

IL DIABETE

Fisiopatologia

Dr. Cristiano Fava
Università di Verona - AA 2012-2013
Corso di Laurea in Tecniche di laboratorio
biomedico
Ottobre 2012

1

cos'è il DIABETE

definizione

Alterazione del metabolismo *GLUCIDICO* che conduce a

IPERGLICEMIA

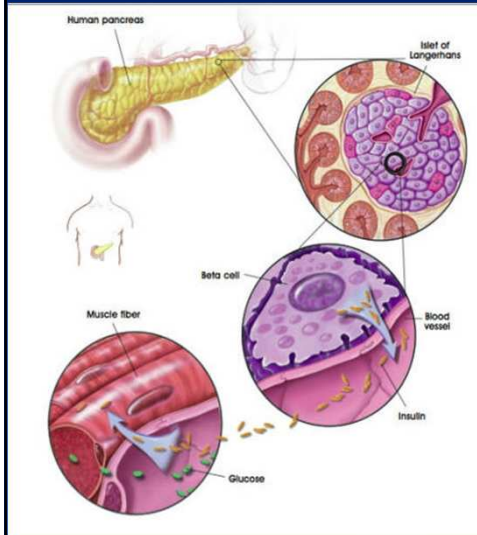
e solitamente alla comparsa di *GLUCOSIO* nelle urine
(superamento della capacità di trasporto massimo a
livello del tubulo renale)

GLICOSURIA

diabete = da $\delta\iota\alpha\text{-}\beta\alpha\iota\nu\omicron$ = "passo attraverso"

2

Insulina e glucagone



L'insulina è un ormone secreto dal Pancreas (β -cellule) che favorisce l'ingresso del glucosio nelle cellule e blocca la produzione epatica di glucosio. Viene secreta soprattutto nel periodo post-prandiale.

→ **IPOGLICEMIA**

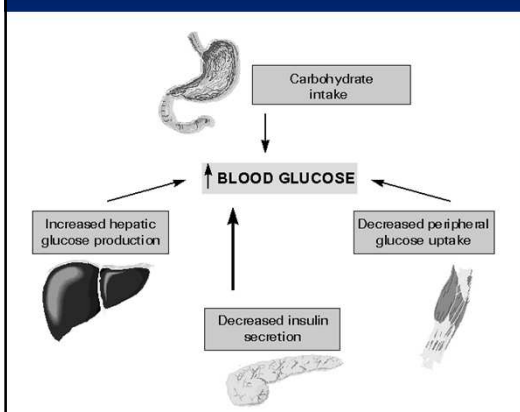
Il glucagone è un ormone secreto dal Pancreas (α -cellule) che esercita funzioni opposte rispetto all'insulina: favorisce l'uscita del glucosio dalle cellule ed incrementa la produzione epatica di glucosio.

→ **IPERGLICEMIA**

Oltre al glucagone altri ormoni "controregolatori" sono: Catecolamine (adrenalina, noradrenalina), cortisolo e GH.

3

Fisiopatologia del diabete mellito



Normalmente dopo l'ingestione di cibo, viene secreta insulina per fare in modo che il glucosio entri nelle cellule e possa essere utilizzato da esse.

Il diabete mellito si manifesta Quando (1) **la produzione di insulina non è più sufficiente** (diabete mellito **tipo I**) (2) quando i tessuti periferici oppongono "**resistenza**" (diabete mellito **tipo II**) alla sua azione.

Questo crea uno stato di cronica **IPERGLICEMIA**

4

Classificazione

- Diabete tipo 1: caratterizzato da distruzione di β -cellule, su base autoimmune o idiopatica, che conduce a deficit assoluto di insulina
- Diabete tipo 2 caratterizzato da un difetto di secrezione insulinica, che può peggiorare nel tempo, si instaura su preesistente insulino-resistenza → deficit relativo di insulina

5

Classificazione

- Altri tipi di diabete dovuti a cause note (m. del pancreas esocrino, difetti genetici delle β -cellule o dell'azione dell'insulina) o indotto da farmaci o sostanze chimiche (farmaci per AIDS, steroide, dopo trapianto)
- Diabete gestazionale = insorge durante la gravidanza e termina con essa

6

DIABETICI... si diventa o si nasce ?

DIABETE MELLITO tipo 1 :

- circa il 10 % dei diabetici - prevalentemente giovani
- 10 casi / 100.000 / anno (Sardegna : 37 / 100.000 / a.)
- INSULINOPRIVO (mancata secrezione di INSULINA)

IMMUNO-MEDIATO



Ac anti-insule
Ac anti-insulina

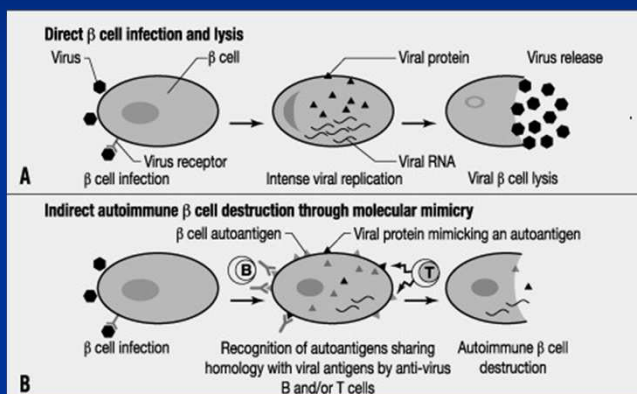
IDIOPATICO (1B)



non evidenza di Ac

7

Fisiopatologia diabete tipo I



TEORIE PIÙ ACCREDITATE

A) Distruzione diretta delle cellule pancreatiche β da parte di un virus

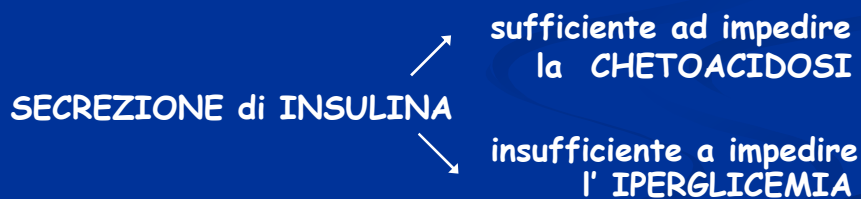
B) Distruzione da parte di autoanticorpi che "scambiando" alcuni antigeni cellulari per un ospite estraneo le aggrediscono e distruggono.

8

... si diventa

DIABETE MELLITO tipo 2 :

- circa il 90 % dei diabetici - prevalentemente adulti
- prevalenza del 4 % nei soggetti tra 50 e 60 anni
- prevalenza del 8 - 10 % nei soggetti tra 70 e 75 anni
- caratterizzato da :



9

DIABETE MELLITO tipo 2 [non insulino-dipendente (NIDDM)]

RESISTENZA dei tessuti all'azione dell'INSULINA

(tipica dell'anziano anche in assenza di malattia diabetica)

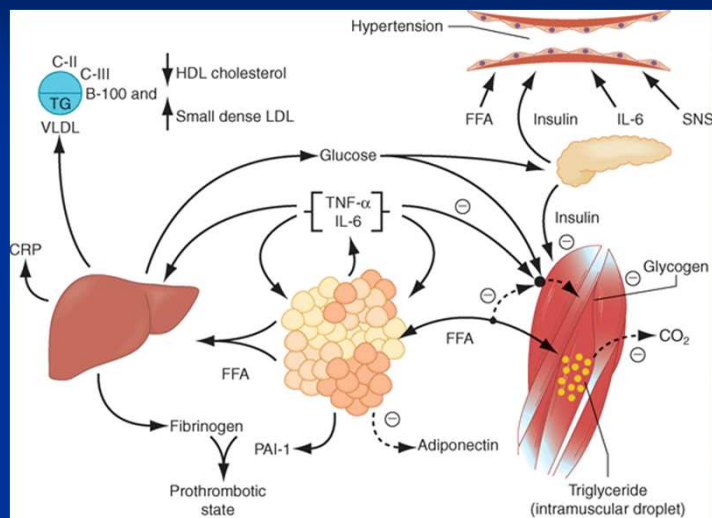
- favorita almeno in parte da **fattori genetici** (non completamente identificati)
- Insieme a fattori che aumentano l'insulino-resistenza :

ETA' - VITA SEDENTARIA - OBESITA' VISCERALE

- in una piccola % : incapacità delle insule a rispondere allo stimolo iperglicemico

10

FISIOPATOLOGIA DELLA SINDROME METABOLICA



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

11

Prevalenza

- Diabete in Italia ha una prevalenza di 4,9-5,4%
- I pazienti con Diabete di tipo 1 sono il 3-6% di tutti i casi di diabete

12

Prevalenza

- Diabetici: 5-10% diagnosticati come tipo 2 hanno una forma autoimmune a lenta evoluzione verso insulino-dipendenza
- Sono definiti LADA (Latent autoimmune diabetes in adult)

13

POLIDIPSIA e POLIURIA

IPERGLICEMIA
($> 180 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$)

osmolarità
plasmatica

superamento T_m
tubulo renale

centro della
SETE

EMOCONCENTRAZIONE
IPOVOLEMIA

POLIURIA

POLIDIPSIA

diuresi osmotica
enuresi notturna

14

SINTOMI d' ESORDIO

DIABETE tipo 1 DIABETE tipo 2

POLIURIA e POLIDIPSIA	++	+
DEBOLEZZA e STANCHEZZA	++	+
POLIFAGIA e CALO di PESO	++	-
ALTERAZIONI del VISUS	+	++
VULVOVAGINITI o PRURITO	+	++
NEUROPATIA PERIFERICA	+	++
ENURESI NOTTURNA	++	-
SPESSO ASINTOMATICO	-	++

15

Meccanismi coinvolti nella genesi dei SINTOMI

↓ **DISPONIBILITA' di GLUCOSIO** → ↓ **PRODUZIONE di ENERGIA**

CATABOLISMO PROTEINE MUSCOLARI
debolezza - affaticamento - calo ponderale

GLICAZIONE PROTEINE DI MEMBRANA
alterazioni della funzione cellulare - neurotossicità
alterazione permeabilità vascolare
attivazione processi proliferativi - neoangiogenesi
facilitazione processi infettivi

RETINOPATIA

NEUROPATIA

INFEZIONI

16

Diagnosi

In assenza di sintomi tipici (poliuria, polidipsia e calo ponderale) la diagnosi si effettua con:

- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl
- Hb 1Ac $\geq 6.5\%$
- \geq a 200 mg/dl, 2 ore dopo OGTT di 75 g di glucosio

Va confermato almeno 2 volte

- In presenza di sintomi tipici basta un unico riscontro di glicemia ≥ 200 mg/dl

17

Alterazioni glicemia non diagnostiche per diabete

- Alterata glicemia a digiuno (impaired fasting glucose IFG): 100-125 mg/dl
- Ridotta tolleranza al glucosio (impaired glucose tolerance IGT): glicemia a 2 ore da OGTT >140 ed < 200 mg/dl.

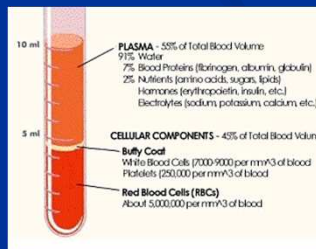
18

Determinazione della glicemia: quale matrice biologica utilizzare?



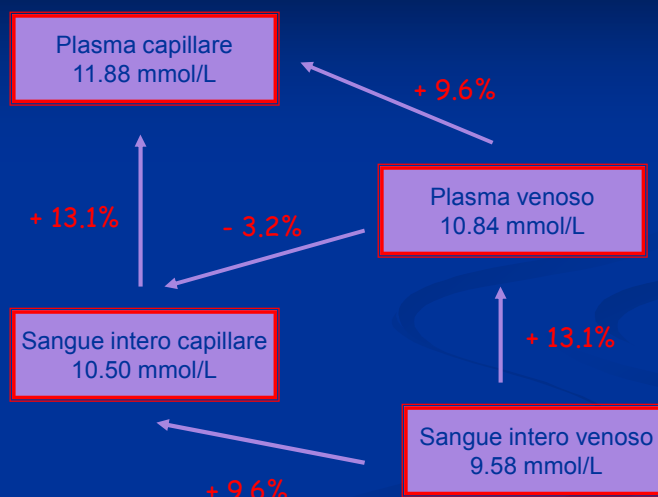
➡ Plasma!!

- La molalità del glucosio (quantità di glucosio per unità di massa d'acqua) è costante.
- Quello che cambia è la quantità di acqua: la **quantità di acqua nel plasma è più bassa dell'11%** rispetto al sangue intero.
- La concentrazione di glucosio nel plasma è 11% maggiore rispetto al sangue intero.



19

Diversità in percentuale della concentrazioni di glucosio in diverse matrici



20

Raccomandazioni

- Misurazione glicemia su plasma venoso, non su glucometer (per fare la diagnosi)
- Non utili per la diagnosi:
 - Insulina basale
 - Glicemia post prandiale o profilo glicemico

21

Valori glicemia: a digiuno vs. OGTT

	NORMALE	↓ TOLLERANZA	DIABETE
GLICEMIA a digiuno mg / 100 mL	< 100	100 - 125	≥ 126*
a 2 ore dal carico** mg / 100 mL	< 140	≥ 140 - < 200	≥ 200

* confermato in un giorno successivo

** 75 g glucosio in 300 cc H₂O, a digiuno, dopo 3 gg di dieta a 150-200 g di carboidrati / die

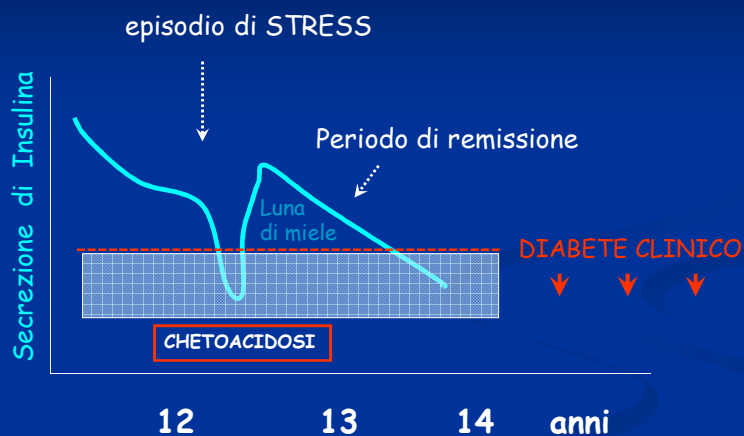
22

Caratteristiche generali di DIABETE tipo 1 e DIABETE tipo 2

Caratteristiche	DIABETE tipo 1	DIABETE tipo 2
genetiche	cromosoma 6...	poligenico
età di esordio	< 20 anni	> 40 anni
habitus	magro	obeso
Insulina	bassa o assente	normale o elevata
Glucagone	elevato sopprimibile	elevato resistente
complicanze acute	chetoacidosi	coma iperosmolare
terapia insulinica	responsivo	responsivo/resistente
terapia orale	non responsivo	responsivo

23

La "luna di miele" del Diabete tipo 1



24

COMPLICANZE ACUTE

1) **CHETOACIDOSI** (tipo 1)

↓ **INSULINA** + ↑ **GLUCAGONE**

→ massima **GLUCONEOGENESI**

→ ↓↓ **utilizzazione periferica del GLUCOSIO**



severa IPERGLICEMIA

DEPLEZIONE VOLUME

ACIDOSI

25

CHETOACIDOSI (2)

Deficit di INSULINA

attivazione della **LIPOLISI**
aumento di **ACIDI GRASSI LIBERI**
aumento **ACIDI GRASSI epatici**

**CHETOGENESI
ACCELERATA**

accelerata ossidazione **ACIDI GRASSI**
interruzione del processo glucosio-piruvato-
citrato

inibizione dei processi di conversione dell'acetil-CoA

Eccesso di GLUCAGONE

26

Fisiopatologia coma ketoacidotico



CHETOACIDOSI (3)

SINTOMI :

- ❖ anoressia - nausea - vomito → eliminazione H⁺
 - ❖ poliuria → disidratazione (diuresi osmotica)
 - ❖ confusione mentale fino al COMA
 - ❖ respiro di Kussmaul profondo e rapido : eliminazione di CO₂ → eliminazione H⁺
- tentativo di compenso all'acidosi

CHETOACIDOSI (4)

LABORATORIO :

❖ ACIDOSI

Ac. Acetoacetico, β -idrossibutirrico, acetone
pH arterioso <7.35 (V.N. 7.35-7.45)

Chetonemia e chetonuria (DD con il digiuno)



Potassio plasmatico variabile con possibile tendenza all'iper-K-emia (V.N. 3.5-4.5 mEq/L)

trasferimento di K^+ dall'interno della cellula in scambio con H^+

(in realtà deplezione perché viene perso con la poliuria, tuttavia lo shift con gli ioni idrogeno potrebbe provocare valori plasmatici normali o elevati)

❖ ipo-Na-emia

effetto osmotico = recupero di liquidi dall'interstizio

Sodio plasmatico (V.N. 135-145 mEq/L)



29

Coma diabetico chetoacidotico

Il coma diabetico chetoacidotico è uno stato di diabete non controllato che richiede immediato trattamento e.v. con insulina e fluidi.

Dal punto di vista biochimico:

- chetonemia > 5 mEq/L
- glicemia > 250 mg/dL (spesso molto più alta),
- pH < 7.3 ,
- bicarbonati < 18 mEq/L

30

CHETOACIDOSI (5)

RAZIONALE TERAPEUTICO :

- ❖ **irreversibile senza somministrazione di INSULINA**
elevati livelli di insulina attivano i recettori
- ❖ **IDRATAZIONE** (deficit medio 3-5 L)
- ❖ **K⁺** (rientra nelle cellule man mano che si riduce l'acidosi)
- ❖ **NaHCO₃** (bicarbonato : fino al raggiungimento di pH **7,2**)
chetonuria persiste oltre la normalizzazione della glicemia
→ più indicativi : **↑** pH e **↓** GAP anionico

31

CHETOACIDOSI (6)

- **MORTALITA' 10 %** (trombosi - infarto - infezioni)
- **Segni prognostici sfavorevoli :**
 - IIPOTENSIONE**
 - IIPERAZOTEMIA**
 - ICOMA PROFONDO**
- **MONITORARE :** insulina somministrata
volume di fluidi infuso
diuresi - segni vitali - pH

32

COMPLICANZE ACUTE (2)

2) **COMA IPEROSMOLARE** (tipo 2)

DISIDRATAZIONE
(diuresi osmotica + assenza di introito idrico)

IPERGLICEMIA



IPEROSMOLARITA'

ASSENZA di ACIDOSI

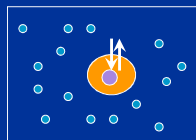
33

TONICITA' DEI FLUIDI e OMEOSTASI dell' ACQUA INTRACELLULARE

- CAPACITA' di generare una pressione osmotica

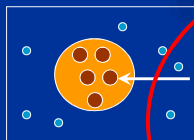


passaggio di acqua da un compartimento all'altro



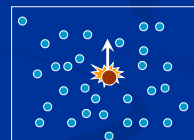
isotonico

280 mOsm/L



ipotonico

< 270 mOsm/L



ipertonico

>300 mOsm/L

34

IPEROSMOLARITA' E DIFESA CELLULARE

- Adattamento dei componenti cellulari
 - iperosmolarità intracellulare
 - protezione cellulare dalla deplezione di fluidi
- Processo limitato → oltre un limite critico la protezione è insufficiente

➔ RAGGRINZAMENTO E MORTE CELLULARE

- Il ripristino della normale tonicità dell'interstizio deve consentire il riadattamento delle componenti cellulari
- Una correzione veloce dell'osmolarità induce

➔ RIGONFIAMENTO E MORTE CELLULARE

35

COMA IPEROSMOLARE (2)

- Assenza di ACIDOSI (e dei suoi sintomi)
 - ritarda il ricorso a provvedimenti correttivi
- Disidratazione → INSUFFICIENZA RENALE ACUTA
- → ACIDOSI LATTICA da deplezione di volume
- ↑ viscosità ematica → FENOMENI TROMBOTICI

MORTALITA' > 50 %

deficit di volume ~ 10 L
(infusione salina - ipotonica - glucosata - insulina - K+)

36

Coma diabetico iperosmolare

Il coma diabetico iperosmolare é uno stato di diabete di tipo II non controllato con grave iperosmolarità che richiede immediato trattamento e.v. con insulina e fluidi.

Dal punto di vista biochimico:

- Glicemia > 600 mg/dL
- Osmolalità sierica effettiva > 320 mOsm/kg
- Grave disidratazione (8-12 L)
- Elevato rapporto azotemia/creatinina
- Bassa chetonemia e chetonuria (tracce)
- Bicarbonati > 15 mEq/L

37

Fisiopatologia coma diabetico iperosmolare



38

COMA IPEROSMOLARE (5)

RAZIONALE TERAPEUTICO :

- ❖ **irreversibile senza somministrazione di INSULINA**
elevati livelli di insulina saturano i recettori, spiazzando Ac e altri fattori di resistenza
- ❖ **IDRATAZIONE** (deficit medio 10 L)
- ❖ **K+** (rientra nelle cellule man mano che si riduce l'acidosi)
- ❖ **EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE ?**

39

Complicanze Croniche del Diabete Mellito

- **MACROANGIOPATIA DIABETICA**
- **MICROANGIOPATIA DIABETICA**
- **RETINOPATIA DIABETICA**
- **NEFROPATIA DIABETICA**
- **NEUROPATIA DIABETICA**
- **CARDIOPATIA DIABETICA**

40

Quali meccanismi inducono le complicanze croniche ?

1) **SORBITOLO** :

prodotto dalla riduzione del **GLUCOSIO** (via enzimatica)



effetto TOSSICO
sul metabolismo
tissutale

2) **GLICAZIONE delle PROTEINE** :

legame **NON** enzimatico del **GLUCOSIO** alle proteine plasmatiche e tissutali (albumina, emoglobina, proteine della lente, collagene, lipoproteine)



alterata solubilità e degradazione
alterazione dei legami recettoriali
denaturazione e danno tissutale

41

Glicazione Proteica e Danno Tissutale

3) **AGE** (*Advanced Glycation End Products*) :

prodotti derivati dal legame tra proteine glicate



legano recettori di **MACROFAGI** ed **ENDOTELIO**



CITOCHINE - MOLECOLE di ADESIONE
ENDOTELINA-1 - FATTORE TISSUTALE

FLOGOSI **VASOCOSTRIZIONE** **COAGULAZIONE**

42

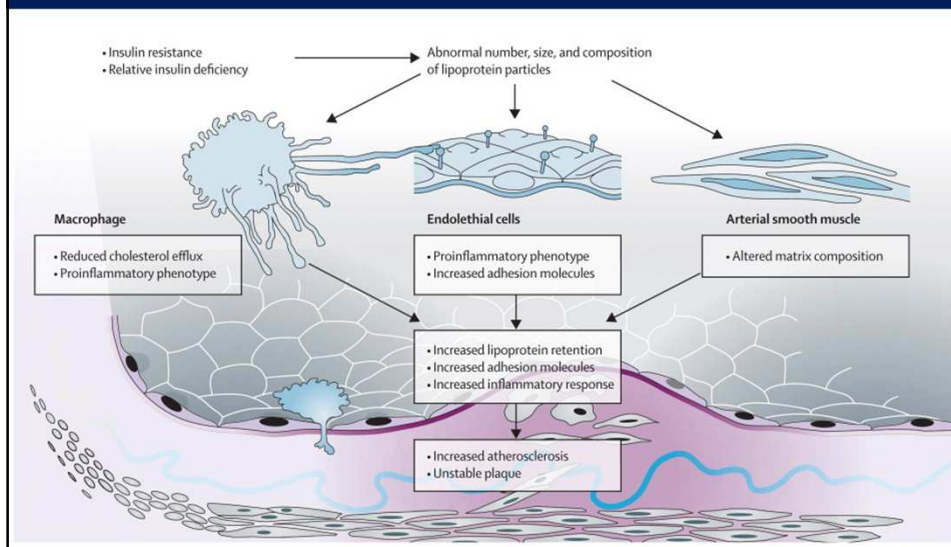
MACROANGIOPATIA DIABETICA

■ Accelerazione dei PROCESSI ATEROSCLEROTICI



43

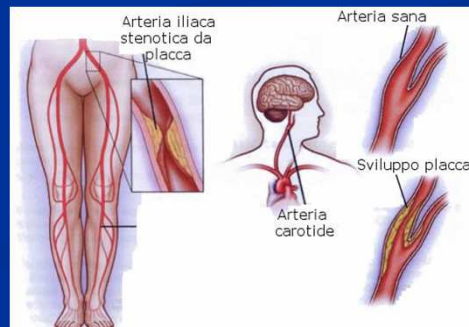
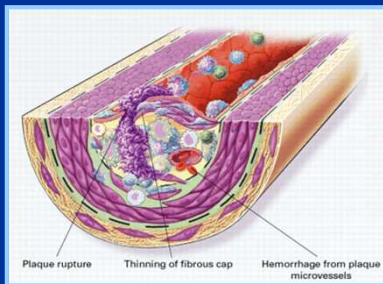
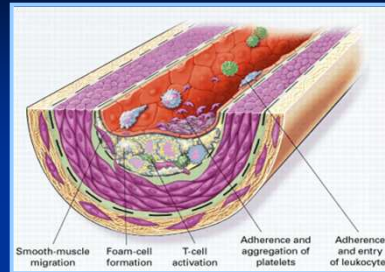
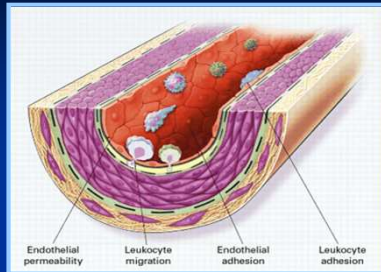
Fisiopatologia della macroangiopatia diabetica



[The Lancet 2008; 371:1800-1809](#)

44

La formazione delle placche arteriosclerotiche



MACROANGIOPATIA : manifestazioni cliniche

1) **ARTERIOPATIA PERIFERICA**

ILIACO-FEMORO-POPLITEA

ARTERIE RENALI

**TRIPODE CELIACO
ARTERIE MESENTERICHE**

AORTA

Manifestazioni cliniche:

“claudicatio intermittens”
ulcere distrofiche/gangrena
impotenza sessuale

ipertensione nefro-vascolare

infarto intestinale/”angina
abdominis”

aneurismi - dissecazioni

MACROANGIOPATIA : manifestazioni cliniche (2)

2) **ARTERIOPATIA CORONARICA**

INFARTO MIOCARDICO - ANGINA PECTORIS

3) **ARTERIOPATIA CAROTIDI**

ipoafflusso cerebrale/emboli → ICTUS ISCHEMICO

4) **ARTERIOPATIA CEREBRALE**

ICTUS ISCHEMICO - ICTUS EMORRAGICO

47

MICROANGIOPATIA DIABETICA

■ attivazione **MACROFAGI** e cellule **ENDOTELIALI**



CITOCHINE attivazione **PROCESSI FLOGISTICI**

MOLECOLE di ADESIONE extravasazione **Globuli Bianchi**
adesione-attivazione **PLT**

FATTORE TISSUTALE attivazione **COAGULAZIONE**

ENDOTELINA-1 vasocostrizione

FIBROBLASTI – ENDOTELIO stimolo secretivo
proliferativo

48

MICROANGIOPATIA DIABETICA: manifestazioni cliniche

■ RETINOPATIA DIABETICA (di tipo proliferativo)

85 % - da ipoossia /fattori di crescita → **CECITA'**

lesioni BASALI

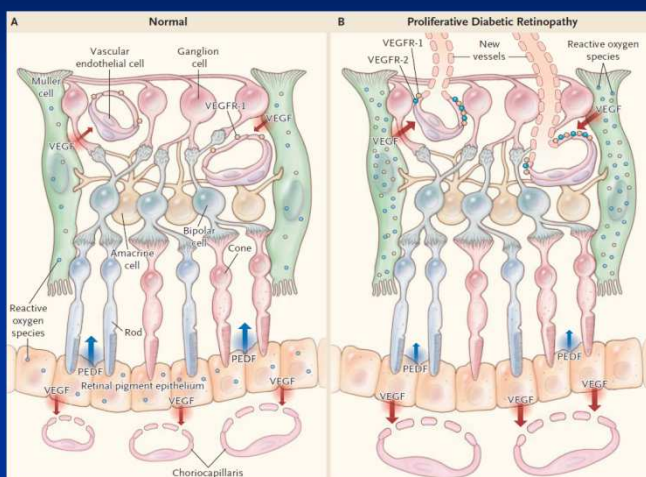
↑ permeabilità capillare
 esclusione e/o dilatazione capillare
 microaneurismi
 shunt artero-venosi
 dilatazione venosa
 emorragie puntiformi o a fiamma
 essudati cotonosi

lesioni PROLIFERATIVE

neoangiogenesi
 retinite proliferativa
 emorragie del vitreo
 distacco di retina

49

Fisiopatologia della retinopatia diabetica



Proliferazione inappropriata dell'endotelio nella retina stimolato dai fattori di crescita angiogenici:

VEGF

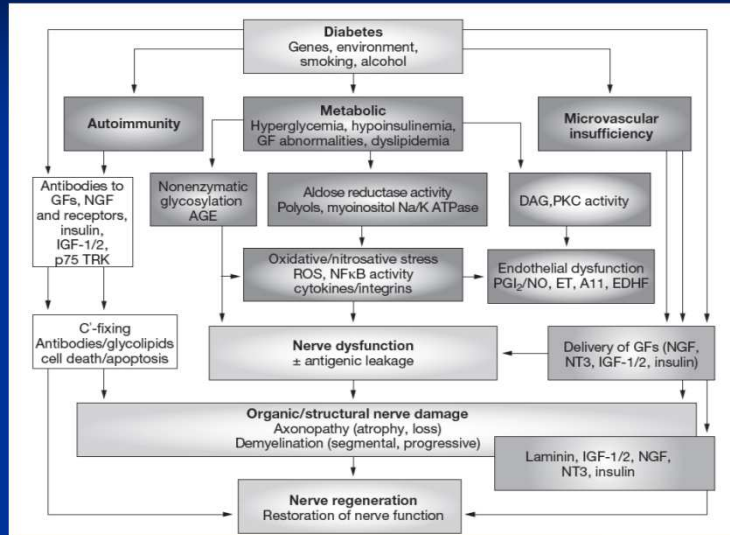
PEDF

→ alterazioni visive sempre più gravi e fino alla cecità

Frank RN. N Engl J Med 2004;350:48-58.

50

Fisiopatologia della neuropatia diabetica



Vinik A et al. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2(5):269-81.

MICROANGIOPATIA DIABETICA : manifestazioni cliniche (2)

■ NEUROPATIA DIABETICA

POLINEUROPATIA PERIFERICA :

prevalentemente sensitiva e con possibile
interessamento di fibre proprio-cettive

→ disestesie – parestesie – iperestesie - dolore intenso,
accessionale, urente - alterazioni della marcia (fratture)

MONONEUROPATIA (*MONONEURITE*) :

improvvisa perdita di una funzione d'organo
(*piede – mano – motilità oculare*)

MICROANGIOPATIA DIABETICA : manifestazioni cliniche (3)

■ NEUROPATIA AUTONOMICA

gastrointestinale : gastrectasia - alterazioni della motilità - diarrea
incontinenza sfinteriale

vescicale (vescica "neurologica") : ridotta capacità di svuotamento - ristagno vescicale

cardiovascolare : alterazioni del controllo autonomico di funzione cardiaca e funzione vascolare

53

MICROANGIOPATIA DIABETICA : manifestazioni cliniche (4)

■ INSUFFICIENZA AUTONOMICA

afferente : riduzione dello stimolo barocettoriale

centrale : ridotta responsività dei centri bulbari

efferente : ridotto flusso di impulsi agli effettori

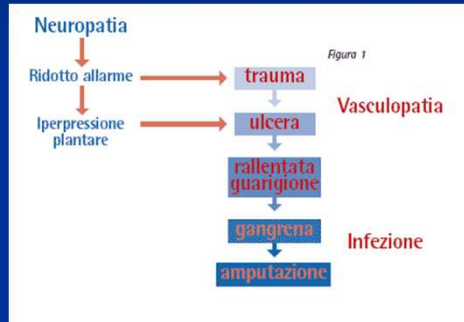
↓ riflesso vasocostrittore - ↓ risposta di frequenza cardiaca



**VARIABILITA' PRESSORIA INCONTROLLATA
IPOTENSIONE ORTOSTATICA - SINCOPE**

54

Piede diabetico



Si parla di piede diabetico quando la **neuropatia diabetica e/o l'arteriopatia degli arti inferiori** compromettono la funzione o la struttura del piede provocando spesso delle **lesioni ulcerate**. I due quadri, definiti anche come piede neuropatico o piede ischemico, sono profondamente diversi tra loro: tuttavia nella gran parte dei soggetti soprattutto di età avanzata, coesiste sia la neuropatia che la vasculopatia, e si parla quindi di **piede neuroischemico**.

Una complicazione grave di un piede diabetico che abbia un'ulcera aperta è **l'infezione**, che è spesso la vera causa che porta all'amputazione.

55

Piede diabetico



Localizzazione: regioni apicali delle dita, giunture articolare delle interfalangee, le teste metatarsali (regione plantare), il tallone, le prominenze ossee del mortaio tibio-peroneo-astragalico (caviglia), e la gamba. Spesso si presentano coinvolgimenti dei tessuti sottocutanei ed ossei con infezioni e fistole che portano ad amputazioni delle regioni interessate.

56

MICROANGIOPATIA DIABETICA : manifestazioni cliniche (5)

■ NEFROPATIA DIABETICA

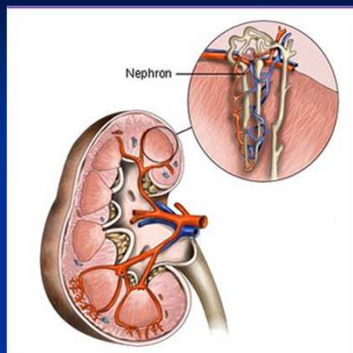
principale causa di morte e invalidità

progressione verso l'insufficienza renale terminale

causa principale di dialisi nei paesi industrializzati

57

Fisiopatologia della nefropatia diabetica

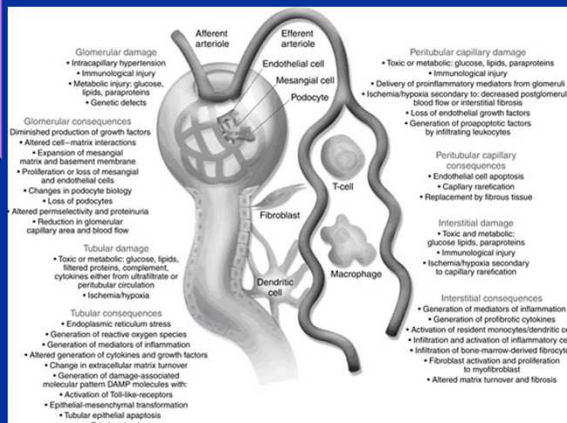


Tubulopatia infiammatoria e
fibrotica con atrofia

Ispessimento membrana basale dei capillari
glomerulari → glomerulosclerosi

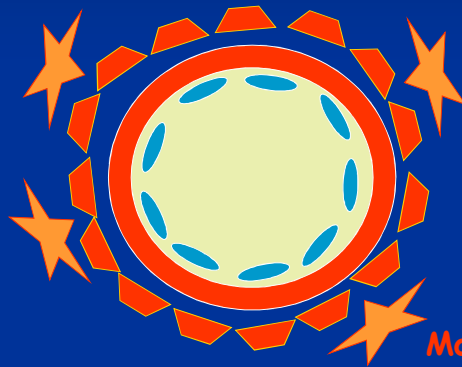
proliferazione del mesangio e deposito di
materiale denaturato attorno al glomerulo

Perdita dei podociti



Meccanismi del danno glomerulare nefrosi

- Alterazione delle caratteristiche di permeabilità (associata o meno ad alterata filtrazione)



 Aumentata permeabilità glomerulare alle proteine

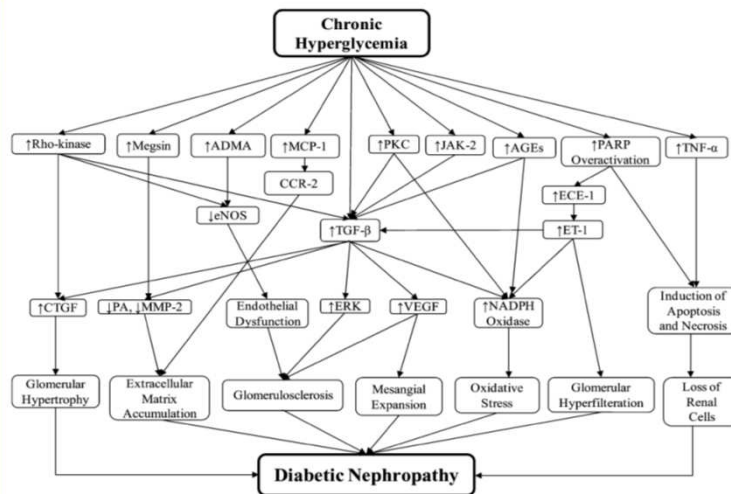
$$GFR = kA (\Delta P - \Delta \Pi)$$

Modifica l'equilibrio di Starling

$$J_v = kf(\Delta P - \Delta \Pi)$$

Fisiopatologia della nefropatia diabetica

J Cardiovasc Pharmacol™ • Volume 54, Number 2, August 2009



MICROANGIOPATIA DIABETICA : diagnosi (5)

- 1a) Micro-albuminuria (campione spot o raccolta delle 24 ore)
1b) Proteinuria (es. urine standard o raccolta delle 24 ore)

INTERPRETAZIONE			ALTRI TIPI di CAMPIONI	
Campione fresco			Campione 24 h	mg/24h
	µg/mg creatinina	mg/mmol creatinina		
normoalbuminuria	< 30	< 3,4	normoalbuminuria	<30
microalbuminuria	30-299	3,4-33,9	microalbuminuria	30-299
macroalbuminuria	>300	> 34	macroalbuminuria	> 300
				Campione temporizzato
				µg/min
				normoalbuminuria
				<20
				microalbuminuria
				20-199
				macroalbuminuria
				> 200

- 2a) Incremento dei valori di creatininemia ad indicare una riduzione dei valori di filtrazione glomerulare.
2b) Calcolo della clearance della creatinina ($Cl_{creat} = U \times V / P$)
Dove U e P=concentraz. urinaria e plasmatica di creatinina;
V=volume urinario
2c) Stima dei valori di filtrato glomerulare con le formule (Cockcroft-Gault, MDRD, EPI)

61