

- 1. Definizione, classificazione e diagnosi del diabete**
- 2. Diabete tipo 1**
- 3. Diabete tipo 2**
- 4. Complicanze acute del diabete e sindromi ipoglicemiche**
- 5. Complicanze microvascolari del diabete**
- 6. Complicanze macrovascolari del diabete**
- 7. Sindrome metabolica e dislipidemie**
- 8. Obesità, iperuricemie e gotta**

- 1. Definizione, classificazione e diagnosi del diabete**
- 2. Diabete tipo 1**
- 3. Diabete tipo 2**
- 4. Complicanze acute del diabete e sindromi ipoglicemiche**
- 5. Complicanze microvascolari del diabete**
- 6. Complicanze macrovascolari del diabete**
- 7. Sindrome metabolica e dislipidemie**
- 8. Obesità, iperuricemie e gotta**

Complicanze acute del diabete

- Chetoacidosi (DKA)
- Sindrome iperosmolare (HHS)
- Latticoacidosi
- Ipoglicemia

**Crisi
iperglicemiche**

Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Epidemiologia

Etiologia

Patogenesi

Fisiopatologia

Quadro clinico

Reperti di laboratorio

Diagnosi differenziale

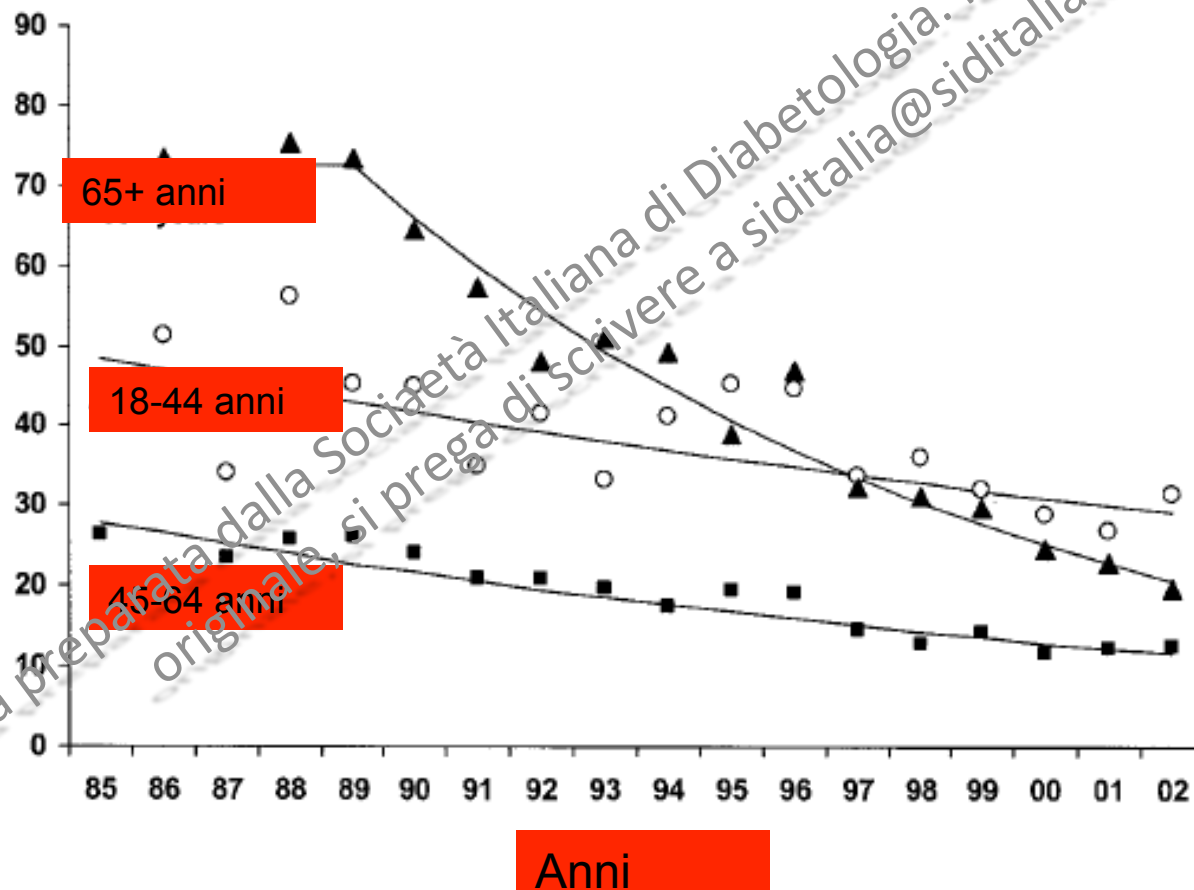
Prognosi

Prevenzione

Terapia

Andamento della mortalità per crisi iperglicemiche

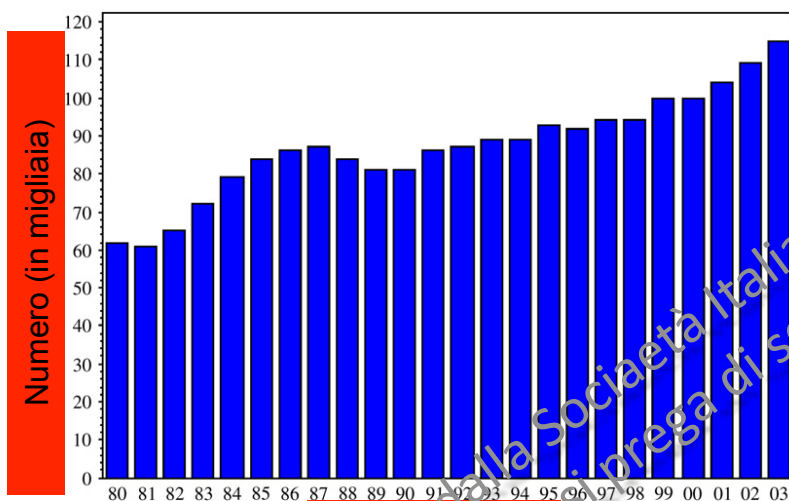
Tasso di mortalità (per 100.000 persone
affette da diabete)



Incidenza e mortalità per crisi iperglicemiche

**5-8 casi per 1000 diabetici (tipo 1 e 2)/anno
+35% in 10 anni**

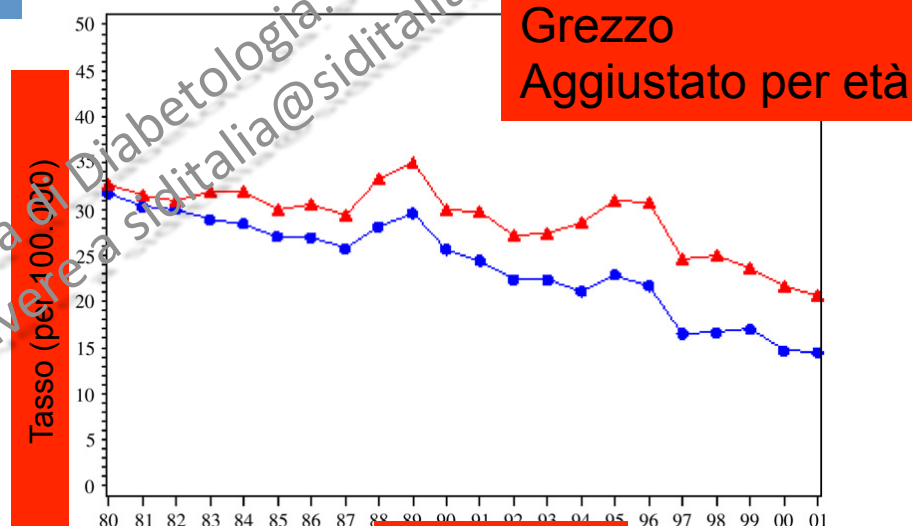
DKA



Anni

HHS

Il tasso di ricoveri in ospedale per HHS è minore che per DKA ed è minore dell' 1% di tutti i ricoveri diabete correlati



Anni

A differenza del trend del tasso di mortalità per DKA, il tasso di mortalità per HHS è rimasto pericolosamente alto (11%)

Fattori precipitanti nella DKA

Studio	Num di casi	Infezione	Eventi CV	Non compliance	Nuova insorgenza	Altre condizioni	Sconosciuto
Petzold, 1971	472	19	6	38	+	+	+
Soler, 1968-72	258	28	3	23	+	+	+
Panzram, 1970-71	133	35	4	21	+	+	+
Berger, 1968-78	163	56	5	31	+	+	+
Faich, 1975-79	152	43	-	26	+	+	+
Kitabchi, 1974-85	202	38	-	28	22	10	4
Umpierrez, 1993-94	144	28	-	41	17	10	4
Nyenwe, 2011-04	219	25	3	44	25	12	15
Mbugua, 2005	48	23	-	34	-	-	-

Fattori precipitanti nella HHS

Patologie coesistenti

Infarto acuto del miocardio
Tumori ACTH-producenti
Afezioni cerebrovascolari
Sindrome di Cushing
Ipertermia
Ipotermia
Trombosi mesenterica
Pancreatite
Embolia polmonare
Insufficienza renale
Ustioni gravi
Tireotossicosi

Infezioni

Cellulite
Infezioni dentali
Polmonite
Sepsi
Infezioni del tratto urinario

Farmaci

Calcio antagonisti
Agenti chemioterapici
Clorpromazine
Cimetidina
Diazossido
Glucocorticoidi
Diuretici dell'ansa
Olanzapina
Fenitoina
Propranololo
Diuretici tiazidici
Totale nutrizione parenterale

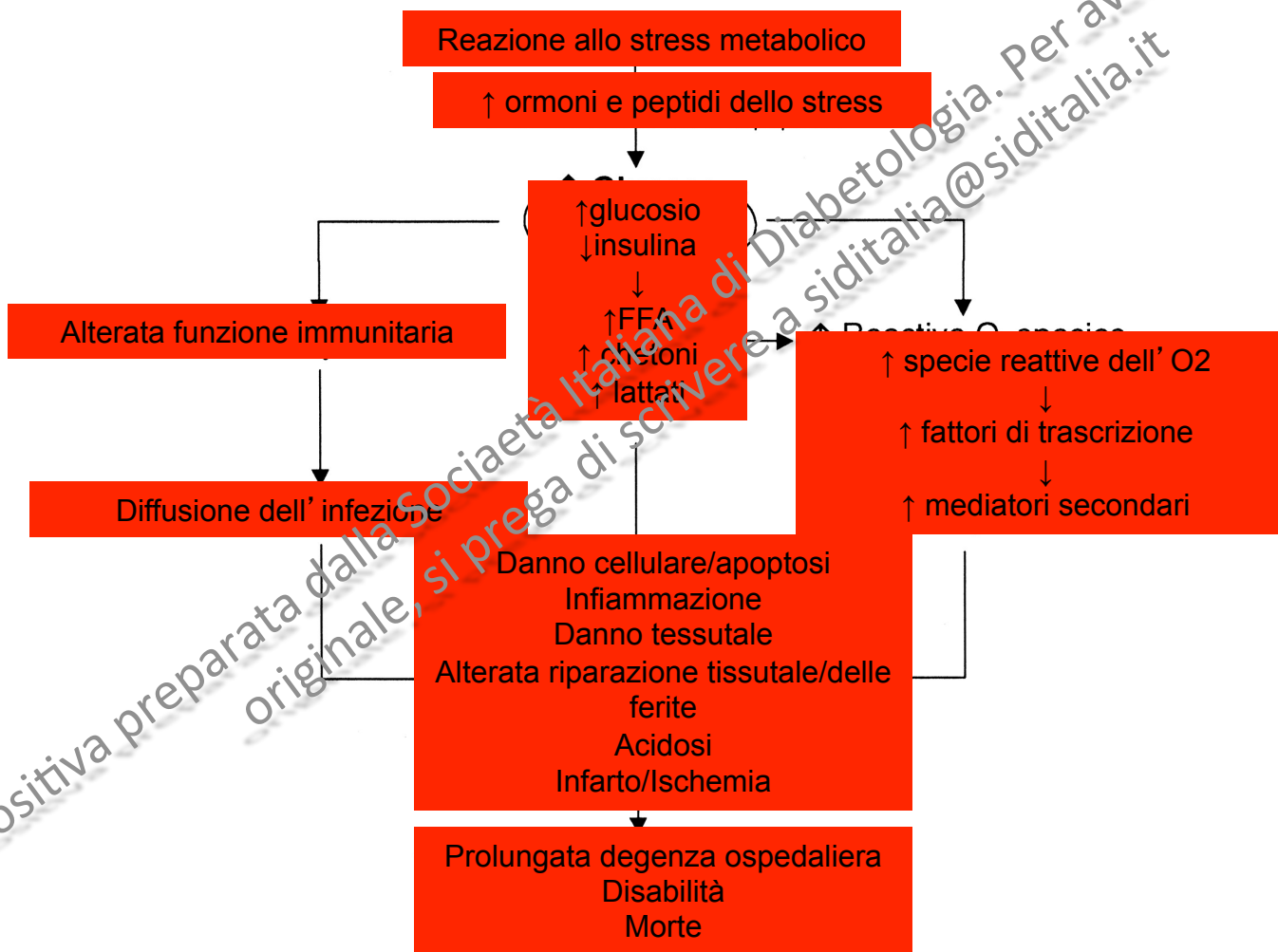
Mancanza di compliance

Abuso di sostanze

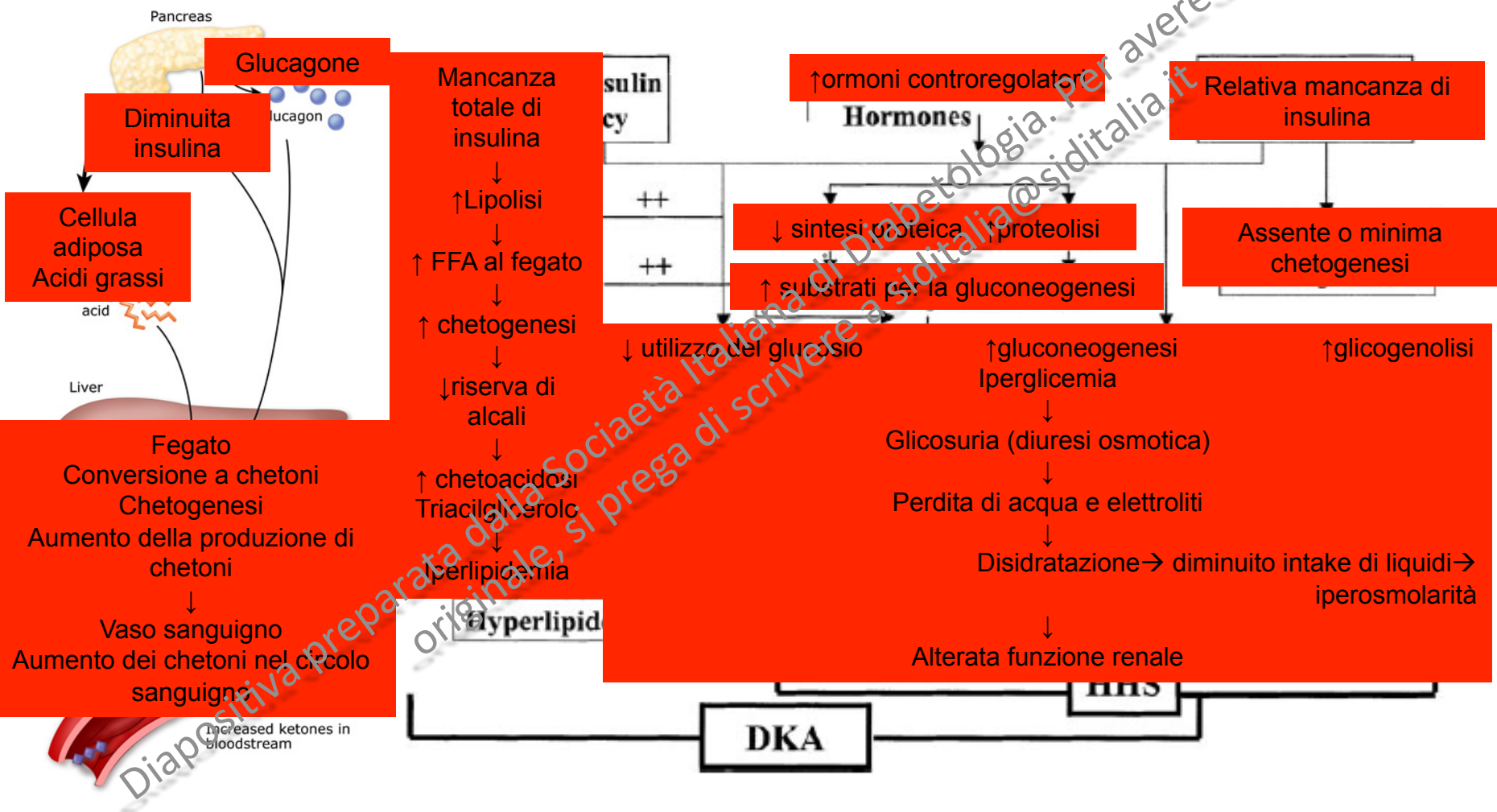
Alcool
Cocaina

Diabete non diagnosticato

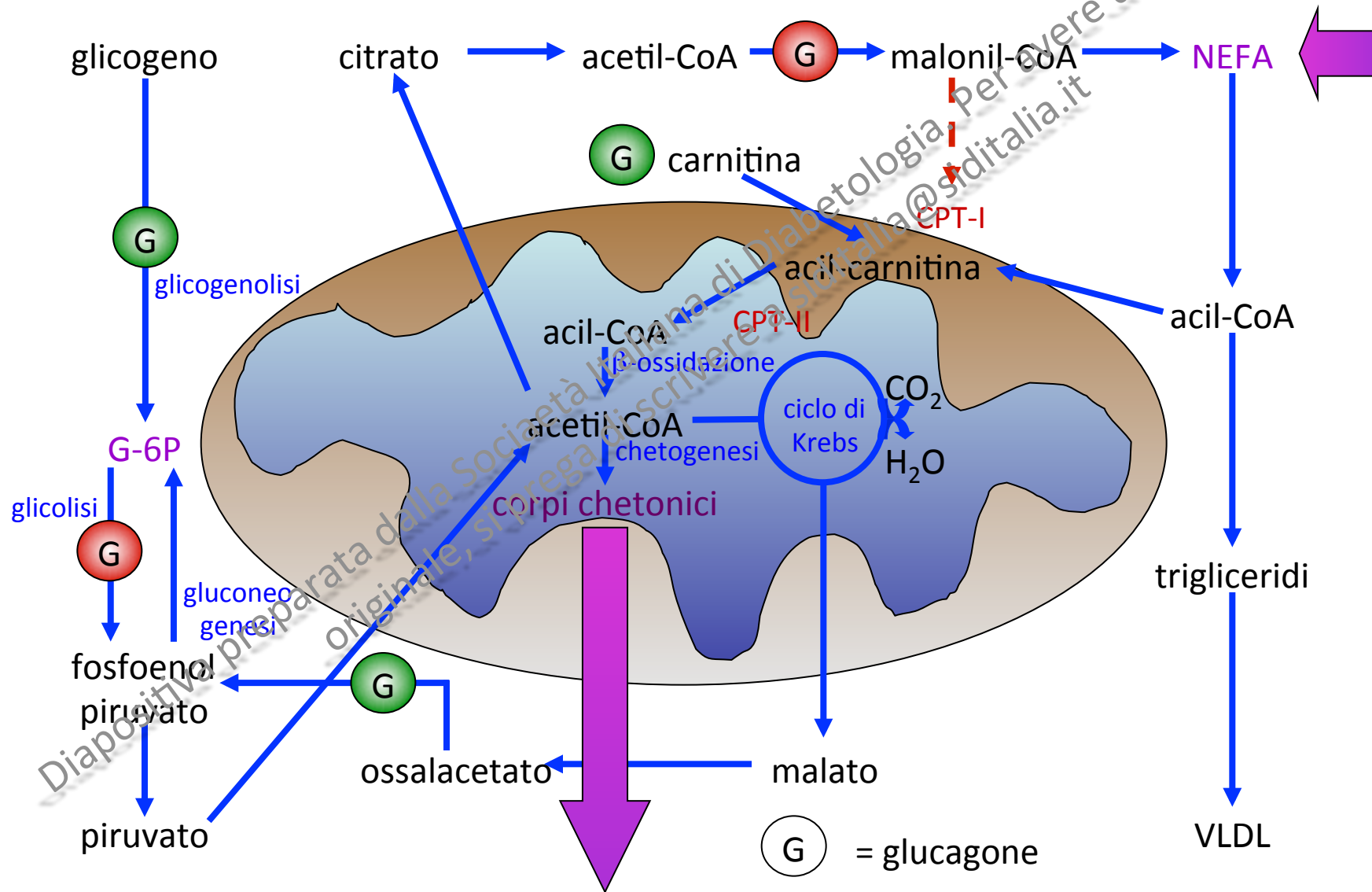
Iperglicemia in ospedale



Patogenesi: deficit insulina



Patogenesi: chetogenesi



Patogenesi

Pura DKA

Pura HHS

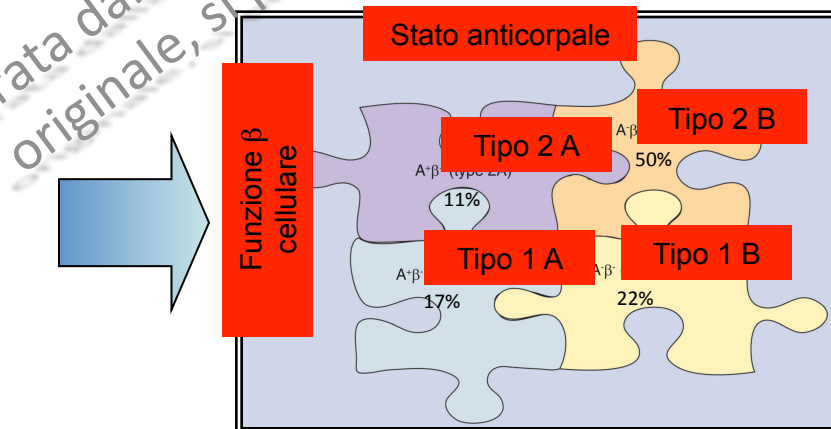
Totale o relativa
assenza di
insulina

Minor livelli di
mancanza di
insulina

Presentazione mista

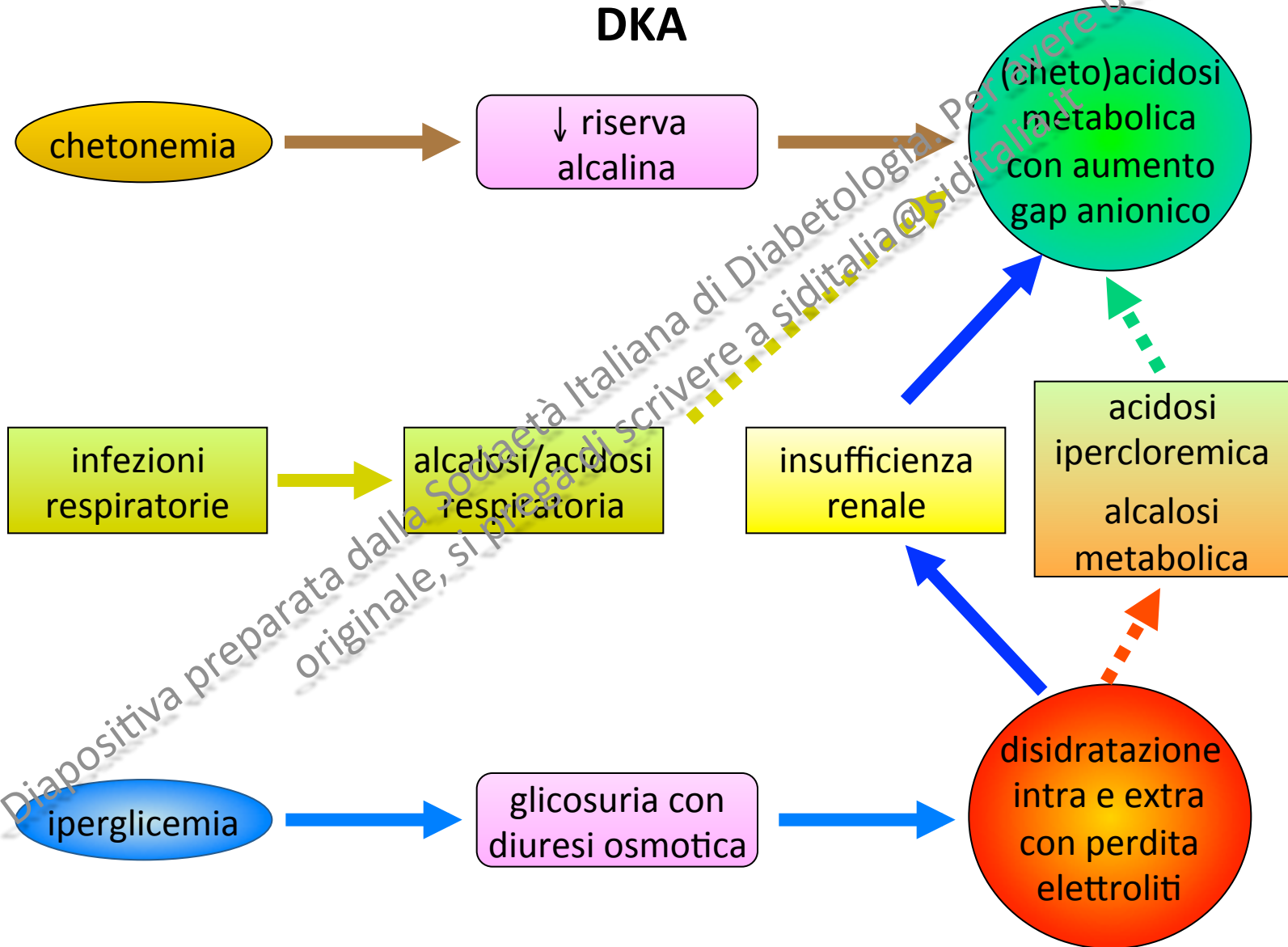
**Diabete mellito di
tipo 2 con rischio di
chetosi (Ketosis-
prone Type 2
diabetes mellitus-
KPDM)**

Comune nelle
popolazioni Afro-
America e di etnia
Ispanica

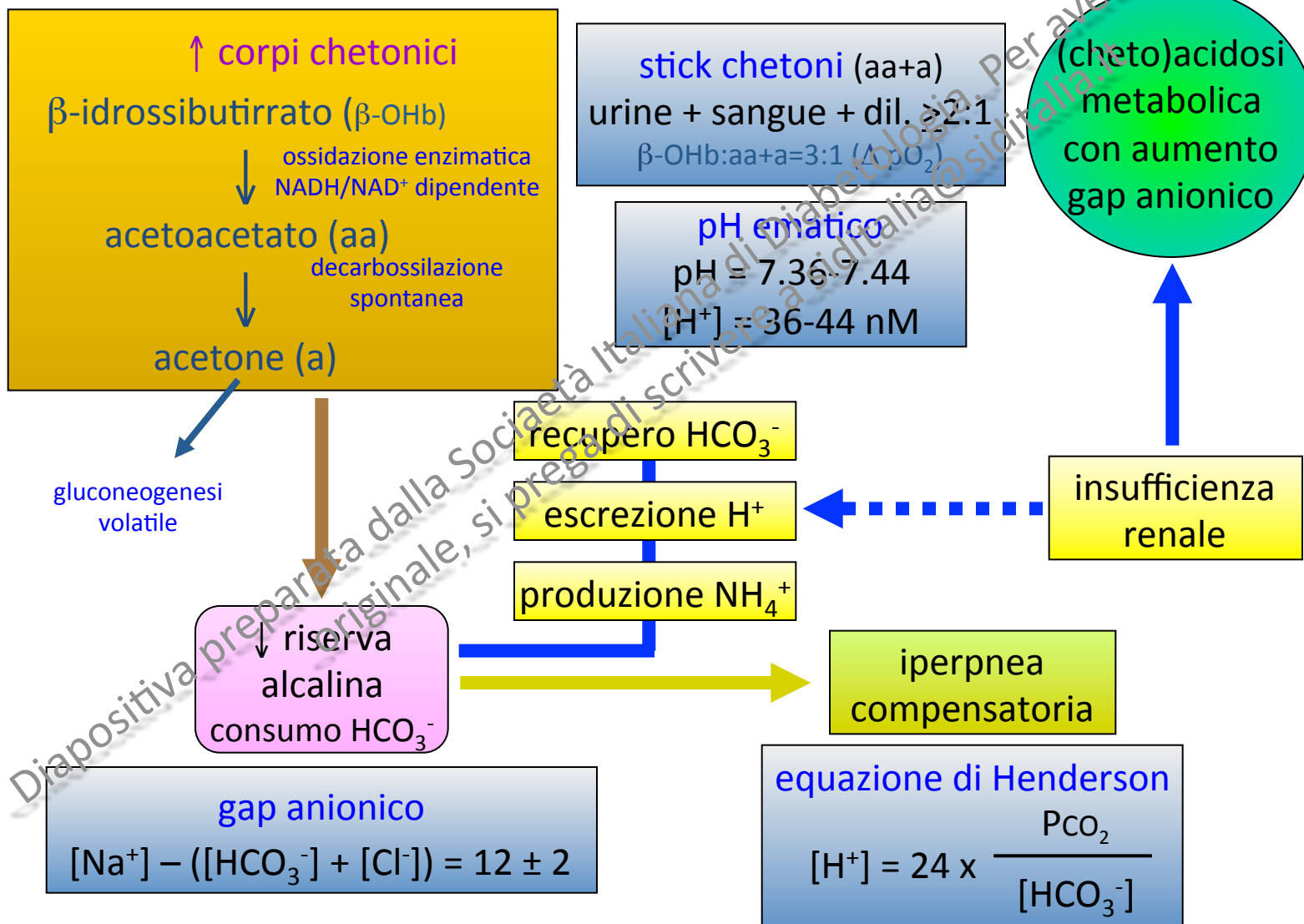


Fisiopatologia

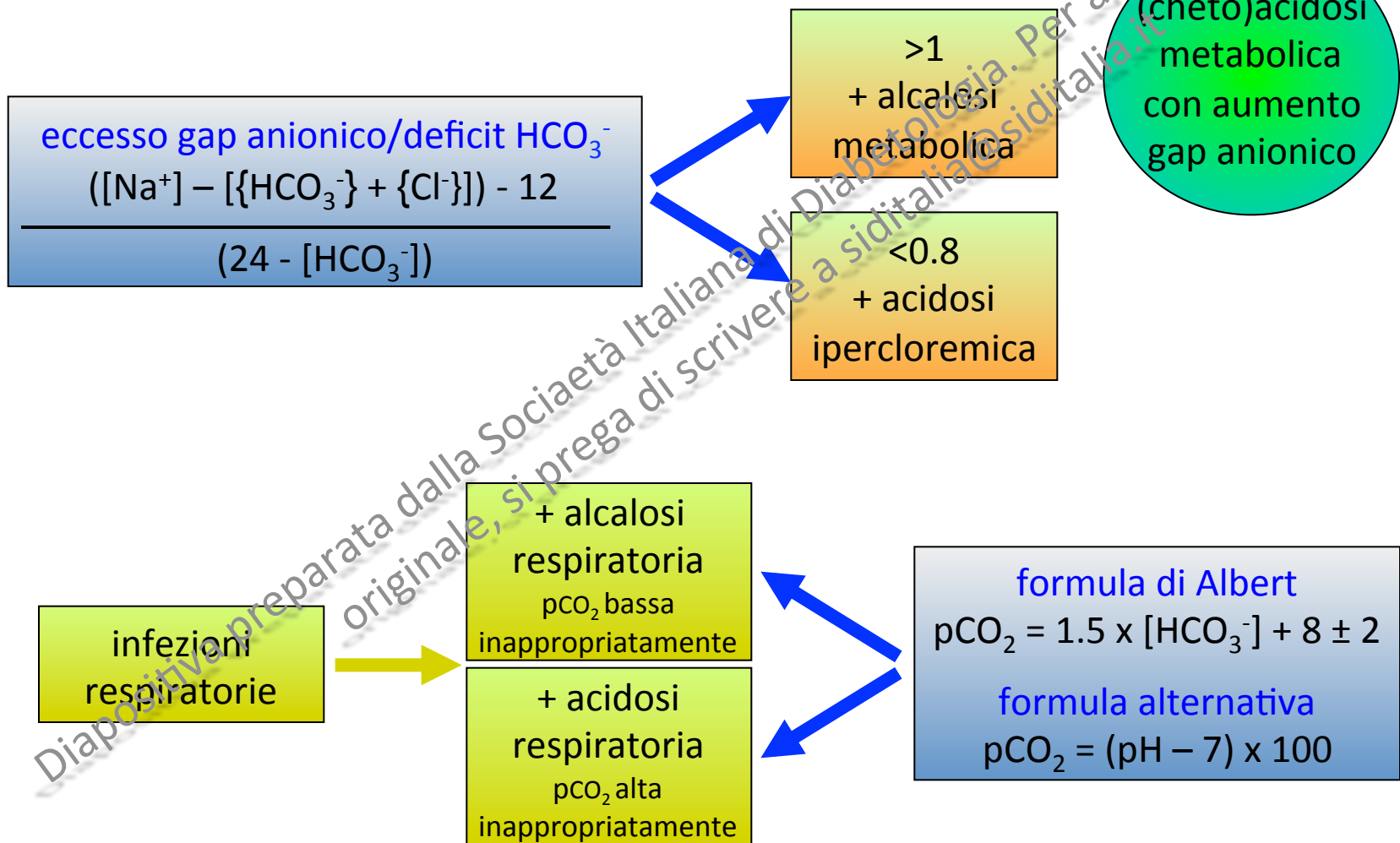
DKA



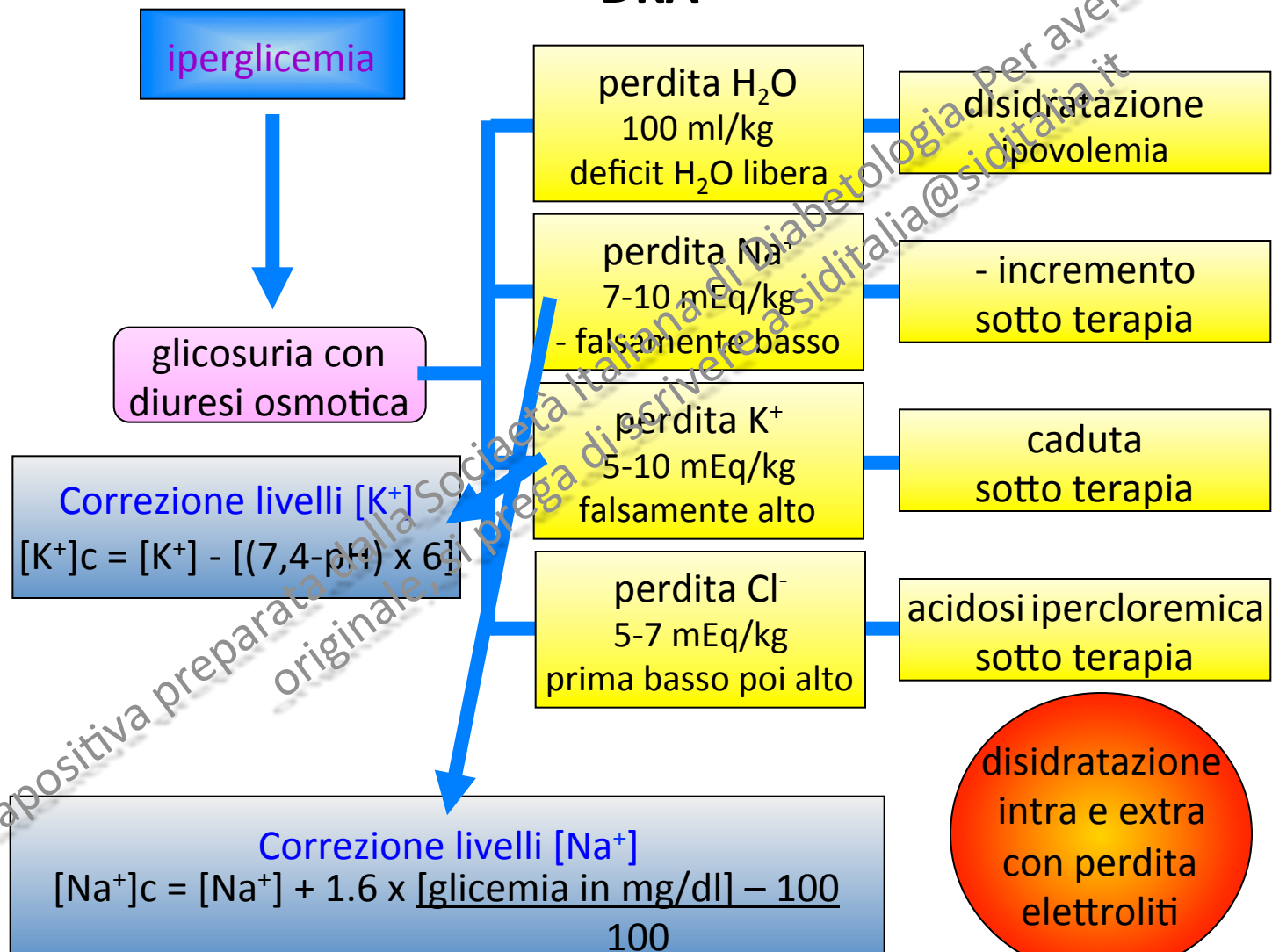
DKA



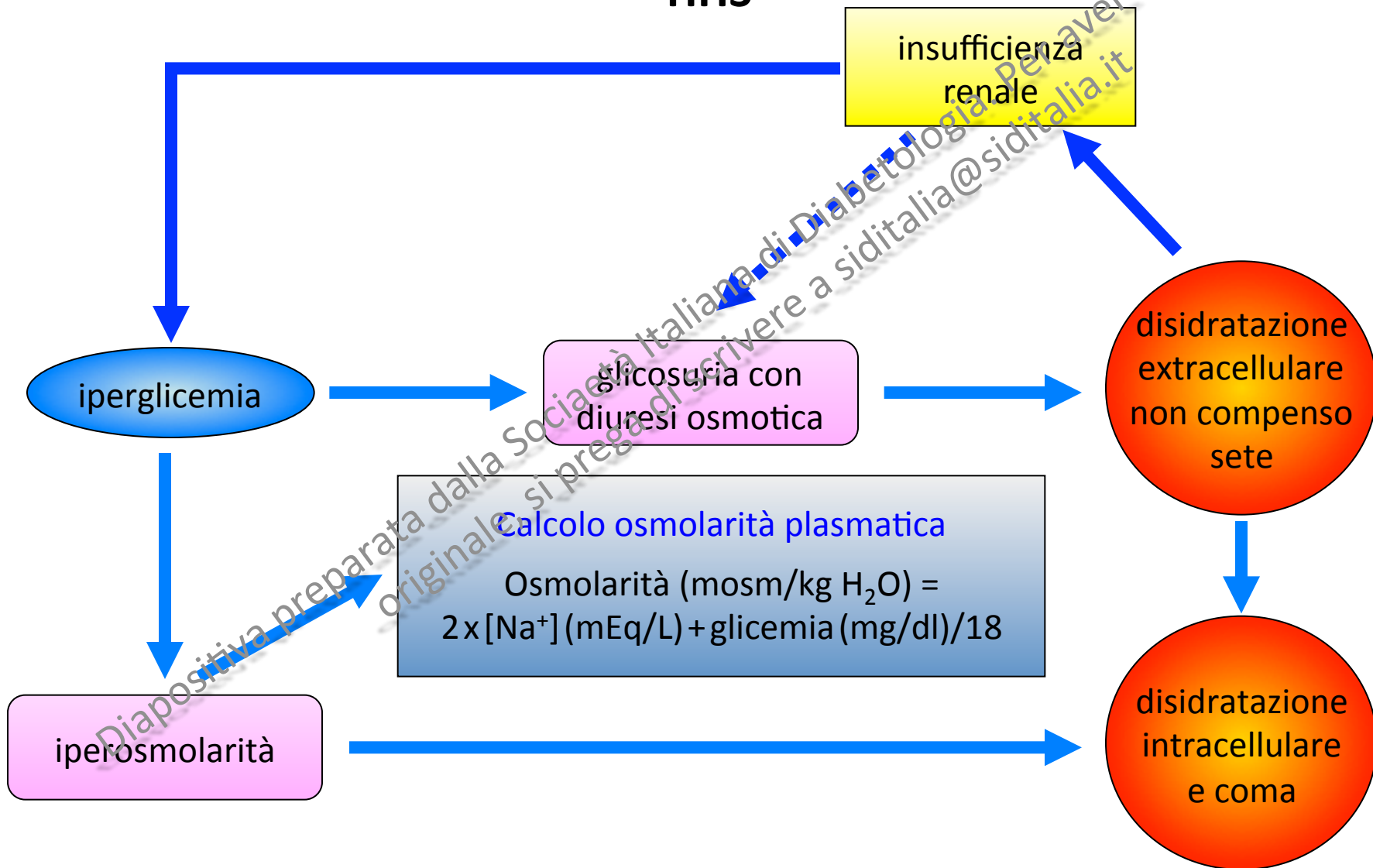
DKA



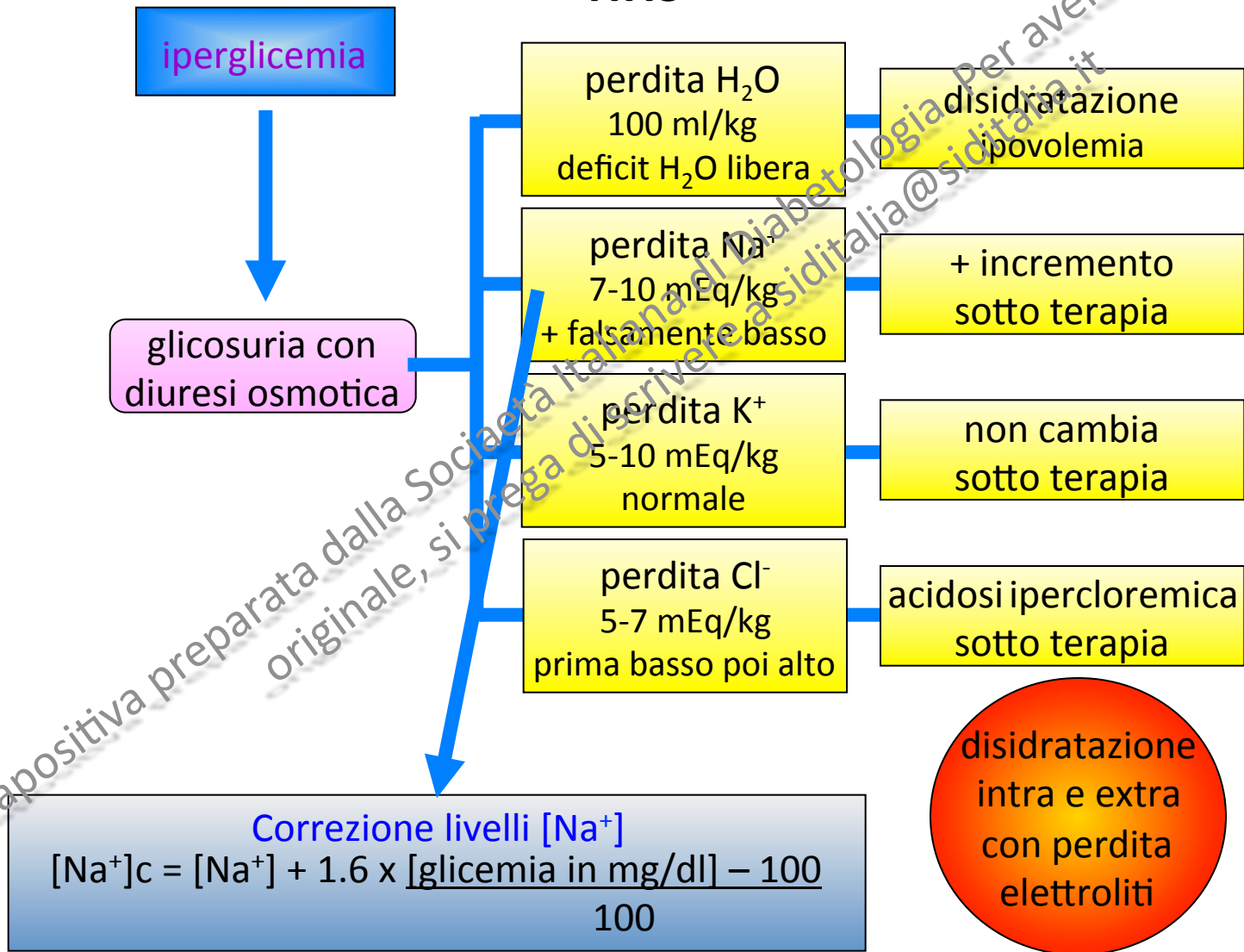
DKA



HHS



HHS



Segni e sintomi

- Iperglicemia cronica
- Deplezione di volume
- Acidosi metabolica
- Deplezione di potassio
- Neurologici
- Malattia precipitante

Quadro clinico

DKA

Segni	Sintomi
Ipotermia	Polidipsia
Tachicardia	Poliuria
Tachipnea	Debolezza
Respiro profondo di Kussmaul	Perdita di peso
Perdita del turgore cutaneo e membrane mucose asciutte	Nausea
Occlusione intestinale	Vomito
Alito acetone	Dolore Addominale (40-75%)
Sensorio alterato	
Vomito (25%)	

Quadro clinico

HHS

Segni	Sintomi
Ipotermia	Polidipsia
Tachicardia	Poliuria
Ipotensione	Debolezza
Perdita del turgore cutaneo e membrane mucose asciutte	Perdita di peso
Alterazione del sensorio	

Quadro clinico

Stato mentale

DKA

Coma
13%



Vigile
48%



Letargia
39%



HHS

Coma
22%



Vigile
26%



Letargia
52%



DKA

Criteri diagnostici e classificazione	Lieve	Moderata	Severa
Glicemia (mg/dL)	> 250	> 250	> 250
PH arterioso	7.25-7.30	7.00-<7.24	<7.00
Bicarbonato sierico (mEq/L)	15-18	10-<15	<10
Chetoni nelle urine*	Positivi	Positivi	Positivi
Chetoni nel siero*	Positivi	Positivi	Positivi
Osmolalità sierica effettiva°	Variabile	Variabile	Variabile
Gap anionico§	>10	>12	>12

* **Saggio con Nitroprussiato** [nitroprusside reaction method]

° Osmolalità sierica effettiva : $2[\text{concentrazioni Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{glucosio} (\text{mg/dl})/18 (\text{mOsm/Kg})]$

§ gap anionico: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$

HHS

Criteri diagnostici & classificazione	HHS
Glicemia (mg/dl)	>600
pH arterioso	<7.30
Bicarbonato sierico (mEq/L)	>15
Chetoni nelle urine*	Pochi
Chetoni nel siero*	Pochi
Osmolalità sierica effettiva°	>320
Gap anionico§	Variabile

* **Saggio con Nitroprussiato** [nitroprusside reaction method]

° Osmolalità sierica effettiva : $2[\text{concentrazioni Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{glucosio} (\text{mg/dl})/18 (\text{mOsm/Kg})]$

§ gap anionico: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$

Dati di laboratorio

Carenze	DKA	HHS
Acqua totale (l)	6	9
Acqua (ml/kg)	100	100-200
Na ⁺ (mEq/kg)	7-10	5-13
Cl ⁻ (mEq/kg)	3-5	5-15
K ⁺ (mEq/kg)	3-5	4-6
PO ₄ (mmol/kg)	5-7	3-7
Mg ²⁺ (mEq/kg)	1-2	1-2
Ca ²⁺ (mEq/kg)	1-2	1-2

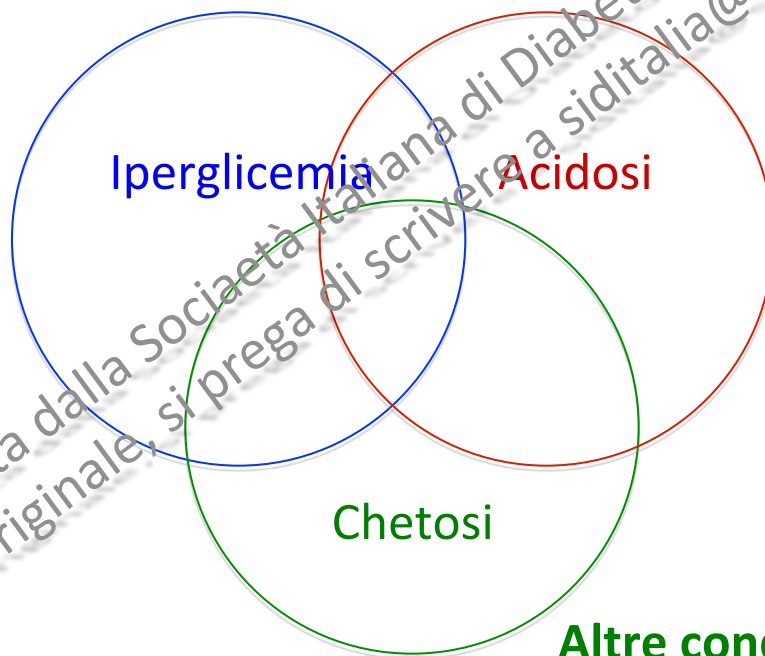
Diagnosi differenziale

Altre condizioni di iperglicemia:

DM
HHS
Ridotta tolleranza al glucosio
Iperglicemia da stress

Altre condizioni di acidosi metabolica:

Acidosi lattica
Acidosi ipercloremica
Acidosi farmaco-indotta
Uremia



Altre condizioni di chetosi:

Chetoacidosi alcolica
Chetosi da digiuno prolungato
Chetosi da ipoglicemia

Diagnosi differenziale

Five “I’s”

- Infection (Infezione)
- Infarction (Ischemia)
- Infant (pregnancy) [infante (gravidanza)]
- Indiscretion (incluso l' utilizzo di cocaina)
- Insulin lack (carenza di insulina)



- Ischemica (stroke)
- Iatrogena (interazioni tra farmaci prescritti)
- Idiopatica

Prognosi

Complicanze

DKA

Edema cerebrale
Acidosi lattica
Trombosi arteriosa
Dilatazione gastrica acuta
Mucomicosi
ARDS

HHS

Edema cerebrale
Acidosi ipercloremica
Acidosi lattica
Coagulopatia
Insufficienza renale
Infezioni
ARDS

Elementi prognostici negativi

- Età
- Grado di disidratazione
- Instabilità emodinamica
- Altre cause precipitanti di base
- Stato di coscienza

Prevenzione



Programmi educazionali personalizzati per i bisogni individuali

Trattamento iniziale

"ABC"

- A. Pervietà delle vie aeree
- B. Mantenere la respirazione
- C. Circolazione stabile



Monitoraggio cardiaco

Ossigeno terapia

Monitoraggio delle funzioni vitali (Glasgow score)

Glicemia capillare su sangue prelevato dal polpastrello e chetoni sierici/urinari

Agocannula venosa/sondino nasogastrico/inserimento del catetere urinario



**Il team di specialisti diabetologi deve essere sempre coinvolto
nella cura dei pazienti ammessi in ospedale con crisi iper-
glicemiche**

Principi di trattamento

- Somministrazione dei fluidi andati persi
- Correzione dell' acidosi metabolica
- Graduale riduzione dell' osmolalità
- Graduale correzione della glicemia
- Normalizzazione dei livelli di elettroliti
- Identificazione e trattamento dei fattori precipitanti concomitanti
- Uso preventivo di eparina
- Terapia antibiotica empirica
- Terapia con inibitori di pompa protonica
- Monitoraggio stretto
- Conversione a un regime di mantenimento per il diabete
- Prevenzione delle ricadute

DKA

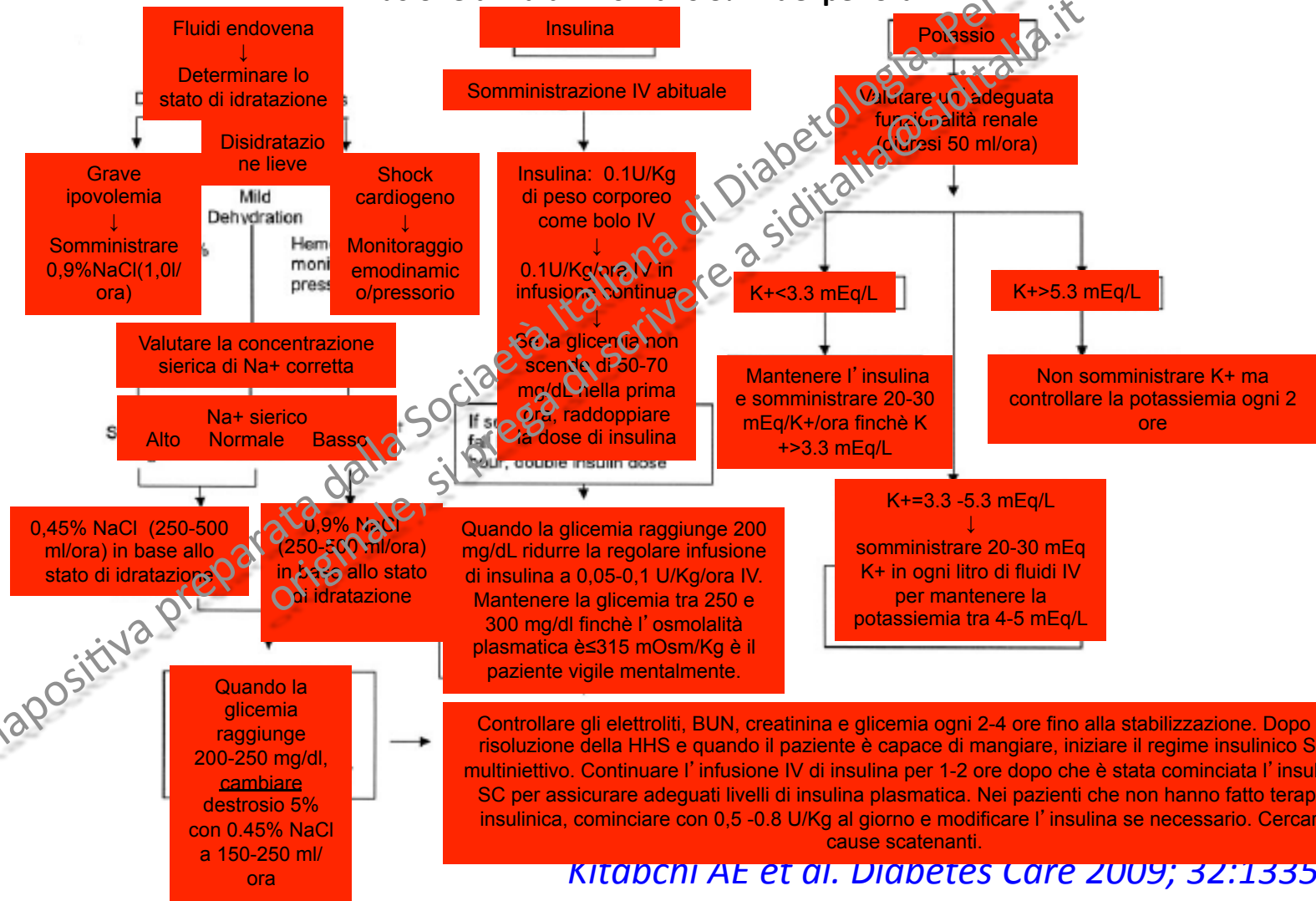
Completare la valutazione iniziale. Controllare la glicemia capillare e i chetoni nel siero/nelle urine per confermare l'iperglicemia e la chetonemia/chetonuria. Cominciare fluidi 1.0 L di 0.9% NaCl per



Terapia

HHS

Completare la valutazione iniziale. Controllare la glicemia capillare per confermare l'iperglicemia. Cominciare l'infusione di fluidi: 1.0 L di 0.9% NaCl per ora.



Risoluzione

DKA

Glicemia < 200 mg/dl e 2 dei seguenti criteri:

- Livello di bicarbonato sierico ≥ 15 mEq/l
- pH venoso > 7.3
- Gap anionico calcolato in un range normale

HHS

- Normale osmolalità
- Ripristino del normale stato mentale

Cause

A. aumentata produzione

1. Ipossia (emorragia, anemia, avvelenamento da CO, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza respiratoria, sepsi)
2. Incremento del metabolismo (convulsioni, esercizio fisico)
3. Farmaci (biguanidi, isoniazide, salicilati, acetoaminofene)

B. diminuita clearance

1. Alcolismo
2. Insufficienza renale
3. Insufficienza epatica

Quadro clinico e di laboratorio

- Insorgenza rapida
- Cute rosea o subcianotica-cianotica
- Disidratazione scarsa o assente, normo o ipotensione, tachicardia o bradicardia con aritmie gravi
- Respiro di Kussmaul e sintomi addominali senza alito acetone
- pH < 7.3 con gap anionico molto aumentato (>40)
- chetoni $\pm$, lattato >5-7 mmol/L

Prognosi

- Mortalità elevata (80%)
- Legata soprattutto alla patologia di base

Prevenzione

Corretta prescrizione farmaci in base a funzione cardiaca, respiratoria, epatica e renale.

Terapia

1. Shock: liquidi
2. Ipossia: O₂-terapia
3. Acidosi:
 - Bicarbonato 40–80 mEq in 30-45 minuti + K⁺ (20 mEq per ogni 40 di bicarbonato)
 - DCA (dicloro acetato) attiva la piruvico deidrogenasi (non in commercio in Italia)
 - emodialisi (trattamento più efficace, può essere ripetuta)
4. Malattia di base

Classificazione

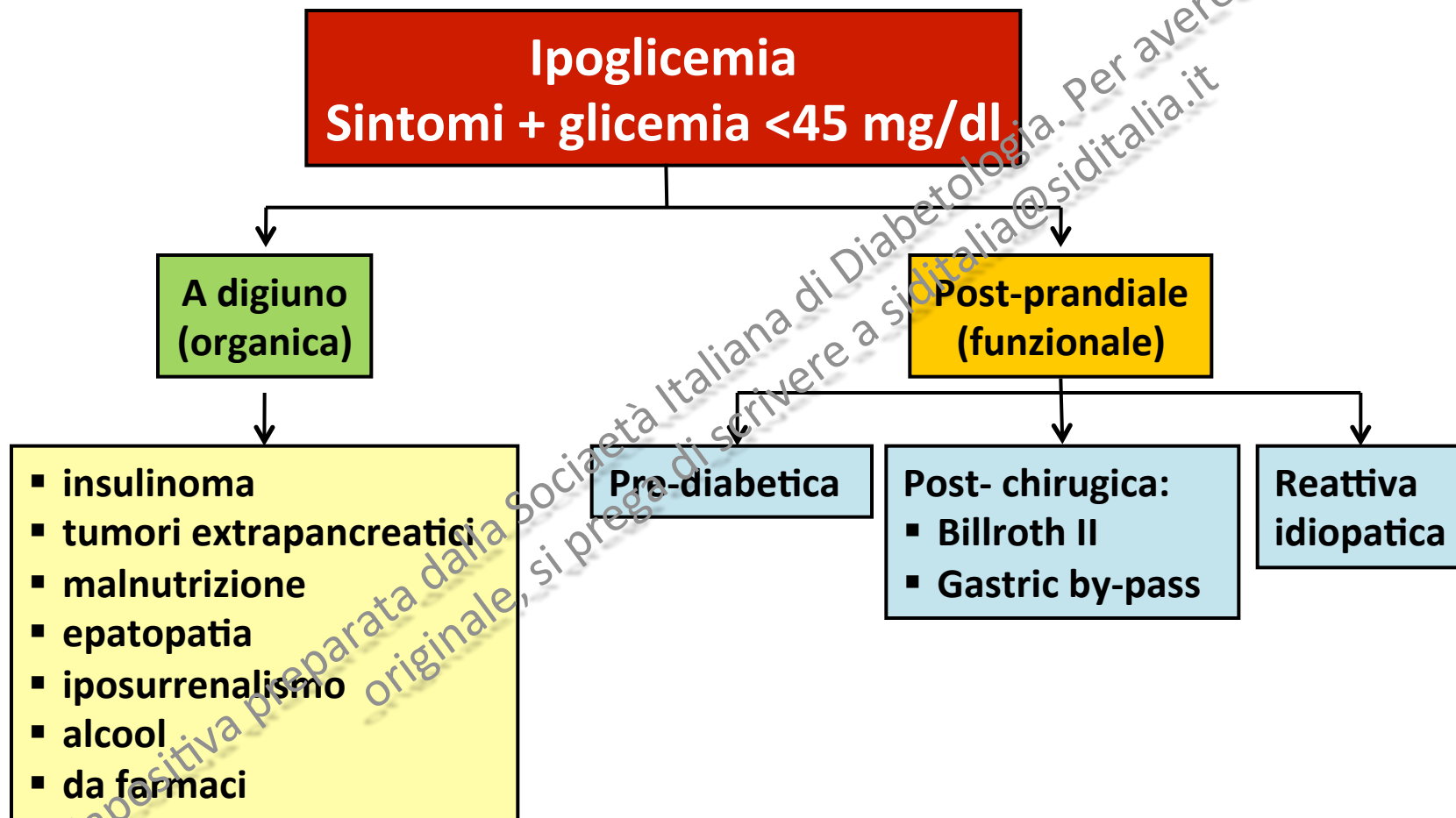
Quadro clinico

Diagnosi differenziale

Terapia

Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Classificazione



A digiuno (organica)

insulinoma

Tumori delle cellule β pancreatiche caratterizzati da inappropriata secrezione di insulina in assenza del fisiologico feed-back con il glucosio circolante.

tumori extrapancreatici

Tumori non produttori di insulina (anzi associati a livelli molto bassi di C peptide ed insulina) che determinano ipoglicemia con diversi meccanismi:

- aumentato utilizzo di glucosio da parte di un tumore molto attivo o molto grande
- cachessia ed esaurimento delle riserve di glicogeno
- produzione di peptidi insulinici-simili (soprattutto IGF-II)
- inibizione della glicogenolisi o della gluconeogenesi epatica
- ridotta risposta ormonale controregolatoria

factitia

Insulina o sulfaniluree

deficit endocrini

Ipoglicemia di modesta entità per deficit di ormoni implicati nella controregolazione glucidica (soprattutto glicocorticoidi e GH)

insufficienza epatica

Deplezione delle riserve epatiche di glicogeno

insufficienza renale

Ridotta gluconeogenesi renale

autoimmune

Rara, secondaria alla presenza di Ab anti-insulina, non dovuti a somministrazione di insulina esogena, che causano ipoglicemia a digiuno e talora post-prandiale tardiva, con iperinsulinismo relativo.

alcol, farmaci e malnutrizione

Iperproduzione insulinica (alcol e farmaci - chinoloni, pentamidina, chinina, β -bloccanti, ACE-inibitori) o ridotta disponibilità delle riserve di glicogeno (malnutrizione) da carenza di substrati.

Post-prandiale (funzionale)

Pre-diabetica

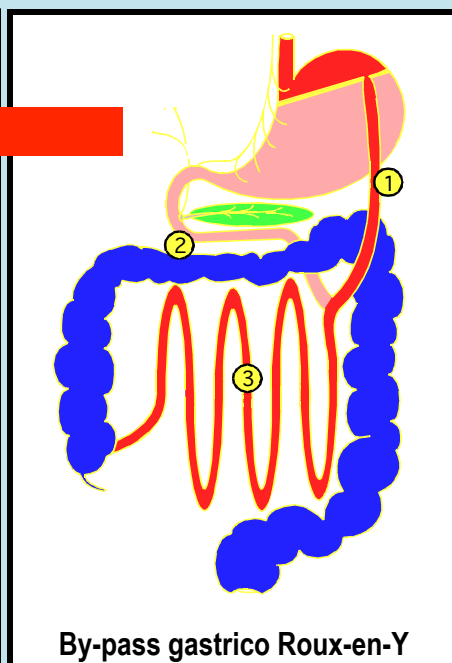
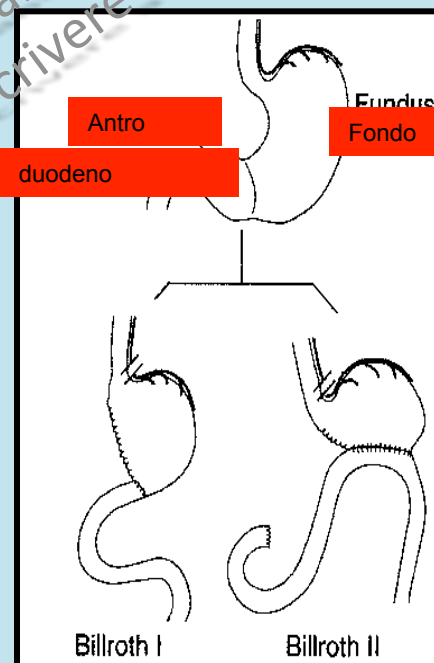
- si verifica in soggetti con alterata tolleranza ai carboidrati
- la mancanza della fase precoce di secrezione insulinica, associata ad insulino-resistenza, determina lo spostamento verso destra del fisiologico picco glicemico durante OGTT da 30 a 60 e anche 90 minuti.

Reattiva idiopatica

- detta anche disregulatoria o da ipersensibilità insulinica, è dovuta a vivace **secrezione insulinica eccessivamente stimolata** da pasti ricchi di zuccheri raffinati in persone con **aumentata sensibilità insulinica**.
- si verifica nella fase tardiva dell'assorbimento intestinale ed è imputabile **all'alterazione dell'equilibrio tra utilizzazione e produzione di glucosio**
- non si verifica **mai a digiuno** ma solo dopo 2-4 ore dal pasto
- tipica dei soggetti magri, soprattutto donne, ipercinetici, tendenzialmente ansiosi e con un alto consumo energetico

Post- chirurgica: Billroth II e by-pass gastrico

- dovuta al rimaneggiamento dell'anatomia del tratto gastro intestinale e alle sue ripercussioni sul tratto alimentare, che determinano **iperinsulinismo** da rapido assorbimento intestinale di glucosio per accelerato transito degli alimenti



1. Asintomatica

(Include l' ipoglicemia

“anawareness” senza sintomi
d' allarme)

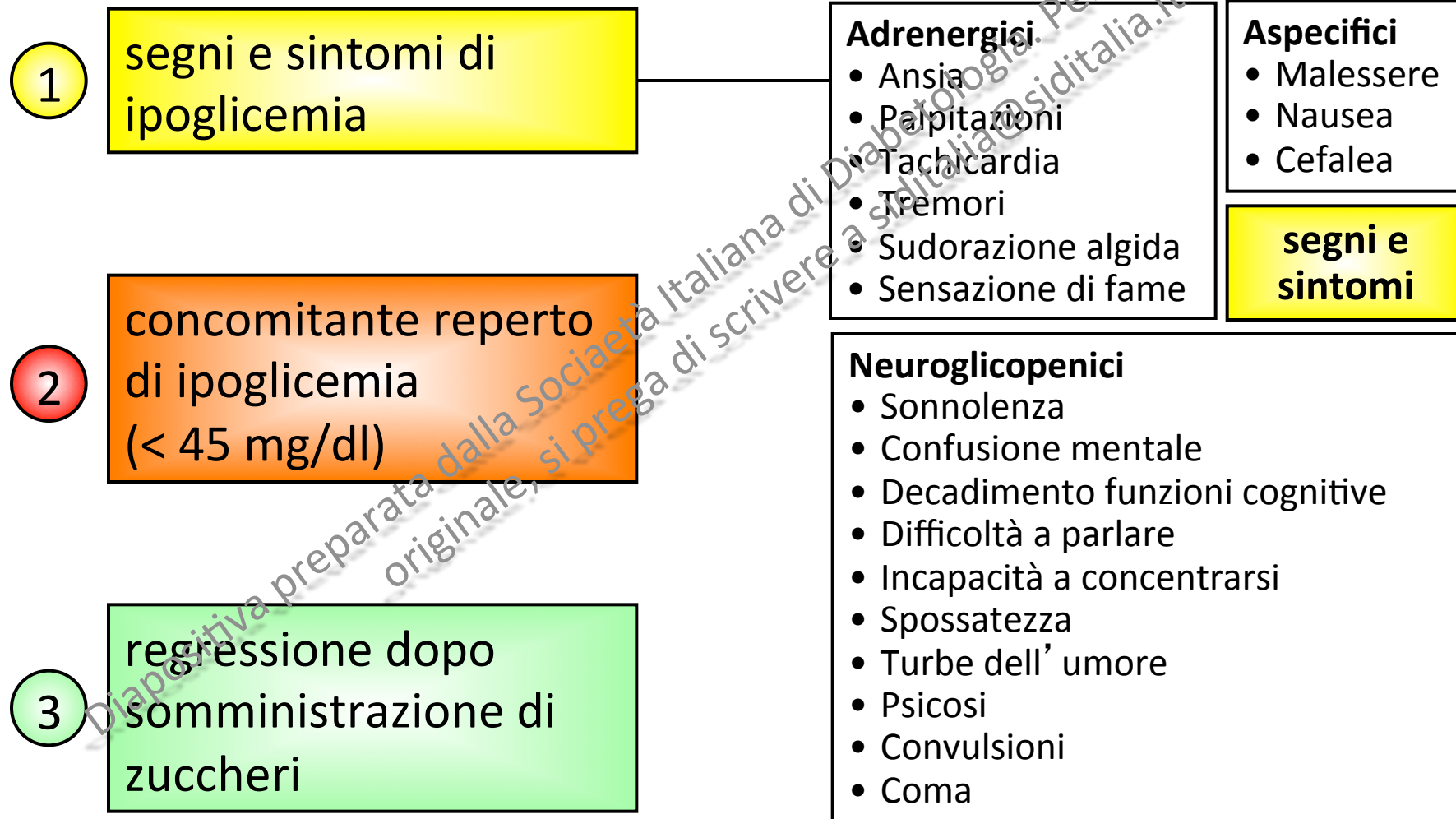
2. Sintomatica lieve-moderata

Il paziente è capace di riconoscerla
ed autotrttarla

3. Sintomatica grave

Temporaneamente disabilitante,
richiede assistenza da parte di terzi

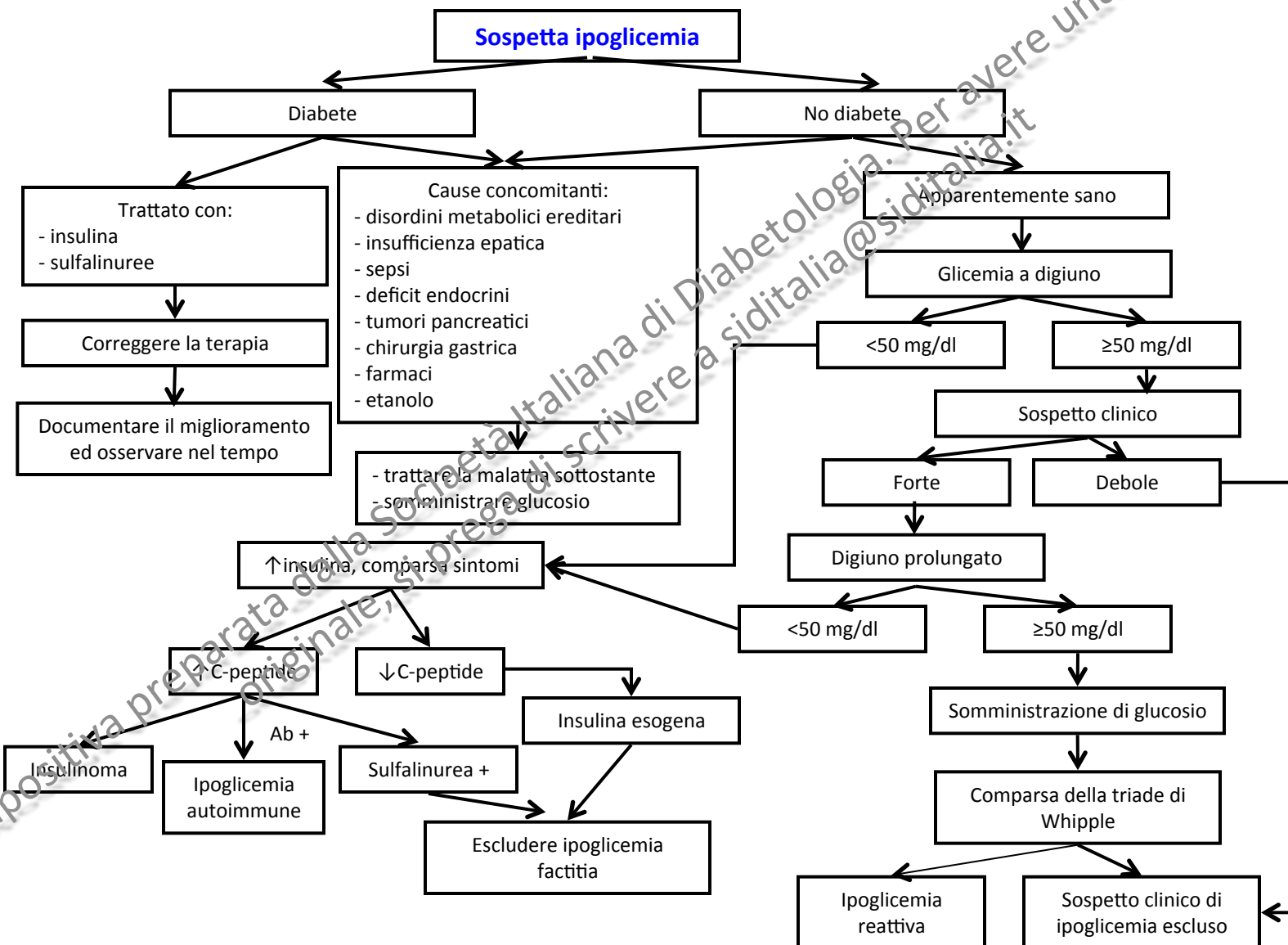
Triade di Whipple



Complicanze

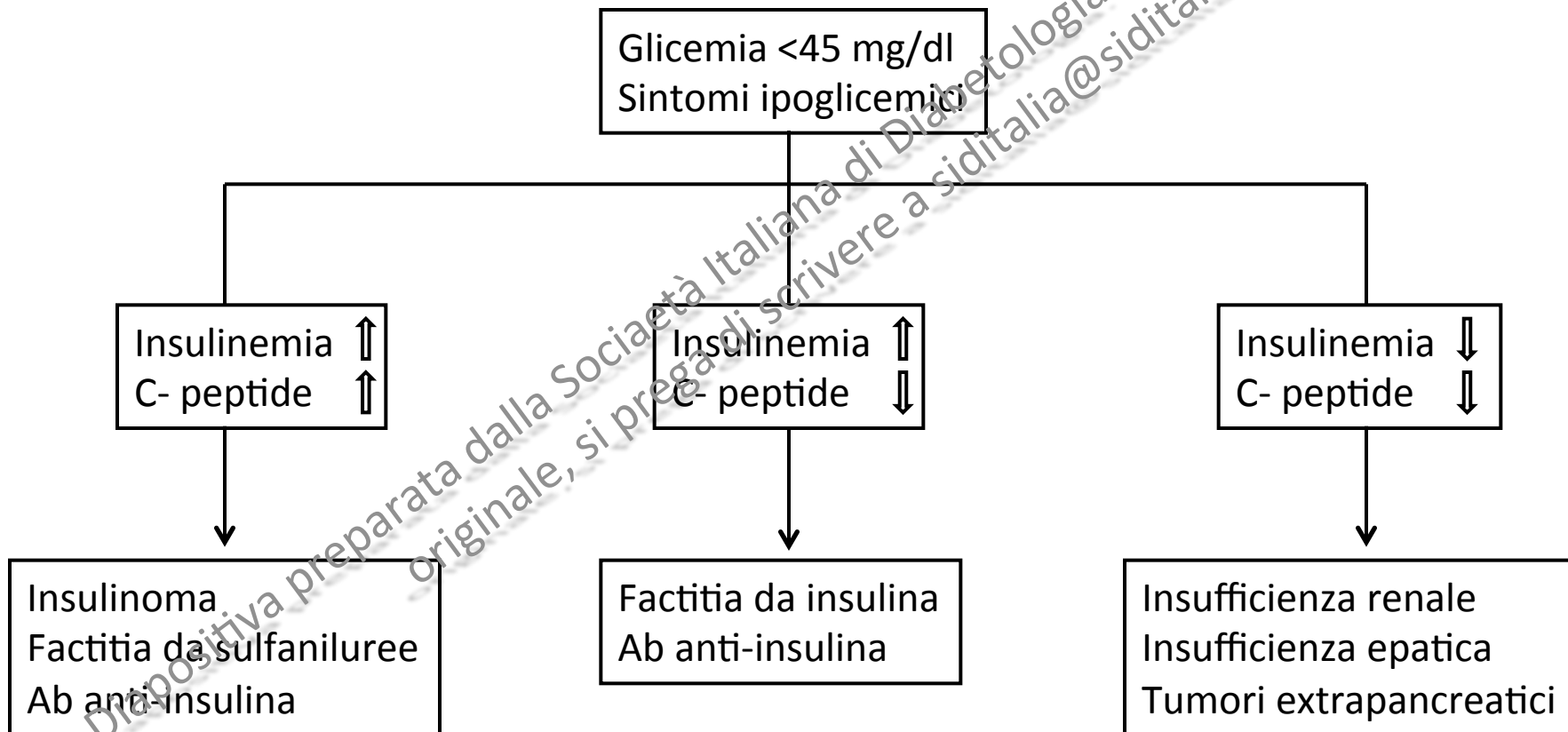
- 1. Cerebrali:** ictus
- 2. Cardiache:** aritmie, infarto acuto del miocardio
- 3. Oculari:** emorragie vitreali
- 4. Altre:** ipotermia, incidenti (sul lavoro, in auto, ecc)

Diagnosi differenziale



Diagnosi differenziale

Ipoglicemia a digiuno



Diagnosi differenziale

Ipoglicemia da insulinoma vs. ipoglicemie factitiae

INDAGINE	INSULINOMA	IPOGLICEMIE FACTITIAE	
		Insulina esogena	Sulfaniluree
Insulinemia	alta	molto alta	alta
Insulinemia/glicemia	alto	molto alto	alto
C-Peptide	aumentato	normale/basso	aumentato
Anticorpi anti-insulina	assenti	presenti	assenti
Sulfaniluree su plasma o urine	assenti	assenti	presenti
Pro-insulina	aumentata	normale/bassa	normale

Paziente cosciente

- 2-3 zollette o cucchiaini di zucchero
- 1 frutto e 1 panino di circa 50 gr.
- 2-3 fette biscottate

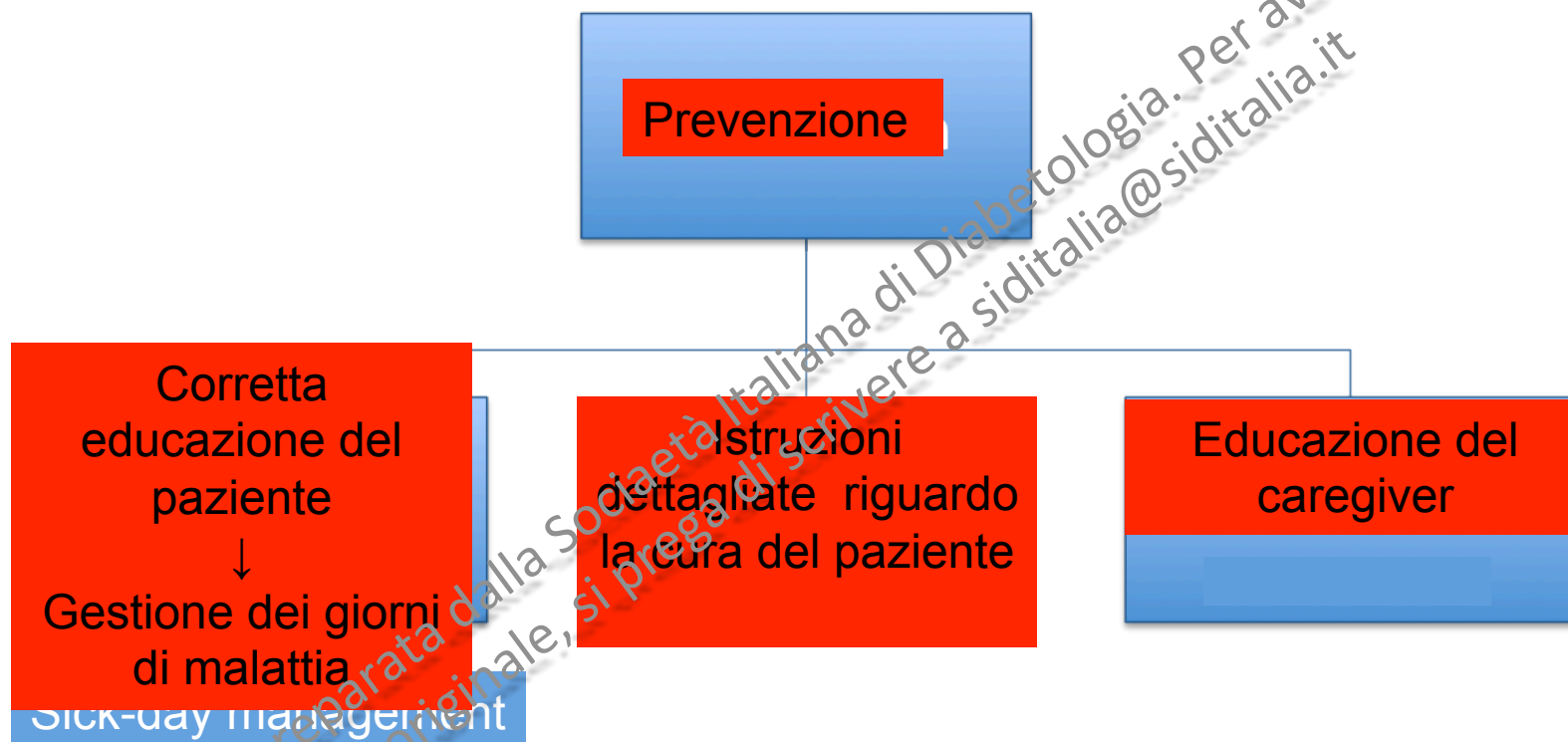
Paziente incosciente

- Glucosata 33% 50-100 cc a bolo
- Successiva infusione di glucosata 5% a 42 ml/h
- Controllare la glicemia ogni 30-60' mantenendo livelli di 120-150 mg/dl
- Correggere eventuali disionie
- In caso di non disponibilità di un accesso venoso, glucagone 1 mg per via sc, im, o ev (scarsa efficacia nella ipoglicemia etilica o da epatopatia)

Correzioni/suggerimenti

Diapositiva preparata dalla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a secretaria@siditalia.it

Prevenzione



Programmi educativi personalizzati ai bisogni individuali



Monitoraggio in corso di trattamento di DKA e HHS

Uso di schede di supporto al monitoraggio e al trattamento

Follow-up prime 4 ore e fino a stabilità

ogni ora	glicemia
1-2 ore	PA, FC, respiro, sensorio, diuresi
2-4 ore	creatinina, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , EGA, anion gap, chetonemia

Scheda emergenze metaboliche

Cognome e nome Età Letto

Data	ora								
tempo		0	1	2	3	4		6	7
Dati clinici									
PA (mmHg)									
FC (bpm)									
respiro (rpm)									
temperatura (°C)									
stato coscienza									
Esami ematochimici									
glicemia (mg/dl)									
chetonuria									
chetonemia (mmol/l)									
creatininemia (mg/dl)									
Elettroliti									
Na ⁺ (mEq/l)									
K ⁺ (mEq/l)									
osmolalità (mOsm/l)									
Cl ⁻ (mEq/l)									
B ²⁻ (mg/dl)									
Gap anionico									
EGA									
pH									
pO ₂ (mmHg)									
pCO ₂ (mmHg)									
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)									
Sat O ₂									
Insulina									
U/h									
via									
Liquidi									
0.9% NaCl (ml/h)									
0.45% NaCl (ml/h)									
5% glucosata (ml/h)									
Elettroliti									
KCl (mEq/h)									
Kfosfato (mEq/h)									
bicarbonato (mEq/h)									
Uscite									
diuresi (ml)									
altre perdite (ml)									
peso (Kg)									

Stato di coscienza V: vigile; S: stuporoso; C: coma
Respiro N: normale, P: profondo; T: tachipnea

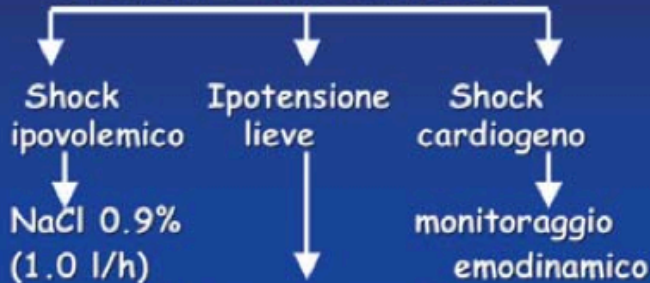
Osmolarità efficace = $(2 \times \text{Na}^+) + (\text{glicemia}/18)$ v.n. = 275-290
Anion Gap = $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ v.n. = 12 mEq/l (range 8-16)
 Na^+ corretto = Na^+ attuale + $[(\text{glicemia} - 100) (1.6/100)]$
Deficit bicarbonato = $(8 - \text{HCO}_3^-) \times \text{peso ideale} \times 0.5$
Formula di Albert (calcolo appropriata concentrazione pCO₂) = $\text{pCO}_2 \text{ (mmHg) ideale} = \{(1.5 \times \text{HCO}_3^-) + 8\} \pm 2$

Terapia

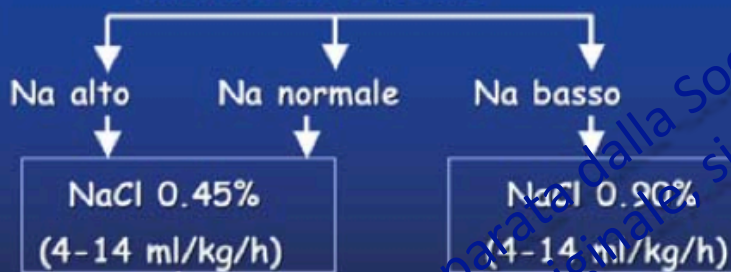
Iniziare con infusione di 1.0 L/ h di NaCl 0.9%

Liquidi

Determinare stato idratazione



valutare Na corretto



Quando il glucosio raggiunge 300 mg/dl

Aggiungere glucosio 5% al NaCl 0.45%,
Ridurre l'insulina

Insulina

0.15 U/Kg in bolo i.v.

infusione 0.1 U/Kg/h

Se il glucosio non si riduce di 50 mg/dl nella prima ora,
Raddoppiare la dose

dopo risoluzione dell'HHS
controllare la glicemia ogni 4 ore e passare alla somministrazione S.C.

Potassio

Se $K^+ < 3.3$ aggiungere 40 mEq K^+ sino a quando $K^+ > 3.3$

Se $K^+ > 5.5$ non aggiungere K^+ ma controllare ogni 2 h

Se $K^+ > 3.3$ ma < 5.5 aggiungere 20-30 mEq in ogni litro di liquidi

Controllare ogni 2-4h fino a stabilizzazione

complicanze del trattamento di DKA e HHS: edema cerebrale

Epidemiologia

0.3-1 % bambini con DKA soprattutto alla diagnosi, anche in giovani diabetici di tipo 1
raramente in casi di HHS

Eziopatogenesi

Non solo complicanza del trattamento (subclinico pretrattamento)

Ipotesi 1: in corso di iperosmolarità extracellulare produzione protettiva di osmoli idiogenici intracellulari, se correzione rapida iperosmolarità non

sufficiente riaggiustamento

dell' osmolarità cerebrale e iperidratazione dei neuroni cerebrali

Ipotesi 2: edema vasogenico da riperfusione

Quadro clinico

2-24 ore dopo inizio terapia

cefalea, incontinenza, rapido deterioramento della coscienza e convulsioni, bradicardia, arresto respiratorio

Prognosi

mortalità 20-40%

causa del 57-87% mortalità da DKA nei bambini

Trattamento

mannitolo e ventilazione meccanica

Prevenzione

correzione graduale del deficit di acqua e sodio

massima riduzione osmolarità di 3 mOsm/L/h

obiettivo glicemico 250-300 nella HHS fino a correzione iperosmolarità e alterazioni coscienza

L'ipoglicemia nel diabete: definizione

Ipoglicemia severa

- Evento che richiede assistenza da parte di terzi per somministrazione di carboidrati, glucagone, o altre azioni di recupero della vigilanza; pur in assenza di misurazione della glicemia la remissione dei sintomi neurologici attribuibile alla normalizzazione della glicemia è considerata evidenza sufficiente dell'origine ipoglicemica dell'evento.

Ipoglicemia sintomatica documentata

- Evento con tipici sintomi di ipoglicemia e glicemia ≤ 70 mg/dl.

Ipoglicemia asintomatica

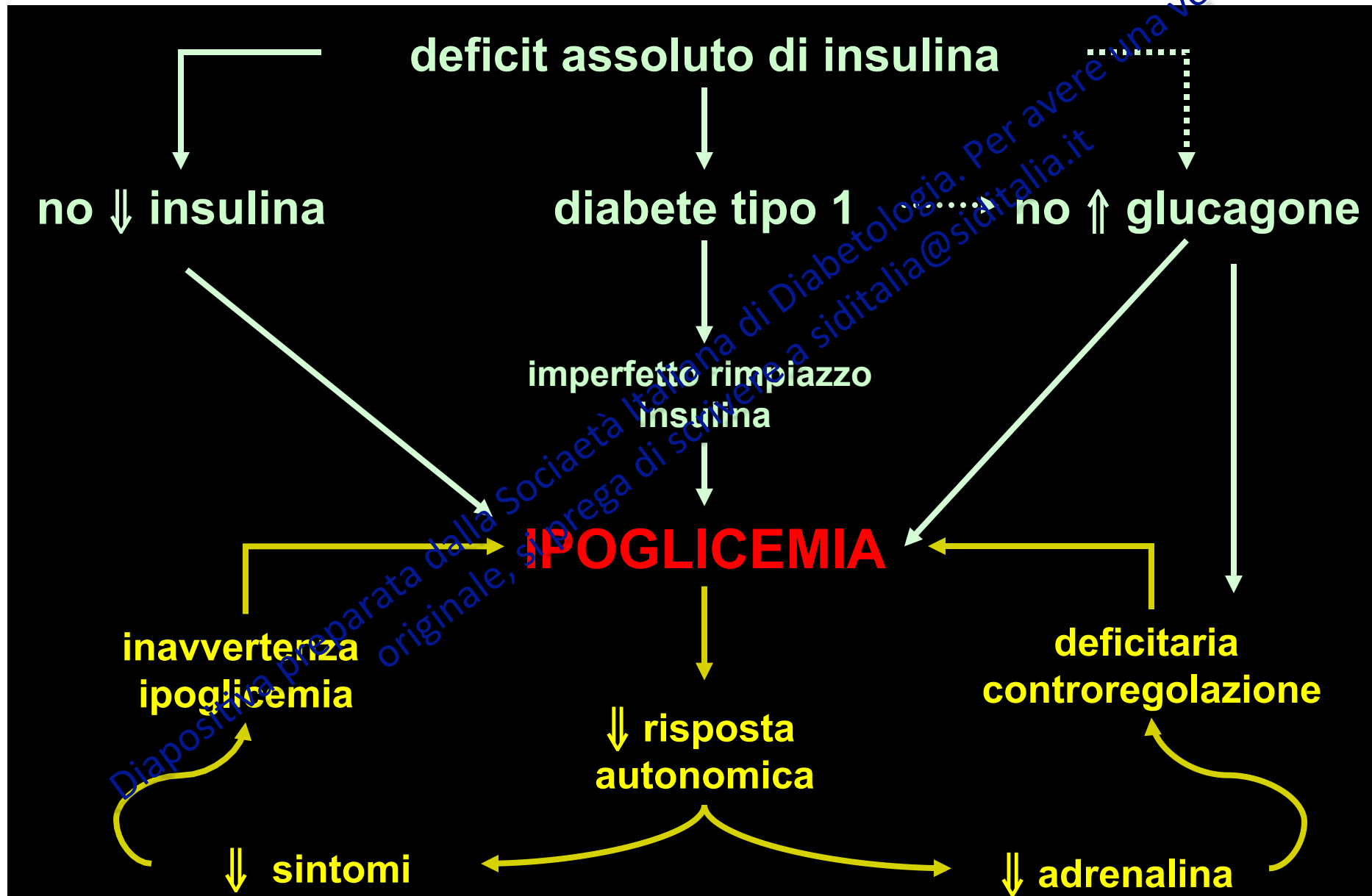
- Evento senza i tipici sintomi di ipoglicemia ma con glicemia ≤ 70 mg/dl.

Probabile ipoglicemia sintomatica

- Sintomi tipici di ipoglicemia in assenza della determinazione della glicemia (ma presumibilmente causati da glicemia ≤ 70 mg/dl).

Pseudo-ipoglicemia

- Evento in cui la persona con diabete riferisce i sintomi tipici e li interpreta come indicativi di ipoglicemia, con glicemia > 70 mg/dl ma vicina a quel livello.



Terapia ipoglicemia nel diabete

Paziente vigile e capace di deglutire

A) 15 g di carboidrati a rapido assorbimento

come:

- 3 zollette o 3 cucchiani da tè di zucchero
- miele (20 g)
- marmellata (25 g)
- 3 caramelle morbide
- succo di frutta (125 ml)
- 150 ml di bibita commerciale non dietetica (coca, aranciata ecc.)
- 200 ml di latte con 1 zolletta di zucchero

B) Controllare la glicemia dopo 15', se non normalizzata ripetere A fino a 3 volte (regola del 15)

C) Quando glicemia >70 mg/dl, far seguire spuntino con carboidrati a lento assorbimento (pane e/o frutta) o il pasto programmato

Paziente con perdita di coscienza

- Glucosata 33% 60 ml o glucosata al 20% 100 ml in bolo ev.
- Successiva infusione di glucosata 10% (50-100 ml/h) fino a ripresa coscienza
- Controllare la glicemia ogni 15-30' mantenendo livelli >100 mg/dl
- Se non disponibile accesso venoso, glucagone 1 mg per via sc, im, o ev (scarsa efficacia nella ipoglicemia etilica o da epatopatia)
- Alla ripresa di coscienza e deglutizione in sicurezza far assumere bevande zuccherate se glicemia <100 mg/dl o spuntino se glicemia >100 mg/dl