

## DIABETE MELLITO

Sotto il nome di **Diabete Mellito (DM)** vengono annoverati alcuni **disordini metabolici del metabolismo dei carboidrati** che hanno come caratteristica comune una sotto-utilizzazione del glucosio plasmatico con conseguente

**IPERGLICEMIA**



Iperglicemia a digiuno > 140 mg/dL

## IL DIABETE MELLITO

Con questo termine sono comprese alcune malattie, differenti per eziologia, patogenesi e decorso clinico, ma aventi come denominatore comune il sintomo di iperglicemia persistente a digiuno (>180mg/dl) (normale 70-120mg/dl) Associata **poliuria** e **glucosuria**

Viene suddiviso in **primario** e **secondario**

**Primario:** diabete mellito insulino dipendente (**IDDM**), giovanile  
diabete mellito non insulino dipendente (**NIDDM**), adulto

**Secondario:** Pancreasectomia  
Pancreatiti  
Assenza dei recettori per l'insulina  
Modificazioni strutturali dell'insulina

Provocano notevoli alterazioni metaboliche che portano a complicanze a carico del sistema circolatorio, nervoso, reni e occhi

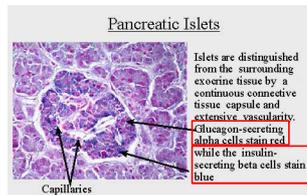
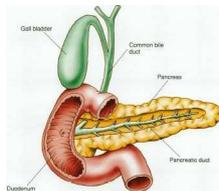
## Pancreas

### Esocrino:

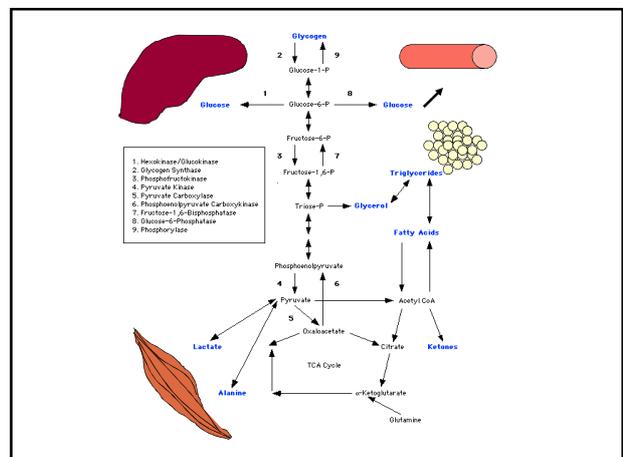
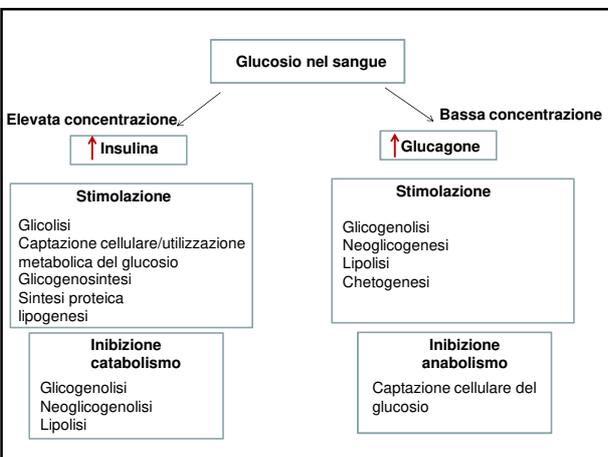
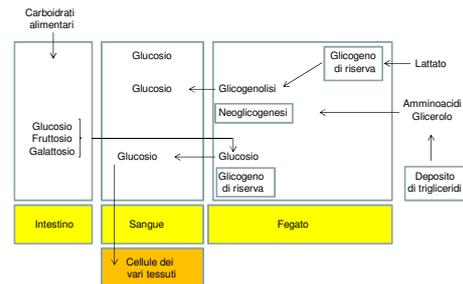
I principali enzimi prodotti dal succo pancreatico sono: tripsinogeno, chimotripsinogeno, elastasi, lipasi pancreatiche, amilasi pancreatiche, fosfolipasi pancreatiche, nucleasi pancreatiche.

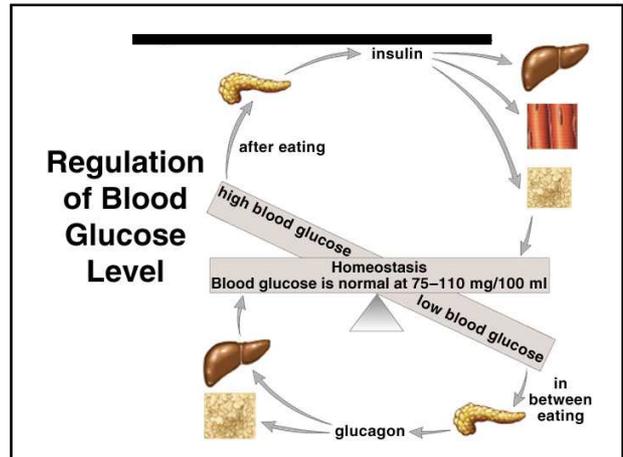
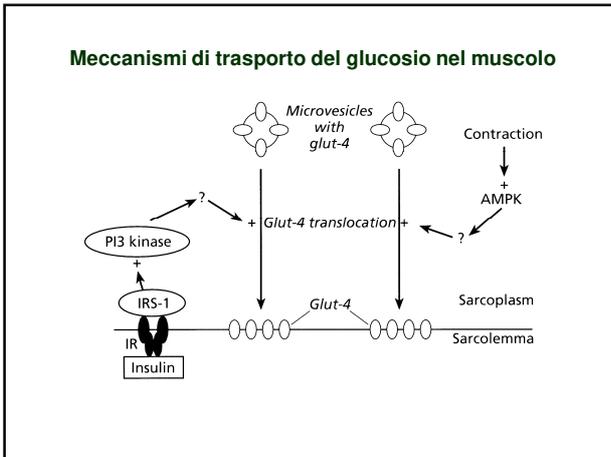
### Endocrino (Isole di Langerhans)

Cellule A (15%): glucagone  
Cellule B (80%): Insulina  
Cellule D (3-5%): somatostatina  
Cellule F (3-5%): polipeptide pancreatico



## OMEOSTASI GLUCIDICA





### ASPETTI FISIOPATOLOGICI DELLA SINDROME DIABETICA

**Riduzione della penetrazione di glucosio nelle cellule:**

- **Deficit insulinico o recettoriale**
- **Aumento della glicemia al di sopra di 180mg/dl** si ha glucosuria (perdita glucosio con le urine, aumento diuresi osmotica eccessiva perdita di liquidi)
- **Riduzione contenuto proteico** (eccessiva neoglicogenesi)
- **Glicosilazione proteine** (danno)
- **Incremento della lipolisi:** aumento AcCoA, corpi chetonici, chetonemia, acidosi metabolica, come diabetico
- **Aterosclerosi:** aumento trigliceridi, VLDL e riduzione HDL

**Macroangiopatia diabetica** (arterie coronariche, cerebrali, estremità)  
**Microangiopatia diabetica** (coinvolgimento delle arteriole del microcircolo)

Table 1 Comparison of Type 1 and Type 2 Diabetes

Type 1 diabetes	Type 2 diabetes
Phenotype: Onset primarily in childhood and adolescence	Onset predominantly after 40 years of age*
Often thin or normal weight	Often obese
Prone to ketoacidosis	No ketoacidosis
Insulin administration required for survival	Insulin administration not required for survival
Pancreas is damaged by an autoimmune attack	Pancreas is not damaged by an autoimmune attack
Absolute insulin deficiency	Relative insulin deficiency and/or insulin resistance
Treatment: insulin injections	Treatment: (1) healthy diet and increased exercise; (2) hypoglycemic tablets; (3) insulin injections
Genotype: Increased prevalence in relatives	Increased prevalence in relatives
Identical twin studies: <50% concordance	Identical twin studies: usually above 70% concordance
HLA association: Yes	HLA association: No

type 1 diabetes—an autoimmune disease in which the body's own immune system attacks the pancreas, rendering it unable to produce insulin

**Compartecipazione genetica** : frequente familiarità , associazione aplotipo HLA DR3/4

**Compartecipazione ambientale**: gemelli omozigotici malatta <50% dei casi

**Terapia** :insulinica (ricombinante umana)

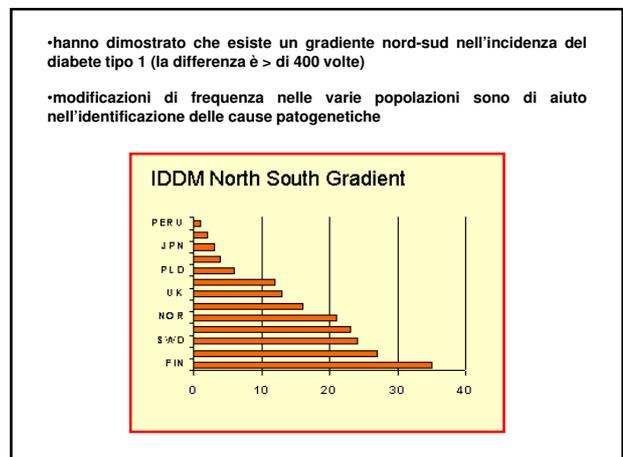
**Difetto nella secrezione e/o nella azione degli ormoni ipoglicemizzanti (insulina).**

**Aumento della produzione e/o della azione degli ormoni iperglicemizzanti**

Le vecchie parole "diabete mellito" descrivevano "l'eccesso di urina dolce" in associazione con i caratteristici sintomi della poliuria (accompagnato da polidipsia) e rafforzata dalla caratteristica diagnostica della glicosuria.

**Poliuria: produzione di un grande volume di urina**

**Polidipsia: necessità continua di bere come conseguenza delle poliuria**



## Epidemiologia

- Negli USA, Canada, e Europa, oltre l' 80 % dei casi di DM sono di tipo 2;
- 5-10 % sono di tipo 1, mentre il resto è legato ad altre cause specifiche.

## Classificazione

**Diabete Mellito di tipo I**  
(IDDM, DM insulino-dipendente)

**Diabete Mellito di tipo II**  
(NIDDM, DM insulino-indipendente)

**Diabete Mellito secondario** (in tutte quelle patologie in cui viene compromessa la funzionalità del pancreas (pancreatiti, neoplasie del pancreas, assunzione di farmaci nocivi per il pancreas)

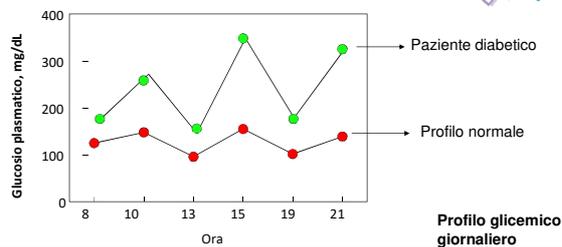
**Diabete Mellito Gestazionale** (in corso di gravidanza e regredisce dopo il parto).

**IGT (Impaired Glucose Tolerance)**  
(Ridotta tolleranza al glucosio)

## Dosaggio del glucosio

Glicemia è circa 100 mg/dL di sangue con lievi oscillazioni in più dopo i pasti e in meno a digiuno

- Glicemia a digiuno
- Profilo glicemico giornaliero



• Malattie acquisite di cui viene ereditata la predisposizione, come un carattere poligenico.

• Esistono, tuttavia, forme rare di diabete che sono dovute ad un singolo gene (eredità mendeliana).

120-140mg/dl di sangue è la **soglia renale per il glucosio**, al di sopra della quale si verifica il passaggio del glucosio in eccesso nelle urine (**GLICOSURIA**). Il glucosio ematico, filtrato attraverso il glomerulo, viene normalmente riassorbito dai tubuli, fino ad una certa soglia. Nei diabetici, il valore della soglia è superiore al normale.

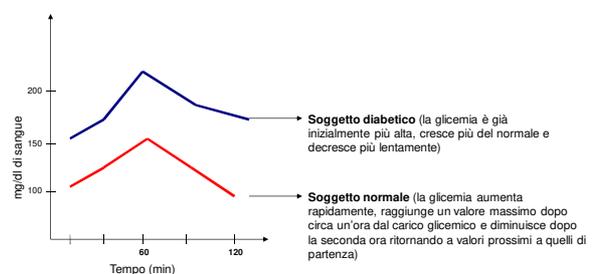
Nel digiuno la costanza del livello glicemico è assicurata dalla continua immissione in circolo di glucosio dal fegato, ad opera della glucosio-6-fosfatasi microsomale.

Nel diabete la glicemia si mantiene costantemente al di sopra del valore sopra citato e può giungere anche 200-400 mg/dl.

Nel diabete di tipo I e II si possono avere delle **sindromi preglicemiche** prima del manifestarsi della malattia vera e propria con picchi glicemici in corrispondenza a stati emozionali, disordini alimentari, malattie infettive (**stato prediabetico, diabete latente**). L'iperglicemia causata dai motivi suddetti è maggiore che nei soggetti normali e dura per un tempo più prolungato. Si verifica una situazione di **intolleranza al glucosio**.

OGTT (75mg/Kg peso).

## CURVA GLICEMICA DA CARICO DI GLUCOSIO



L'iperglicemia stimola le cellule beta del pancreas ad immettere in circolo insulina, che supera il fabbisogno. Nel diabetico, invece, il livello glicemico raggiunge valori eccessivamente alti e che restano a lungo alti

**CRITERI PER LA DIAGNOSI DEL DIABETE**

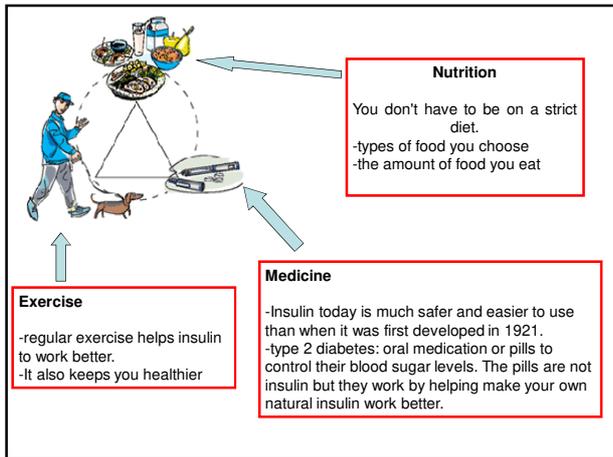
Sintomi del diabete (poliuria, polidipsia, perdita di peso) associati a glicemia su prelievo ematico >200mg/dl indipendentemente dai pasti

Glicemia a digiuno >126mg/dl

Glicemia a 2 ore dai pasti >200mg/dl

**FPG:** fasting plasma glucose; glicemia a digiuno (esame che viene utilizzato anche a livello di screening negli individui con più di 45 anni)

**SOME OF THE SIGNS AND SYMPTOMS OF DIABETES**



**DIABETE DI TIPO I:**  
(distruzione delle beta cellule normalmente conduce all'assoluta insulina deficienza)

- picco di incidenza attorno ai 10 anni;
- più grave e con evoluzione più veloce;
- tendenza alla chetoacidosi;
- per lo più origine immunologica (reazione autoimmune contro le cellule beta del pancreas)

**DIABETE DI TIPO II:**  
(può variare da insulina resistenza predominante con relativa insulina deficienza a difetti predominanti secretori con insulina resistenza)

- picco di incidenza dopo i 30 anni;
- andamento lento;
- più controllabile con la dieta.
- è dovuto ad una resistenza all'insulina associata ad una insufficiente produzione

TYPE 1 DM	TYPE 2 DM
<ul style="list-style-type: none"> <li>Formerly IDDM:</li> <li>- insulin deficient</li> <li>- juvenile onset, insulinitis</li> <li>- Origins                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmune</li> <li>• Idiopathic</li> <li>• Specific genetic defects in beta cell function</li> </ul> </li> <li>- pancreatic beta cell death</li> <li>- ketogenic</li> <li>- insulin regimen/dietary planning/ beta cell or islet transplants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formerly NDDM:</li> <li>- insulin RESISTANT</li> <li>- adult onset</li> <li>- genetic origins unclear, polygenic</li> <li>- associations with obesity</li> <li>- hyperinsulinemia followed by IDDM</li> <li>- insulin regimen, oral hypoglycemics, diet, exercise and weight loss</li> </ul>

**La distinzione in diabete giovanile e diabete dell'adulto è stata abbandonata perché sono stati rilevati :**

- casi di diabete autoimmune insorti ad 80 aa
- casi di diabete con assenza di chetoacidosi anche in bambini

## Il diabete sperimentale

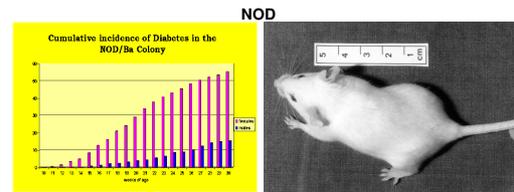
- esperimenti, con cui si è tentato di riprodurre negli animali la malattia
  - ricerche sull'uomo diabetico
- 1) mediante pancreatemia chirurgica (iperglicemia e glicosuria subito dopo l'intervento; polifagia e polidipsia; perdita di peso progressiva e morte entro un mese dall'intervento (se non trattato) per *coma diabetico*)
  - 2) mediante distruzione selettiva, ad opera di sostanze chimiche, delle cellule beta delle isole di Langerhans, che producono l'insulina
  - 3) mediante trattamento prolungato con sostanze iperglicemizzanti (dapprima transitoria, poi sempre più persistente, fino alla irreversibilità. Nelle cellule beta si osservano processi regressivi o necrosi)
  - 4) mediante anticorpi anti-insulina (L'insulina inoculata in specie diversa, produzione di anticorpi inattivanti. Inoculando gli anticorpi così formati nell'animale produttore di quella insulina, si ottiene una sindrome diabetica).

Modelli animali spontanei sono rappresentati da:

**topo NOD (diabetico non obeso): modello per diabete di tipo 1**

**topo obeso (db/db): modello per diabete di tipo 2**

Sono stati utilizzati anche per l'identificazione dei geni coinvolti nella predisposizione alle due malattie.



Il topo ob/ob

## DM tipo 1

■ **Distruzione delle Beta-cellule del pancreas, con conseguente deficienza di insulina.**

■ **meccanismo autoimmune di distruzione delle Beta-cellule (tipo 1A). Il dosaggio di anticorpi anti-insulina (Islet Cell Antibodies) o altri autoanticorpi (anti-GAD e anti-insulina) nel siero può essere utile per stabilire la diagnosi: un risultato positivo indica diabete tipo 1A. Alcuni pazienti non hanno fenomeni di autoimmunità e la causa di distruzione delle beta-cellule è ignota. In questo caso si parla di diabete mellito tipo 1B.**

■ **pazienti con DM tipo 1 hanno un fabbisogno assoluto di insulina e sviluppano chetoacidosi nel caso non venga loro somministrata.**

■ **Avviene in soggetti geneticamente suscettibili, è probabilmente scatenato da uno o più agenti ambientali e di solito progredisce nell'arco di molti mesi o anni durante i quali il soggetto è asintomatico**

## DIABETE TIPO 1

### EPIDEMIOLOGIA

Studi sull'incidenza riconducono l'inizio del diabete tipo 1 alla data della prima iniezione di insulina a causa della variabilità del tempo che intercorre fra l'inizio dei sintomi e la diagnosi.

- Il diabete al di sotto dell'anno di età è estremamente raro
- l'incidenza aumenta con l'età
- potrebbe esserci un leggero picco fra i 2-4 anni
- picco massimo fra i 10-14 anni

Non c'è un chiaro modello riguardante l'ereditarietà del diabete infantile, benché ci sia un'aggregazione familiare dovuta all'associazione del diabete tipo 1 con alcuni marcatori genetici.

### DIAGNOSI

Sintomi quali la sete, l'eccessivo bere ed urinare, dovrebbero spingere ad effettuare esami **immediati** che confermino:

- Grave glicosuria (> 990 mg/dl)
- possibile chetonuria (spesso > 72 mg/dl)
- iperglicemia occasionale (BG <sup>3</sup> 200mg/dl)

in alcuni paesi e in certe circostanze, il diabete può avere un **esordio più lento** e presentare difficoltà di diagnosi.

Se la diagnosi del diabete è incerta:

- tests casuali per la glicemia, la glicosuria, HbA1c
- marcatori autoimmuni delle isole (ICA, GAD, IAA, IA-2)
- fattori di rischio (obesità, storia familiare, storia autosomica dei caratteri dominanti che possono suggerire difetti genetici della funzione beta cellulare).

### DISTRUZIONE DELLE CELLULE BETA DEL PANCREAS

-**Fattori genetici:** associazione tra alleli DR-3 e DR-4 del complesso maggiore di istocompatibilità e diabete di **tipo I**. La presenza di questi antigeni aumenta il rischio di malattia.

-**Fattori ambientali:** virus (relazione tra COXACH1 e diabete murino); tossine batteriche e non; latte vaccino;

-**Fattori autoimmunitari:** nel diabete di **tipo I** compaiono autoanticorpi anti-insulina, anti recettore per l'insulina e anti GAD (acido glutammico decarbossilasi)

Quindi per diabete tipo I si sanno fattori che concorrono e si potrebbe agire con terapie insuline, terapia genica e trapianto di isole di langherans.

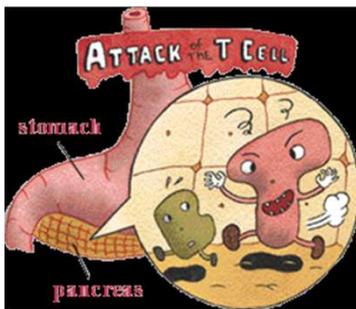
Nel tipo II non si sa molto e quindi situazione più complicata.

### DIABETE DI TIPO II

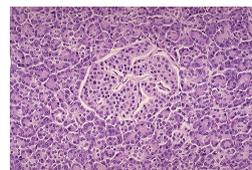
-**Obesità:** deficit di recettore per l'insulina. Si ha curva glicemica di tipo diabetico. Il difetto sta nella ricezione del segnale, **insulino-resistenza**.

-**Amiloidosi:** la proteina amiloidogenica è una proteina normale ma è prodotta continuamente e in quantità elevate.

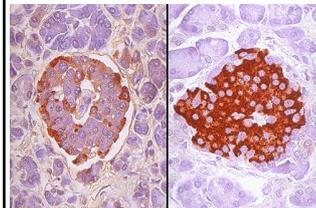
### La patogenesi del diabete umano



**diabete di tipo 1:** aggressione autoimmune alle cellule beta del pancreas dovuta alla produzione di linfociti T autoreattivi (reazione DTH).



Isole di langherans normale.  
Cellule alfa (glucagone), beta (insulina), delta (somatostatina)



A destra un anticorpo contro l'insulina permette di identificare le cellule beta.

A sinistra un anticorpo contro il glucagone identifica le cellule alfa. (colorazione con immunoperoxidasi).

Diabete

### DM tipo II

■ Precedentemente conosciuto come diabete non insulino-dipendente (NIDDM)

■ Negli adulti è la forma più comune e predominante di diabete. Nei giovani è poco comune ma si sta riscontrando più frequentemente in molti paesi in associazione alla crescita percentuale dell'obesità.

■ L'80-90% sono obesi al momento della diagnosi

■ Molti ragazzi ed adolescenti sono asintomatici o hanno sintomi minimi al momento della diagnosi.

#### EZIOLOGIA (sconosciuta)

- Fattori genetici poligenici sono importanti.
- troppo mangiare e sedentarietà, possono avere un'importante influenza.

### Diabete tipo 2

- E' caratterizzato da:
  - Resistenza periferica all'insulina
  - Eccessiva produzione epatica di glucosio
  - Diminuita secrezione di insulina
- La malattia è spesso associata ad altre alterazioni come ipertensione arteriosa, aumento del colesterolo LDL e diminuzione del colesterolo HDL, (S. metabolica o S. da resistenza all'insulina). L'iperinsulinemia legata a questa resistenza è alla base della genesi di queste anomalie.

## Diabete tipo 2

•obesità è comunissima.

•Gli adipociti secernono numerose sostanze (leptina, TNF, ac. grassi liberi) che modulano i processi di liberazione di insulina, l'azione dell'insulina ed il peso corporeo e possono contribuire alla resistenza all'insulina.

•Nello stadio precoce della malattia la tolleranza glicidica è normale a dispetto della resistenza all'insulina poiché le β-cellule compensano incrementando la liberazione dell'ormone. Man mano che la resistenza all'insulina e la iperinsulinemia compensatoria progrediscono le insule pancreatiche diventano incapaci di sostenere lo stato iperinsulinemico.

•la prevalenza varia a seconda delle popolazioni. Risulta da 2 a 6 volte più prevalente negli Afro-Americani negli indiani e negli Americani Ispanici negli USA, rispetto alla popolazione bianca.

•Il rischio di contrarre malattia per un familiare di I grado di un paziente con DM tipo 2 risulta essere 5-10 volte superiore di quello di persone di età simile e peso simile ma senza anamnesi familiare per DM tipo 2

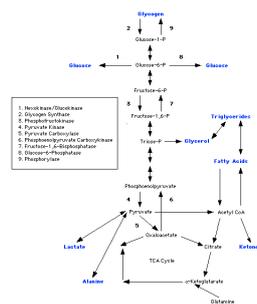
## Principali caratteri clinici del diabete tipo I e tipo II

	DM I	DM II
<b>Aggregazione familiare</b>	rara	molto frequente
<b>Età insorgenza</b>	<40	>40
<b>Fenotipo</b>	magro	obeso
<b>Insulinemia</b>	bassa o indosabile	normale o elevata
<b>Chetosi</b>	presente	assente
<b>Condizioni metaboliche</b>	Instabili	stabili
<b>Terapia insulinica</b>	costante	rara
<b>Associazione con HLA</b>	frequente	nessuna
<b>Alterazioni immunitarie</b>	presenti	assenti

## Manifestazioni cliniche

- Sintomi generali aspecifici: stanchezza, astenia
- Sintomi per iperinsulinemia e ipoglicemia: senso di fame, sudore, cefalea
- Sintomi per iperglicemia e glucosuria: poliuria, sete, polidipsia, calo ponderale
- Sintomi per disturbi degli elettroliti: crampi notturni, disturbi visivi
- Sintomi dermatologici: prurito, infezioni

## DIVERSE AZIONI DELL'INSULINA



- Aumenta il trasporto del glucosio nel muscolo e nel tessuto adiposo
- Aumenta la glicolisi nel muscolo e nel tessuto adiposo
- Stimola la sintesi del glicogeno
- Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi

## La patogenesi del diabete umano

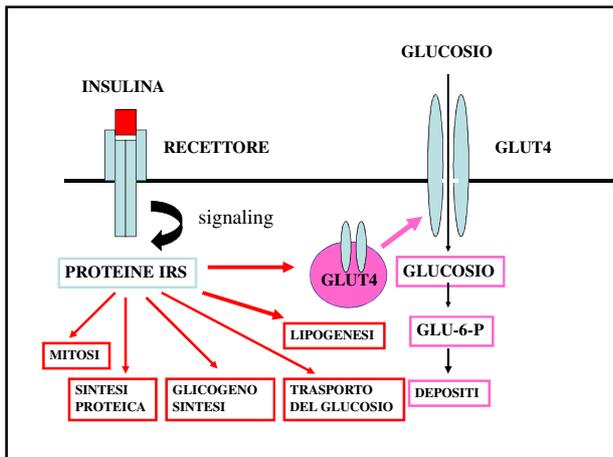
Azioni del glucosio

- Il glucosio stimola la produzione di insulina
- Il glucosio si lega al recettore GLUT2 sulla membrana delle cellule beta ed entra nel ciclo glicolitico
- Fosforilazione ad opera di glucochinasi e inibizione del canale K, ATP-dip
- Depolarizzazione delle cellule beta e apertura canali del calcio
- Entra calcio che induce secrezione di insulina
- Insulina va nel circolo portale e il 50% viene degradato a livello epatico

## La patogenesi del diabete umano

Azioni dell'insulina

- Il recettore insulinico (IR) possiede attività tirosinchinasica intrinseca
- Interagendo con le proteine substrato (IRS), esso induce varie vie di trasduzione del segnale che innescano le azioni metaboliche dell'insulina
- Una di queste induce la traslocazione delle vescicole intracellulari che contengono il trasportatore del glucosio (GLUT4) sulla membrana plasmatica.

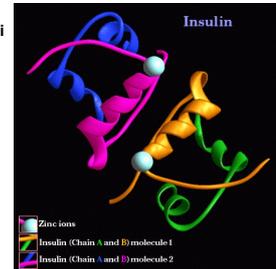


## Il diabete mellito

L'*insulina* è una proteina di massa molecolare 12 kDa, che tende ad aggregarsi in trimeri

Consta di due subunità di 6 kDa, ciascuna delle quali è formata da due catene polipeptidiche di diversa lunghezza (A e B)

Le catene A e B sono unite fra loro da 2 ponti disolfuro; un 3° ponte disolfuro è sotteso nella catena A. l'insulina è preceduta da un precursore (*proinsulina*), dal quale si libera insulina attiva



- Oltre all'insulina, il regolatore più importante, hanno un ruolo anche altri ormoni (es. glucagone), stimoli nervosi e metabolici.
- A digiuno bassi livelli di insulina promuovono la neoglucogenesi epatica e la glicogenolisi per prevenire l'ipoglicemia, fenomeno che avrebbe un effetto deleterio sull'encefalo.
- Inoltre viene ridotta la sintesi di glicogeno, viene ridotta l'assunzione di glucosio dai tessuti insulino-sensibili, e promossa la mobilitazione dei precursori accumulati.
- In queste condizioni viene favorita l'azione del glucagone nello stimolo della glicogenolisi e della gluconeogenesi a livello epatico e nella midollare del rene.
- Dopo il pasto, un carico di glucosio induce l'incremento dell'insulinemia e una riduzione dei livelli di glucagone, con un'inversione dei processi detti precedentemente.
- La quota maggiore del glucosio postprandiale viene utilizzata dai muscoli scheletrici.

## IL DIABETE: effetti sulla persona

- Quando la glicemia supera i valori soglia renale: **GLUCOSURIA**, il glucosio viene filtrato e poi riassorbito dai tubuli renali ma quando il sistema è saturo il glucosio in eccesso va nelle urine
- Ne consegue un aumento del volume delle urine: **POLIURIA**
- A ciò consegue anche **POLIFAGIA** (aumento di appetito) e **POLIDIPSIA** (aumento della sete)
- Tossicità del glucosio sulle cellule Beta
- Zucchero nei tessuti determina la produzione di sorbitolo e quindi iperosmolarità intracellulare
- Eccesso di glicazione di proteine (basi di Schiff tra proteine e zucchero) che ne alterano la stabilità

## COMPLICANZE:

### -ACUTE:

tipo I: deficit di insulina (coma ipoglicemico e chetoacidosi perché si attivano i meccanismi della lipasi a livello del tessuto adiposo con formazione di acetyl CoA)

tipo II: no chetoacidosi ma coma iperglicemico che dipende da disidratazione legato alla poliuria; se insulina viene somministrato in eccesso: coma ipoglicemico

### -CRONICHE:

-carezza di meccanismi di difesa (immunità specifica e aspecifica) e quindi infezioni

**MACROANGIOPATIA** (aterosclerosi): alterazioni del metabolismo lipidico per elevata mobilitazione dei lipidi

**MICROANGIOPATIA** (alterazioni del microcircolo): colpisce tanti distretti dell'organismo. Si ha ispessimento della membrana basale. Fenomeni di glicazione sulle proteine della matrice, si riduce il calibro dei vasi, scambio di nutrienti ritardato (cancrena asettica)

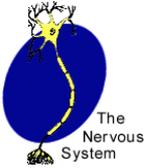
**SINDROME NEFROSICA**: alterazioni della permeabilità con perdita di proteine nelle urine; fenomeni di aterosclerosi con aumento della resistenza periferica, sangue deve pompare più sangue, ipertensione e sovraccarico funzionale del cuore.

**POLINEUROPATIA PERIFERICA** di nervi sensitivi motori e del sistema ortosimpatico

**RETINOPATIA**: causa cecità. Microangiopatia da disturbi trofici anche nella retina e causa meccanismi di compenso come l'angiogenesi. Proliferano le cellule endoteliali.

## Complicanze del diabete mellito

- acute: coma iperglicemico
- croniche: danno di organo





## Complicanze del diabete mellito

Lo **scompenso metabolico acuto** conduce

- alla chetoacidosi diabetica (CAD) nel diabete di tipo 1
- al coma iperosmolare non chetosico (CINC) nel diabete di tipo 2

• Entrambe le forme sono caratterizzate da

- carenza di insulina
- deplezione di volume
- alterazione dello stato di coscienza

• Entrambe sono forme del **coma diabetico**, o **iperglicemico**, che è la conseguenza finale del grave perturbamento metabolico

**Coma:** perdita della coscienza e scomparsa della sensibilità dolorosa. Si manifesta dopo un generale aggravamento della sindrome diabetica preceduto da un progressivo scadimento delle condizioni generali, con apatia, sonnolenza, astenia, che è detto **precoma**.

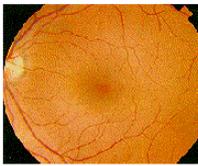
- profondamente disidratato
- globi oculari sono secchi ed afflosciati per la perdita di acqua
- lingua è secca e patinosa
- alito fortemente acetonic
- nausea e vomito, dipendenti dalla chetosi

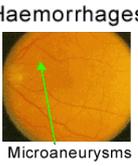
## Complicanze del diabete mellito

- L'iperglicemia determina
  - glicosuria
  - deplezione di volume
  - tachicardia
  - ipotensione
- Conseguenza della disidratazione (*essicosi*) è la progressiva diminuzione, fino alla scomparsa completa, della diuresi
- In genere il comatoso ha una respirazione frequente e profonda (*grossa respiro di Kussmaul*), che dipende dall'acidosi
- La pressione osmotica del plasma è aumentata, la riserva alcalina fortemente diminuita (*acidosi*)
- Questo quadro è la conseguenza delle gravi modificazioni del ricambio idrosalinico e dell'equilibrio acido-base.
- La perdita di acqua dipende
  - dall'eccessiva diuresi su base osmotica: il glucosio trattiene infatti nel lume tubulare una quota considerevole dell'acqua filtrata
  - dall'aumento della ventilazione polmonare

## Complicanze del diabete mellito

- Tra queste le **lesioni oculari** costituiscono la principale causa di cecità nell'adulto.
- Le **lesioni renali microvascolari** a carico del glomerulo conducono a insufficienza renale cronica, per cui può rendersi necessario il trapianto di rene.
- L'incremento dei **fenomeni arteriosclerotici** induce una elevata incidenza di infarto, coronaropatia e ictus nei pazienti diabetici.
- Aggravano il rischio per la malattia cardiovascolare la concomitanza di **dislipidemia e ipertensione**.





## Complicanze del diabete mellito

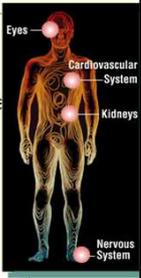
- Il diabete mellito è infine la principale causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori
  - per vasculopatia periferica
  - associata a ritardo nella cicatrizzazione delle ferite.
- Queste ultime sono favorite dalla neuropatia sensitiva periferica, che riduce i meccanismi di protezione nei confronti dei traumi: il paziente non avvertendo correttamente il dolore, è maggiormente soggetto a lesioni a carico degli arti inferiori.

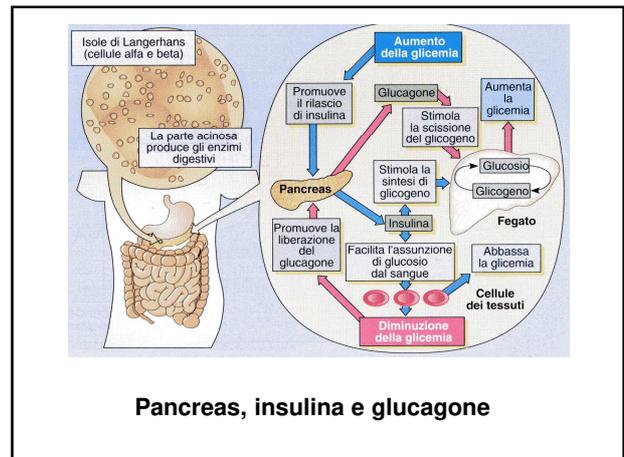
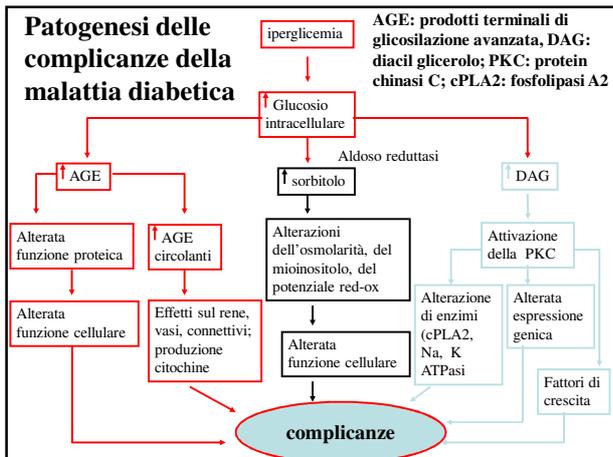
- Cancro a V dito
  - vasculopatia periferica
  - ritardo nella cicatrizzazione delle ferite
  - neuropatia



## Diabete mellito

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Complicanza</b></li> <li>• macroangiopatia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- vasculopatia periferica</li> <li>- malattia coronarica</li> </ul> </li> <li>• microangiopatia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- nefropatia</li> <li>- neuropatia</li> <li>- retinopatia</li> </ul> </li> <li>• dermatopatia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Organo colpito</b></li> <li>• grandi vasi                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- vasi gambe e piedi</li> <li>- cuore</li> </ul> </li> <li>• piccoli vasi                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- rene</li> <li>- nervi</li> </ul> </li> <li>• occhi</li> <li>• pelle</li> </ul>
---	--





## Diabete

**Diabete**

Iperglicemia  
poliuria  
glicosuria

E' conseguente alla carenza o al mancato utilizzo dell'insulina

## Diabete Epidemiologia

Negli U.S.A. **15 milioni** di diabetici

- 10-15% tipo I (IDDM)
- 85-90% tipo II (NIDDM)

La prevalenza del diabete aumenta con l'età, superando il 25% nella popolazione over 85.

## Fisiologia del controllo glicidico

In condizioni fisiologiche il livello di glucosio ematico (glicemia) è finemente controllato, oscillando tra **80 e 90 mg/dl** a digiuno, per aumentare fino (e non oltre) i **120 - 140 mg/dl** nella prima ora dopo il pasto, e ritornare quindi ai valori basali entro due ore dal termine dell'assorbimento dei carboidrati.

## Fisiologia del controllo glicidico

Lo scopo del mantenimento dell'omeostasi glucidica è quello di fornire al tessuto nervoso, in condizioni di mancato apporto alimentare, la quantità di glucosio sufficiente per la sua vitalità.

Il tessuto nervoso è infatti strettamente glucosio-dipendente

### Fisiologia del controllo glicidico Effetti dell'Insulina sul metabolismo

**Insulina : 'ormone dell'abbondanza'**

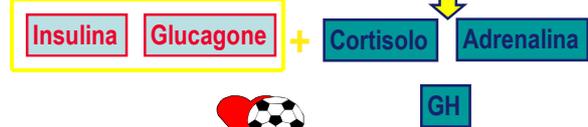
- ▶ Facilita il trasporto del glucosio nelle cellule dei tessuti 'insulino-dipendenti (++muscolo scheletrico a riposo e tessuto adiposo) Uptake di glucosio
- ▶ Promuove la glicogenosintesi nel fegato e nel muscolo scheletrico
- ▶ Inibisce la gluconeogenesi nel fegato.
- ▶ Promuove la lipogenesi, inibisce la lipolisi nel tessuto adiposo



### Fisiologia del controllo glicidico

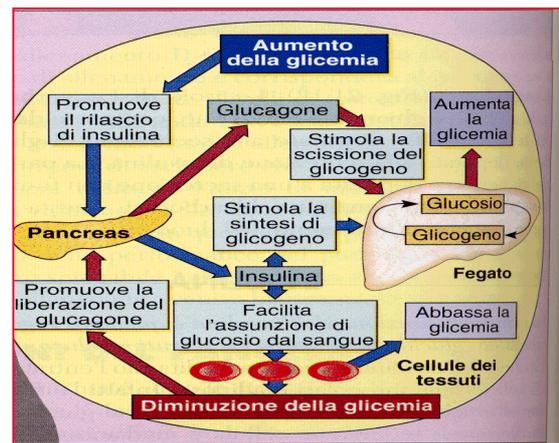
Condizioni 'normali'

Condizioni 'stressanti'  
(digiuno prolungato, esercizio fisico intenso,...)

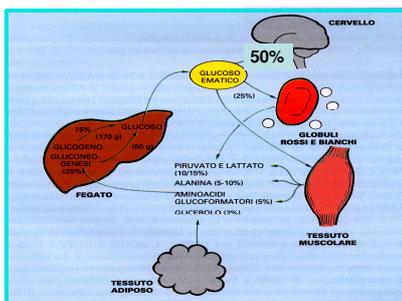


### Fisiologia del controllo glicidico (Condizioni 'basali')

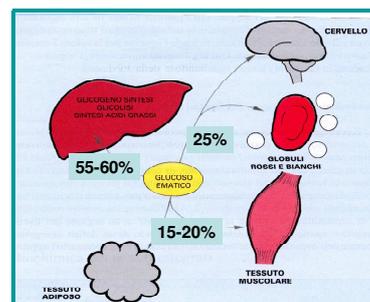
- Dopo una notte di digiuno il 50% del glucosio circolante è utilizzato dal cervello, il resto dalle cellule ematiche, dal rene e dal muscolo
- L'origine di tale glucosio è epatica, attraverso la glicogenolisi (75%) e la gluconeogenesi (25%).
- Le riserve di glicogeno epatico utilizzabili sono circa 70-100 grammi, insufficienti quindi ad assicurare la normoglicemia per un periodo superiore alle 24 ore, da cui la necessità di ripristinare le riserve di glicogeno con l'introduzione di cibo.



### Fisiologia del controllo glicidico A digiuno



### Fisiologia del controllo glicidico Dopo il pasto



## Diabete Classificazione

- Diabete primario
- Diabete secondario
  - A malattie pancreatiche GH
  - A malattie endocrine (acromegalia, ipertiroidismo, ipercortisolismo esogeno o endogeno..)
  - A farmaci
  - Ad anomalie dei recettori insulinici
  - In malattie geneticamente determinate
  - Gestazionale



## Diabete primario

Diabete di **tipo I** **Insulino-dipendente** (IDDM),  
o 'diabete giovanile'

Diabete di **tipo II** **non insulino-dipendente** (NIDDM), o 'diabete dell'età matura'

- ▶ Obeso (90%)
- ▶ Non obeso (10%)

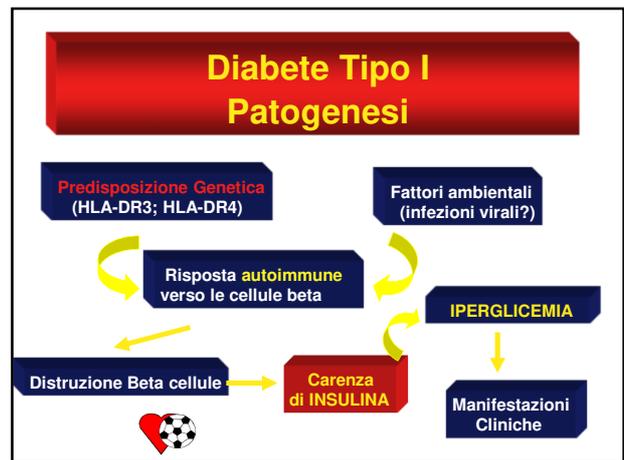


## Diabete Tipo I

- ▶ **Esordio** : prima dei 20 anni, spesso nei primi 5 anni di vita
- ▶ **Modalità di esordio** acuta, nel 30% dei casi con chetoacidosi

**Principali sintomi all'esordio**

- Poliuria
- Polifagia
- Polidipsia
- Perdita di peso

## Diabete Tipo II

- Esordio tardivo (generalmente dopo i 50aa)
- Esordio subdolo (frequente la diagnosi casuale in paziente asintomatico)



## Diabete Tipo I Terapia

- Insulina esogena
- Dieta
- **Esercizio fisico**



## Diabete tipo II Terapia

- Dieta
- **Esercizio**
- Se necessari farmaci
- Se necessaria insulina



## Regolazione del metabolismo glicidico durante esercizio

Mentre in condizioni di riposo il muscolo utilizza soprattutto acidi grassi liberi provenienti dal tessuto adiposo (NEFA), nella condizione di esercizio moderato passa ad utilizzare sia NEFA che glucosio intramuscolare (depositi di glicogeno) ed extramuscolare (di origine epatica).

All'inizio il glucosio deriva soprattutto dai depositi di glicogeno dei muscoli attivi, che gradualmente si riducono (la concentrazione di glicogeno muscolare è di 120 mmol/Kg nell'adulto, 70mmol/Kg nel bambino).

Durante esercizio prolungato, il glucosio di origine epatica non è più sufficiente a soddisfare le richieste periferiche; intervengono allora i NEFA, derivanti dalla lipolisi, che vengono a costituire il maggior substrato energetico.

## Regolazione del metabolismo glicidico durante esercizio

Glucagone  
Adrenalina  
Cortisolo  
GH



## Regolazione del metabolismo glicidico durante esercizio

**Insulina ↓**  
(effetto inibitorio delle catecolamine sulle beta cellule)

**Cortisolo ↑**

**GH ↑**

**Glucagone ↑**

**Adrenalina ↑**

**Fegato**  
↑ Glicogenolisi  
↑ Gluconeogenesi (lattato, NEFA, aa)

**MUSCOLO**  
↑ Glicogenolisi  
↑ Ossidazione NEFA  
↑ rilascio di Lattato  
↑ rilascio di aa

**Tess Adiposo**  
↑ Lipolisi  
↓ NEFA