

Corso di Endocrinologia

Corso di Laurea in Infermieristica

ANGELO CIGNARELLI

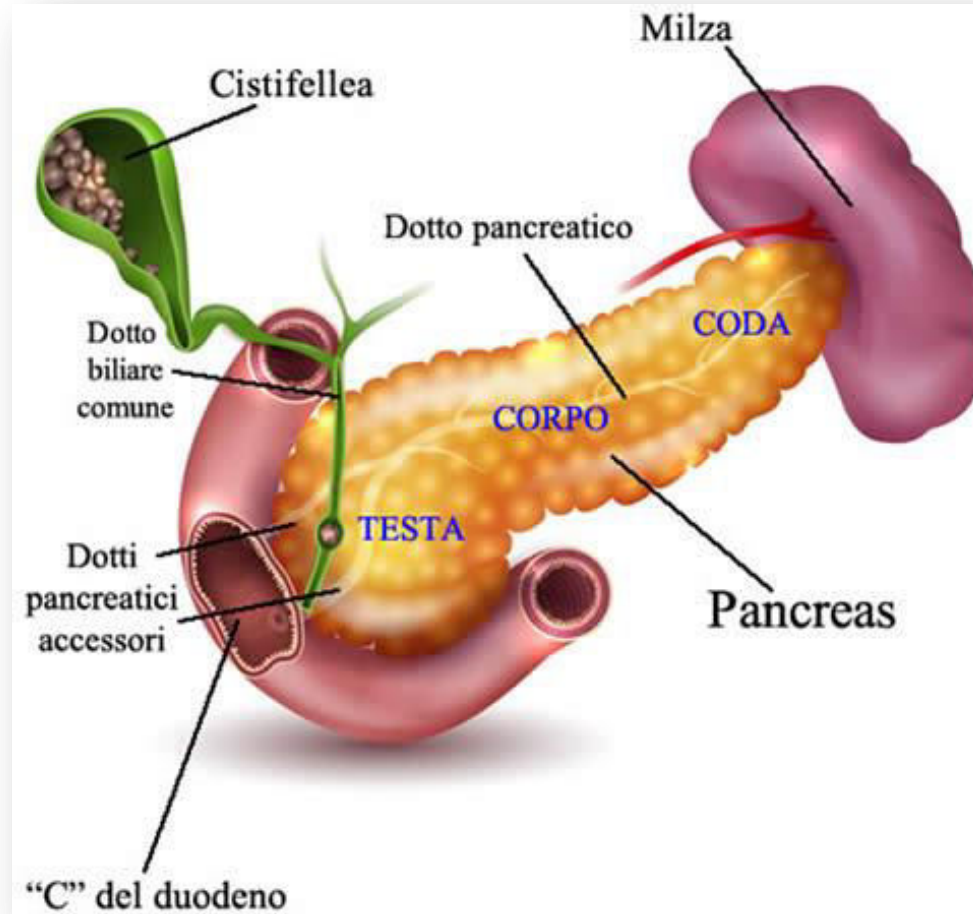
DIPARTIMENTO DELL'EMERGENZA E DEI TRAPIANTI DI ORGANI
SEZIONE DI MEDICINA INTERNA, ENDOCRINOLOGIA, ANDROLOGIA E MALATTIE METABOLICHE



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO

Polo Didattico – Ospedale Vito Fazi Lecce

Pancreas umano



Principali ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica

Glucagone
Catecolamine
Cortisolo
GH

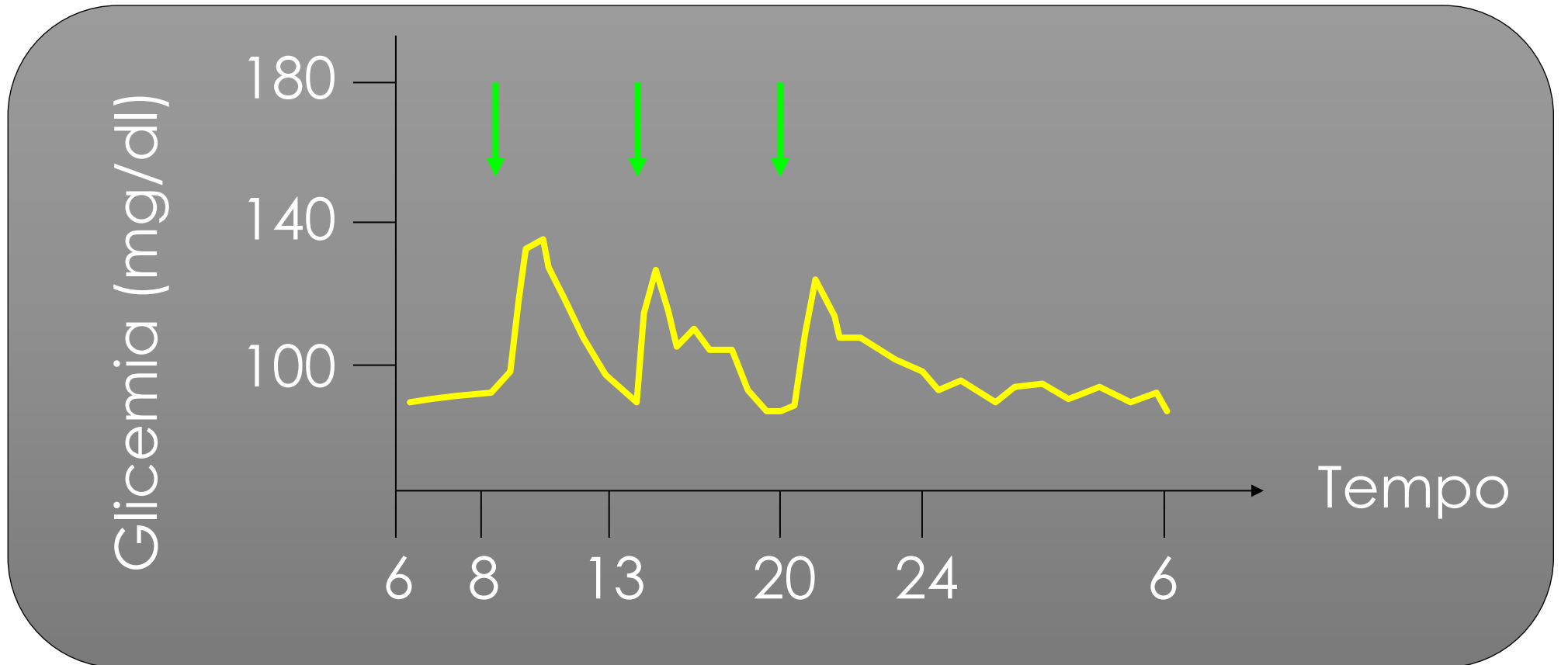
Insulina

iperglicemia

ipoglicemia



Curva glicemica giornaliera normale



Insulina e Glucagone

- Insulina: effetto ipoglicemizzante
 - stimoli principali:
 - iperglicemia
 - aminoacidi
 - inibitori:
 - Adrenalina
- Glucagone: effetto iperglicemizzante
 - stimoli principali:
 - Ipoglicemia

Regolazione Insulinica dell'Utilizzo di Glucosio

- Tessuti insulino-dipendenti (muscolo, grasso, fegato): possono utilizzare glucosio solo in presenza di insulina

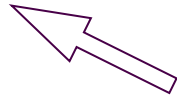
- Tessuti non insulino-dipendenti (SNC, globuli rossi): utilizzano glucosio anche in assenza di insulina

Regolazione della Glicemia

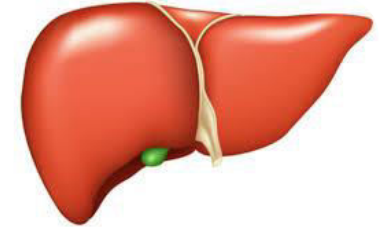
TESSUTO ADIPOSO



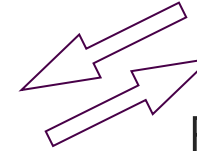
Utilizzazione di Glucosio



FEGATO



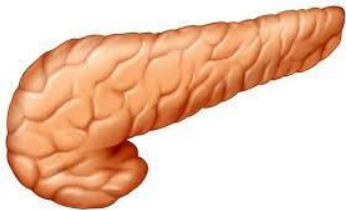
Produzione di Glucosio



Utilizzazione di Glucosio

Glucosio Plasmatico

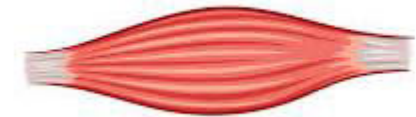
PANCREAS



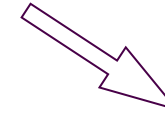
Produzione Insulina



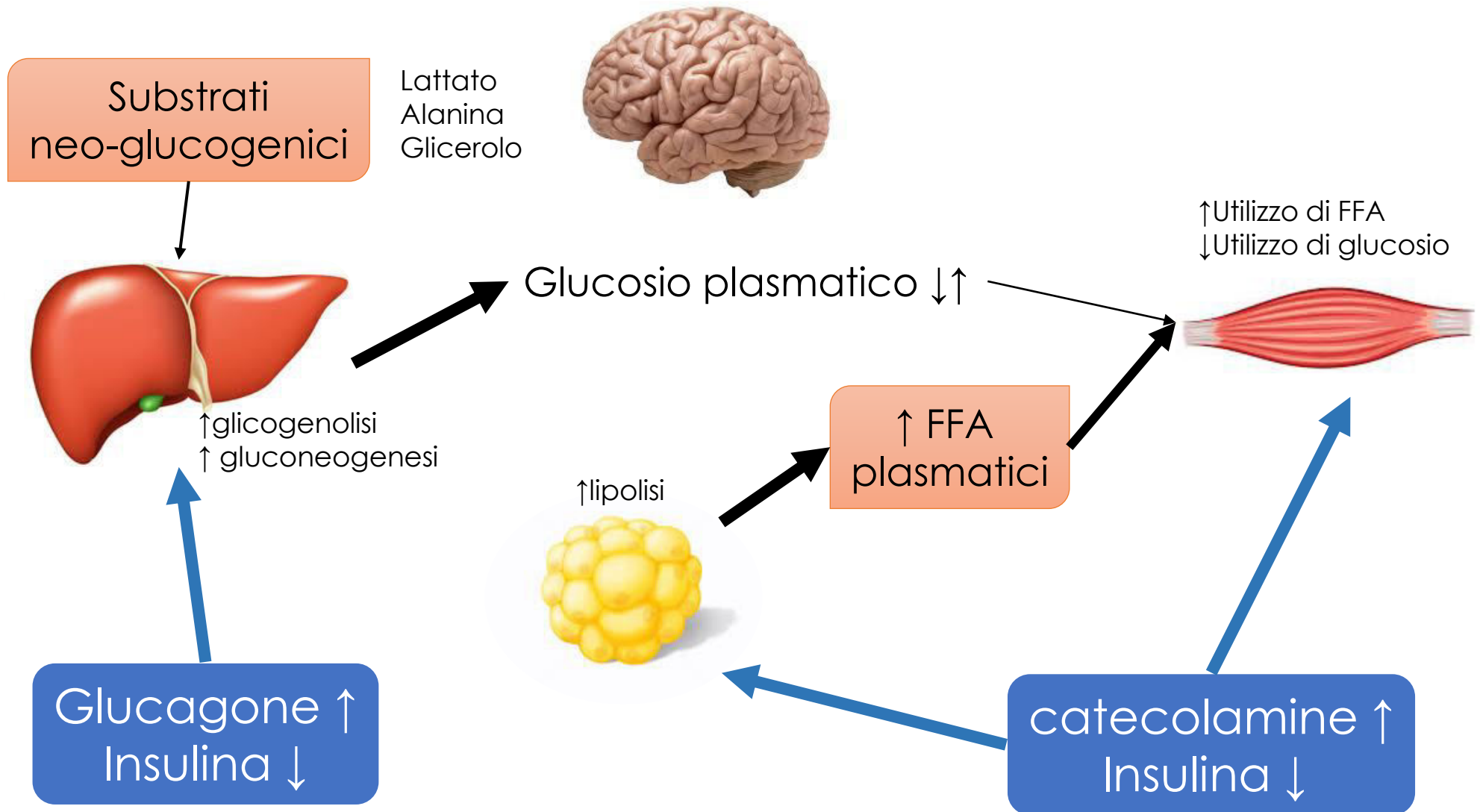
MUSCOLO



Utilizzazione di Glucosio

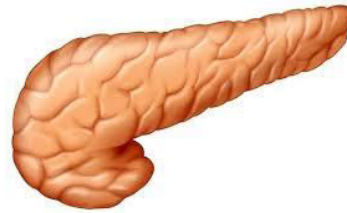


Regolazione glucidica a digiuno

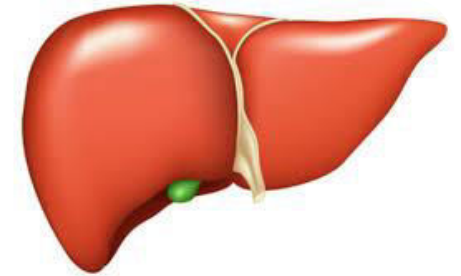


Regolazione del Metabolismo in Fase Postprandiale

Pasto



↑ Insulina



↑ Utilizzazione di Glucosio

↑ Deposito Trigliceridi

↓ Lipolisi

↓ Produzione di Glucosio

↑ Utilizzazione di Glucosio

↑ Liposintesi

↑ Utilizzazione di Glucosio

↓ Glucosio

↓ TG e FFA

Diabete Mellito

Inquadramento, Definizione, Classificazione

DIABETE MELLITO

- Il diabete mellito è un gruppo di malattie metaboliche caratterizzate da iperglicemia derivante da difetti della secrezione insulinica, dell'azione insulinica, o di entrambe.
- L'iperglicemia cronica del diabete è associata con danni a lungo termine, disfunzione e insufficienza a carico di vari organi, in particolare occhi, reni, nervi, cuore e vasi sanguigni.

DIABETE MELLITO

Classificazione ADA

- Diabete di tipo 1
- Diabete di tipo 2
- Altri tipi specifici
 - i.e. tipo 3c, MODY
- Diabete gestazionale

DIABETE MELLITO

Standard di Cura AMD-SID

Diabete tipo 1	È causato da distruzione β -cellulare, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, <i>Latent Autoimmune Diabetes in Adult</i> , ha decorso lento e compare nell'adulto).
Diabete tipo 2	È causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale.
Diabete gestazionale	È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2, viene diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi spesso a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2.
Diabete monogenico	È causato da difetti genetici singoli che alterano secrezione e/o azione insulinica (es. MODY, diabete lipoatrofico, diabete neonatale).
Diabete secondario	È conseguenza di patologie che alterano la secrezione insulinica (es. pancreatite cronica o pancreatectomia) o l'azione insulinica (es. acromegalia o ipercortisolismo) o dipende dall'uso cronico di farmaci (es. steroidi, antiretrovirali, antirigetto) o dall'esposizione a sostanze chimiche.

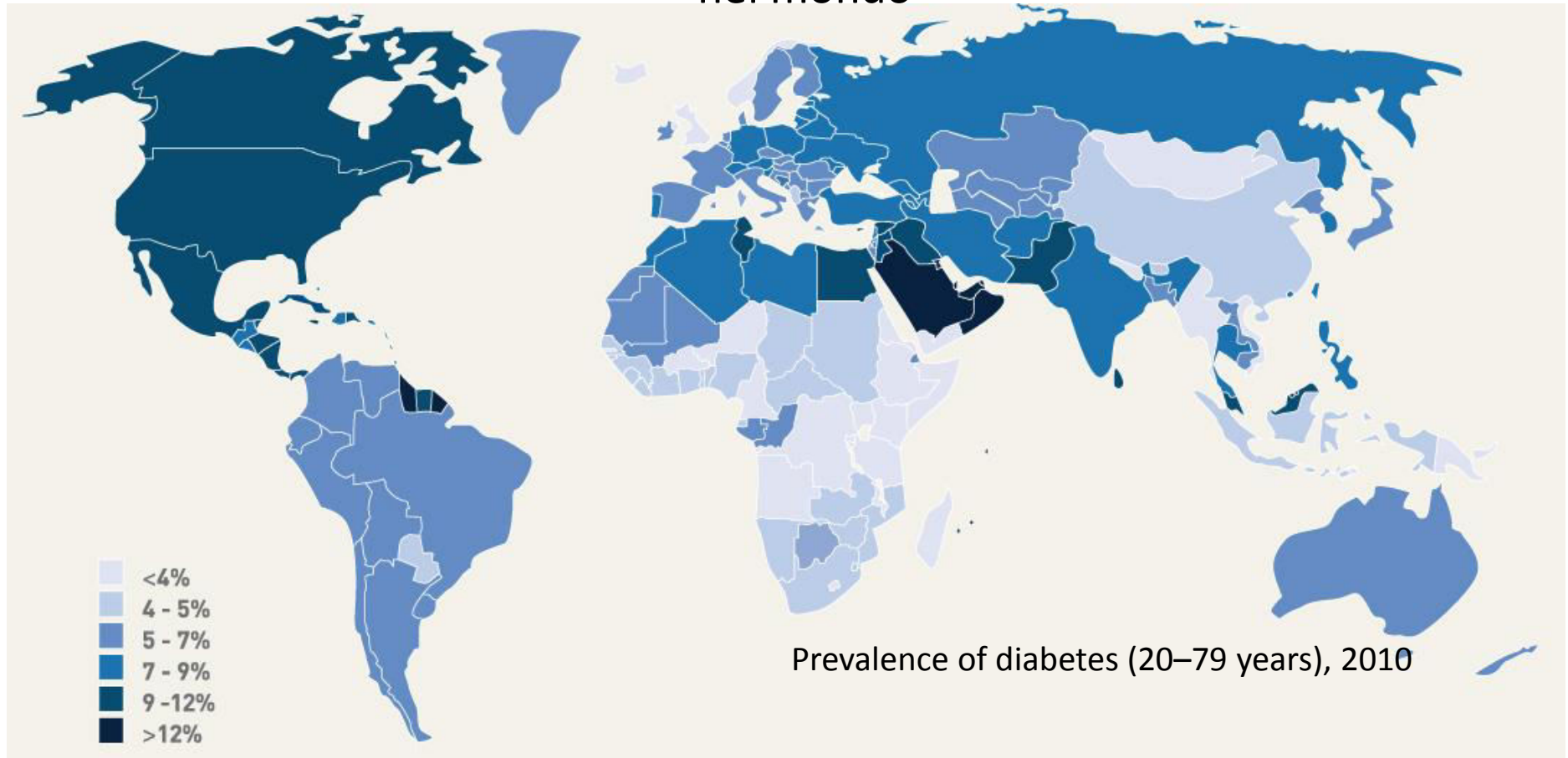
Diabete Mellito

Malattia cronica

- potenzialmente devastante
- trattabile ma non curabile
- evidentemente costosa
- in aumento

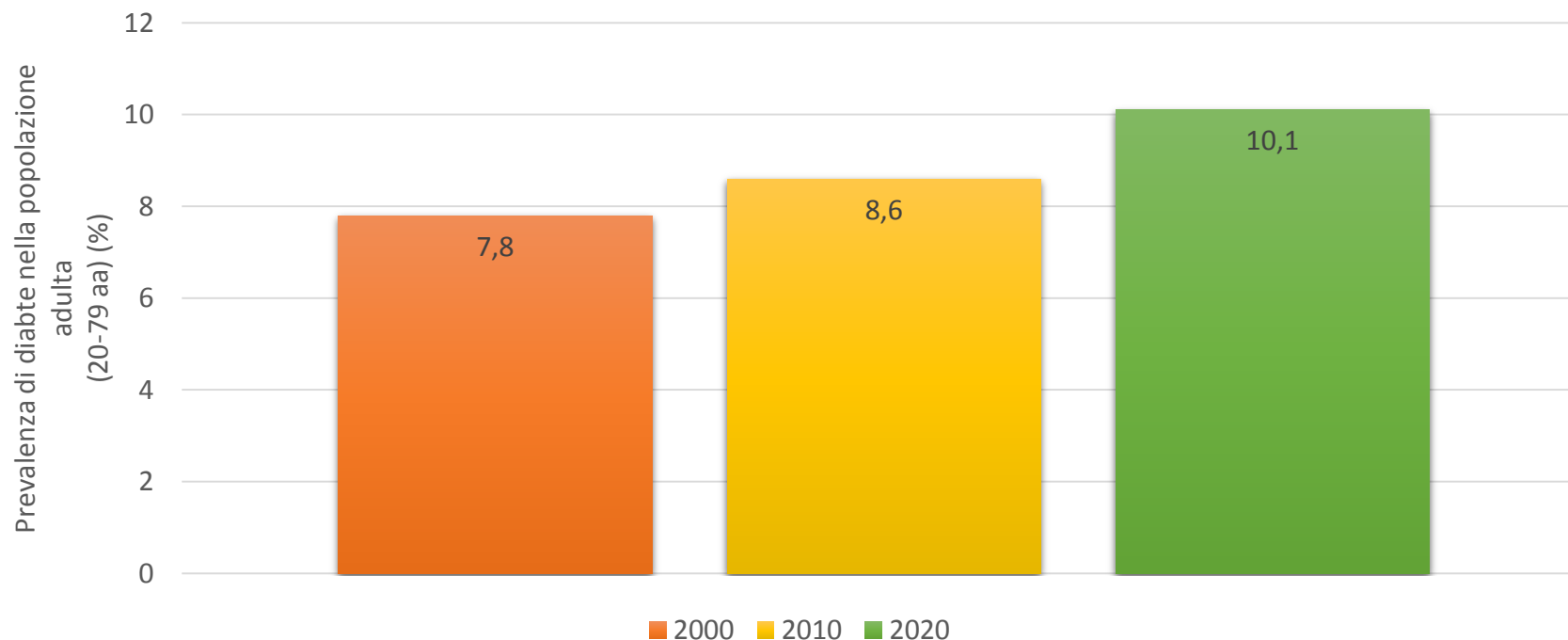
Diabete: l'ampiezza del problema

Il Diabete di tipo II rappresenta l'85–95% dei 285 milioni di casi di diabete nel mondo



La prevalenza del Diabete in Europa è in costante crescita

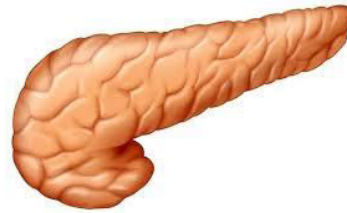
Si prevede che la prevalenza del Diabete in Europa cresca fino al 10.1% nella popolazione adulta entro il 2030



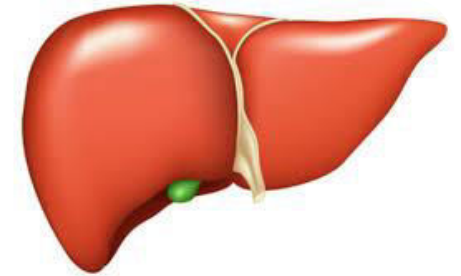
The International Diabetes Federation, Diabetes Atlas Fourth Edition (2009)

Regolazione del Metabolismo in Fase Postprandiale

Pasto



↑ Insulina



↑ Utilizzazione di Glucosio

↑ Deposito Trigliceridi

↓ Lipolisi

↓ Produzione di Glucosio

↑ Utilizzazione di Glucosio

↑ Liposintesi

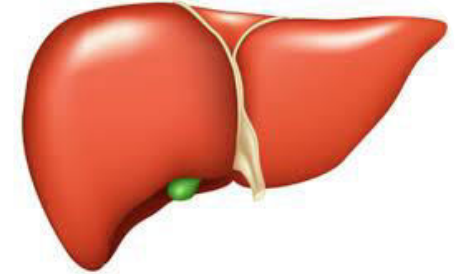
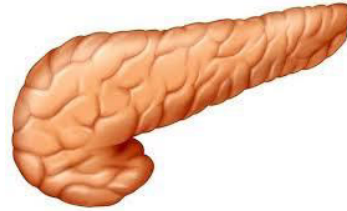
↑ Utilizzazione di Glucosio

↓ Glucosio

↓ TG e FFA

Fisiopatologia del Diabete Mellito

↑ Glicemia



↑ Insulina

↓ Utilizzazione di Glucosio

↓ Deposito
Trigliceridi

↑ Lipolisi

↓ Produzione di
Glucosio

↓ Utilizzazione di Glucosio

↓ Liposintesi



↓ Utilizzazione di
Glucosio

↑ Glucosio

↑ TG e FFA

Fisiopatologia



Diabete Mellito

- Sintomi di diabete (poliuria, polidipsia, calo ponderale) + glicemia “casuale” ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)
Oppure
- Glicemia “a digiuno” ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l)
Oppure
- Glicemia 2 h dopo OGTT (75 g di glucosio) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)
Oppure
- HbA1c $\geq 6,5\%$

Diabete Mellito

- Diabete mellito
 - Glicemia a digiuno > 126 mg/dl
 - Glicemia casuale > 200 mg/dl
 - Glicemia 2h dopo OGTT >200 mg/dl
 - HbA1c >6,5%
- Ridotta tolleranza glucidica (IGT)
 - 2h dopo OGTT 140-199 mg/dl
 - HbA1c 6-6,5%
- Alterata glicemia a digiuno
 - Glicemia a digiuno 100-125 mg/dl

Diabete Mellito - Criteri diagnostici

Standard di Cura AMD-SID

► In *assenza* dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (con dosaggio su prelievo eseguito al mattino, alle ore 8 circa, dopo almeno 8 ore di digiuno)

oppure

- glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

oppure

- HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (solo con dosaggio standardizzato secondo raccomandazioni di cui a pag. 30)

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A*)

* A condizione che il dosaggio dell'HbA_{1c} sia standardizzato, allineato a IFCC e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio della glicata.

► In *presenza* di sintomi tipici della malattia, la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, anche in una sola occasione di:

- glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

► Ai fini diagnostici e di screening la misurazione della glicemia deve essere effettuata su plasma venoso e massima cura deve essere posta nell'appropriata manipolazione del campione (fase pre-analitica). L'uso del glucometro è sconsigliato, in quanto genera misurazioni non standardizzabili. Il glucometro può essere impiegato per un pre-screening ambulatoriale individuale o di massa al fine di individuare soggetti con valori suggestivi di diabete e meritevoli di uno screening formale con misurazione della glicemia su plasma venoso in laboratorio. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)**

Diabete Mellito - Criteri diagnostici Standard di Cura AMD-SID

▶ Per formulare la diagnosi di diabete *non* sono necessarie le misurazioni di:

- glicemia post-prandiale o profilo glicemico;

- insulinemia basale o durante OGTT;
- C-peptide;
- autoanticorpi.

Diabete Mellito - Criteri diagnostici

Standard di Cura AMD-SID

► I seguenti valori dei principali parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti a rischio di diabete e di malattia cardiovascolare, per i quali, comunque, dovrebbe essere evitato l'uso del termine pre-diabete:

- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (condizione nota anche come alterata glicemia a digiuno o *impaired fasting glucose* o IFG)
- glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (condizione nota come ridotta tolleranza ai carboidrati o *impaired glucose tolerance* o IGT).
- HbA_{1c} 6,00-6,49% (solo con dosaggio allineato con il metodo DCCT/UKPDS)

► Nei soggetti con HbA_{1c} non ottimale, IFG e/o IGT deve essere ricercata la presenza di altri fattori di rischio di diabete (obesità, familiarità per diabete, ecc.) al fine di programmare un intervento per ridurre il rischio della malattia. In tali soggetti è anche opportuno ricercare la presenza di eventuali altri fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione, ecc.) per definire il rischio cardiovascolare globale e instaurare gli opportuni provvedimenti terapeutici. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

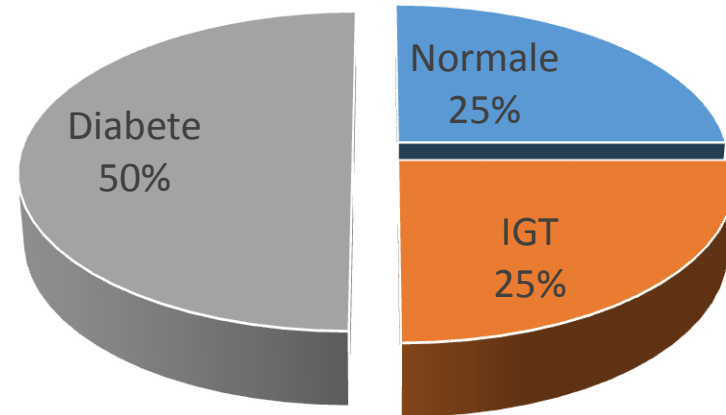
► Nei soggetti con IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete, può essere utile l'esecuzione del test con carico orale di glucosio per una migliore definizione diagnostica e prognostica del disturbo metabolico. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)**

Storia Naturale di IGT-IFG

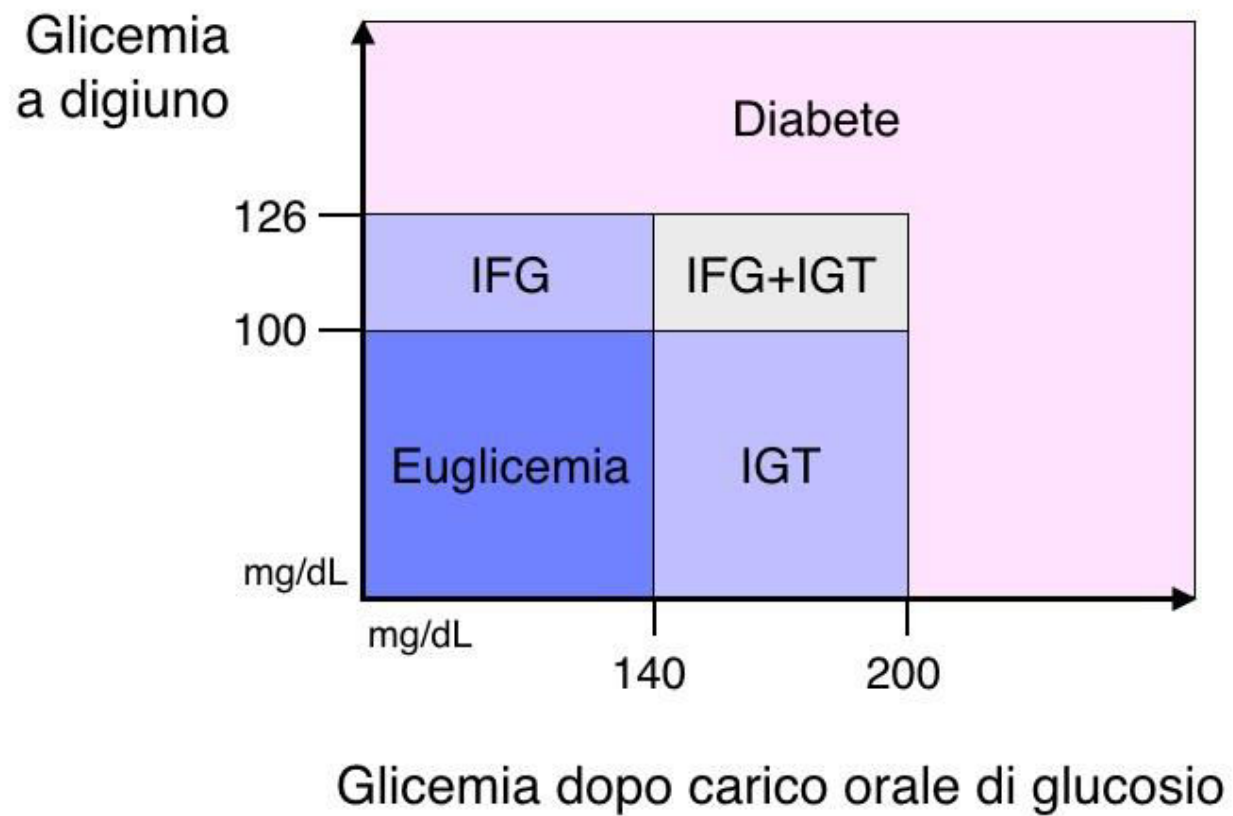
IGT
IFG



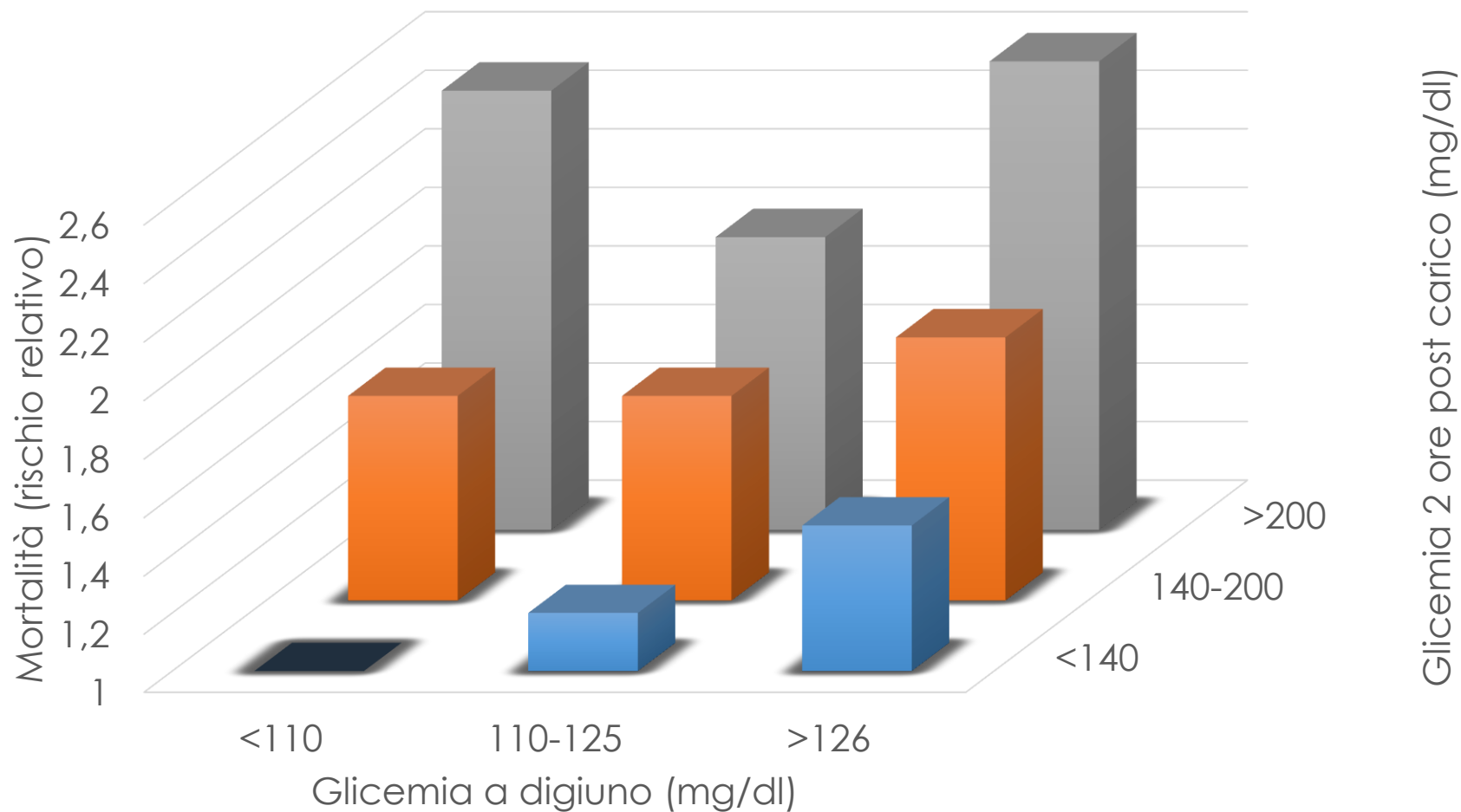
Progressione



■ Normale ■ IGT ■ Diabete



Studio DECODE



Diabete Mellito

Screening in soggetti a rischio

- Soggetti di età >45 anni, con frequenza triennale.
- Con frequenza annuale in soggetti con:
 - sovrappeso o obesità
 - sedentarietà
 - familiarità di I grado per il diabete
 - appartenenza a gruppi etnici a alto rischio
 - feto macrosomico o pregressa diagnosi di GDM
 - ipertensione arteriosa (PA >140/90 mmHg)
 - colesterolo HDL <35 mg/dl e/o trigliceridi >250 mg/dl
 - pregressa diagnosi di IGT o IFG
 - condizioni cliniche con insulino-resistenza (es., PCOS)

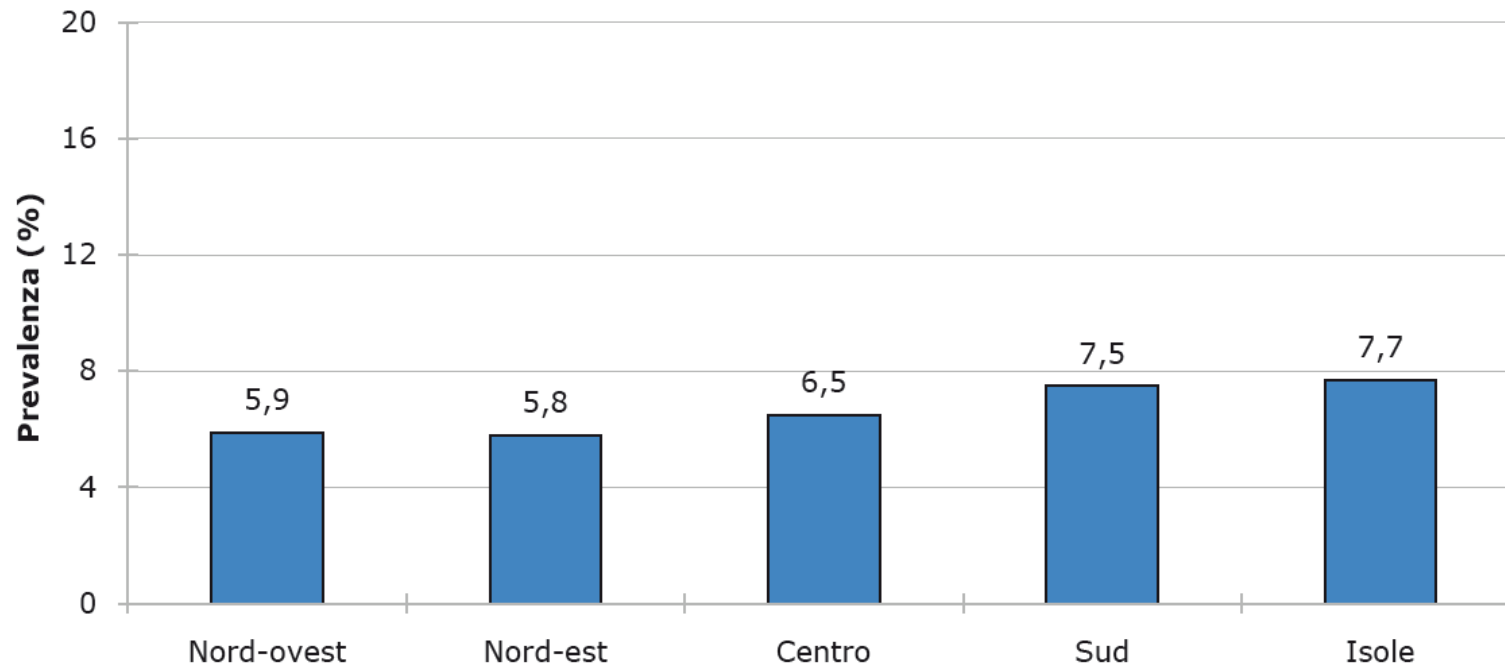
Diabete Mellito

Classificazione ADA

- Diabete di tipo 2
 - prevalente insulino-resistenza con deficit insulinico relativo
 - prevalente difetto secretorio con o senza insulino-resistenza

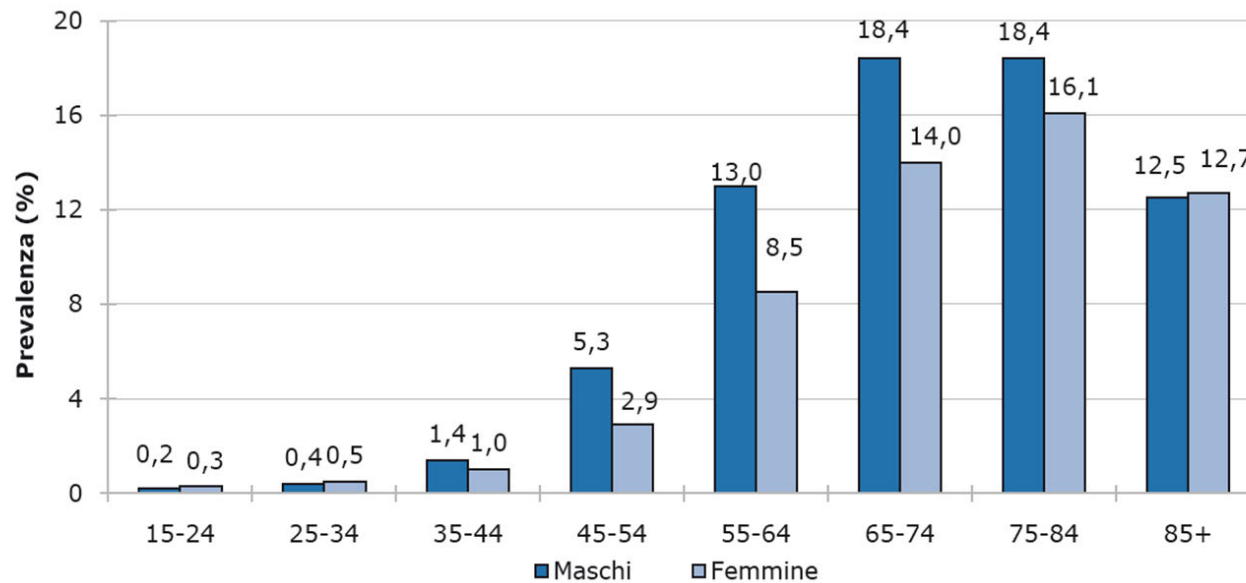
La prevalenza del Diabete 2 in Italia per area geografica

Figura 6.5b Prevalenza di diabete mellito di tipo II stratificata per area geografica (anno 2007)

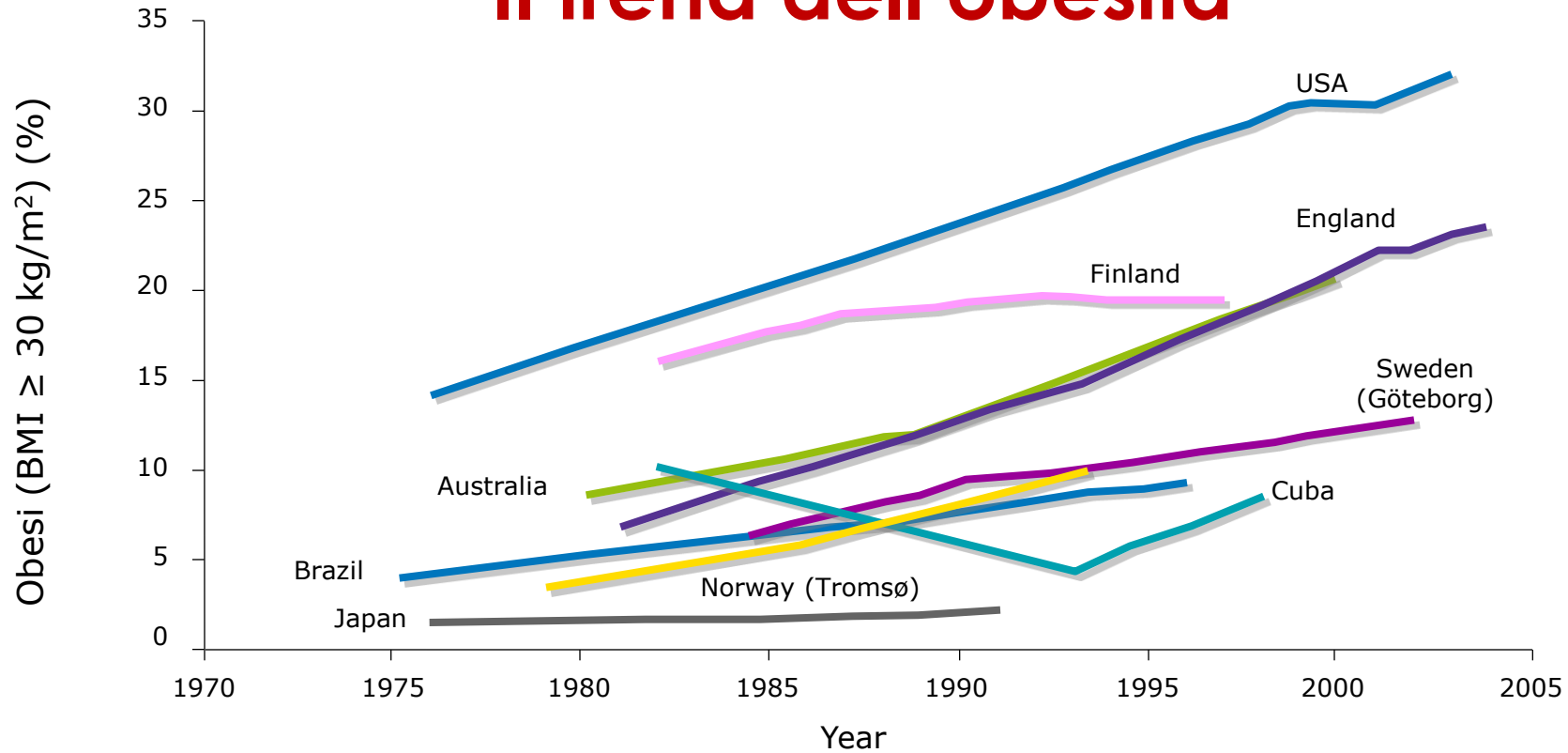


La prevalenza del Diabete 2 in Italia per sesso e fasce di età

Figura 6.5c Prevalenza di diabete mellito di tipo II stratificata per sesso e fasce d'età (anno 2007)



Il trend dell'obesità



Totale mondiale

2002

Obesi: 356 milioni
O/wt ≥25: 1.4 billion

2007

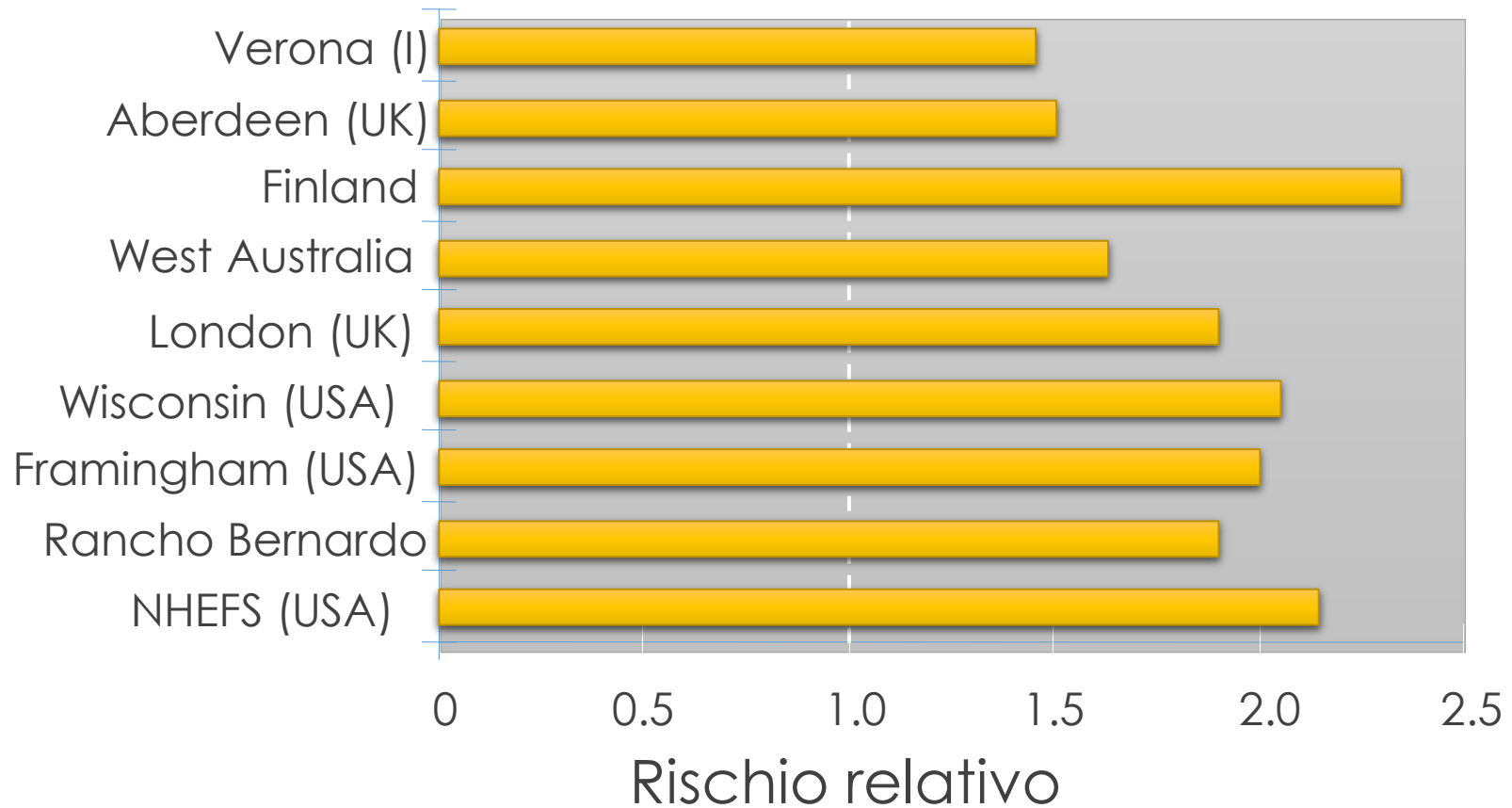
Obesi: 523 milioni
O/wt ≥25: 1.539 billion

2015

Obesi: 704 milioni
O/wt ≥25: 2.3 billion

Diabete Mellito

Mortalità



Diabete Mellito Tipo 2

Complicanze croniche – Prevalenza

Infarto miocardico	10%
Angina pectoris	10-15%
Ictus cerebri	4.4%
TIA	5-10%
Ulcere attive	2.5%
Amputazioni	1%
Retinopatia proliferante	3%
Retinopatia background	25%
Macroalbuminuria	4-5%
Microalbuminuria	20%
Dialisi	0.06%

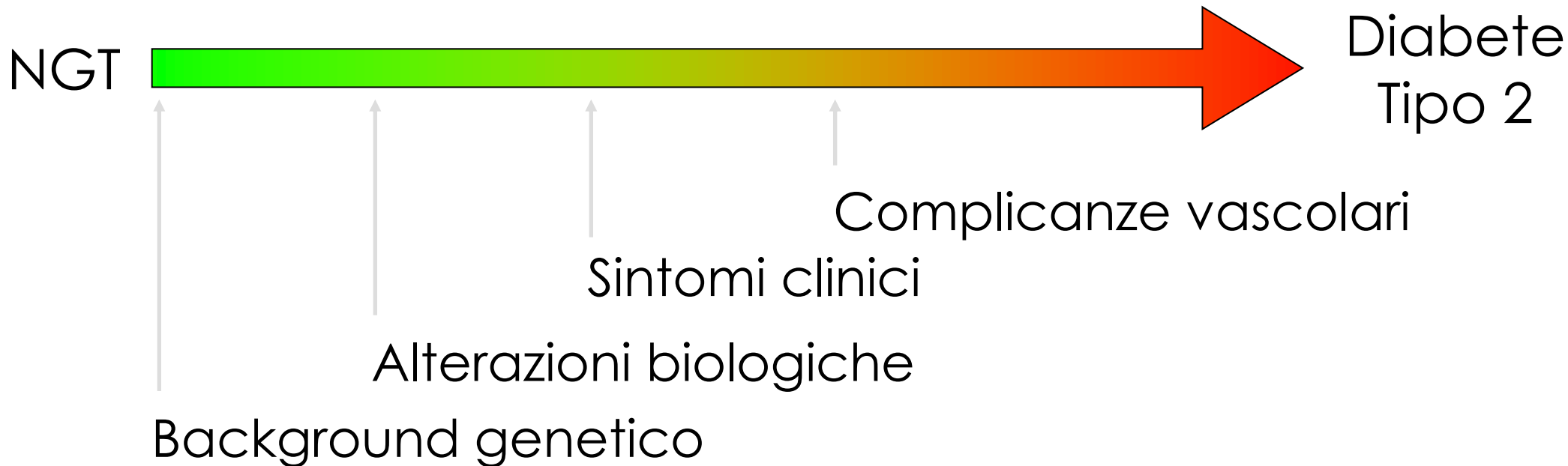
Eziopatogenesi del Diabete Tipo 2

Suscettibilità genetica

- Insulino-Resistenza
- Secrezione Insulinica
- Capacità b-Cellulare
- Obesità

Fattori di progressione

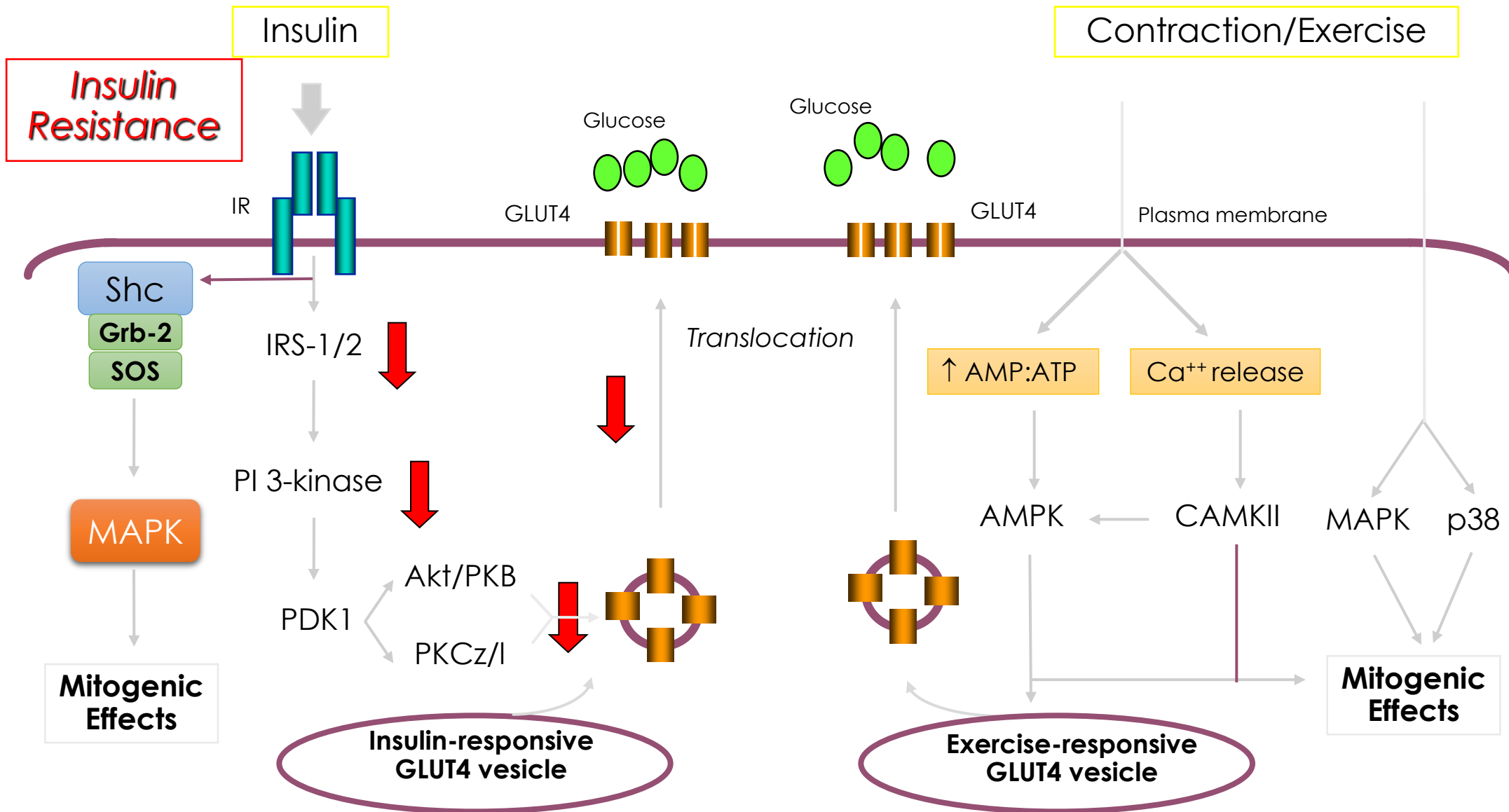
- Obesità (↑ FFA)
- Insulto b-Cellulare (↑ glucosio)
- Dieta
- Età / Sedentarietà



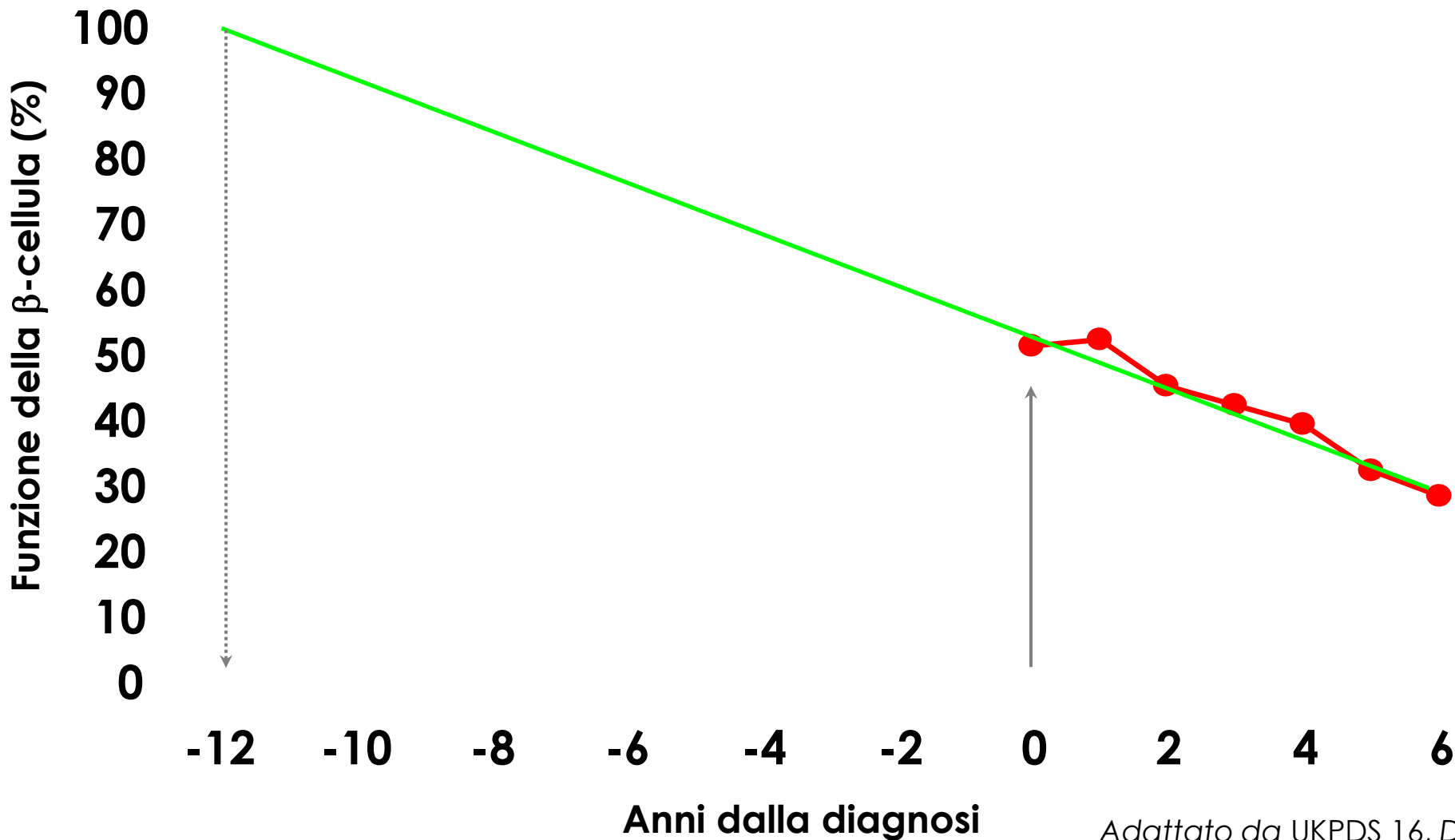
Patogenesi del Diabete Tipo 2



GLUT4 Translocation Pathways in Skeletal Muscle

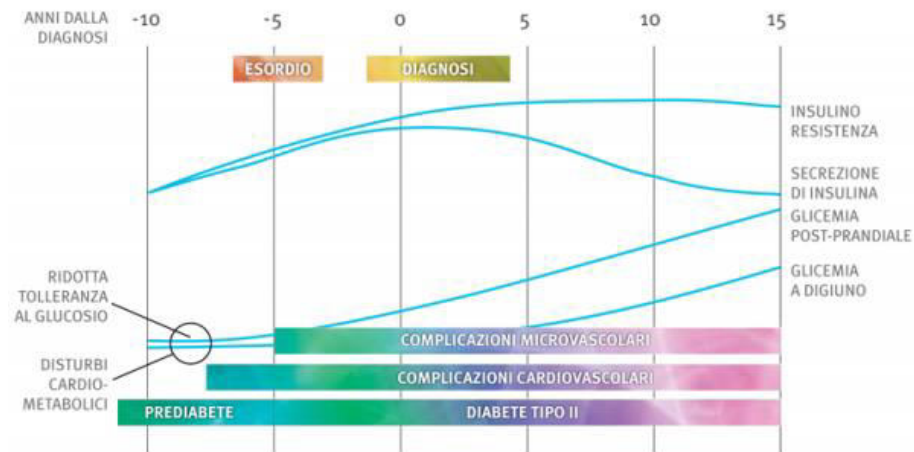


Deterioramento Progressivo della Funzione della B-Cellula nel Diabete di Tipo 2

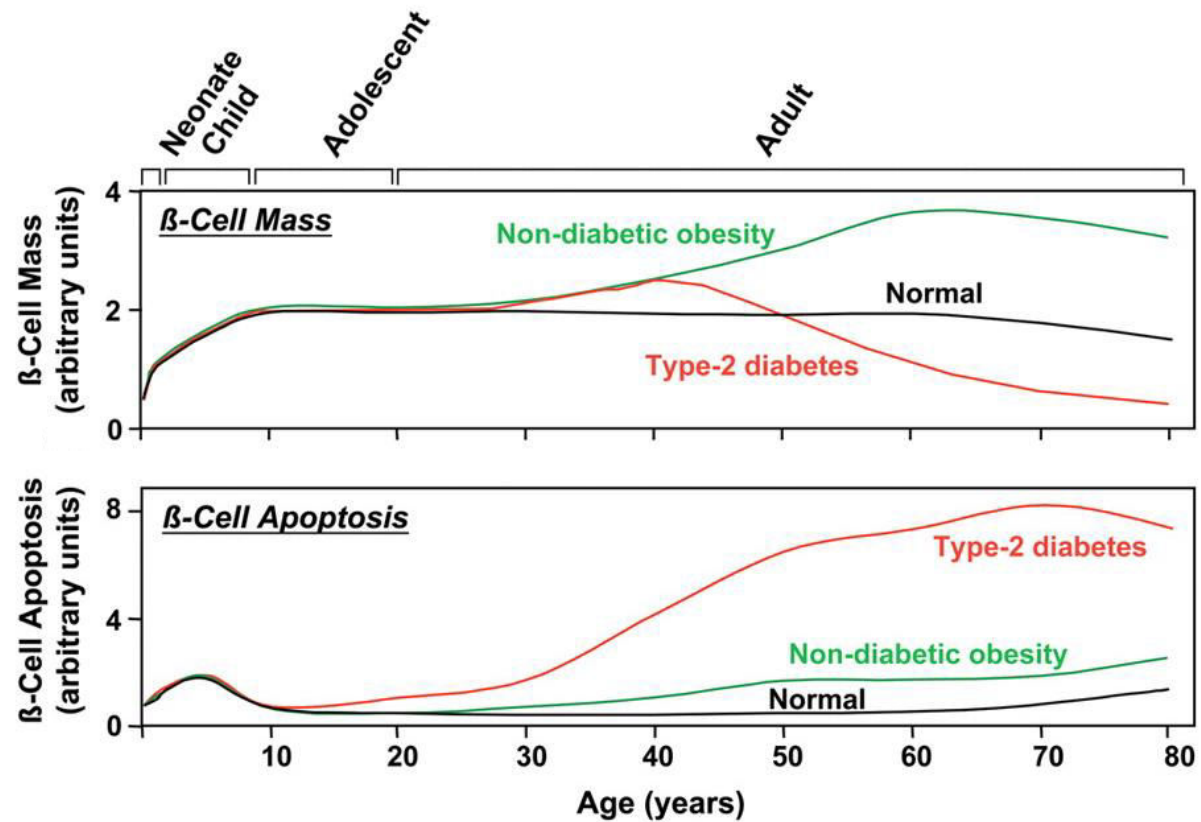


Adattato da UKPDS 16, Diabetes 1995

STORIA NATURALE DEL DIABETE TIPO II



Hypothetical Model for Postnatal Pancreatic β -Cell Growth in Humans



Misura dell'Eccesso di Peso Corporeo

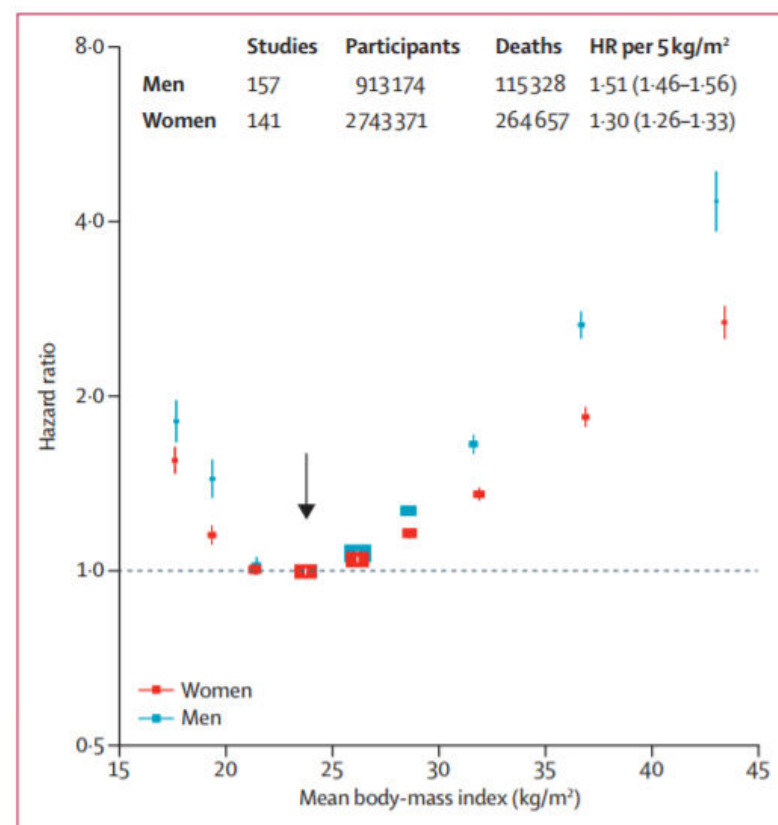
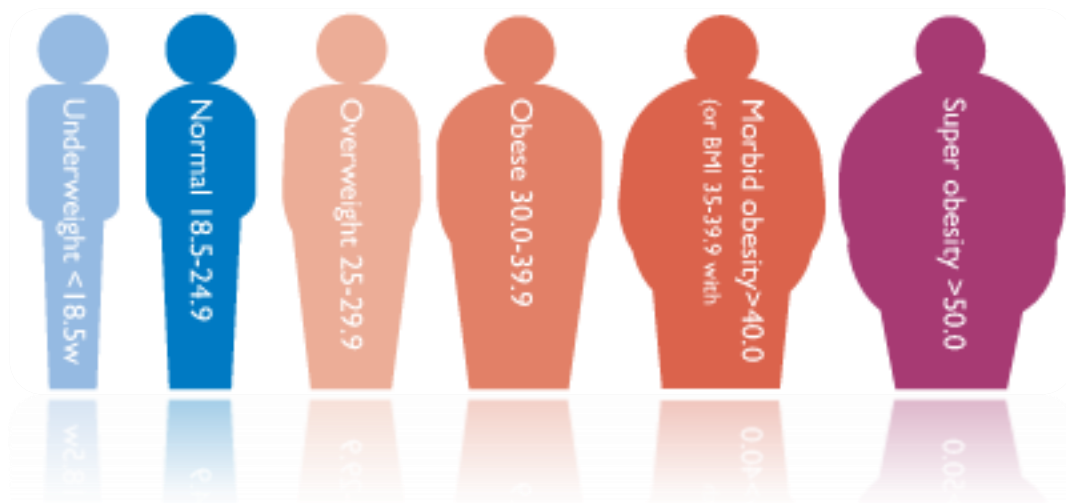
- Body Mass Index = BMI
- $\text{Peso (kg)}/\text{Altezza (m)}^2$
 - $< 18,5$ Sottopeso
 - $18,5-24,9$ Normalità
 - $25 - 29,9$ Sovrappeso
 - $30 - 34,9$ Obesità I Classe
 - $35 - 39,9$ Obesità II Classe
 - > 40 Obesità III Classe



Misura dell'Eccesso di Peso Corporeo

For every five unit increase in BMI a 31 percent increase in risk of death is observed

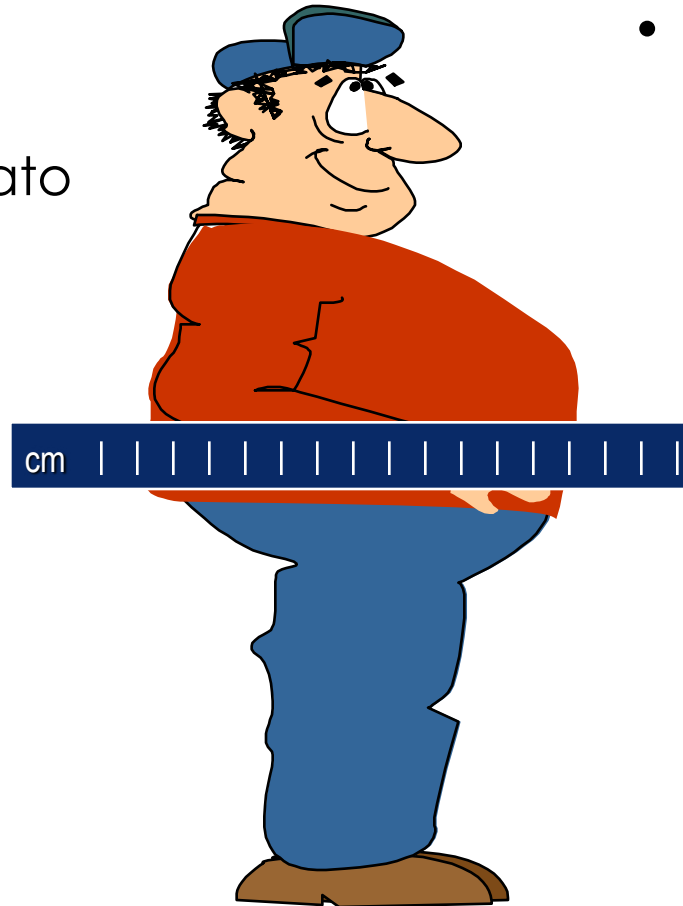
Body Mass Index = BMI
Peso (kg)/Altezza (m)²



Distribuzione Centrale del Tessuto Adiposo

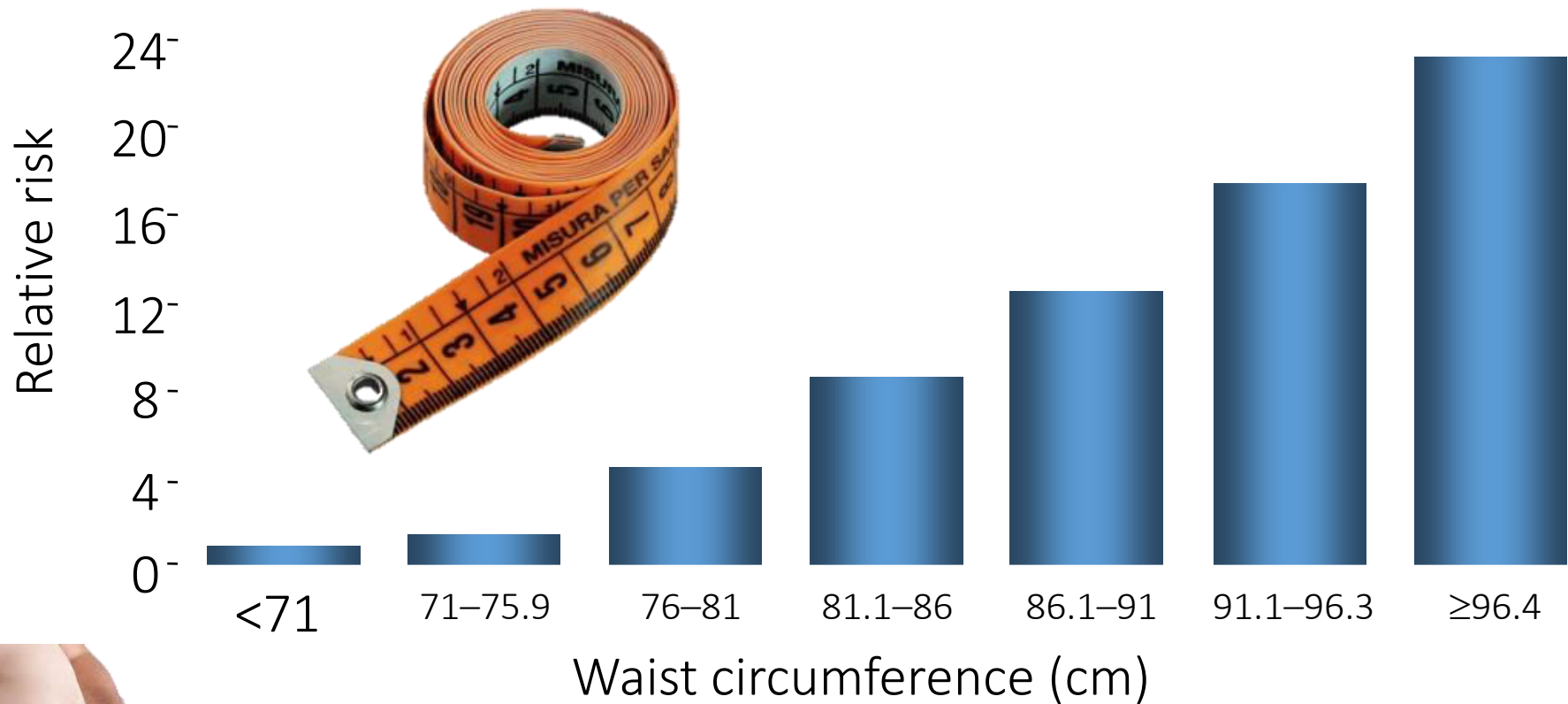
Misura della Circonferenza-Vita

- Donne
 - >88 cm
 - Rischio aumentato



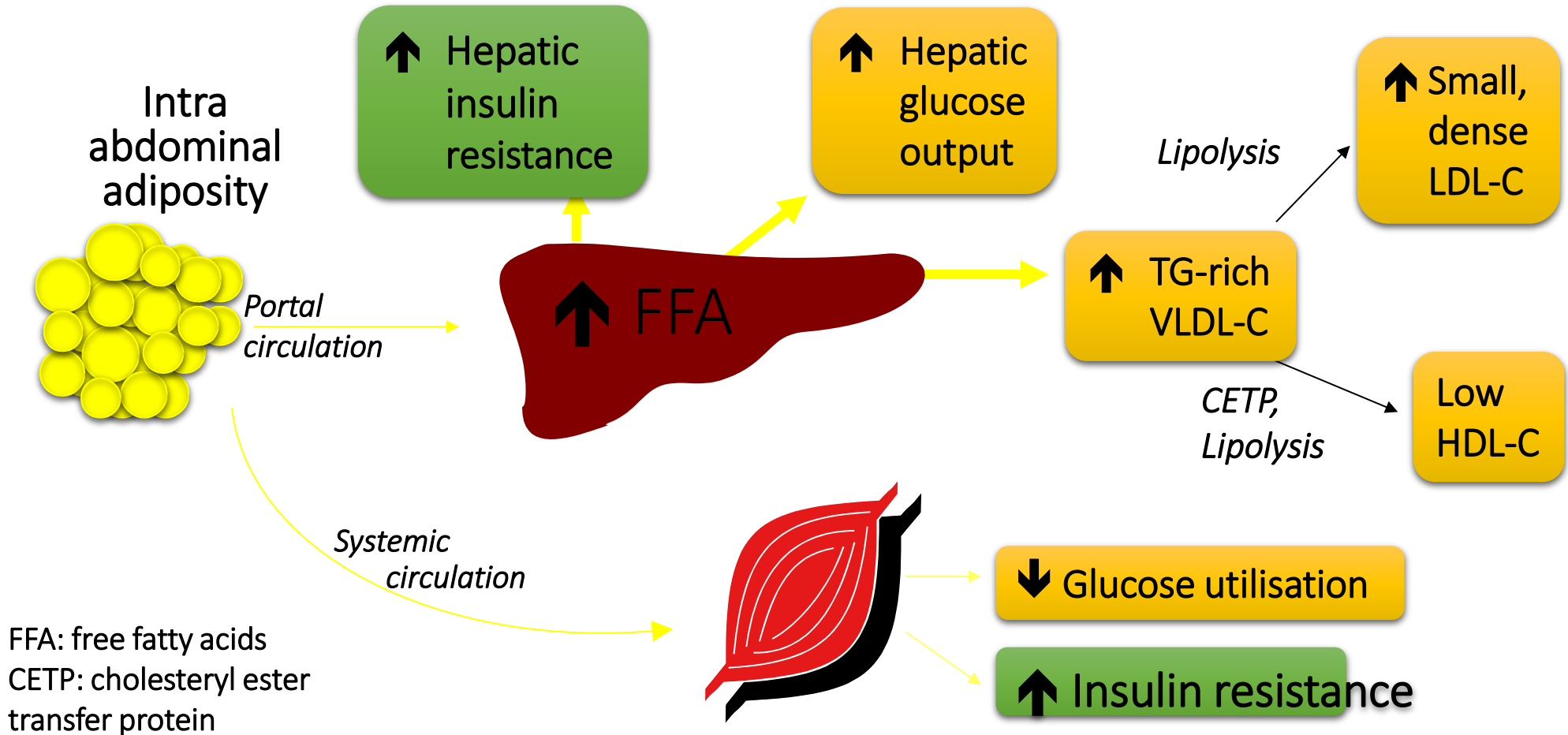
- Uomini
 - >102 cm
 - Rischio aumentato

WAIST CIRCUMFERENCE AND RISK OF TYPE 2 DIABETES

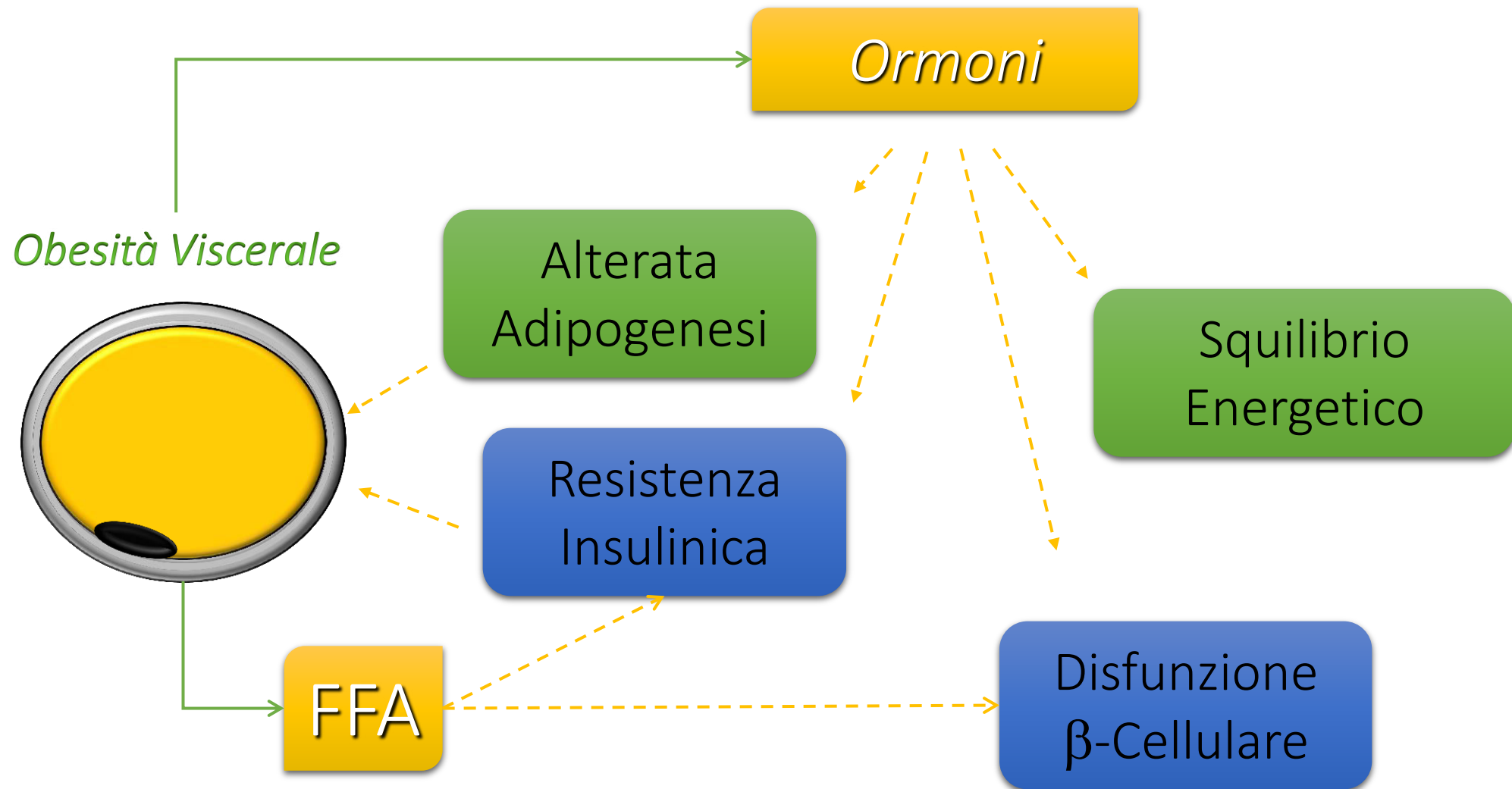


Carey et al., *Am J Epidemiol*, 1997

Suggested role of Intra-Abdominal Adiposity and FFA in Insulin Resistance



Tessuto Adiposo e Alterazioni Metaboliche



Accumulo di
grasso viscerale

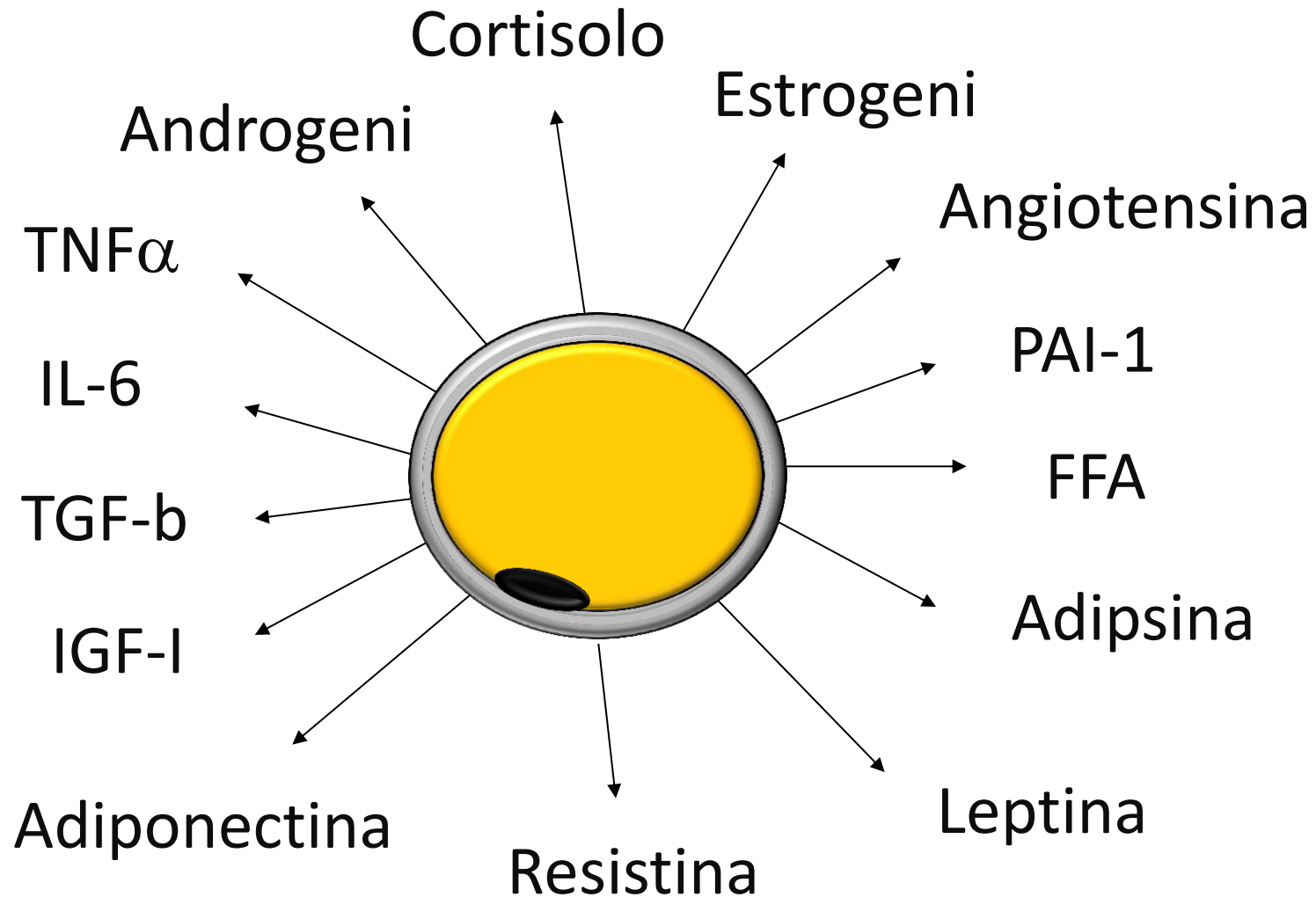


Rischio
cardiovascolare



Insulino-resistenza
Rischio
metabolico

Ormoni Prodotti dal Tessuto Adiposo



Effetti degli FFA su Tessuti Insulino-Sensibili

Adipocita Viscerale

Catecolamine



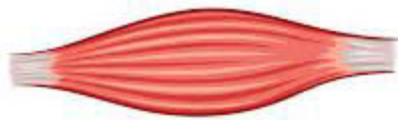
Lipolisi



Insulina

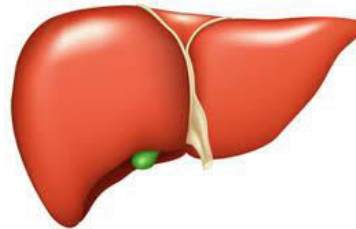


FFA



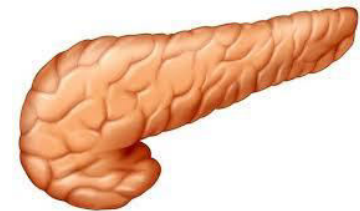
Muscolo

↓ Uptake Glucosio



Fegato

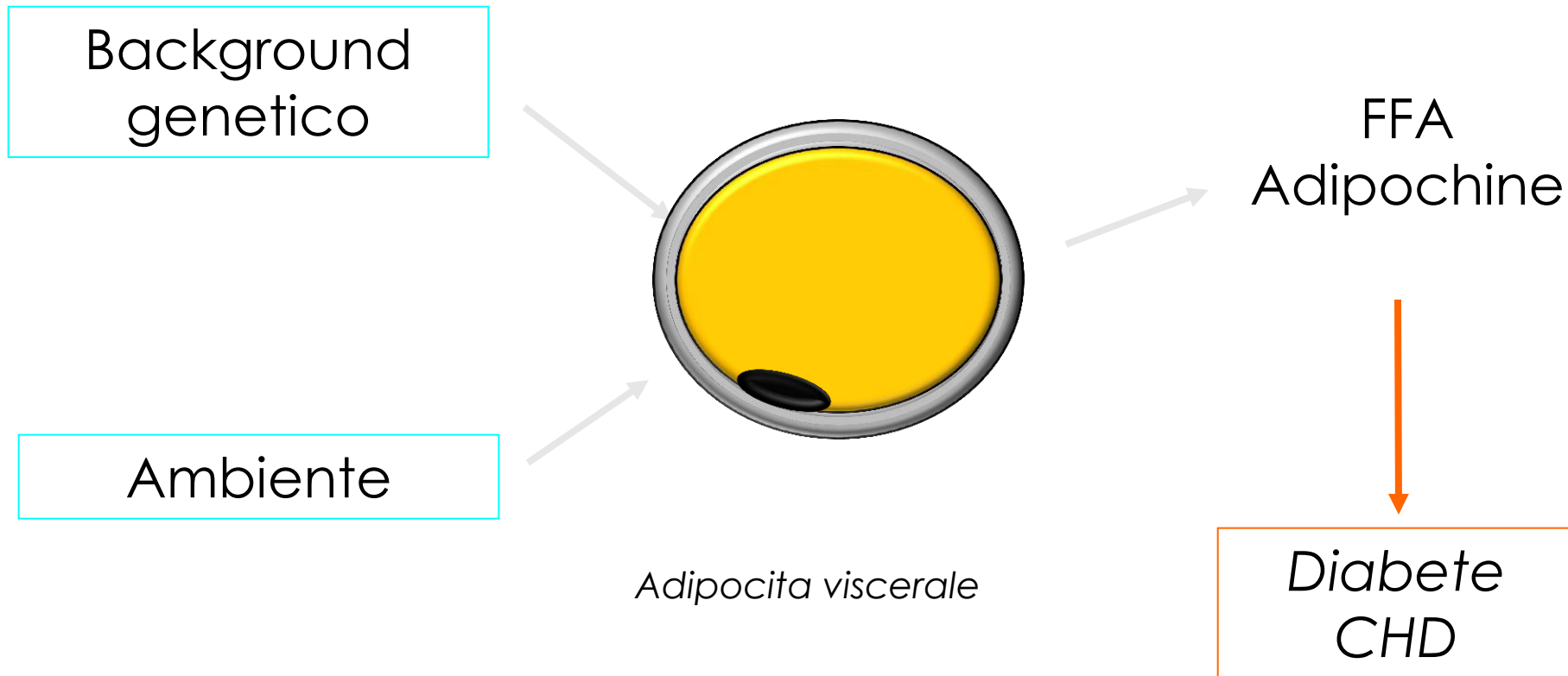
↑ Produzione Glucosio
↑ Sintesi VLDL TG



b-Cellula

↓ Secrezione Insulina
↑ Apoptosi

Tessuto Adiposo Viscerale, Diabete e Rischio CV



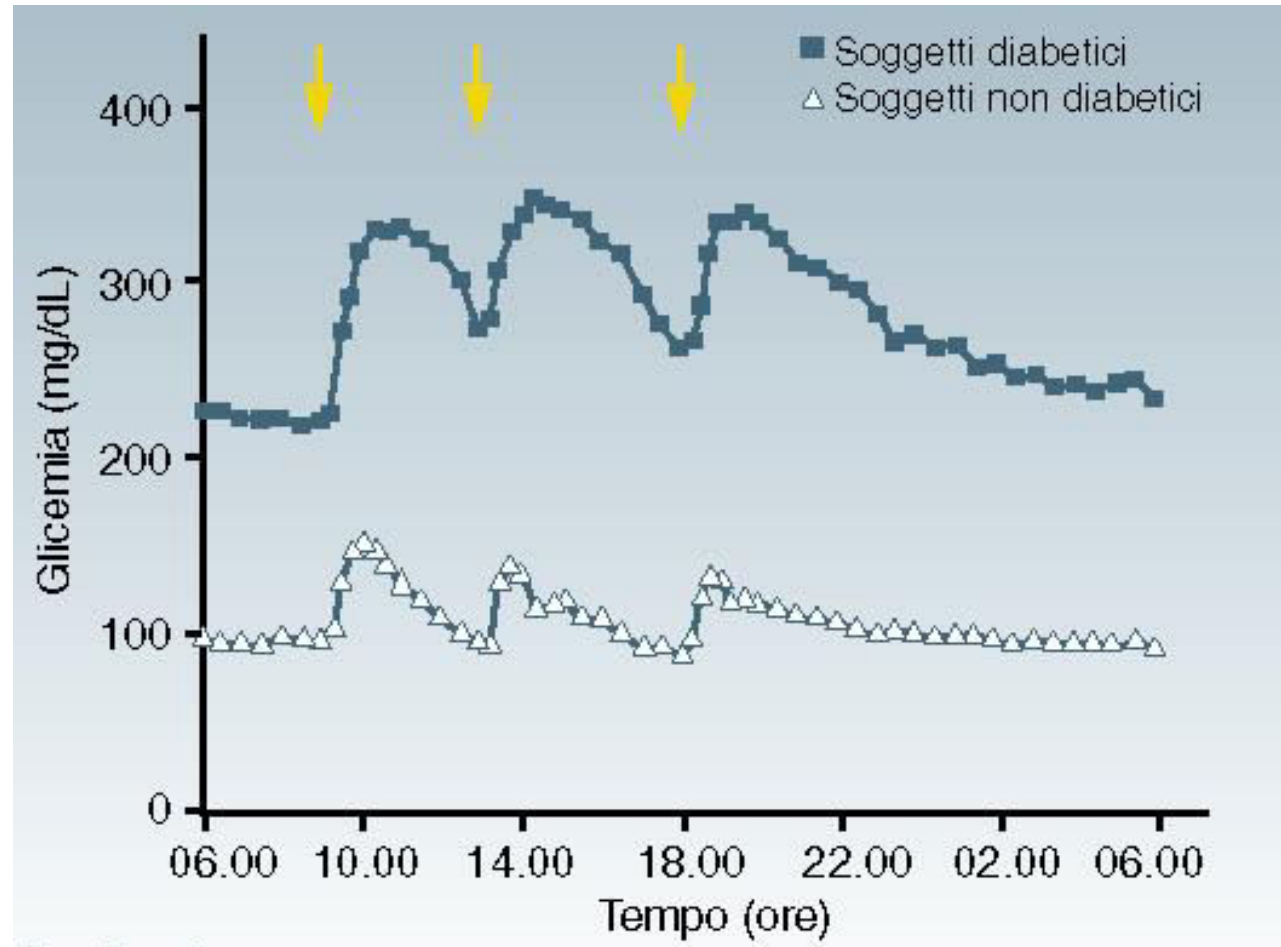
DIABETE TIPO 2 O NON INSULINO-DIPENDENTE

- frequente associazione con sovrappeso-obesità
- non chetosi in condizione di vita normale
- esordio prevalente dopo i 40 anni, ma possibile ad ogni età
- la terapia insulinica può essere necessaria in alcuni casi per il controllo dei sintomi e della iperglicemia
- frequente aggregazione familiare

GENETICA DEL DIABETE TIPO 2

- Studi sui gemelli
 - 90% di concordanza nei monozigoti
 - 15% di concordanza nei dizigoti
- Studi sulle famiglie
 - 25% dei diabetici ha un familiare diabetico
 - Sviluppano il diabete tipo 2:
 - 15% dei figli di un genitore diabetico
 - 50% dei figli di 2 genitori diabetici
 - 15% dei fratelli di 1 diabetico
- Nessuna correlazione coi geni del sistema HLA

Profilo Glicemico in Soggetti Normali e con Diabete di Tipo 2



SINTOMI E SEGNI DEL DIABETE TIPO 2

- Insorgenza subdola e progressiva
 - Poliuria
 - Polidipsia
 - Polifagia
 - Astenia
 - Incremento o decremento ponderale
 - Prurito, dermatiti, foruncolosi, micosi
 - Vaginiti, balanopostiti, uretriti, cistiti
 - Parodontopatie, carie dentarie
 - Macroangiopatia
 - Retinopatia
 - Neuropatia
 - nefropatia

Diabete Mellito

Diabete Mellito Tipo 1

Steve Redgrave
5 volte oro olimpico
Diabete tipo 1





Halle Berry
Attrice



Sharon Stone
Attrice



Nicole Johnson
Miss America 1999

Diabete tipo 1

DIABETE MELLITO

Classificazione ADA

Diabete di tipo 1

Immuno-mediato

distruzione b-cellulare su base autoimmune (markers: autoanticorpi anti-b cellula [ICA], anti-insulina, anti-decarbossilasi dell'acido glutammico [GAD], anti-tirosino fosfatasi [IA-2, IA-2b])

Idiopatico

Storia Naturale del Danno beta-cellulare e Indicatori di Malattia

Marker genetici

Marker di autoimmunità

Marker metabolici

NGT



DIABETE
TIPO 1

Esordio clinico

Anomalie metaboliche iniziali

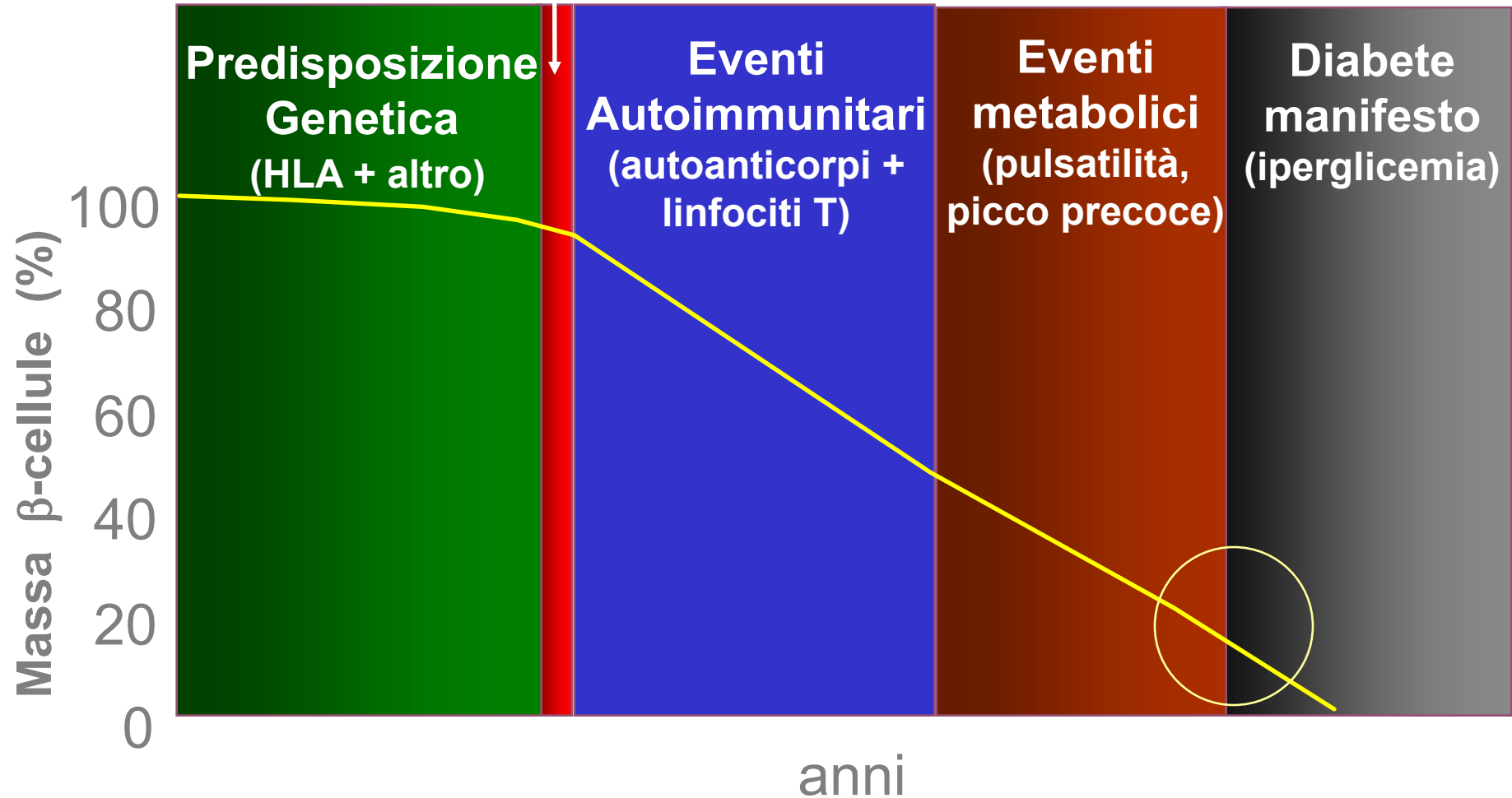
Comparsa di autoimmunità

Evento precipitante

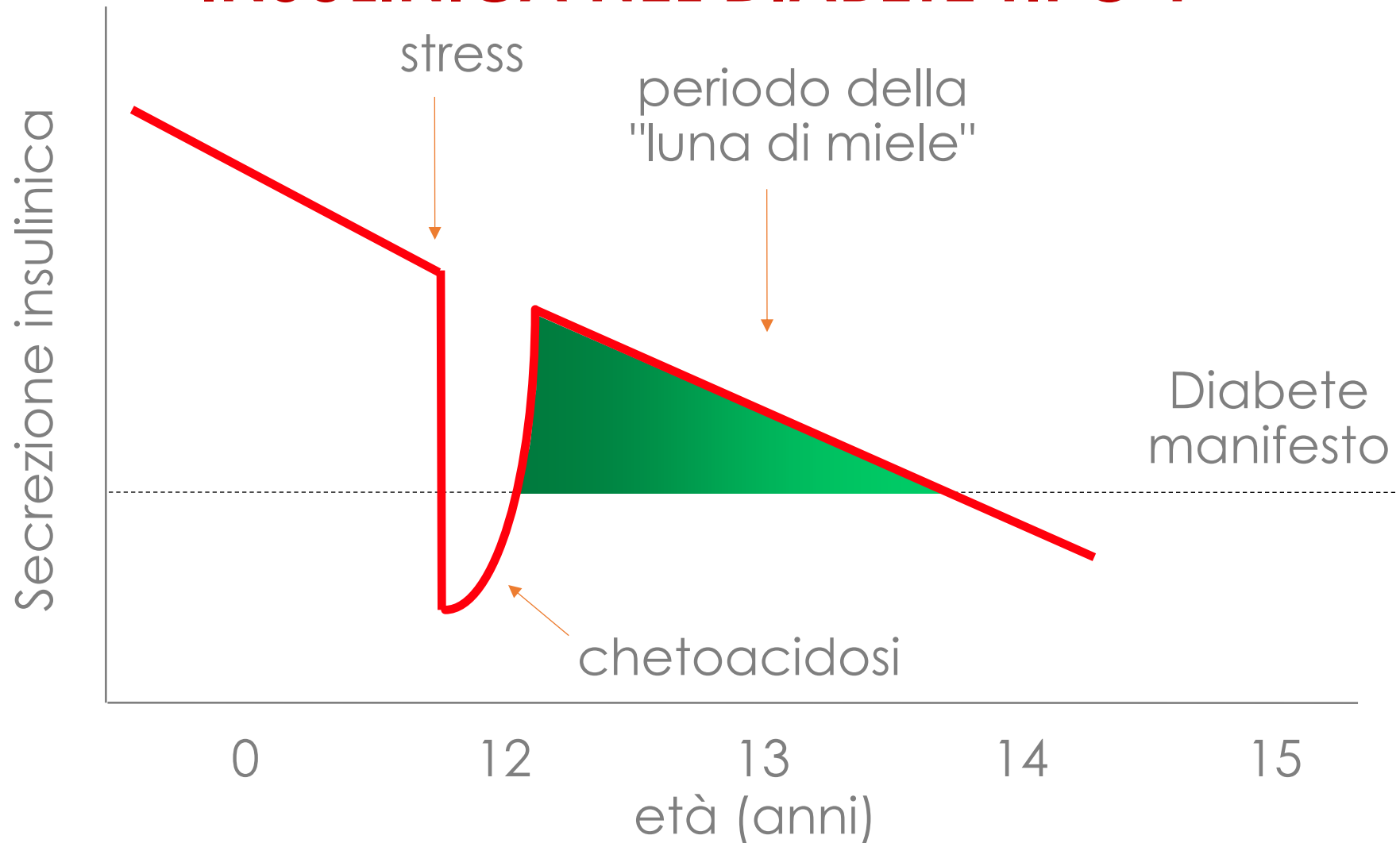
Suscettibilità genetica

STORIA NATURALE DEL DIABETE TIPO 1

Eventi precipitanti



STORIA NATURALE DELLA SECREZIONE INSULINICA NEL DIABETE TIPO 1



Suscettibilità Genetica nel Diabete Tipo 1

- Rischio relativo
 - popolazione generale 0,4%
 - figli/fratelli di soggetti affetti 5%
 - gemelli monozigoti 30%
- Geni candidati
 - IDDM1: molecole MHC di classe II - presentazione dell'antigene
 - IDDM2: regolazione trascrizione gene dell'insulina
 - IDDM13: IGF-Binding Protein 2
 - IDDM3: ?

Fattori Ambientali

- Infezioni virali
 - Coxsackie B (markers di infezione in diabetici all'esordio e soggetti a rischio)
 - Enterovirus (markers di infezione in soggetti a rischio)
 - Rosolia (forma congenita)
 - → effetto protettivo di infezioni virali multiple?
- Fattori alimentari
 - Proteine del latte vaccino
 - nitroderivati

Diabete Mellito Tipo 1 **(ex Diabete Mellito Insulino-Dipendente, o IDDM, o Diabete Giovanile)**

- Carezza di insulina endogena
- Necessario approti di insulina esogena
- Tendenza alla chetosi in condizioni di vita normale
- Esordio prevalente in gioventù, ma possibile ad ogni età
- Presenza di anticorpi anti-insula (all'esordio)
- Associazione con caratteri genetici (sistema HLA)

Sintomi e Segni del Diabete Tipo 1

- Insorgenza in genere acuta
 - Poliuria
 - Polidipsia
 - Iperfagia
 - Dimagrimento
 - Dolori addominali
 - Disturbi cognitivi
 - Disturbi di coscienza (Coma)

- Iperglicemia
- Glicosuria
- chetonuria

Principali Manifestazioni Cliniche del Diabete

Causa	Meccanismo	Conseguenze cliniche
Iperglicemia	perdita di glucosio e acqua con le urine abbondanza di glucosio extracellulare ? ? ?	poliuria, polidipsia, disidratazione, alterazioni del sensorio Infezioni (genitali!), disturbi transitori della vista complicanze croniche
Difetto di insulina	mancato utilizzo del glucosio/neosintesi di glucosio dalle proteine/lipolisi eccesso di chetoni con acidosi	dimagrimento, iperfagia, astenia polipnea, alterazioni del sensorio

NIRAD (Non Insulin-Requiring Autoimmune Diabetes)

LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

- Diabete autoimmune in giovani adulti (30-40 anni) che non richiede terapia insulinica per almeno 6 mesi dopo la diagnosi
- 4-10% dei casi di diabete tipo 2
- Presenza di ICA e anti-GAD
- Andamento meno aggressivo del processo autoimmune rispetto al diabete tipo 1
- Fenotipo clinico-metabolico intermedio tra diabete tipo 1 e diabete tipo 2

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI DEL DIABETE TIPO 1 E DEL DIABETE TIPO 2

- Diabete tipo 1
 - Esordio quasi sempre improvviso, con sintomi di iperglicemia/acidosi
 - Complicanze croniche non prima di 5 anni
 - Peso corporeo spesso normale
 - Età in genere giovane (<30 anni)
 - Familiarità spesso assente
 - Carenza assoluta di insulina (=necessità assoluta di insulina)
- Diabete tipo 2
 - Esordio spesso insidioso, senza sintomi
 - Complicanze talora già alla diagnosi
 - Obesità frequente
 - Età in genere avanzata (>40 anni)
 - Familiarità spesso presente
 - Carenza relativa di insulina (=non necessità assoluta di insulina)