

Diabet zaharat



Agenda

- **Repere istorice in diabet**
- Homeostazia glucozei Biosinteza, secreția și rolul insulinei
- Definirea și clasificarea diabetului și prediabetului
- Patogenia diabetului
- Epidemiologia diabetului
- Diagnosticul diabetului și prediabetului
- Managementul diabetului și prediabetului

Repere istorice in diabet

Aretaeus from
Cappadocia
81-138 AC



A introdus termenul
"diabetes"

Paul Langerhans
(1847 – 1888)



A descris "insulele
Langerhans"

Nicolae C. Paulescu
(1869-1931)



1911 – A extras din pancreas
hormonul antidiabetic pe care l-a
enumit pancreatina

Frederick
Banting



Charles
Best



1923 - A primit premiul Nobel pentru descoperirea
insulinei. A administrat pentru prima dată insulină
purificată unui singur copil

Agenda

- Repere istorice in diabet
- **Homeostazia glucozei Biosinteza, secreția și rolul insulinei**
- Definirea și clasificarea diabetului și prediabetului
- Patogenia diabetului
- Epidemiologia diabetului
- Diagnosticul diabetului și prediabetului
- Managementul diabetului și prediabetului

HOMEOSTAZIA POSTPRANDIALA A GLUCOZEI

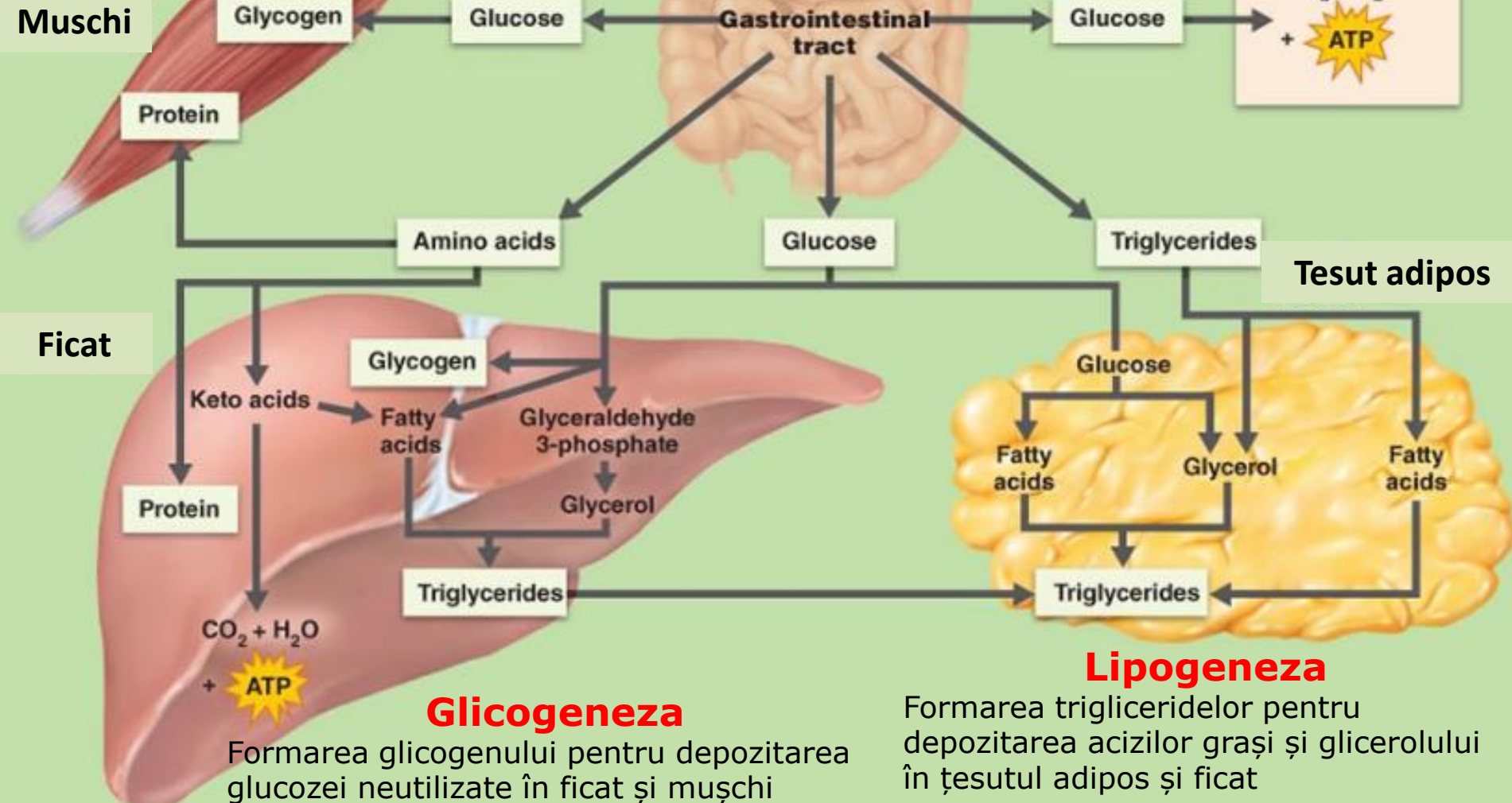
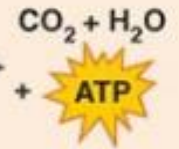
Sinteza proteinelor

Formarea proteinelor din aminoacizi în ficat și mușchi

Glicoliza

Catabolismul glucozei cu eliberare de energie

In toate tesuturile



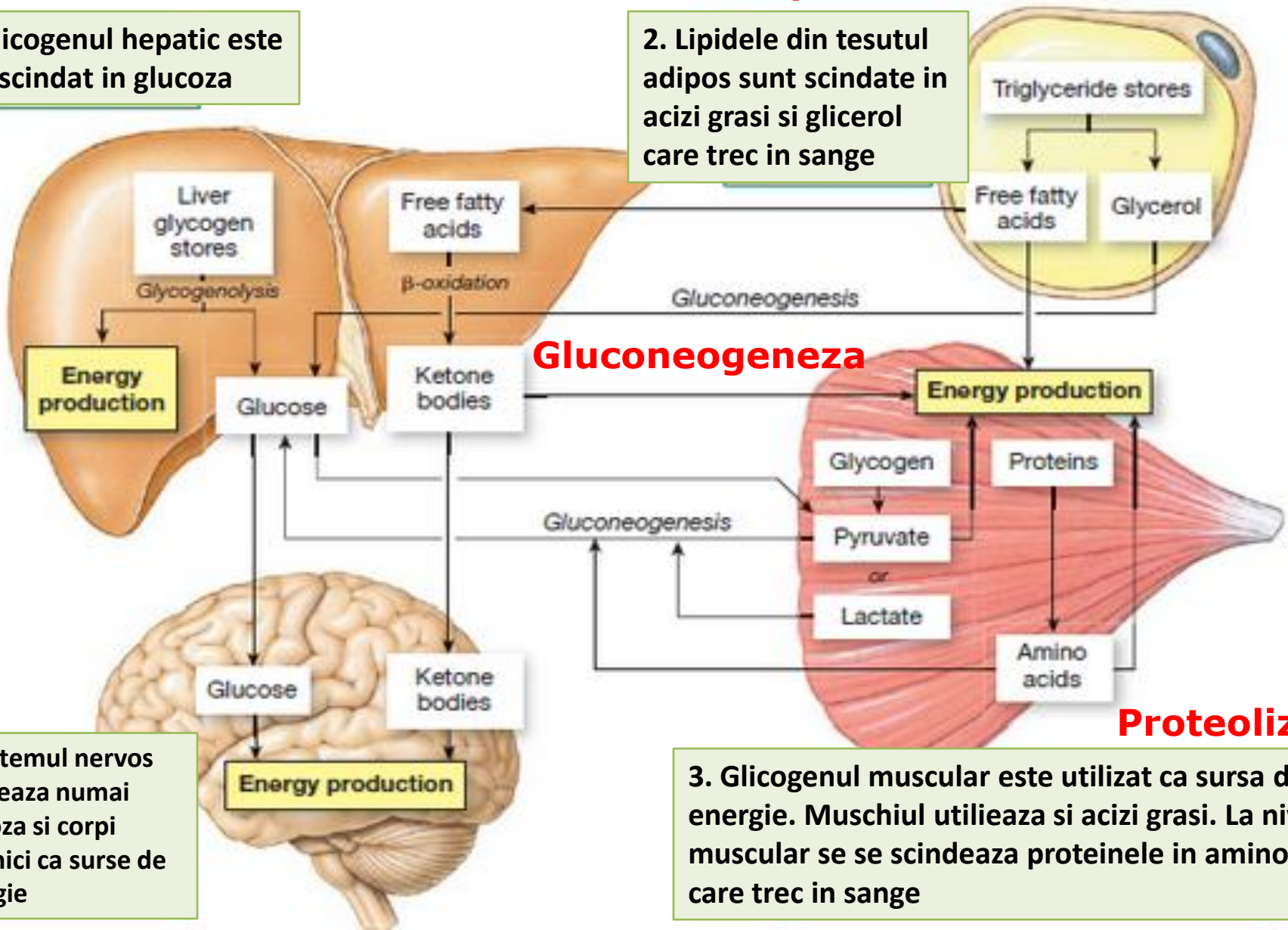
HOMEOSTAZIA INTERPRANDIALA A GLUCOZEI

Glicogenoliza

Lipoliza

1. Glicogenul hepatic este scindat in glucoza

2. Lipidele din tesutul adipos sunt scindate in acizi grasi si glicerol care trec in sange



4. Sistemul nervos utilizeaza numai glucoza si corpi cetonici ca surse de energie

3. Glicogenul muscular este utilizat ca sursa de energie. Muschiul utilizeaza si acizi grasi. La nivel muscular se scindeaza proteinele in aminoacii care trec in sange

HOMEOSTAZIA GLUCOZEI



Pancreasul: structura si functii

Pancreasul este format din două compartimente funcționale majore:

- **pancreasul exocrin** (99%) produce enzime pentru digestie (amilaza, lipaza, proteaze)
- **pancreasul endocrin** (1%) conține insulele Langerhans, care au cinci tipuri de celule producătoare de hormoni:

- **Celule alfa (α)** (20-30%) - care produce **glucagon**

- **Celule beta (β)** (60-70%) - care produce **insulină, proinsulină, peptid C, amilină**

} Homeostazia
glucozei

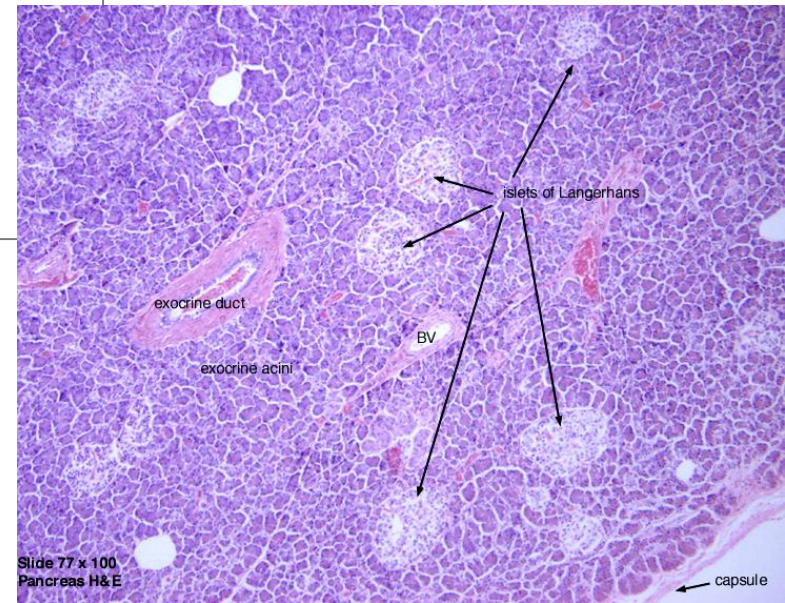
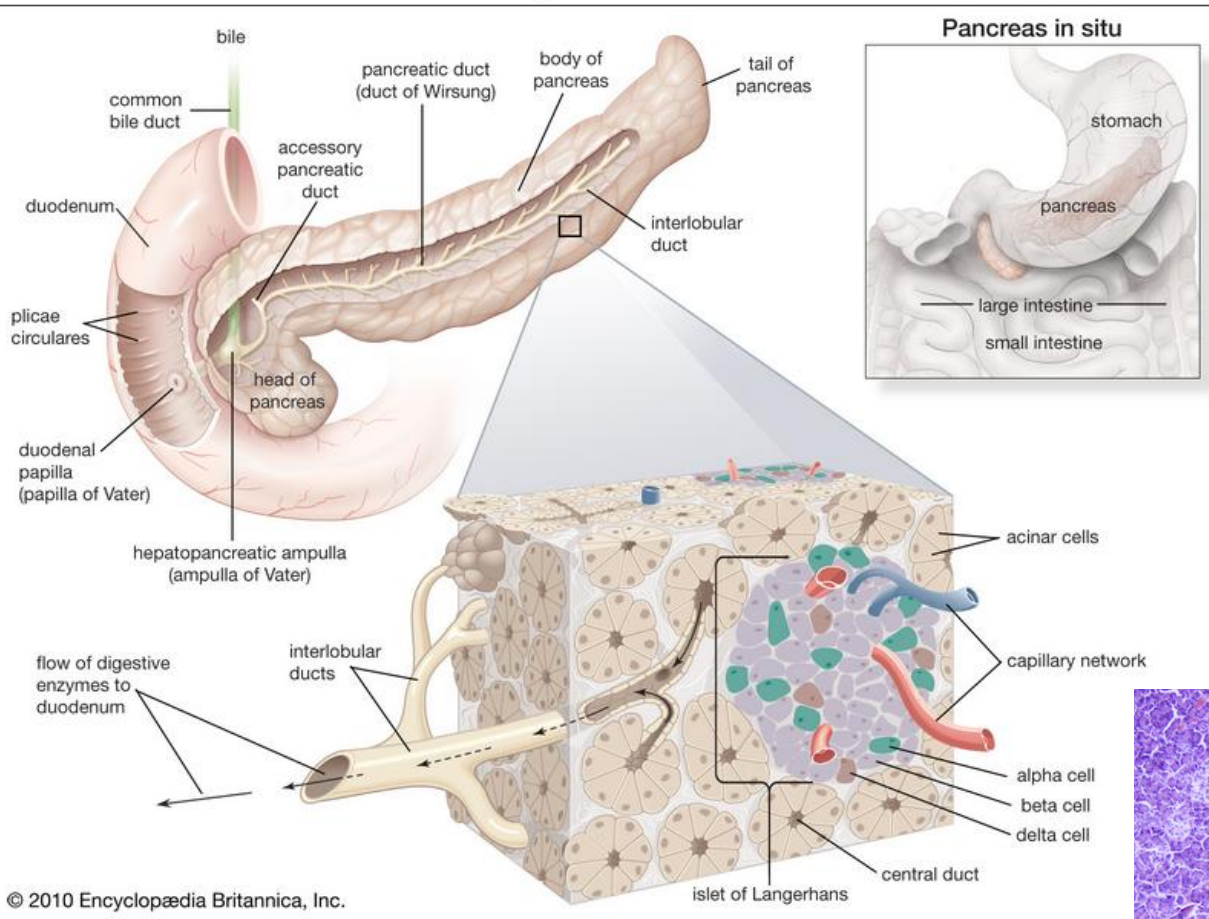
- **Celule delta (δ)** (10%) - care produce **somatostatină**

- **Celule PP** (<5%) - care produce **polipeptid pancreatic**

- **Celule epsilon (ϵ)** (1%) - care produce **grelină**.

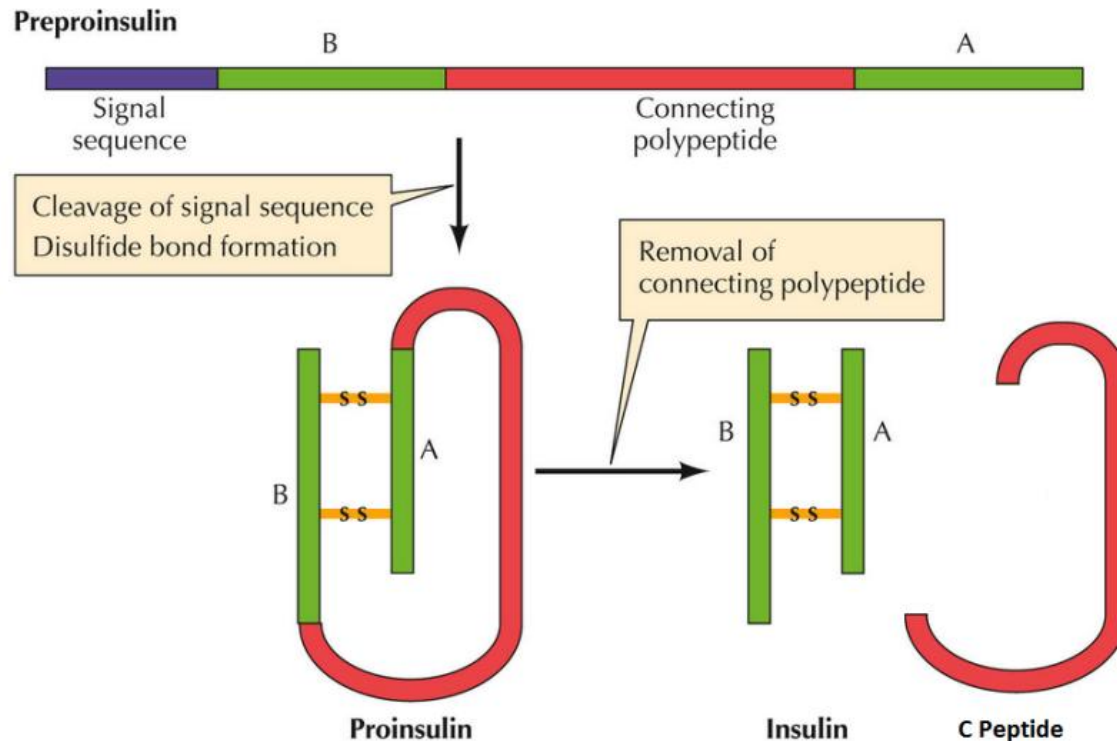
} Reglarea
apetitului

Structura pancreasului



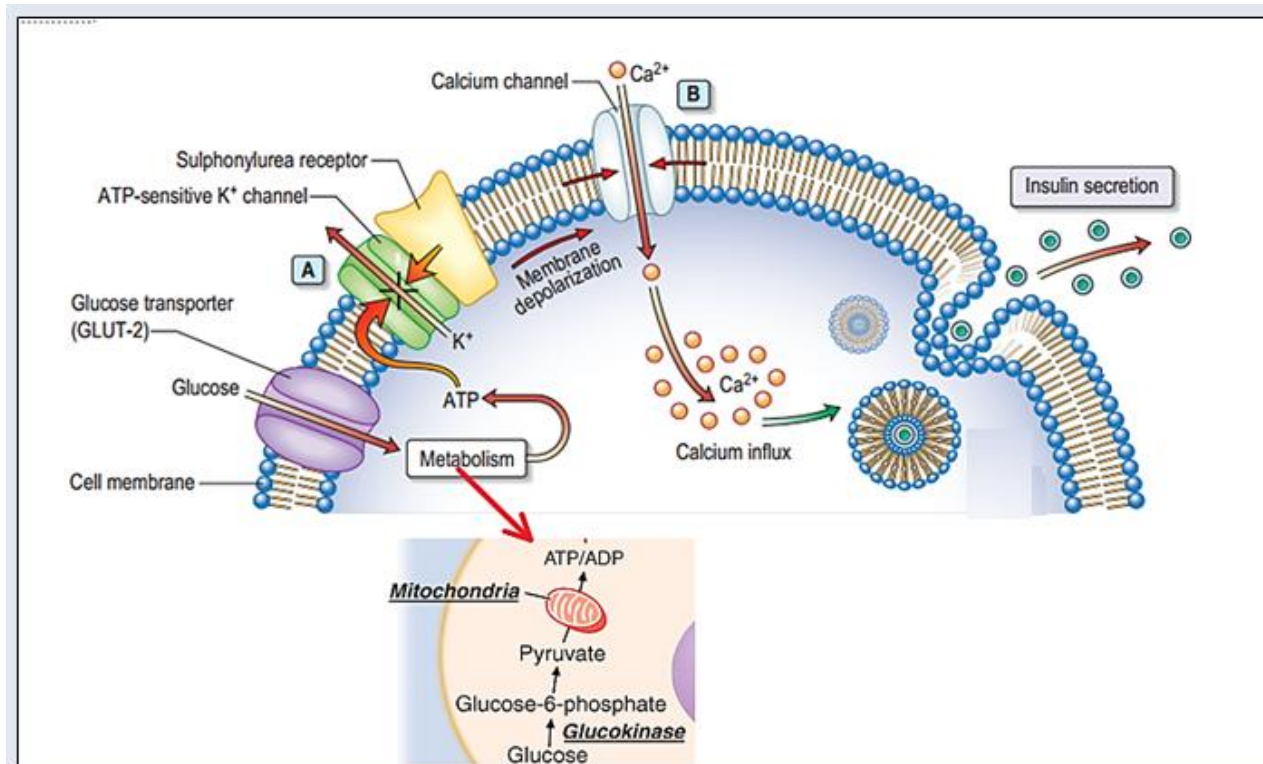
BIOSINTEZA INSULINEI

- Insulina este sintetizată inițial ca **PREPROINSULINĂ**.
 - Clivarea peptidului semnal generează **PROINSULINA**.
 - Clivarea **PROINSULINEI** generează:
 - **PEPTID C** (31 aminoacizi)
 - **INSULINA** compusa din **lanțul A** (21 aminoacizi) și **lanțul B** (30 aminoacizi) care sunt conectate prin legături disulfidice.
- Insulina și peptidul C sunt cosecretate echimolar din granulele secretoare din celulele beta.

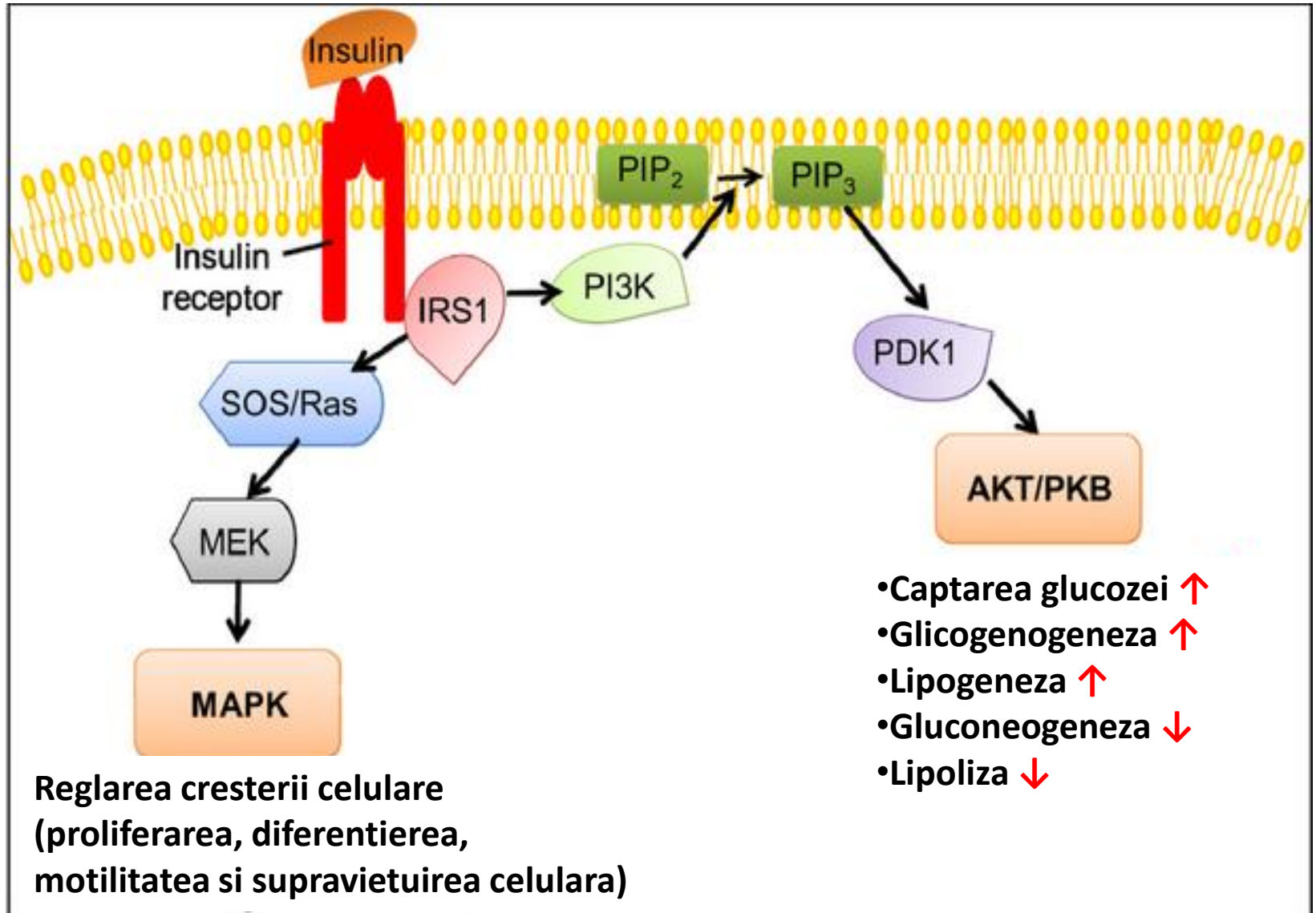


SECRETIA DE INSULINA

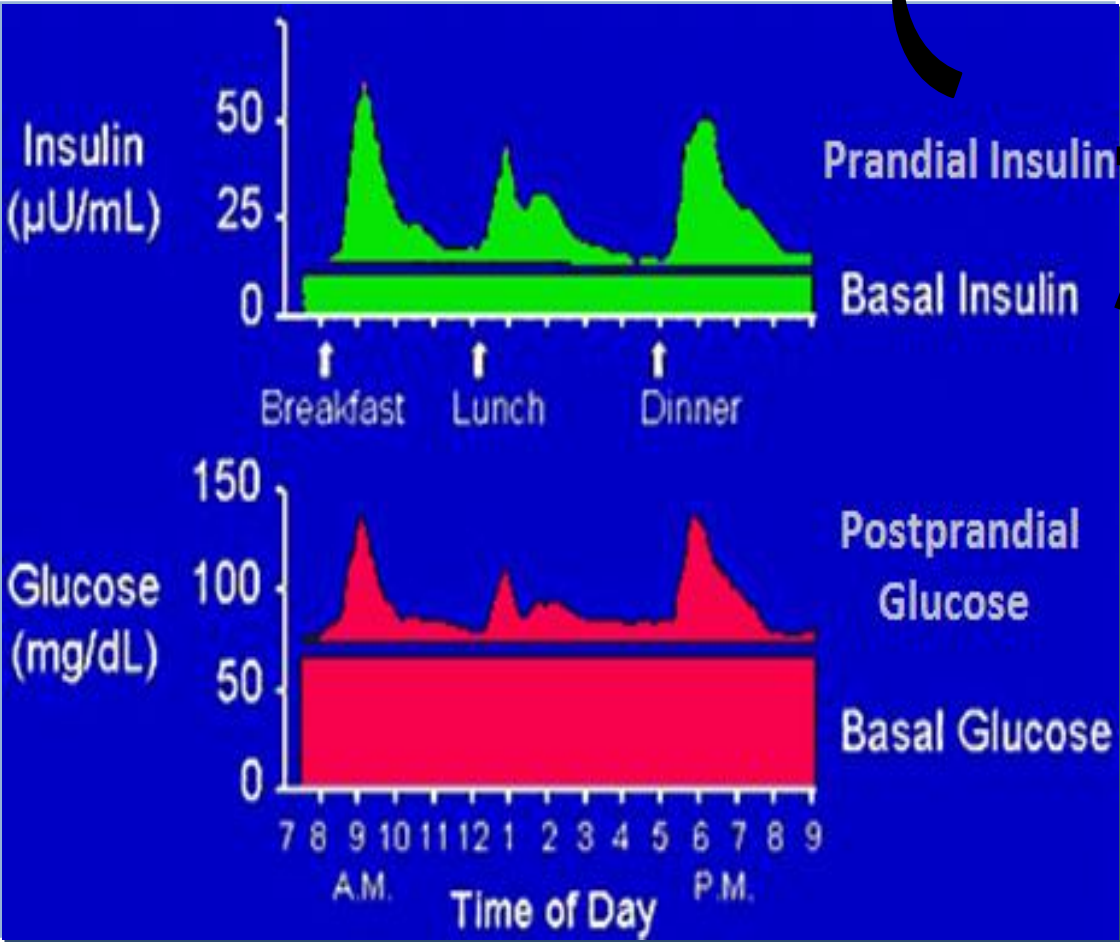
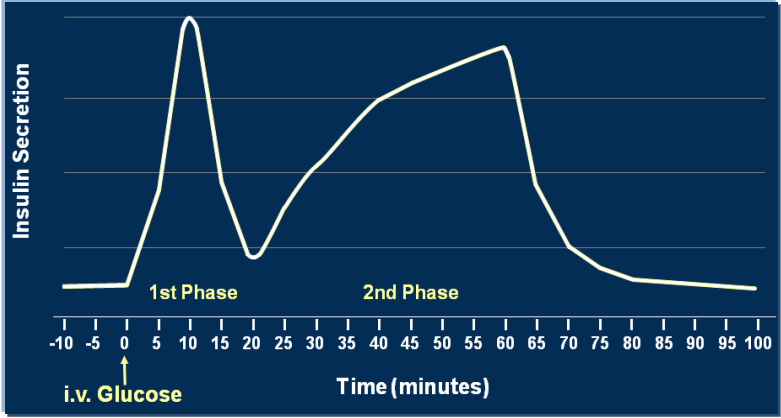
- **GLUCOZA** este principalul declanșator al secreției de insulină
- **GLUCOZA** intră în celula beta prin intermediul proteinei transportoare **GLUT-2**.
- Metabolizarea glucozei prin enzima glicolică **glucokinaza** generează **ATP**.
- ATP închide **canalele de potasiu** din membrana celulară (A)
- Închiderea canalelor de potasiu induce **depolarizarea membranei celulare**
- Depolarizarea membranei permite **ionilor de calciu** să intre în celulă prin canalele de calciu (B).
- Creșterea calciului intracelular duce la **fuziunea granulelor care conțin insulină cu membrana celulară și la exocitoza** conținutului granulelor de insulină.



CALEA DE SEMNALIARE A INSLINEI



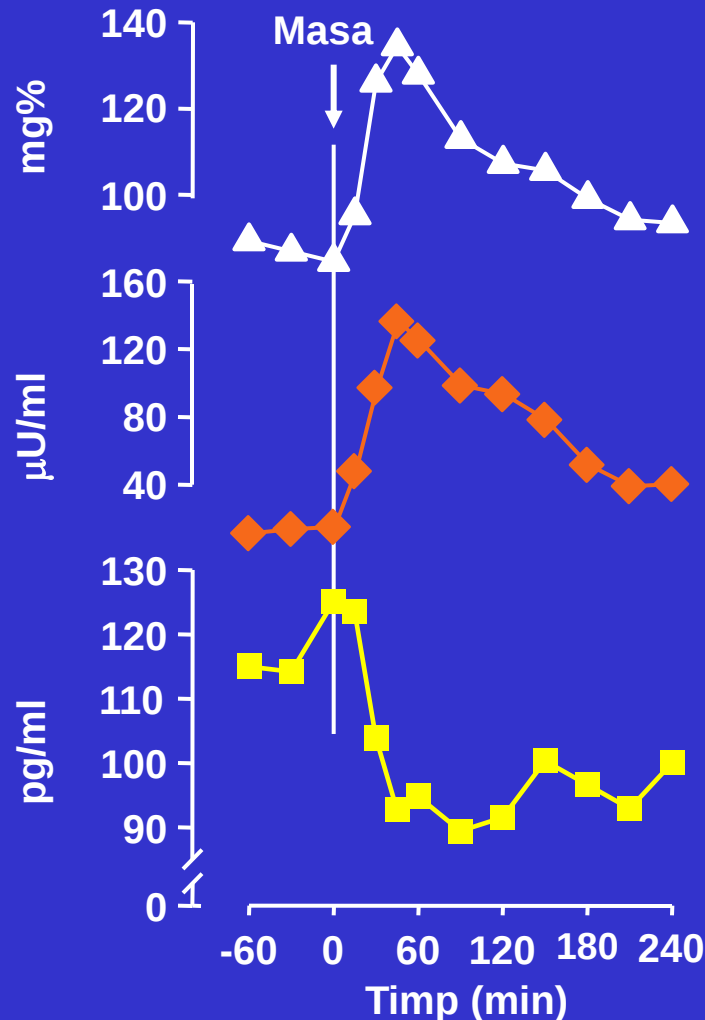
Secreția de insulină de către celulele beta pancreatice este continuă, 24 h/zi
Insulina este un hormon hipoglicemiant și anabolizant



- +**
- Glicoliza
 - Glicogenoliza
 - Lipogeneza
 - Sinteza proteica
-
- Glicogenoliza
 - Gluconeogeneza
 - Lipoliza
 - Proteoliza

Adapted from Weyer C, et al. *J Clin Invest.* 1999;104:784-789; Ward WK, et al. *Diabetes Care.* 1984;7:491-502.

Echilibrul secretor între insulină și glucagon menține controlul normal postprandial al glicemiei



▲ Glicemie
◆ Insulină
■ Glucagon

După masă



Insulină



Glucagon

Acest echilibru controlează strict creșterile glicemice care apar după ingestia de alimente

În condiții normale, controlul glicemic se auto-reglează

Agenda

- Repere istorice in diabet
- Homeostazia glucozei Biosinteza, secreția și rolul insulinei
- **Definirea și clasificarea diabetului și prediabetului**
- Patogenia diabetului
- Epidemiologia diabetului
- Diagnosticul diabetului și prediabetului
- Managementul diabetului și prediabetului

Definitia diabetului zaharat (DZ)

DZ se caracterizează prin:

- defecte ale secreției de insulină, acțiunii insulinei sau ambele
- hiperglicemie cronică
- tulburări ale metabolismului glucidelor, lipidelor și proteinelor

Definitia prediabetului (PreDZ)

PreDZ (Categorii de risc crescut pentru diabet) este definit ca glicemii care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru diabet, dar depasesc valorile normale ale glicemiei

PreDZ este reprezentat de:

- Alterarea glicemiei a jeun - Impaired fasting glucose (IFG) și/sau
- Alterarea tolerantei la glucoza - Impaired glucose tolerance (IGT) și/sau
- HbA1c crescut

Clasificare

- I. **Diabet zaharat tip 1** (distrugerea celulelor β , care induce deficit absolut de insulină)
 - Autoimun (90% din cazuri)
 - Idiopatic (10% din cazuri)
- II. **Diabet zaharat tip 2** (defect secretor de insulină progresiv și rezistență la insulină)
- III. **Diabet zaharat gestational** (diabet diagnosticat în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină).

Clasificare

IV. Tipuri specifice de diabet – diabet secundar.

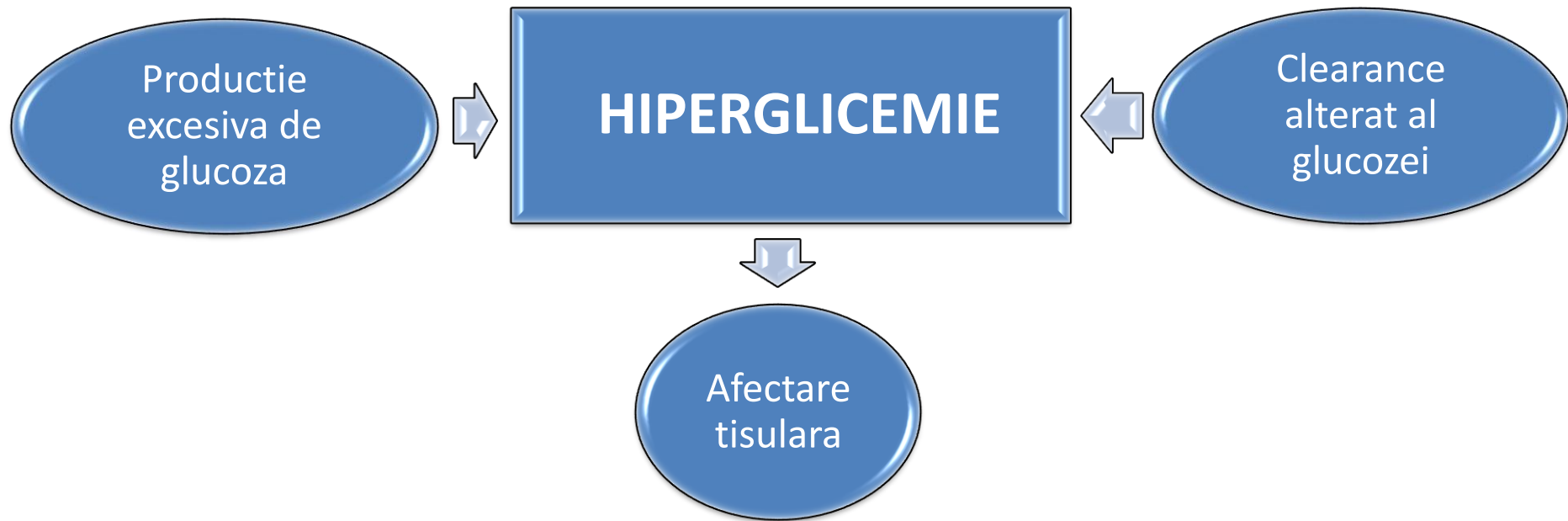
- **Defecte genetice ale funcției celulelor β** (MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate, etc.)
- **Defecte genetice ale acțiunii insulinei** (rezistență la insulină de tip A, etc)
Specific types of diabetes - due to other causes.
- **Afectiuni ale pancreasului exocrin** (pancreatita acuta/cronica, trauma, pancreatectomie, neoplasmie, fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)
- **Endocrinopatii** (sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)
- **Indus de medicamente/substanțe chimice** (glucocorticoizi, tiazide etc.)
- **Infecții** (rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)
- Forme neobișnuite de **boli autoimune** (anticorpi anti-receptor insulenic, sindromul „Omuli rigid”), etc.
- Alte **sindroame genetice** (sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klineffelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)

Agenda

- Repere istorice in diabet
- Homeostazia glucozei Biosinteza, secreția și rolul insulinei
- Definirea și clasificarea diabetului și prediabetului
- **Patogenia diabetului**
- Epidemiologia diabetului
- Diagnosticul diabetului și prediabetului
- Managementul diabetului și prediabetului

HIPERGLICEMIA

Caracteristica definitorie a diabetului



HIPERGLICEMIA

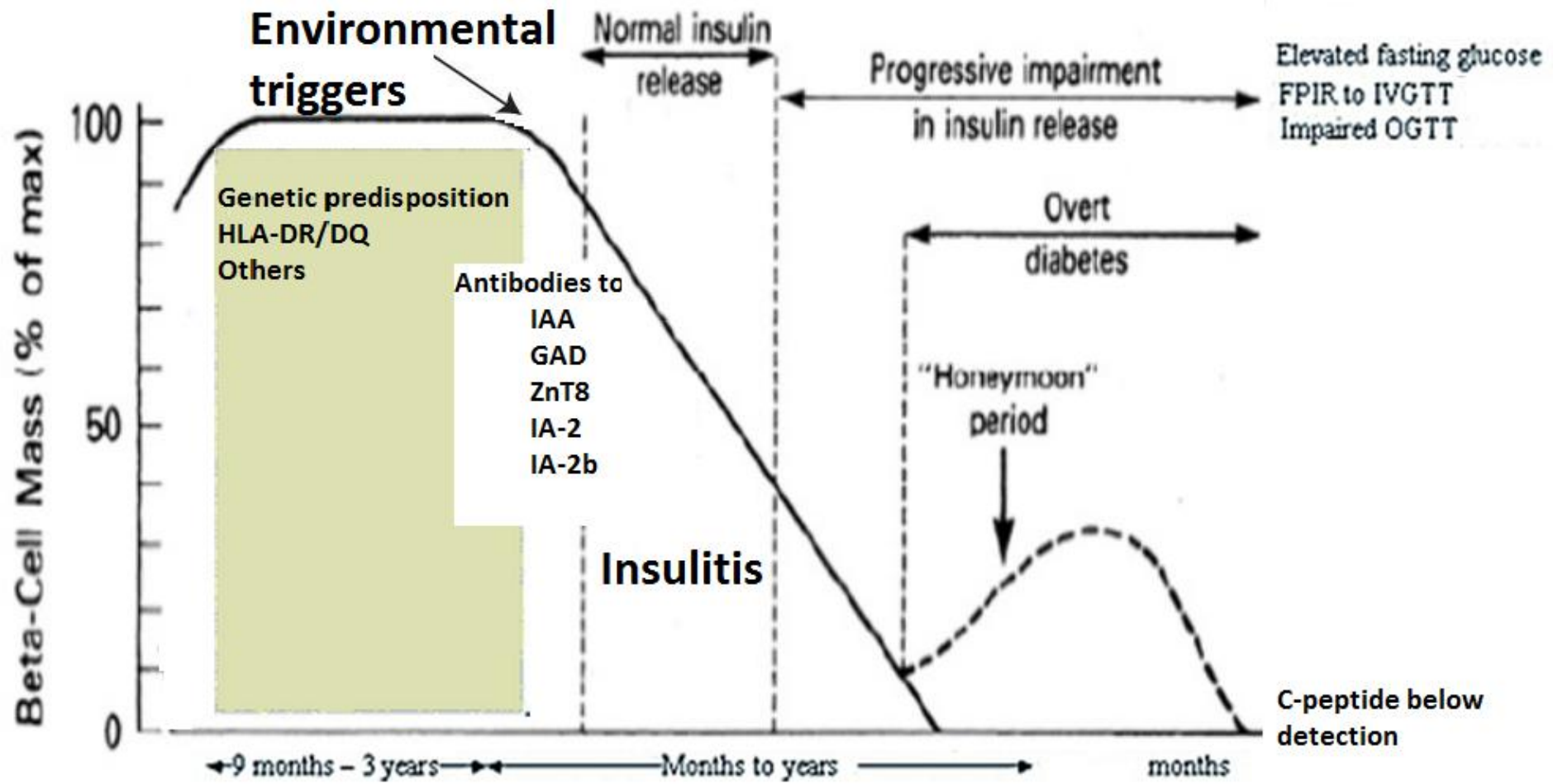
MECANISME PATOGENICE

- **DZ tip 1** – deficit absolut insulinoscretor secundar distructiei β -celulare prin mecanism autoimun
- **DZ tip 2** – exista 2 concepte patogenice:
 - **Conceptul clasic – triada hiperglicemiei: insulinorezistenta hepatica** ($\uparrow$ productiei hepatice de glucoza) si **insulinorezistenta musculara** ($\downarrow$ captarii si utilizarii glucozei) asociate cu **disfunctie β -celulara**
 - **Conceptul modern – “11 teribil” al hiperglicemiei**

PATOGENIA DZ TIP 1

- **Predispoziție genetică** (genotipul HLA DR3-DQ2 / DR4-DQ8)
- **Factorii de mediu** declansatori ai **procesului autoimun la nivelul celulelor beta**:
 - **factori alimentari** (durata scurtă de alăptare, aportul de proteine din lapte de vacă în primele luni de viață, introducerea timpurie a cerealelor)
 - **infecții virale** (rubeola congenitală, infecții acute cu enterovirus)
- **Autoanticorpii insulari** depistati pana in prezent sunt:
 - Anticorpi anti insulina
 - **Anticorpi antiGAD** (decarboxilaza acidului glutamic)
 - Anticorpi anti transpotorului 8 de zinc (ZnT8)
 - Anticorpi anti tirozin fosfatazei IA-2 si IA-2beta
- Procesul autoimun declanseaza reactie inflamatorie importanta la nivelul insulelor pancreatice – **insulita** - inducand distructia celulelor beta pancreatice

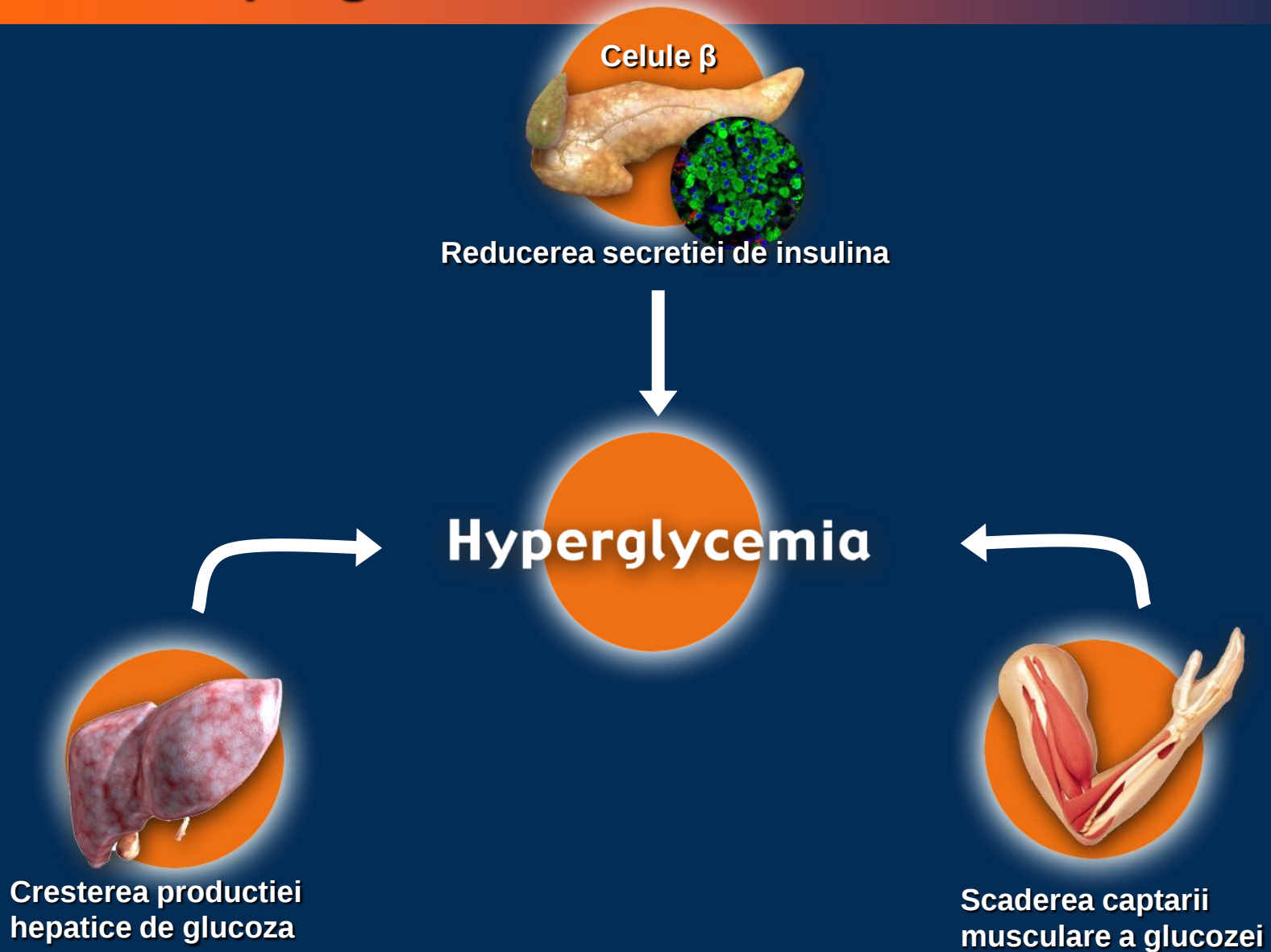
ISTORIA NATURALE A DZ TIP 1



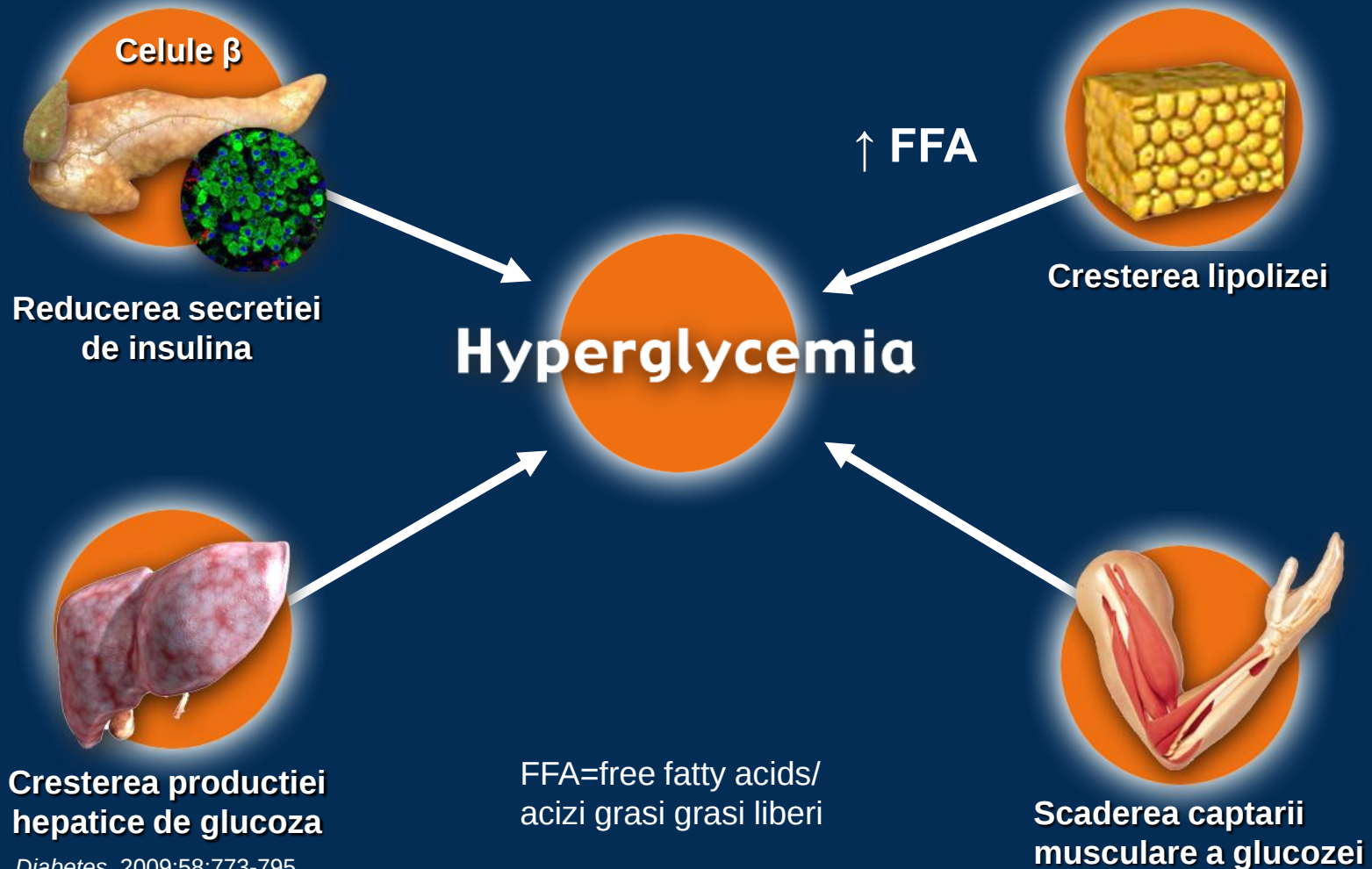
ISTORIA NATURALA A DZ TIP 2

Conceptul clasic

Triada hiperglicemiei

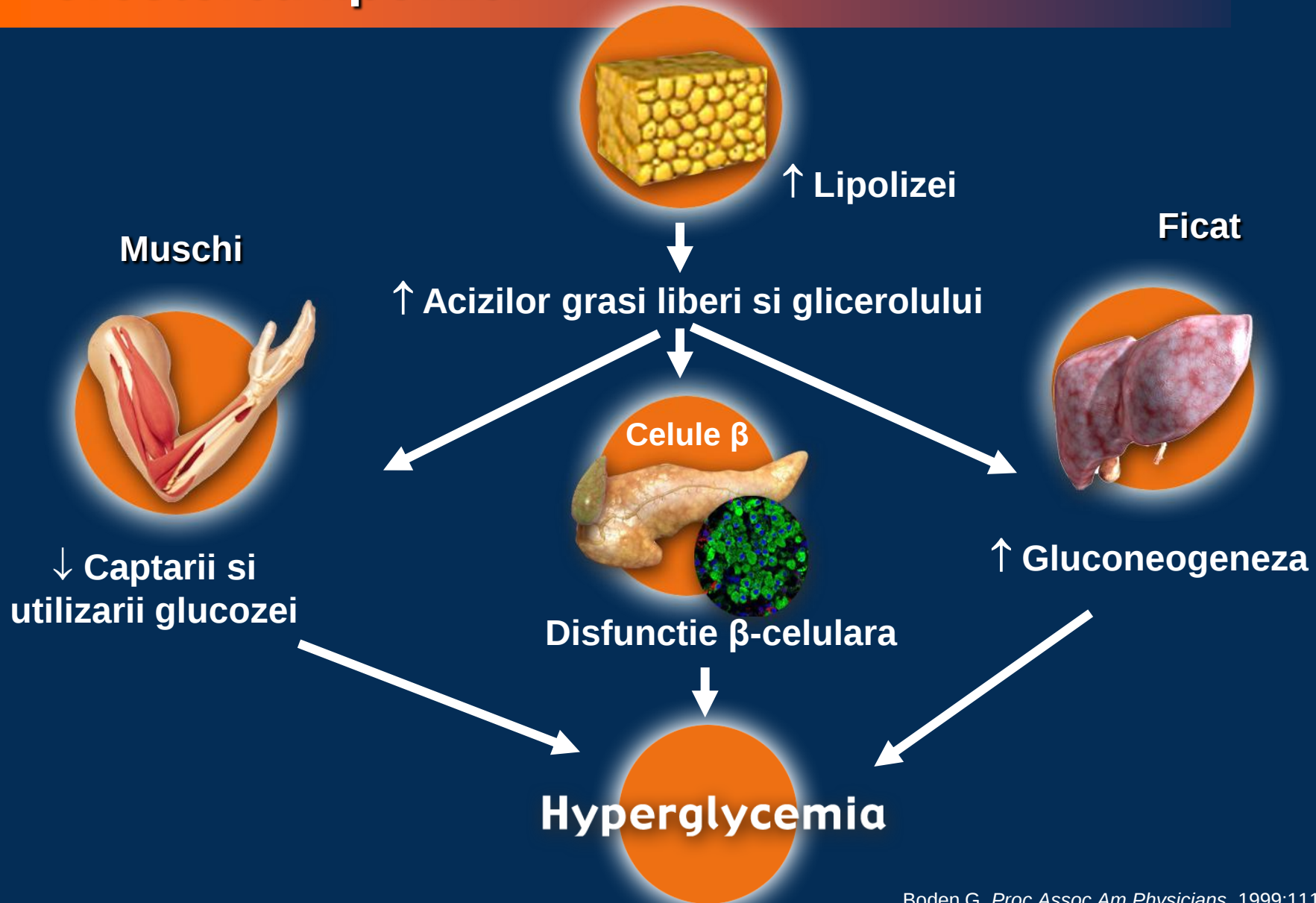


Cvartetul dizarmonios

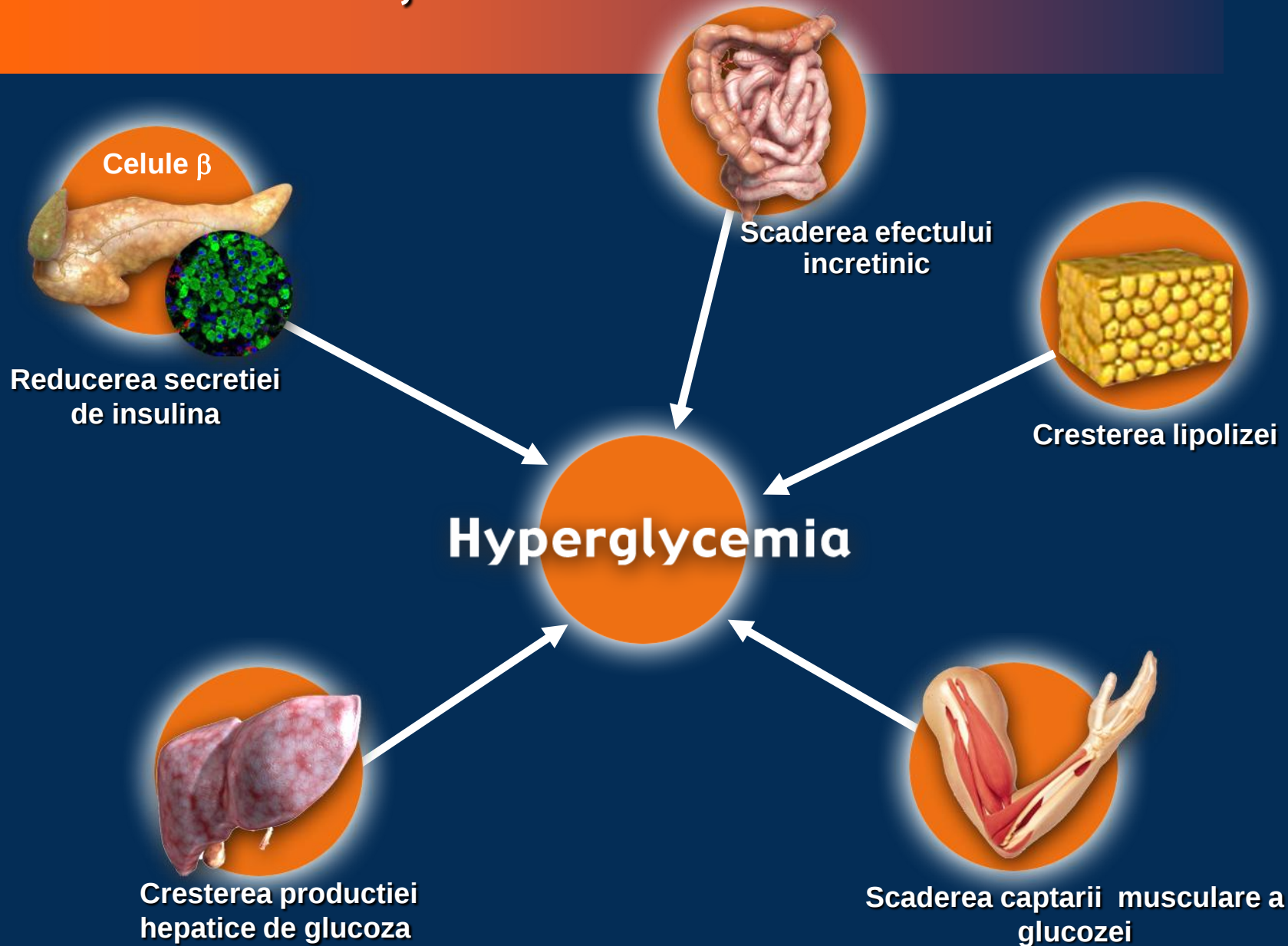


Cvartetul dizarmonic

Cresterea lipolizei



Cvintetul esențial



Cvintetul esențial

↓ efectului incretinic

Efectele incretinice

Consecințele scăderii efectului incretinic

↓ **Apetitului**

• **Crestere ponderala**

Intarzierea golirii gastrice

• **Hiperglicemie postprandiala**

↑ **Secretiei de insulina
dependenta de glucoza**

• **Hiperglicemie postprandiala**

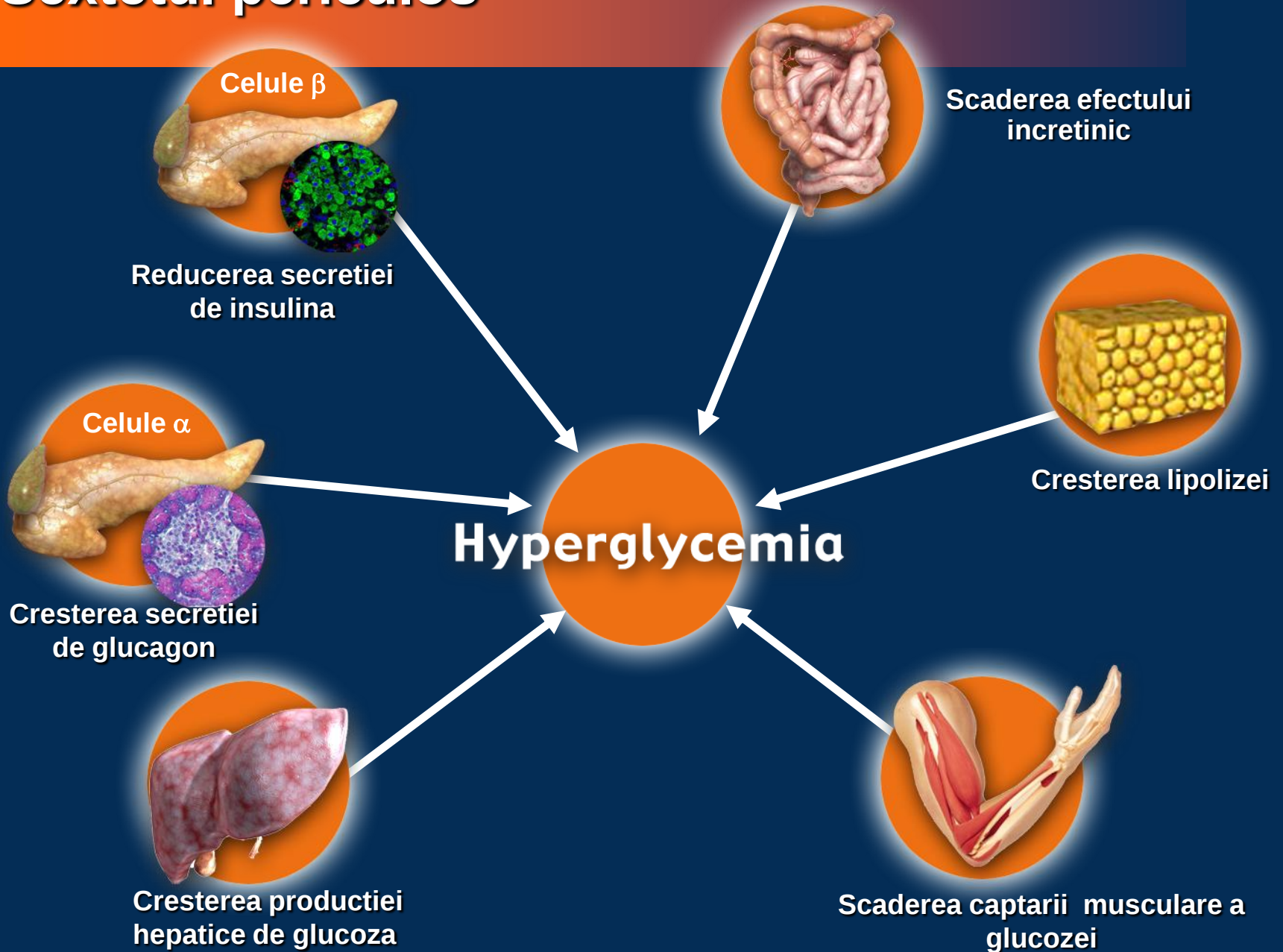
↑ **Supresia secretiei de glucagon
dependenta de glucoza**

• **Hiperglicemie postprandiala**

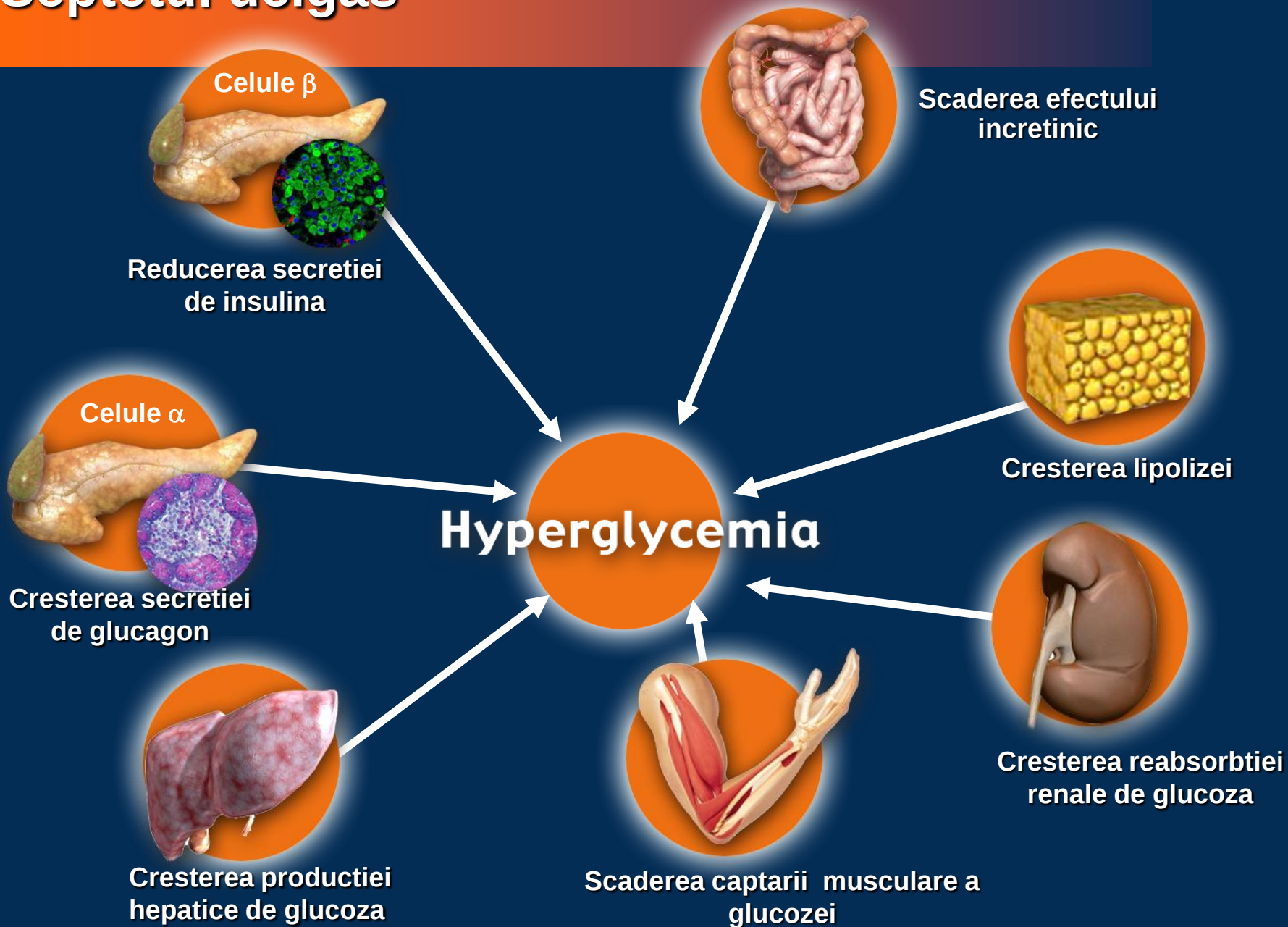
↑ **neogeneza celulelor β**
↓ **apoptoza celulelor β**

• **Disfunctie β celulara**

Sextetul periculos

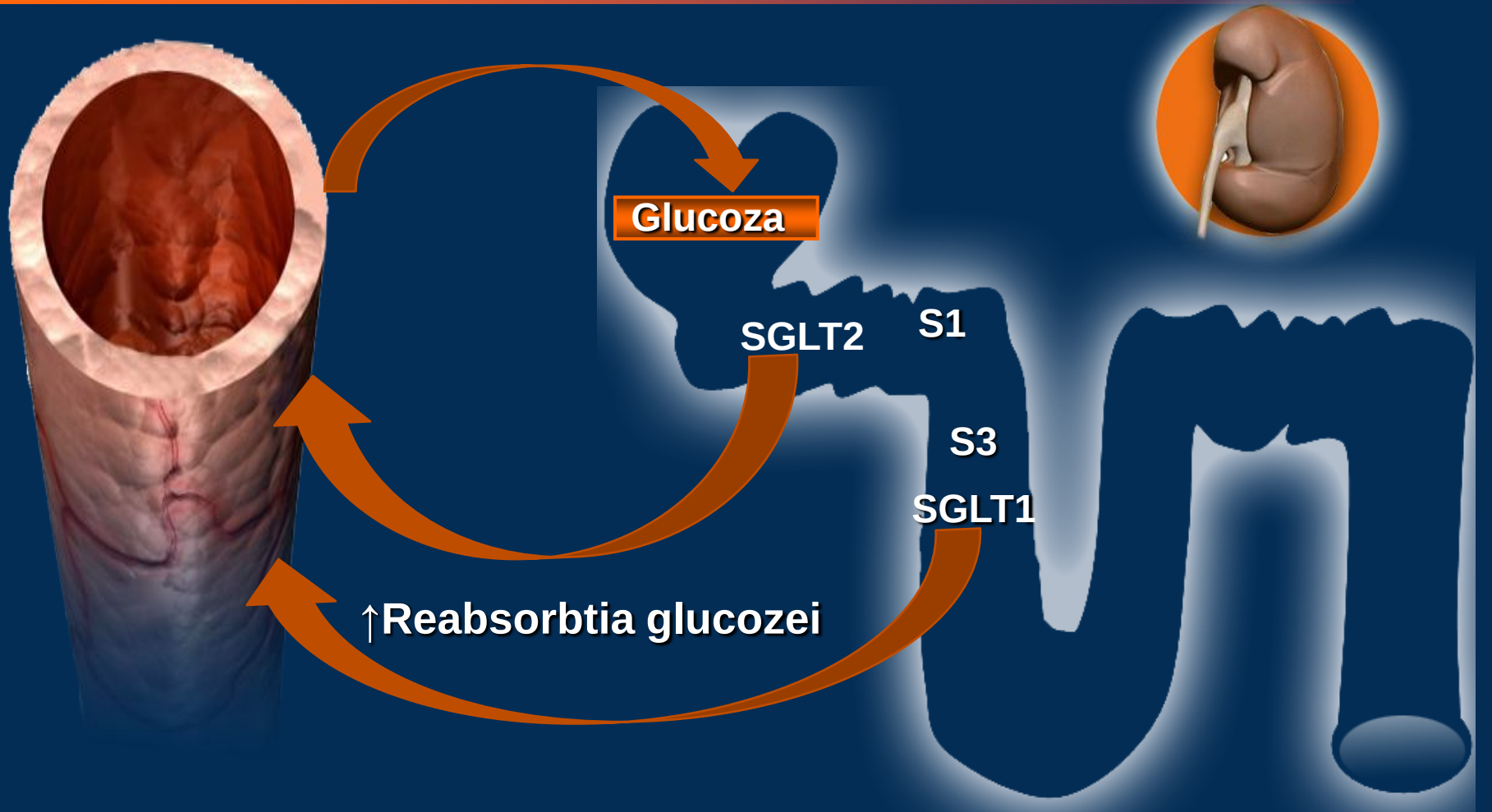


Septetul ucigas



Septetul ucigas

↑ Reabsorbției glucozei

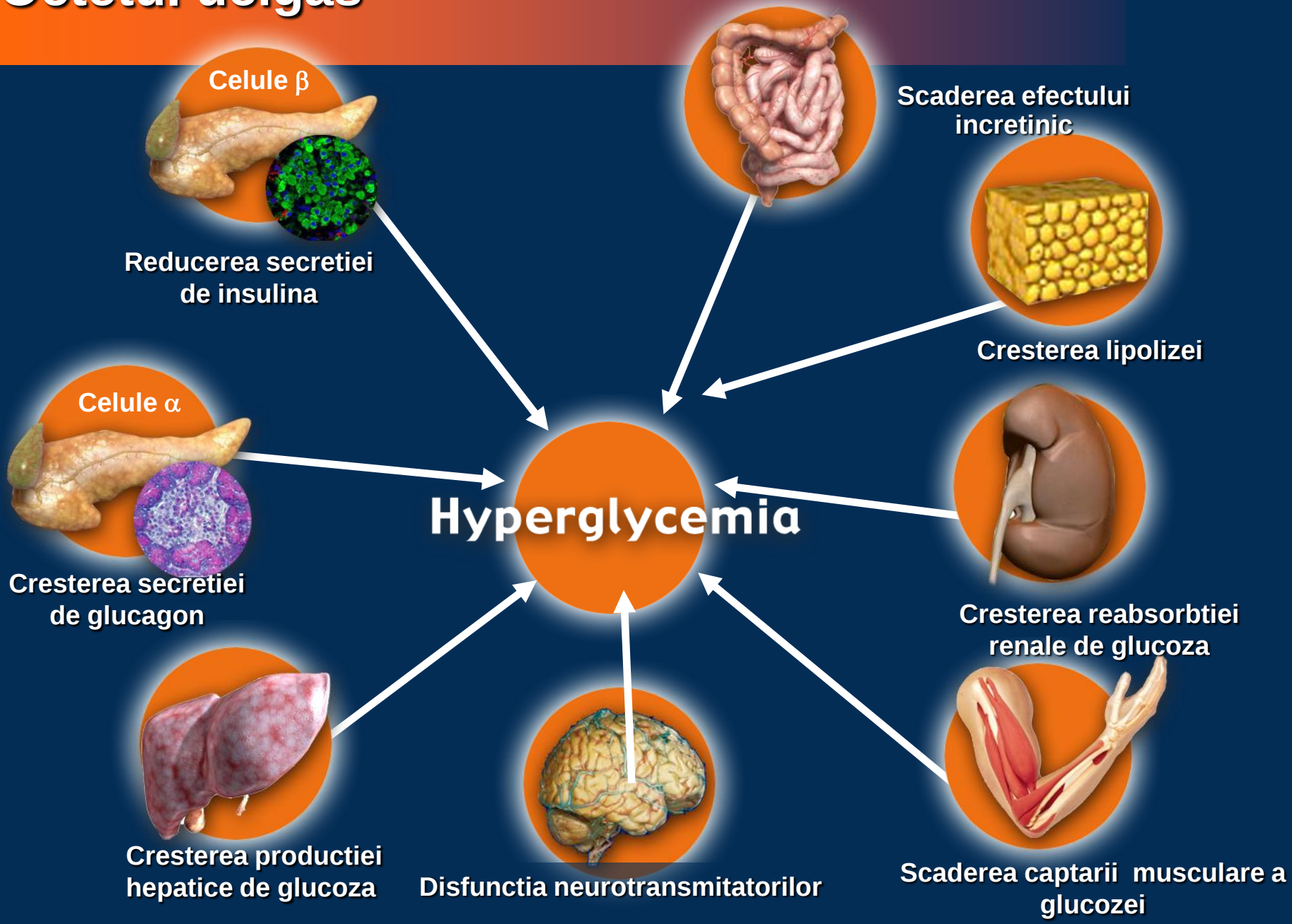


↑ Glicemiei

SGLT – Transportor de
sodiu și glucoză

↓ Glicozuriei

Octetul ucigas



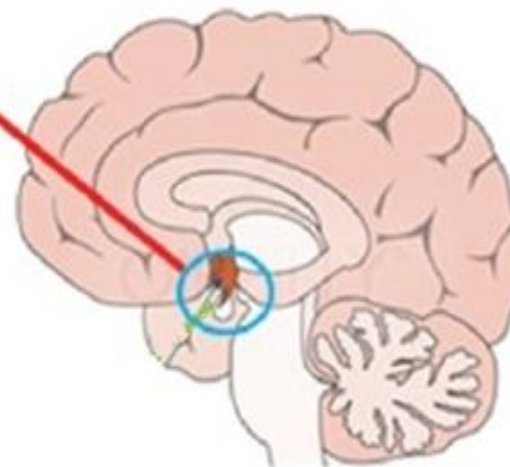
Octetul ucigas

Disfunctia neurotransmitatorilor

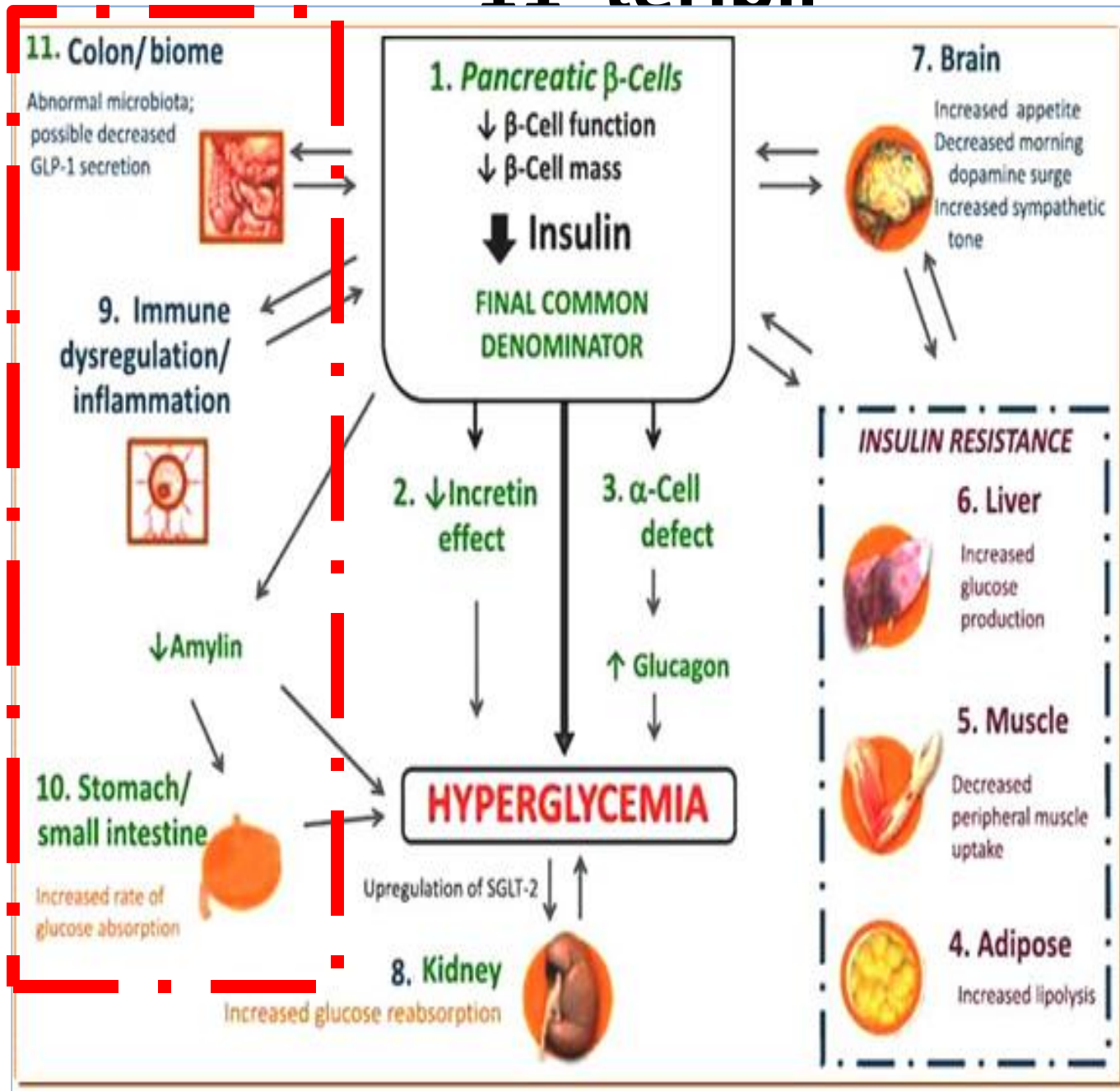
↓ Activitatii dopaminergice
↑ Activitatii simpatiche
↑ Activitatii serotoninergice
↓ Efectului inhibitor al glucozei
asupra hipotamusului posterior



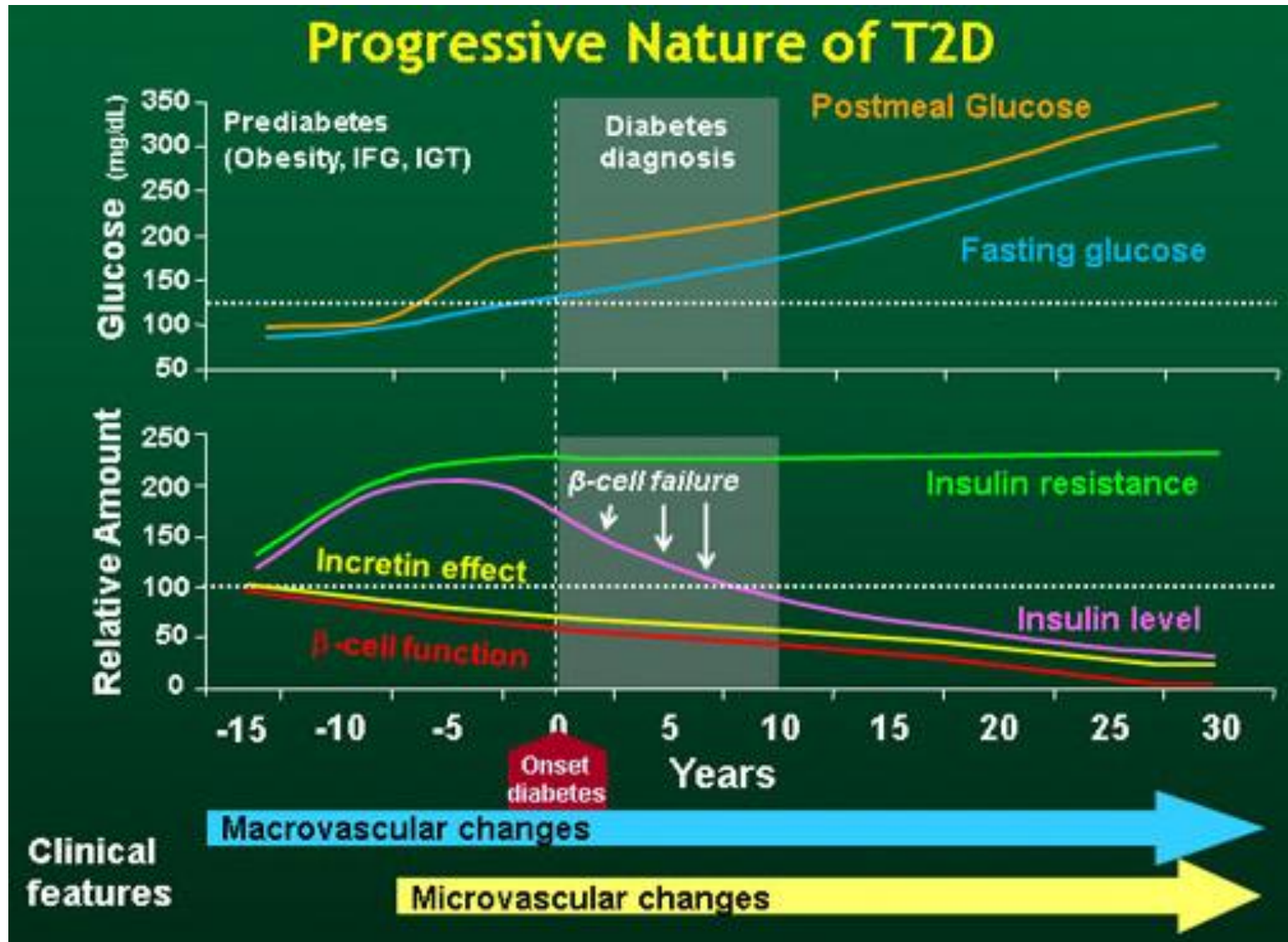
↑ Productiei hepatice de glucoza
↓ Captarii periferice a glucozei
↑ Insulinorezistentei
↑ Aportului de alimente



"11"teribil



ISTORIA NATURALA A DZ TIP 2



DZ TIP 1 vs. DZ TIP 2

CARACTERISTICA	DZ TIP 1	D TIP 2
Tipul debutului	Brusc	Insidios
Varsta la debut	Frecvent < 30 ani (dar poate sa apara la orice varsta)	Frecvent > 30 ani (dar poate sa apara la orice varsta)
Prevalenta	5-10%	90%
Status ponderal	Denutritie/Normopondere	Suprapondere/Obezitate
Secretie endogena de insulina	Absenta/foarte scazuta	Normala/scazuta
Modalitate de diagnosticare	Simptome acute de hiperglicemie cu cresterea marcata a glicemiei	Semne de hiperglicemie usoare/absente Frecvent diagnosticat in statdiul de complicatii cronice
Cetoacidoza	Frecventa	Rara Poate sa apara coma hiperglicemica hiperosmolara
Tratament	Insulina (insulinodependent)	Optimizarea stilului de viata Antidiabetice neinsulinice Insulina (insulinonecesitant)

Agenda

- Repere istorice in diabet
- Homeostazia glucozei Biosinteza, secreția și rolul insulinei
- Definirea și clasificarea diabetului și prediabetului
- Patogenia diabetului
- **Epidemiologia diabetului**
- Diagnosticul diabetului și prediabetului
- Managementul diabetului și prediabetului

Diabetul la nivel mondial...

i / 12

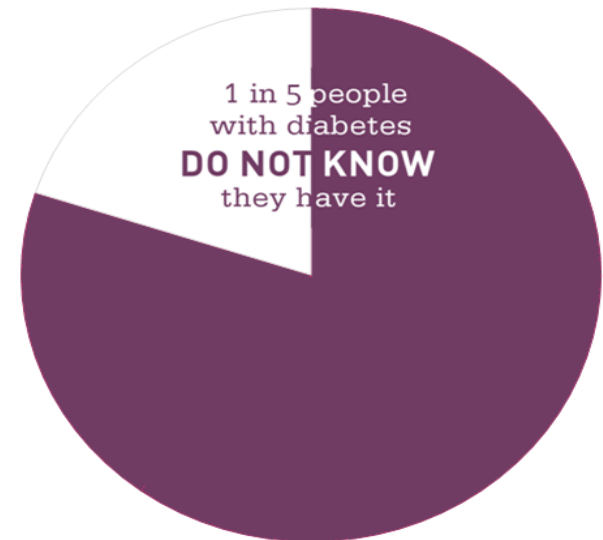
people with
DIABETES



Diabetul in Romania - PREDATORR 2013 ...

i / 9

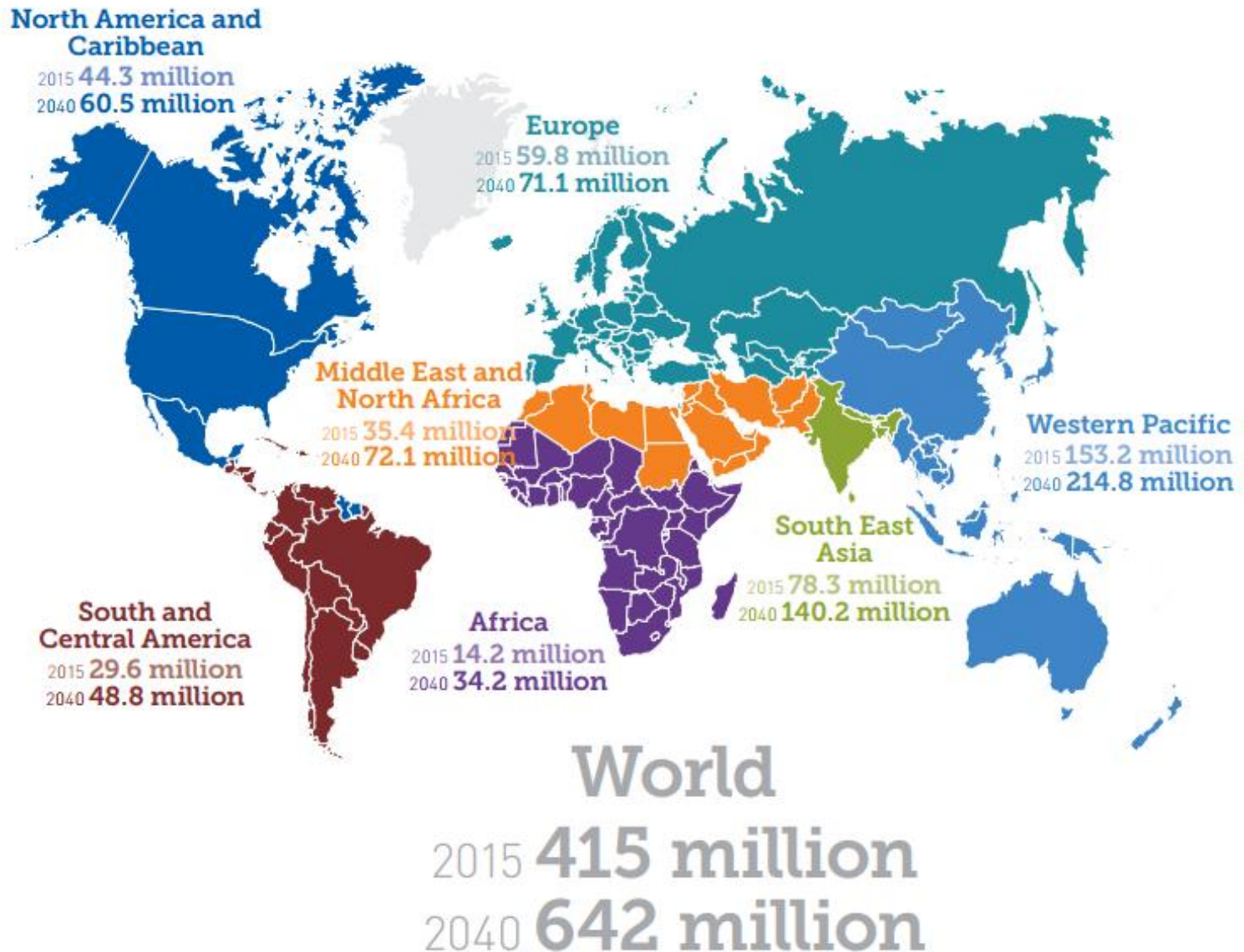
people with
DIABETES





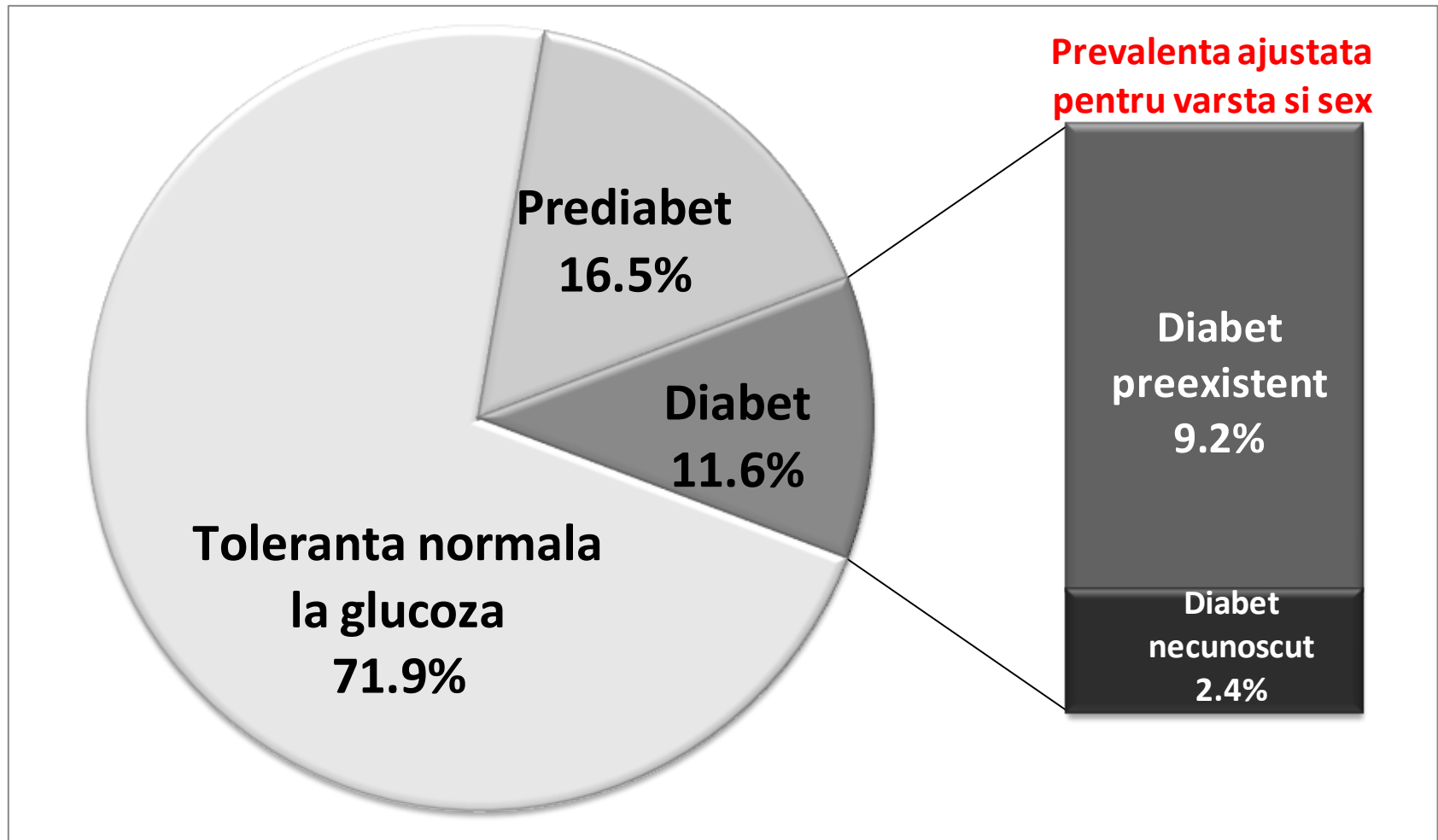
Every **6 seconds** a
person dies from
diabetes (**5.0 million
deaths**)

PREVALENTA MONDIALA A DIABETULUI



Diabetul este o problemă uriașă și cu prevalența în creștere!

ROMANIA Studiul PREDATORR 2013/ 2014



Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, Catrinoiu D. et al. Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in the Adult Romanian Population: PREDATORR Study. J Diabetes. 2015. doi: 10.1111/1753-0407.12297. [Epub ahead of print]

Agenda

- Repere istorice in diabet
- Homeostazia glucozei Biosinteza, secreția și rolul insulinei
- Definirea și clasificarea diabetului și prediabetului
- Patogenia diabetului
- Epidemiologia diabetului
- **Diagnosticul diabetului și prediabetului**
- Managementul diabetului și prediabetului

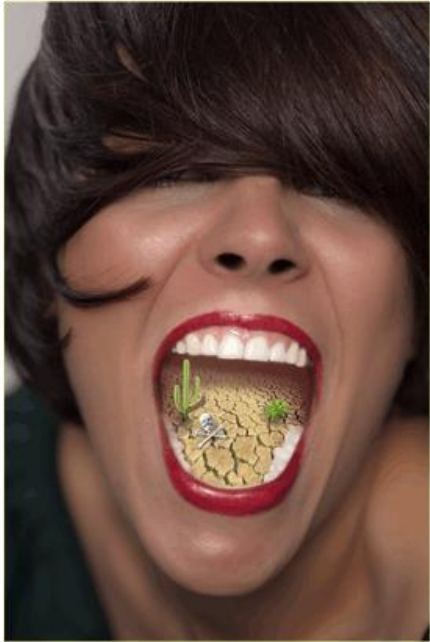
DIAGNOSTICUL DIABETULUI

SEMNE SI SIMPTOME DE HIPERGLICEMIE

- **Polidipsie** (sete, senzatie de uscaciune a mucoasei bucale) – hiperosmolaritatea indusa de hiperglicemie determina deshidratare intracelulara dar si stimularea osmoreceptorilor de la nivelul sinusului carotidian si ulterior a centrului hipotalamic al setei cu declansarea senzatiei de sete
- **Poliuria** - diureza osmotica indusa de glicozurie
- **Scadere ponderala** – indusa de insulinopenia absoluta sau relativa care determina scaderea captarii si utilizarii periferice a glucozei, glicozurie – pierdere de calorii prin urina, lipoliza
- **Polifagie**
- Tulburari de vedere
- Astenie fizica
- Infectii recurente
- Precoma/coma in cazuri severe
- **30-50% dintre pacienții cu DZ tip 2 pot fi total asimptomatici sau au deja semne de complicații cronice – implica necesitatea screeningului**

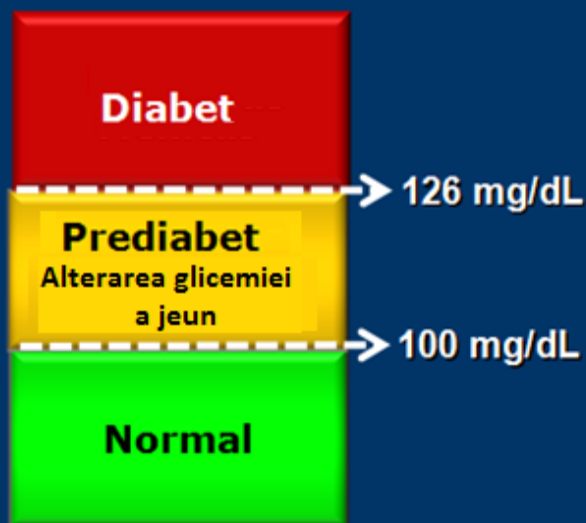
DIAGNOSTICUL DIABETULUI

SEMNE SI SIMPTOME DE HIPERGLICEMIE

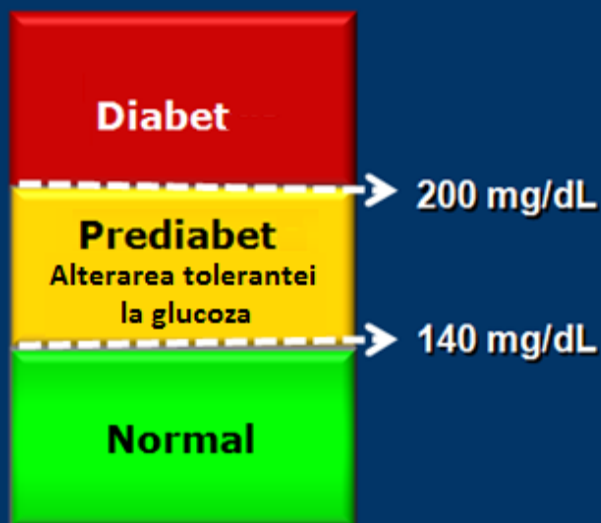


CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU DIABET SI PREDIABET

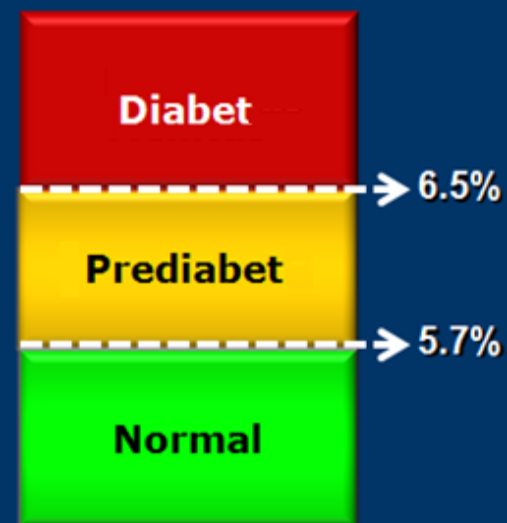
Glicemie plasmatica a jeun



Glicemie plasmatica la 2 ore pe TTGO



HbA1c



In absenta simptomelor de hiperglicemie orice valoare patologica trebuie confirmata prin repetare intr-o alta zi

Diagnosticul de diabet se poate pune pe glicemie in orice moment al zilei > 200 mg/dl in prezenta semnelor si simpotomelor de hiperglicemie

HbA1c $\geq 6.5\%$

OR

Glicemie plasmatică a jeun ≥ 126 mg/dl

Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric pentru cel puțin 8 ore

OR

Glicemie plasmatică la 2 ore pe TTGO ≥ 200 mg/dl

TTGO se efectuează cu 75 g glucoză anhidră dizolvată în apă

OR

Glicemie plasmatică în orice moment al zilei ≥ 200 mg/dl în prezența simptomelor de hiperglicemie

CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU DIABET

A! În absența simptomelor clare de hiperglicemie, rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată.

CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU PREDIABET

Alterarea glicemiei a jeun

Glicemie plasmatica a jeun = 100-125 mg/dl

Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric pentru cel puțin 8 ore

Alterarea tolerantei la glucoza

Glicemie plasmatica la 2 ore pe TTGO = 140-199 mg/dl

TTGO se efectueaza cu 75 g glucoza anhidra dizolvata in apa

OR

HbA1c ≥ 5.7-6.4%

A! În absența simptomelor clare de hiperglicemie, rezultatele **NU** trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată.

SCREENING-ul DIABETULUI SI PREDIABETULUI LA ADULTII ASIMPTOMATICI

- Testarea trebuie luată în considerare la adulți supraponderali sau obezi ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) care au unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:
 - Rudă de gradul I cu diabet
 - Rasă /etnie cu risc ridicat (de exemplu, afro-american, latin, american nativ, asiatic american)
 - Istoric de boala cardiovasculara
 - Hipertensiune arterială ($\geq 140 / 90 \text{ mmHg}$ sau pe terapie pentru hipertensiune)
 - Nivelul de colesterol HDL $< 35 \text{ mg / dL}$ și / sau un nivel de trigliceride $> 250 \text{ mg / dL}$
 - Femeile cu sindrom de ovar polichistic
 - Sedentarismul
 - Alte afecțiuni clinice asociate cu rezistența la insulină (ex. obezitate severă, acantosis nigricans)
 - Pacienții cu prediabet ($\text{A1C} = 5.7\text{-}6.4\%$, alterarea glicemiei a jeun sau alterarea toleranței la glucoza) trebuie testați anual.
 - Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestational sau care au nascut fete cu greutatea la nastere $> 4000\text{g}$.
- Pentru toți pacienții, în special cei cu suprapondere/obezitate, testarea trebuie să înceapă la vârsta de 45 de ani.
- Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la intervale de minimum 3 ani, luând în considerare testarea mai frecventă în funcție de rezultatele inițiale și de starea riscului.

DEPISTAREA SI DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT GESTATIONAL (DZG)

- Screeningul **DZG** se recomanda in saptamanile **24–28 de sarcina** la femeile însărcinate **necunoscute anterior cu diabet**
- Se recomanda evaluarea femeilor **diagnosticate cu DZG**, pentru **diabet persistent la 6-12 săptămâni postpartum**, utilizând **TTGO** si **criterii de diagnosticare pentru populatia generala**
- Femeile cu **antecedente de DZG** ar trebui să facă o examinare **pe tot parcursul vieții** pentru **dezvoltarea diabetului sau prediabetului** cel puțin o dată la **3 ani**
- Se recomanda **screeningul DZ tip 2** nedagnosticat, la **prima vizită prenatală** la femeile cu factori de risc, utilizând **criterii de diagnosticare pentru populatia generala**

DIAGNOSTICUL DIABETULUI GESTATIONAL

Efectuați un **TTGO** cu **75 g glucoza** anhidra dizolvată în apă, cu măsurarea **glucozei** plasmatică a jeun și la **1 și 2 h**, în perioada **24–28 săptămâni de sarcină**, la femeile care **nu au fost diagnosticate anterior cu diabet**

TTGO trebuie efectuat dimineața, după un repaus alimentar de cel puțin 8 ore.

Diagnosticul de diabet gestational se face atunci când oricare dintre următoarele valori plasmatică ale glicemiei sunt mai mari sau egale cu:

Glicemie a jeun: **92 mg/dL**

Glicemie la **1 h** în cursul TTGO: **180 mg/dL**

Glicemie la **2 h** în cursul TTGO: **153 mg/dL**

Diabetul diagnosticat înainte de a 24-a săptămână sau după 28 de săptămână de sarcină nu este diabet gestațional!!!

Trendul glicemic mai util decat o glicemie izolata

Imagine de ansamblu a variatiilor glicemice

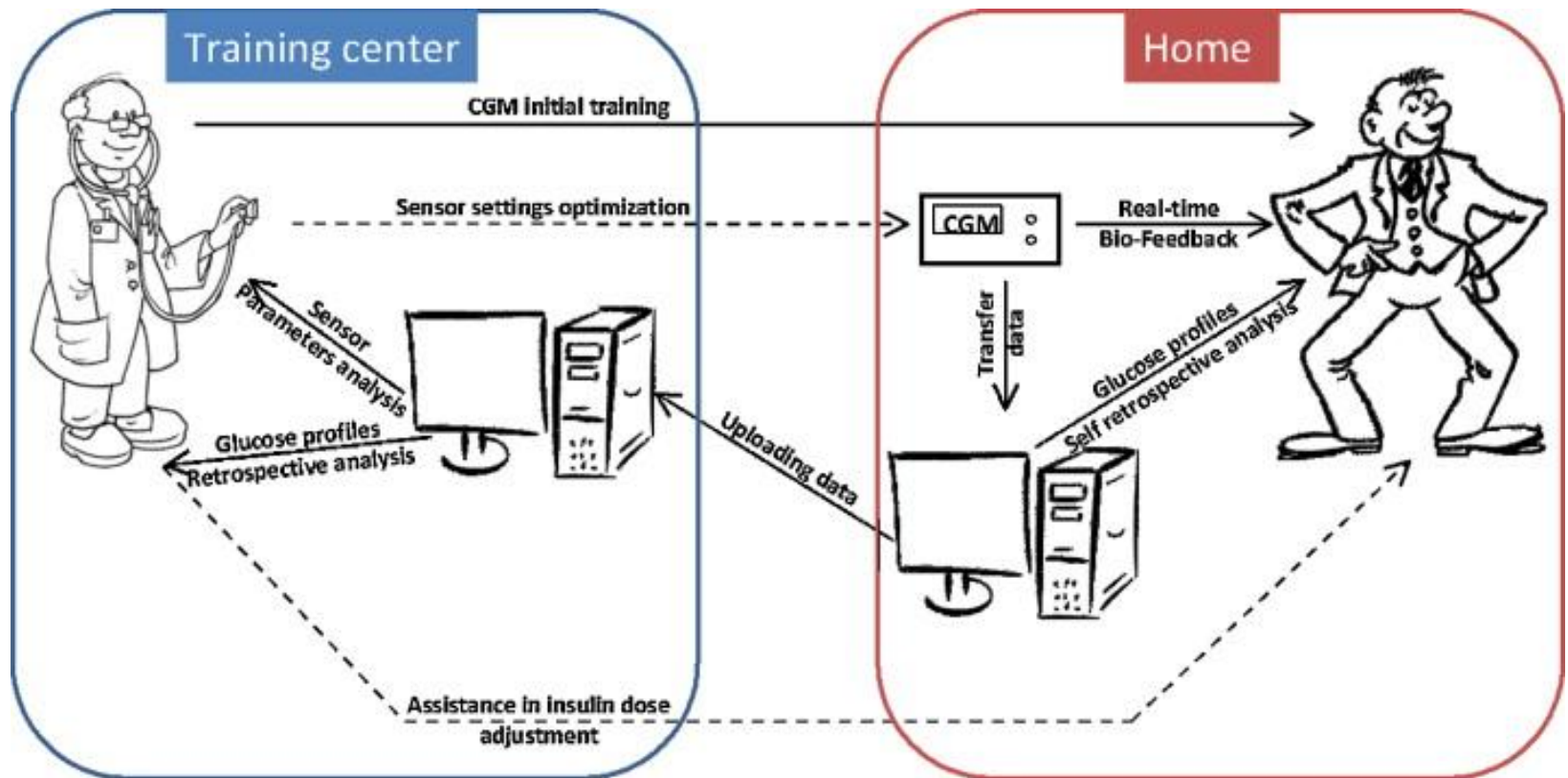


Nici un indiciu asupra controlului glicemic



SISTEMUL DE MONITORIZARE CONTINUĂ A GLICEMIEI (CGMS)

CGMS implica **determinarea glicemiilor la interval de 5 minute** si **afisarea acestora pe dispozitive de tip iPhone sau PC**, oferind posibilitatea **identificarii hipoglicemiilor/hiperglicemiilor asimptomatice** si a **variabilitatii glicemice diurne si nocturne**.



TIPURI DE CGMS

- iPro2 (Medtronic)



- SEVEN PLUS (Dex Com)



- Guardian Real-Time System (Medtronic)



- MiniMed Paradigm Revel System (Medtronic)

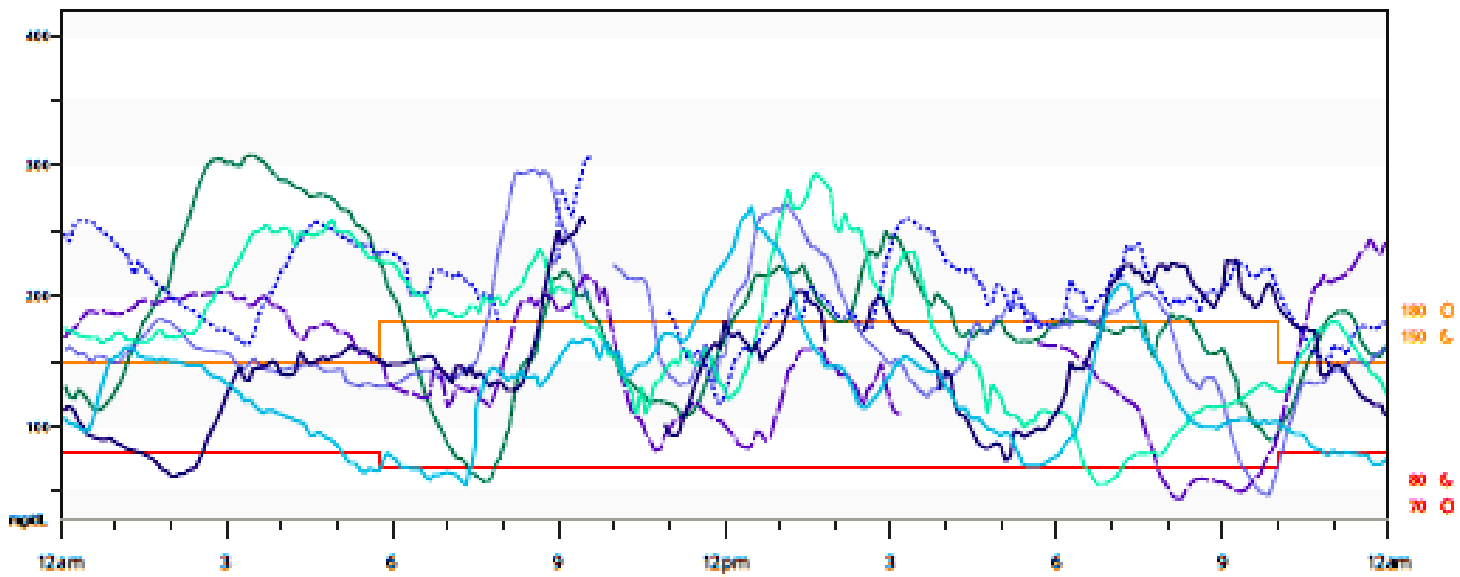


- MiniMed CGMS Gold (Medtronic)

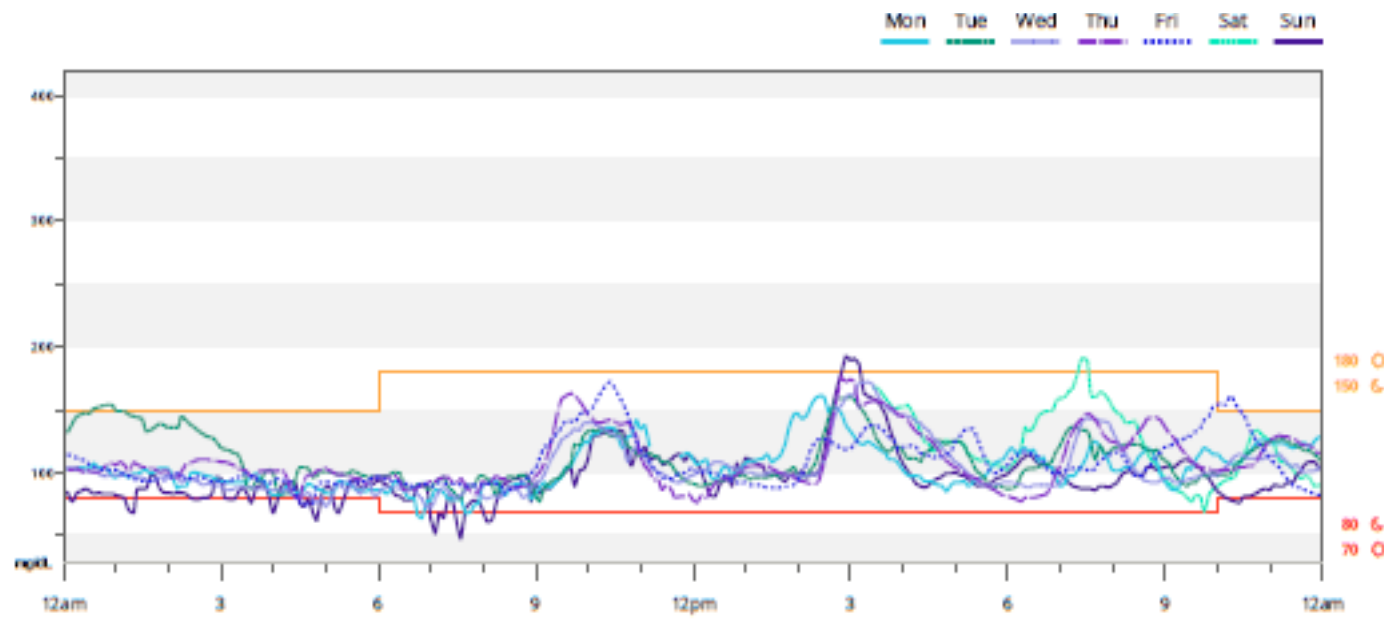


Mon Tue Wed Thu Fri Sat Sun

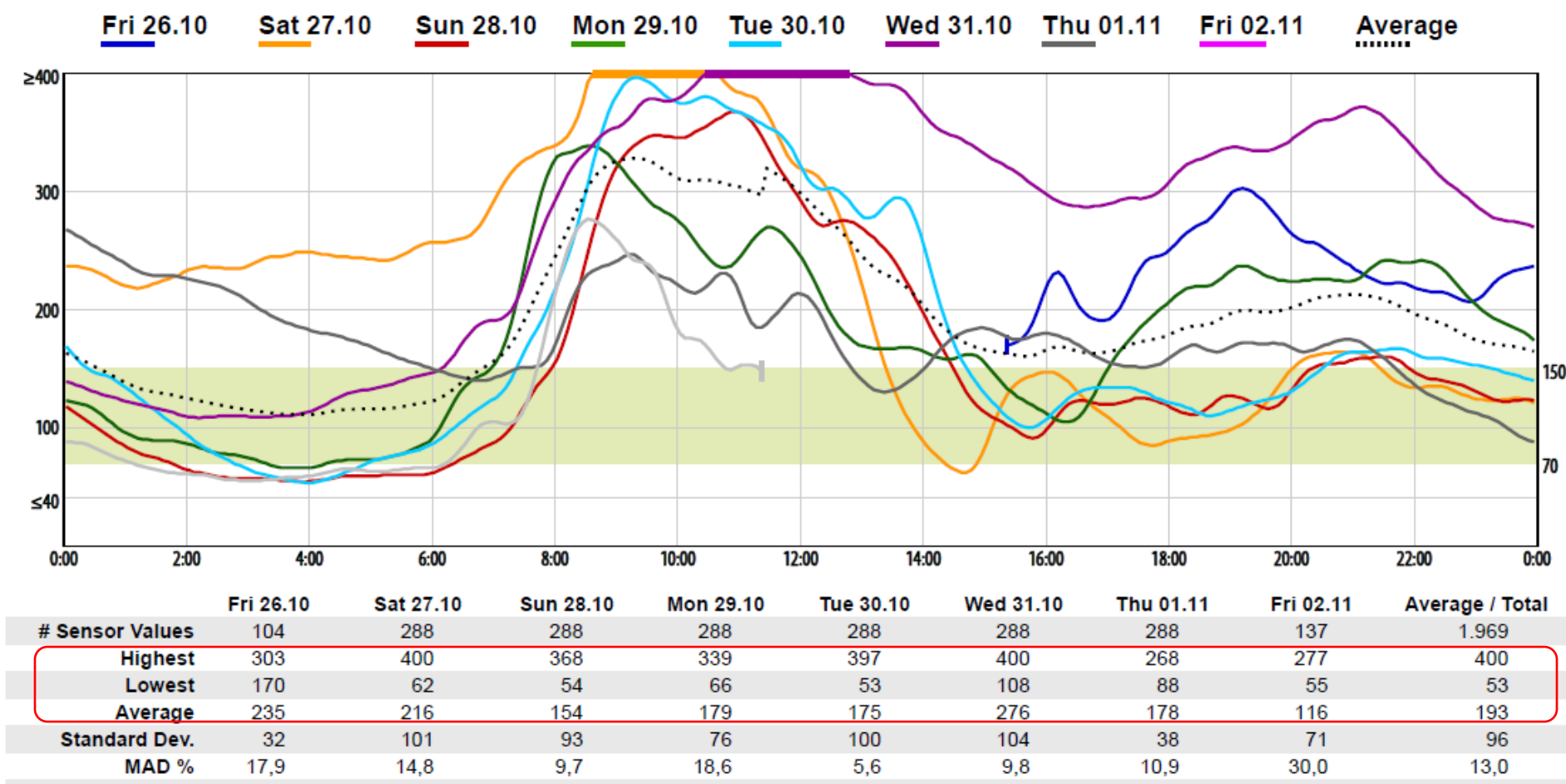
- **Caz 1**
- **HbA1c 6,3%**
- Variabilitate glicemica mare, de aceea media glicemica si HbA1c nu evalueaza coorect controlul glicemic



- **Caz 2**
- **HbA1c 6,3%**
- Variabilitate (oscilatii) glicemica redusa, valori glicemice reproductibile de la o zi la alta.
- In acest caz media glicemica si HbA1c evalueaza coorect controlul glicemic



Sensor Data (mg/dL) A thicker flat sensor trace at 40 or 400 mg/dL indicates CGM values can be outside these limits.



Variabilitate glicemică mare la un pacient cu DZ tip 1, cu frecvente hipoglicemii nocturne asimptomatice și HbA1c 7,8% (înregistrare a sistemului de monitorizare glicemică continuă din colecția Clinicii de Diabet – Spitalul Clinic Județen de Urgență Craiova)