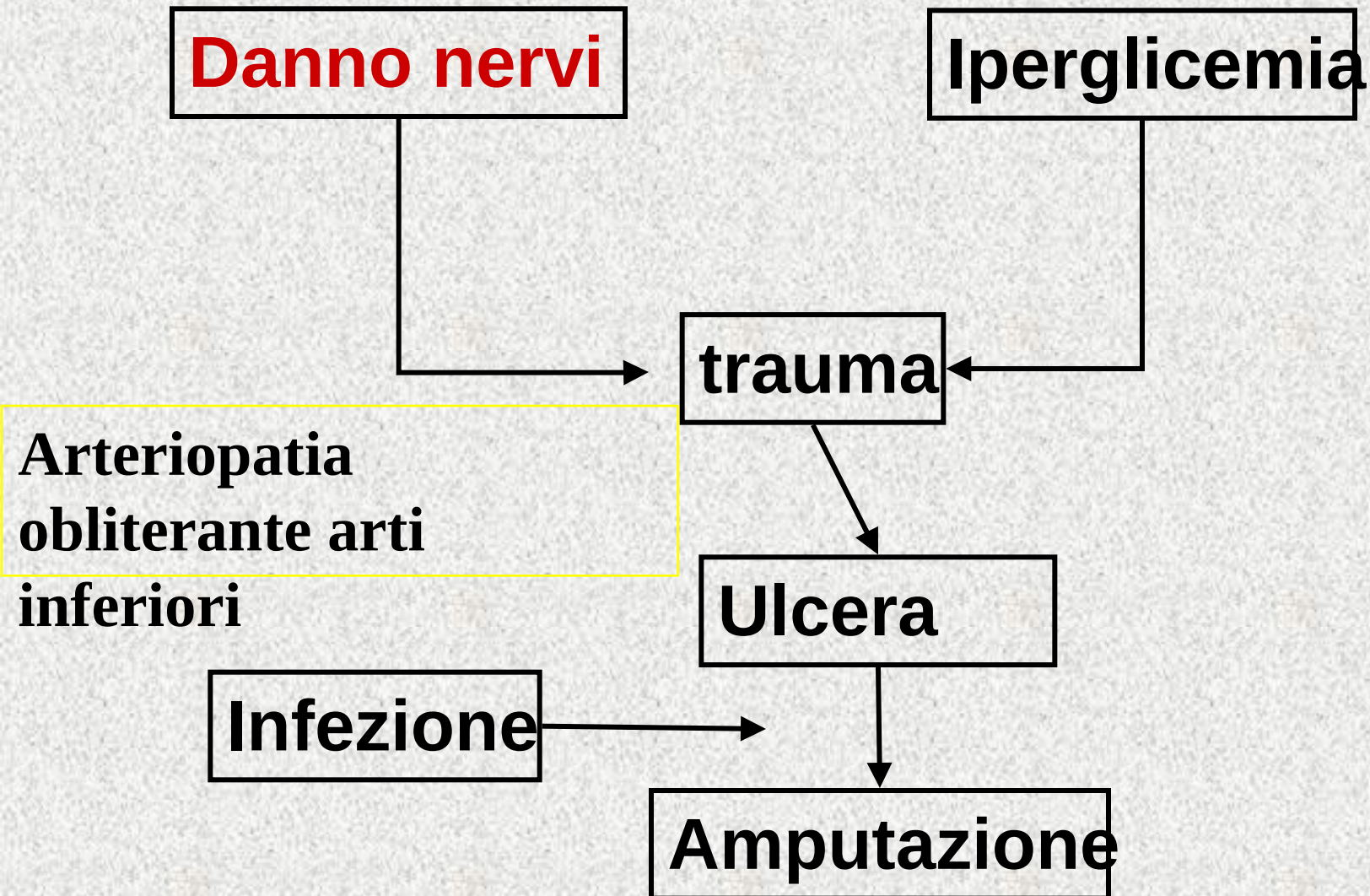
Neuropatia

Caratteri clinici

- Dolori acuti trafittivi e profondi ad arti inferiori
- Sindromi da intrappolamento agli arti superiori (STC)
- Ipoestesie, disestesie, ridotta sensibilità termo-dolorifica agli arti inferiori (piede diabetico)
- Ipotensione ortostatica, alterata FC, denervazione cardiaca, ischemie cardiache silenti (dead in bed syndrome)
- Deficit erettili, disfunzioni vescicali
- Alterata motilità gastro-esofagea (gastroparesi) e intestinale (incontinenza)
- Alterate risposte oculari alla luce

Piede Diabetico

Patogenesi piede diabetico



Piede Diabetico

Insieme di lesioni del piede la cui insorgenza è favorita dal Diabete

- Deformità osteoarticolari (neuropatia)
- Ulcere e gangrene (neuropatia e arteropatia)
- Infezioni fungine (disturbo metabolico)
- Infezioni batteriche complicanti le ulcere







Obiettivi raccomandati dalla ADA, AACE ed IDF per il controllo glicemico

	ADA¹	AACE²	IDF³
HbA_{1c}	< 7	< 6.5	< 6.5
FPG (mg/dl)	90 – 130	< 110	< 110
PPG (mg/dl)	< 180	< 140	< 145

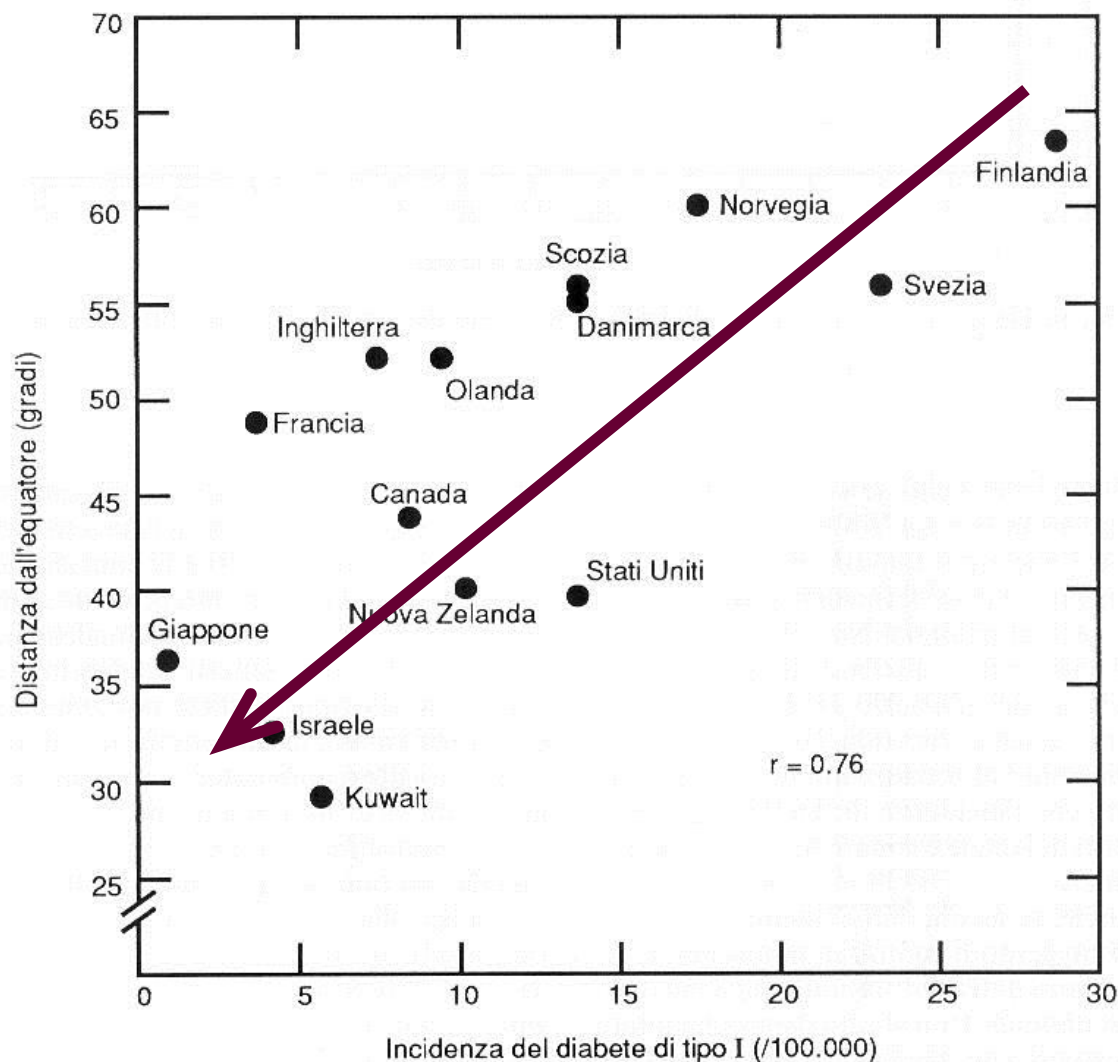
1 American Diabetes Association: *Diabetes Care*, suppl. 1, 2005

2 American Association of Clinical Endocrinologists *Endocrine Practice* 8, 2005

3 European Diabetes Policy Group. *Diabet Med* 1999; 16: 716–730

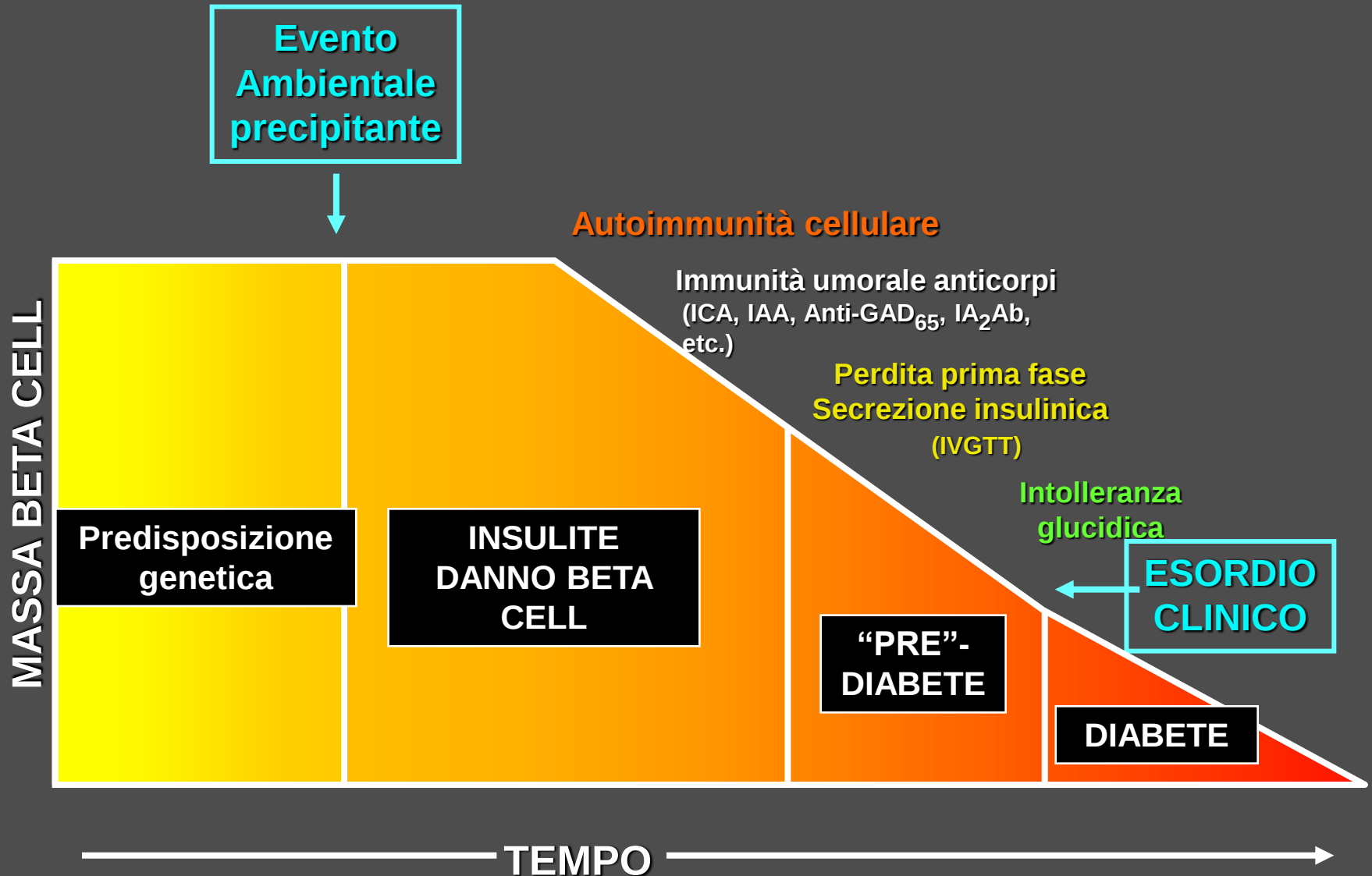
Diabete mellito tipo 1

Correlazione tra incidenza DM1 ed aree geografiche





Storia naturale del DMT1

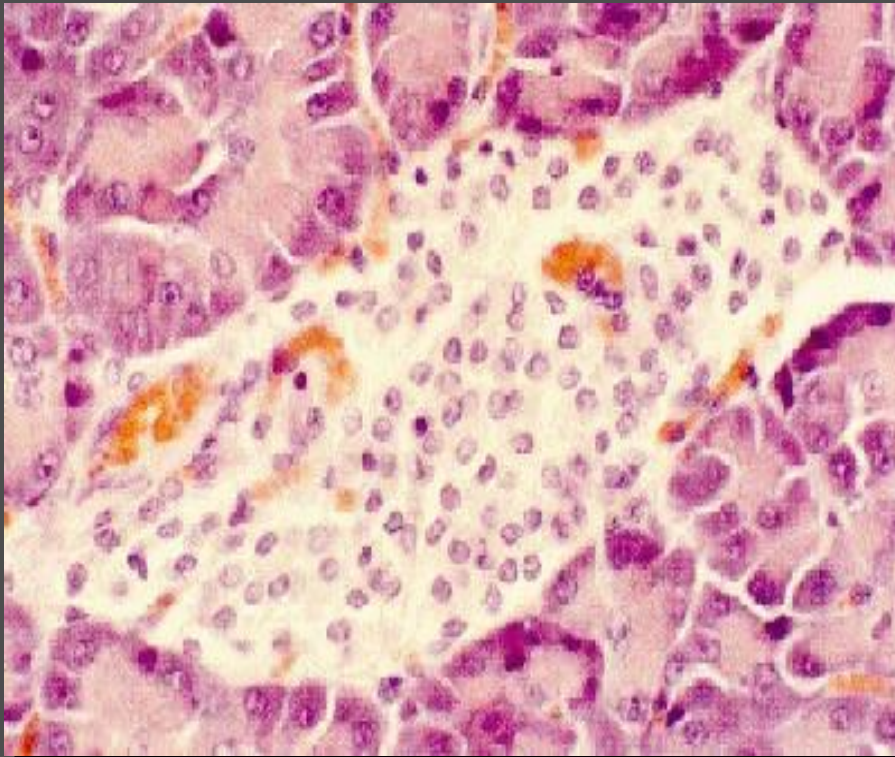


Suscettibilità genetica al diabete tipo 1

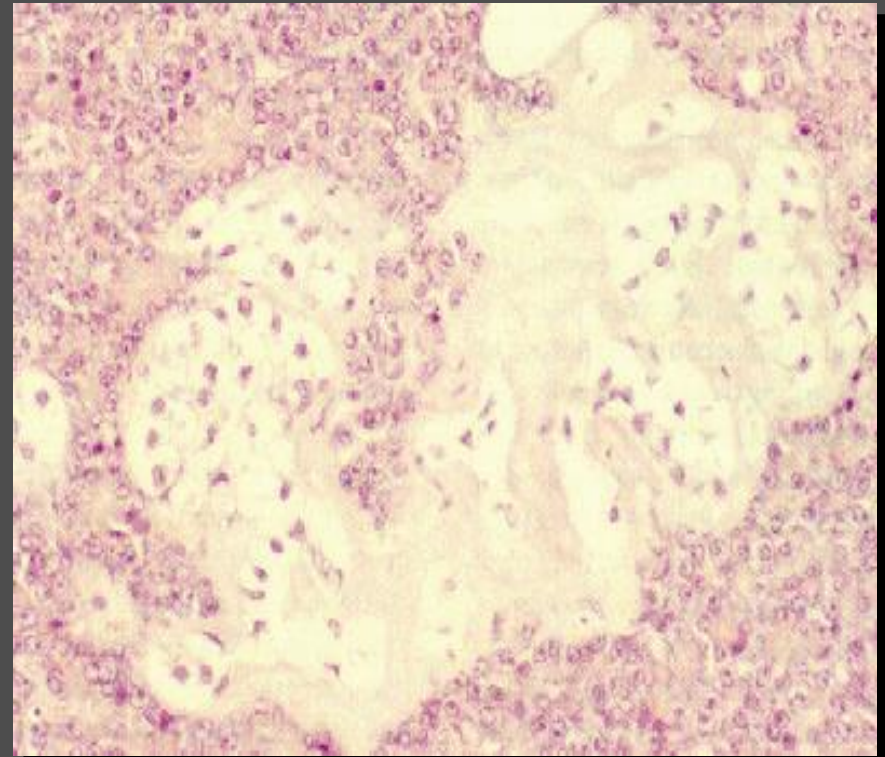
Il 50% del rischio genetico è legato al complesso HLA (molecole di classe II del MHC, presentazione dell'antigene alle cellule T helper, avvio della risposta immunitaria)

- **Aplotipi di rischio:**
 - **HLA DR3 e/o DR4**
 - **DQA1*0301, DQB1*0302 e DQA1*501, DQB1*0201 rischio più elevato (40% dei diabetici, 2% dei normali)**
- **Aplotipi di protezione:**
 - **DQA1*0102, DQB1*0602 (30% dei normali, <1% dei diabetici)**

Quadri di insulite



Isola di Langerhans normale



Isola di Langerhans post-insulite

Markers Immunologici di Rischio per il Diabete di Tipo 1

- **Anticorpi anti-insula pancreatica (ICA)**
- **Anticorpi anti-insulina**
- **Anticorpi anti-GAD**
- **Anticorpi anti-IA2**
- **Anticorpi anti-G6PC2**
- **Anticorpi anti-ZnT8**
- **Linfociti T attivati**

CHETOACIDOSI DIABETICA

Patogenesi

- **Carenza assoluta o relativa di insulina**
- **Aumento degli ormoni controinsulari e/o aumentata sensibilità agli stessi**
 - **effetto diretto**
 - **effetto indiretto (insulinoresistenza)**
 - **effetto sinergico**

Manifestazioni di chetoacidosi diabetica

Sintomi

Nausea e vomito

Sete

Poliuria

Dolori addominali

Funzioni mentali alterate

Respiro breve

Eventi precipitanti

Esordio del diabete

Somministrazione inadeguata di insulina

Infezioni (broncopolmoniti, urosepsi, gastroenteriti, sepsi)

Infarto (coronarico, cerebrale, mesenterico, periferico)

Farmaci e droghe (cocaina)

Segni

Tachicardia

Secchezza delle mucose e della pelle

Disidratazione

Ipotensione arteriosa

Tachipnea, respiro di Kussmaul,

Tensione addominale (può sembrare una pancreatite acuta o un addome chirurgico)

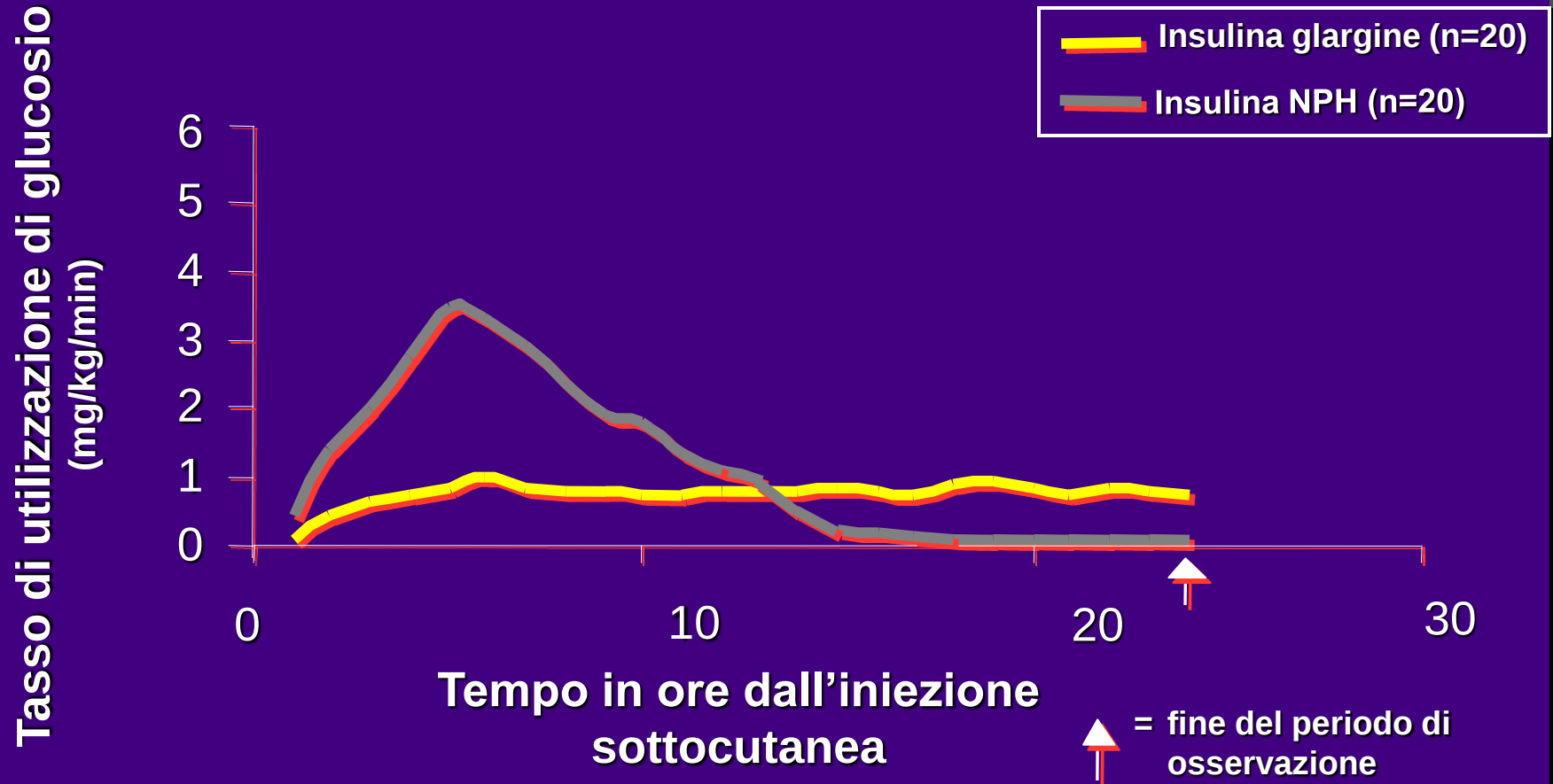
Febbre

Sopore, torpore, letargia

Edema cerebrale

Coma

Insulina glargine: profilo cinetico



Microinfusori attualmente disponibili



