

DIABETE MELLITO (DM)

un gruppo di disturbi metabolici che condividono il fenotipo dell'iperglicemia

- principale causa di insufficienza renale terminale, amputazioni arti inferiori e cecità dell'adulto
- classificato sulla base del meccanismo patogenetico

Classificazione eziologica

- 1. Diabete tipo 1
 - a. immunomediato
 - b. idiopatico
- 2. Diabete tipo 2
- Altri tipi specifici di diabete
- Diabete mellito gestazionale

Tipi specifici di diabete

- Difetti genetici della funzione β -cellulare(MODY)
- Difetti genetici nell'azione insulinica
- Patologie pancreas esocrino
- Endocrinopatie
- Indotto da farmaci
- Infezioni
- Forme rare di immunomediata
- Sindromi genetiche associate a diabete

LADA

Latent autoimmune diabetes in adults

- In adulti con apparente DMT2 con autoanticorpi, progrediscono rapidamente verso l'insulino-dipendenza
- Genetica sia DMT1 che DMT2
- Gruppo eterogeneo per titoli autoanticorpali, BMI, progressione verso deficit insulinico

MODY

maturity onset diabetes of the young

- < 25 anni
- 2-5 %
- trasmissione autosomica dominante
- non-insulino dipendente
- assenza di autoanticorpi
- Mutazioni glucochinasi (MODY 2) e fattore di trascrizione degli epatociti (MODY 1)

MODY

- diagnosi : test genetico
- dd con DM1 : assenza di autoanticorpi
- dd con DM2 : assenza di insulinoresistenza, non obesi

DIAGNOSI DM

In assenza di sintomi, riscontro in almeno due occasioni :

- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl
- Glicemia ≥ 200 mg/dl dopo OGTT con 75 g
- HbA1c $\geq 6,5\%$

In presenza di sintomi (poliuria, polidipsia, calo ponderale), anche in unica occasione :

- Glicemia casuale ≥ 200 mg/dl

ALTERATA GLICEMIA A DIGIUNO (*Impaired Fasting Glucose, IFG*)

glicemia a digiuno 100-125 mg/dl

RIDOTTA TOLLERANZA AI CARBOIDRATI

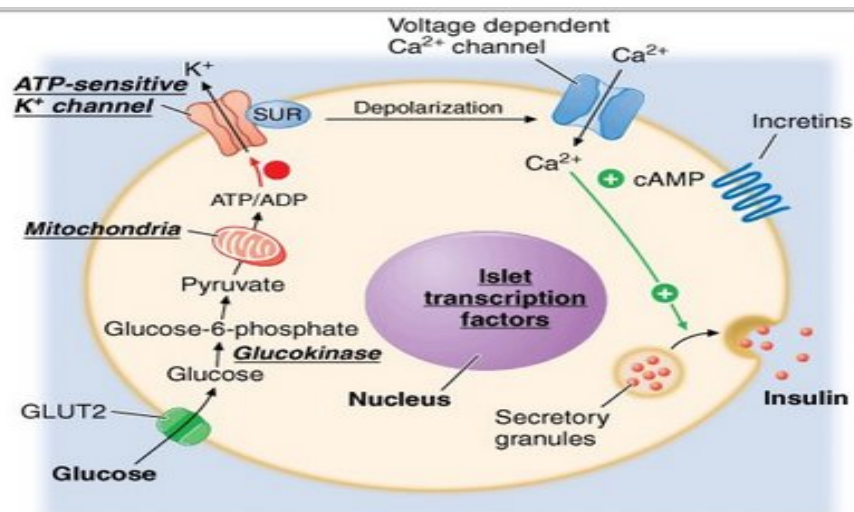
(*Impaired Glucose Tolerance, IGT*)

Glicemia 2 ore dopo OGTT 140-199 mg/dl

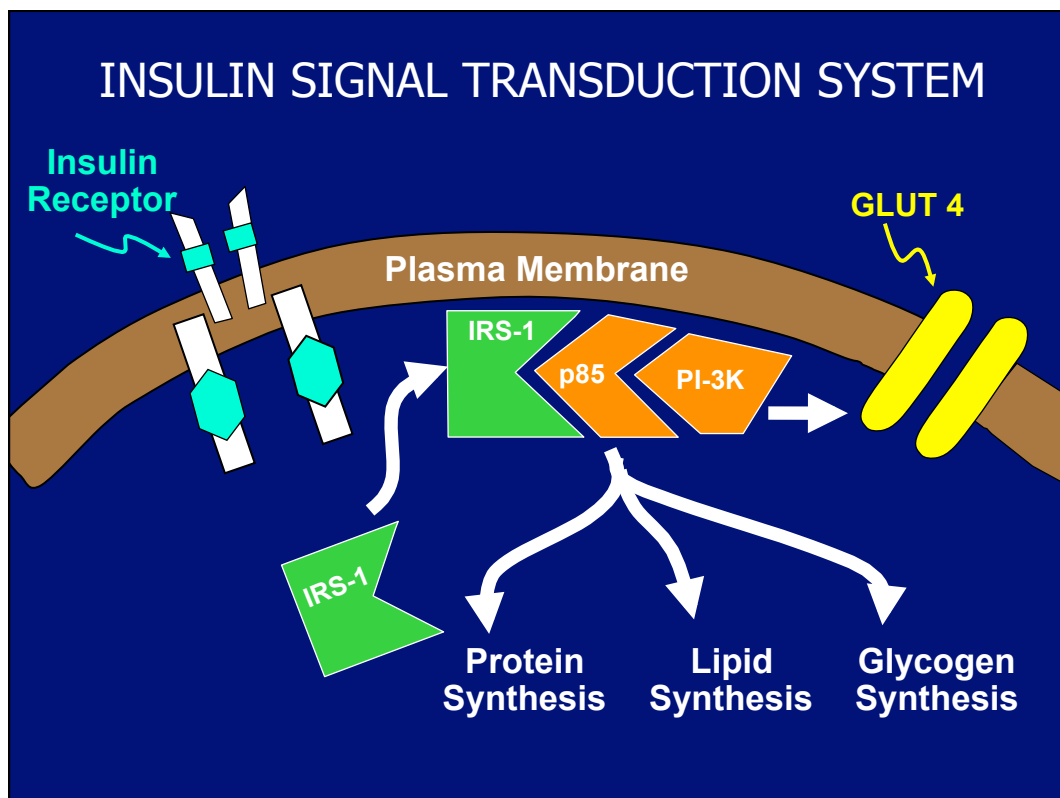
INSULINA

- ormone polipeptidico
- Prodotta dalle cellule β del pancreas
- Preproinsulina \longrightarrow proinsulina \longrightarrow insulina
 \longrightarrow peptide C
- Secrezione regolata da glucosio

SECREZIONE INSULINICA



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



DIABETE MELLITO TIPO 1 (DMT1)

- distruzione immunomediata delle cellule β associata generalmente a perdita completa della secrezione insulinica
- patologia cronica piú comune nell'infanzia
- $\frac{1}{4}$ dei casi è diagnosticato negli adulti
- 5-10% casi di diabete

DMT1 - EPIDEMIOLOGIA

Variazioni geografiche

- maggiore incidenza in Finlandia e Sardegna (37-45 per 100000 < 15 anni)
- in USA incidenza di 23.6 per 100000
- in Europa e Cina il rischio aumenta con l'aumentare della latitudine

DMT1- EPIDEMIOLOGIA

Genere e Età

- distribuzione bimodale : 4-6 anni e 10-14 anni
- nessuna differenza di genere (in europei > 14 anni è più frequente nei maschi)

DMT1 – FATTORI DI RISCHIO

Fattori genetici

Suscettibilità
-DR3 e DR4
-promoter
insulina

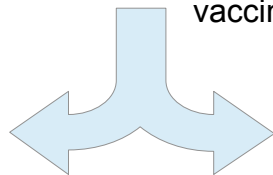
Protezione
DR15/DQ6

Fattori ambientali

- agenti infettivi (CMV, coxachievirus,
parotite e rosolia)

- agenti chimici (coloranti,conservanti,
inquinanti)

- alimentazione (proteine del latte
vaccino)



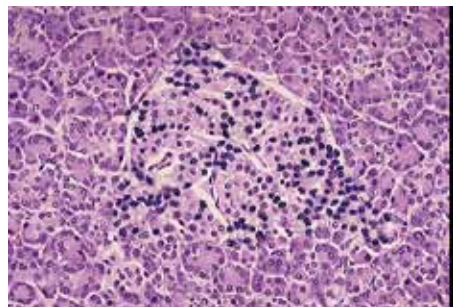
AUTOIMMUNITA'

DM 1 - PATOGENESI


Insulite autoimmune

ICA (islet cell autoantibodies) : GAD, insulina,
IA-2

- > 75 % DM 1
- 3-4 % parenti di primo grado



DM 1- CLINICA

- Poliuria
- Polidipsia
- Perdita di peso 
 - ipovolemia
 - catabolismo

DM 1 – CLINICA

Chetoacidosi diabetica :

deficit insulinico e aumento ormoni controregolatori



gluconeogenesi, glicogenolisi, lipolisi, rilascio amminoacidi



Iperglucagonemia induce sintesi corpi chetonici (chetoacidi)



acidosi

IPERGLICEMIA, CHETOSI, ACIDOSI METABOLICA

DMT1 - CLINICA

Chetoacidosi diabetica : clinica

- Vomito, dolore addominale, confusione mentale, disidratazione, ipotensione, tachicardia, alito acetoneo
- Eventi precipitanti : infezioni, insulina inadeguata, gravidanza, farmaci

DMT1- TERAPIA

TERAPIA INSULINICA



Insulina umana:

- ◆ Regolare
- ◆ Intermedia

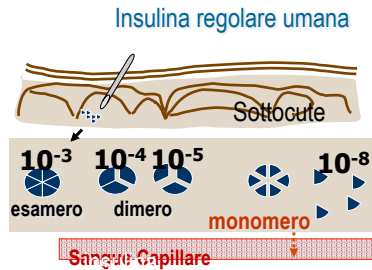
Analoghi :

- ◆ Rapidi
- ◆ Basali

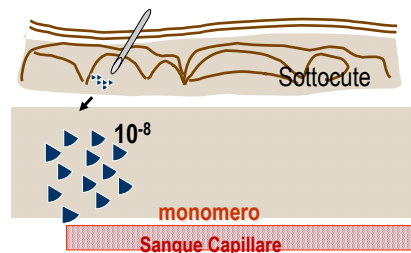
DMT1 – TERAPIA

INSULINA UMANA E ANALOGHI RAPIDI

L'insulina umana regolare polimerizza in forma di dimeri o esameri nel sito di iniezione. L'assorbimento deve avvenire in forma monomerica: la polimerizzazione determina il ritardo nell'inizio d'azione



Negli Analoghi, il cambio di posizione di uno o più aminoacidi rende le molecole di insulina elettricamente repulsive tra di loro, per cui rimangono anche nel sottocute, in forma monomerica e questo determina una maggior rapidità dell'assorbimento



Insuline disponibili ad azione rapida

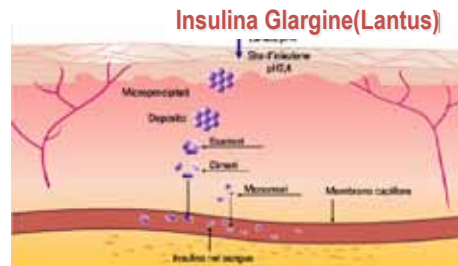
Tipo di azione	Nome	Inizio	Picco	Durata
Analogo Rapido	Aspart (Novorapid®) Glulisina (Apidra®) Lispro (Humalog®)	da 15 a 35'	1-3 h	3-5 h
Umana Regolare	Actrapid® Humulin R®	30'	2-3 h	5-8 h

Insuline disponibili per insulinizzazione basale

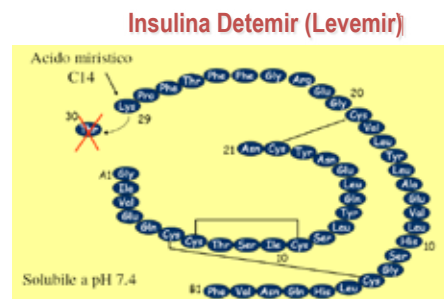
Tipo di azione	Nome	Inizio	Picco	Durata
Intermedia	NPH (Humulin N®)	2 h	4-6 h	8-14 h
Analogo basale	NPL (Humalog NPL®)	1 - 4 h	6 h	15 h
Analogo basale	Glargine (Lantus®)	2 - 4 h	-	24 h
Analogo basale	Detemir (Levemir®)	1 - 2 h	-	24 h (in funzione della dose)

DMT1 – TERAPIA ANALOGHI BASALI

Insulina Gargine al pH neutro (pH 7.4) del sottocute la molecola si aggrega in esameri e forma microprecipitati di cristalli composti da più esameri. I microprecipitati sono scarsamente solubili e rallentano la liberazione dei monomeri a livello dei capillari



Detemir legata 98% proteine plasmatiche Il legame con l'albumina non interferisce con la farmacocinetica di altri farmaci a concentrazioni terapeutiche



DMT1 – DIABETE BASAL BOLUS

Regola del 50 %

Quantita' : Unita' = 50% del Peso

Qualita' : 50 % di Analogo Basale

50 % di Analogo Rapido

10 % ~ a Colazione

20 % ~ a Pranzo

20 % ~ a Cena

Successive correzioni

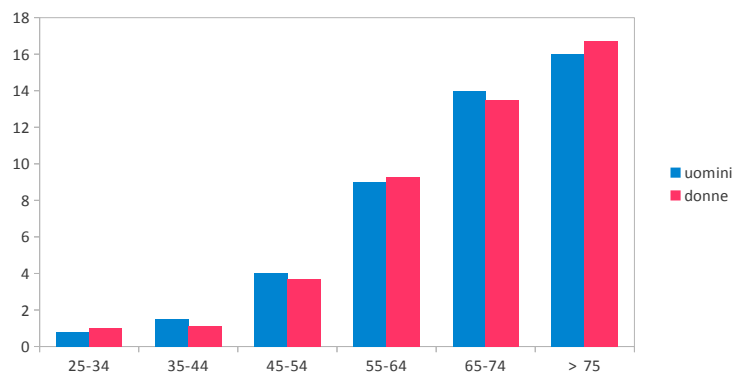
DIABETE MELLITO TIPO 2

- 90% di tutti i casi di diabete
- più frequente negli adulti (> 30 aa)



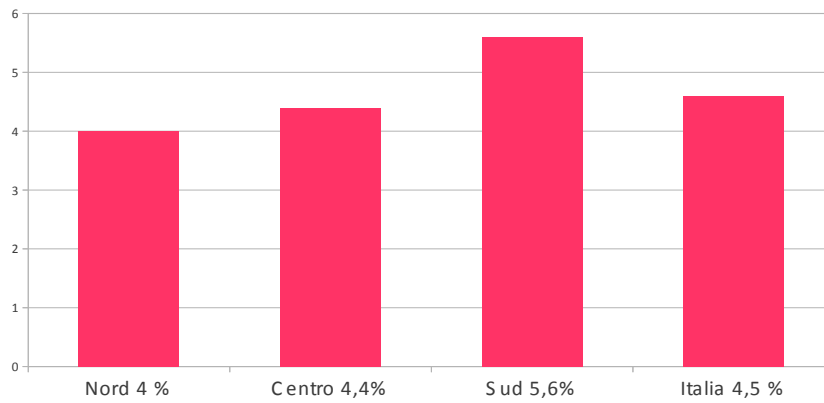
DMT2 – EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza (%) per classi di età



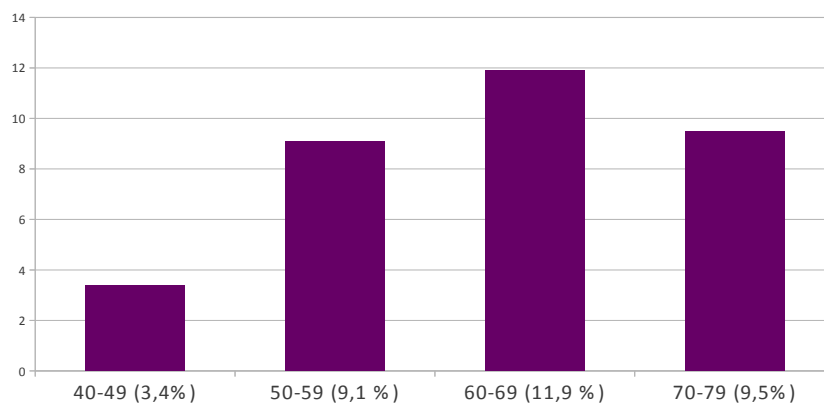
DMT2 – EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza per aree geografiche



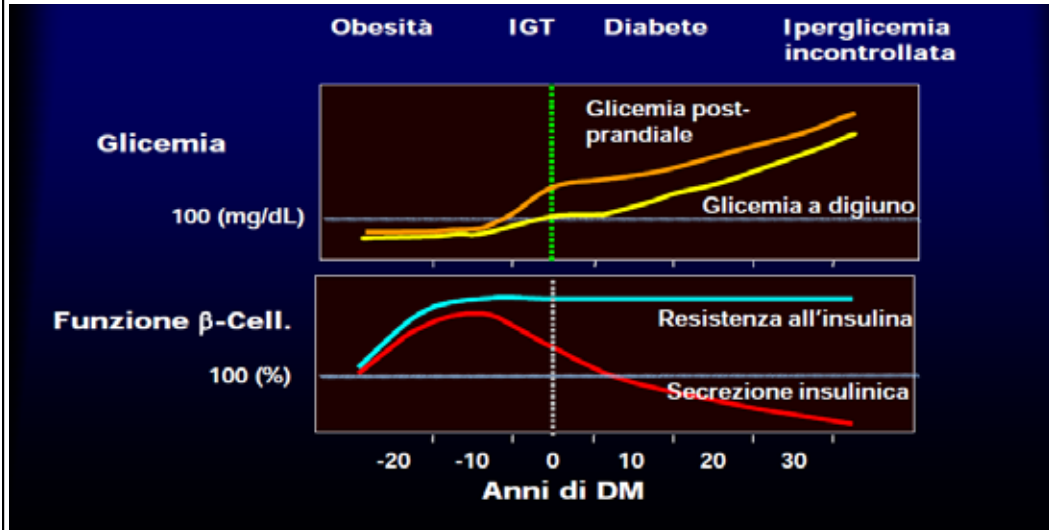
DMT2- EPIDEMIOLOGIA

Incidenza per età

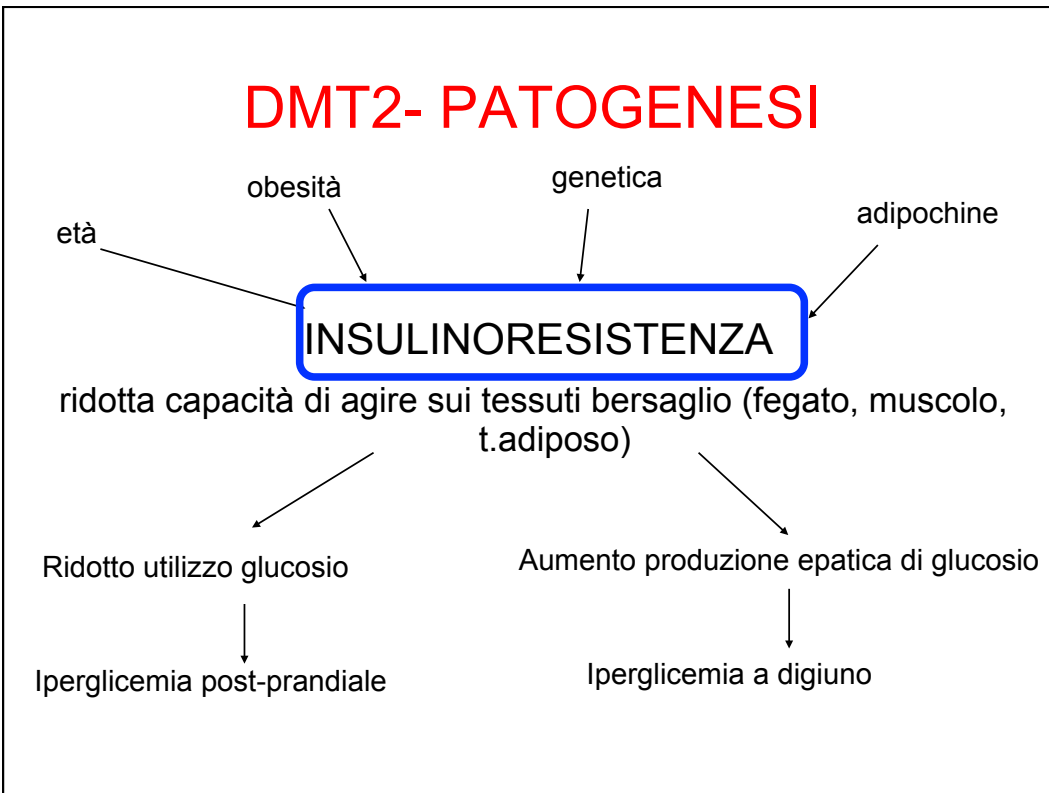


DMT2 - PATOGENESI

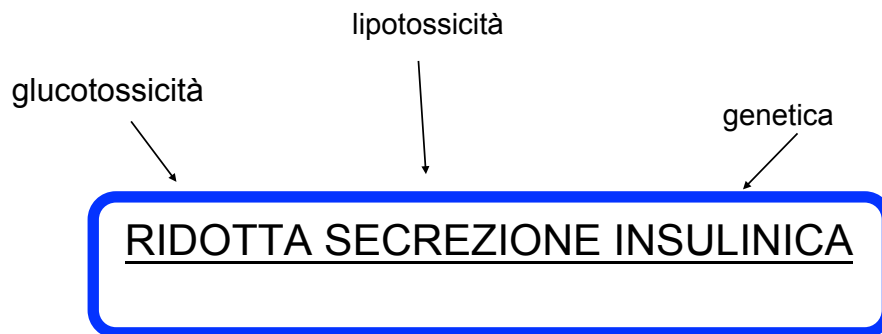
Combinazione di insulinoresistenza e deficit insulinico



DMT2- PATOGENESI

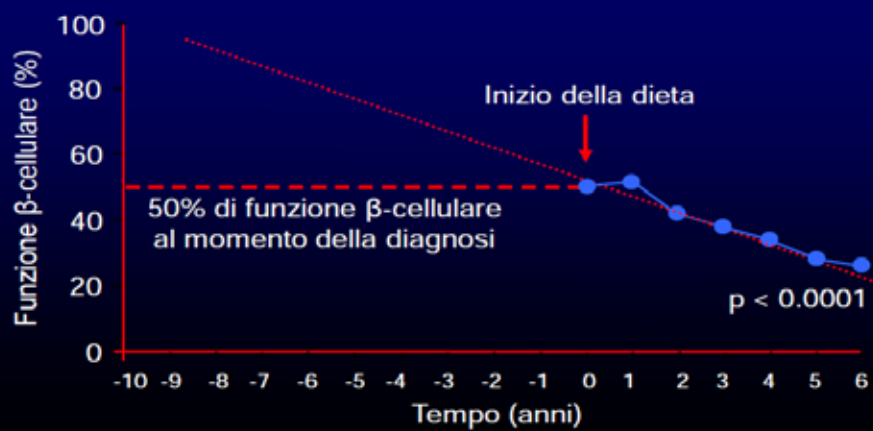


DM 2 - PATOGENESI



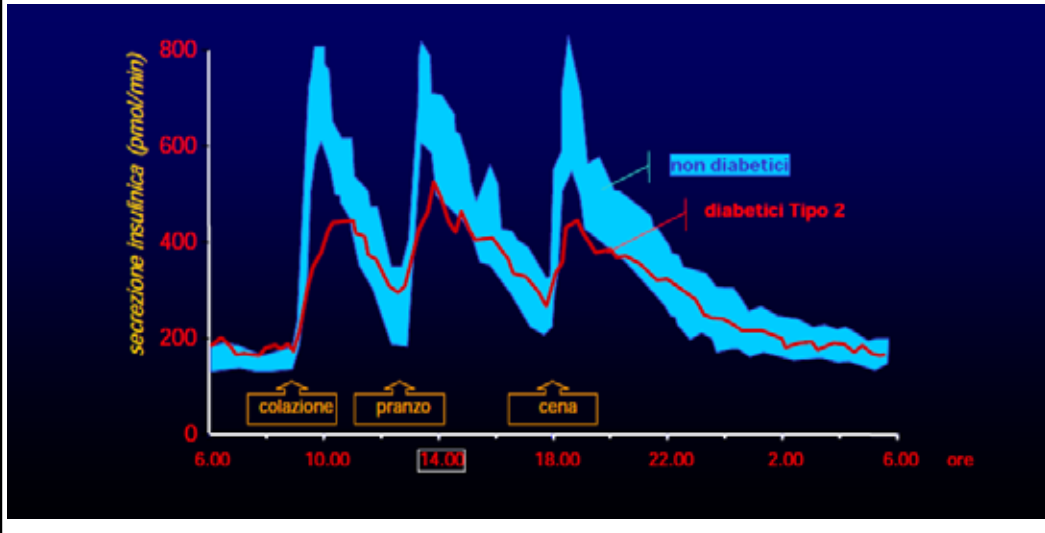
DM 2 - PATOGENESI

Declino funzione β cellulare



DM 2 - PATOGENESI

Deficit della fase precoce della secrezione insulinica



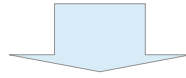
DM 2 – COMPLICANZE ACUTE

stato iperosmolare iperglicemico

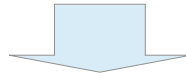
- Confusione mentale, letargia, coma
- Disidratazione e iperosmolarità

DM 2 – COMPLICANZE ACUTE

deficit relativo insulinico e disidratazione



aumento produzione epatica di glucosio



iperglicemia



diuresi osmotica e deplezione volume intravascolare




DMT2 – COPLICANZE CRONICHE

1. Prodotti terminali di glicosilazione avanzata (AGE)
2. Sorbitolo : aumentata osmolarità cellulare e composti reattivi dell'ossigeno
3. Diacilglicerolo \longrightarrow attiva PKC \longrightarrow altera espressione genica e enzimatica
4. Fruttosio-6-fosfato : aumento fattori di crescita

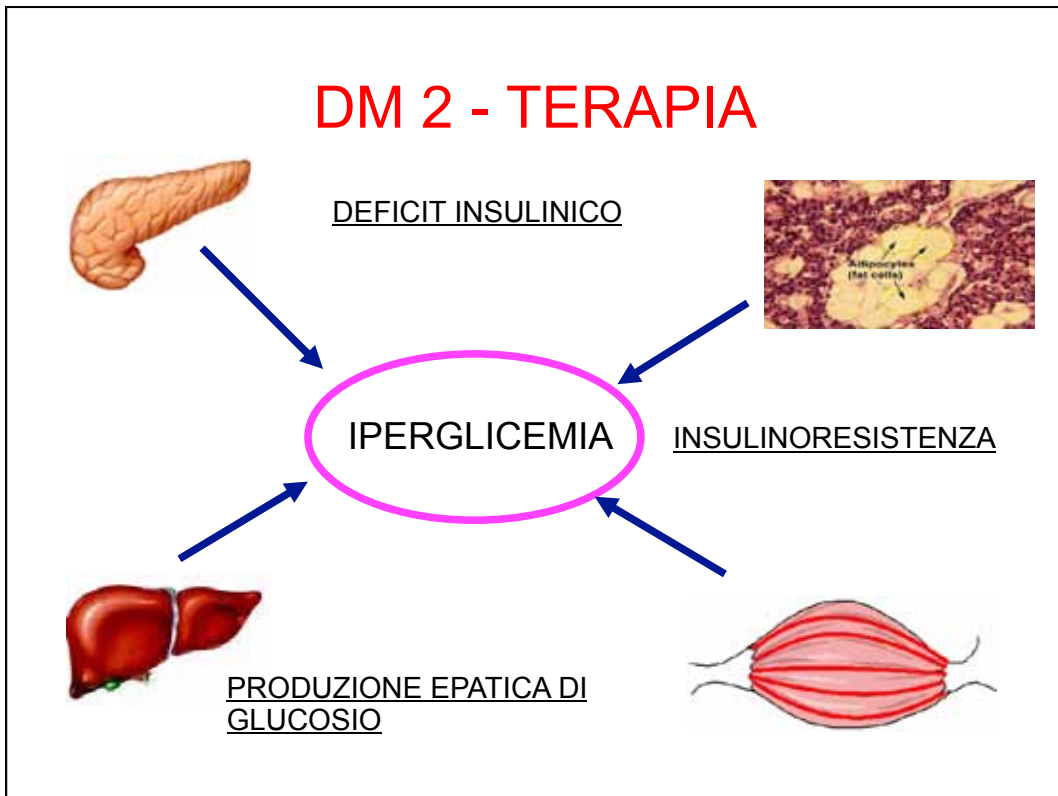
DM 2 – COMPLICANZE CRONICHE

- Nefropatia
- Retinopatia
- Patologie cardiovascolari
- Arteriopatia periferica
- Neuropatia periferica e autonoma
- Disfunzioni gastrointestinali
- Disfunzioni genitourinarie
- Infezioni

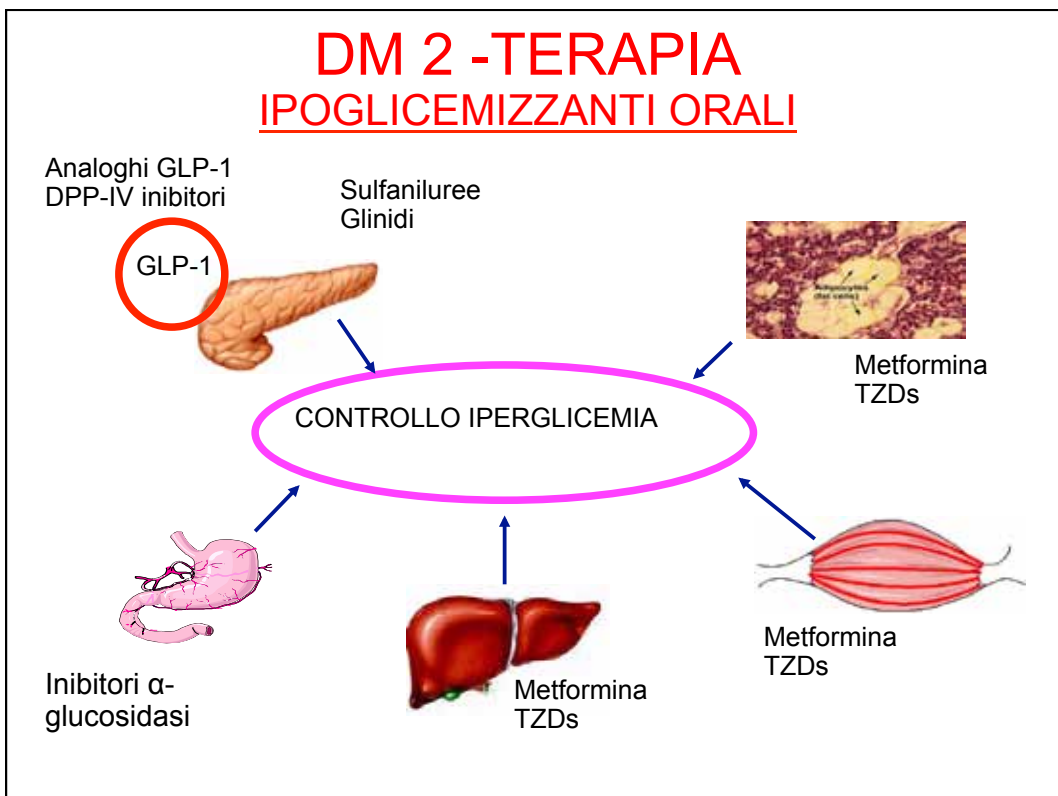
DM 2 -TERAPIA

- Calo di peso
 - Attività fisica
 - Dieta
- 
- Stile di vita*

DM 2 - TERAPIA



DM 2 - TERAPIA IPOGLICEMIZZANTI ORALI



DM 2 - TERAPIA

BIGUANIDI - METFORMINA

- Attiva AMPK modificando livello energetico di adipociti e epatociti
- Riducono produzione epatica di glucosio e migliorano sensibilità insulinica muscolare
- Maggiore effetto su glicemia a digiuno
- Effetti indesiderati : disturbi gastrointestinali, acidosi lattica
- Controindicazioni : insufficienza renale, scompenso cardiaco, utilizzo mdc
- Riduce complicanze macroangiopatiche e non aumenta il peso
- Non causa ipoglicemia

DM 2 - TERAPIA

SULFANILUREE- glimepiride, glipizide, gliclazide

- stimolano la secrezione insulinica dal pancreas, inibendo canali al K
- Effetti indesiderati : ipoglicemia, aumento ponderale
- Possibile azione tossica sulle cellule β
- Progressiva perdita di efficacia

GLINIDI – repaglinide

- Stimolano secrezione insulinica inibendo con i canali al K (ma agiscono su recettori diversi rispetto alla sulfaniluree)
- Effetti indesiderati : ipoglicemia, aumento ponderale
- Somministrabili anche se concomitante nefropatia

DM 2 - TERAPIA

TIAZOLIDINEDIONI – pioglitazone

Ligandi dei PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

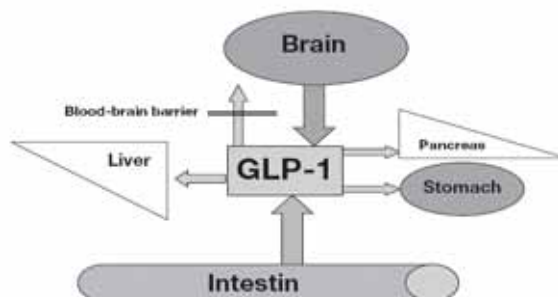
- Migliorano azione insulinica e la funzione β cellulare, ridistribuiscono il grasso corporeo favorendo l'accumulo sottocutaneo a scapito di quello viscerale
- Effetti indesiderati : aumento ponderale, ritenzione idrica, fratture ossee, rischio cardiovascolare
- Non danno ipoglicemia

INIBITORI α -GLUCOSIDASI – acarbosio

- Ritardano l'assorbimento del glucosio
- Agiscono sull'iperglicemia post-prandiale
- Effetti indesiderati : meteorismo

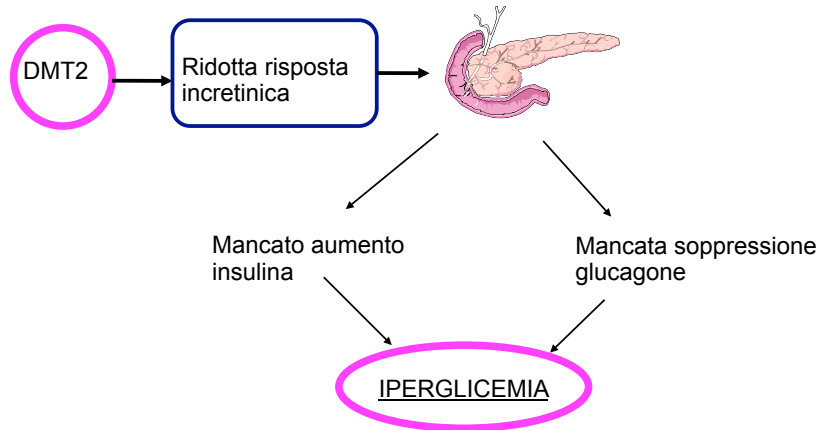
DM 2 – TERAPIA GLP-1

- Ormone prodotto dall'ileo distale in seguito al pasto e regola il metabolismo glucidico riducendo l'iperglicemia post-prandiale (effetto incretinico)
- Aumenta sintesi e secrezione insulinica
- Inibisce la secrezione di glucagone
- Rallenta lo svuotamento gastrico
- Riduce assunzione di cibo

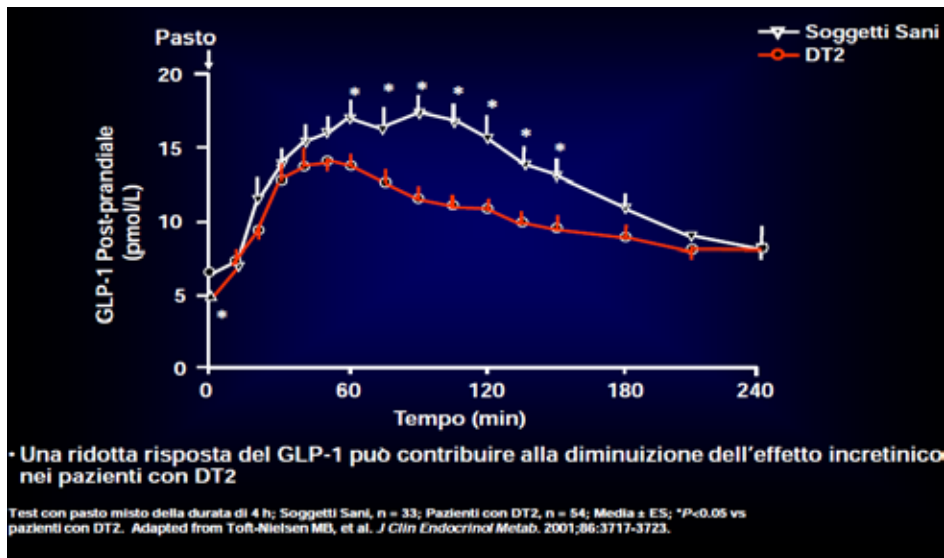


DMT2 – TERAPIA GLP-1

- I livelli di GLP-1 si innalzano rapidamente dopo l'assunzione di cibo
- Rapidamente inattivato dall'enzima DPP-IV
- Nel DM 2 : riduzione dell'effetto incretinico rispetto ai soggetti sani



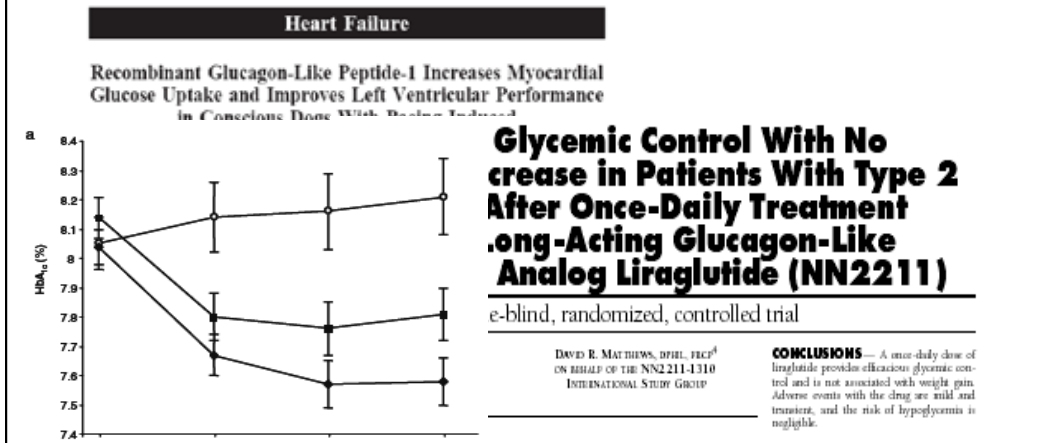
DMT2 – TERAPIA GLP-1



DMT2 - TERAPIA

ANALOGHI GLP-1 – liraglutide, exenatide
INIBITORI DPP-IV – sitagliptin

- Effetti protettivi sul sistema cardiovascolare



DMT2 - TERAPIA

- Monoterapia
- Terapia di associazione
- Terapia insulinica

CASO CLINICO

- A. L. 78 anni
- Ricoverato per edema piede sinistro, insorto da qualche giorno con dolore
- Anamnesi :
 - nega allergie, assume Ramipril 5 mg
 - ipertensione arteriosa, sovrappeso

CASO CLINICO

E.O. :

-buoni parametri vitali, TC 37,5 °C

-buon compenso emodinamico

-piede sinistro edematoso, cute eritematosa, calda al termotatto, soluzione di continuo alla base del IV dito con secrezione purulenta, dolente e dolorabile

CASO CLINICO

Esami di laboratorio :

- In urgenza all'ingresso : Glu 233 mg/dl, creatinina 1,4 mg / dl (0,5-1,3), PCR 214 mg/L (< 7,5), GB 18000 (4-11), Hb 15,6 gr/dl (14-18)

- Es. di routine, a digiuno : Glu 221 mg/dl, HbA1c 10,1% (4,3-5,9), acido urico 7,6 mg/dl (2-7), sodio 132 mEq/L (135-145), potassio 4,35 mEq/L(3,5-5), AST 31 U/L (5-40), ALT 31 U/L (5-40), colesterolo LDL 160 mg/dl, esame urine negativo

-Tampone lesione cutanea: positivo streptococcus agalactiae.

CASO CLINICO

Esame strumentali :

- Rx torace : assenza di addensamenti
- Eco addome: steatosi epatica
- Rx piede sinistro : assenza di osteomielite

CASO CLINICO

Inquadramento diagnostico-terapeutico :

DM tipo II di nuovo riscontro con flemmone IV
dito piede sinistro

- Insulinoterapia
- Terapia antibiotica secondo antibiogramma
- Valutazione chirurgica

CASO CLINICO

- Insulinoterapia secondo lo schema basal bolus
- Terapia antibiotica con piperacillina/tazobactam
- Sbrigliamento flemmone e amputazione IV dito

CASO CLINICO

Terapia in dimissione :

- Metformina 500 mg, 1 cp a pranzo e cena
- Ramipril 5 mg cp, 1 cp ore 8
- Acido acetilsalicilico 100 mg cp, 1 cp ore 13
- Simvastatina 10 mg cp, 1 cp ore 20

Esami programmati per valutazione danno d'organo:

- Ecocardiografia
- Ecocolordoppler TSA
- Fundus oculi

CASO CLINICO

- DMT2 misconosciuto
- Complicanze a carico degli arti inferiori : neuropatia sensitiva , motoria e autonoma, alterazione micro e macrocircolo
- Complicanze infettive : diminuita immunità e alterata vascolarizzazione