

Progetto prevenzione cardiovascolare

Dott. Fabrizio Zappaterra

Diabete mellito

Omeostasi glicemica

Nei soggetti normali la glicemia oscilla solo di pochi mg/dl al di sopra o al di sotto di un valore di equilibrio di circa 90 mg/dl, indipendentemente dallo stato di digiuno notturno o di alimentazione diurna.

Lo stato di digiuno inizia dopo 6-12 ore dall'ultimo pasto, soprattutto al mattino. La bassa insulinemia (da 30-100 mU/ml a 5-10 mU/ml) disinibisce la lipasi proteica ed il tessuto adiposo libera acidi grassi (AGL) per soddisfare, con l'aggiunta di minime quantità di glucosio, le esigenze metaboliche di muscoli, cuore e dei vari organi come fegato e rene. A digiuno il glucosio è utilizzato in pratica solo dal cervello, che non ha alternative e ne consuma obbligatoriamente circa 4-5 g/ora. Per garantirne la disponibilità, il fegato libera il glicogeno di riserva (glicogenolisi) e trasforma glicerolo, aminoacidi, lattati, piruvati, ecc. in glucosio (gluconeogenesi) dimostrandosi la vera centrale metabolica dell'organismo.

Dopo i pasti un picco precoce e di breve durata di insulina limita l'aumento della glicemia post-prandiale attivando trasportatori di membrana che consentono il rapido passaggio del glucosio all'interno di tutte le cellule ed il suo utilizzo immediato o il suo immagazzinamento sotto forma di glicogeno nei muscoli, nel fegato e nei reni.

Un pasto misto o contenente carboidrati, stimola immediatamente il picco insulinico, un pasto esclusivamente proteico (dieta dissociata) ha minori effetti sull'insulina, ma attiva l'ormone della crescita (STH), per l'immagazzinamento degli aminoacidi, ed il glucagone, per attivare la gluconeogenesi, che trasforma gli aminoacidi non immediatamente utilizzabili in glucosio.

Altri ormoni intervengono nella regolazione dello zucchero nel sangue: l'adrenalina e la tiroxina attivano la glicogenolisi, il cortisone ed il cortisolo la gluconeogenesi.

Le isole di Langerhans

Il pancreas, ghiandola importantissima per la secrezione di enzimi digestivi, rappresenta anche la localizzazione di circa un milione di isolotti, costituiti da cellule beta, produttrici di insulina, cellule alfa, produttrici di glucagone e cellule delta, produttrici di somatostatina.

La secrezione e le azioni dell'insulina e del glucagone sono praticamente opposte, nel senso che quando uno è necessario e viene liberato l'altro deve essere ridotto o bloccato, tanto che oggi si tende a considerare il rapporto insulina/glucagone invece del valore assoluto dell'uno o dell'altro.

Insulina		Glucagone	
↓ la lipolisi	↓ AGL e glicerolo	↑ la lipolisi	↑ AGL e glicerolo
↓ la chetogenesi	↓ i chetoacidi	↑ la chetogenesi	↑ i chetoacidi
↓ la glicogenolisi	↓ glicemia	↑ la glicogenolisi	↑ glicemia
↓ la gluconeogenesi	↓ glicemia	↑ la gluconeogenesi	↑ glicemia
↓ proteolisi muscolare	↓ aminoacidi	↑ proteolisi muscolare	↑ aminoacidi
↑ captazione muscolare di glucosio	↓ glicemia	↑ captazione di aminoacidi per gluconeogenesi	↓ aminoacidi
↑ la captazione di aminoacidi	↑ sintesi proteica		↓ sintesi proteica

Tutti i principi nutritivi, glucosio, aminoacidi, AGL, chetoacidi, stimolano la secrezione di insulina, questa ne facilita l'eliminazione dal sangue, attivando meccanismi di captazione cellulare e catene metaboliche intracellulari complesse per la loro lavorazione e stoccaggio, come glicogeno nel fegato e muscoli, trigliceridi nel tessuto adiposo; viceversa, quando l'apporto di nutrienti è ridotto o assente, la secrezione di insulina viene ridotta al minimo e viene aumentata la mobilizzazione dei substrati endogeni.

Le cellule del tubo digerente, a diretto contatto con gli alimenti, producono peptidi gastro-intestinali che stimolano la liberazione di insulina e glucagone: così il glucosio assunto per os risulta molto più efficace nello stimolare l'insulina di quello immeso in circolo per via endovenosa. L'insulina plasmatica, subito dopo l'assunzione di glucosio, dimostra un picco in pochi minuti, che ritorna ai valori base in circa 10 minuti, seguito da una progressiva crescita fino ai valori del picco nella successiva ora: il picco è dovuta ad insulina già pronta nelle cellule ed accumulata durante il digiuno, la successiva crescita è frutto della sintesi estemporanea di nuova di insulina, consentita dalla maggiore disponibilità di glucosio.

La somatostatina, stimolata dai peptidi gastro-intestinali, riduce la motilità del tubo digerente e rallenta la fase digestiva e di assorbimento dei nutrienti

Definizione, classificazione e diagnosi del diabete mellito

Il diabete è una malattia del metabolismo degli zuccheri con iperglicemia determinata da una carenza assoluta o relativa di secrezione insulinica. Quando la glicemia supera il valore di 160-180 mg/dl la quantità di zucchero che passa nell'urina non può più essere riassorbita dal rene per cui compare glicosuria. Il nome indica infatti un "passare attraverso dolce come il miele", facendo riferimento alla sete con necessità di bere continuamente, anche di notte, grandi quantità di liquidi, persi poi con urine abbondanti e ricche di zucchero.

Oggi è distinguibile in:

- I. Diabete di tipo 1 (T1 DM) immuno-mediato o idiopatico;
- II. Diabete di tipo 2 (T2 DM);
- III. Altri tipi di diabete;
- IV. Diabete mellito gestazionale.

I valori glicemici per la diagnosi di diabete mellito sono stati fissati dall'OMS nel 1999, abbassandoli rispetto alle soglie precedenti, per la comparsa di complicanze "prima" ancora di poter definire il soggetto diabetico.

Criteria: American Diabetes Association 1997; OMS 1999.	Normalità	Intolleranza ai glucidi	Diabete
A digiuno	≤ 110 mg/dl	111-125 mg/dl	≥ 126 mg/dl
120 min. dopo 75 g per os	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl

In presenza di sintomi caratteristici, come poliuria, polidipsia (sempre sete), glicosuria, iperglicemia,

dimagrimento, il riscontro di una *glicemia* $\geq a 200 \text{ mg/dl}$ è sufficiente a confermare la diagnosi.

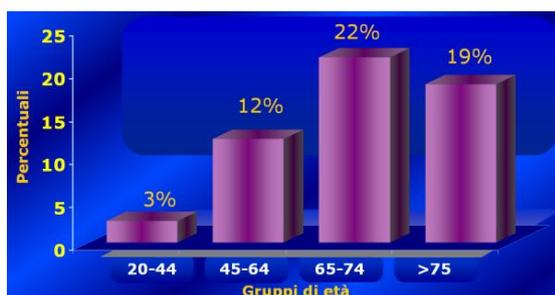
Al mattino a digiuno la glicemia è compresa normalmente fra 70 e 110 mg/dl: *valori superiori a 125 mg/dl in almeno due occasioni*, in assenza di altre condizioni interferenti (trattamento con corticosteroidi, gravidanza), sono diagnostici di diabete mellito.

Se i valori glicemici a digiuno non sono diagnostici per diabete, ma si è in presenza di fattori di rischio per il diabete di tipo 2, quali familiarità, obesità, precedente diabete gestazionale, parti di neonati del peso superiore a 4 Kg, dislipidemia, ipertensione, fumo può essere opportuno eseguire un *carico orale di glucosio*, facendo assumere al paziente, a digiuno da 10-12 ore, 75 g di glucosio, sciolti in 250 ml di acqua, in 5 minuti, quindi misurando la glicemia a distanza di due ore: il riscontro di una *glicemia* $\geq a 200 \text{ mg/dl}$ è diagnostico per diabete.

L'*emoglobina glicata*, normalmente compresa fra il 3,5 ed il 5,5%, si correla bene con i valori glicemici delle precedenti 8-10 settimane; analogamente la *fruttosamina* (v.n. 2-2,8 mmol/l) dà una

misura del controllo metabolico degli ultimi 10-15 giorni.

Il diabete di tipo 2 rappresenta l'80-90% di tutti i diabetici con una prevalenza oscillante fra il 3 ed il 5% nelle popolazioni occidentali, in aumento percentuale progressivo con l'età, pur esistendo differenze etniche significative, risultando particolarmente elevato fra gli Indiani Pima degli USA, gli Scandinavi in Europa, i Sardi in Italia.



I. Diabete di tipo 1 (T1 DM)

Nella sua patogenesi intervengono tre fattori:

- una predisposizione genetica;
- alcuni fattori ambientali;
- meccanismi immunitari che attaccano, distruggendole, le cellule beta.

Non è ancora chiaro come si trasmetta la predisposizione al diabete; nella popolazione generale il rischio globale si aggira sullo 0,2-0,4%, i figli di mamma diabetica hanno un rischio del 3%, quelli di padre diabetico del 6%, il fratello gemello di un diabetico del 30-50%.

Intervengono quindi fattori ambientali come la nutrizione (l'allattamento al seno materno riduce la probabilità di contrarre la malattia), sostanze chimiche (conservanti tipo nitriti e nitrati al momento del concepimento?), infezioni virali, che attaccano direttamente le cellule beta o provocano una risposta immunitaria crociata, che, mentre eradica la malattia virale, danneggia progressivamente anche le cellule delle isole pancreatiche.

L'origine autoimmunitaria del diabete T1 è dimostrata dalla presenza nel siero di questi ammalati di autoanticorpi anti-insulina (ICA) e di autoanticorpi anti-acido glutammico decarbossilasi (anti-GAD), anti-tirosina fosfatasi (anti-IA-2) e anti-insulina (IAA).

Non a caso la proteina ICA-69 della superficie delle cellule beta è identica per una sequenza di 17 aminoacidi all'albumina del latte bovino (precoce svezzamento con uso di latte bovino?) e l'ICA-52K ad una proteina del virus della Rosolia, mentre la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) è strutturalmente analogo alla proteina P2-C del virus Coxackie, responsabile di gastroenteriti virali, la proteina beta-cellulare IA-2 ad una sequenza di rotavirus, l'insulina a sequenze retrovirali, tutte infezioni diffuse nella popolazione.

Insorge prevalentemente, ma non esclusivamente, in età giovanile, sotto i 30 anni, nelle stagioni autunno/inverno.

I segni ed i sintomi clinici compaiono quando la massa delle cellule beta è ridotta sotto l'80% della norma.

Oltre a poliuria e polidipsia con evidente disidratazione, all'iperglicemia sono riconducibili un certo annebbiamento della vista per modificazioni osmotiche del cristallino, crampi muscolari, parestesie (formicolio, senso di intorbidimento) agli arti inferiori, prurito generalizzato.

L'utilizzo di substrati alternativi al glucosio comporta la perdita progressiva del tessuto adiposo e delle masse muscolari con importante calo ponderale nonostante l'appetito e la polifagia.

Se il diabete non viene riconosciuto e trattato, l'insulina scende sotto livelli minimi ed anche il metabolismo dei grassi risulta incompleto e si accumulano dei corpi chetonici (ad es. l'acetone), con alterazioni dell'equilibrio acido-base (chetoacidosi) che provocano nausea, vomito, dolori addominali, obnubilamento del sensorio fino al coma diabetico.

A) Terapia insulinica

Obiettivo terapeutico nel T1 DM	
Glicemia preprandiale	80-120
Glicemia postprandiale	< 160
Emoglobina glicata	6-7

Il decorso del T1 DM è caratterizzato dalla necessità di realizzare un buon controllo glicemico con un trattamento insulinico ottimale, guidato da un assiduo autocontrollo della glicemia. La presenza di una residua sintesi insulinica basale, favorisce il mantenimento di un buon

compenso, viceversa la perdita totale della secrezione di insulina si accompagna ad ampie fluttuazioni glicemiche ed all'estrema difficoltà di mantenere un costante compenso.

L'insulina viene infatti somministrata per via sottocutanea, ma il suo assorbimento non assicura i picchi e le crescite dell'increzione naturale dal pancreas.

Un tempo veniva estratta dal pancreas suino o bovino, ma oggi è tutta biosintetica con la tecnica ricombinante, creando addirittura degli "analoghi" dell'insulina, modificati appositamente nella sequenza aminoacidica per cambiarne le caratteristiche di assorbimento.

Si utilizzano tre somministrazioni di insulina pronta (ad es. analoghi lispro o aspart) 15-20 minuti prima dei tre pasti, con picco ad un'ora e durata d'azione di 3-4 ore ed una quarta somministrazione di insulina ultralenta (Monotard o Glargina) che dovrebbe garantire una base insulinica per le 24 ore. La complicanza più frequente è la crisi ipoglicemica, con sudorazione abbondante, tremori, pallore, tachicardia, senso di fame e di mancamento. Si risolve con l'assunzione di una bevanda zuccherata o simili (attenzione! In molte

Automonitoraggio della glicemia	
Ogni giorno	30' prima di ogni pasto
	Prima di coricarsi
Una volta/ settimana	90' dopo ogni pasto
	Alle ore 3 del mattino
Emoglobina glicata	Ogni due mesi

caramelle vengono usati dolcificanti non assorbibili), altrimenti può evolvere attraverso una fase di disorientamento fino al coma ipoglicemico.

B) Dieta

Dieta ottimale nel T1 DM	
Proteine	15-20%
Lipidi	≤ 30%
Ac. grassi saturi	≤ 10%
Ac. grassi monoinsaturi	10-15%
Ac. grassi polinsaturi	≤ 10%
Glucidi	55-60%
Fibra alimentare	20 g /1000 Kcal
Colesterolo	< 300 mg/die
Saccarosio	< 30 g/die

Il primo obiettivo della dieta deve essere il mantenimento del peso corporeo ideale, mediante l'assunzione di circa 35 cal/Kg/die con alimenti ripartiti secondo la tabella.

Dei glucidi sono da preferire i carboidrati complessi (amido, pane e pasta), mentre gli zuccheri semplici vanno limitati al massimo ed assunti sempre a fine pasto per ridurre la velocità di assorbimento.

Con lo stesso scopo di ridurre le puntate iperglicemiche è raccomandabile l'assunzione di fibre naturali (verdura) anche prima dei carboidrati.

La dieta va integrata con il trattamento terapeutico: così nello schema a 4

iniezioni di insulina o con pompe ad infusione, non è necessario inserire degli spuntini fra i tre pasti principali; viceversa in altri schemi, a due iniezioni di insulina, ad es., è indispensabile una dieta a 6 pasti per tamponare il rischio di crisi ipoglicemica conseguente all'uso di insulina ritardata.

C) Esercizio fisico

L'attività fisica non è indispensabile né particolarmente utile nel T1 DM, ma può essere consigliata ai soggetti giovani. L'esercizio fisico comporta un maggior consumo di glucosio, richiede una minore quantità di insulina ed **espone al rischio di crisi ipoglicemiche**. In caso di scompenso in atto (> 250 mg/dl) il metabolismo glucidico è sostituito dal metabolismo degli acidi grassi e l'esercizio fisico può causare un tale aumento della chetogenesi da portare al coma chetoacidotico.

Se l'esercizio viene condotto dopo un pasto è consigliabile ridurre l'insulina del 40-50%; se viene praticato alcune ore dopo è opportuno uno spuntino a base di carboidrati. Quando l'attività motoria è di moderata entità e condotta regolarmente può non richiedere alcun aggiustamento specifico.

L'iniezione di insulina non deve assolutamente essere praticata nella regione glutea, deltoidea o della coscia, in quanto il lavoro muscolare può accelerare l'assorbimento di insulina.

D) Trapianto di pancreas

Il trapianto di pancreas, in associazione con il trapianto di rene nei pazienti affetti da uremia terminale e da diabete tipo 1, è una metodica ormai consolidata da circa 30 anni.

Attualmente vengono eseguiti tre tipi di trapianto:

- 1) il trapianto simultaneo di rene/pancreas;
- 2) il trapianto di pancreas dopo rene;
- 3) il trapianto di pancreas solitario.

Quest'ultima tecnica è poco sviluppata in Italia. A un anno la sopravvivenza dei pazienti trapiantati di pancreas varia dal 90 al 95%, mentre la percentuale di insulino-indipendenza arriva al 76% a 1 anno e al 70% a 4 anni.

Effetti metabolici. Quando il trapianto di pancreas ha successo, la somministrazione di insulina esogena viene immediatamente sospesa perché il pancreas inizia subito a secernere insulina e glucagone, e questa capacità viene mantenuta fino a 5 anni dal trapianto.

Effetti sulle complicanze del diabete a lungo termine.

– **Retinopatia.** I pazienti trapiantati sono quasi tutti affetti da retinopatia proliferante laser-trattata, che non può migliorare, ma va incontro ad una stabilizzazione.

– **Nefropatia.** Si assiste ad un miglioramento delle lesioni glomerulari indotte dal diabete.

– **Neuropatia.** La progressione della polineuropatia diabetica può essere interrotta dal ripristino della normo-glicemia anche se in pazienti molto compromessi si possono ottenere solo benefici parziali. La neuropatia riprende a peggiorare quando viene persa la funzionalità del trapianto.

– **Ipertensione.** L'ipertensione è un grave problema che affligge virtualmente il 100% dei pazienti uremici affetti da diabete tipo 1. A un anno dal doppio trapianto soltanto il 51% dei pazienti è iperteso, mentre con il singolo trapianto di rene l'81% dei pazienti diabetici tipo 1 continua a essere iperteso: questo a dimostrazione che il miglioramento della glicemia e dell'insulino-resistenza contribuiscono al miglioramento del rate di ipertensione.

– **Problemi.**

Rigetto. La diagnosi precoce e corretta del rigetto del trapianto di pancreas appare ancora un problema. Mentre per il rene esistono diversi marker che consentono rapidamente di diagnosticare il rigetto (aumento dei livelli di creatinina, contrazione della diuresi, aumento delle resistenze vascolari intraparenchimali), i classici parametri di funzione endocrina (livelli glicemici, livelli di insulinemia e di C peptide) sono alterati solo nelle fasi tardive del rigetto e quindi poco utili a una diagnosi precoce.

Immunosoppressione. Lo schema classico contempla una quadruplica terapia (ATG, steroidi, ciclosporina e micofenolato o azatioprina). L'immunosoppressione comporta un aumento del rischio neoplastico.

Tra le neoplasie riscontrate nella popolazione di trapiantati, in particolare in quelli che hanno subito un doppio trapianto, il carcinoma cutaneo, i disordini linfoproliferativi, gli epatocarcinomi e i tumori polmonari sono gli eventi più

frequenti. Altro aspetto di primaria importanza dell'immunosoppressione è la predisposizione alle infezioni, siano esse virali (come da citomegalovirus) o batteriche.

II. Diabete di tipo 2 (T2 DM)

Anche in questo diabete la suscettibilità genetica è un elemento importante, ma ignoto: il 30% degli individui con storia di diabete ha un figlio diabetico (4% per i soggetti non diabetici) e raddoppia se entrambi i genitori sono diabetici; il fratello gemello di un diabetico ha quasi il 100% di probabilità di diventarlo.

L'alterazione genetica determina due evidenze fisiopatologiche:

- a) una ridotta secrezione insulinica da parte della cellula beta;
- b) una resistenza all'insulina a livello degli organi bersaglio.

Il primo difetto si manifesta con l'assenza di una riserva di insulina nella cellula beta, che possa essere mandata in circolo subito dopo il pasto a formare il "picco" insulinemico iniziale, l'insulinemia tarda a crescere per poi raggiungere valori normali o addirittura superiori al normale.

La resistenza all'insulina consiste nella difficoltà che incontra l'insulina, una volta catturata ed entrata nella cellula, ad attivare tutti i meccanismi metabolici tipici descritti. In alcuni soggetti è stato riscontrato un aumento del glucagone.

Così dopo il pasto il fegato non riceve il picco insulinico e pertanto continua a produrre glucosio, il tessuto adiposo libera AGL nel sangue che vengono utilizzati da cuore e muscoli al posto dello zucchero, che cresce oltre i limiti normali. Il fegato rielabora lo zucchero in eccesso e gli AGL a formare nuovi trigliceridi ed innalzando il livello delle VLDL, andando comunque spesso incontro ad un infarcimento di grassi (steatosi epatica).

Nel soggetto obeso la captazione di grandi quantità di insulina da parte delle cellule adipose accentua la relativamente ridotta secrezione insulinica, portando più rapidamente all'esaurimento le isole pancreatiche.

Nel diabete di tipo 2 non si verifica, se non tardivamente, una riduzione della massa delle cellule beta per cui i sintomi sono latenti e la diagnosi è spesso casuale, durante un controllo aspecifico.

Non è infrequente che la diagnosi venga anzi posta in presenza di una complicanza (infarto, ictus, arteriopatia arti inferiori, ecc.), quando la sindrome poliurica-polidipsica o la riduzione del peso corporeo non sono ancora comparsi. Talvolta sono alcune manifestazioni muco-cutanee come foruncolosi, candidiasi, balanopostiti, ecc. o la difficoltà a guarire di certe ferite a richiamare l'attenzione sul disordine metabolico.

Il T2 DM, in trattamento dietetico o farmacologico, è frequentemente mal compensato con glicosuria abbondante, particolarmente in occasione di stress fisici, come malattie infettive, traumi, interventi chirurgici, ecc., per cui la complicanza più frequente non sarà la chetoacidosi, ma la disidratazione con coma iperosmolare.

L'associazione di obesità, ipertensione, dislipidemia accelera naturalmente la comparsa delle complicanze diabetiche, per cui la mortalità è aumentata di 2-3 volte e l'aspettativa di vita ridotta del 5-8%.

Grado di controllo	Ottimale	Accettabile*
Glicemia preprandiale	80-120	< 140
Glicemia postprandiale	100-140	< 160
Emoglobina glicata	≤ 6,5	≤ 7,5
Colesterolo totale	< 190	* Negli anziani e in soggetti con complicanze per evitare iperglicemie
Colesterolo LDL	< 100	
Trigliceridi	< 150	
Colesterolo HDL	M > 35; F > 45	
Pressione arteriosa	< 130/85	
Indice massa corporea	≤ 25	

Gli obiettivi terapeutici dovranno essere particolarmente rigorosi nei soggetti relativamente giovani (< 65 a.) ed in assenza di complicanze vascolari; la presenza di una franca situazione ischemica richiede viceversa maggiore attenzione nella prevenzione dell'ipoglicemia.

La terapia farmacologica deve essere preceduta ed accompagnata da una

modificazione dello stile di vita che contempli norme dietetiche e l'esecuzione di attività fisica.

A) Dieta

Costituisce un momento essenziale nella terapia del diabete di tipo 2, per raggiungere e mantenere un peso corporeo normale. Correggendo anche solo in parte un sovrappeso migliora la sensibilità all'azione insulinica e questo favorisce

un recupero della funzione endocrina pancreatica. In genere è necessario ridurre l'apporto calorico di 500-1000 calorie al giorno per ottenere un calo ponderale di 2-4 Kg al mese.

La composizione della dieta è la stessa di quella descritta per il diabete di tipo 1. Il saccarosio, sconsigliato per il suo rapido assorbimento intestinale, può tuttavia essere concesso fino a 10-20 g al di; anche il fruttosio deve essere limitato a 20-30 g al di, poiché quantità superiori favoriscono un'ipertrigliceridemia ed un'iperuricemia. Altri edulcoranti non nutritivi come l'aspartame, il ciclamato e la saccarina, alle dosi abituali sono privi di effetti collaterali.

B) *Esercizio fisico*

Tutti gli esercizi fisici determinano un aumento dell'adrenalina e del cortisone e cortisolo surrenalici i quali aumentano la sintesi di glucosio da parte del fegato. È necessario quindi che il diabete sia già ben compensato con la dieta e con l'eventuale terapia farmacologica.

L'esercizio fisico determina un maggior consumo di glucosio da parte dei muscoli con una minore richiesta di insulina, anzi aumenta la sensibilità tissutale all'insulina; viene favorito l'aumento delle scorte di glicogeno nel muscolo, con possibilità di maggiori prestazioni senza rilevanti consumi di insulina.

Nel diabetico ben compensato va prevista un'integrazione alimentare ancor prima di iniziare l'esercizio, al fine di evitare una possibile crisi ipoglicemica.

Tale integrazione non è necessaria nel diabetico meno compensato.

Benefici e rischi dell'esercizio fisico nel paziente diabetico	
Benefici	Rischi
Miglioramento del senso di benessere e delle interazioni sociali	Scompenso metabolico
Miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolari	Ipoglicemia
Lipidi plasmatici	Iperglicemia
Pressione arteriosa	Aggravamento delle complicanze microvascolari
Performance cardiaca	Retinopatia proliferativa, emorragia del vitreo, distacco di retina
Iperaggregabilità piastrinica	Neuropatia periferica, trauma del piede
Sensibilità all'insulina	Ipotensione ortostatica
Mantenimento del peso corporeo desiderabile	Aumento dell'albuminuria
Miglioramento del controllo glicemico	Complicanze macrovascolari
	Ischemia o infarto del miocardio
	Aritmie cardiache

Adattamento dell'assunzione di alimenti all'esercizio fisico			
Tipo di esercizio	Se la glicemia è	Aumentare l'assunzione di cibo di	Suggerimenti sul cibo
Esercizio di breve durata e di intensità da lieve a moderata (es. camminare per circa 800 metri o andare in bicicletta per svago per meno di 30 minuti)	< 100 mg/dL	10-15 g di carboidrati all'ora	1 frutto o una sostituzione di amido/pane
	≥ 100 mg/dL	Non è necessario aumentare il cibo	
Esercizio di intensità moderata (es. 1 ora di tennis, nuoto, jogging, ciclismo, golf ecc.)	< 100 mg/dL	25-20 g di carboidrati prima dell'esercizio, poi 10-15 g per ogni ora di esercizio	1/2 sandwich di carne con una sostituzione di latte o frutta
	100-180 mg/dL	10-15 g di carboidrati	una sostituzione di frutta o amido/pane
	180-300 mg/dL	Non è necessario aumentare il cibo	
	≥300 mg/dL	Non iniziare l'esercizio fino a quando la glicemia non è sotto controllo	
Attività o esercizio pesante (es. circa 1-2 ore di football, hockey, tennis o pallacanestro; ciclismo o nuoto intenso; spalare neve)	< 100 mg/dL	50 g di carboidrati; monitorare attentamente la glicemia	1 sandwich di carne(2 fette di pane) con una sostituzione di latte e frutta
	100-180 mg/dL	25-50 g di carboidrati, a seconda dell'intensità e della durata	1/2 sandwich di carne con una sostituzione di latte o frutta
	180-300 mg/dL	10-15 g di carboidrati	una sostituzione di frutta o amido/pane
	≥300 mg/dL	Non iniziare l'esercizio fino a quando la glicemia non è sotto controllo	

Da Franz MJ e Nostrom J

C) *Terapia farmacologica*

Il trattamento con farmaci dovrebbe essere impostato solo quando la dieta con recupero del peso ideale e l'esercizio fisico non sono sufficienti a mantenere in compenso metabolico il paziente. Non va invece scelta la terapia farmacologica per evitare al paziente di fare la dieta opportuna.

Ipoglicemizzanti orali	
Principio attivo	Nome commerciale
Clorpropamide	Clorpropamide, Diabemide cp 250 mg
Glibenclamid	Daonil, Euglucon, Gliben, Gliboral cp 5 mg
Gliclazide	Diabrezide, Diamicron cp 80 mg
Glimepiride	Amaryl cp 2 mg
Glipizide	Minidiab cp 5 mg
Gliquidone	Glurenor cp 30 mg

Repaglinide	Novonorm
Acarbosio	Glicobase, Glucobay cp 100 mg
Metformina	Glucophage, Metbay, Metforal, Metiguanide cp 500 e 800 mg

Alcuni farmaci, come l'acarbose (Glucobay cp 100 mg), rallentano l'assorbimento del glucosio nell'intestino tenue, permette una riduzione dei livelli glicemici post-prandiali, ma agisce molto poco sulla glicemia a digiuno.

Le sulfoniluree stimolano la secrezione insulinica da parte del pancreas (effetto diretto); la risultante iperinsulinemia portale sopprime la secrezione epatica di glucosio, determinando la riduzione della concentrazione plasmatica di glucosio a digiuno; il miglioramento della glicemia riduce la tossicità da glucosio e porta a un aumento della sensibilità all'insulina nel muscolo (effetto indiretto). Hanno lunga durata d'azione e possono creare crisi ipoglicemiche.

La metformina non ha azione ipoglicemizzante nei pazienti non diabetici, non stimola la secrezione di insulina, ma agisce riducendo la produzione epatica di glucosio e aumentando la sensibilità muscolare periferica al glucosio.

I livelli di glicemia iniziano a diminuire dopo 3-4 giorni e raggiungono i valori ottimali solo dopo circa 15 giorni. Dal momento che la metformina non riduce la glicemia nei soggetti non diabetici e non stimola la secrezione di insulina, non si verificano quasi mai episodi ipoglicemici. Il farmaco riduce il senso della fame agendo sul centro della sazietà, riduce l'assorbimento delle sostanze nutritive attraverso il tratto gastrointestinale e aumenta la termogenesi (consumo calorico). Il farmaco è pertanto di prima scelta nei pazienti con diabete tipo 2 obesi e dislipidemici. Poiché viene eliminato per via renale è controindicato nell'insufficienza renale.

La repaglinide (Novonorm cp 0,5-1-2 mg) appartiene a una nuova classe di farmaci che favoriscono il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche. L'impiego è simile a quello delle sulfoniluree e il farmaco va utilizzato in tutti quei pazienti affetti da diabete tipo 2 in cui la dieta e l'attività fisica non siano da sole in grado di tenere sotto controllo la glicemia, oppure in quei pazienti in terapia con la sola biguanide (metformina) con insufficiente controllo metabolico. La repaglinide viene metabolizzata pressoché completamente nel fegato ed escreta con la bile. Per questo motivo non deve essere somministrata in quei pazienti che presentano una grave malattia epatica, mentre può essere utilizzata senza problemi in soggetti che presentano insufficienza renale.

III. Altri tipi di diabete.

Sono stati descritti vari difetti genetici della cellula beta, dovute a mutazioni, che riducono la capacità produttiva di insulina, la sua liberazione o portano alla produzione di insulina mal-funzionante; altri interessano i recettori cellulari che captano l'insulina o i meccanismi intracellulari di attivazione metabolica specifica (resistenza).

Anche danni pancreatici (pancreatiti, resezioni per neoplasie, emocromatosi) comportano la distruzione della maggior parte delle isole di Langerhans. In questo caso la perdita di secrezione anche del glucagone, se da un lato riduce la necessità di insulina, dall'altro espone a continue crisi ipoglicemiche e rende assai difficile il controllo della malattia.

L'ipersecrezione cronica di ormoni controregolatori della glicemia possono scatenare un diabete secondario: eccesso di STH o GH (ormone della crescita, usato anche nel doping sportivo), ipertiroidismo, malattia e sindrome di Cushing (eccesso di glicocorticoidi, anche jatrogeno per somministrazione terapeutica), feocromocitoma (tumore produttore adrenalina e noradrenalina: se prevale l'adrenalina si osserva una resistenza insulinica epatica e muscolare, se prevale la noradrenalina si blocca la secrezione di insulina), glucagonoma (tumore produttore di glucagone).

IV. Diabete gestazionale

Il riassetto ormonale della gravidanza e l'aumento ponderale ad essa collegato possono slatentizzare un deficit di insulina della gravida e scatenare un diabete secondario. L'iperglicemia conseguente supera la barriera placentare e stimola l'insulina fetale, con un eccessivo accrescimento del nascituro (oltre i 4 Kg), da cui la "macrosomia fetale".

Il diabete gestazionale in genere regredisce completamente dopo il parto, ma indica un rischio elevato pari al 70% dello sviluppo successivo di un diabete di tipo 2.

Complicanze del diabete mellito

Dopo circa 5-10 anni di diabete possono fare la loro comparsa le complicanze d'organo: il rischio di mortalità è 4-5 volte quello della popolazione normale e l'aspettativa di vita ridotta del 25%.

Il diabete è una malattia del metabolismo degli zuccheri con iperglicemia determinata da una carenza assoluta o relativa di secrezione insulinica. Quando la glicemia supera il valore di 160-180 mg/dl la quantità di zucchero che passa nell'urina non può più essere riassorbita dal rene per cui compare glicosuria. Il nome indica infatti un "passare attraverso dolce come il miele", facendo

riferimento alla sete con necessità di bere continuamente, anche di notte, grandi quantità di liquidi, persi poi con urine abbondanti e ricche di zucchero.

L'impossibilità per le cellule di usare il glucosio, le spinge ad utilizzare grassi con accumulo di corpi chetonici (acetone). Il *coma chetoacidotico* è senz'altro la complicanza acuta più frequente nel paziente affetto da diabete tipo 1 all'esordio e diventa eccezionale quando i pazienti sono già in trattamento insulinico.

Il *coma iperosmolare* e quello *latticoacidotico* sono tipici del diabete tipo 2; il primo è caratteristico dell'anziano, che tende a bere poco, mentre l'incidenza del secondo è favorita dall'impiego delle biguanidi, in particolare della fenformina, che stimolano l'utilizzo del glucosio con produzione di acido lattico.

Nel 90% dei pazienti diabetici in trattamento insulinico compare *ipoglicemia*, cioè abbassamento dei livelli di glucosio ematico con comparsa di una sintomatologia da attivazione del sistema nervoso simpatico e da disfunzione del sistema nervoso centrale.

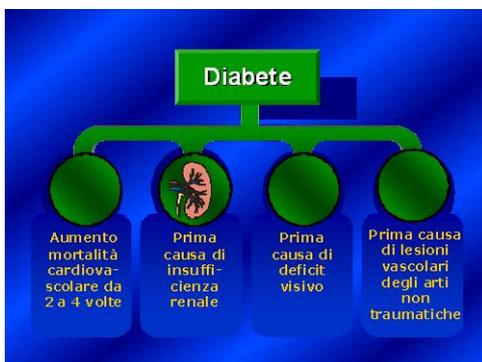
Questa alterazione può essere legata a un errore tecnico nella somministrazione dell'insulina o può essere conseguente a un diminuito fabbisogno, come nelle condizioni di minor apporto calorico o di incremento dell'attività fisica.

Infine si può anche verificare per l'uso associato di farmaci che potenziano l'effetto dell'insulina.

Anche l'alcol, che esercita una spiccata attività inibente la gluconeogenesi, può aggravare l'ipoglicemia sia nei pazienti diabetici in terapia con ipoglicemizzanti orali sia in quelli in terapia insulinica.

Il trattamento dell'ipoglicemia, sia essa indotta dall'insulina che dagli ipoglicemizzanti orali, consiste nella somministrazione di glucosio o di saccarosio che è solitamente sufficiente ad attenuare la sintomatologia adrenergica acuta e i sintomi precoci a carico del SNC.

Complicanze croniche del diabete mellito



Le complicanze microangiopatiche (retinopatia, neuropatia, nefropatia) sono di gran lunga più frequenti nel diabete tipo 1, mentre le complicanze macroangiopatiche (cardiache, cerebrali, periferiche) sono più frequenti nel diabete tipo 2. Tutte le complicanze sembrano essere legate alla durata della malattia e al grado di controllo metabolico.

Retinopatia diabetica. La retinopatia diabetica comprende una serie di alterazioni della retina presenti nel diabete mellito.

Non esiste una terapia farmacologica preventiva o che possa essere utilizzata nel trattamento della retinopatia diabetica.

La fotocoagulazione laser rappresenta il trattamento elettivo. La vitrectomia viene consigliata in caso di vaste emorragie vitreali non assorbibili.

Neuropatia diabetica. La neuropatia diabetica è caratterizzata da danno diffuso o focale delle fibre nervose autonome o somatiche conseguente all'iperglicemia. Quando il paziente presenta una neuropatia diabetica dolorosa, è importante ottimizzare al massimo il controllo glicemico. Se questo non è sufficiente a determinare un miglioramento del sintomo dolore, si rende necessario un trattamento farmacologico.

Neuropatia autonoma. Si manifesta con ipotensione ortostatica, disturbi della sudorazione, impotenza ed eiaculazione retrograda, compromissione della funzione vescicale, ritardo dello svuotamento gastrico, disfunzioni esofagee, stipsi e diarrea soprattutto notturna.

Nell'ipotensione ortostatica è utile innanzitutto l'impiego di calze elastiche per aumentare il ritorno venoso. Queste devono essere tolte solo quando il paziente è coricato. Il paziente deve inoltre aver cura di alzarsi lentamente e deve evitare i bagni caldi che causano vasodilatazione.

Il trattamento della stipsi richiede un'adeguata idratazione, una dieta a elevato contenuto di fibre e, solo in caso di insuccesso, l'impiego di farmaci quale la metoclopramide, il domperidone e la cisapride.

La diarrea, spesso improvvisa, parossistica, incontrollabile e notturna, viene trattata con una dieta appropriata e con farmaci specifici.

I disturbi dell'innervazione della vescica sono responsabili di infezioni ricorrenti delle vie urinarie, di incontinenza o di difficoltà di svuotamento con globo vescicale.

Nefropatia. Si sviluppa più frequentemente nei pazienti affetti da diabete tipo 1 (40-50%) ed è la causa più comune di insufficienza renale terminale.

L'albuminuria può essere il segno iniziale insieme a una progressiva riduzione del GFR e può precedere di 3-20 anni l'insufficienza renale terminale.

Anche in questo caso, come nelle altre complicanze della malattia diabetica, il primo obiettivo terapeutico è rappresentato dal controllo glicemico rigoroso.



L'ipertensione, aspetto caratteristico della nefropatia diabetica, è sicuramente il fattore più importante in grado di accelerare la progressione della nefropatia e come tale deve essere precocemente trattata.

La nefropatia terminale rappresenta l'ultima fase dell'insufficienza renale.

Il trattamento in questo stadio è rappresentato dalla dialisi, mentre il trapianto da donatore vivente è la terapia di scelta per il paziente diabetico con nefropatia terminale; il trapianto da cadavere viene utilizzato ogniqualvolta questo non sia possibile.