

DA UNA DIAPOSITIVA È CHIARO COME L'INCIDENZA ANNUALE PER 100 mila abitanti è maggiore in Sardegna, dobbiamo cercare di capire cosa rappresenta un grafico ,cosa una tabella. Ad oggi la regione a più alta incidenza mondiale è la Sardegna seguita dalla Finlandia e c'è una sorta di emergenza dei paesi arabi, questo perché negli ultimi anni è cambiata il tipo di alimentazione(stiamo parlando del diabete di tipo I).

DIABETE MELLITO

DEFINIZIONE

Il diabete mellito di tipo I è uno stato di deficit assoluto o relativo di insulina che conduce ad una elevazione cronica di concentrazione di glucosio nel sangue(iperglicemia è il parametro clinico))

(Spiegazione : può derivare sia da una non produzione di insulina-assoluto, o può avere livelli bassi di insulina ed avere un deficit relativo e questo ha subito una correlazione clinica. Nel soggetto in cui non c'è produzione di insulina la situazione è più grave, il diabete con deficit assoluto è pari al 10%, mentre quello con deficit relativo è 90%, maggioranza quindi dei casi con deficit transitorio di insulina)

Se quindi faccio una domanda: è possibile che un soggetto con diabete di tipo uno non produce l'insulina? Se la risposta è non la produce mai, significa che non ha compreso che questo riguarda solo il 10% dei casi

È una malattia cronica autoimmune nella quale si verifica una progressiva distruzione delle B cellule del pancreas endocrino.

È necessario capire il meccanismo autoimmune: se non si capisce il meccanismo non ci spieghiamo perché spesso c'è questo residuo di insulina.

Non è necessario che vi ricordiate i marcatori ,ma è importante che capiate:

che questo è un meccanismo dinamico perché sono in gioco una serie di fattori immunologici e non è una condizione statica, ma è dinamica, può modificarsi nel tempo. Un soggetto infatti può avere un transitorio stato di ridotta produzione di insulina dovuta a questo meccanismo, poi successivamente cambiano alcuni fattori ed evolverà verso uno stato più grave,

Nel meccanismo autoimmune c'è una reazione che porta al non riconoscimento, gli antigeni delle cellule insulari sono riconosciute come non self, quando il corpo riconosce la produzione del non self scatta la produzione di autoanticorpi, ora cosa è che fa cambiare qualcosa da non self a self, sicuramente c'entrano gli antigeni maggiori del sistema di istocompatibilità di classe II (MHC II).

Quindi il meccanismo dipende dall'alterazione degli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità ma se così fosse avremmo un quadro statico, cioè si modificano questi antigeni partono questi anticorpi e si distruggono le cellule ma il quadro non è così perché così come c'è stato una mutazione che porta al riconoscimento nel non self, così ci può essere una mutazione inversa, cioè quegli stessi antigeni possono essere percepiti come self.

Così come c'è stata la modifica degli antigeni MCHII può esserci così una re alterazione, questo significa che da un punto di vista clinico, quando ci troviamo nella fase acuta significa che c'è la percezione del non self, l'insulina sarà sempre molto bassa perché gli anticorpi distruggono le cellule del Langerhans, ma ci possono essere anche degli stati transitori dello stesso paziente nei quali c'è questa modifica degli antigeni che non sono più riconosciuti come non self e di conseguenza partono una serie di meccanismi che portano alla produzione di insulina, quindi non solo c'è una variabilità assoluta tra i vari pazienti ma anche una variabilità intrapaziente, cioè ogni paziente ha la sua variabilità.

Questa variabilità è qualcosa che coinvolge le cosiddette cellule di memoria immunitaria che sono costantemente messe alla prova, ogni giorno dovremmo avere che un certo settore perde la memoria immunitaria come per esempio succede in reumatologia (autoanticorpi contro la cartilagine) è un meccanismo fisiopatologico comune ad altre malattie. Altro aspetto è:

Il diabete non è solo

- Diabete di tipo I
- Diabete di tipo II

ma abbiamo negli ultimi 50 anni dei cambiamenti ,secondo l'OMS:

- diabete gestazionale definit funzionale,per alterazione del bilancio di glicemia.
- difetti glicidici della funzione B cellulare,alterazione genetica definita MODY
- diabete associato a malnutrizione MRDR sindrom
- sindromi con insulino resistenza
- intolleranza transitoria al glucosio(può essere indicazione di un diabete latente)
- diabete secondario(fibrosi cistica,pancreatite)
- diabete associato con malattie genetiche /sindromi
- diabete ereditario materno e sordità
- diabete neonatale

oggi si riconoscono almeno 64 sindromi legate all'iperglicemia.

MECCANISMI AUTOIMMUNITARI:

Autoanticorpi circolanti diretti contro le cellule insulari(ICA) si ritrovano nella maggior parte dei soggetti con T1DM di recente diagnosi. Gli ICA ad alto titolo (maggiori di 20 unita TDF) predicono un rischio del 40-60% nei successivi 6-7 anni. Gli ICA e gli altri auto anticorpi sono presenti nel periodo di prediabete .Quando sono presenti anticorpi multipli la capacità predittiva aumenta

Per fare un rapido accenno alla diagnosi differenziale ecco una tabella ,in generale la diagnosi differenziale è molto importante

Innanzitutto è importante capire quante probabilità hai di trovariti di fronte ad un MOdy?Relativamente poche,è molto più probabile che mi trovo di fronte ad uno dei due diabete principali.

Questa tabella serve a capire proprio il confronto.

Viene sfatato il concetto che il diabete di tipo I venga ritenuto insulina dipendente e tipico dell'età giovanile.

Quindi :

- il diabete di tipo I non è detto che venga esclusivamente diagnosticato in età infantile e secondo il calcolo fatto prima secondo cui solo il 10% ha un esordio

con franca assente produzione di insulina e nello stesso pz ricordatevi che ci sono variabilità,per questo potete spiegarvi delle cose.

Mia tipica domanda d'esame:

Soggetto di 40 anni,leggermente in sovrappeso,andiamo a misurare la glicemia che è si 300 mg/dl a riposo e 500 dopo carico di glucosio,andiamo a misurare l'insulina e la troviamo ai limiti della norma,quindi non completamente assente.

Che diagnosi pongo? E cosa faccio?

Gli anticorpi sono ai limiti della norma,facciamo diagnosi di tipo I che in realtà è rimasto in uno stato di compenso per tutta la vita del soggetto AD UN CERTO punto il soggetto ha accumulato un sovrappeso ,questo ha sbilanciato la situazione,gli anticorpi sono bassi ma presenti,l'insulina è bassa ma non possiamo escludere che possa diventare assente da li a poco,quindi la diagnosi è diabete di tipo I che deve essere monitorato perché possono esserci evoluzioni

In questo caso è un diabete di tipo I che si manifesta a 40 anni.

Se invece avessi fatto la seconda domanda d' esame:

Soggetto di 65 anni,magro e mai affetto da iperglicemia,non in sovrappeso,non presenti autoanticorpi, ,glicemia 250 a riposo,850° dopo carico..che diagnosi vi viene in mente ?è il tipo II,solo che può avere anche un esordio a 65 anni,ed è difficile che abbia esordio nel bambino piccolo.

L'esordio:

- può essere **acuto** nel tipo I
- **o variabile o anche mascherato** nel tipo II.

L'insulino dipendenza è **permanente**,può essere di vario grado ma c'è cmq.

Attenzione,anche nel diabete di tipo II ci può essere una insulino dipendenza,è possibile che nel diabete di tipo II si siano ridotti i livelli di insulina che possono spingere al trattamento con insulina sostitutiva. E queste purtroppo sono le forme più difficili da trattare,ovvero forme chiare di diabete di tipo II con insulino dipendenza.

Tutte e due possono avere una base poligenica, ovvero non dipende da un solo gene, sono più geni coinvolti e questi geni possono essere modulati a livello dell'espressione genica(?così sento)

Non dovete sapere tutta la lista di geni coinvolti ma dovete ricordarvi che non è che solo con la alterazione di questi geni ci spieghiamo la patogenesi del diabete .

Tanto che spesso in famiglia ci sono più casi tra padre e figlio ma non succede sistematicamente per questa poligenica.

Vedete che il Mody ha un esordio durante la pubertà. Qui invece c'è una predisposizione genetica autosomica dominante e quindi è sicuramente su base genetica

Avete capito il meccanismo autoimmune nella sua dinamicità, ed è proprio questo il corollario questi autoanticorpi cosa sono? sono anticorpi ICA contro le isole.

Gli autoanticorpi circolanti diretti contro le cellule insulari (ICA) si ritrovano nella maggior parte dei soggetti con T1DM di recente diagnosi.

Di solito poiché è difficile dosarli e trovare la positività si dosano una sola volta, e questo è un errore perché abbiamo detto che gli autoanticorpi sono espressione del decorso dello stato della malattia, vanno dosati secondo questi nuovi protocolli almeno 10 volte nella vita di soggetti con questo tipo di diabete

Gli ICA ad alto titolo (>20 unità JDF) predicono un rischio del 40-60% nei successivi 5-7 anni.

Gli ICA e gli altri autoanticorpi sono presenti nel periodo di prediabete (quando c'è la distruzione del 50-60 % delle isole, qualcuno lo chiama prediagnosi). È una fase in cui dobbiamo tenerlo sotto controllo.

Quando sono presenti autoanticorpi multipli, la capacità predittiva aumenta.

Ci sono varie siglette non ci sono solo gli ICA ed ogni giorno ne esce una nuova a noi non ci importa ma solo è importante sapere che ci sono dei mezzi diagnostici che possono misurare questi anticorpi, sarà il laboratorio a segnalare se ci sono anche altri autoanticorpi che possono segnalare quadri di anormalità o normalità.

Questa è una brutta diapositiva, genera problemi. Ma dovete pensare al meccanismo della resistenza all'insulina, questa volta l'insulina viene prodotta ma non viene

utilizzata dai tessuti periferici, quindi è un meccanismo nel quale l'insulina viene prodotta ma non utilizzata dai tessuti periferici che sono :

- ossa
- grasso
- cervello
- muscolo

Sono anche i tessuti di connessioni, in realtà quasi tutti i tessuti hanno bisogno di insulina.

Quali sono i fattori cellulari che concorrono all'insulino resistenza: sono interessati

- una serie di fattori di trascrizione di natura infiammatoria (NFkB, complesso API, delle chinasi) etc..

Quindi la resistenza periferica all'insulina è determinata da un intenso stato di alterazione di tutti i meccanismi di trasduzione intracellulare, maggiori sono i meccanismi alterati maggiore è questo stato di alterazione, maggiore è concretamente da un punto di vista clinico l'insulino resistenza.

In altri termini l'insulino resistenza ha vari gradi di gravità, non c'è una insulino-resistenza. Quindi NON C'È SOLO UNO STATO DI INSULINO-RESISTENZA MA CI SONO VARI LIVELLI DI GRAVITÀ.

Una serie di farmaci come i TZD, tiazolidinici abbassano il livello di insulino-resistenza ma creano altri tipi di problemi soprattutto a livello miocardico e in particolare ischemico. Ad oggi non c'è una vera terapia per l'insulino resistenza.

Torniamo al **Diabete di tipo I**

- Esordio classico nel bambino, queste sono cose che dovete sapere, il bambino ha poliuria, polidipsia, è un bambino magro, ha un'inefficienza del sistema insulinico.

Questa è la tabella di diabetologia della società italiana, poi c'è quella mondiale.

Definiamo la glicemia secondo questa tabella.

Quali sono gli obiettivi di questa tabella di normalità(per decidere di andare o meno di andare avanti con le indagini):

- FPG sta per glicemia a digiuno
- 2HPG sta per glicemia dopo carico a distanza di 2h dal carico di glucosio.

Il soggetto normale in apparente stato di buona salute,dopo 3 misurazioni random a digiuno(alta specificità)

- il riscontro di normalità è che SEMPRE la glicemia a riposo è inferiore a 100mg/dl .
- La glicemia dopo pranzo è SEMPRE inferiore a 140 mg/dl.

Criterio semplice e senza dubbi

Cosa abbiamo nel diabete dopo 3 misurazioni

- la glicemia a digiuno deve essere superiore a 126 mg/dl,e sottolineato dopo 3 misurazioni svolte in un periodo non inferiore a 10 gg,se c'è un aumento isolato rientra dopo poco.
- Dopo carico è superiore a 200mg/dl.

I 2 stadi intermedi sono tutto ciò che intercorre tra 100 e 125 e tra 150 e 190.

Questi stadi sono definiti intolleranza,cioè c'è già un problema semilatente ma non ha ancora raggiunto lo stato di diabete conclamato

Questo è quello che si utilizza in tutto il mondo per fare diagnosi,dovete ricordare che :

Esistono variazioni fisiologiche dei livelli di glicemia, se li andiamo a misurare sul plasma rispetto al sangue intero e sul sangue venoso rispetto al sangue capillare.

Fisiologicamente la glicemia è più elevata nel plasma rispetto al sangue intero ed è più alta nel sangue capillare rispetto al sangue venoso, per cui tutti i test con puntura del polpastrello tendono a sovrastimare.

Comunque, esistono sia strutture che effettuano il dosaggio sul sangue intero che strutture che lo fanno sul plasma.

Il sangue capillare è un sangue misto, venoso e arterioso, perché durante il passaggio nel microcircolo, per deduzione, il sangue venoso è un sangue refluo, mentre il sangue intero non è un sangue prevalentemente refluo. Quindi, poiché il sangue capillare è espressione anche della gittata arteriosa, dato che va nel microcircolo, lì ci devi trovare zucchero possibile., quando se ne torna a livello venoso significa che in parte lo zucchero in parte è stato assorbito, ma sono modifiche percentuali piccole che però possono essere significative nel complesso del quadro clinico. Fondamentalmente, vi è proprio questa differenza tra il plasma che non risente del circolo ed il sangue intero che invece risente del circolo.

Relazione tra i livelli di Hb glicosilata e il rischio cardiovascolare

All' aumentare dell' Hb glicosilata aumenta il rischio di complicanze associate al diabete. I livelli normali di Hb glicosilata sono <7% (tra 5 e 6%), se sono > o uguali al 7% siamo in allerta. L'Hb glicosilata è espressione dei livelli di glicemia di 7 giorni prima, al massimo di 20 giorni. Da ricordare che tra tutte le metodiche la HPLC è la più sensibile per il calcolo dell' Hb glicosilata.

Peptide C

È un peptide che viene secreto insieme all' insulina ed è espressione di quanta insulina viene prodotta, più insulina viene prodotta e più peptide C troviamo, anche se questo ha un' emivita più lunga dell' insulina.

Tutti gli studi di correlazione precisa non si trovano con quanto detto precedentemente, non solo perché dimostrano che il peptide C non è un buon marcatore per il valore predittivo dell' insulina neoformata, ma probabilmente perché oltre quella fluttuazione interna di produzione di insulina che complica enormemente le cose all' interno del quadro clinico del singolo paziente, c' è anche un qualcosa che mi fa dire che non è attendibile come l' Hb glicosilata.

Altre indagini per la diagnosi di diabete di tipo 1

-Glicosuria

-Chetonuria

-Chetonemia

-**Marcatori autoimmunitari** (autoanticorpi antinsulina-ICA
antiglutamicodecarbossilasi, a. antinsulina)

-**Indagini genetiche**

Uno studio dimostra come ci siano una serie di loci associati in delle famiglie di diabetici; ad esempio sul locus 2 che è localizzato sul cromosoma 9, ci sono delle mutazioni probabilmente associate a quei fattori diabetici. Questi, come quelli detti prima, sono studi di correlazione, ossia che non stabiliscono un nesso di causalità, cioè, stabiliscono solo un link di correlazione tra patologie e mutazioni. Quanto detto condurrebbe così a pensare ad una terapia genica, sostituendo l' eventuale mutazione con un pezzo di cromosoma non affetto da quella mutazione, ma questo è assolutamente non proponibile.

Terapia insulinica

Scopi del trattamento insulinico nel D1 in età evolutiva:

- **Normalizzazione della glicemia**(non di quella a riposo, ma bisogna ottimizzare l' Hb A1c)
Il problema della glicemia non riguarda solo l' aspetto diagnostico, ma è un problema costante che riguarda un ' infinità di branche specialistiche della medicina. Infatti, se un soggetto a cui va fatto un intervento di liposuzione ha la glicemia sballata, il chirurgo plastico deve sapere come comportarsi, così come dobbiamo saper gestire un coma glicemico di un pz che va al pronto soccorso o ancora dobbiamo sapere cosa fare nei confronti di un bambino che esce da un' anestesia ed ha problemi di glicemia.
- **Evitare l' ipoglicemia**
- **Assicurare una buona crescita**(soprattutto in caso di terapia insulinica in pz pediatrici)

Sedi di iniezione dell' insulina

-**Addome**(sede da preferire)

-**Parte anteriore delle cosce e glutei**(quadrante laterale esterno)

-**Parte laterale braccia**

L' iniezione dovrebbe essere eseguita iniettando per alcuni giorni nello stesso sito distanziando le sedi della somministrazione al fine di prevenire la lipodistrofia.

Modalità di somministrazione dell' insulina

Fisiologicamente accade che il picco di glicemia fisiologico si ha intorno alle 9:00 del mattino, poi c' è un crollo, poi c'è di nuovo un picco post-prandiale, poi c'è ancora una discesa e poi di nuovo un picco in corrispondenza della cena per poi arrivare ad una netta discesa.

Allora, se il soggetto pratica insulina, considerando questo picco fisiologico, a che ora la dovrebbe assumere? In corrispondenza dei picchi fisiologici o quando non ci sono i picchi?

E' pericoloso somministrare insulina quando la glicemia è bassa! Quindi è pericoloso somministrarla quando il livello di glucosio è diminuito. Esistono vari tipi di insulina(rapida, lenta, ultralenta etc...), ma la più difficile da maneggiare è la rapida ,che ha un effetto breve e violento con danni acuti e gravi.

Prospettive future

Nuove vie di somministrazione:

- **Infusione continua sottocutanea**
Il vantaggio è la maggiore facilità di somministrazione, ma lo svantaggio è che dà sempre la stessa quantità di insulina indipendentemente dalla evoluzione della malattia e dalla quantità di insulina prodotta in quel giorno dal paziente.
- **Somministrazione per via inalatoria**
- **Somministrazione per via orale**
- **Trapianto di pancreas e di insule**
Va bene solo per un po', poiché subito dopo il trapianto queste insule producono

insulina, il quadro clinico migliora, ma dopo poco si riformano gli autoanticorpi, dato che abbiamo solo sostituito le insule senza risolvere quel problema autoimmune che riguarda le cellule della memoria.

- **Terapia** **genica**
Importante soprattutto nel MODY e consiste nella sostituzione di geni malati con dei geni sani.

Malattie e condizioni associate

Da quanto detto è presumibile che il diabete di per sé aumenti la mortalità. Infatti, un soggetto affetto da diabete di tipo 1 mediamente ha un 40% di attesa di vita inferiore ad un soggetto non diabetico. La vita media è 77 anni per l' uomo e di 84 anni per le donne (per i nati entro il 1988). Quindi, se l' attesa di vita è 77 anni nell' uomo, bisogna fare 77 meno il 40%, per cui l' attesa di vita media sarà meno di 50 anni, ma ciò non vuol dire che il soggetto diabetico morirà a 50 anni, soprattutto se la diagnosi è fatta in tempi precoci, se la terapia insulinica viene effettuata in modo corretto e se vengono effettuati frequenti controlli glicemici.

- **Malattie cutanee associate al diabete**(quando nel diabetico queste infezioni cutanee si associano al danno ischemico, si hanno proprio le ulcere che sono espressione di un danno del circolo)
- **Osteopenia**
- **Problemi odontoiatrici**
- **-Malattie della tiroide**(tiroidite di Hashimoto ed ipotiroidismo, Morbo di Graves)
- **Morbo di Addison**
- **Gastrite atrofica**
- **Malattia celiaca**
- **Altre malattie autoimmuni**

Complicanze

In caso di paziente con diabete di tipo 1 le complicanze sono molto precoci e sono:

- di tipo **microvascolare** (più frequente la retinopatia diabetica di tipo proliferante)
- di tipo **macrovascolare** (cardiopatie, angiopatie, coronaropatie)

Già durante l'adolescenza o comunque 2-5 anni dopo l'esordio del diabete si possono evidenziare le prime alterazioni strutturali e funzionali relative alle complicanze microvascolari. Nei bambini e negli adolescenti l'angiopatia diabetica è costituita principalmente dalla microangiopatia (microcircolo retinico e glomerulare)

Retinopatia diabetica

-Minime lesioni retiniche si sviluppano dopo anni di malattia

-Una retinopatia a rischio di cecità può potenzialmente svilupparsi dopo 30 anni di malattia

-Le metodiche più sensibili per lo screening delle precoci lesioni retiniche sono rappresentate dalla retinografia e dalla fluoroangiografia. Lo screening è raccomandato dopo 5 anni di diabete in soggetti con inizio in epoca prepuberale e dopo i 15 anni di vita in tutti gli altri soggetti

-I controlli devono essere effettuati ogni 2 anni