



INCONTRI PITAGORICI DI MEDICINA 2001
Ridurre i fattori di rischio cardiovascolari : il diabete

Attualità in tema di diabete: Iperglicemia post-prandiale Resistenza insulinica

Dott. Piero Vasapollo
Area “Endocrinologia e metabolismo “ della

Società Italiana di Medicina Generale - sez. di Crotone



INCONTRI PITAGORCI DI MEDICINA 2001

Ridurre i fattori di rischio cardiovascolare: il diabete

Principali tipi di diabete mellito

	Type 1 (Insulin dependent diabetes - IDDM)	Type 2 (Non-insulin dependent diabetes - NIDDM)
<i>Epidemiologia</i>	solitamente giovanile, magro, perlopiù Europei	Di solito media-tarda età sovrappeso, tutti i gruppi raziali
<i>Suscettibilità genetica:</i>	Generalmente non (ereditario (autoimmunità)	Generalmente legato ad ereditarietà
<i>Patogenesi:</i>	Autoimmunità - HLA	Multifattoriale (insulino-resistenza)
<i>Clinica:</i>	Carenza insulinica	Insulino- resistenza



INCONTRI PITAGORICI DI MEDICINA 2001

Ridurre i fattori di rischio cardiovascolare: il diabete

Epidemiologia

- La prevalenza del diabete Tipo 2 è molto più alta del Tipo 1 (3% la prevalenza generale, 15-20% negli ultra 60 anni)
- 90-95% dei diabetici sono di Tipo 2
- la prevalenza del Diabete di Tipo 2 è in aumento
 - 99 milioni nel 1994
 - 216 milioni nel 2010 (*l'epidemia del 3° millennio*)per l'invecchiamento della popolazione, aumento dell'obesità e, per i paesi in via di sviluppo, per il cambiamento degli stili di vita.
- **diabete tipo 1** -relativamente di facile e rapida diagnosi
- **diabete tipo 2** -N. di malati noti sottostimati(il 30-40% non sa di esserlo : **malattia sommersa.**



INCONTRI PITAGORICI DI MEDICINA 2001
Ridurre i fattori di rischio cardiovascolare: il diabete

La sindrome metabolica nel Diabete Mellito di tipo 2

- **Insulino resistenza**
 - eventuali bassi livelli di insulina
- **intolleranza al glucosio / iperglicemia**
- **Dislipidemia (VLDL e LDL, ↓ HDL)**
- **Obesità**
- **ipertensione**
- **Malattia Coronarica**



Complicanze cardiovascolari del diabete

Cardiomiopatia diabetica (1972)

Macrovasculopatia

- Malattia Cardiovascolare-----infarto miocardico, stroke
- malattia vascolare periferica-----gangrena, fino all'amputazione

Microvasculopatia

- Nefropatia-----insufficienza renale
- Retinopatia-----cecità
- Neuropatia-----dolore, parestesia, anestesia,
piede diabetico, impotenza



INCONTRI PITAGORICI DI MEDICINA 2001
Ridurre i fattori di rischio cardiovascolare : il diabete

Diabete e malattia cardiovascolare

- Il Diabete è un fattore di rischio principale delle malattie cardiovascolari
- la prevalenza di cardiopatia ischemica nei diabetici è del 45%, di stroke 10%
- la malattia Cardiovascolare è la principale causa di morte nei diabetici (55%), particolarmente nel diabete Tipo 2
- I Diabetici hanno la probabilità di morire per malattia cardiovascolare da 2 a 4 volte in più , che in non diabetici



INCONTRI PITAGORICI DI MEDICINA 2001
Ridurre i fattori di rischio cardiovascolare : il diabete

COMPLICANZE MACROVASCOLARI NEL DIABETE MELLITO



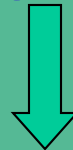
INCONTRI PITAGORICI DI MEDICINA 2001
Ridurre i fattori di rischio cardiovascolare : il diabete

Patogenesi della macrovasculopatia diabetica

Iperglicemia + Dislipidemia + Ipertensione
causano

Disfunzione Endoteliale
determina

Aggregazione Macrofagi e Piastrine
proliferazione cellule muscolari lisce
deposizione di cellule schiumose cariche di lipidi



ATEROGENESI



INCONTRI PITAGORICI DI MEDICINA 2001

Ridurre i fattori di rischio cardiovascolare : il diabete

Diabete e iperglicemia:consensus conference SID-ADA 2000

DIABETE MELLITO :- se glicemia a digiuno ≥ 126 mg% (2 volte)
- se glicemia a 2 ore da OGTT ≥ 200
(anche se glic digiuno < 126 !!: stesso rischio MCV)
- glicemia casuale >200 + sintomi
-

RIDOTTA TOLLERANZA GLUCIDICA : $140 < \text{GLICEMIA } 2^{\circ} \text{ ORA} < 199$

ALTERATA GLICEMIA A DIGIUNO : $110 < \text{GLICEMIA} < 125$
(rischio ridotto se normale tolleranza)

Con l'abbassamento dei valori patologici, di fatto aumenta il numero della popolazione diabetica , svelando quella quota di “DIABETE SOMMERSO” e fino ad ora nascosto, ma , come quello classico, gravato di rischio di malattia macro e microvascolare

(Gruppo di studio sul rischio cardiovascolare nel diabete ,, 2001)

LA GLICEMIA POST-PRANDIALE: IL RISCHIO SOMMERSO

Lo studio DECODE , metanalisi su 13 studi prospettici con 18000 m. e 7300 f.

(Lancet 1999: “La tolleranza al glucosio : comparazione dei criteri diagnostici WHO - ADA)

(Verona study : Diabetes care 2000 - Bruneck study : Diabetologia 2000)

- 1) **la determinazione della glicemia a digiuno, da sola, non è in grado di identificare gli individui a maggior rischio di morte, mentre la misurazione della glicemia 2 ore dopo OGTT, è predittiva del rischio di mortalità , anche in soggetti non diabetici, ma affetti soltanto da ridotta tolleranza al glucosio.**

2) il rischio di mortalità (da eventi cardiovascolari) è notevolmente aumentato nei soggetti con elevati livelli di glicemia post-carico (>160-180mg%).

**Questo fenomeno si osserva
INDIPENDENTEMENTE dai valori della glicemia a digiuno (che possono anche essere normali) e si aggrava ulteriormente con valori del FPG \geq a 126 mg% (ossia nei diabetici)**

3) si raccomanda , pertanto , di monitorare non solo la glicemia a digiuno e l'HBA1c, ma le glicemie post-prandiali al fine di renderle il più vicino possibile ai valori normali (ruolo dell'automonitoraggio glicemico, del medico di famiglia e degli altri specialisti)

- Gruppo di studio sul rischio cardiovascolare nel diabete: “Alla scoperta del rischio sommerso “ 2001

Tali raccomandazioni , sono attuabili sia incidendo nello stile di vita (dieta frazionata, attività fisica) che con la possibilità di utilizzare i nuovi presidi farmacologici : gli analoghi dell'insulina, per i diabetici di tipo 1,

la repaglinide (nuova classe di ipoglicemizzanti che agiscono stimolando la liberazione di insulina pancreatica prevalentemente nella sua fase rapida e precoce) per i diabetici di tipo 2.

RESISTENZA ALL' INSULINA

E' l'alterata capacita' dell' ormone a promuovere l'utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti dell'organismo (muscoli, adipe, fegato) e caratterizza la gran parte dei diabetici di tipo 2.

Questa condizione , non e' limitata ai soli pazienti diabetici, ma e' condivisa da altre condizioni anche in assenza di diabete: obesita' di tipo centrale, ipertensione arteriosa, iperuricemia, ipertrigliceridemia, coronaropatia : l'insulino-resistenza e' , in altre parole, spesso associata ai classici fattori di rischio cardiovascolare.

La prospettiva di utilizzare farmaci che, accanto ai presidi classici quali il calo ponderale, una dieta appropriata e un'attivita' fisica adeguata e costante, consentono di migliorare la sensibilita' insulinica, potrebbe tradursi in un miglioramento del rischio di malattia aterosclerotica

SINDROME DELL'INSULINO RESISTENZA

PATOGENESI: ASSOCIAZIONE CASUALE O ENTITA' A SE STANTE ? : ESISTONO CONDIZIONI IDIOPATICHE(V. STUDI DI POPOLAZIONE) LEGATE A COMPONENTI EREDO-FAMILIARI E GENETICHE(GENE DEL RISPARMIO), COSI' COME ESSA STESSA E' CAUSA (TRAMITE L'IPERINSULINISMO SECONDARIO) DI IPERTENSIONE E DI OBESITA'.

INSULINO-RESISTENZA

IPER-INSULINISMO

diabete dislipidemia ipertensione obesità iperuricemia >PAI-1
(*>VLDL,<HDL*)

ATEROSCLEROSI

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA S. DA INSULINO RESISTENZA

(**Sindrome “X”**, **Sindrome plurimetabolica**)

EGIR : EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN-RESISTANCE

- **INSULINO-RESISTENZA** (clamp euglicemico o iperinsulinemia a digiuno) + 2 dei seguenti
- **GLICEMIA DIGIUNO ≥ 110 E ≤ 125**
- **IPERTENSIONE ARTERIOSA (140\90) O TRATTAMENTO ANTI-IPERTENSIVO**
- **DISLIPIDEMIA : TG > 180 mg5 HDL-COL < 40 mg% o trattamento ipolipemizzante**
- **OBESITA' CENTRALE : BMI >30 , circonferenza vita > 94 \80cm**

PROPOSTE TERAPEUTICHE

1) MIGLIORARE \ CORREGERE LA SENSIBILITA' INSULINICA MIGLIORANDO O CORREGENDO LE ABITUDINI DI VITA

- **DIETA IPOCALORICA IPOLIPIDICA**
- **> ATTIVITA' FISICA (30-60 MIN. 3-4 VOLTE A SETTIMANA)**

2) PROPOSTE FARMACOLOGICHE

- **METFORMINA:** riduce la gluconeogenesi epatica e migliora l'utilizzazione periferica di glucosio. quindi azione anti-iperglicemica e insulinosensibilizzante. Migliora il profilo lipidico e $<$ il PAI-1. Non induce ipoglicemia : possibilità di utilizzo anche in non-diabetici($<$ 39% rischio di ima in UKPDS)
- **TAZOLIDINEDIONI** (troglitazone :non in commercio): azione complessa, con $>$ recettori ins., $<$ gluconeogenesi, $<$ leptina : azione anti-iperglicemica(non ipoglicemizzante), $<$ lipidi , $<$ PA.Epatotossicità. Meglio Rosi e Pio-glitzazone

Conclusioni

1

In questi ultimi anni si è constatato che un accurato controllo glicemico previene le complicanze microvascolari (DCCT -UKPDS) , mentre modesto è l'effetto sul rischio cardiovascolare, in quanto l'80% dei diabetici continua a morire di cardiovasculopatie.

È probabile che la misurazione della glicemia a digiuno e/o dell'HBA1c , non siano sufficienti a dimostrare l'ottenimento di un buon controllo glicemico : numerosi studi dimostrano , che correla meglio con le curve di mortalità , il livello della glicemia alla 2° ora dopo OGTT (St. DECODE).

È importante , quindi, riuscire a misurare la glicemia post-prandiale (il rischio sommerso) anche alla luce di nuove opportunità terapeutiche (analoghi dell'insulina e repaglinide) agenti nella fase precoce del pasto.

In questo ambito, fondamentale è il ruolo del medico di famiglia che , in stretta collaborazione con i centri diabetici , possono congiuntamente apportare un reale miglioramento in una condizione che si è vista determinante nella genesi delle coronaropatie.

2

La sindrome da insulinoresistenza, si associa (con le alterazioni metabolico-vascolari-coagulative ad essa correlate) da un lato ad un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito conclamato, dall'altro (e direttamente) ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari.

Il miglioramento della sensibilità insulinica mediante la modificazione dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico) e\o l'uso di farmaci “anti-iperglicemici non ipoglicemizzanti” , potrebbe tradursi in una significativa riduzione del rischio di malattia cardiovascolare nel diabetico e nel non diabetico insulino-resistente.