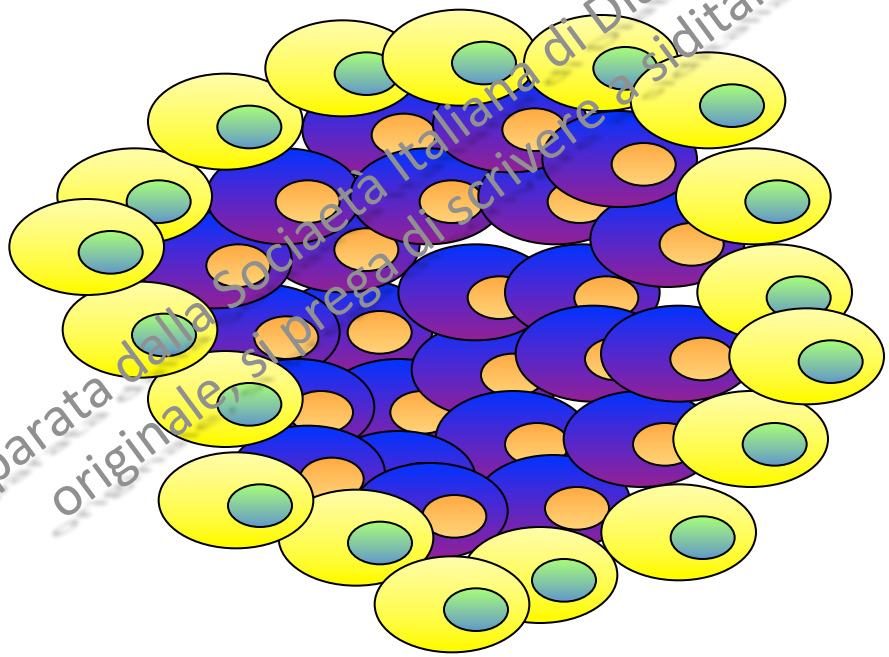
Diabete tipo 1: definizione

→ Distruzione β-cellulare con insulino-deficienza variabile fino a difetto assoluto di secrezione insulinica

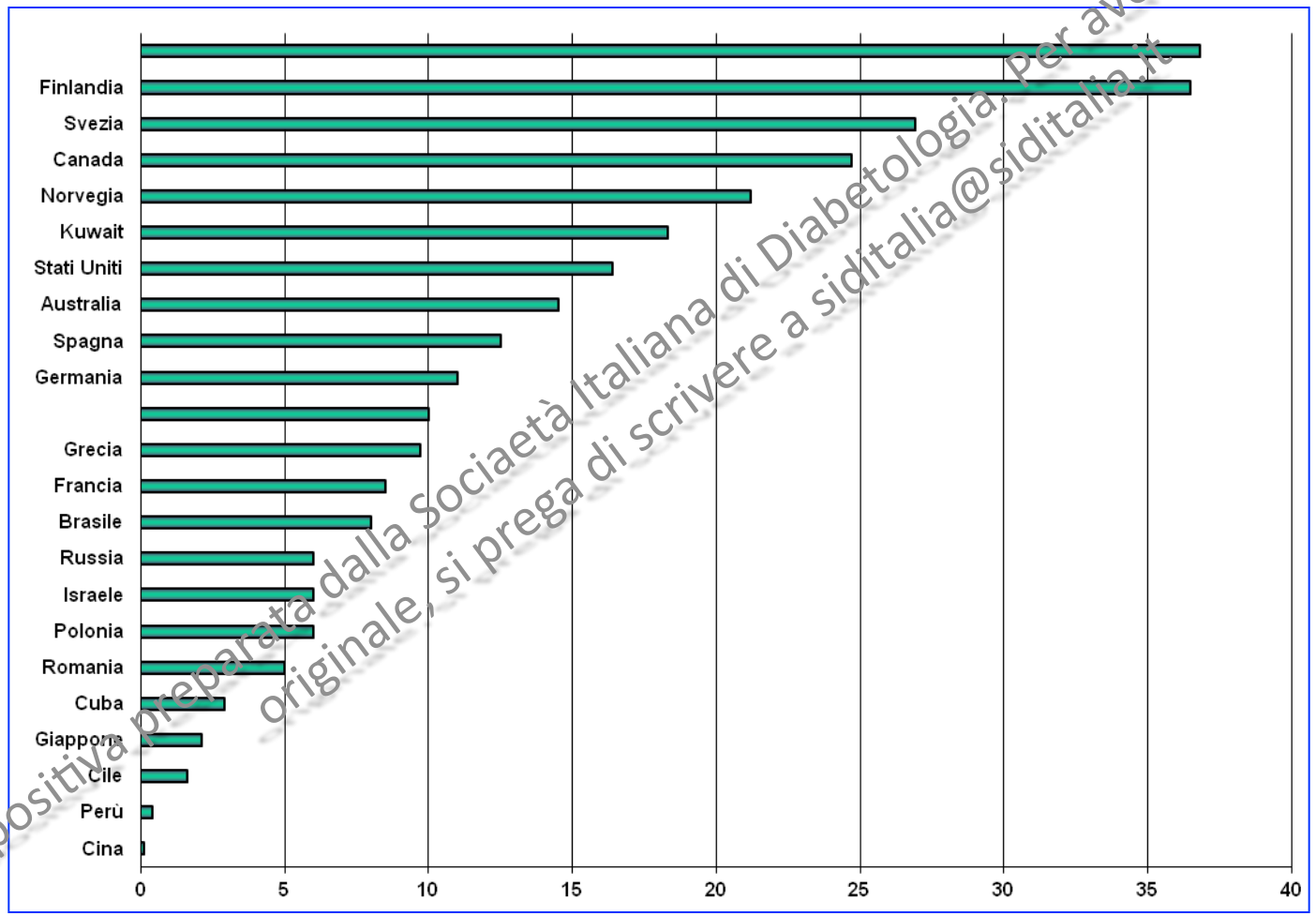


β-cellule

non β-cellule

Epidemiologia

Incidenza nel mondo (0-14 anni) - WHO DIAMOND Project



per 100.000 abitanti

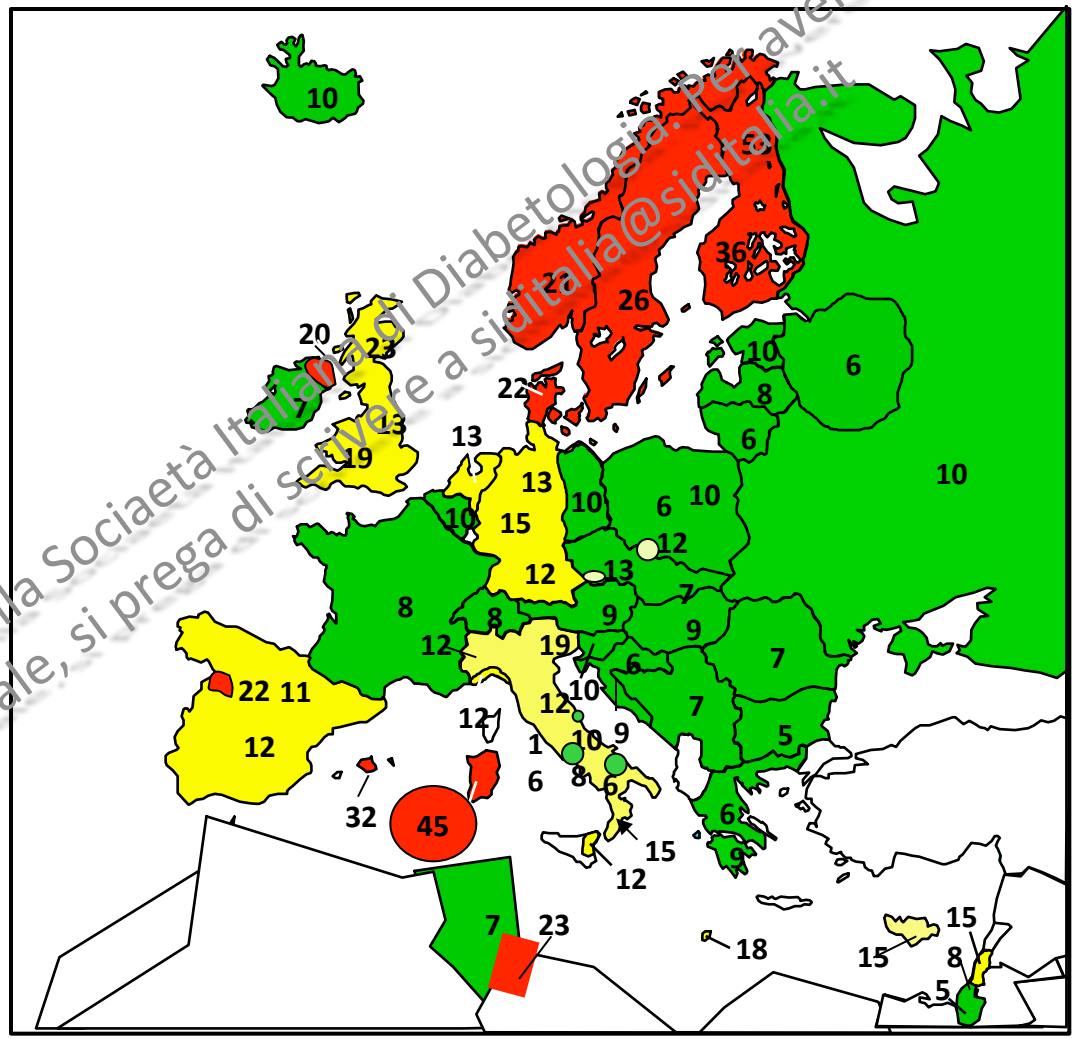
Karvonen M et al. Diabetes Care 2000; 23:1516-1526

Epidemiologia

Incidenza in Europa e in alcuni paesi del Mediterraneo (0-14 anni)

per 100.000 abitanti

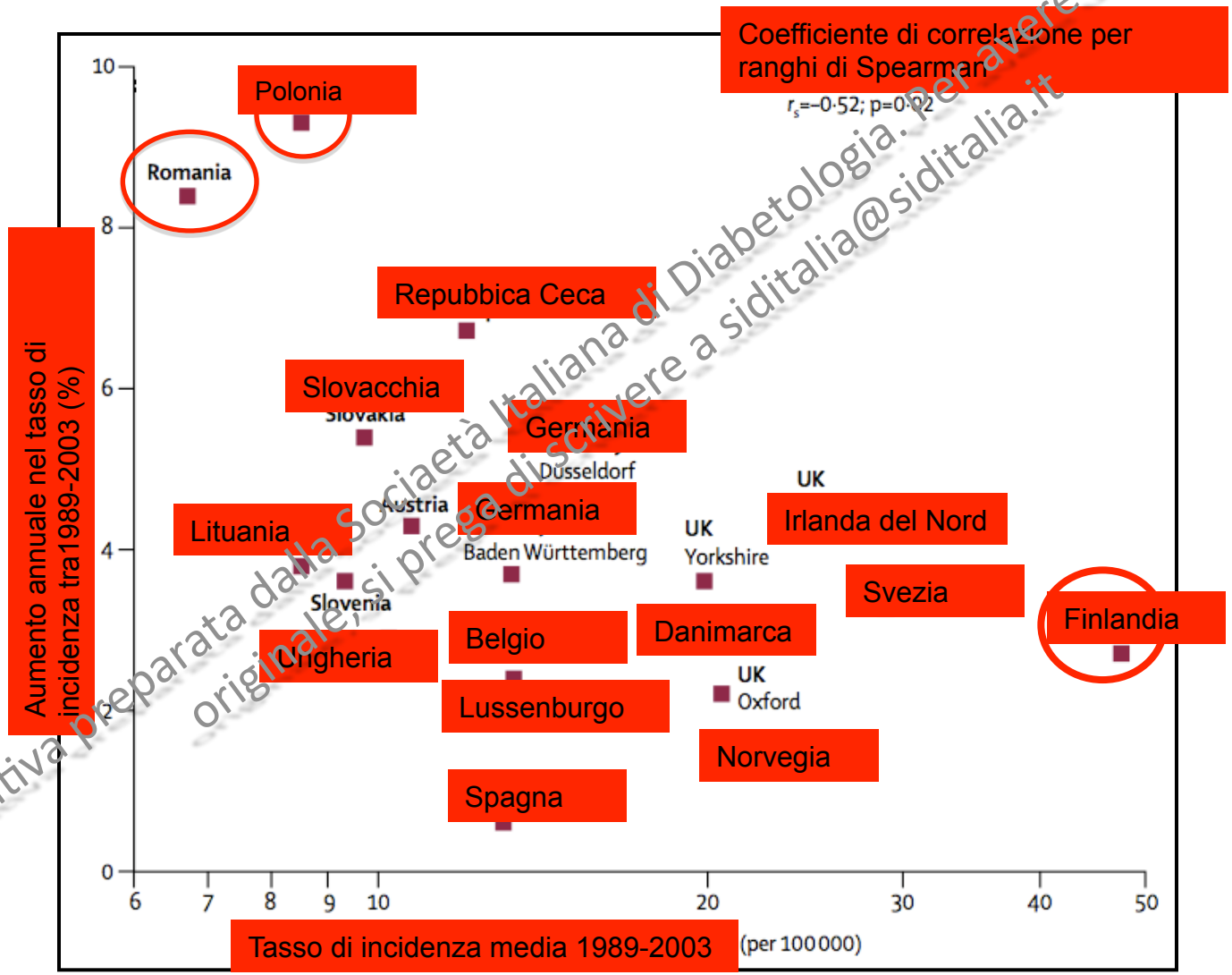
- Alto rischio
- Moderato rischio
- Basso rischio



Adattato da Patterson CC et al Lancet 2009; Patterson CC et al Diabetoogia 2012 ***EURODIAB***

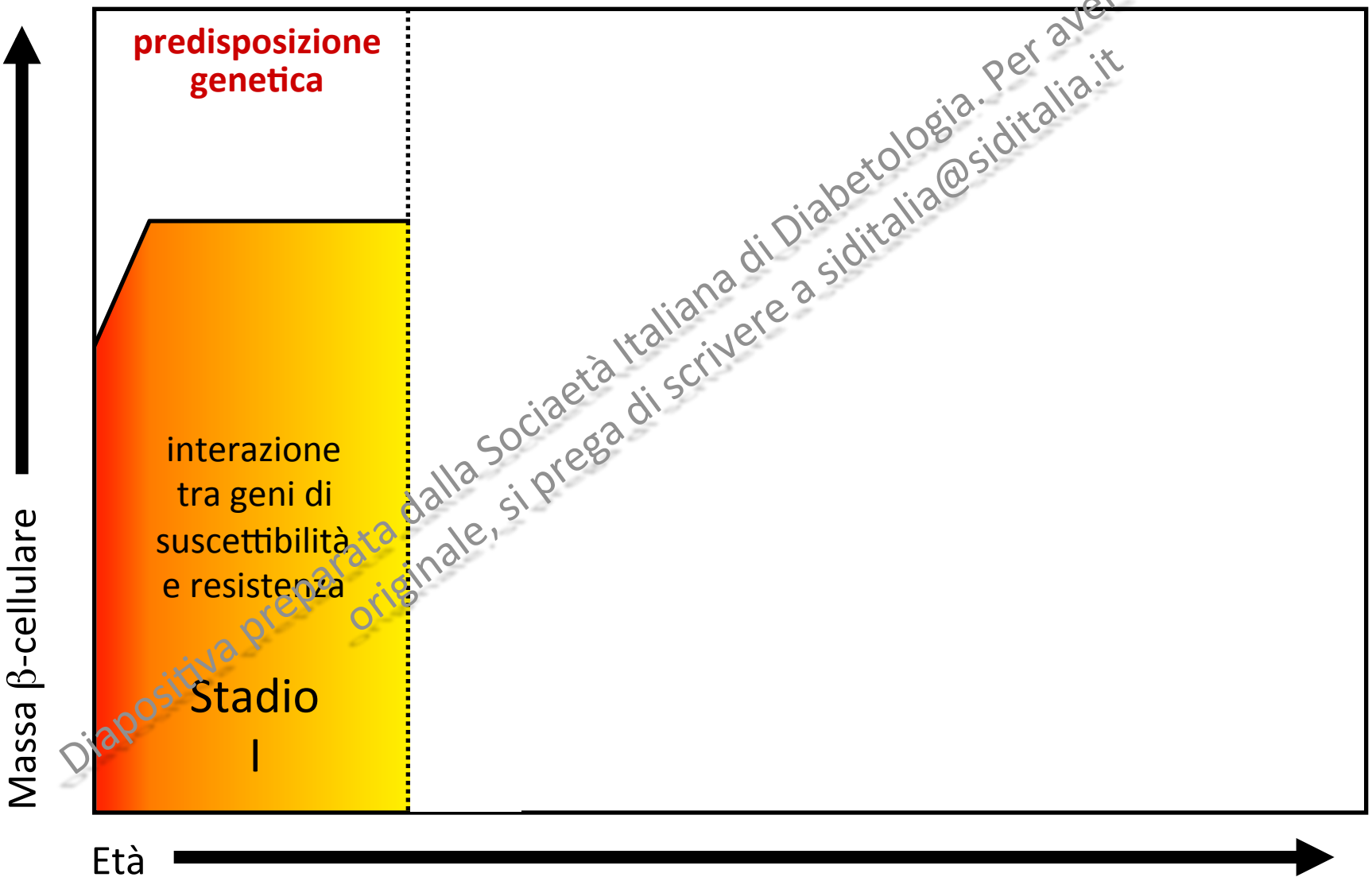
Epidemiologia

Associazione inversa tra incidenza media e aumento annuo di incidenza



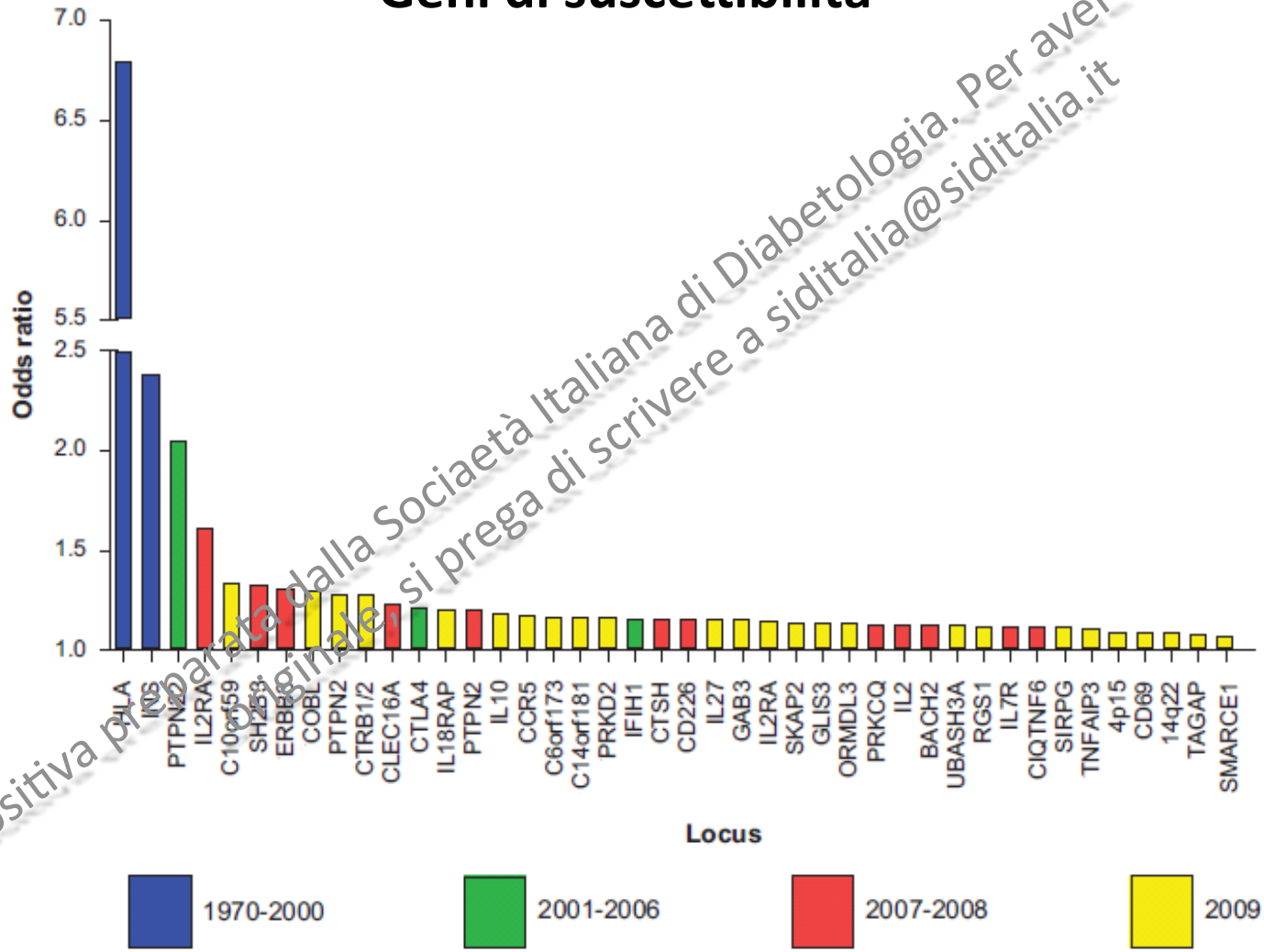
Patterson CC et al. Lancet 2009; 373:2027-2033

Storia naturale



Predisposizione genetica

Geni di suscettibilità



Pociot F et al. Diabetes 2010; 59:1561-1571

Predisposizione genetica

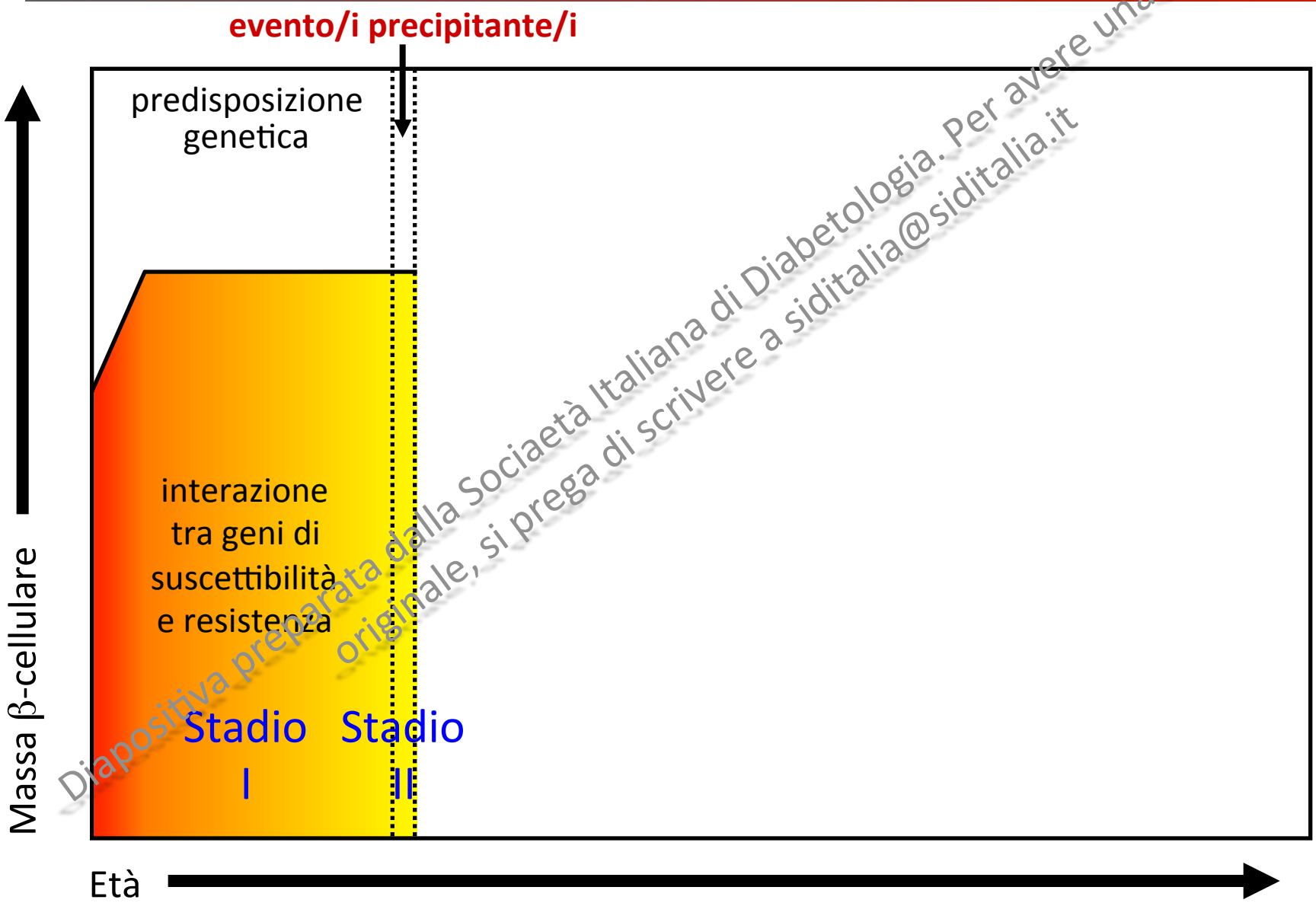
Distribuzione dei genotipi HLA-DRB1* e DQB1*

DRB1	DQB1	T1DM n=356		Controlli n=412		OR
		n	%	n	%	
3/4	0201/0302	88	25	5	1.2	27.0
4/4	0302	13	3.7	2	0.4	7.8
3/3	0201/0201	28	7.9	6	1.6	5.8
3/X*	non 0301,0602-3,0503	76	21	26	6.3	4.0
4/X	0302, non 0602-3	73	21	26	6.3	3.8
Altri genotipi		78	22	347	84	0.05

X diverso da 4-0302, 3 e 2-0602; X* diverso da 7,4-0302, 3 e 2-0602; p<0.01 per tutti i confronti

Buzzetti R et al. Diabetes Metab Res Rev. 2004; 20:137-143

Storia naturale



Fattori ambientali

Durante il periodo fetale

Esposizione a virus

Incompatibilità materno fetale

Alla nascita

Somministrazione precoce

di latte vaccino

- **Fattori dietetici**
- **Infezioni virali**
- **Tossine**
- **Fattori di rischio pre- e peri-natali**
- **Eventi stressanti**

Nell' infanzia

Alimenti ad elevato contenuto

di nitrosamine

Malattie infettive

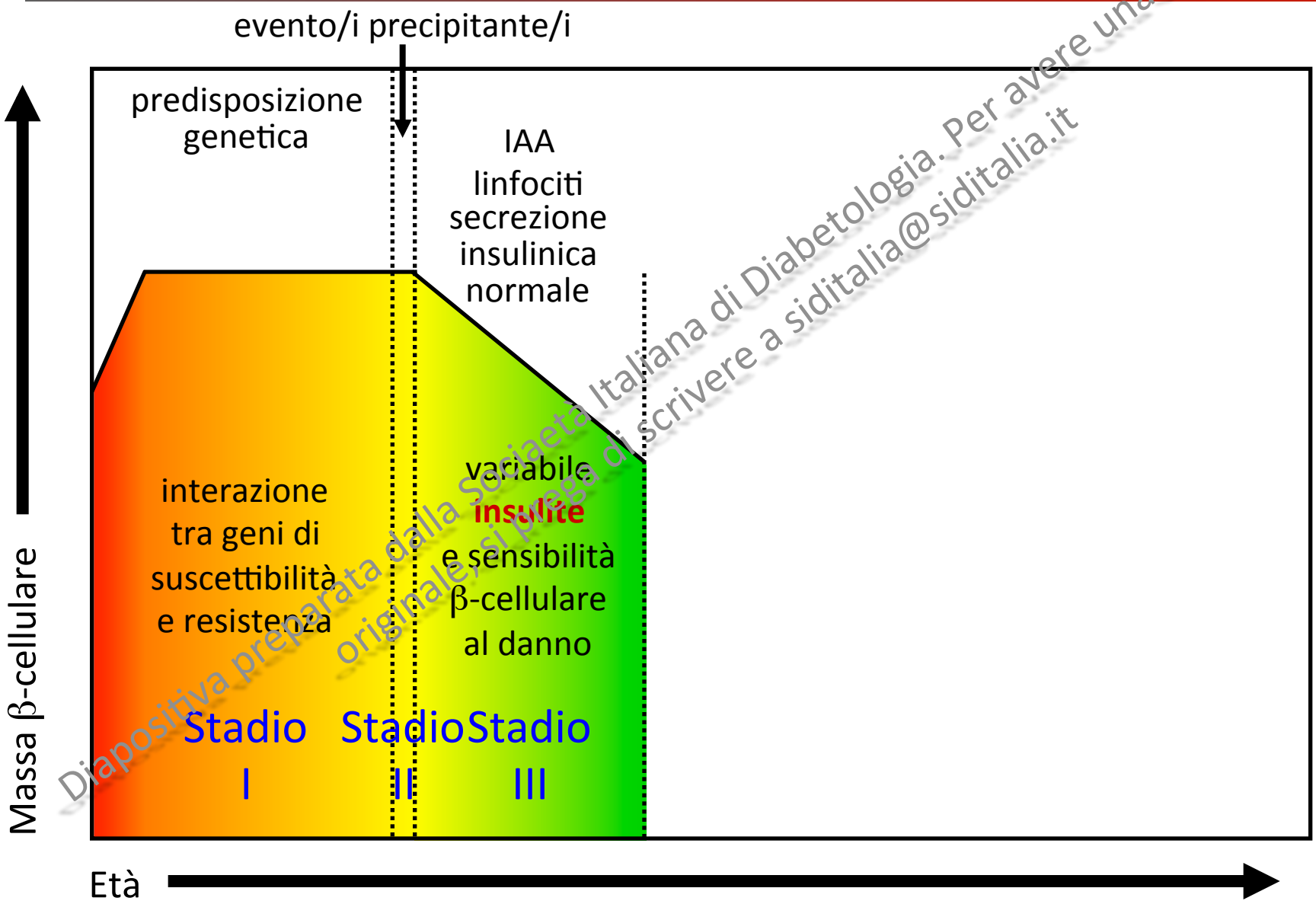
Vaccinazioni

Eventi stressanti

Nisticò L et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:E1483-1491

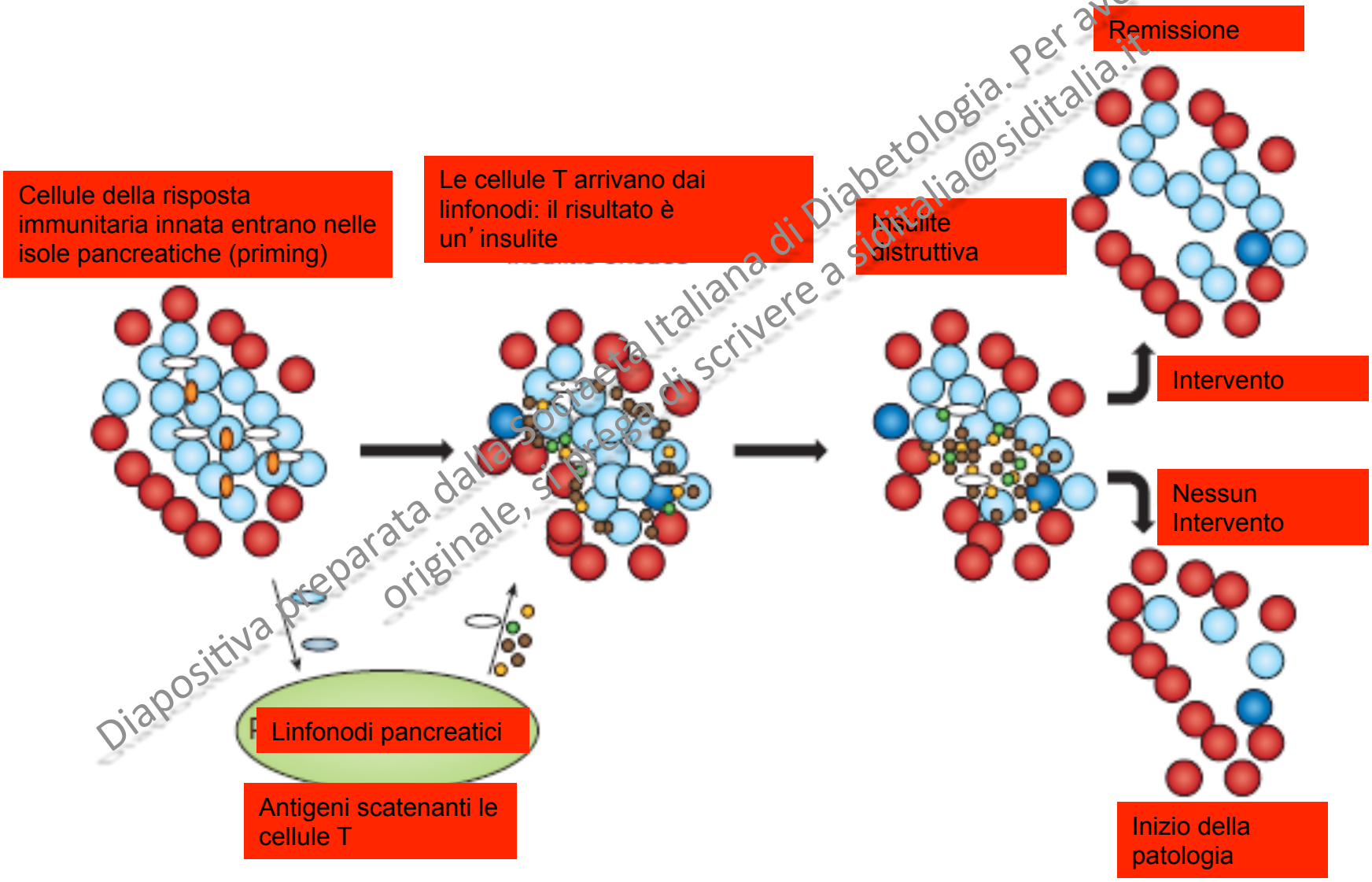
Beyan H at al. Curr Diab Rep. 2012; 12:456-462

Storia naturale

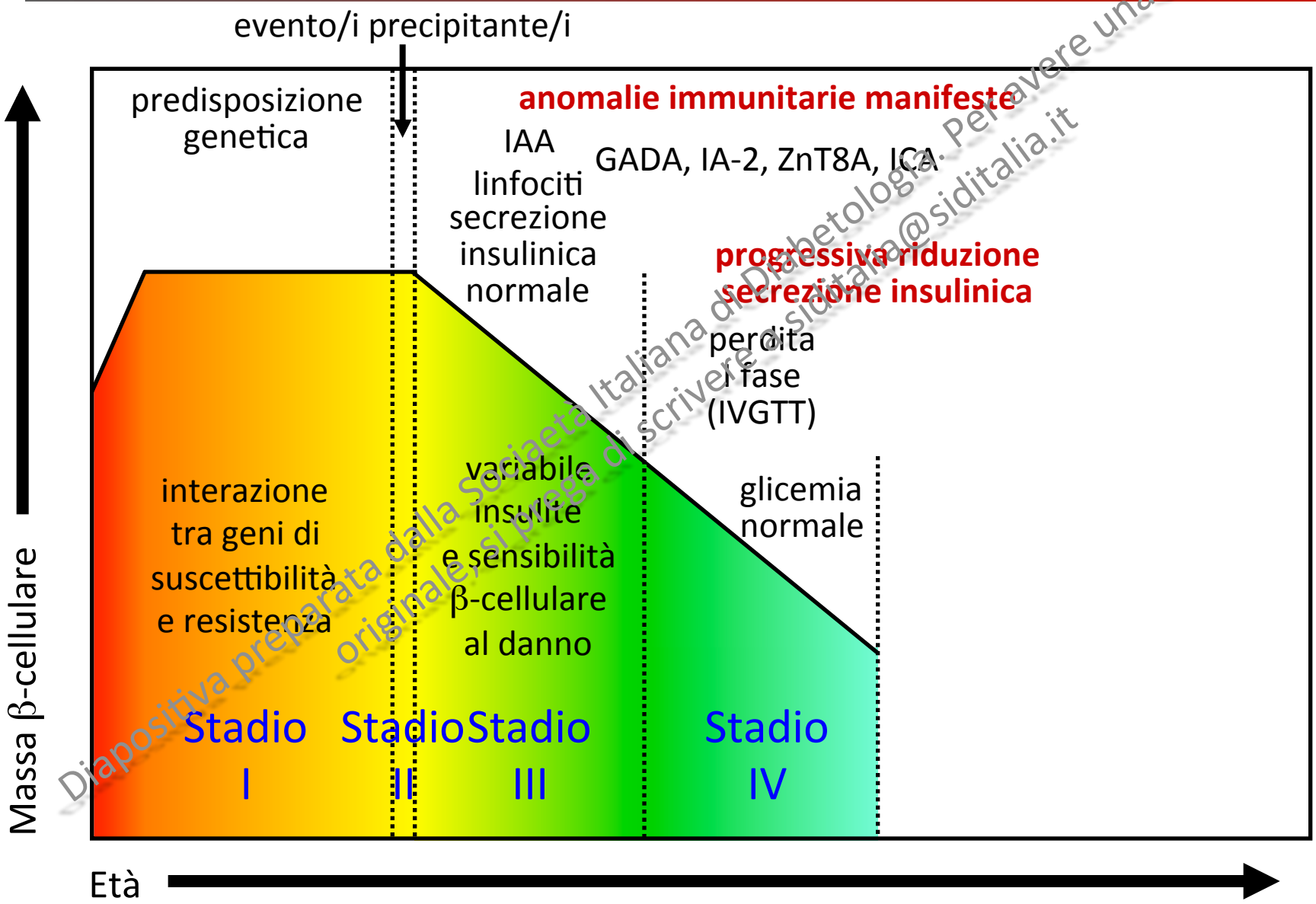


Insulite

Sequenza dei fenomeni immuno-mediati



Storia naturale

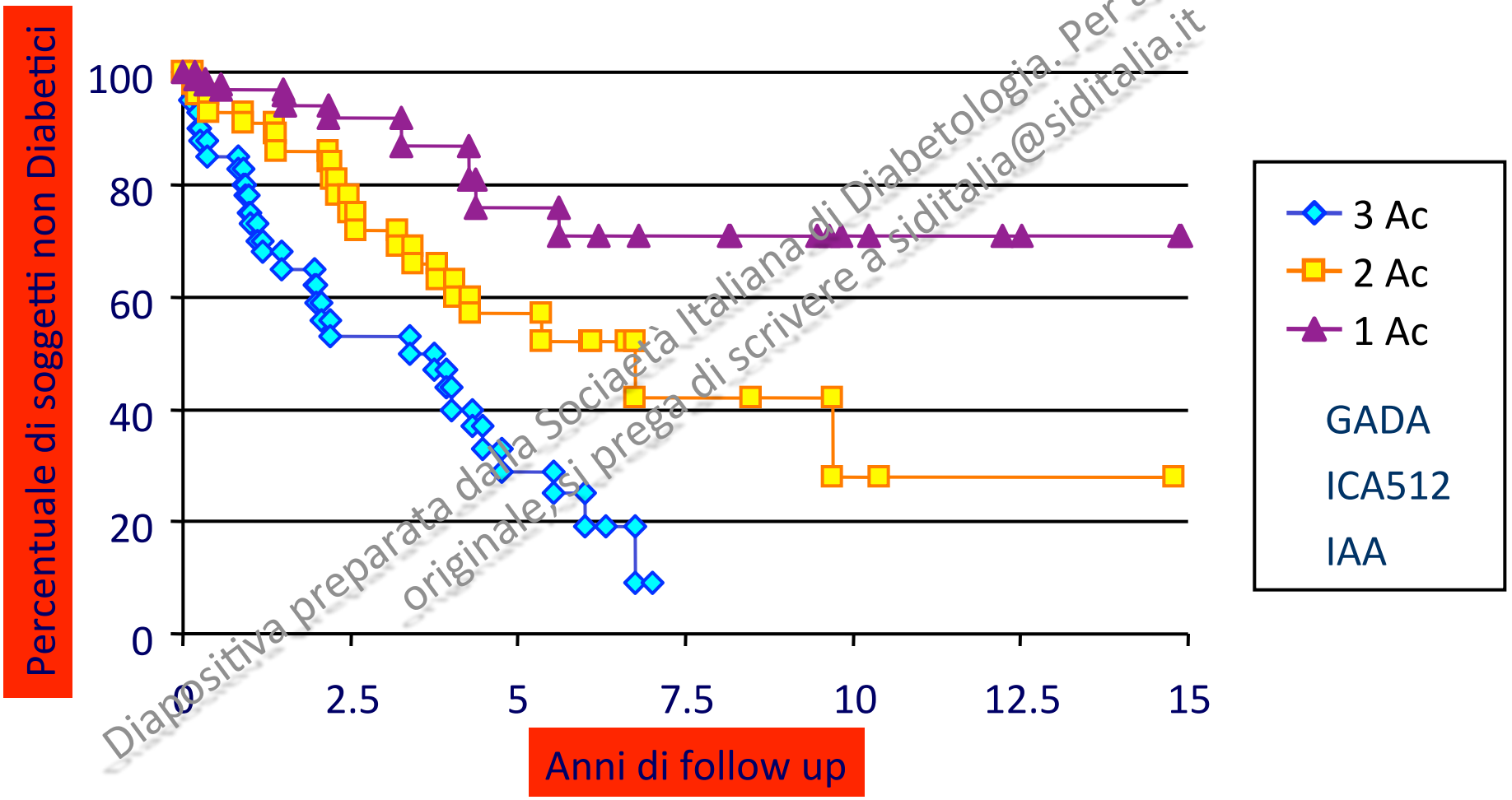


Auto-anticorpi tipici del diabete tipo 1

- Anticorpi anti-insulina (*IAA*)
- Anticorpi anti-tirosino-fosfatasi (*IA-2*)
- Anticorpi anti-isoforma 64K della decarbossilasi dell'acido glutammico (*GAD65*)
- Anticorpi anti-trasportatore 8 dello zinco (*Zn8*)
- Anticorpi anti-insula pancreatica(*ICA*)

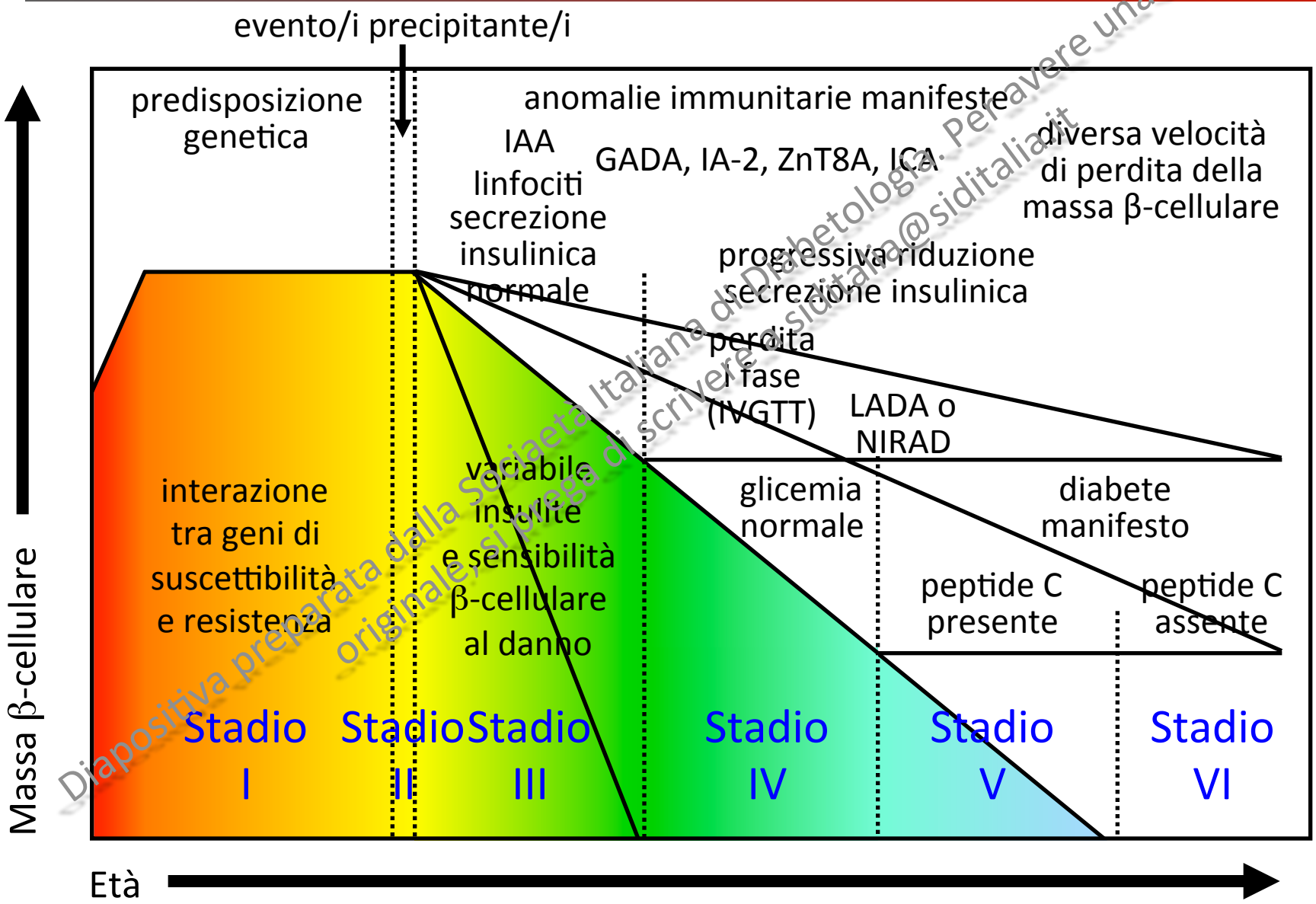
Auto-anticorpi

Positività auto-anticorpi e progressione verso il diabete di tipo 1

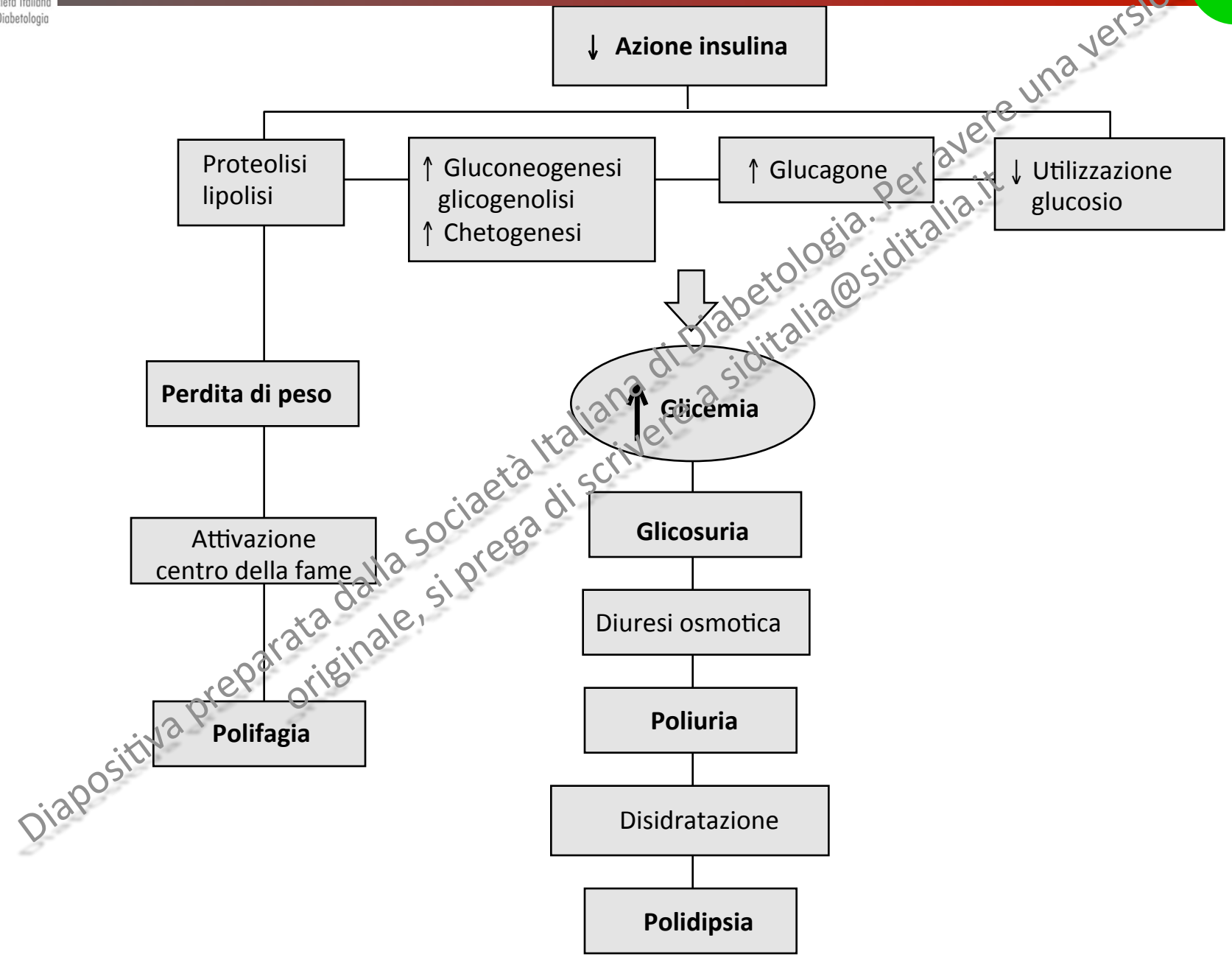


Verge CF et al. Diabetes, 1996; 45:926-933

Storia naturale



Fisiopatologia del diabete tipo 1



Diabete manifesto

Presentazione clinica in funzione dell'età

	Bambini	Adulti	Commento
Durata sintomi (sett)	3 - 4	7 - 8	Molto variabile
Sintomi tipici*	95%	96%	Raramente asintomatico
DKA alla diagnosi	15 - 67%	~25%	
Rispetto all'età: 0-4 anni 5-9 anni 10-14 anni 15-21 anni	 40 – 50% 15 – 10% 17 – 28% 12 – 15%		La frequenza della DKA alla diagnosi è inversamente correlato con l'incidenza nelle diverse aree geografiche

* Poliuria, nicturia, enuresi, polifagia, calo ponderale, letargia, astenia, dolore addominale.

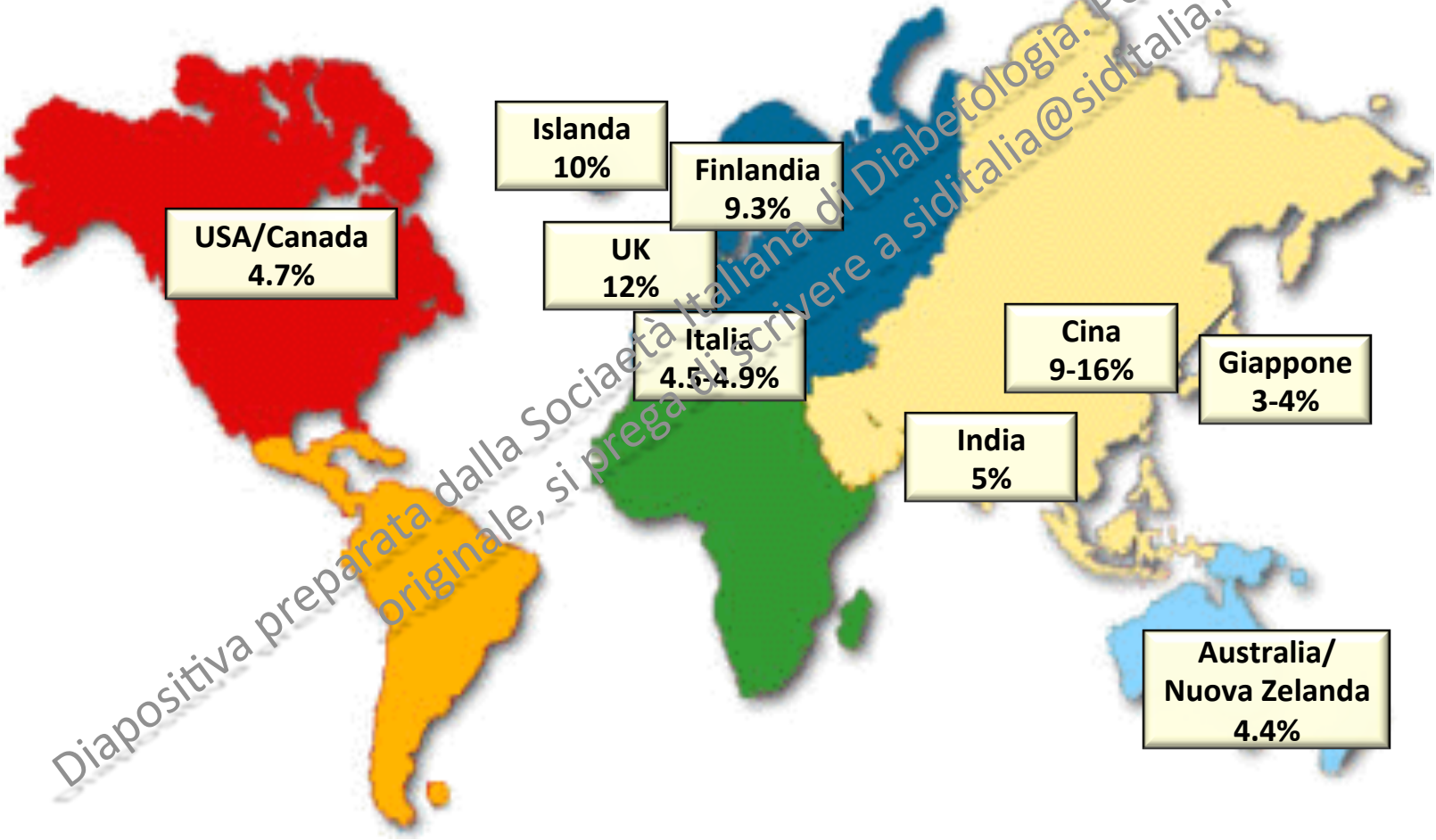
Diabete Autoimmune dell'adulto

LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

- ✓ Insorgenza in età adulta (≥30 anni)
- ✓ Presenza di almeno un anticorpo tipico del diabete tipo 1 (GADA, ICA, IA-2)
- ✓ "Non necessità" di trattamento insulinico per almeno 6 mesi dalla diagnosi.

Fourlanos S et al, Diabetologia, 2005; Rolandson O et al, Diabetologia,2010

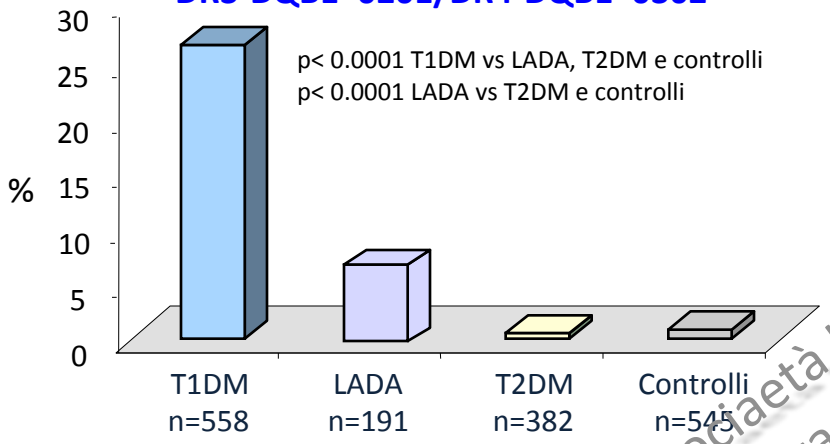
Prevalenza del LADA nel diabete tipo 2



LADA

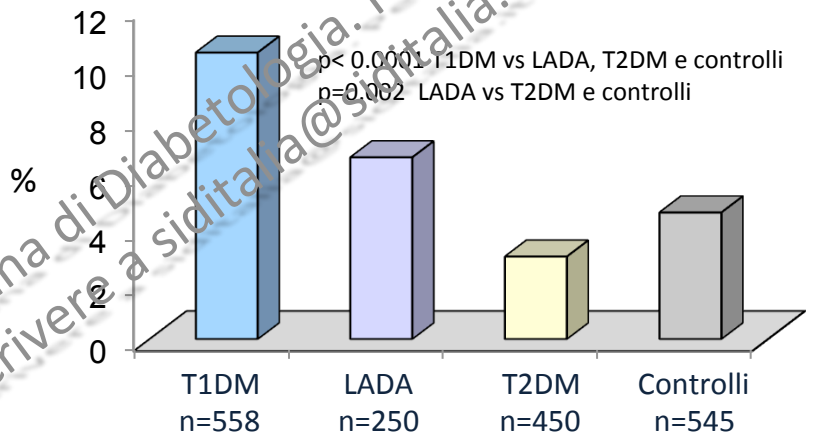
Suscettibilità genetica

Distribuzione del genotipo DR3-DQB1*0201/DR4-DQB1*0302



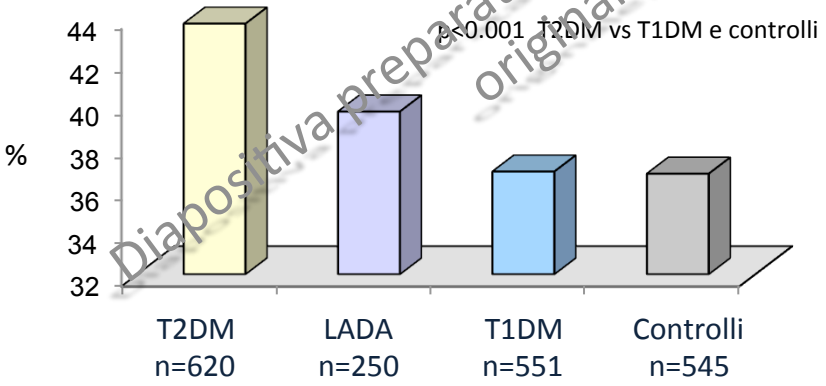
Buzzetti R et al. Diabetes Care 2007; NIRAD 1

Distribuzione dell'allele 1858T del gene PTPN22



Petrone A et al. Diabetes Care 2008; NIRAD 3

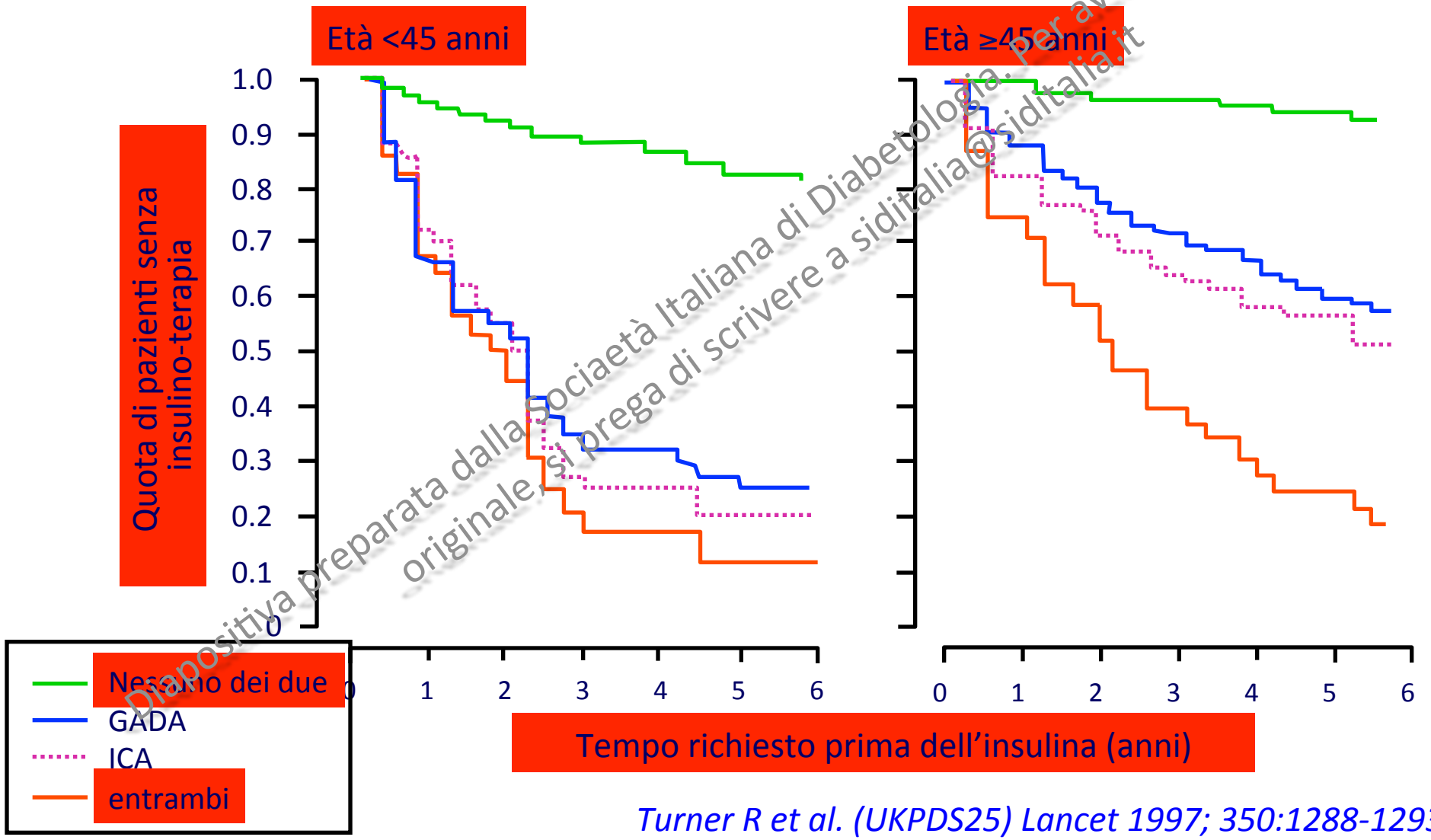
Distribuzione dell'allele T del rs12255372 del gene TCF7L2



Zampetti S et al Diabet Med 2010; NIRAD 5

LADA

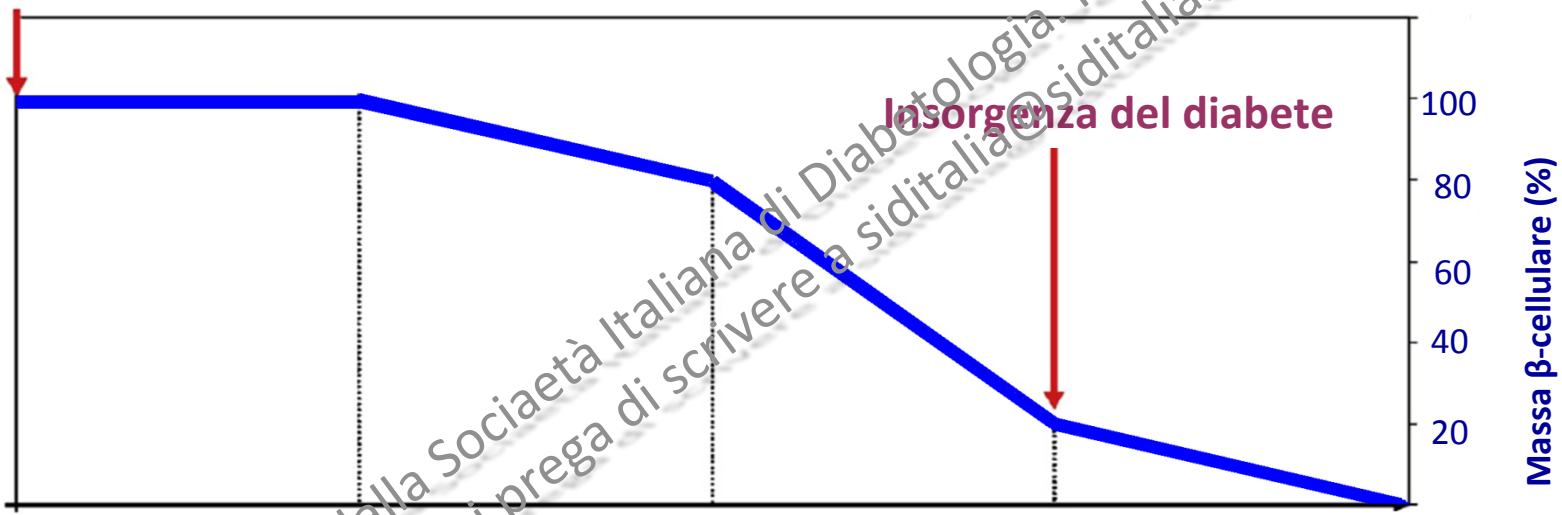
Auto-immunità e progressione verso l'insulino-dipendenza nel LADA



Turner R et al. (UKPDS25) Lancet 1997; 350:1288-1293

Terapia

Strategie per il mantenimento della massa β-cellulare

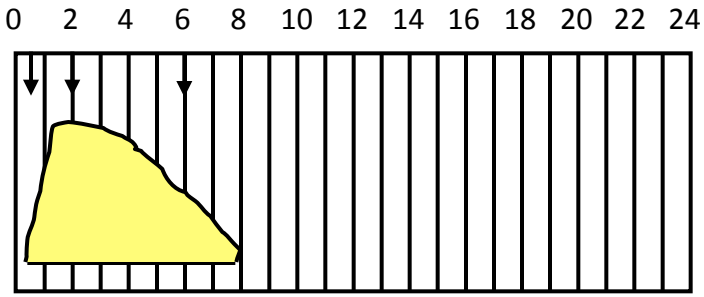


Reimann M et al. Pharmacology & Therapeutics 2009; 121:317–331

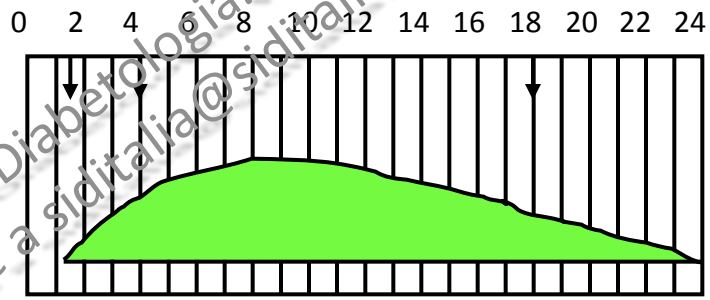
Terapia

Insuline umane

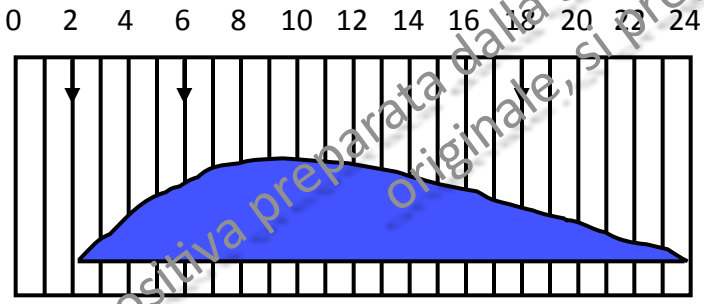
Pronta



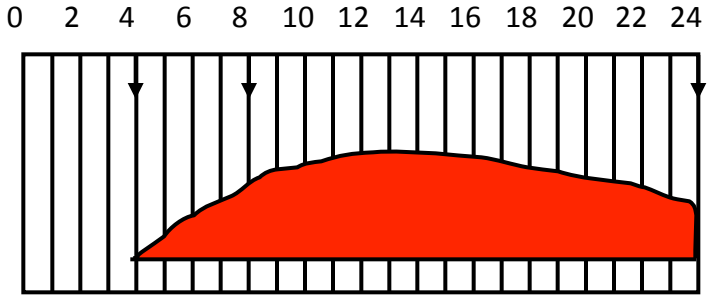
Intermedia



Lenta



Ultralenta



Terapia

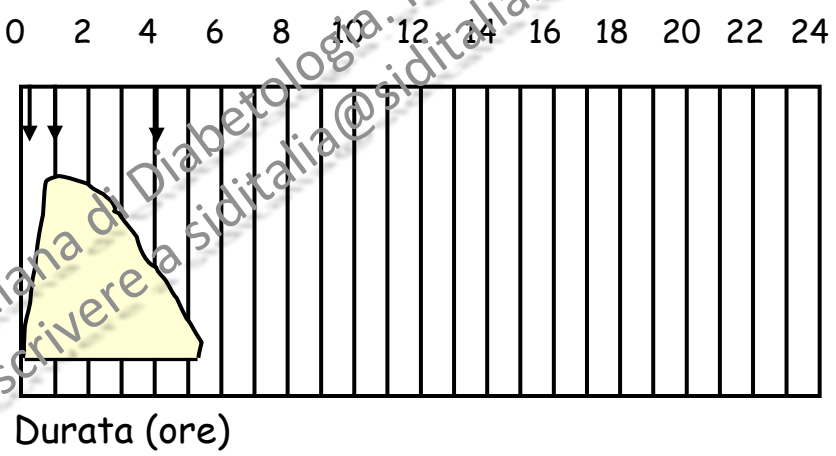
Analoghi dell' insulina

A. preparati ad azione rapida

Lispro

Aspart

Glulisina

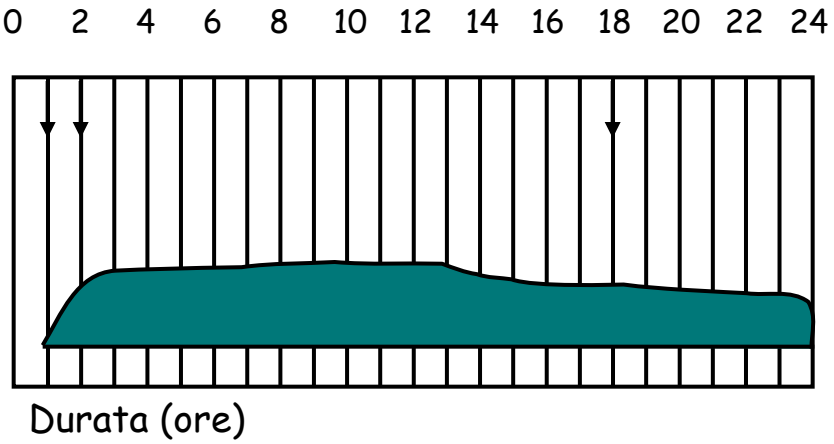


B. preparati ad azione ritardo

Glargine

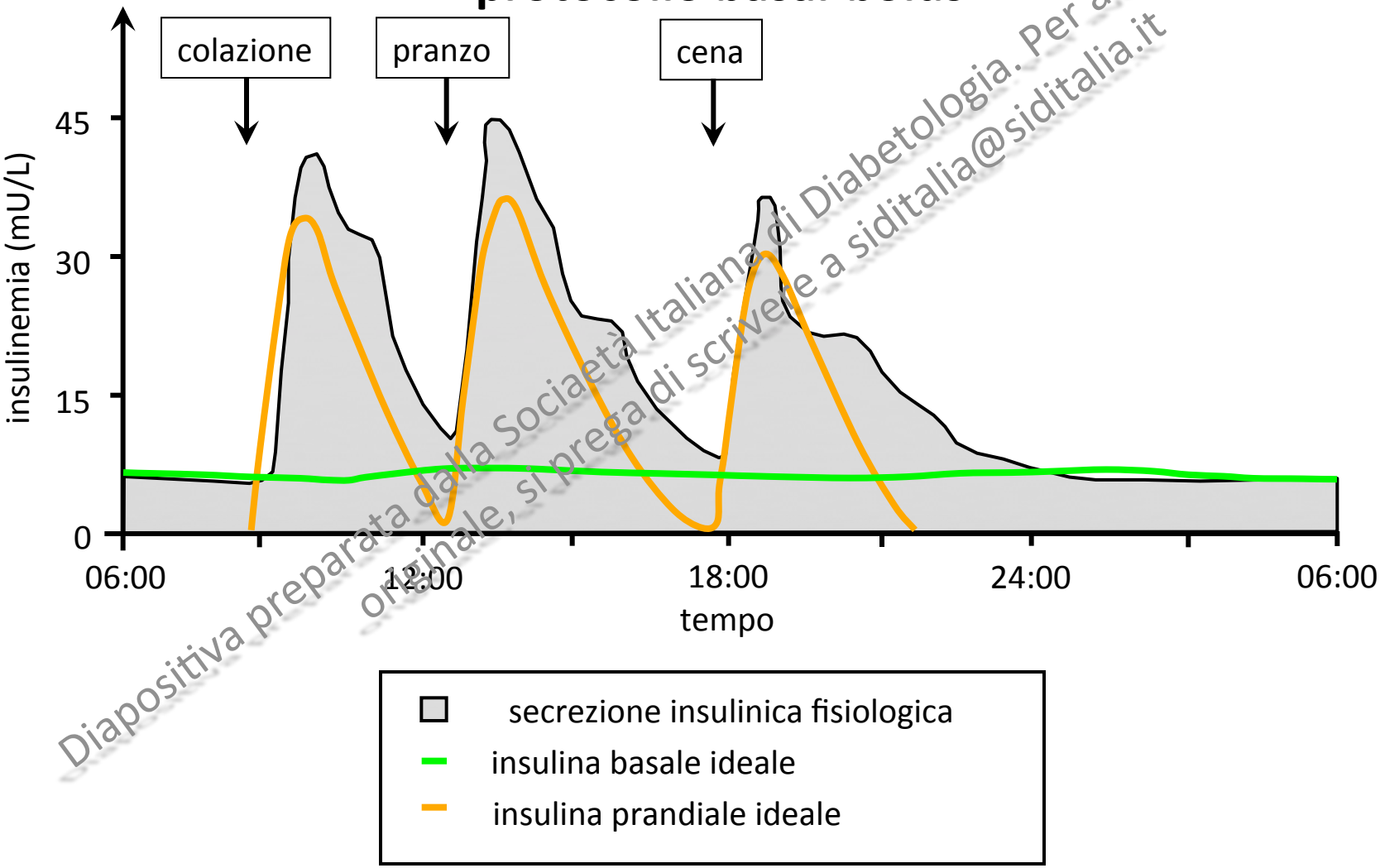
Detemir

Lispro-NPH



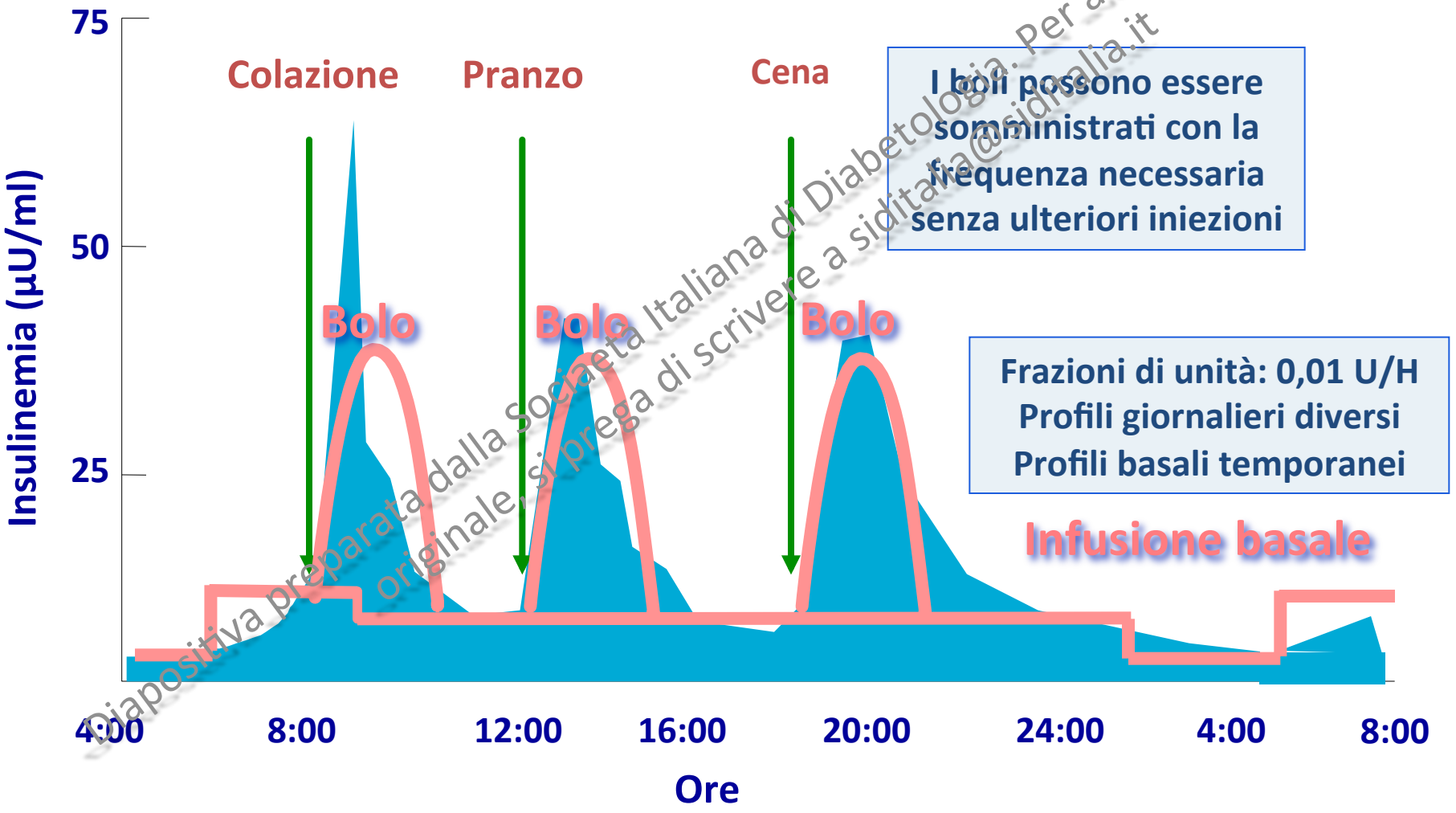
Terapia

Terapia quotidiana multi-iniettiva-MDI (Multiple daily injections): protocollo basal-bolus



Terapia

Microinfusore (CSII)



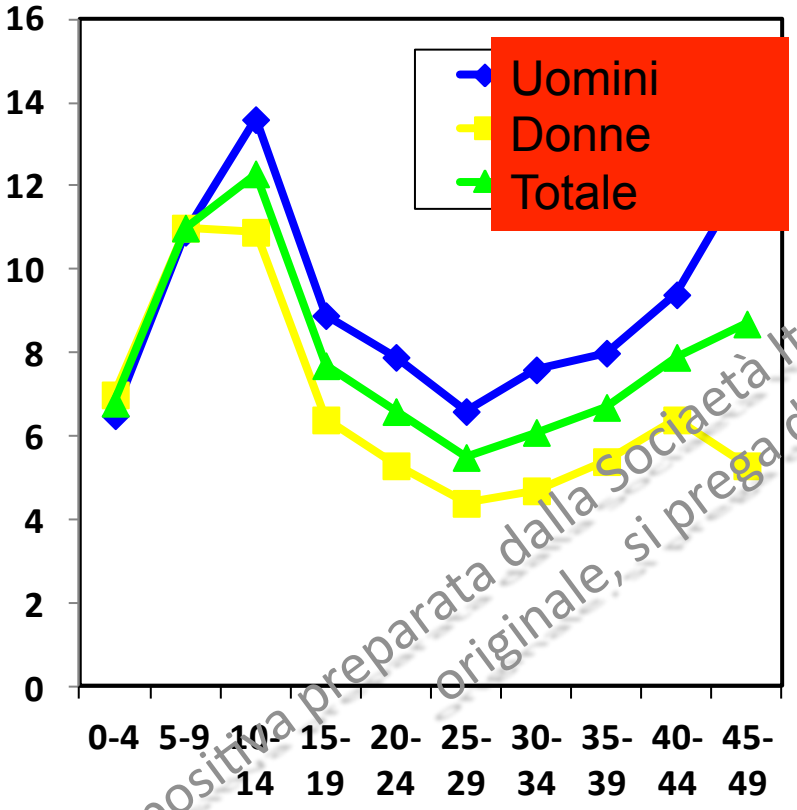
I boli possono essere somministrati con la frequenza necessaria senza ulteriori iniezioni

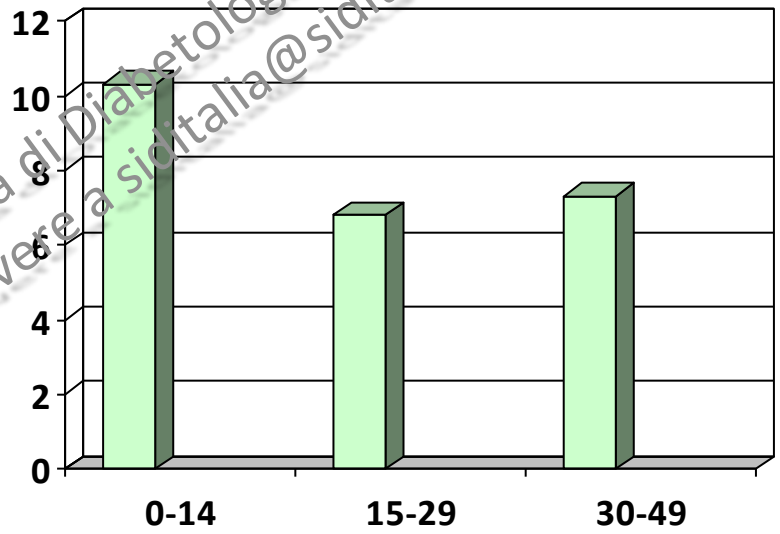
Frazioni di unità: 0,01 U/H
Profili giornalieri diversi
Profili basali temporanei

FINE PRESENTAZIONE

Epidemiologia

Incidenza per età

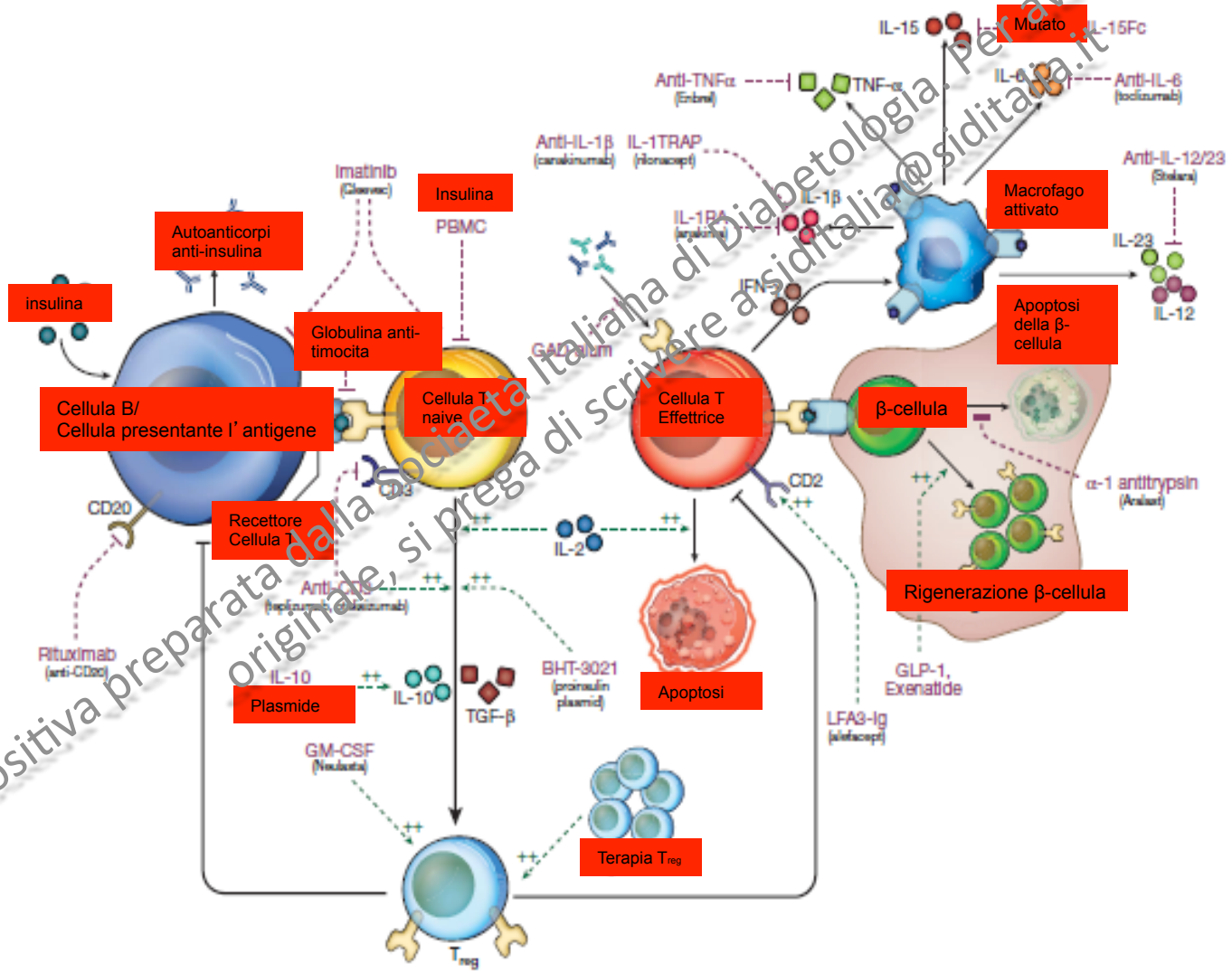




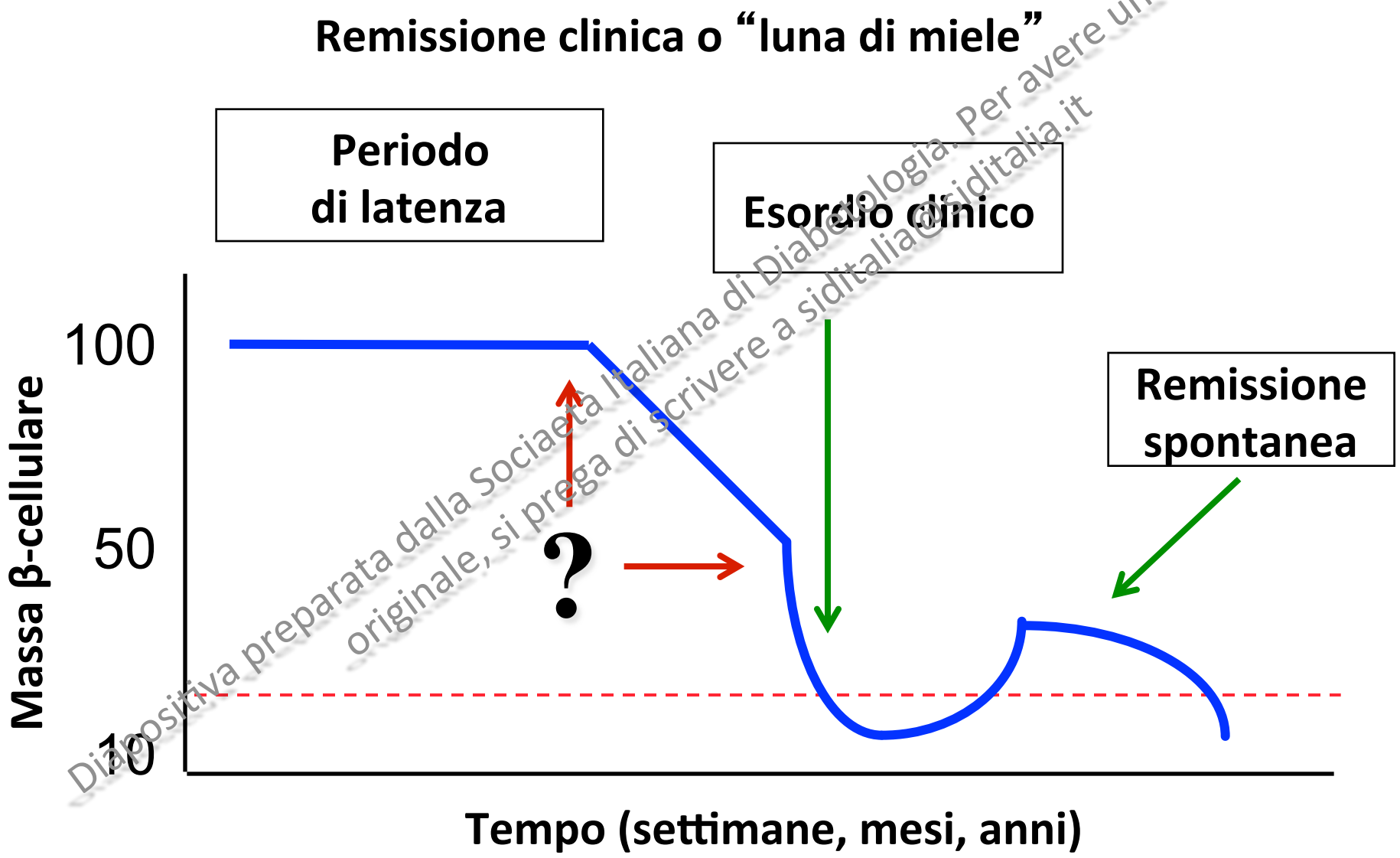
Bruno G et al. Diabetes Care 2005; 8:2613-2619

Insulite

Immuno-patogenesi



Diabete manifesto

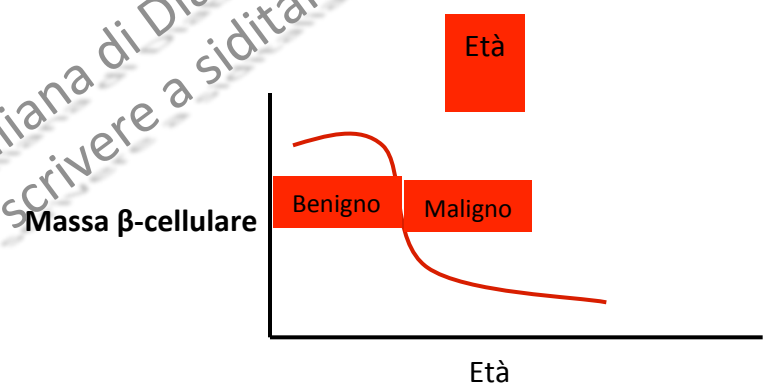


Perdita massa β-cellulare

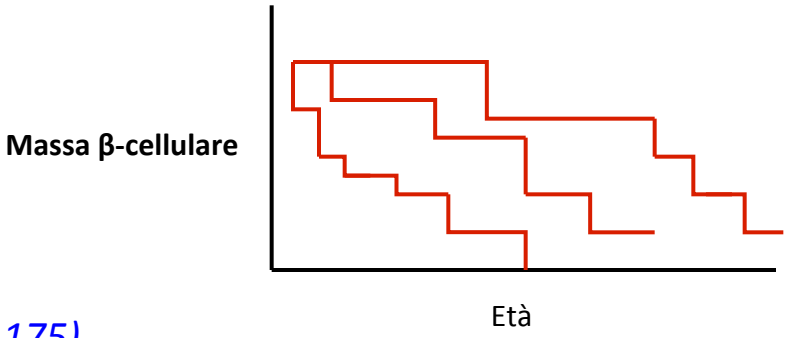
Diverse modalità di andamento

Modello Lineare, Cronico
(Linear, Chronic Model)
Eisenbarth
(Eisenbarth G. NEJM 1986, 314:1360-1368)

Modello Benigno:Maligno
(Benign:Malignant Model)
Lafferty
(Gazda LS et al. J Autoimmunity 1997; 10:261-270)



Modello di perdita casuale
(Random Loss Model)
Palmer
(Greenbaum CJ et al. Diabetes 1999, 48:170-175)



Terapia

Risultati MDI vs. CSII

- 23 studi RCT (7 su pt < 18 anni), 976 pazienti
- HbA_{1c}: -0,3% con CSII
- Ipoglicemia non severa: nessuna differenza
- Ipoglicemia severa: diminuisce con CSII
- Qualità della vita: migliore con CSII
- Peso : nessuna differenza

Cochrane 2010