IL DIABETE MELLITO

Il termine greco diabetes compare nel III secolo avanti Cristo, usato da Apollonio di Menfi e da Demetrio di Apamea.

Areteo di Cappadocia (120-200 DC)

"La malattia che porta il nome di Diabete, sebbene non molto frequente alla umana specie, è oltre modo sorprendente, per il fenomeno che in essa si effettua del disciogliersi in urine le carni e le membra dell'organismo. Riconosce una causa interna di freddo ed umido siccome l'idropisia; colla differenza che cotesta causa qui risiede solitamente ne' reni e nella vescica. Le urine non si rendono a intervalli; ma come se i canali non fossero spezzati, il profluvio è perenne. La genesi di questo morbo si opera lentamente, e lungo tempo impiega sempre nello sviluppo. Sviluppato però che sia perfettamente, abbrevia la vita dell'infermo, perché il discioglimento si opera con velocità, e repentina sopravviene la morte, e il diabetico mena una vita travagliosa e crucciata da spasmi. Inestinguibile è la sete; e sebbene si beva copiosamente, la quantità delle urine è sempre superiore della bevanda: e non v'ha diabetico che possa esimersi tanto dal bere, come dall'urinare. Che se per breve spazio di tempo si forzino taluni ad astenersene; gli si inaridisce la bocca, il corpo si dissecca, le viscere si sentono come bruciare, sono presi da fastidio, da titubanza, la sete ardentissima li tormenta, e non molto dopo sen moiono. In tal modo però potranno astenersi dall'urinare ? Qual verecondia sarà più potente del dolore?

E così questi due fenomeni della sete, e del bere avvicendano, l'uno rinforzando l'altro. Cotesta esorbitante bevanda in alcuni non trapassa né poco né molto per urine, e vieppiù tormentati da una inestinguibile bramosia, dall'allargamento del liquido trangugiato, cotanta distensione patisce il ventre, che infine scoppia".

Definizione Diabete Mellito

Disordine del metabolismo glicidico causato da assenza assoluta di insulina o da inadeguata secrezione insulinica da cui deriva iperglicemia

Prevalenza DMT2 in Europa

6-10% nei soggetti con età < 60aa
10-20% nei soggetti con età tra 60-70aa

Prevalenza DMT1 in Europa

0.07%
Italia 0.007%
Sardegna 0.03%

Classificazione

- **Diabete di tipo 1**

  -Forma autoimmune

  -Forma idiopatica

- **Diabete di tipo 2**
  - Obeso
  - Non obeso
- **Diabete gestazionale (GDM)**
- **Altri specifici tipi di diabete**

Classificazione

Altri specifici tipi di diabete

- Difetti genetici di funzione della β-cellula
- Difetti genetici di azione insulinica
- Patologie del pancreas esocrino
- Endocrinopatie
- Farmaci e agenti chimici
- Diabete legato a malnutrizione
- Infezioni
- Forme autoimmunitarie meno comuni
- Altre sindromi genetiche associate al diabete

Sintomi

- Poliuria e polidipsia
- Dimagrimento e polifagia
- Astenia
- Disturbi visivi
- Infezioni genitali
- Sfumati

POSITION STATEMENT

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

Diabetes Care 33 (Suppl. 1) January 2010

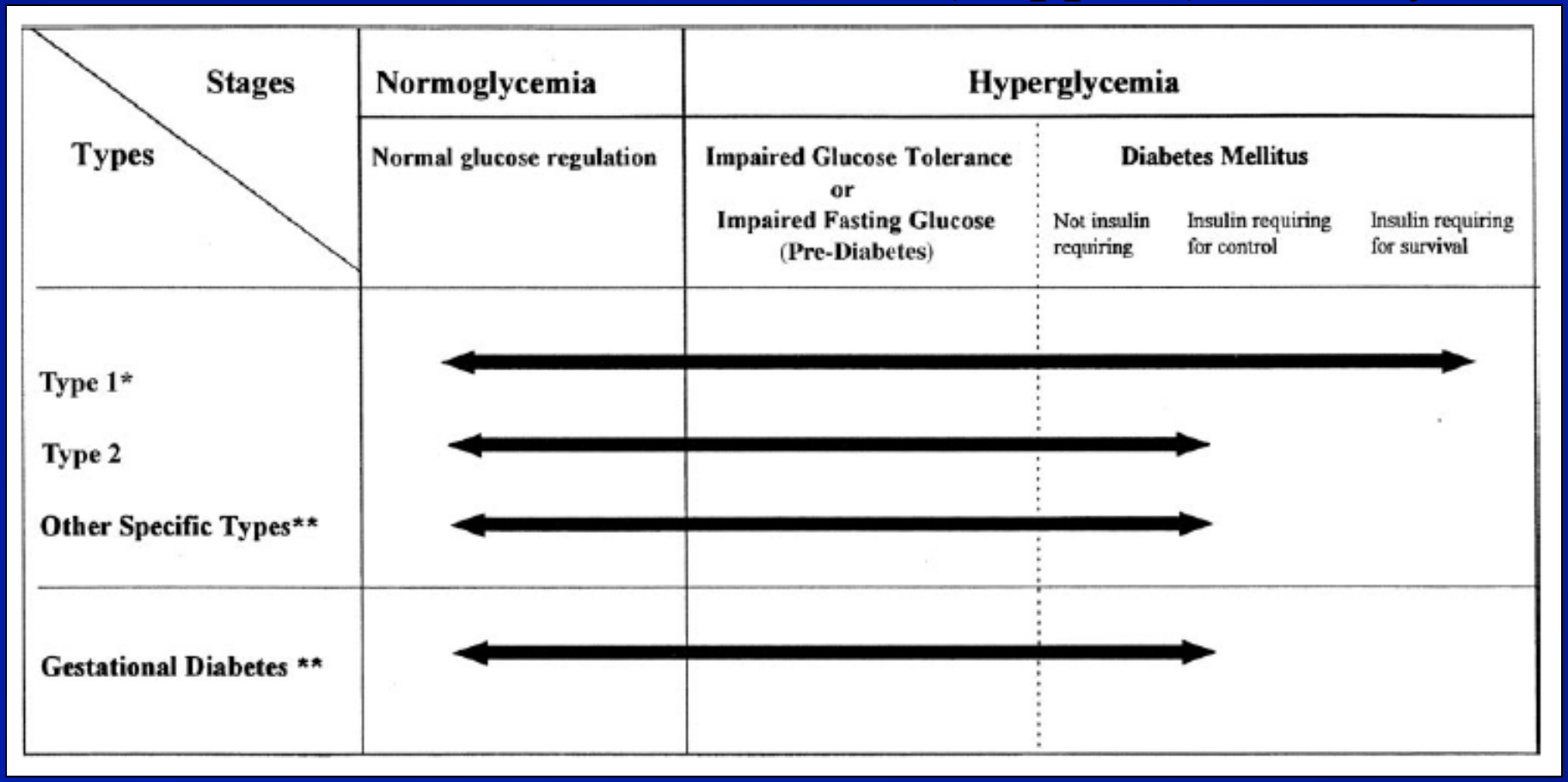


Figure 1—*Disorders of glycemia: etiologic types and stages. *Even after presenting in ketoacidosis, these patients can briefly return to normoglycemia without requiring continuous therapy (i.e., "honeymoon" remission); **in rare instances, patients in these categories (e.g., Vacor toxicity, type 1 diabetes presenting in pregnancy) may require insulin for survival.*

Ridotta tolleranza IGT

(OGTT a due ore <200 mg/dl)

Alterata glicemia a digiuno IFG

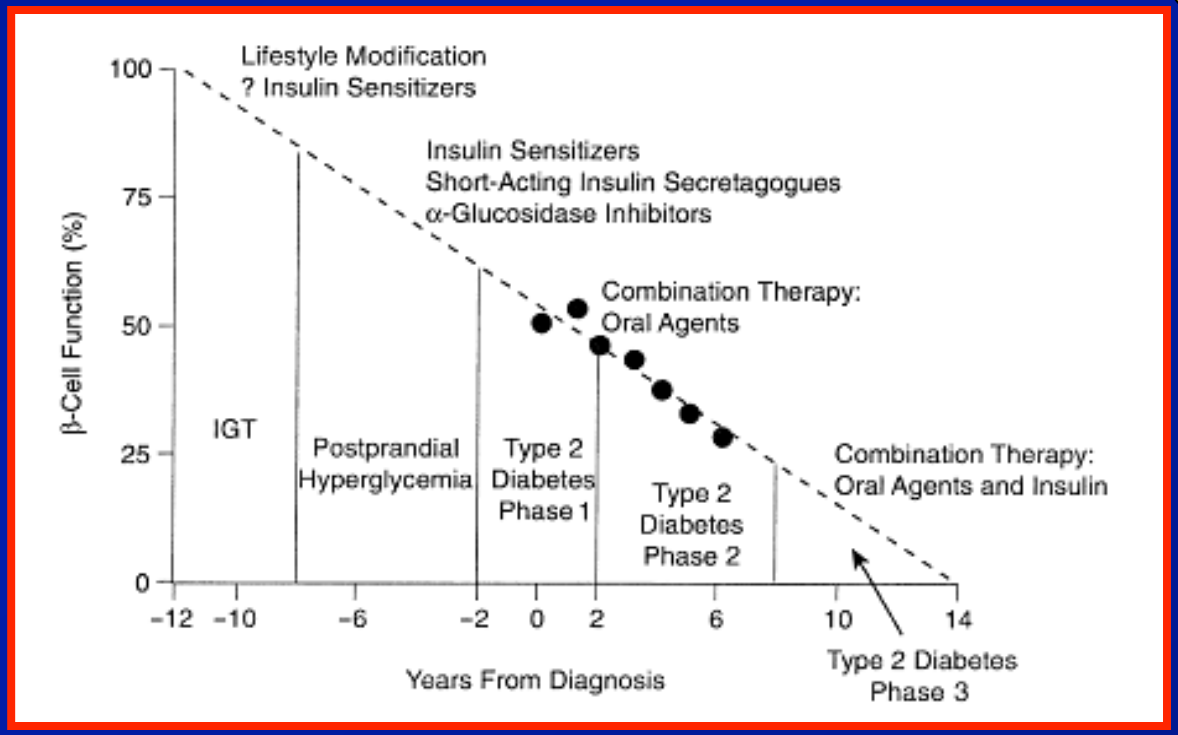
(110-125 mg/dl)

(spesso associati ad *Insulino-Resistenza)*

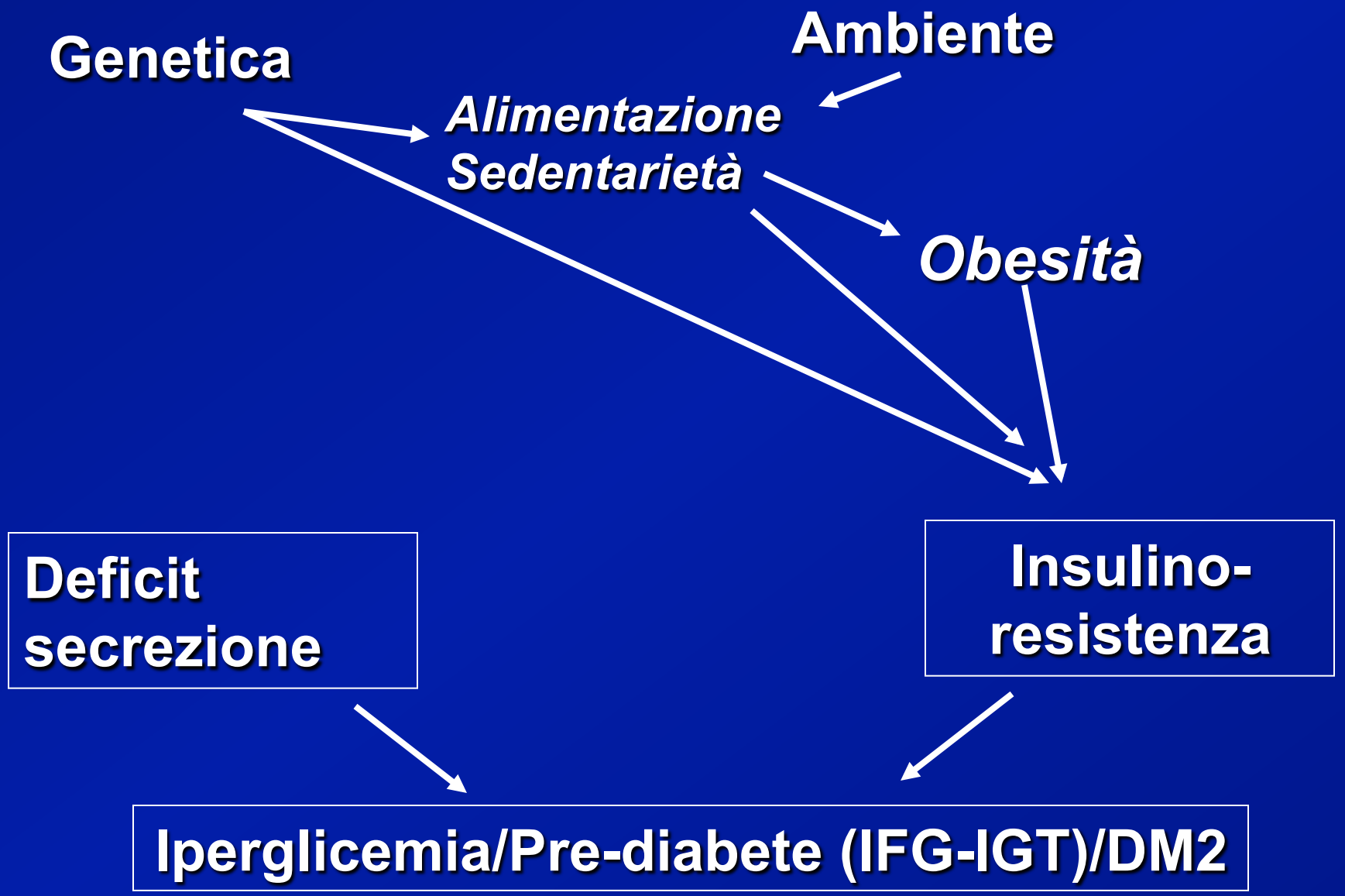
PATOGENESI TIPO 2

Insulino-resistenza

Deficit secretorio beta-cellulare



Patogenesi del diabete tipo 2

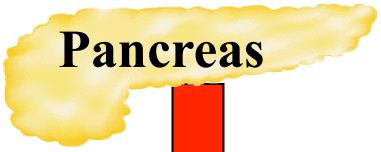


Obesità viscerale, FFAs e iperglicemia

Lipolisi e rilascio di FFAs via portale

↑ Ossidazione di FFAs e IR "furto del substrato"

Lipotossicità sul pancreas



↑ Ossidazione di FFAs e IR ↑ Gluconeogenesi

Insulino-resistenza (IR)
↑ Apoptosi e disfunzione beta-cellulare

Iperglicemia (IGT/Diabete tipo 2)

Obesità e Insulino-resistenza

obesità viscerale
↑ FFA circolanti

↑ gluconeogenesi epatica
↑ liberazione epatica di glucosio

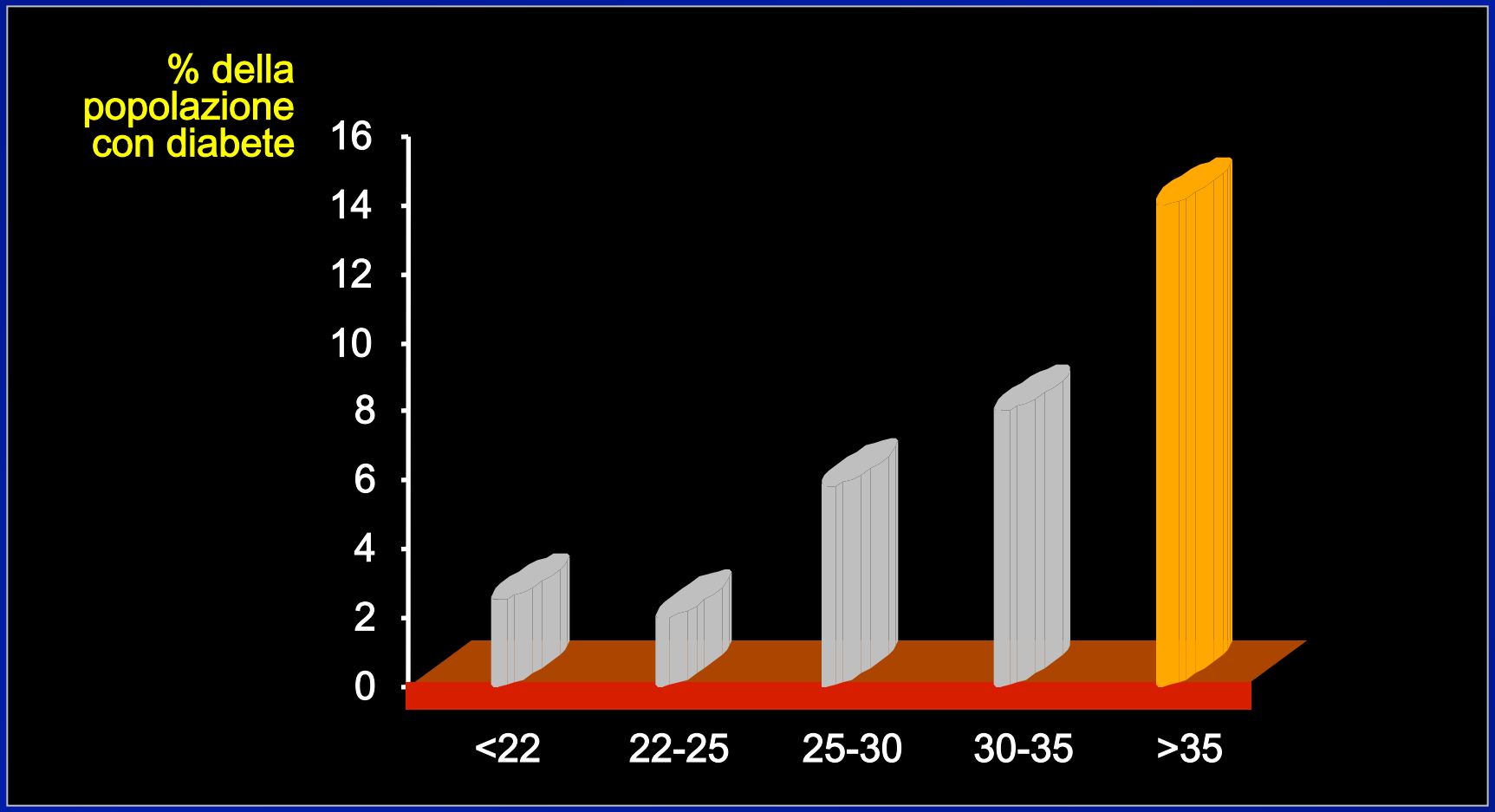
↑ utilizzo e ossidazione muscolare di FFA

↓ utilizzo muscolare di glucosio
(“*furto del substrato*”)

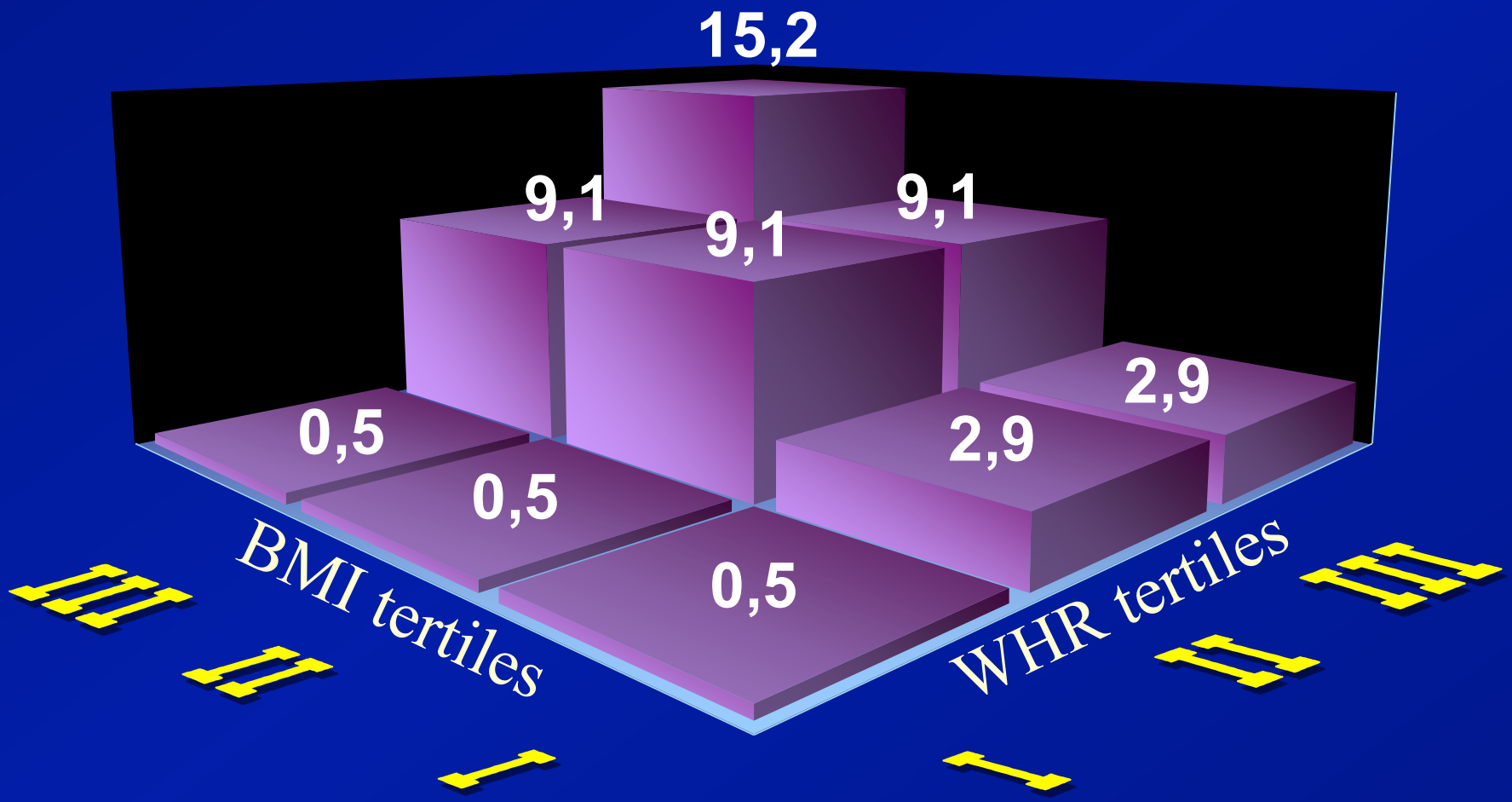
IGT
DMT2

↑Glicemia
↑Insulinemia compensatoria

L'obesità è associata al diabete di tipo 2



Rischio di sviluppo di DM (%) in relazione al BMI ed al WHR



Obesità viscerale

Anamnesi familiare (I° grado)

Ipertensione arteriosa

Resistenza insulinica

DMT2

Età > 45aa

Pregressa ridotta tolleranza glucidica (IGT e/o DM tipo 2)

Ipertrigliceridemia

Riduzione HDL

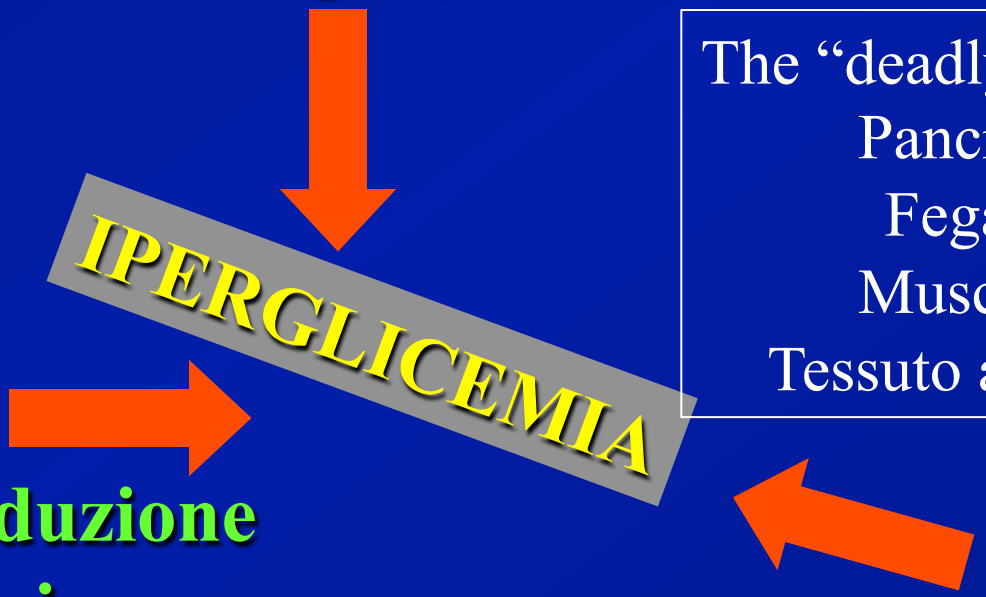
Identificare un paziente con insulino-resistenza

Criteri per la diagnosi di sindrome metabolica:

- Obesità addominale:
  circonferenza addominale
  > 102 cm nell'uomo, > 88 cm nella donna
- Glicemia a digiuno > 110 mg/dL
- Pressione arteriosa > 130/85 mmHg
- Colesterolo HDL:
  < 40 mg/dL nell'uomo,
  < 50 mg/dL nella donna
- Trigliceridi > 150 mg/dL

PATOGENESI TIPO 2
(triunvirato-quadriunvirato)

Alterata secrezione pancreatica di insulina

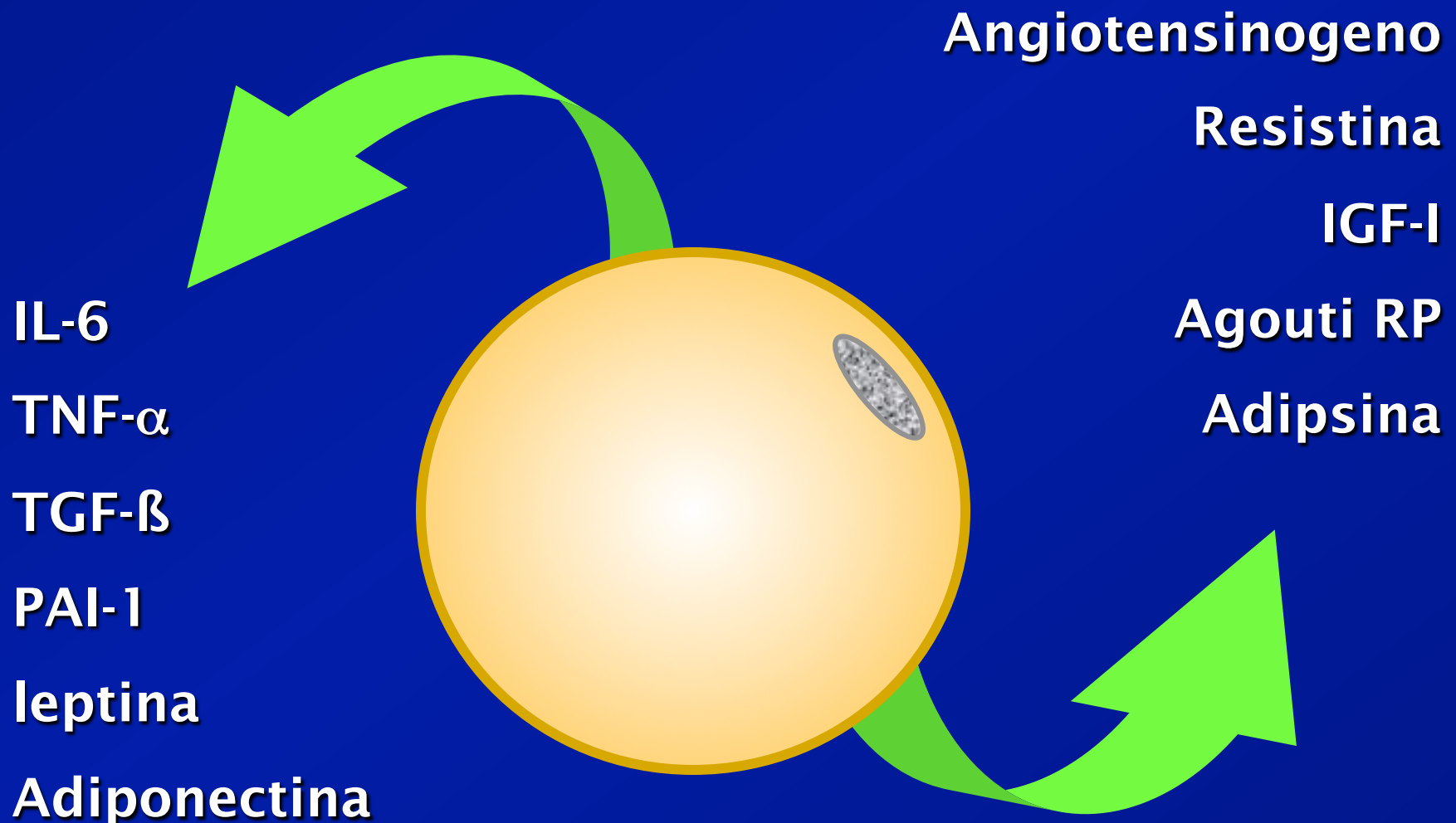


The "deadly quartet"
Pancreas
Fegato
Muscolo
Tessuto adiposo

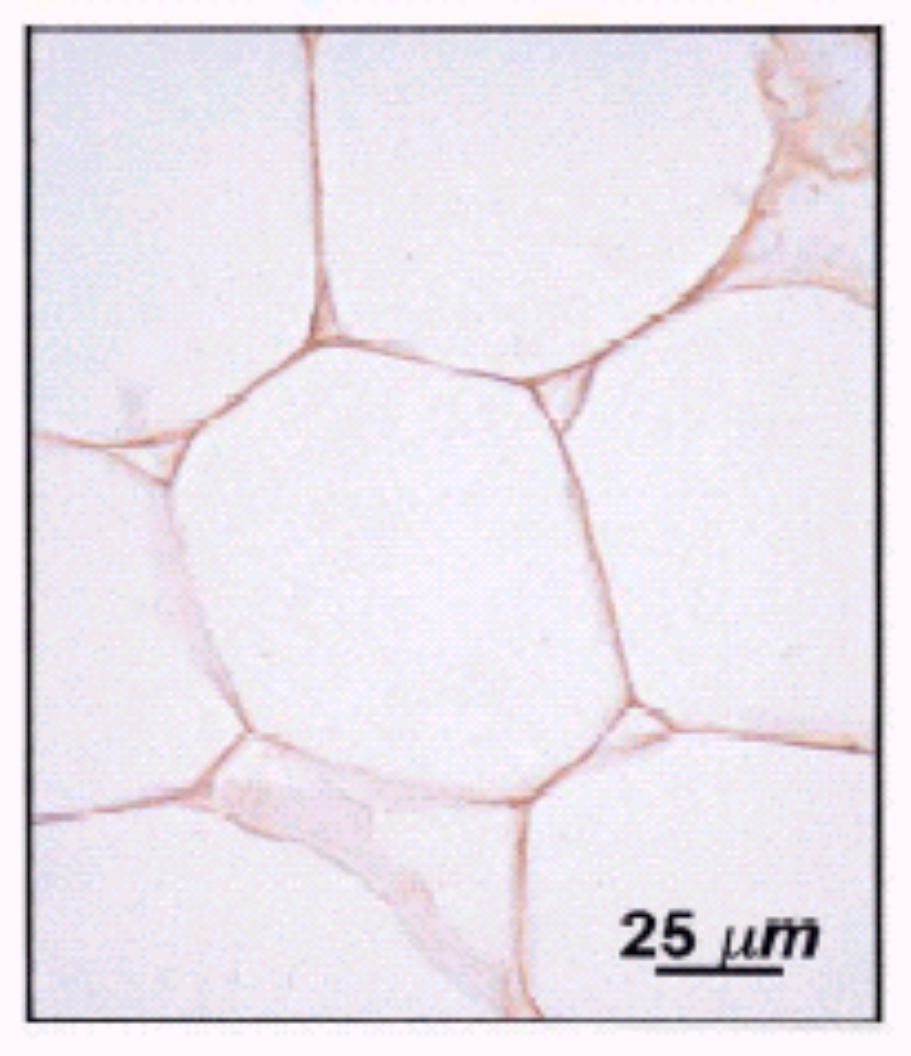
Aumentata produzione epatica di glucosio

Ridotta captazione periferica di glucosio (muscolo scheletrico)

La cellula adiposa come "organo endocrino", non solo FFA



La cellula adiposa come “organo endocrino”



Angiotensinogeno
Resistina
IGF-I
AGRP
Adipsina
LPL
ApoE
CETP
NO
IL-6
TNF-α
TGF-ß
PAI-1
Leptina
Adiponectina…..

PATOGENESI TIPO 2 **(quartetto)**

Alterata secrezione *pancreatica* di insulina

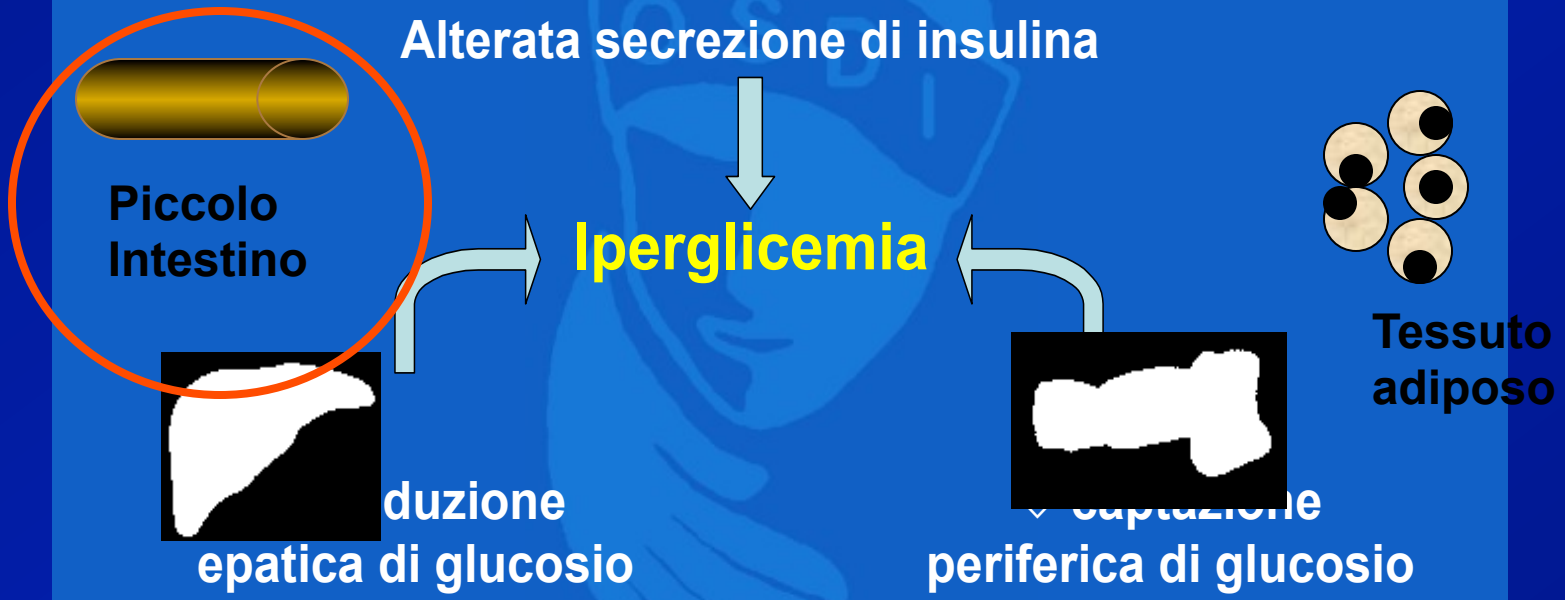
Adipocitochine (***adipocita***)

Aumentata produzione *epatica* di glucosio

Ridotta captazione periferica di glucosio (*muscolo scheletrico*)

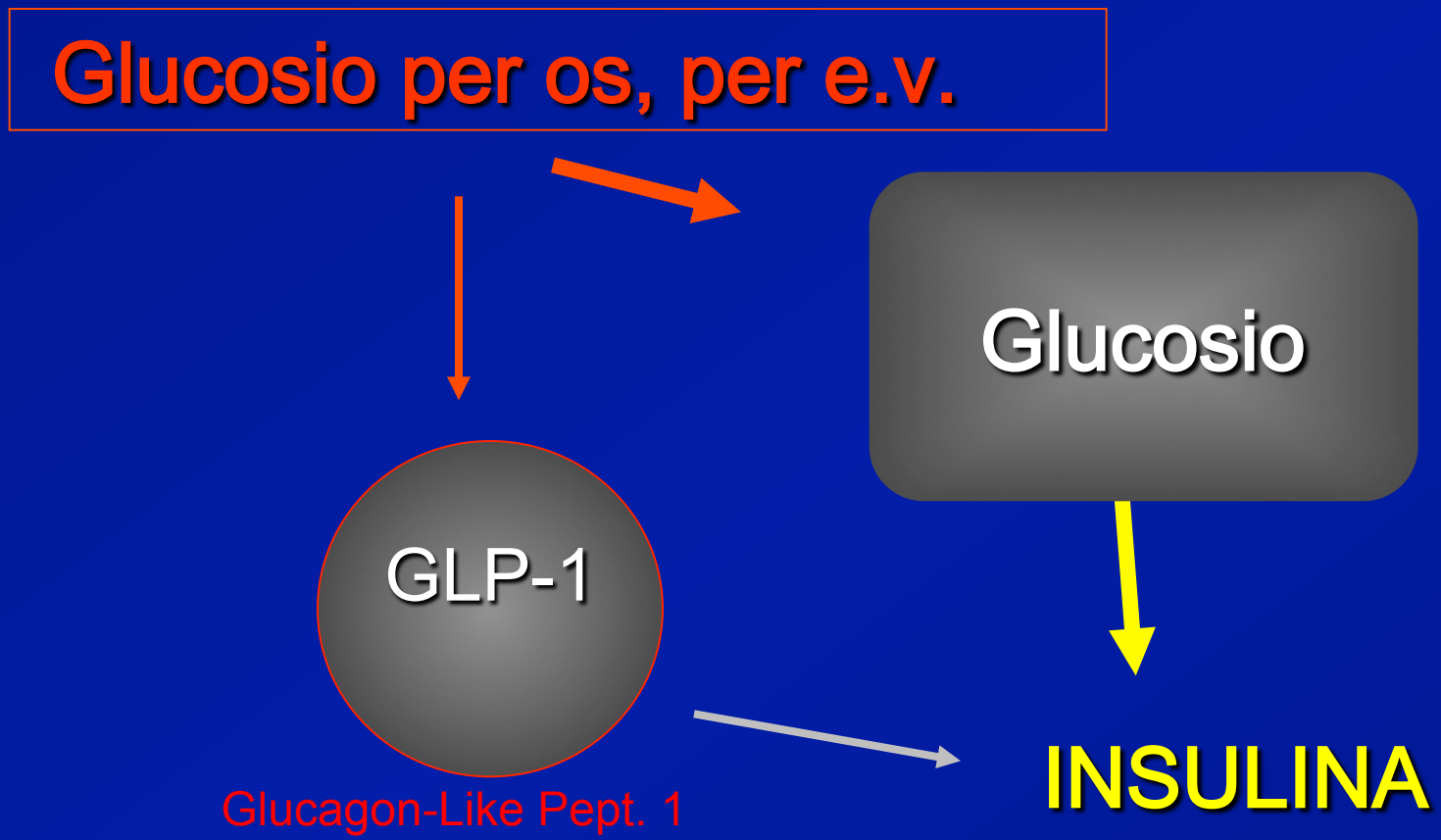
"Il quinto elemento " Vilsboll, Diabetologia 2004

Diabete tipo 2: *patologia*

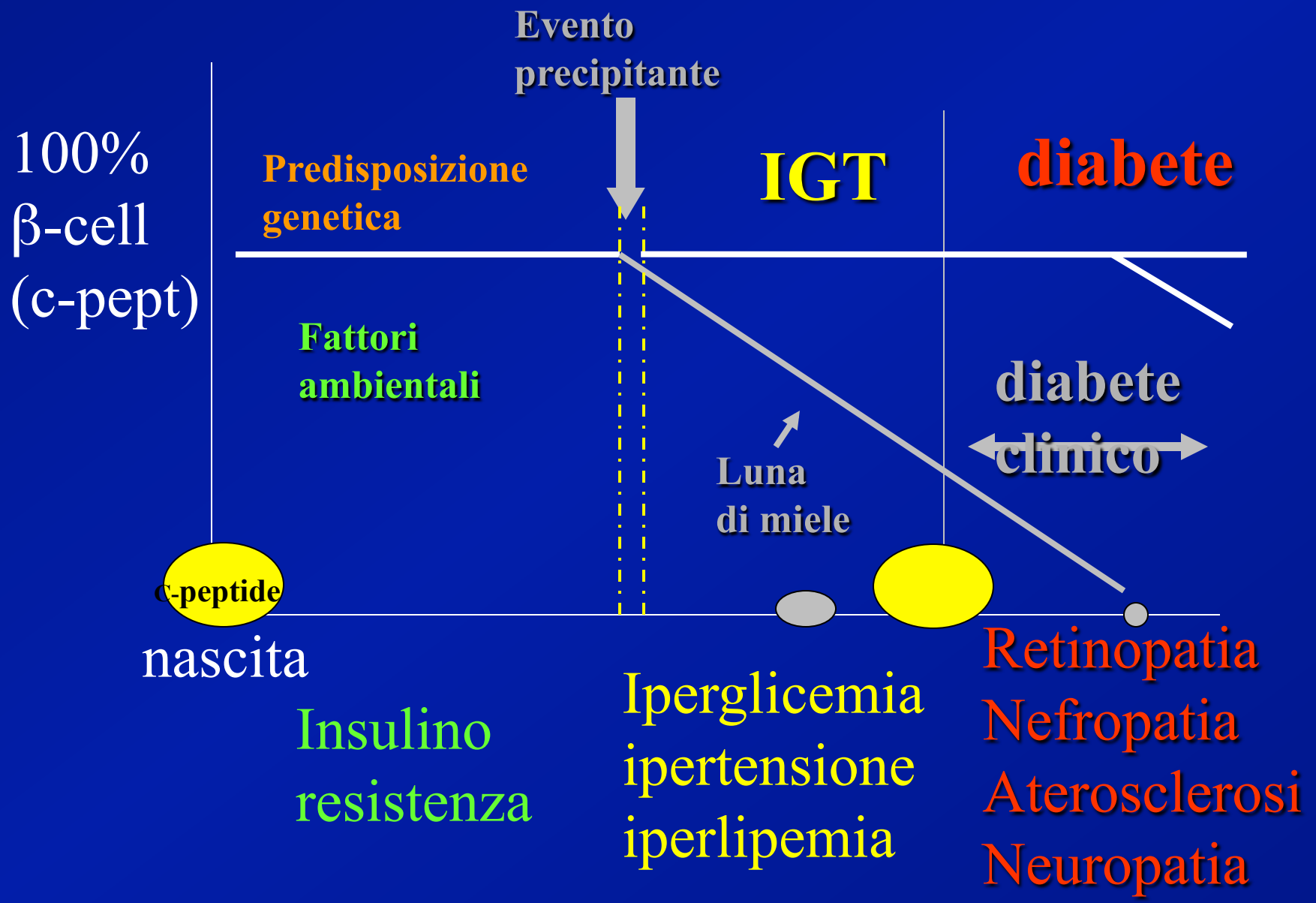


da: Gordon C. Weir: Patogenesi del diabete mellito non insulino dipendente (tipo 2). In "Joslin's diabetes mellitus". Ed. C. Ronald Kahn & Gordon C. Weir, 1994

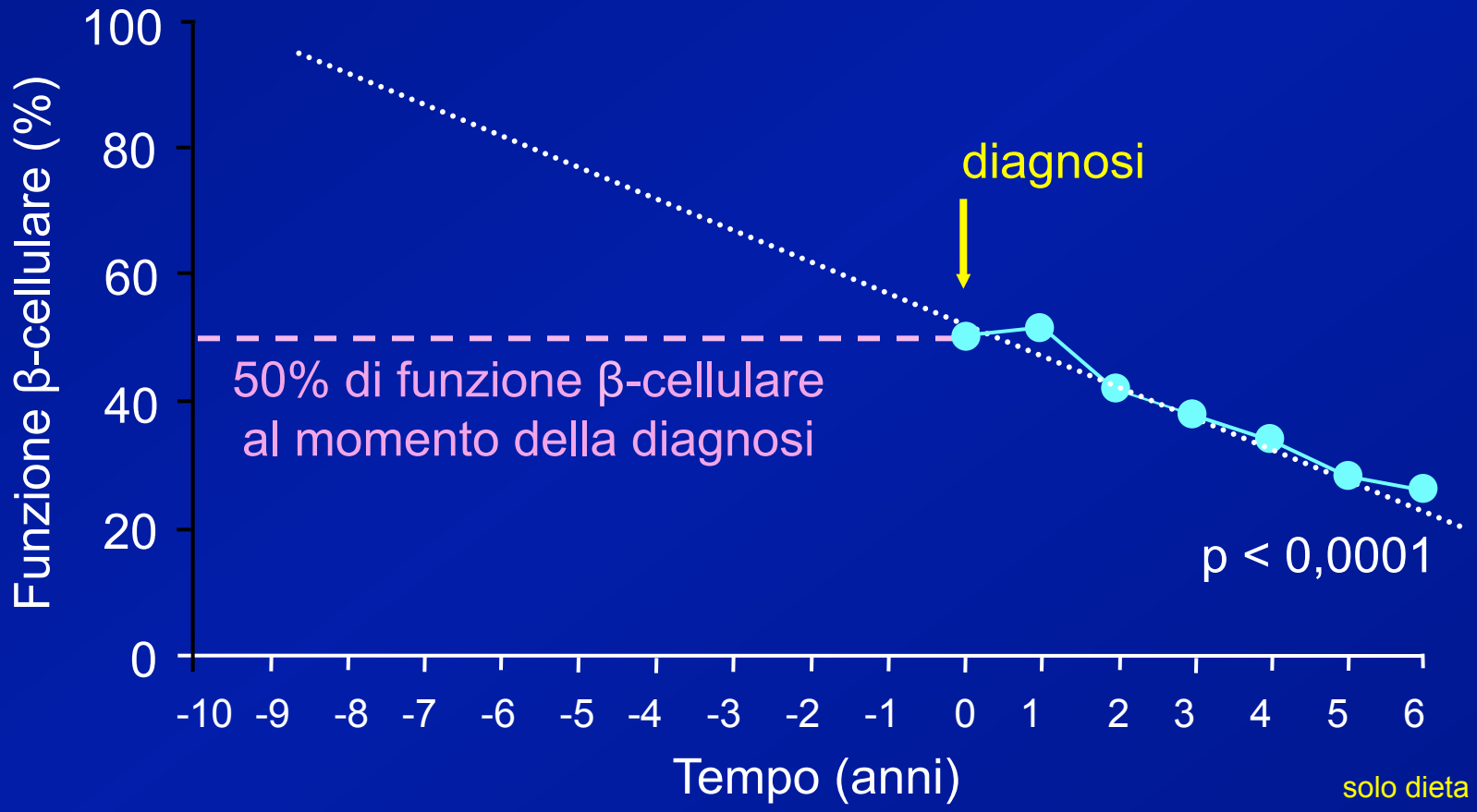
Incretine e secrezione insulinica



DM tipo 2: STORIA NATURALE



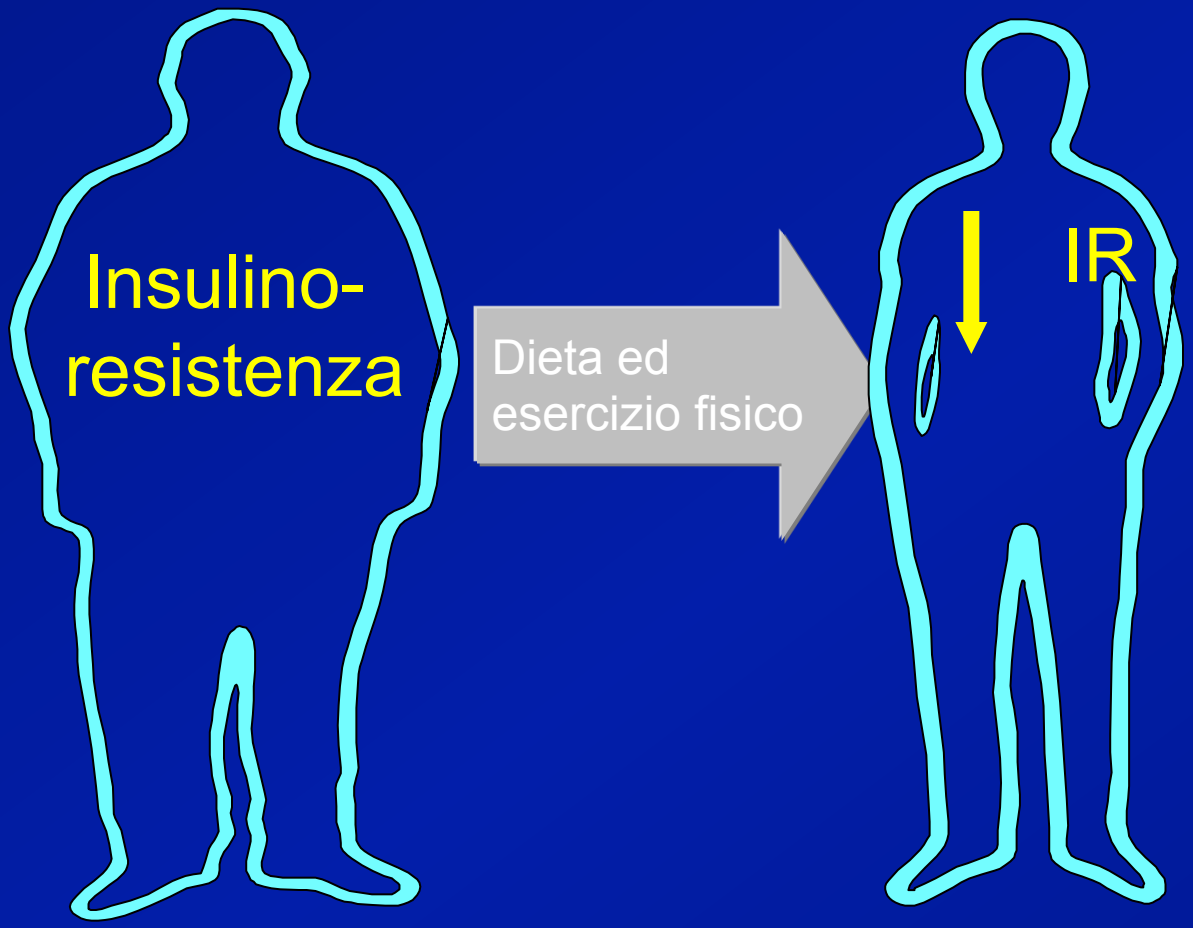
Il progressivo declino della funzione beta-cellulare nel diabete mellito di tipo 2



DIAGNOSI DI LABORATORIO

-GLICEMIA A DIGIUNO ≥126 mg/dl
- GLICEMIA ≥ 200 mg/dl a 2 ore OGTT
-(ricerca del c-peptide)
-HbA1c
-PROFILO LIPIDICO
-ESAME URINE

Dieta ed esercizio fisico - un ruolo chiave nella gestione terapeutica del DM2



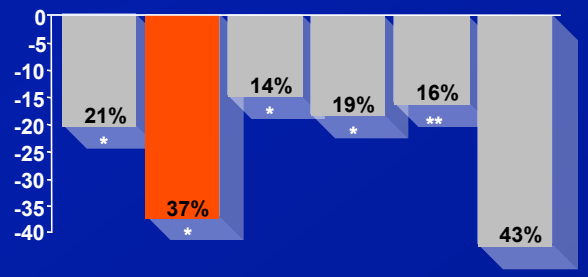
- Grazie a una restrizione calorica, l'insulino-sensibilità migliora nell'arco di pochi giorni
- L'attività fisica migliora l'insulino-sensibilità , indipendentemente dall'eventuale associazione a calo ponderale

– Riduzione della glicemia
– Riduzione dei valori di pressione arteriosa[3]
– Miglioramento del profilo lipidico

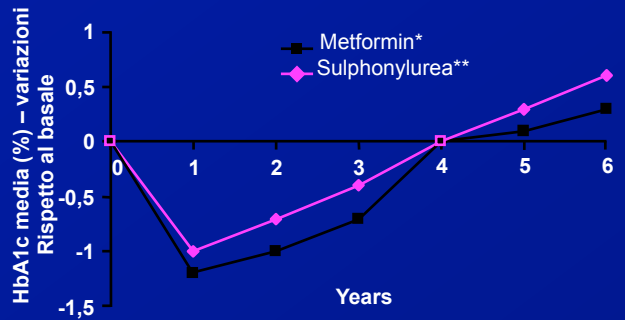
Complicanze croniche nel Diabete Mellito tipo 1 e 2

Rallentare le complicanze: l'importanza del trattamento per ottenere valori target di HbA_{1c} <7%

La riduzione dell'1% di HbA_{1c} è risultata associata ad una riduzione del rischio di complicanze microvascolari pari al 37%



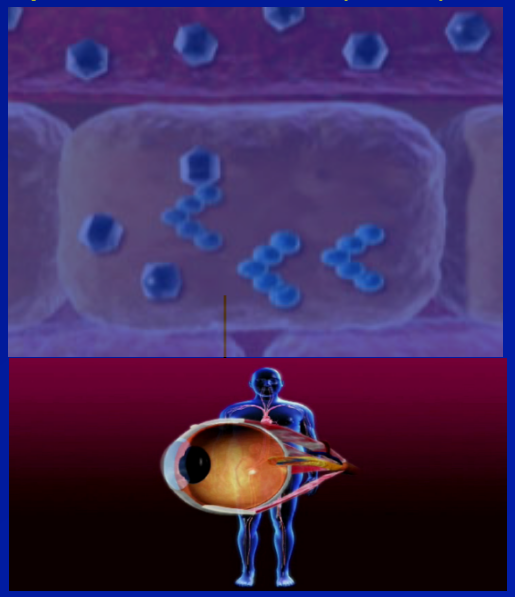
Dopo 3 anni di monoterapia standard, circa il 50% dei pazienti non ha raggiunto un valore di HbA_{1c} <7%



L'iperglicemia e le conseguenze che determina nei pazienti con diabete mellito di tipo 2

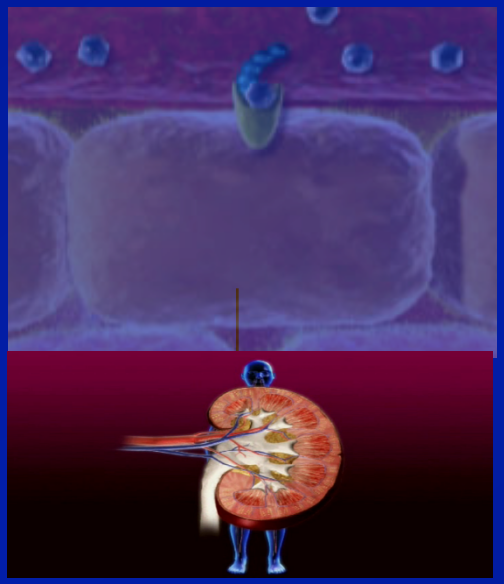
- **Quale danno determina l'attivazione di ciascuna via sulle cellule?**

protein kinasi C (PKC)



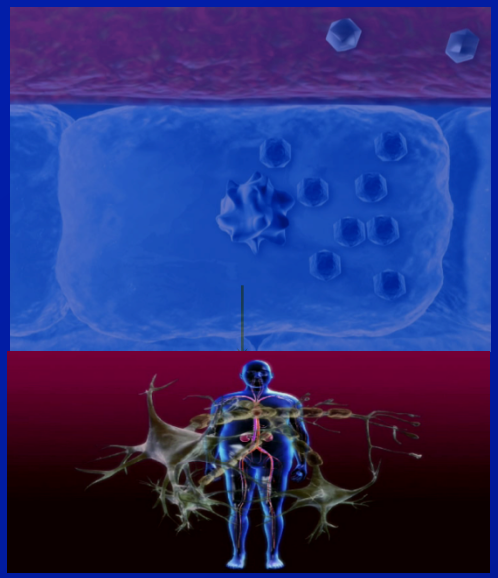
- > permeabilità
- Angiogenesi

glicazione (AGE)



- > legame glu-proteine
- prodotti finali Glicazione
- alteraz. macromolecole
- Stress ossidativo

aldoso-reduttasi



- Aumento perm. Gluco. ins. indip.
- > glu attiva ald-red → glu-sorb
- Rigonf. cell. precipitaz. proteine

Diabete mellito di tipo 2: impatto sul sistema cardiovascolare

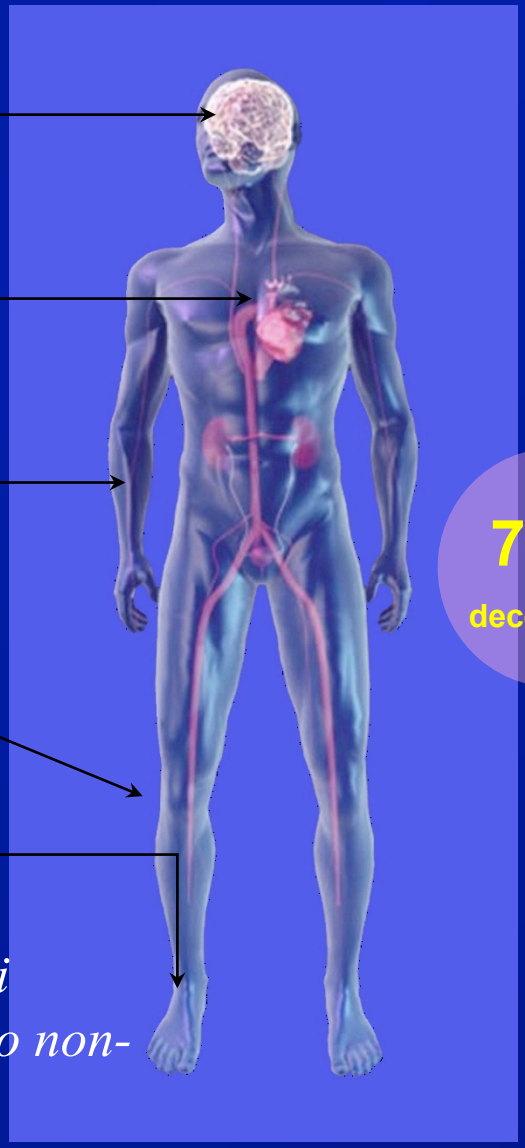
Precedente anamnesi positiva di ictus — 7%

Anomalie all'ECG, IMA silente — **18%**

Ipertensione arteriosa — 35%

Claudicatio intermittens — 4.5%

Assenza dei polsi periferici — 13%



75%
decessi CV

Rischio di IMA di 3-4 volte superiore ai non-diabetici
Rischio di IMA sovrapponibile a quello di un soggetto non-diabetico con pregresso IMA.

DM tipo 2: impatto della microangiopatia

Retinopatia diabetica: prima causa di cecità legale nei paesi industrializzati

Retinopatia 21%

In U.S.A. il 40% dei pazienti in dialisi è affetto da DM2

Nefropatia 18%

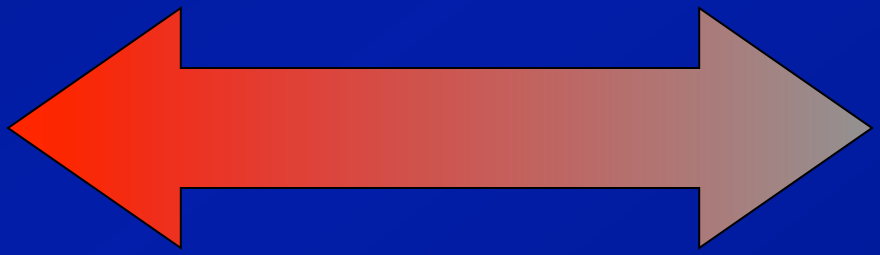
Disfunzione Erettile 20%

Neuropatia 12%

Complicanze acute nel Diabete Mellito

Crisi iperglicemiche

↓	Insulina	≈
↑	Ormoni della contro-regolazione	≈
≈↓	Stato di Idratazione	↓↓
↑	Glicemia	↑↑



DKA **DKAHHS** **HHS**

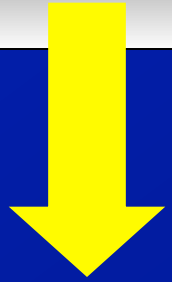
DMT1 DMT2

Chetoacidosi diabetica (DKA)

"Acidosi indotta da una carenza assoluta o relativa di insulina"

INCIDENZA della chetoacidosi nella popolazione diabetica

4.6 – 8 episodi ogni 1000 pazienti

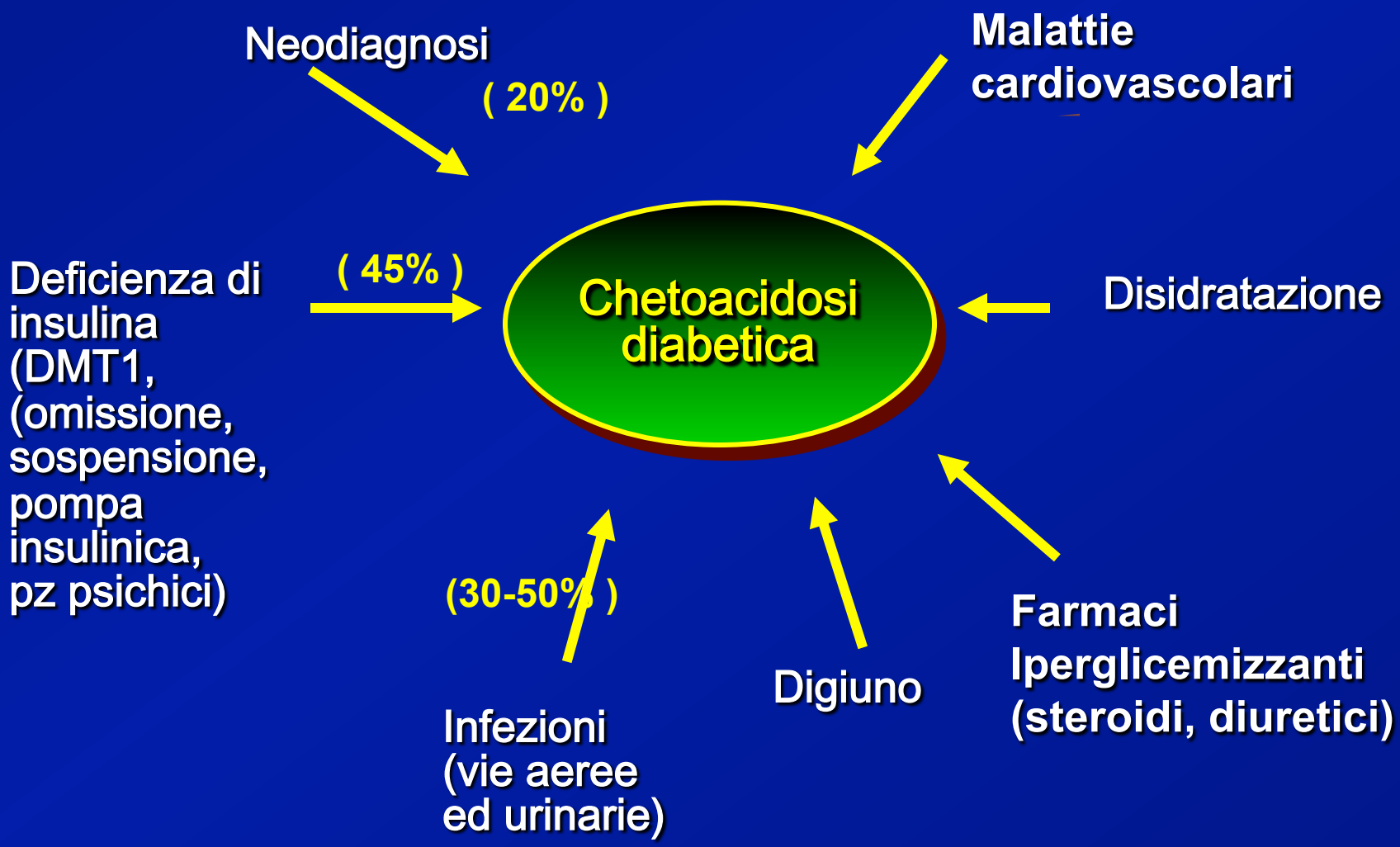


Mortalità < 5 % (peggiora all'avanzare dell'età)

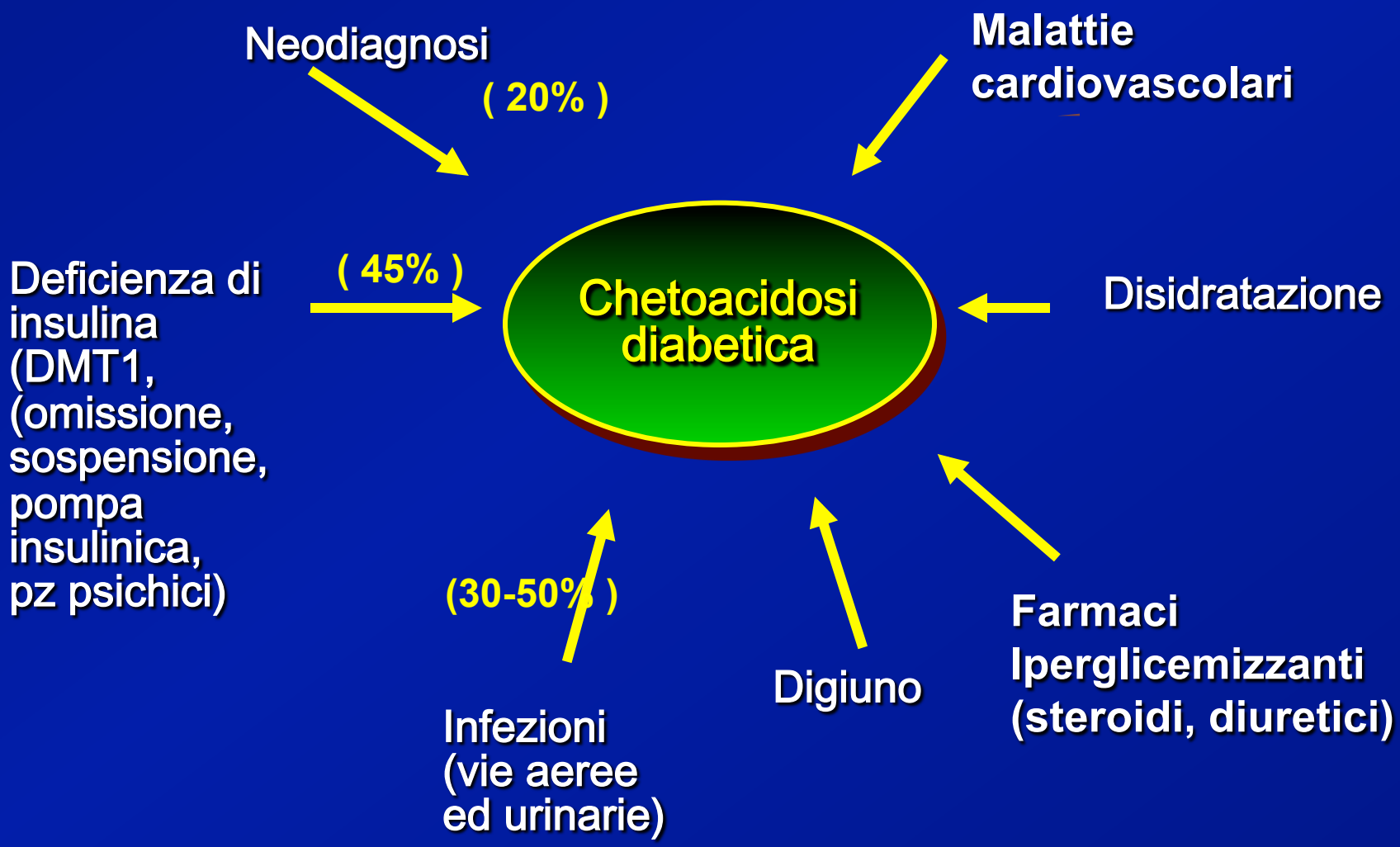
INCIDENZA della chetoacidosi nella popolazione diabetica

4 – 9 % delle dimissioni ospedaliere

Fattori scatenanti



Fattori scatenanti



Quadro clinico DKA

Segni

- Cute secca e disidratata
- Tachicardia
- Ipotensione
- Tachipnea (di Kussmaul)
- Odore di frutta marcia
- Ipotensione dei bulbi oculari
- Stato soporoso o coma

Sintomi

- Sete
- Polidipsia
- Poliuria
- Nausea
- Vomito
- Astenia
- Dolore addominale
- Crampi muscolari

Patogenesi

(conseguenze della **carenza insulinica** e dell'attivazione del sistema di **controregolazione**)

Eccessivo afflusso di FFA (aumentata lipolisi)

Proteolisi con aumento degli aa (ala, glut) intraepatici

Eccessivo afflusso di glucosio (ridotta inibizione e ridotta captazione)

Neoglucogenesi epatica e renale

IPERGLICEMIA

Eccessivo afflusso di FFA
(aumentata lipolisi)

IPERGLICEMIA

Aumentata chetogenesi

Glicosuria

Chetonemia

Disidratazione

Ipovolemia

Ridotta riserva alcalina

Ridotto filtrato glomerulare

Acidosi metabolica

Sindrome iperglicemica-iperosmolare non-chetotica (HHS)

"Paziente tipico: anziano con DMT2 non diagnosticato o con condizioni favorenti una marcata disidratazione"

INCIDENZA

10 – 17 episodi ogni 100.000 pazienti
(età media 57-69 aa)

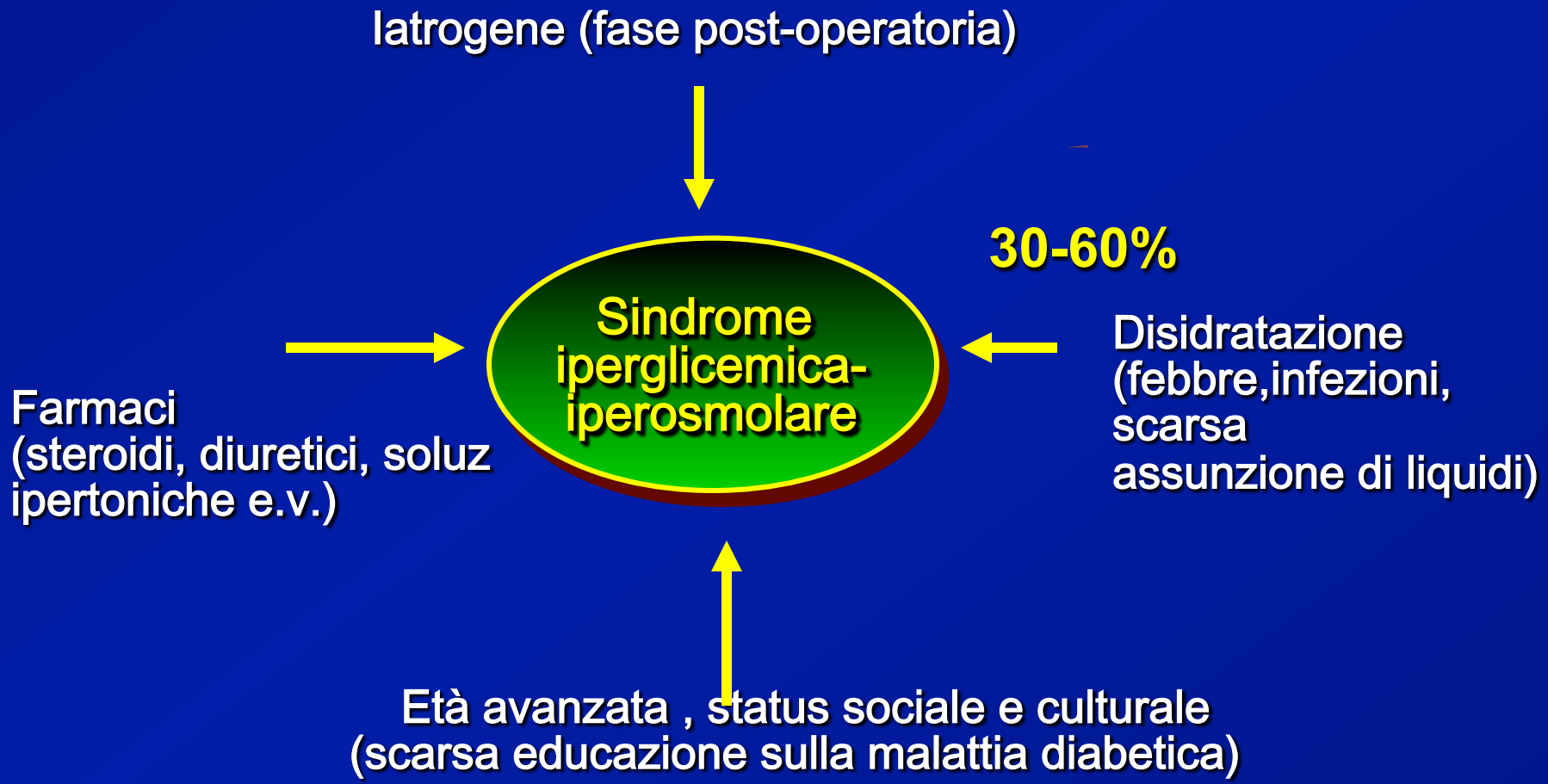
50% dei casi si tratta di DMT2 non diagnosticato

MORTALITA' fra il 10 – 17% entro le prime 72 ore

INCIDENZA della chetoacidosi nella popolazione diabetica

< 1% delle dimissioni ospedaliere

Fattori scatenanti



TERAPIA

REIDRATAZIONE

TERAPIA INSULINICA

INFUSIONE DI POTASSIO

INFUSIONE DI GLUCOSIO

Management of DKA - HHS

- Fluids: NaCl 0.9% 10-20 ml/Kg/hr for the first 3-4 hrs

- Potassium: 20-40mEq/L NaCl 0.9% until normal
  (check electrolytes hourly)

- Insulin: regular bolus 5-10 U.I. s.c. then 0.1 U.I./ Kg/h in 100ml NaCl 0.9%
  (check blood glucose hourly)

Possibili complicanze del trattamento

- **EDEMA CEREBRALE** *per rapida caduta della glicemia < 200 mg/dl*

- *L'iperosmolarità crea nelle cell. nervose "osmoli" per prevenire la disidratazione cellulare. Questi non vengono smaltiti rapidamente nel caso di un brusco calo glicemico e quindi ingresso di acqua*
- *L'ingresso di chetoacidi dentro la cell. attiva la pompa Na^+/H^+ con ingresso modesto di Na^+. Il rapido calo di H^+ extracell. indotto dalla terapia attiva la pompa che introduce eccessive quantità di Na^+ intracell. e acqua*
- **SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO** *eccessiva idratazione del pz per lo più con soluzioni ipotoniche*

  (quadro clinico dell'edema polmonare per calo della pressione colloido-osmotica)

Complicanze acute nel Diabete Mellito

IPOGLICEMIA

- Eccessivo/sbagliato uso di secretagoghi (sulfaniluree, glinidi) o di insulina
- Anni di malattia diabetica
- Attività fisica
- Scarsa educazione alla malattia
- Associazioni terapeutiche

IPOGLICEMIA

- Valori di glicemia < o uguali a 60mg/dl
- Sintomi variabili (sudorazione algida, pallore, tachicardia, agitazione psico-motoria, alterato stato di vigilanza, ipostenia, alterato visus,)
- Terapia: assunzione di carboidrati semplici, glucagone s.c., infusione di glucosio e.v.)