

NAPOLI, 17-20 maggio 2017

XXI CONGRESSO
NAZIONALE

AMD



PER UNA DIABETOLOGIA PREDITTIVA, PREVENTIVA, PERSONALIZZATA E PARTECIPATIVA

Il Diabete e le sue complicanze

Maria Calabrese

UOSD Diabetologia USL Toscana Centro - sede Prato



La dr.ssa Maria Calabrese dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche per relazioni cliniche in convegni/corsi :

Takeda – Sanofi – Novartis – MSD – Novo Nordisk – Janssen - AstraZeneca

COSA E' IL DIABETE

Il Diabete Mellito (DM) è una sindrome caratterizzata da iperglicemia secondaria ad un difetto di secrezione o di attività della insulina

L'iperglicemia a lungo termine provoca danni a vari organi: occhio, rene, sistema nervoso periferico, apparato cardiovascolare

**Diagnosi di Diabete: glicemia a digiuno >126 mg/dl oppure
glicemia casuale > 200 mg/dl**

Diabete nel Mondo

Va inoltre considerato che il **46%** dei casi di diabete non viene diagnosticato



Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)

World

2015 **415 million**
2040 **642 million**

North America and Caribbean

2015 **44.3 million**
2040 **60.5 million**

Europe

2015 **59.8 million**
2040 **71.1 million**

Middle East and North Africa

2015 **35.4 million**
2040 **72.1 million**

Western Pacific

2015 **153.2 million**
2040 **214.8 million**

South and Central America

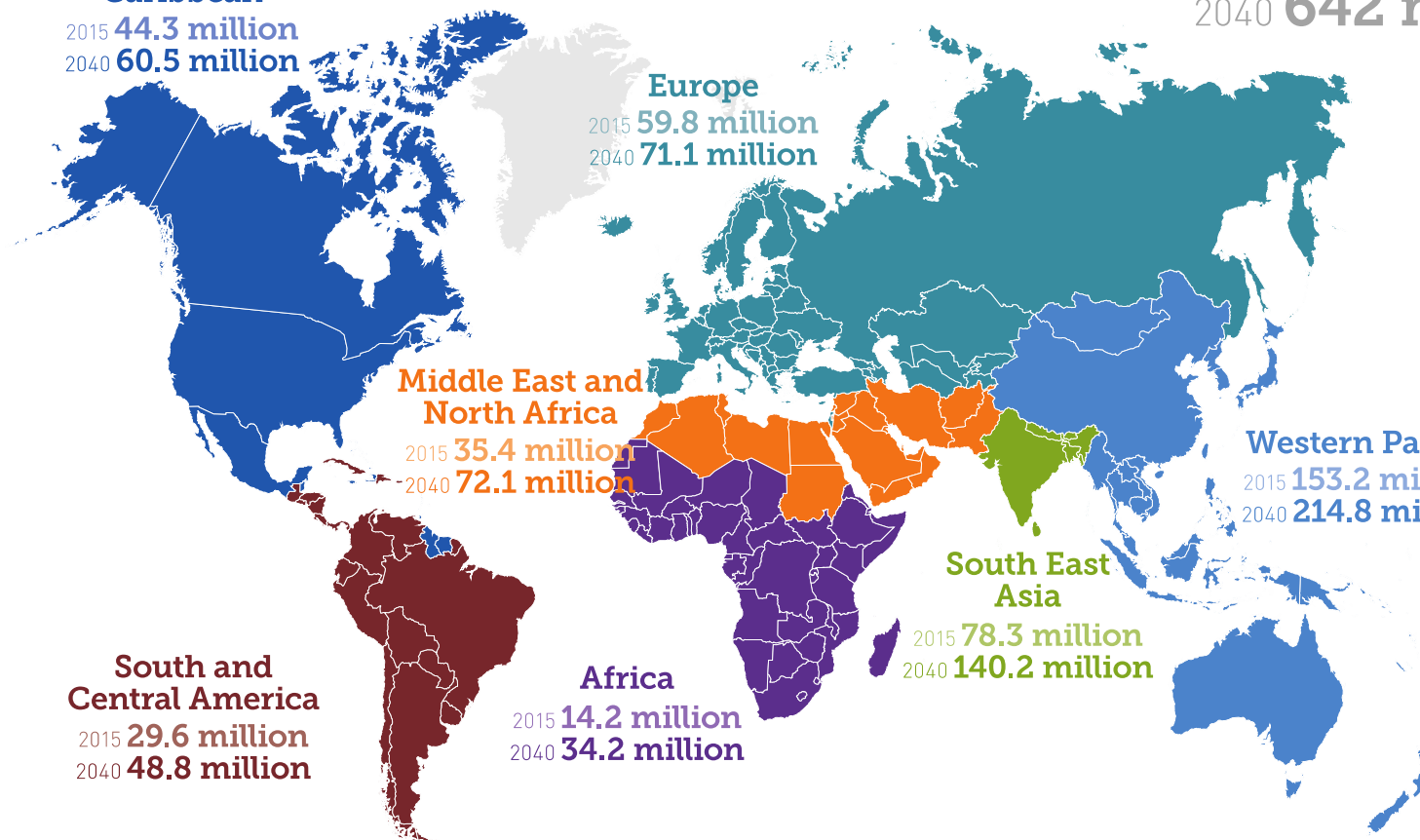
2015 **29.6 million**
2040 **48.8 million**

Africa

2015 **14.2 million**
2040 **34.2 million**

South East Asia

2015 **78.3 million**
2040 **140.2 million**



Incremento del numero delle persone con Diabete in Italia

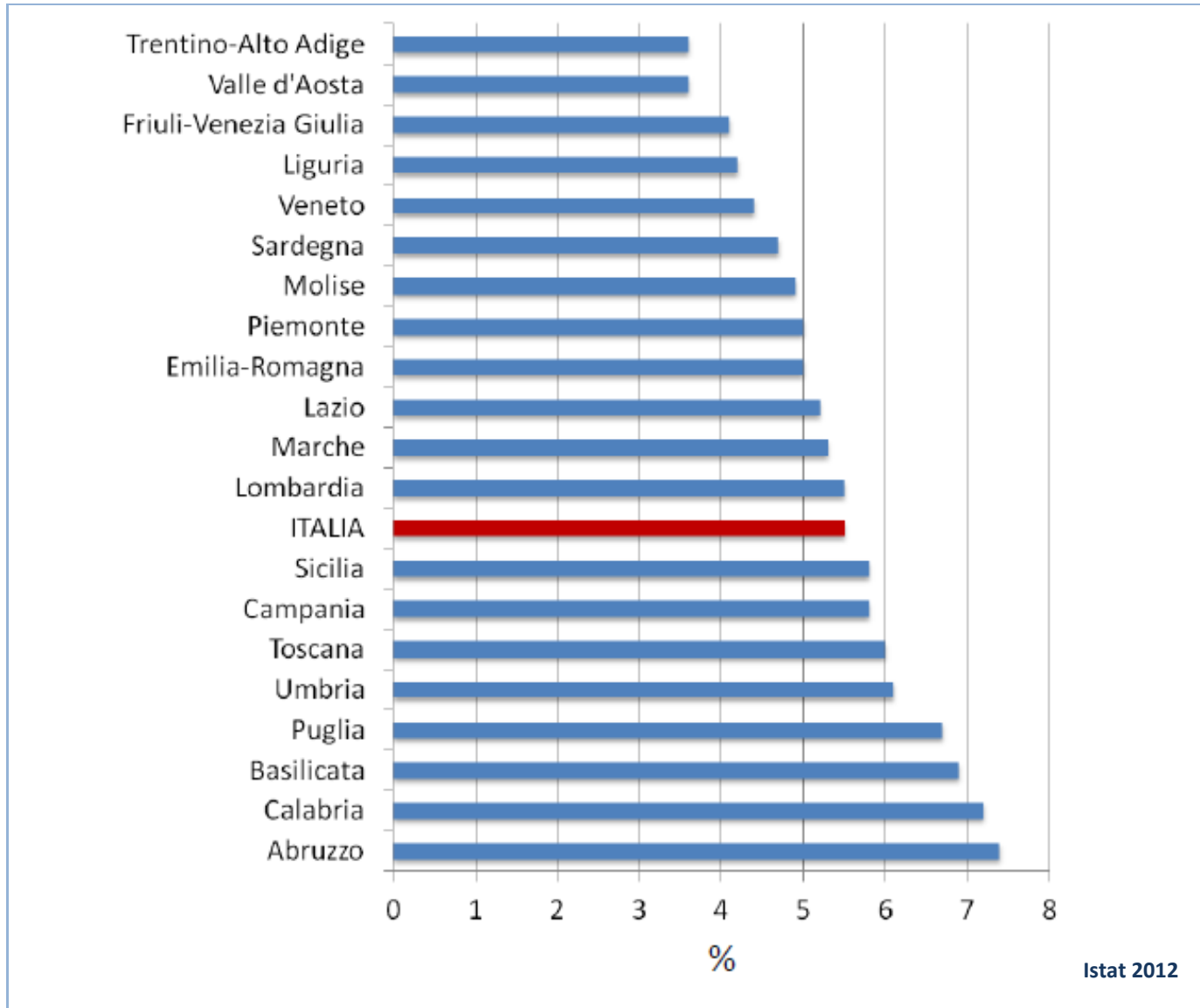
(stima effettuata in base ai risultati di "Bruneck Study" e "Verona Diabetes Study")

Nuovi casi in 10 anni ~2.500.000

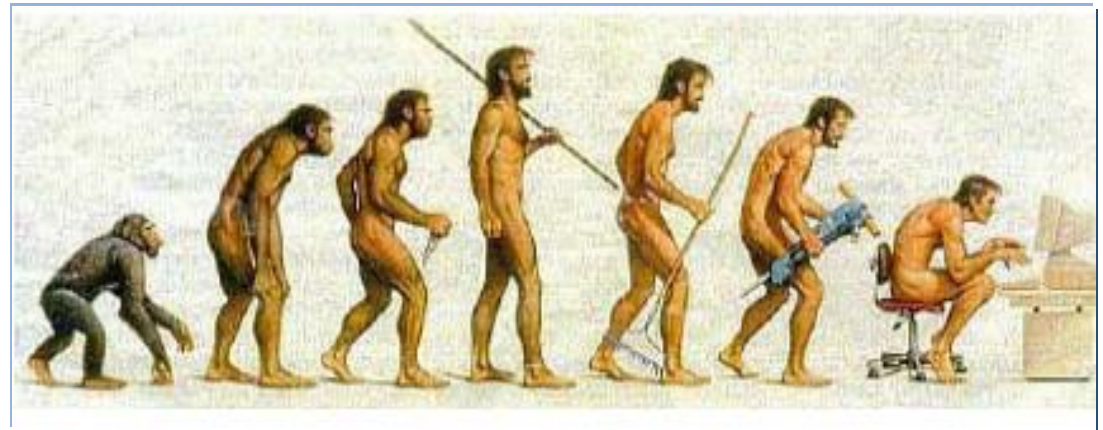
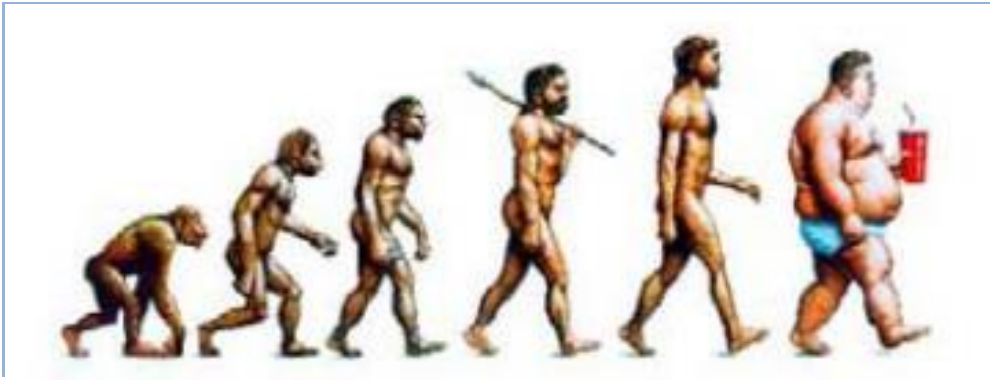
Morti in 10 anni ~1.500.000

Incremento in 10 anni ~ 1.000.000

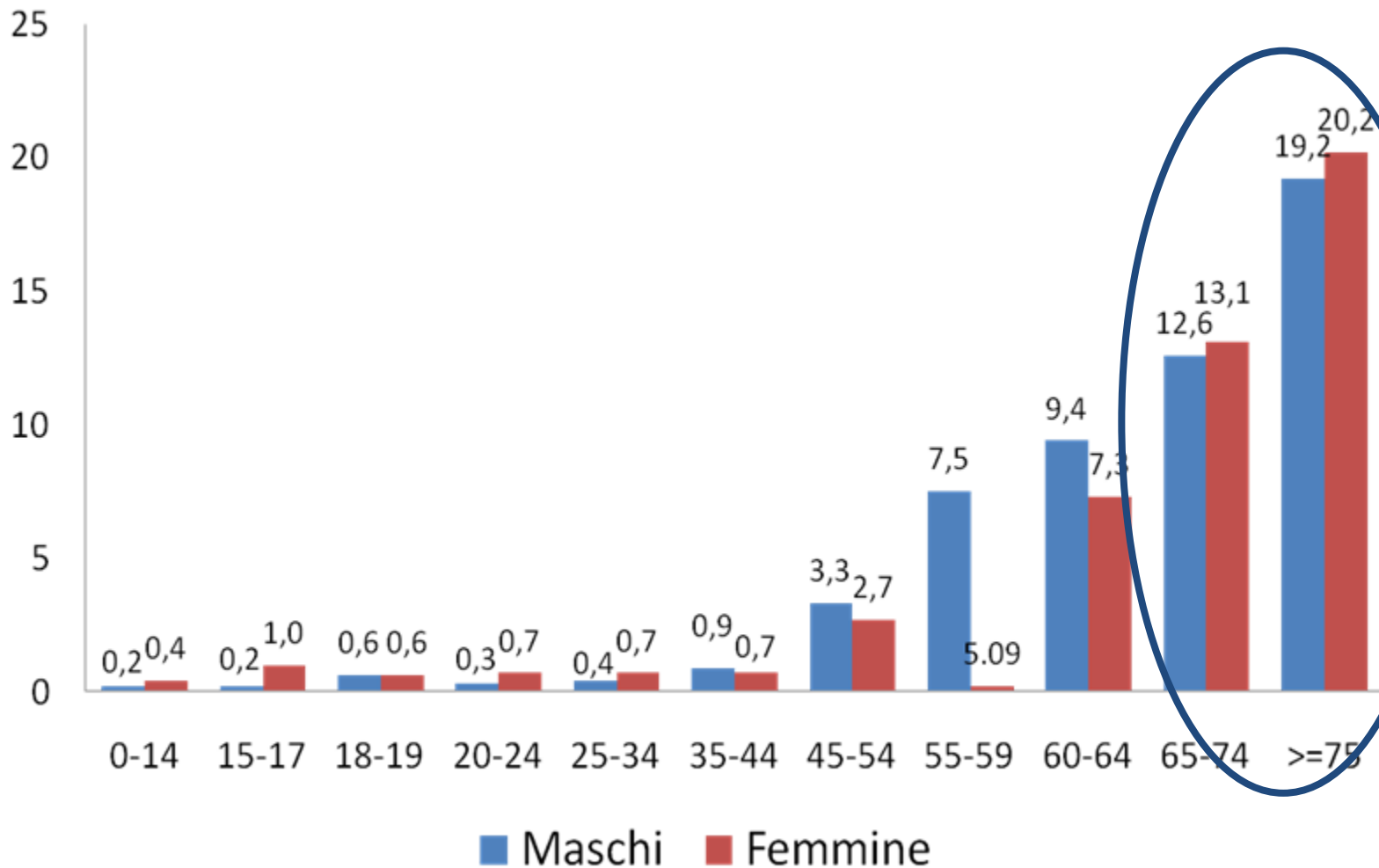
Prevalenza del Diabete nelle regioni italiane



Le cause dell'epidemia del Diabete: stile di vita scorretto

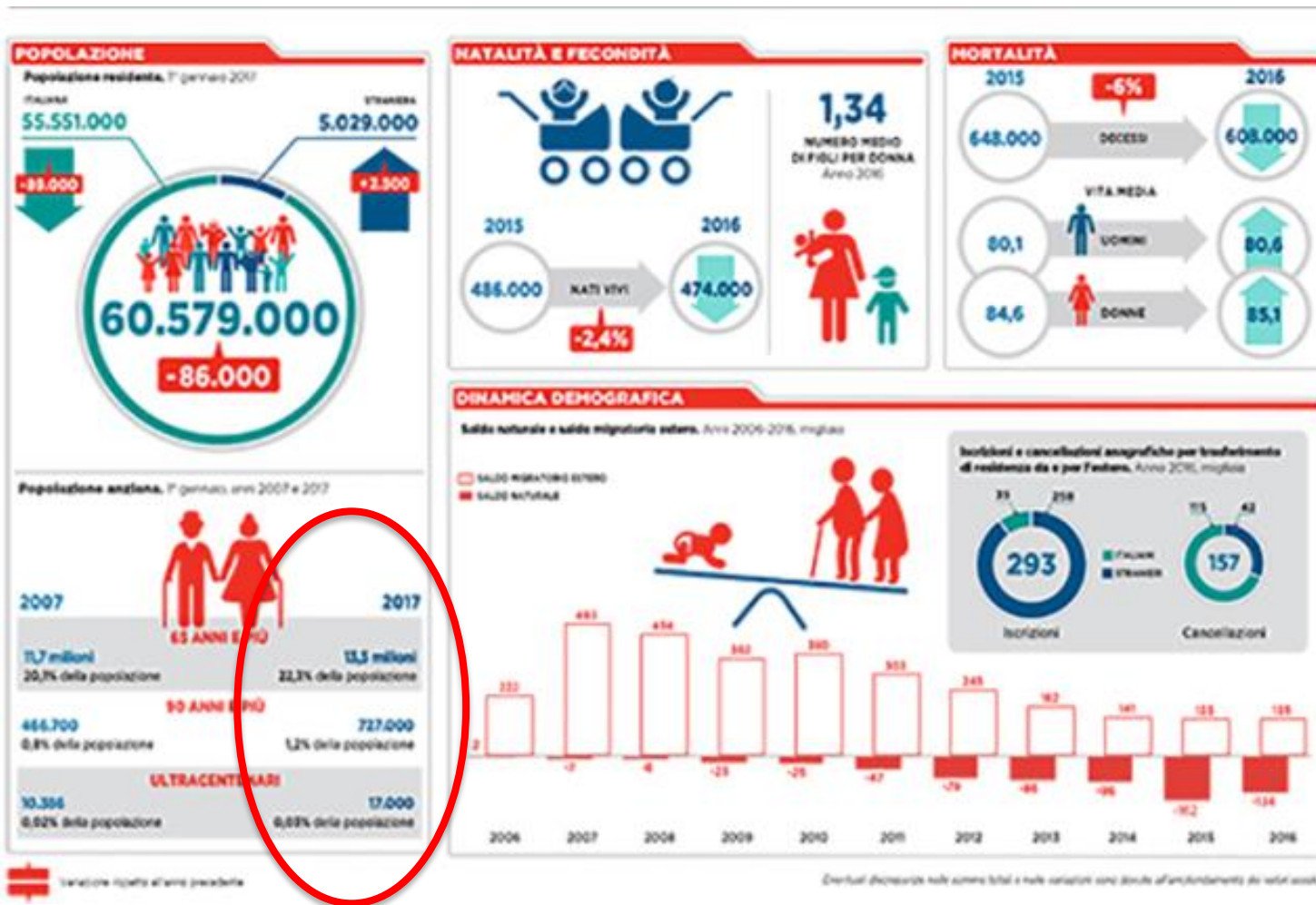


Prevalenza del Diabete in Italia per fasce di età e sesso



Dati ISTAT 2010

La popolazione in Italia



Classificazione del Diabete

Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2016

Diabete tipo 1 – E' causato da distruzione beta-cellulare, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, ha decorso lento e compare nell'adulto).

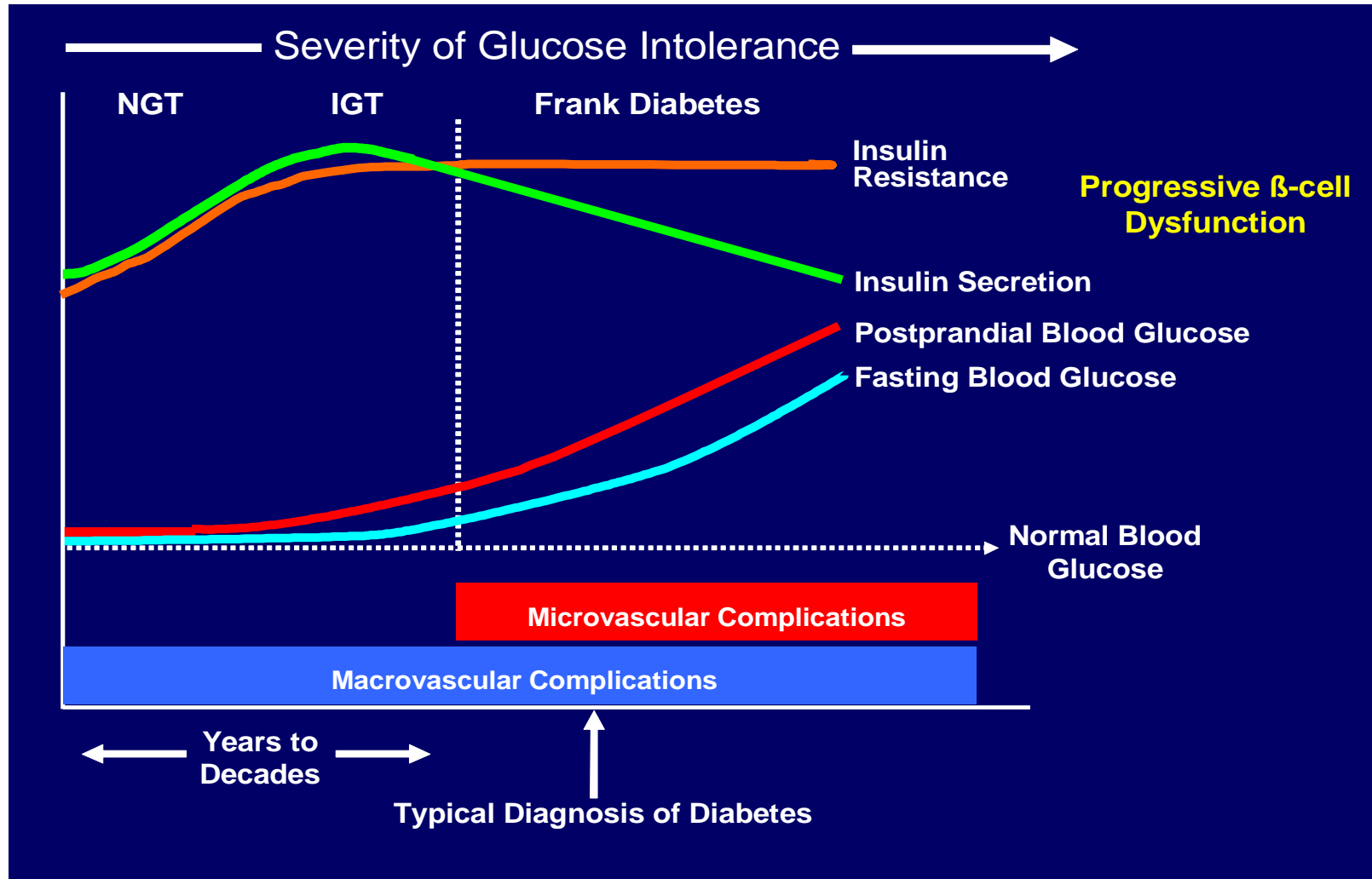
Diabete tipo 2 – E' causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone, e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale.

Diabete gestazionale – Diabete diagnosticato in gravidanza, che non è un diabete manifesto. E' causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2; viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza (generalmente nel secondo o terzo trimestre) e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi, spesso a distanza, preferenzialmente con le caratteristiche del diabete tipo 2.

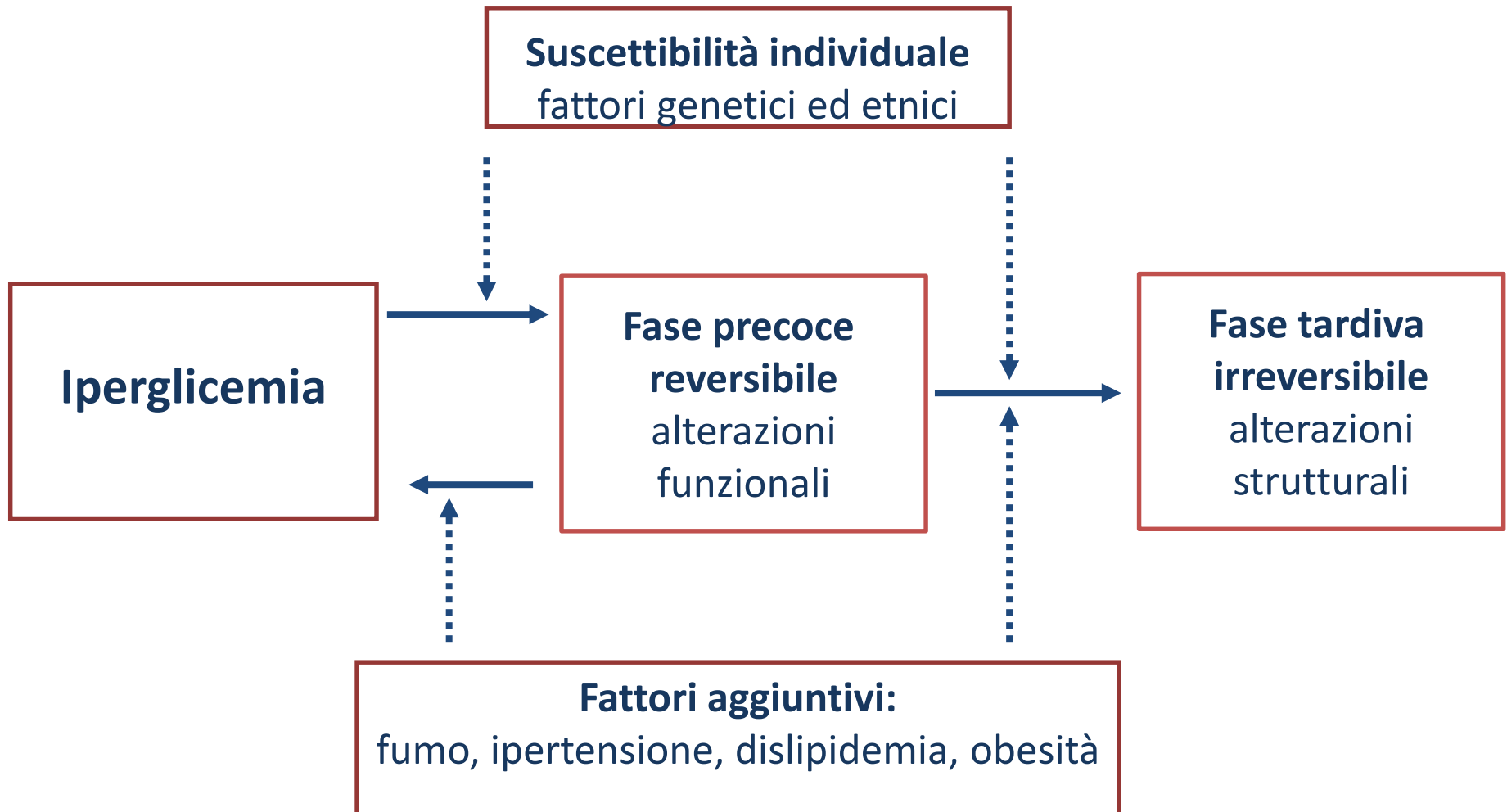
Altri tipi di diabete

- difetti genetici della beta-cellula
- difetti genetici dell'azione insulinica
- malattie del pancreas esocrino
- endocrinopatie
- indotto da farmaci o sostanze tossiche
- infezioni
- forme rare di diabete immuno-mediato
- sindromi genetiche rare associate al diabete

Storia naturale del DM2



Complicanze Croniche: Storia naturale



Complicanze Croniche del Diabete Mellito

Complicanze macrovascolari



Infarto



Vasculopatia
periferica



Ictus

Complicanze microvascolari



Retinopatia



Nefropatia



Neuropatia
periferica

Patogenesi della micro e macroangiopatia

I
P
E
R
G
L
I
C
E
M
I
A

L'iperglicemia può peggiorare il deficit di secrezione insulinica e l'insulino resistenza periferica (**GLUCOTOSSICITA'**)

Patogenesi
complicanze
croniche

- a. Stress ossidativo
- b. Esaltazione via dei polioli
- c. Glicazione non enzimatica delle proteine
- d. Glicazione dell'emoglobina con ipossia tissutale
- e. Glicazione del collageno con alterato trofismo tissutale
- f. Glicazione delle LDL

Ispessimento della membrana basale dei capillari renali, retinici, nervosi



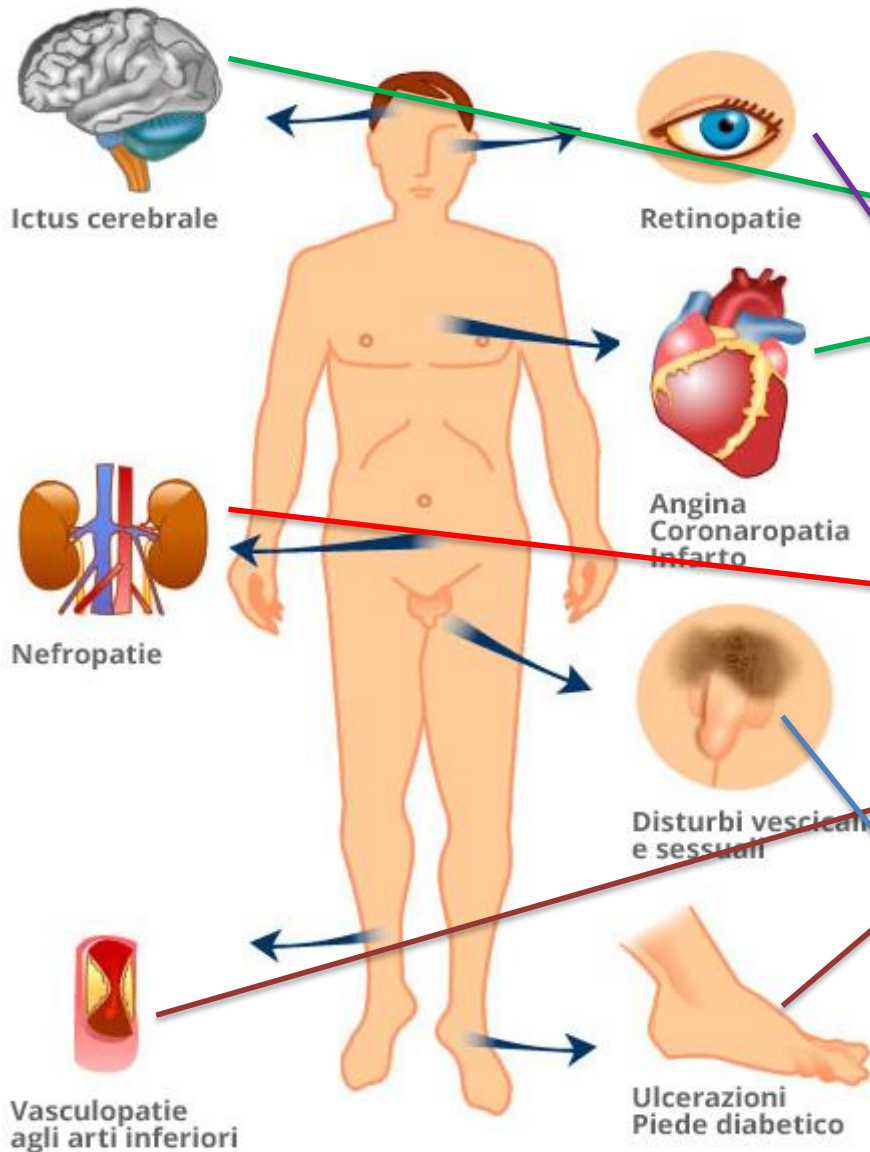
MICRO-
ANGIOPATIA

Aterosclerosi



MACRO-
ANGIOPATIA

Mortalità e complicanze



Il diabete è la quinta causa di morte nel mondo e riduce le aspettative di vita di 5-10 anni

Sono da 2 a 4 volte più frequenti in presenza di diabete e sono responsabili del 60-80% dei decessi

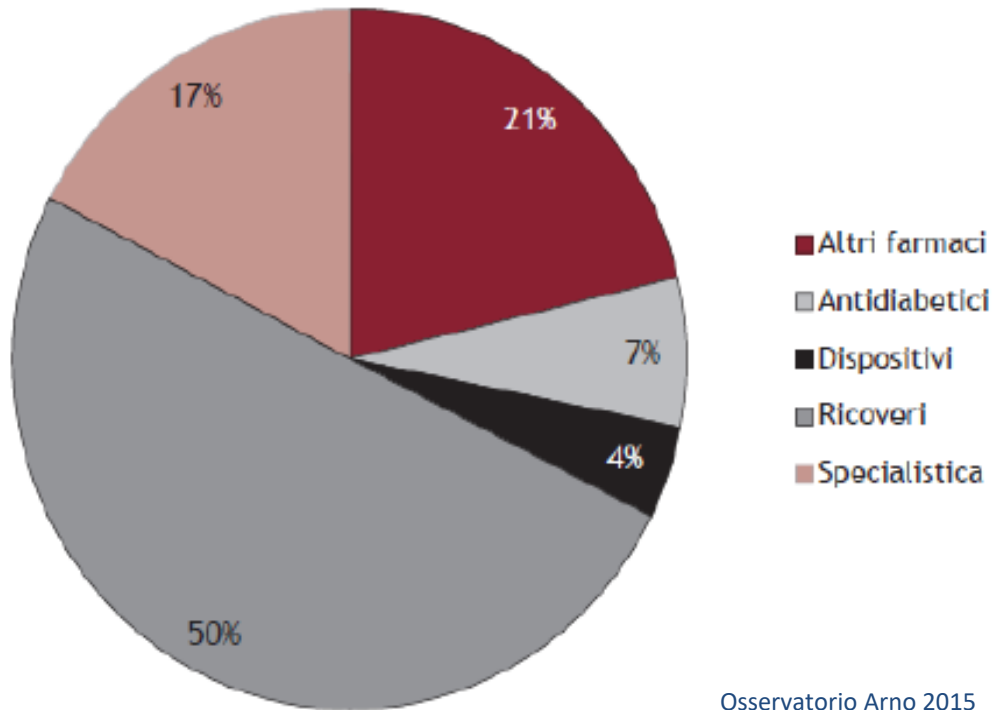
La retinopatia diabetica rappresenta la prima causa di cecità legale in età lavorativa

Il diabete rappresenta la prima causa di dialisi

Il 15% dei soggetti con diabete sviluppa nel corso della vita un'ulcera agli arti inferiori e un terzo di questi pazienti va incontro ad amputazione.

La disfunzione erettile colpisce fino al 50% degli uomini con diabete di lunga durata

Costi legati al Diabete



- 72% dei diabetici ha almeno una complicanza vascolare
- 24% ha sia complicanze micro- che macro-vascolari
- Nell'arco di 6 mesi il 13% dei diabetici viene ricoverato (23 gg. di ricovero in media)
- 2.834,55 Euro il costo medio per paziente
- Solo il 7% dei costi è legato alla terapia

Studio CODE-2 "Costs of Diabetes type 2, in Europe -"

Il peso del problema = Il peso delle complicanze

Il costo delle complicanze

Costo di un paziente:	Euro	numero indice
- senza complicanze	1.792,11	100
- con complicanze cardiovascolari	3.892,02	217
- con complicanze cerebrovascolari	4.075,88	227
- con complicanze nefrologiche	13.904,57	775
- con complicanze neurologiche	4.264,90	238
- con complicanze oftalmiche	2.090,10	117

Studio CODE-2 "Costs of Diabetes type 2, in Europe -"

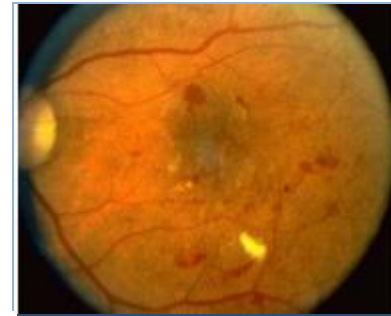
Il costo delle complicanze (2)

Costo di un paziente:	euro	numero indice
- senza complicanze	1.792,11	100
- con una complicanza	4.200,34	234
- con due complicanze	7.261,38	405
- con tre complicanze	8.668,73	484
- con quattro complicanze	17.541,98	979

Studio CODE-2 "Costs of Diabetes type 2, in Europe -"

RETINOPATIA DIABETICA

- Non retinopatia: assenza di lesioni.
- RD non proliferante (lieve o moderata):
Microaneurismi e/o emorragie retiniche puntiformi;
Essudati duri; (nella moderata) rari Noduli cotonosi
non associati ad altre lesioni della retinopatia non
proliferante grave.
- RD non proliferante grave (preproliferante):
Emorragie retiniche numerose; Noduli cotonosi
numerosi; IRMA (Anomalie Microvascolari
Intraretiniche); Irregolarità del calibro venoso; Anse
venose.



RETINOPATIA DIABETICA (2)

- RD proliferante: Neovasi della papilla ottica o della retina; emorragie pre-retiniche; membrane fibro-gliali
- Oftalmopatia diabetica avanzata: Distacco della retina da trazione o lacerazione; Rubeosi dell'iride; Glaucoma neovascolare.



PREVALENZA: 70% nel DM1; 40% nel DM2
Contributo alla cecità: 15%

Nefropatia Diabetica

Classificazione clinica (Mogensen)

1° STADIO: ipertrofia, iperfunzione renale

- Aumento della Creatinina Clearance
- Aumento del volume renale

2° STADIO: danno anatomico glomerulare

- Membrana basale ispessita
- Filtrato glomerulare aumentato
- Microalbuminuria (20-200 ug/min)

Il 2° Stadio può durare tutta la vita

Nefropatia Diabetica (2)

3° STADIO: Nefropatia Diabetica incipiente

- Filtrato normale
- Macroalbuminuria
- Aumento della PA

Il 3° Stadio può durare diversi anni

4° STADIO: Nefropatia Diabetica conclamata

- Filtrato glomerulare ridotto
- Macroalbuminuria
- Ipertensione

Nefropatia Diabetica (3)

5° *STADIO*: Insufficienza Renale Terminale

- Filtrato glomerulare < 10 ml/min
- Glomerulosclerosi
- Riduzione della proteinuria
- Ipertensione

PREVALENZA: 20 - 30%

Contributo alla dialisi/Tx: 30 - 40%

Neuropatia Diabetica

E' la più frequente ed insidiosa complicanza cronica del DM

Neuropatia Periferica

Danni a carico dei nervi sensitivi \pm motori con parestesie, ipoestesiane, danni trofici, neuropatie dolorose acute

Neuropatia Autonoma

Danni a carico del Sistema Nervoso Autonomo

- **Manifestazioni viscerali** (gastroparesi, alvo irregolare, ritenzione urinaria, impotenza...)
- **Manifestazioni cardiovascolari** (ipotensione ortostatica, morte improvvisa...)
- **Ridotta percezione della ipoglicemia**

PREVALENZA: 20 - 40%

Contributo alle amputazioni: 50%

Diabete Mellito e Macroangiopatia

- Le lesioni sono morfologicamente simili nei soggetti diabetici e non diabetici

Caratteristicamente, nei soggetti diabetici:

- Incidenza maggiore e comparsa più precoce (5 - 6^o decade di vita) rispetto alla popolazione generale
- Interessamento frequente dei vasi arteriosi più distali, spesso con carattere multisegmentario
- Più frequente nel sesso femminile, specie dopo la menopausa (ruolo protettivo degli estrogeni)

Diabete Mellito e Macroangiopatia (2)

Cardiopatia Ischemica

- Lesioni più estese, spesso multisegmentarie, coinvolgenti i tre vasi (“malattia dei tre vasi”)
- Episodi infartuali più estesi, multipli
- IMA silenti per innalzamento della soglia dolorifica dovuta alla neuropatia viscerale
- Comparsa di aritmie anche mortali per l’interessamento del sistema di conduzione da parte della neuropatia autonoma

Malattia cardio-vascolare:

- 8 - 20% età > 45 aa
- 50 – 75% evento fatale

27

Diabete Mellito e Macroangiopatia (3)

Vasculopatia cerebrale

- Più spesso dovuta a fenomeni di natura tromboembolica, oltre che all'ipoafflusso conseguente all'aterosclerosi carotideo-vertebrale
- Episodi ischemici transitori (TIA) od ictus ischemici con tendenza alla recidiva

Malattia cerebro-vascolare:

- rischio di ictus aumentato di 3 – 4 volte
- 15% ictus fatale

Diabete Mellito e Macroangiopatia (4)

Arteriopatia periferica

- Interessamento prevalente delle arterie distali di minor calibro (aa. tibiali, peroneali, rami arteriolarari del piede) in maniera multisegmentaria e bilaterale con cianosi fissa o ischemia critica delle dita
- Possibile interessamento anche delle arterie di maggior calibro (aa. femorali, iliache) con ischemia critica dell'arto
- Claudicatio intermittens, assenza dei polsi periferici, cute fredda, pallida e/o cianotica, alterazioni distrofiche della cute e degli annessi, dolore a riposo (specie notturno), tendenza alla formazione di ulcere, facilità alla sovrainfezione infettiva, gangrena delle estremità

Malattia vascolare periferica:

- 20 - 30%
- ulcere 2 – 3%/anno
- amputazioni 4 – 10%/anno

Piede Diabetico

Insieme di lesioni del piede la cui insorgenza è favorita dal Diabete

- Deformità osteoarticolari (neuropatia)
- Ulcere e gangrene (neuropatia e arteropatia)
- Infezioni fungine (disturbo metabolico)
- Infezioni batteriche complicanti le ulcere

Piede Diabetico (2)

Classificazione delle ulcere



- Neuropatiche
- Arteriopatiche
- Miste



L'esame clinico e le indagini strumentali consentono la diagnosi differenziale

Deficit erettile: classificazione

- Vascolare (lesioni del microcircolo)
- Neurologico (neuropatia autonoma o somatica)
- Psicogeno
- Misto

Quale è la tendenza?

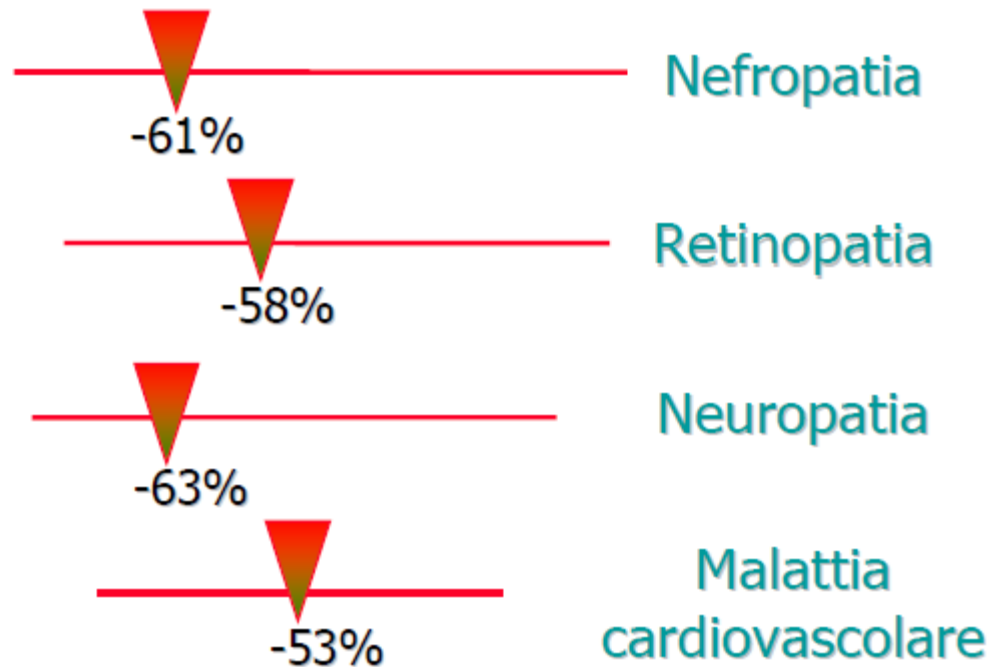
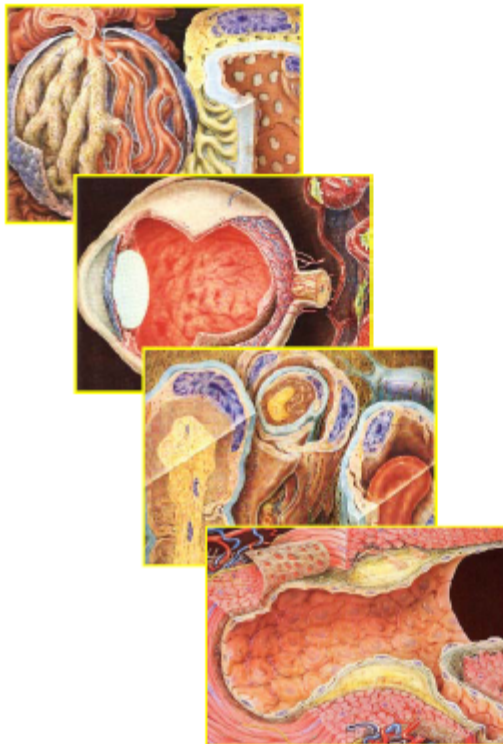
Mentre si è ridotta la mortalità (uomini > donne) è aumentato il numero dei casi affetti da malattia cardiovascolare
Diminuiti i casi di retinopatia (- 30%) negli ultimi 20 anni

A cosa dobbiamo questi risultati?



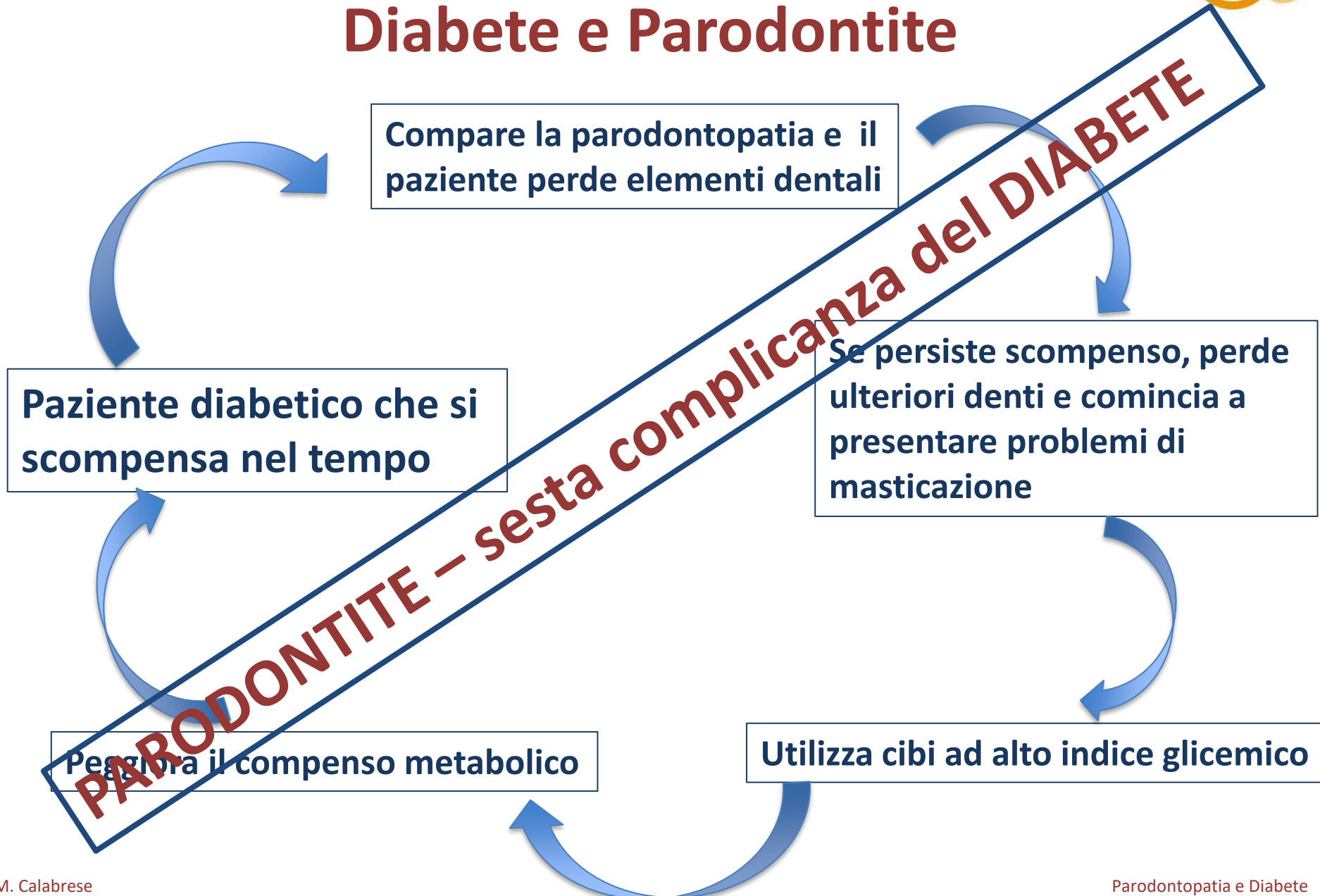
Intervento multifattoriale e complicanze del Diabete

A favore della terapia intensiva: glicemia, pressione arteriosa, lipidi, aspirina

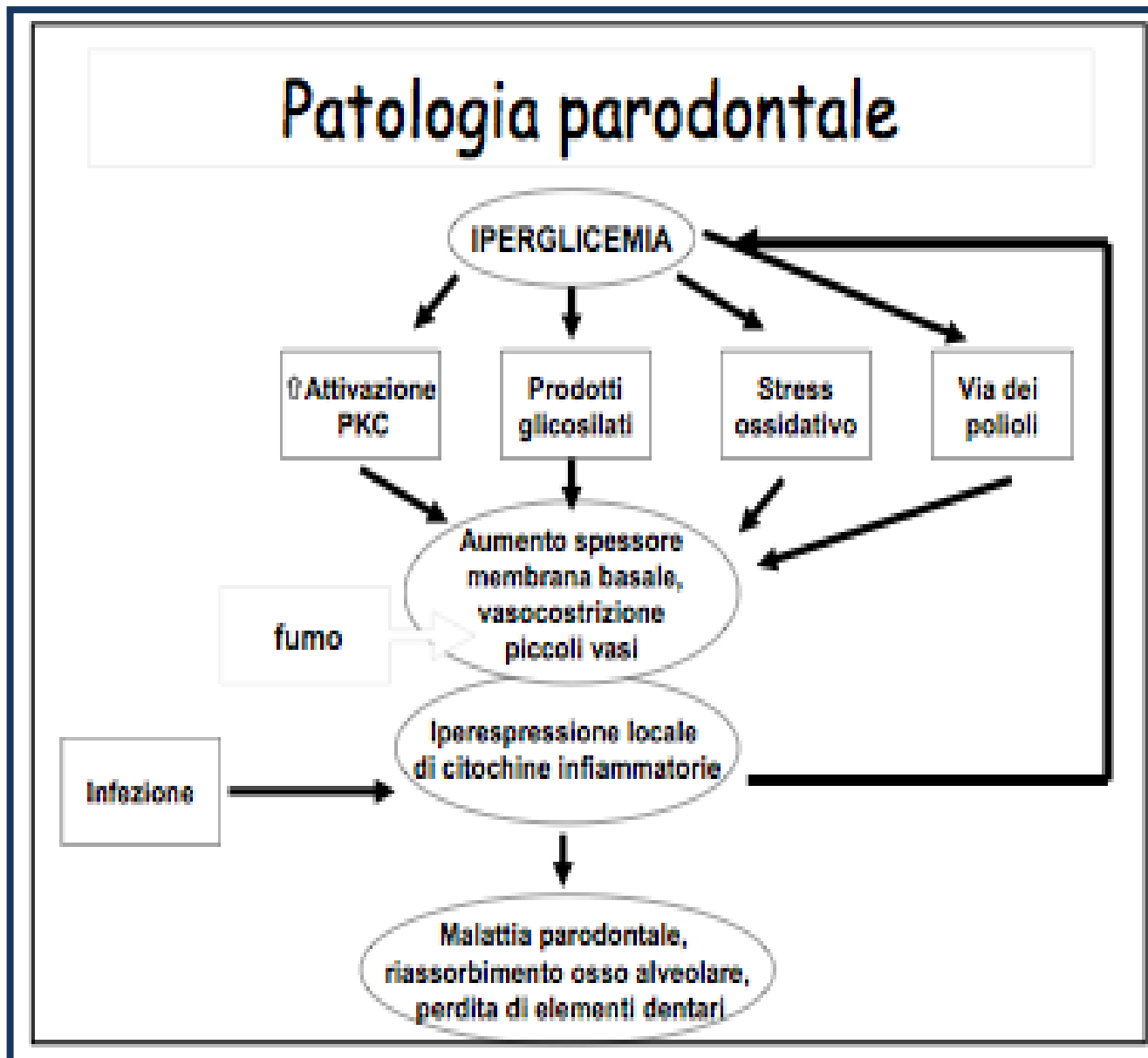


Gaede P, N Engl J Med, 348: 383-393, 2003

Diabete e Parodontite



Patologia parodontale



Epidemiology/Health Services Research

ORIGINAL ARTICLE

Periodontal Status and A1C Change

Longitudinal results from the Study of Health in Pomerania (SHIP)

OBJECTIVE — Infection may be a type 2 diabetes risk factor. Periodontal disease is a chronic infection. We hypothesized that periodontal disease was related to A1C progression in diabetes-free participants.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — The Study of Health in Pomerania (SHIP) is a population-based cohort in Germany including 2,973 diabetes-free participants (53% women; aged 20–81 years). Participants were categorized into four groups according to increasing baseline periodontal disease levels (percentage of sites per mouth with attachment loss ≥ 5 mm, determined a priori); sample sizes for each respective category were 1,122, 488, 463, and 479 (241 participants were edentulous). Mean absolute changes (year 5 minus baseline) in A1C (Δ A1C) were regressed across periodontal categories while adjusting for confounders (e.g., age, sex, smoking, obesity, physical activity, and family history).

Diabetes Care 33:1037–1043, 2010

The Influence of Type 1 and Type 2 Diabetes on Periodontal Disease Progression

Prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP)

OBJECTIVE—To explore associations between diabetes etiology (type 1 diabetes mellitus [T1DM] vs. T2DM) and glycemic control in the prediction of 5-year periodontal status change.

RESEARCH DESIGN AND METHODS—The Study of Health in Pomerania (SHIP) is a population-based stratified sample of German men and women. Healthy participants and those determined to have T2DM arose from the SHIP cohort, and T1DM participants were recruited from diabetes clinics in the catchment area that gave rise to SHIP. Dentate participants ($n = 2,626$; 53% women; 20–81 years of age) were included. Diabetes was determined via physician diagnosis and/or $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ (uncontrolled diabetes $>7.0\%$). Examiners blinded to diabetes status performed random half-mouth periodontal examinations, assessing probing depth (PD) and attachment loss (AL) (four sites/tooth) at baseline and follow-up. Participants were categorized into six groups as follows: 1) diabetes free ($n = 2,280$), 2) incident T2DM ($n = 79$), 3) controlled T2DM ($n = 80$), 4) uncontrolled T2DM ($n = 72$), 5) controlled T1DM ($n = 43$), and 6) uncontrolled T1DM ($n = 72$). In multivariable regressions, mean PD change (ΔMPD), mean AL change (ΔMAL), or incident tooth-loss values were regressed across the aforementioned diabetes categories.

Diabetes Care 35:2036–2042, 2012

Reviews / Commentaries / ADA Statements

M E T A - A N A L Y S I S

Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients

A systematic review and meta-analysis

OBJECTIVE — There is growing evidence that periodontitis may affect general health. This study was assigned to explore the robustness of observations that periodontal therapy leads to the improvement of glycemic control in diabetic patients.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — A literature search (until March 2009) was carried out using two databases (MEDLINE and the Cochrane Library) with language restriction to English. Selection of publications was based on 1) original investigations, 2) controlled periodontal intervention studies where the diabetic control group received no periodontal treatment, and 3) study duration of ≥ 3 months.

Diabetes Care 33:421–427, 2010

Conclusioni

Il Diabete Mellito è una delle malattie croniche più comuni ma anche più costose e rappresenta un grande problema di salute mondiale

Il numero dei pazienti in continuo aumento in Italia e nel Mondo, è correlato all'aumento del peso corporeo ed alla scarsa attività fisica

I costi per il Diabete sono dovuti prevalentemente per la cura delle complicanze croniche

Il Diabete rappresenta la principale causa di cecità, la prima causa di amputazione non traumatica, la principale causa di morte cardiovascolare e per IRC

Conclusioni (2)

Il Diabete Mellito se non ben compensato ed associato ad altre condizioni quali ipertensione arteriosa, fumo, dislipidemia, obesità, determina la comparsa delle complicanze croniche indicate, oltre che altre situazioni patologiche come le parodontiti

Queste ultime, se non diagnosticate, possono peggiorare ulteriormente il controllo metabolico ed essere una concausa alla insorgenza di malattie vascolari

La comparsa di parodontopatie potrebbe essere il campanello di allarme di un Diabete Mellito non ancora riconosciuto

L'unico uomo che può dirmi
quando devo aprire e
chiudere la bocca, è il mio
dentista.



BENTLEY

Grazie per l'attenzione