

DIABETE



Il diabete mellito è una delle malattie dismetaboliche ad andamento cronico più diffuse.

Dovuta alla

INCAPACITÀ DA PARTE DELL'ORGANISMO DI UTILIZZARE IL GLUCOSIO (ZUCCHERO)

necessario per tutte le funzioni vitali,
causando un aumento dei livelli dello stesso nel sangue (IPERGLICEMIA).

CAUSA:

incapacità, totale o parziale, dell'organismo di produrre insulina da parte del pancreas

oppure

ad un'alterata sensibilità dei tessuti all'ormone stesso

SINTOMI



- sete eccessiva (polidipsia)
- minzione eccessiva (poliuria)
- perdita di peso talora associata ad aumento dell'appetito
- affaticamento, stanchezza
- alterazioni della vista (visione sfuocata)
- glicemia alta
- zucchero e chetoni nelle urine
- propensione verso alcune infezioni (es. infezioni da funghi vaginali nelle donne anche nella prima infanzia)

CRITERI PER LA DIAGNOSI DEL DIABETE MELLITO E ALTERATA OMEOSTASI DEL GLUCOSIO

Positività al diabete mellito riscontrata tramite ognuno dei due test seguenti in giorni differenti:

Sintomi di diabete mellito* più casuale* concentrazione di zucchero nel plasma ≥ 200 mg per dL (11.1 mmol per L)

o

FPG ≥ 126 mg per dL (7.0 mmol per L)

o

2hrPPG ≥ 200 mg per dL (11.1 mmol per L) dopo un carico di 75 g di glucosio

Alterata omeostasi del glucosio

Alterata glicemia a digiuno: FPG da 110 a < 126 (6.1 a 7.0 mmol per L)

Alterata tolleranza del glucosio: 2hrPPG da 140 a < 200 (7.75 a < 11.1 mmol per L)

Normale

FPG < 110 mg per dL (6.1 mmol per L)

2hrPPG < 140 mg per dL (7.75 mmol per L)

•--Casuale è definita ogni ora del giorno senza riguardo alla distanza dall'ultimo pasto.

*--I sintomi includono poliuria, polidipsia o inspiegabile perdita di peso.

FPG=glicemia a digiuno (nessun apporto calorico nelle ultime 8 ore); 2hrPPG=glicemia due ore dopo il pasto.

FISIOPATOLOGIA



Difetto di insulina



Ridotta utilizzazione
glucosio

- Aumento mobilizzazione/utilizzazione grassi di deposito



aumentata sintesi colesterolo
corpi chetonici → **CHETOSI**

- Aumento Glicogenolisi



aumentata produzione glucosio epatico
e acido lattico → **ACIDOSI METABOLICA**

- Aumento Gluconeogenesi epatica



dimagrimento

Iperglicemia



glicosuria



poliuria osmotica



disidratazione

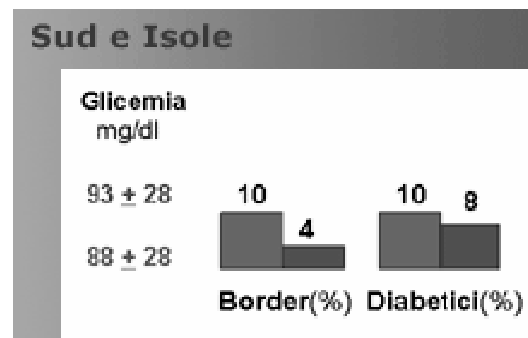
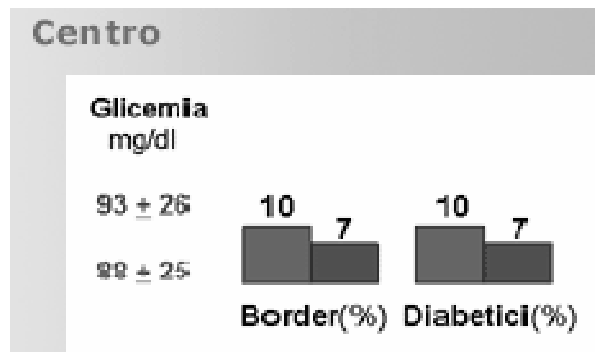
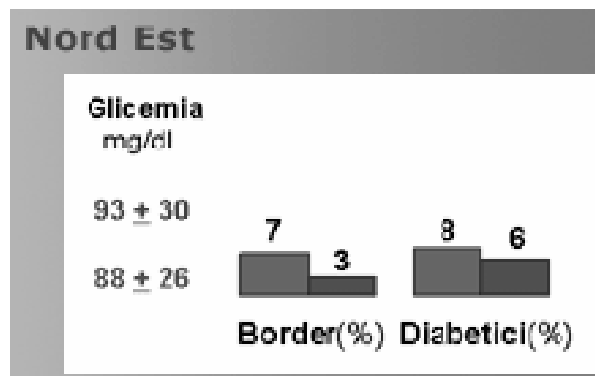
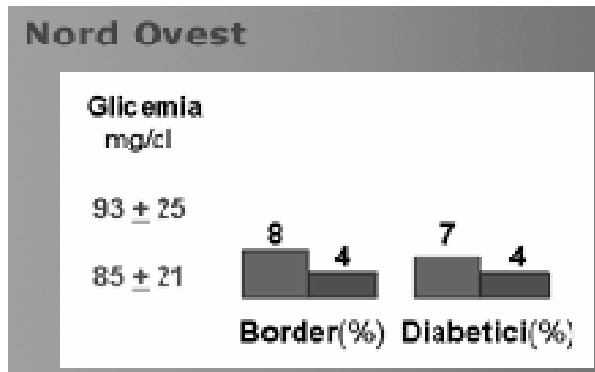


ipovolemia



polidipsia

Percentuali di familiarità per il diabete nelle diverse aree geografiche



 MASCHI
 FEMMINE

NELLA POPOLAZIONE ITALIANA



- ☞ Il 9% degli uomini e il 6% delle donne sono diabetici (glicemia superiore a 126 mg/dl)
- ☞ Il 9% degli uomini e il 5% delle donne sono in una condizione di rischio (glicemia fra 110 e 125 mg/dl).

Mortalità

- ☞ Il diabete rappresenta nei paesi industrializzati la 7° causa di morte
- ☞ La mortalità in generale è 2-3 volte più elevata che nella popolazione non diabetica
- ☞ La mortalità per cardiopatia ischemica è 2-3 volte maggiore rispetto ai non diabetici, mentre per ictus cerebrale lo è di 3-5 volte.
- ☞ La cardiopatia ischemica è responsabile del 75% dei decessi dei soggetti diabetici.

Morbosità

- ☞ *Seconda causa di uremia terminale*
- ☞ *Seconda causa di cecità nei paesi industrializzati*
- ☞ *Frequenza di ricovero ospedaliero doppia (tutte le età)*
- ☞ *Alti costi sociali*

I dati OMS prevedono:



un raddoppiamento della sua incidenza nei prossimi
venti anni
in relazione ai notevoli
cambiamenti nell'ambiente, nel comportamento e
nello stile di vita.

PREVISIONI:

il numero globale dei malati di diabete passerà:

- dagli attuali 150 milioni
- ai 220 milioni nel 2010
- ai 300 milioni nel 2025.

Aumento previsto del 45% nei Paesi sviluppati
e del 200% nei paesi in via di sviluppo.

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DEL DIABETE MELLITO

• **Diabete mellito tipo 1**: la distruzione delle beta cellule normalmente conduce all'assoluta insulino deficienza)

- Immunomediato
- Idiopatico



• **Diabete mellito tipo 2**

può variare da:

- insulino resistenza predominante con relativa insulino deficienza
- a difetti predominanti secretori con insulino resistenza

• **Diabete mellito gestazionale**: esordio o diagnosi di intolleranza di glucosio in gravidanza)

• **Ridotta tolleranza al glucosio**

• **Altri tipi specifici** →

- Patologie pancreatiche
- patologie ormonali
- somministrazione farmaci/sost. chimiche
- anomalie insulina o recettori
- alcune sindromi genetiche

DIABETE TIPO I



Danno irreversibile delle isole pancreatiche (β pancreatiche)



Drastica riduzione numerica



Carenza/assenza insulinica → necessità di apporto esterno

- Esordio brusco
- Tendenza alla chetosi
- Esordio giovanile (ma possibile a qualsiasi età)
- Esordio già in fase preclinica con frequente riscontro di Anticorpi anti-insule
- Associazione con particolari tipi HLA

EZIOPATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO



Infezioni virali

(V. rosolia, V. parotite, v. influenzali, v. morbillo, v. coxackie b5)



- Danno diretto alle cellule
- Danno indiretto: innesco fenomeno AUTOIMMUNE (Ac anti-insule)

Probabilmente l'infezione agisce come fattore precipitante un danno cellulare altrimenti indotto, in **SOGGETTI GENETICAMENTE PREDISPOSTI**.

Esordio nei mesi autunnali-invernali (post infezione)
età di massima incidenza (5-6 anni, 12-15 anni)
soprattutto popolazione nord e cittadina

PATTERN GENETICO



Rischio relativo di IDDM in persone con determinati antigeni HLA

HLA	DIABETICI + HLA %	NON DIABETICI + HLA %	R.R.
B8	19-60	2-29	2.56
B15	4-50	2-26	2.05
B18	5-59	5-50	1.69
B7	3-29	3-32	0.54
DR2	3.3	4-25	0.1
DR3	53.8	8-28	2.9
DR4	72.0	3-32	5.4

I fattori esterni interagiscono con la predisposizione genetica per dare inizio ad una serie di fenomeni complessi che verosimilmente coinvolgono la risposta immunitaria e che esitano nella morte della β -cellula

*sembra che il genotipo HLA-DR2 protegga dal diabete



- condizioni immunologiche e genetiche
- esposizione agli stessi fattori di rischio ambientali

Il diabete è 10-20 volte più frequente in fratelli di diabetici, rispetto alla popolazione generale.

Possiamo identificare in fase preclinica questa popolazione a rischio?

Es. con una ricerca dei markers immunologici e genetici

(Ac. Anti insula, ac. anti insulina, linfocita T attivato, HLA DR3 e/o HLA DR4)

Possiamo attuare quindi una terapia (immunosoppressori.....) in modo da bloccare il danno cellulare?

Marcatori immunologici

(Dati ottenuti nei parenti di 1° grado di diabetici di tipo 1)

- anticorpi Anti Isole Pancreatiche (ICA) ad alto titolo (>20 JDF unità) configurano un 40-60% di rischio di diabete tipo 1 nei successivi 5-7 anni.
- anticorpi anti-insulina (IAA) ad alto titolo configurano un ulteriore aumento del rischio
- anticorpi dell'acido glutammico decarbossilasico (65 KD GAD isoform) in aggiunta agli ICA e IAA configurano un ulteriore aumento del rischio.

Marcatori genetici

Alcuni alleli HLA DRE DQ, in modo particolare quando sono uguali a quelli di un membro della famiglia con diabete, indicano un aumento del rischio.

Esempi di alleli genetici che conferiscono un aumento del rischio

HLA DR3 - DQA1*0501 - DQB1*0201

HLA DR4 - DQA1*0301 - DQB1*0302

Esempi di alleli genetici che conferiscono una diminuzione del rischio

HLA DR2 - DQA1*0102 - DQB1*0602

PREVALENZA



Progressivo aumento per:

- scoperta terapia insulinica
- drastica riduzione dei decessi per complicanze (es. coma diabetico)

Diabete ben compensato

- riduzione delle complicanze
- riduzione della mortalità

Scoperta degli antibiotici

- riduzione delle complicanze infettive



PREVALENZA IN DIVERSE NAZIONI

diabete tipo I

Nazione	Età	Prevalenza	Incidenza
USA	0-16	1.3	12.4
Francia	0-19	0.3	3.7
Italia	0-13	0.26	19.2
Finlandia	0-19	2.6	27.9
Giappone	0-18	0.06	0.8
GB	16	1.4	7.7
Israele	2-16	0.16	-

INCIDENZA

Sesso

generalmente $F > M$

Nelle aree a più bassa incidenza $\rightarrow M/F < 1$

Nelle aree a più alta incidenza \rightarrow lieve eccesso di M colpiti

Lombardia (età 0-14): $M=13.1/100000$

$F=11.3/100000$

$M/F=1.16$

Veneto (età 0-18): $M=13.3/100000$

$F=8.9/100000$

$M/F=1.46$

Età

raro nei primi mesi di vita

aumenta dai 9 mesi

picco tra 10 e 14 anni (max incidenza 5-20 anni)

Stagionalità

Due picchi in inverno e estate-inizio autunno
Accentuata in alcune fasce di età: 0-6 anni USA
14-15 anni GB

Variazioni geografiche

Prevalenza e incidenza maggiori nelle aree
settentrionali e urbane
(infezioni virali, densità di popolazione, ambienti confinati)

Razza

Prevalenza e incidenza più basse;
nelle popolazioni Asiatiche (vs. le caucasiche)
nelle popolazioni di colore (vs. popolazioni bianche)

Terapia

50-70% dei casi con insorgenza entro 20 anni richiede
terapia insulinica continuativa

Familiarità

figlio di diabetici rischia 4-14 volte più della popolazione generale di diventare diabetico

in particolare il rischio è 30 volte più alto se il padre è diabetico e 7 volte più alto se la madre è diabetica

Allattamento

Ruolo protettivo diretto o indiretto?

Se protratto oltre il terzo mese eviterebbe contatto con eventuali sostanze sensibilizzanti del latte vaccino



evita innesco fenomeni autoimmunitari che portano alla distruzione delle cellule β

DIABETE TIPO II

(insulinoindipendente DMNID)



90% di tutti i casi di diabete

Con obesità: 60-90% dei casi

Insulinemia aumentata, normale o ridotta

Non tende alla chetosi in condizioni di vita normale

Esordio prevalentemente dopo i 40 anni, ma possibile in tutte le età

Terapia insulinica in genere non necessaria

Frequente trasmissione ereditaria, autosomica dominante (familiarità)

QUADRO CLINICO

DIABETE TIPO II

- Variabile
- Sintomatologia più sfumata
- Spesso asintomatico per lungo tempo, talvolta esordio rilevabile da segni-sintomi o complicanze
- Per ogni diabetico accertato ce ne sono 2-3 non noti
(50% diagnosticati - 50% non diagnosticati)
- Apparente benessere psicofisico, ma spesso soggetti pletorici, vivaci e iperattivi, forti mangiatori e bevitori, con volto acceso (rubeosi diabetica).

PREVALENZA

DIABETE TIPO II

PREVALENZA PERCENTUALE DEL DIABETE TIPO II IN VARIE POPOLAZIONI

<u>POPOLAZIONE</u>	<u>PREVALENZA (%)</u>
USA tutta la popolazione	7
USA solo i caucasici	3
USA indiani Pima	40
USA ispano-americani	25
Argentina	2,5
Cile	0,5
India urbana	1,5
India agricola	0,1
Papuasias	0,1
Micronesia (Nauru)	35
Israele	15
Malta	8
Svezia	3
Italia	3

Incidenza



Aumenta con l'età: <30 anni 5-30 casi/100000 anno
320 nuovi casi/100000 anno (età>20 anni, razza bianca)

In genere $M > F$, ma la differenza si riduce con l'età
(c'è anche una variabilità geografica)

Etnia e distribuzione geografica analoga alla prevalenza

Prevalenza

Variabile in base a: predisposizione genetica
fattori ambientali (stile di vita occidentale)

Aumenta nel tempo per:
terapia

prolungamento della vita media

accesso ai servizi sanitari

cambiamento criteri di diagnosi

aumento sensibilità test diagnostici

E' più elevata in città rispetto alla campagna

Italia→2.5 % popolazione generale e 7% >45 anni

Europa → 3% ca.

USA→6.5% ca.

tribù indiane d'America→35%

Polinesiani Isola di Nuru→35% causa occidentalizzazione
(inizialmente 0.6%)

Mortalità

- Mortalità *in aumento* per aumento dell'incidenza della patologia
- *Varia nei diversi paesi*; sicuramente *sottostimata* perché non menzionata nei certificati di morte
- *Maggiore causa di morte* oggi per complicanze cardiovascolari (in passato per coma diabetico)
- *Maggiore mortalità nelle donne*
- *Maggiore mortalità per età >45 anni*, in aumento con l'aumentare dell'età sia nei maschi che nelle femmine
- In Italia sono *17000 morti* all'anno con tasso grezzo di mortalità pari a *35/100000 abitanti*

Eziopatogenesi

FATTORI GENETICI
Eziologia multifattoriale



Familiarità: 40% dei pazienti con DMNID
(ipotesi più accreditata trasmissione autosomica dominante)



Corredo genetico + Abitudini di vita/fattori ambientali

trasmissione verticale per almeno tre generazioni

Eziopatogenesi

Alterata risposta delle β cellule al glucosio
per alterata sensibilità del glucorecettore

Insulino-resistenza periferica

Cause: insulina anomala (deficit preresettoriale)
alterazione quali-quantitativa recettori periferici



difetto dei processi metabolici conseguenti al legame
insulina-recettore

Fattori e indici di rischio

1. ETA' e SESSO *

Raro < 30 anni

La prevalenza aumenta con l'età:

- ♣ per miglior accesso servizi sanitari
- ♣ migliore diagnosi
- ♣ maggiore sopravvivenza per terapia
- ♣ aumento della vita media popolazione

Inoltre nell'anziano si hanno:

- ♣ modificazioni metabolismo glucidico
- ♣ riduzione massa magra
- ♣ inattività fisica
- ♣ alterazione secrezione insulina
- ♣ resistenza periferica insulina
- ♣ dieta povera

Tasso di prevalenza > tasso di mortalità

Inizialmente M > F poi con l'età il rapporto si inverte.

2. Aborti ripetuti *

3. Parto di feto macrosomico* > 4,7 Kg

4. Pluriarità *

5. Familiarità *

6. Gruppi etnici * •

la prevalenza aumenta con l'inurbamento, il cambio della alimentazione e le modificazioni dello stile di vita.

7.Obesità •

Nel NIDDM 80% sono obesi

Gli obesi sviluppano nel 9-90% casi DMNID o IGT

L'aumento di peso aumenta l'associazione con il DMNID

Rischio è proporzionale all'entità dell'obesità e alla sua durata

L'obesità agisce in sinergia con la familiarità

L'obesità comporta: una riduzione recettori nei ts. periferici

Aumento insulinemia basale

Riduzione trasporto endocellulare glucosio

Dopo OGTT la cinetica della secrezione di insulina è alterata

8. Alimentazione •

Proteine → ridurre il consumo

Eccesso alimentare → obesità → ridotta tolleranza glucosio

Carboidrati → meglio complessi che semplici (migliore utilizzazione del glucosio)

Fibre vegetali → ritardano l'assorbimento di glucosio → riduzione picco glicemico

Lipidi → obesità/ipertensione

9. Attività fisica •

Ridotta attività fisica → obesità

Buona attività fisica → riduzione di peso, minore senso di fame

Il passaggio da lavoro attivo a lavoro sedentario è collegato ad una maggiore incidenza di NIDDM

10. livello socio-economico e scolarità •

Maggiore conoscenza dei fattori di rischio (alimentazione, peso corporeo...)



minore incidenza del DMNID

11. Stress psico-fisici •

Traumi, infezioni, interventi chirurgici...comportano alterazioni ormonali →modificazioni metabolismo glucidico e modificazione della secrezione e dell'azione dell'insulina

12. Terapia farmacologica •

Diuretici, corticosteroidi...

13. Malattie sistema endocrino •

Acromegalia, cushing...

Prevenzione del diabete

IL DIABETE determina:
elevata mortalità e morbosità,
diminuita qualità della vita,
invalidità psicologica e fisica
costi sociali elevati

Strategia a breve termine

migliorare l'accesso e la disponibilità strutture sanitarie
controlli della glicemia (specie soggetti a rischio)
educazione sanitaria degli ammalati

Strategia a lungo termine

educazione sanitaria per modificare stile di vita e ridurre i
fattori di rischio

Prevenzione del diabete I

Prevenzione Primaria

Familiarità: markers sierologici e genetici predittivi
Vaccinoprofilassi (MPR, Influenza...)
Pianificazione dei controlli clinico-strumentali

Prevenzione secondaria

Sempre su soggetti ad altro rischio:
Ricerca Ac. Anti-insulina
Alterazione immunità cellulare
Progressiva riduzione secrezione insulina
Insulite linfocitaria+ aree di rigenerazione insulae
Terapia immunosoppressiva?
Evitare fattori scatenanti (abitudini di vita)
Insulina per momenti critici

Prevenzione terziaria

terapia insulinica e trapianto di pancreas

Prevenzione del diabete II

Prevenzione Primaria

Storia familiare: particolare attenzione agli stili di vita
Per tutti: obesità, alimentazione, attività fisica,
Stress, IGT,
Educazione sanitaria: mass media e MMG

Prevenzione secondaria

Campagna per diagnosi precoce in adulti a rischio
Diagnosi precoce e prevenzione complicanze
Modificazioni dello stile di vita

Una buona salute, forma o condizione fisica è garantita da uno stile di vita sano piuttosto che da una eredità genetica.

Pochi, ma importanti sono i fattori che contribuiscono ad un buon invecchiamento, tra questi il movimento fisico.

Una regolare attività fisica previene patologie croniche, come:

diabete di 2 tipo
disturbi cardiocircolatori
obesità

protegge da condizioni disabilitanti tipo:

osteoporosi
Artrite

riduce o elimina fattori di rischio come:

pressione alta
colesterolo alto

Alcuni studi dimostrano che persone fisicamente attive hanno una aspettanza di vita superiore ai sedentari in media di circa 6 anni.

Altri studi documentano che l'esecuzione di un'intensa attività sportiva è molto efficace nel ridurre la sintomatologia depressiva, rallenta, inoltre, il declino fisico e cognitivo che talvolta caratterizza l'invecchiamento e garantisce un buon riposo notturno.

In un altro studio chiamato "Colorado on the move", invece, si è raggiunto l'obiettivo di migliorare la salute e la qualità della vita dei partecipanti semplicemente aggiungendo alla normale attività quotidiana 2000 passi in più.

Non è necessario, quindi, diventare degli atleti per beneficiare degli effetti sopradescritti, al contrario sono sufficienti 30 minuti di cammino svelto se non tutti i giorni almeno nel fine settimana per ottenere risultati salutari a tutte le età.