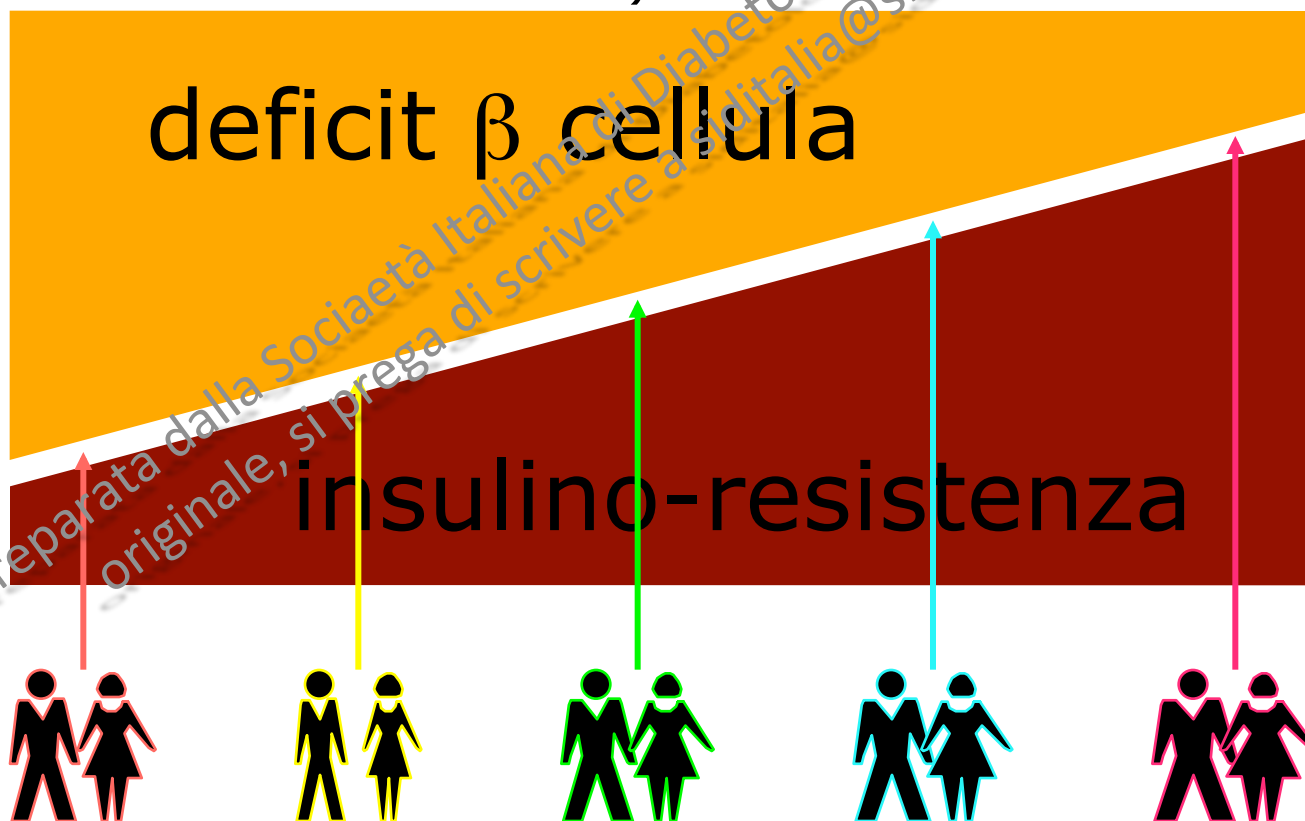


- 1. Definizione, classificazione e diagnosi del diabete**
- 2. Diabete tipo 1**
- 3. Diabete tipo 2**
- 4. Complicanze acute del diabete e sindromi ipoglicemiche**
- 5. Complicanze microvascolari del diabete**
- 6. Complicanze macrovascolari del diabete**
- 7. Sindrome metabolica e dislipidemie**
-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

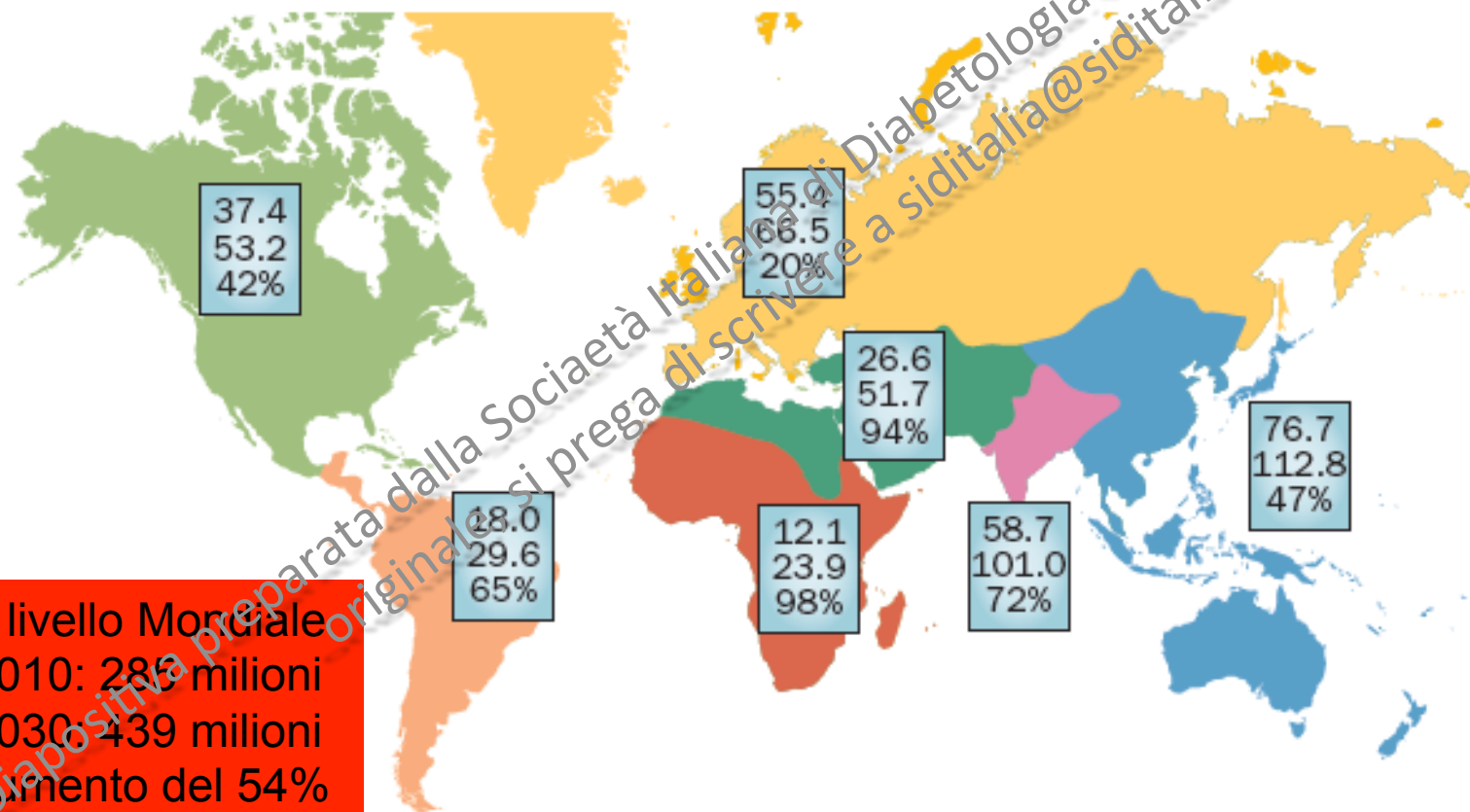
- 1. Definizione, classificazione e diagnosi del diabete**
- 2. Diabete tipo 1**
- 3. Diabete tipo 2**
- 4. Complicanze acute del diabete e sindromi ipoglicemiche**
- 5. Complicanze microvascolari del diabete**
- 6. Complicanze macrovascolari del diabete**
- 7. Sindrome metabolica e dislipidemie**
-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

classificazione eziologica del diabete

II tipo 2 (variabile da una predominante insulino-resistenza con associato deficit relativo β -cellulare fino ad un difetto predominante di secrezione associato ad insulino-resistenza)

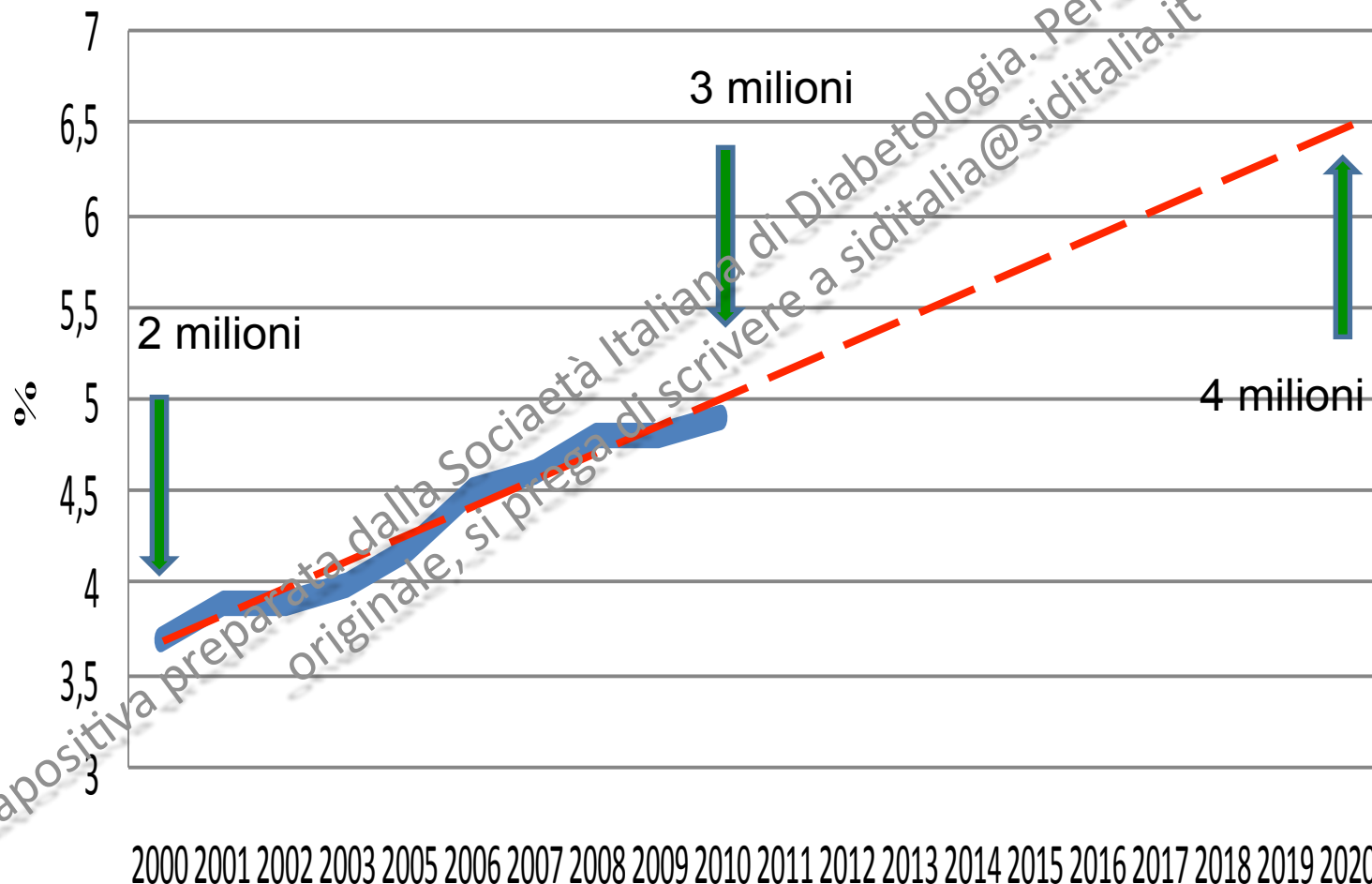


Andamento del tasso di prevalenza nel mondo



A livello Mondiale
2010: 285 milioni
2030: 439 milioni
Aumento del 54%

Andamento del tasso di prevalenza in Italia



Etioopatogenesi

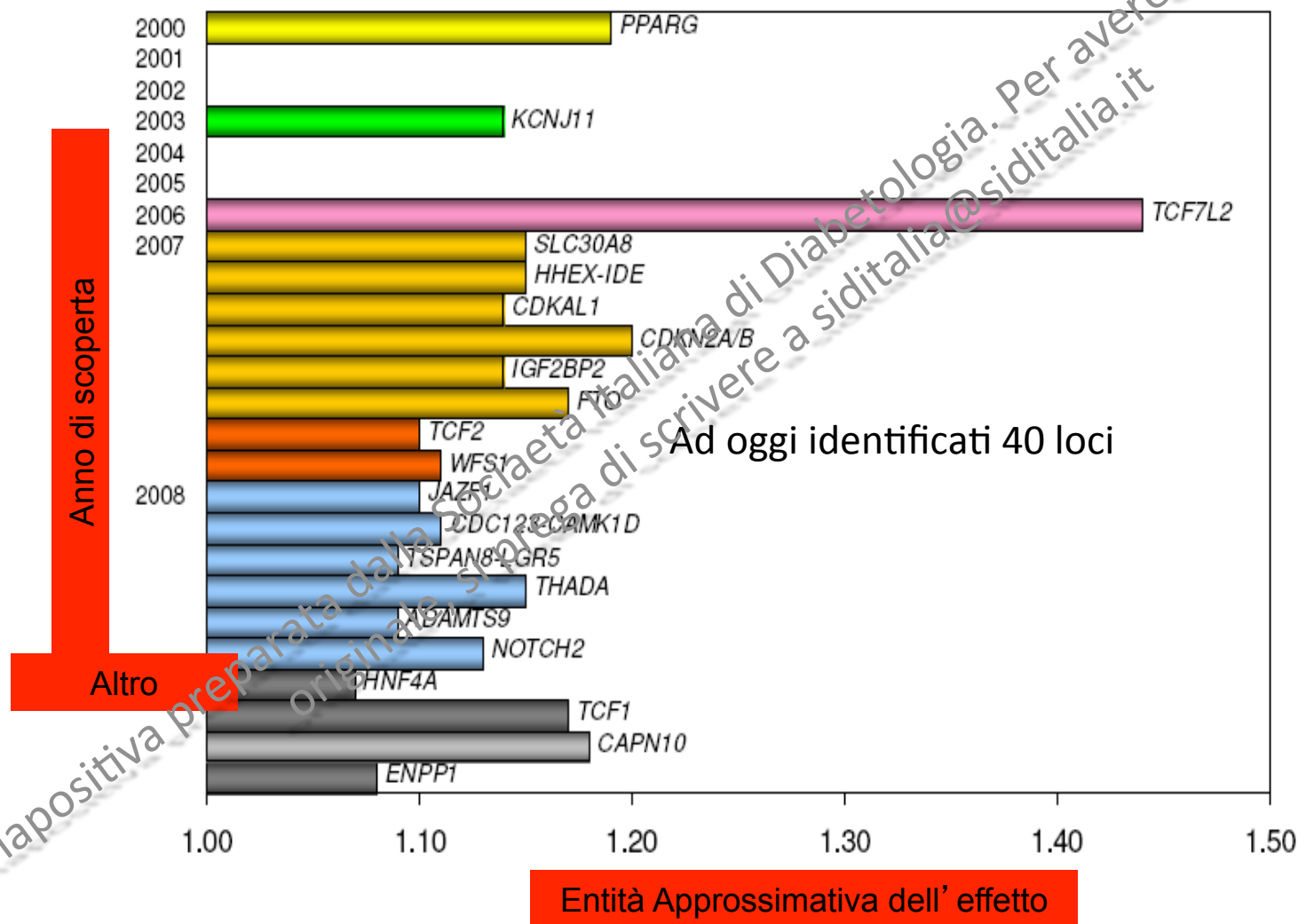
Fattori
genetici

malattia
poligenica

Fattori ambientali

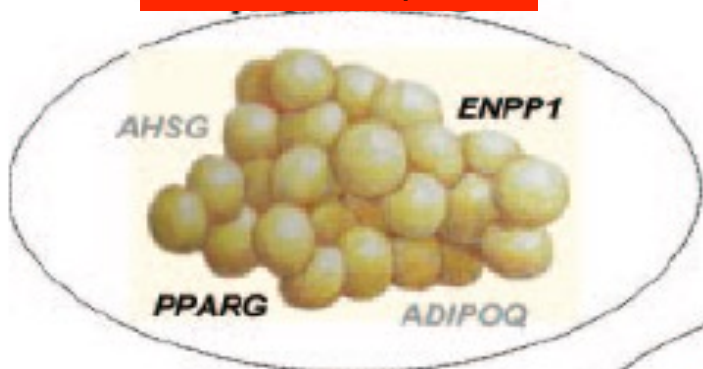
attività fisica,
dieta, altri

Fattori genetici



Fattori genetici

Tessuto adiposo



Encefalo



Fegato



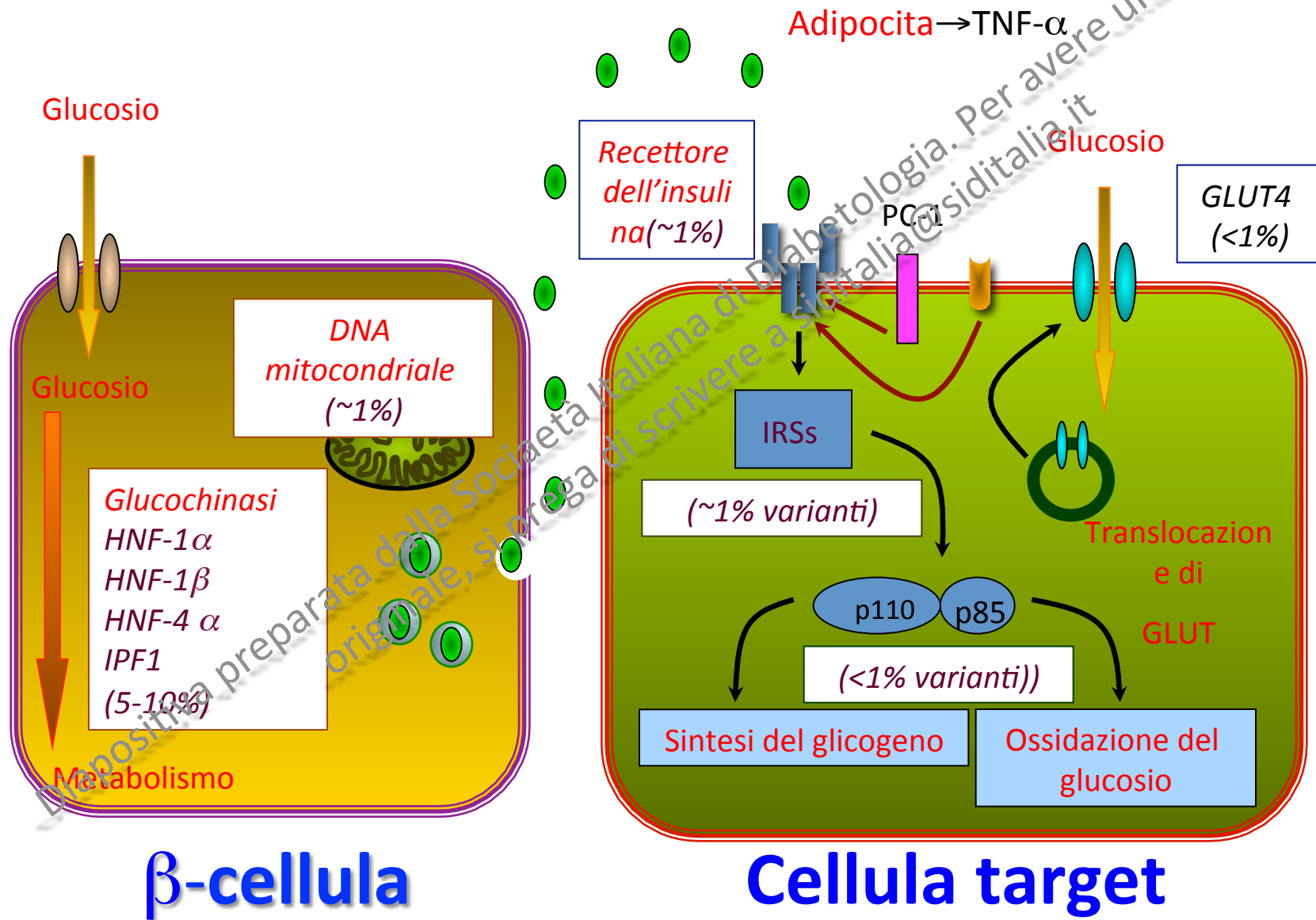
Pancreas



Muscolo scheletrico



Fattori genetici



Fattori genetici

- Come per tutte le malattie multifattoriali, la suscettibilità genetica al diabete tipo 2 è dipendente da variazioni della struttura dei geni, detti polimorfismi, spesso di un singolo nucleotide (SNP), che, pur se presenti nella regione codificante del gene, non necessariamente causano la sostituzione di un aminoacido (SNP “sinonimi,” o “non missenso”).
- Ogni singolo polimorfismo può essere raro o molto frequente ($\leq 1\%$ -50% della popolazione generale), rappresenta solo un modesto fattore di rischio (aumento di rischio del 10-40%), non è né indispensabile né sufficiente per il manifestarsi della malattia, e interagisce con altri polimorfismi (epistasi) e con l'ambiente per modulare la suscettibilità alla malattia.
 - Sono necessari molti polimorfismi presenti nello stesso individuo perché la componente genetica eserciti appieno il suo effetto sul rischio di malattia e soggetti diversi possono avere una predisposizione genetica sostenuta da polimorfismi diversi, per cui la suscettibilità genetica è, quindi, eterogenea.
 - La componente genetica spiegherebbe circa il 50% della suscettibilità individuale al diabete tipo 2 e sarebbe rappresentata, nel suo complesso, da alcune centinaia di polimorfismi.

Fattori ambientali



Aumentata disponibilità
e palatabilità



Ridotta possibilità
e necessità

Cibo

- Impulsi forti che spingono a mangiare
- Deboli segnali di stop
- Aumento della disponibilità di cibo
- Mangiare è gratificante
- Non ci sono alternative: bisogna mangiare
- Mangiare bene è segno di status elevato

Attività fisica

- Impulsi deboli che spingono all'attività fisica
- Forti segnali di stop
- Riduzione della possibilità di fare attività fisica
- L'inattività è gratificante
- L'inattività è una buona alternativa
- L'inattività è segno di status elevato

Fattori ambientali

Consumo calorico giornaliero

130.000 A.C.



1950



1990



2010



?

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

Fattori ambientali

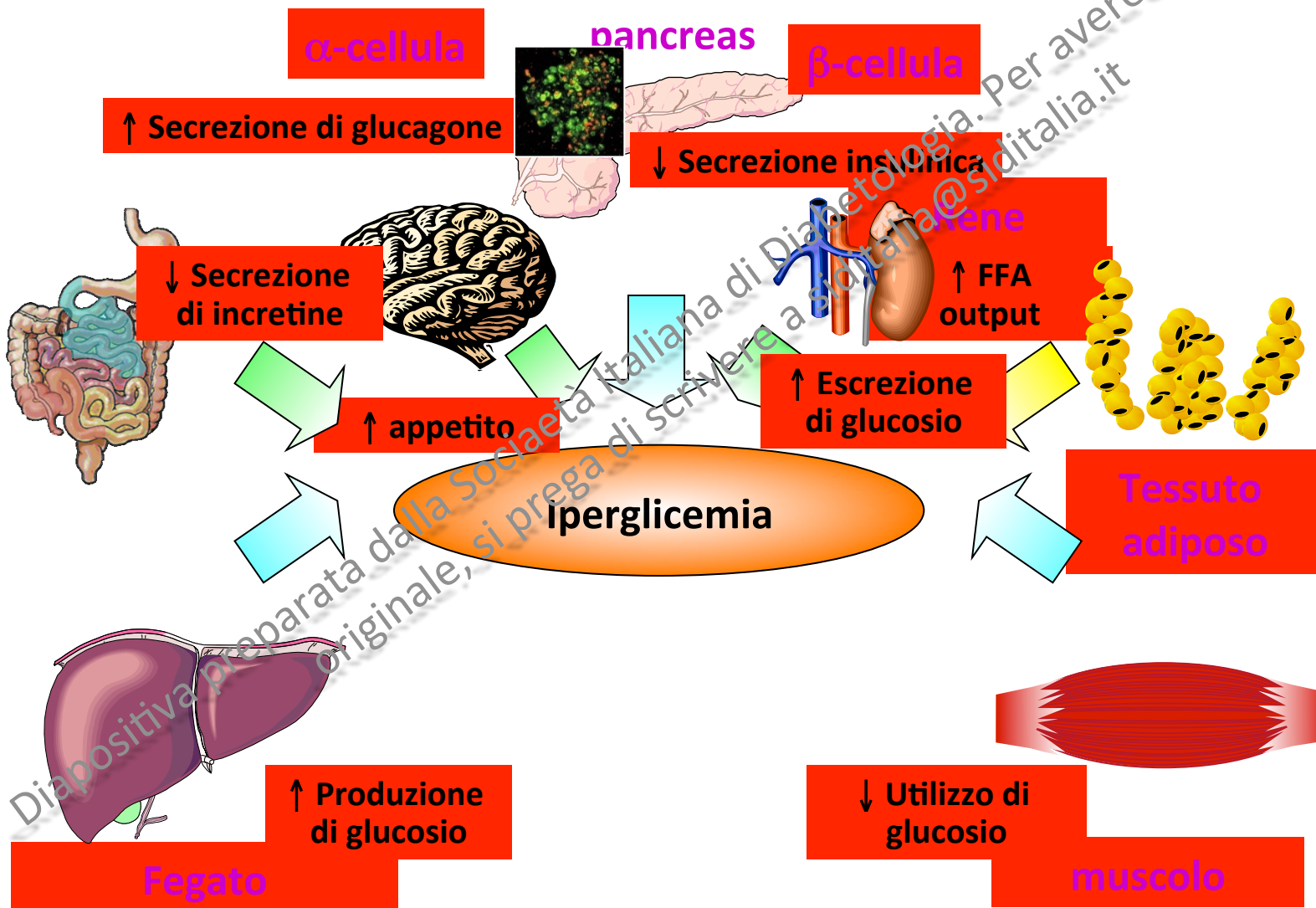
Temperatura dell'abitazione e spesa energetica



Esposizione al
freddo (16°C)

Condizioni di
termoneutralità

La temperatura media delle abitazioni è aumentata ad un tasso di 0,4 °C per decade dagli anni 70, con un maggiore (picco) incremento negli ultimi anni. Questo ha come risultato una diminuzione della spesa energetica equivalente a un'acquisizione di 4 Kg di peso per anno.



β-cellula

Sedentarietà / Eccesso calorico

Insulino-resistenza



Stress delle β-cellule



Compensazione:

Aumento della secrezione di insulina
e iperplasia delle β-cellule



β-cellule «robuste»



Adattamento prolungato
NGT



β-cellule «fragili»



Disfunzione delle β-cellule
IGT, DT2 iniziale



Fallimento delle β-cellule
DT2 conclamato/avanzato

Fattori Genetici e Ambientali

Alterazioni mitocondriali
Alterata biosintesi insulina
Malnutrizione fetale (IUGR)

Fattori Iniziali

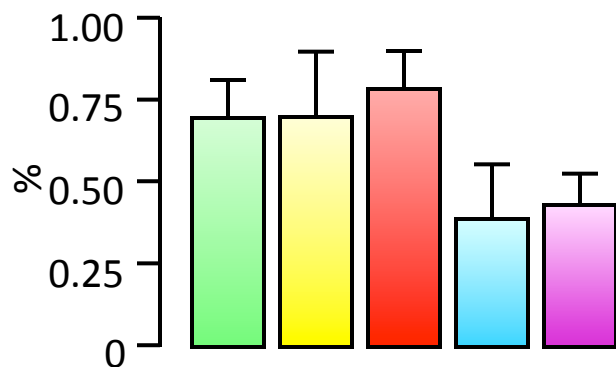
Lipotossicità
Glucotossicità
Stress ossidativo
Citochine infiammatorie
Stress RE

Fattori di Progressione

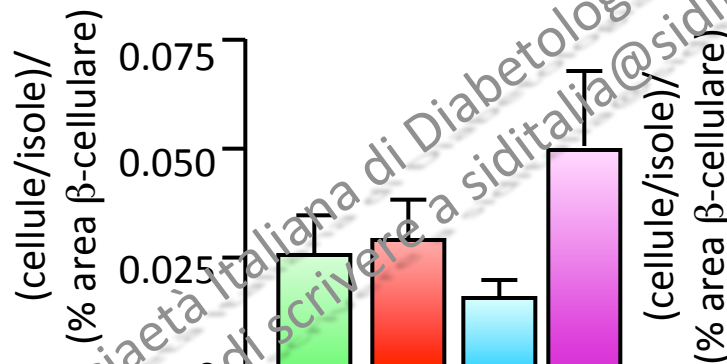
Lipotossicità
Glucotossicità
Stress ossidativo
AGEs
Ridotto effetto incretinico
Apoptosi
Deposizione di amiloide
Farmaci

β -cellula

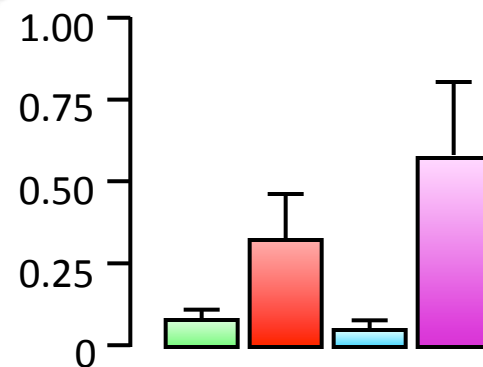
Neo-genesi



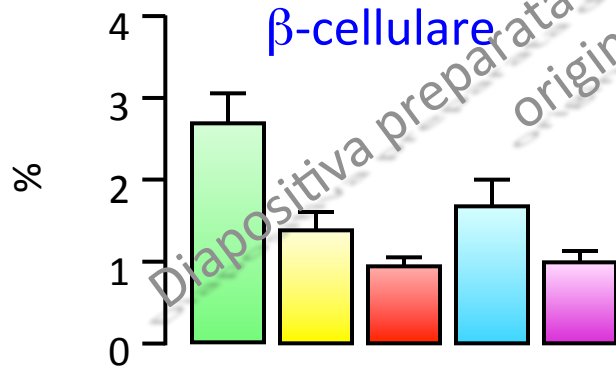
Riproduzione



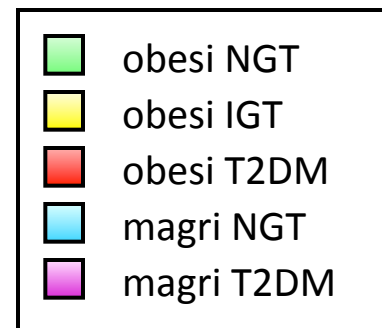
Apoptosi



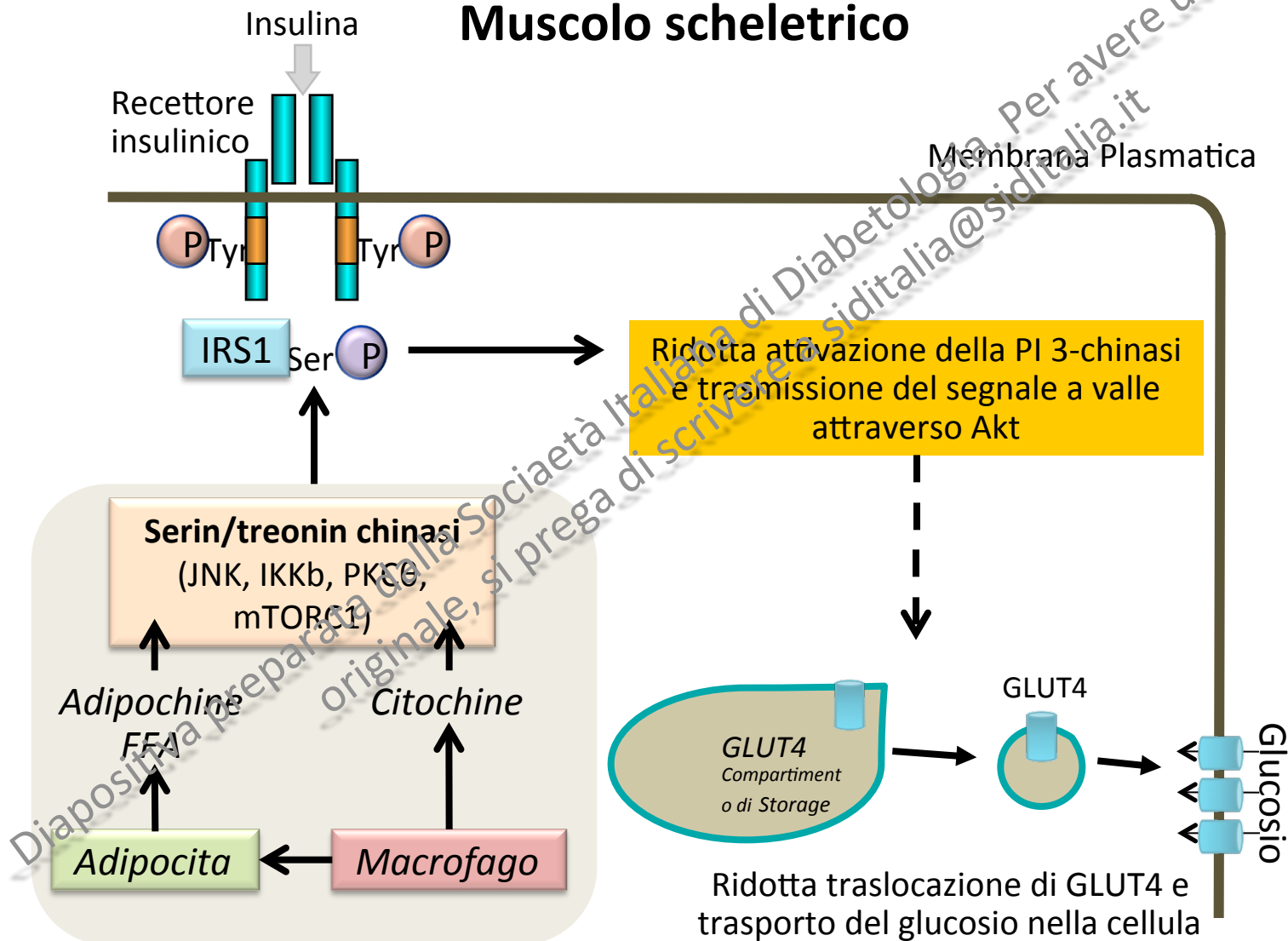
volume β -cellulare



La massa β -cellulare è diminuita nel DM T2, a causa dell'aumentata apoptosi, mentre la neo-genesi e la replicazione sono normali.

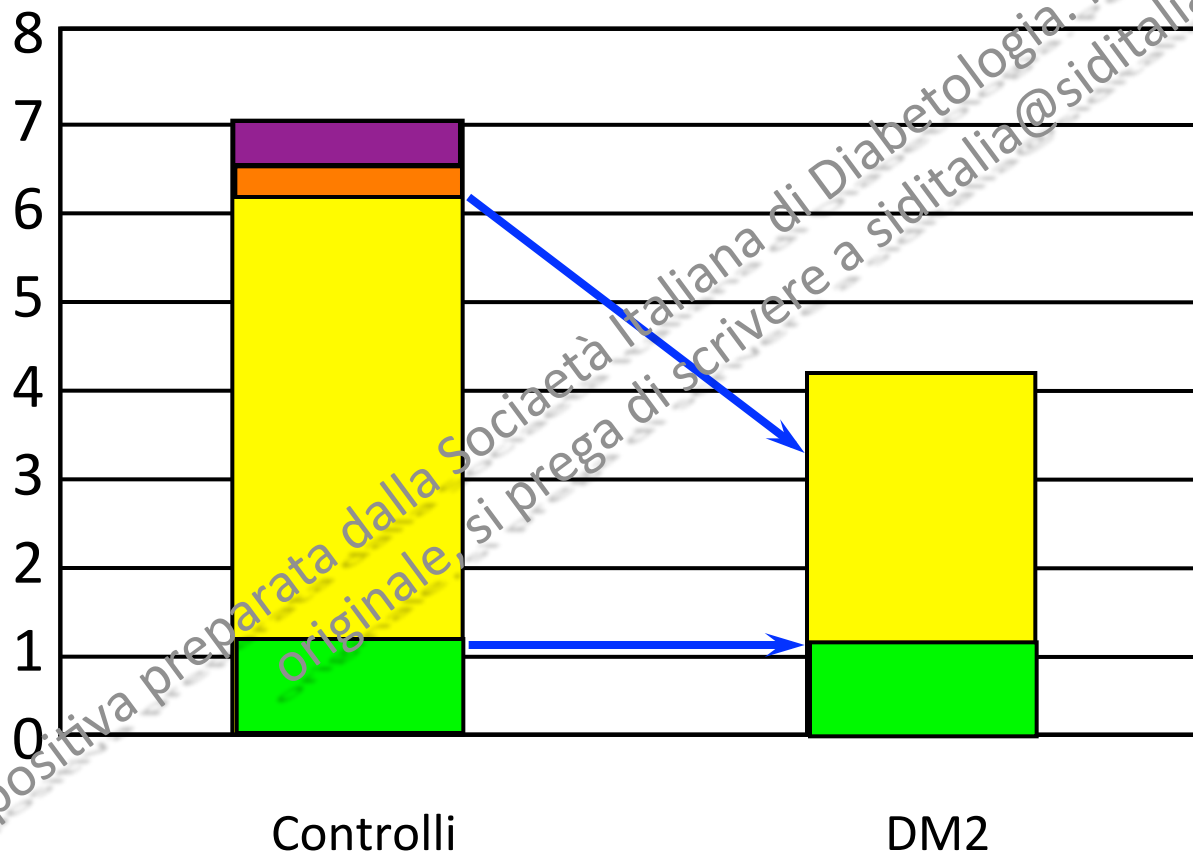


Muscolo scheletrico

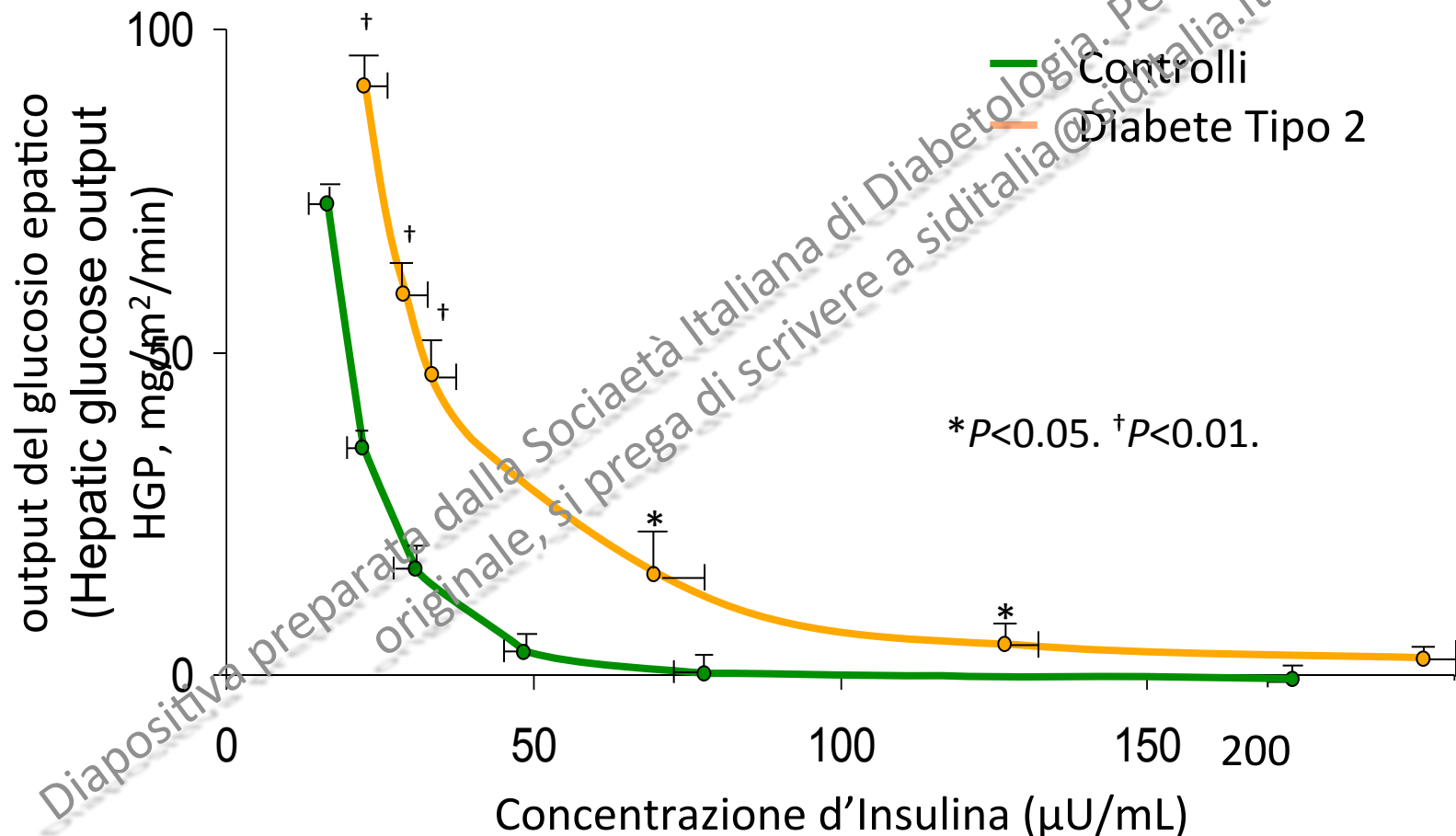


Muscolo scheletrico

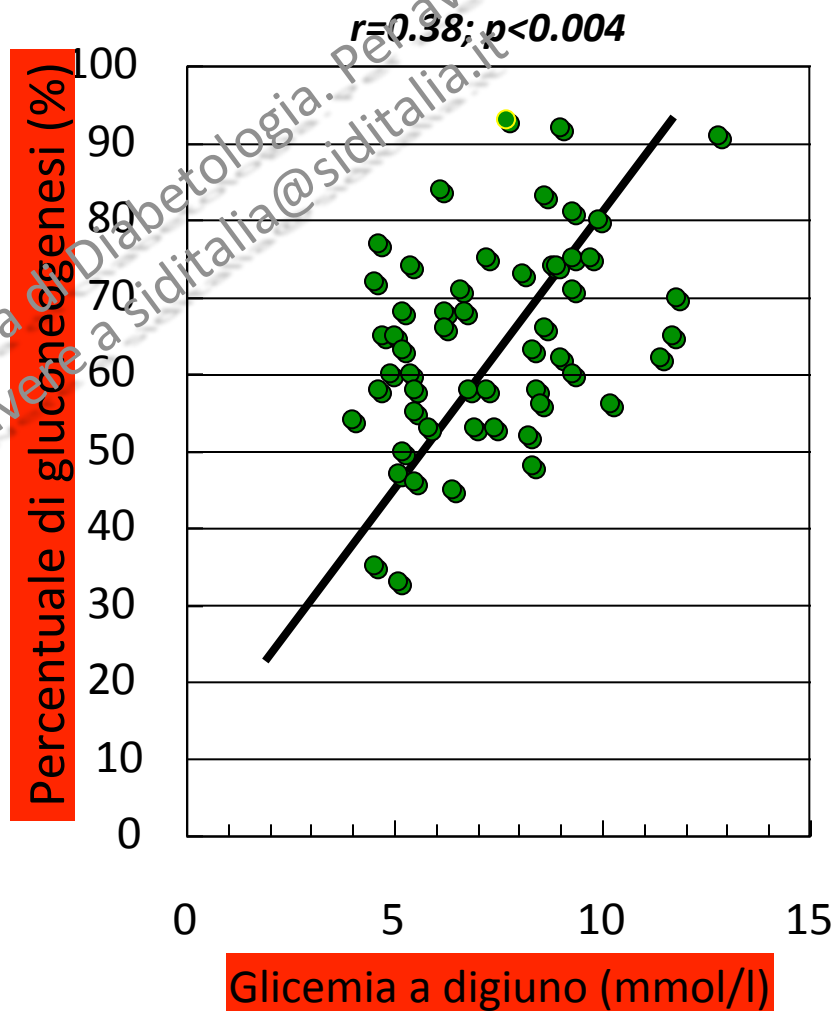
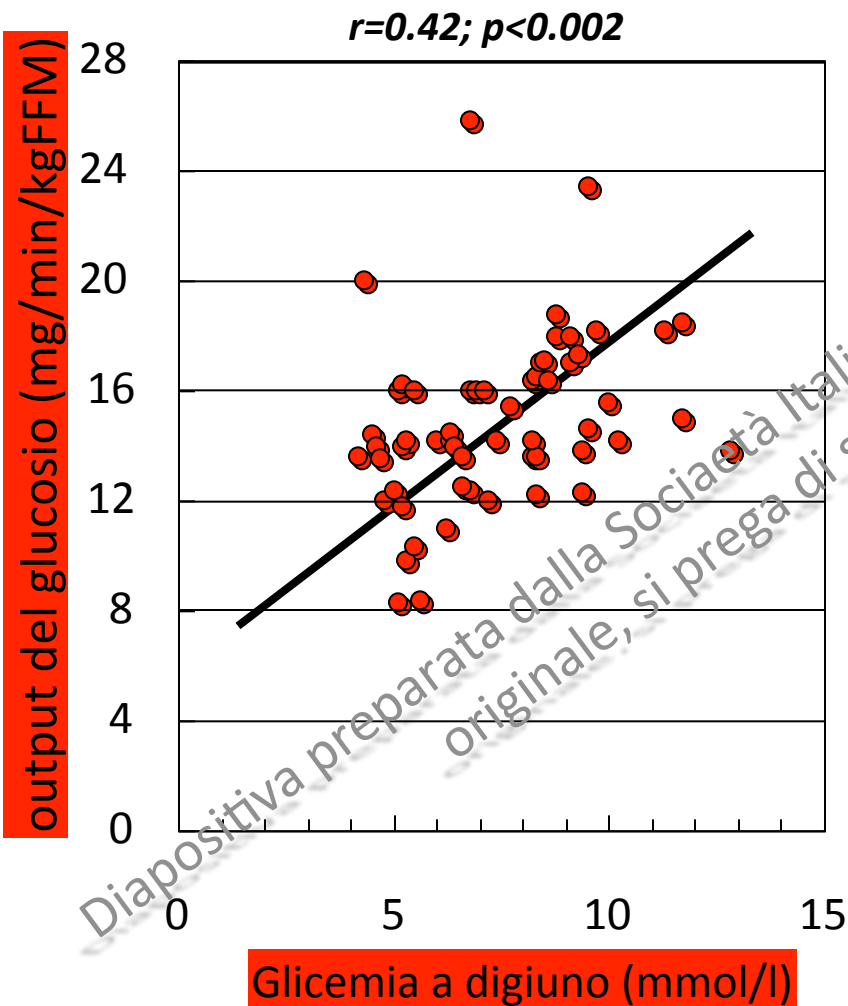
Utilizzo del Glucosio (mg/kg/min)



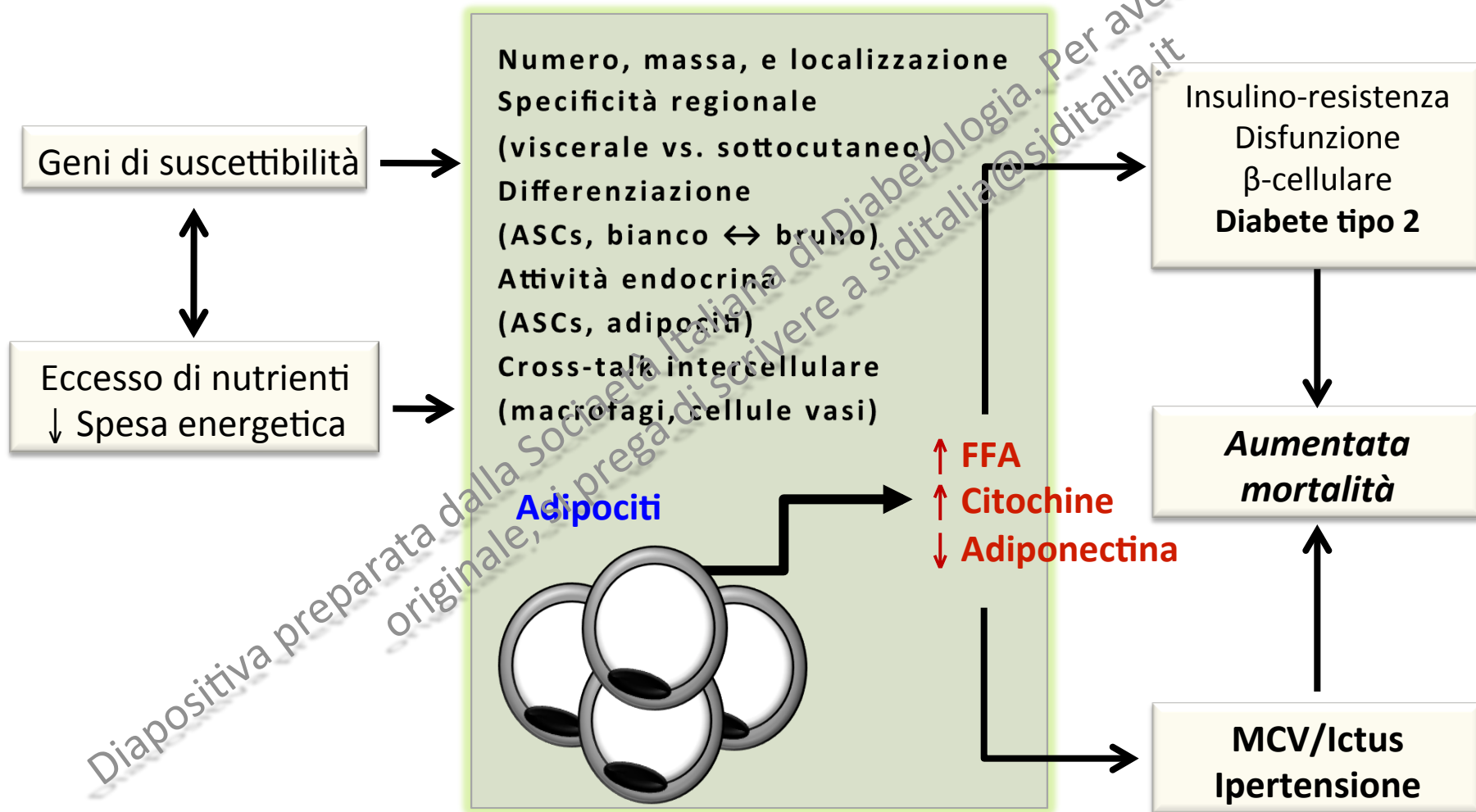
Fegato

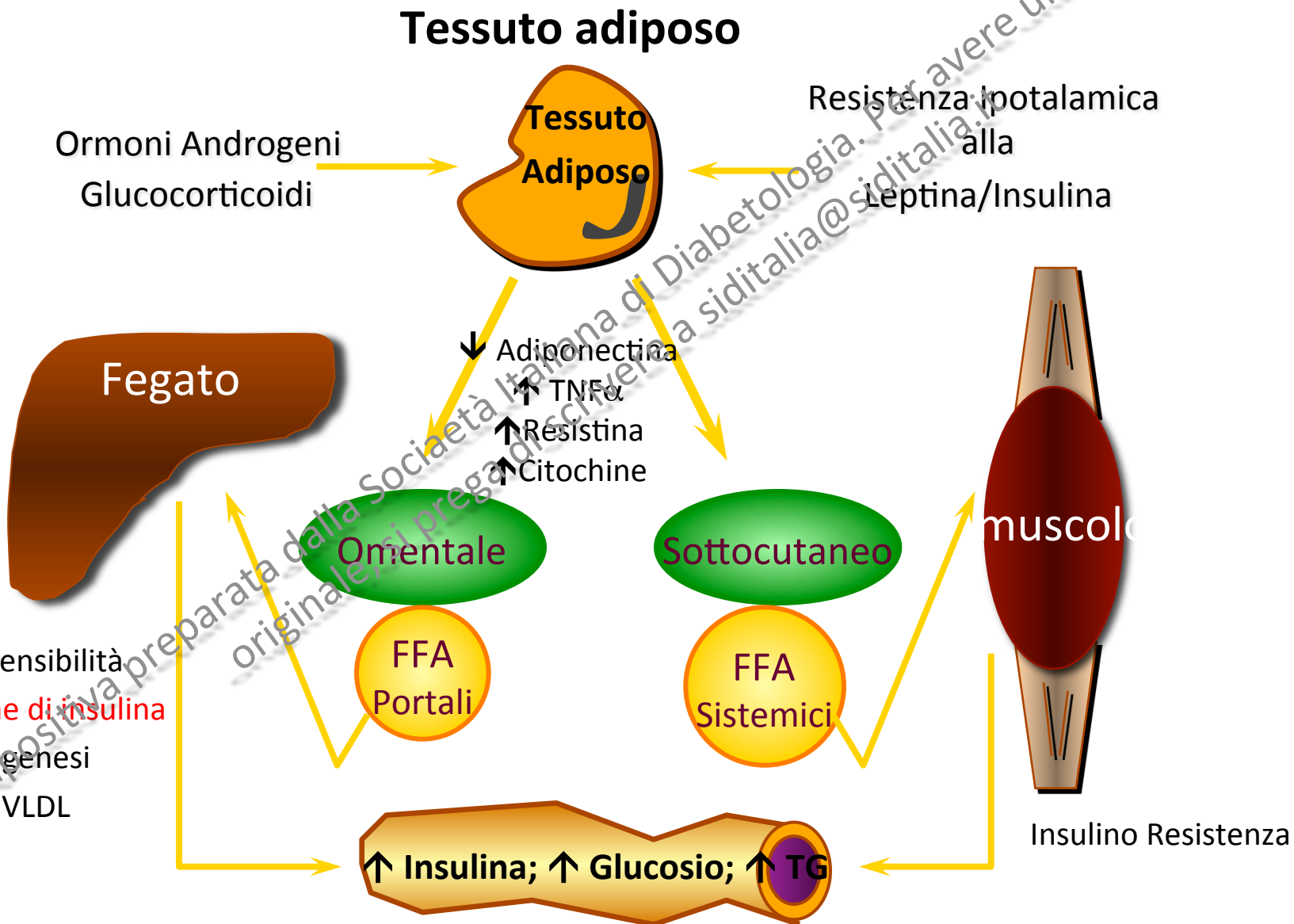


Fegato

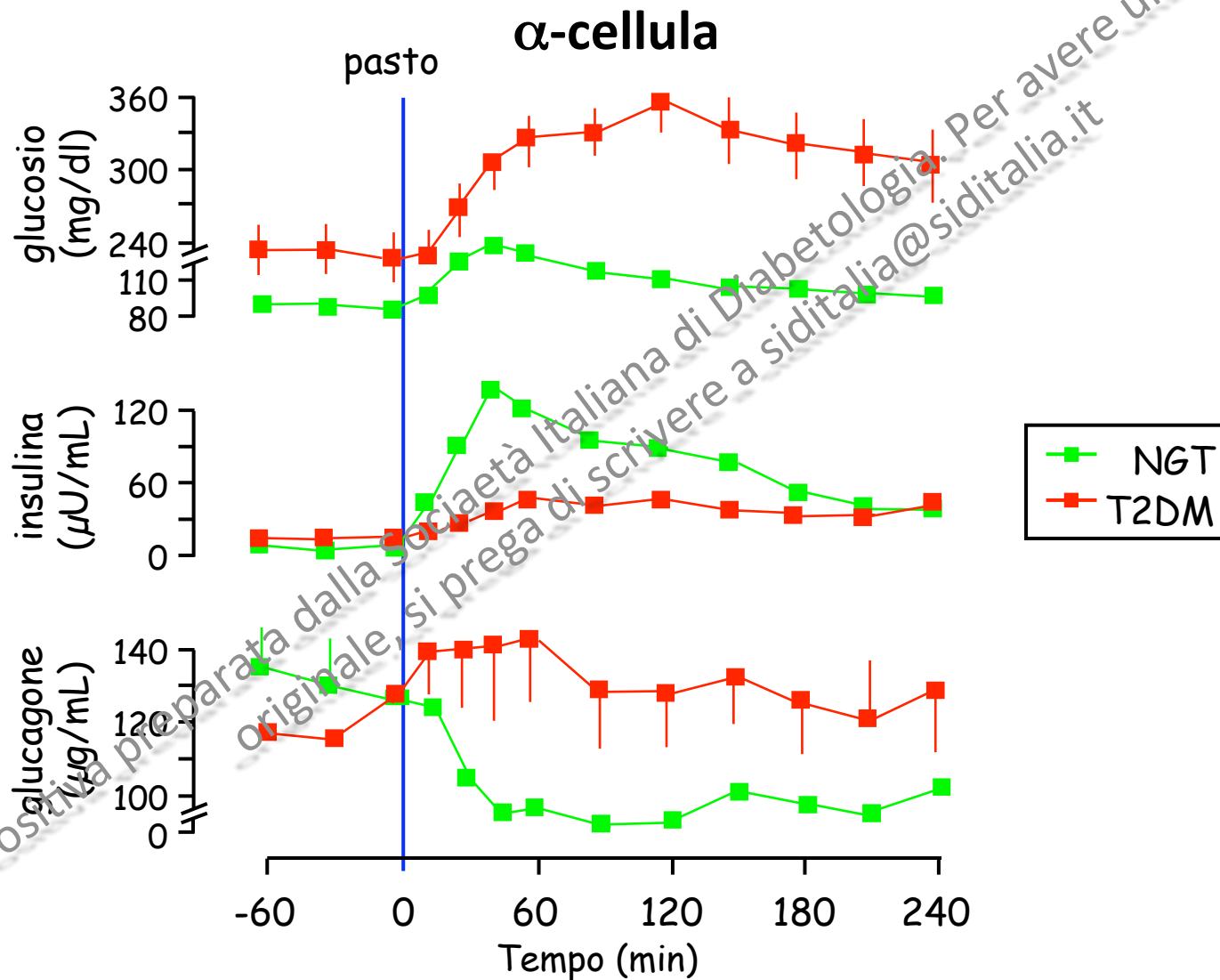


Tessuto adiposo



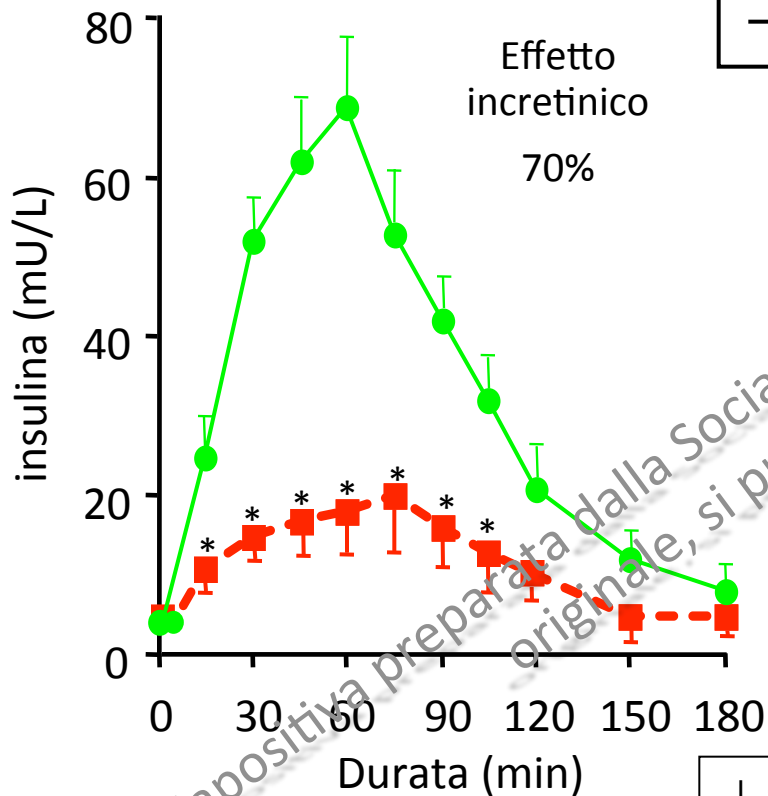


Fisiopatologia

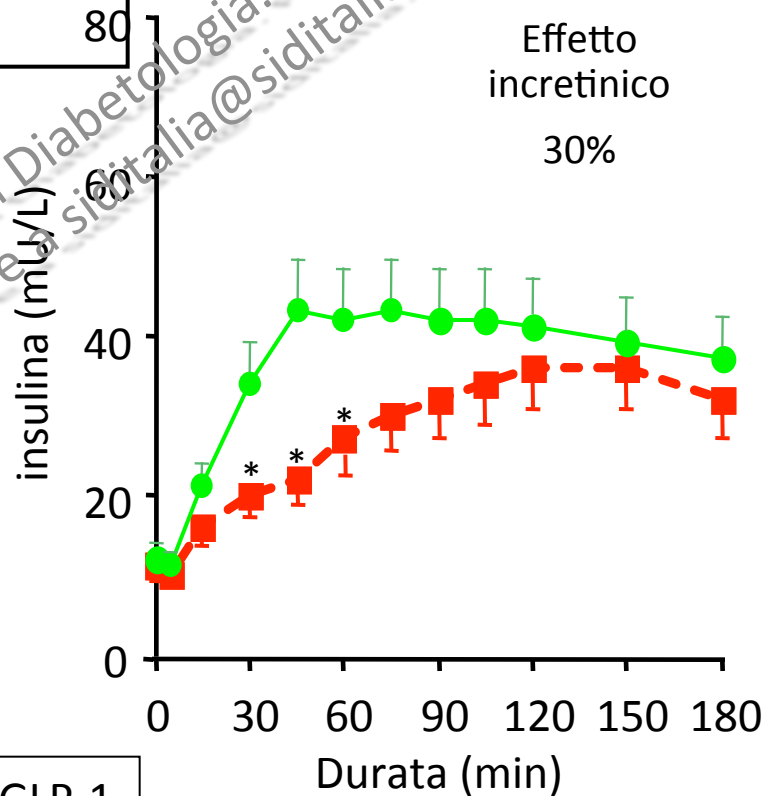


Intestino

Soggetti controllo



Pazienti con diabete di tipo 2



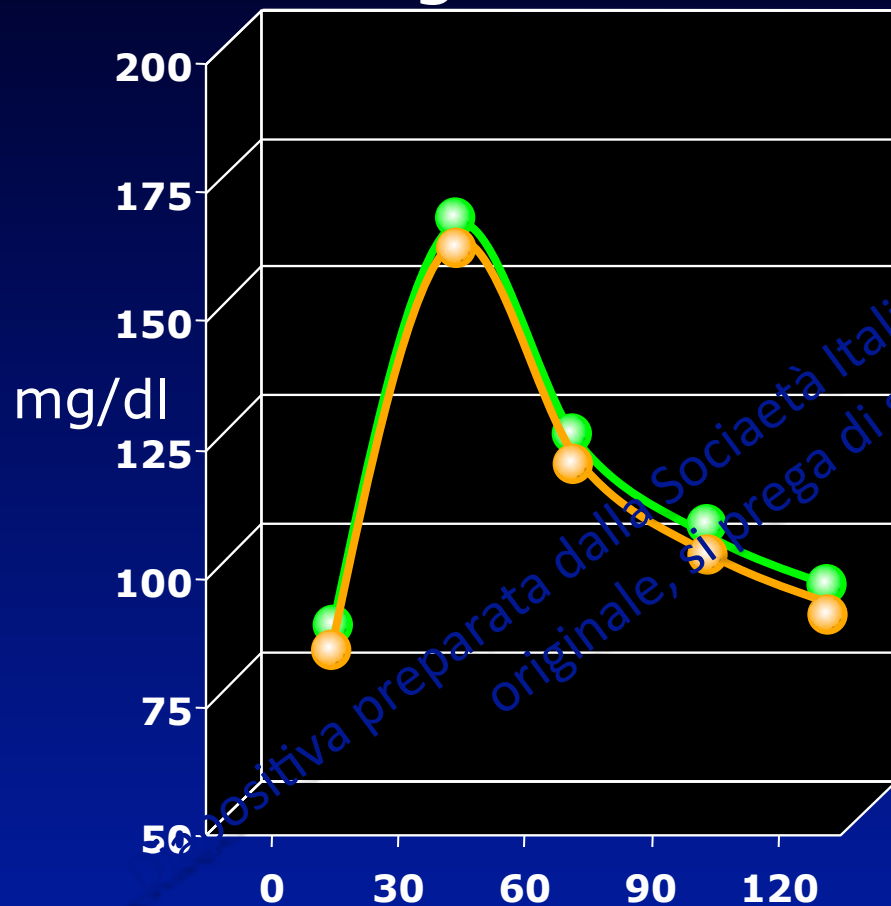
* $P \leq .05$ vs.
dopo carico
orale

↓ Secrezione di GLP-1
↓ Azione di GIP

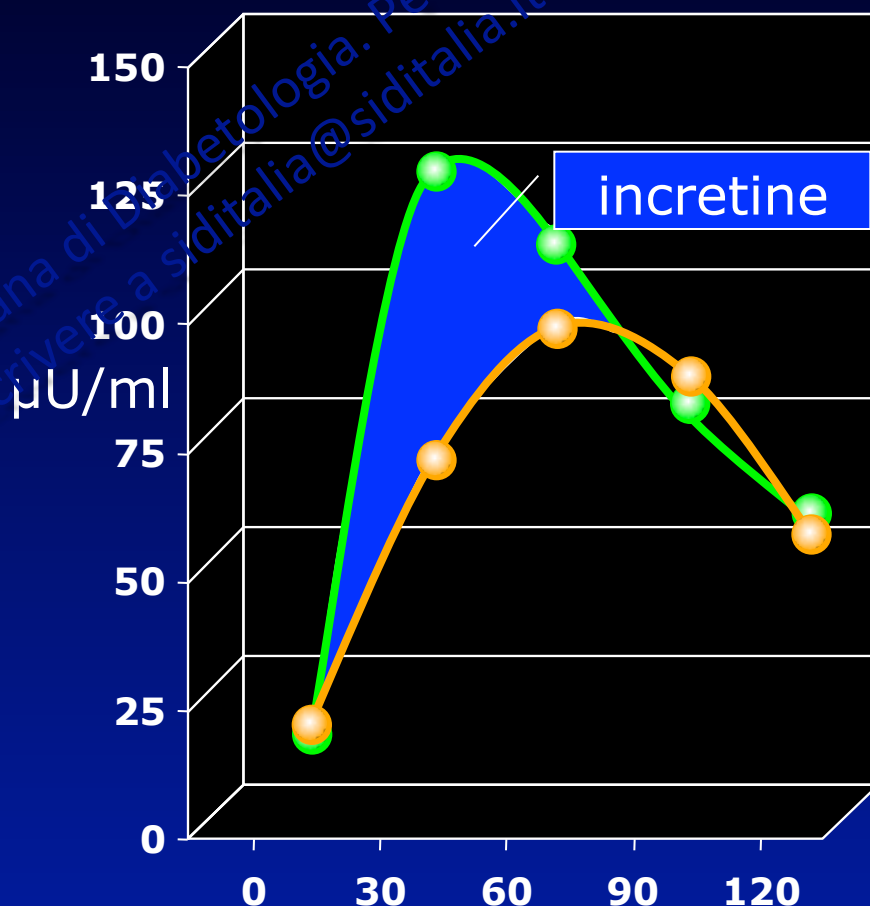
secrezione di insulina

dopo carico di glucosio ●po vs ●ev

glicemia



insulinemia

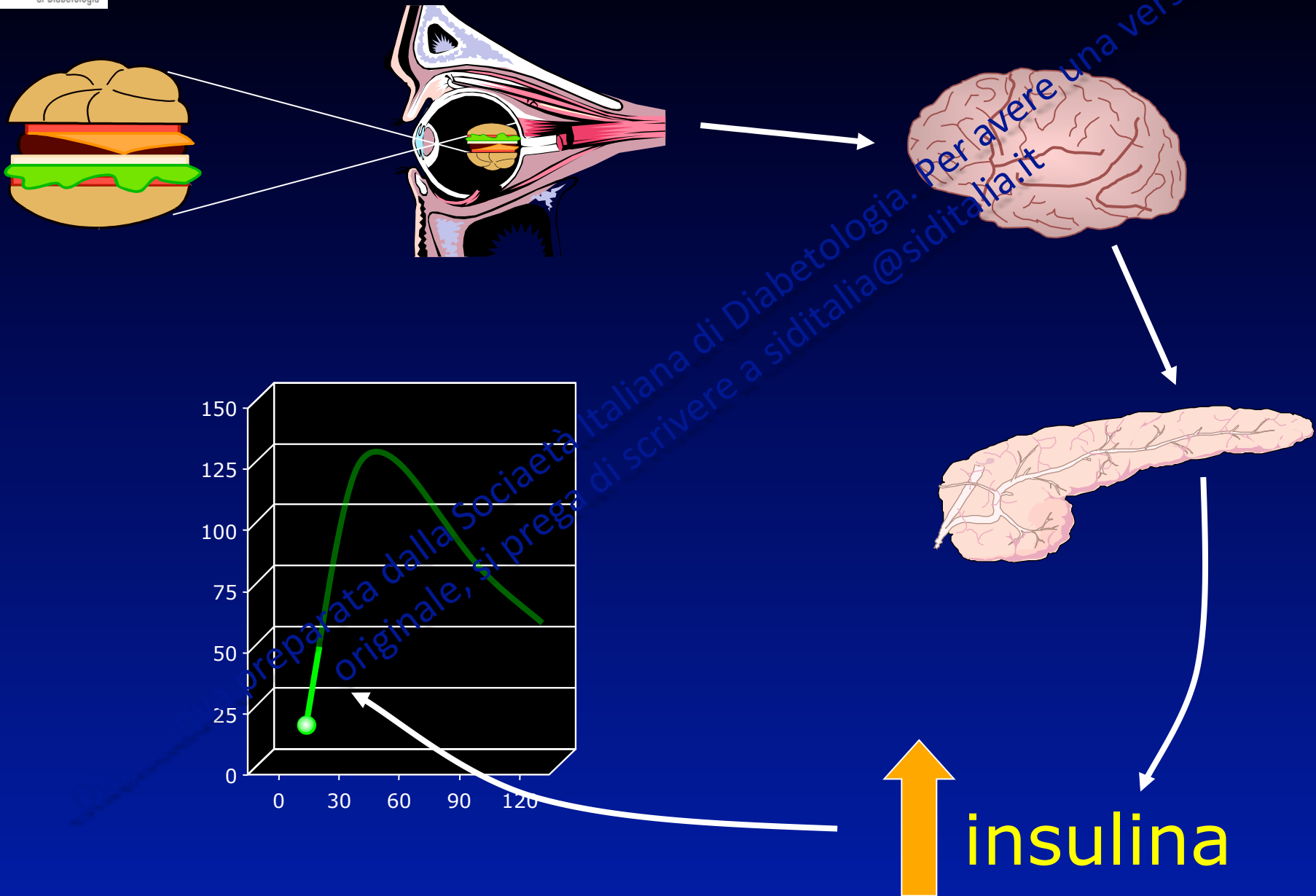


ipotesi dell'asse entero- insulare

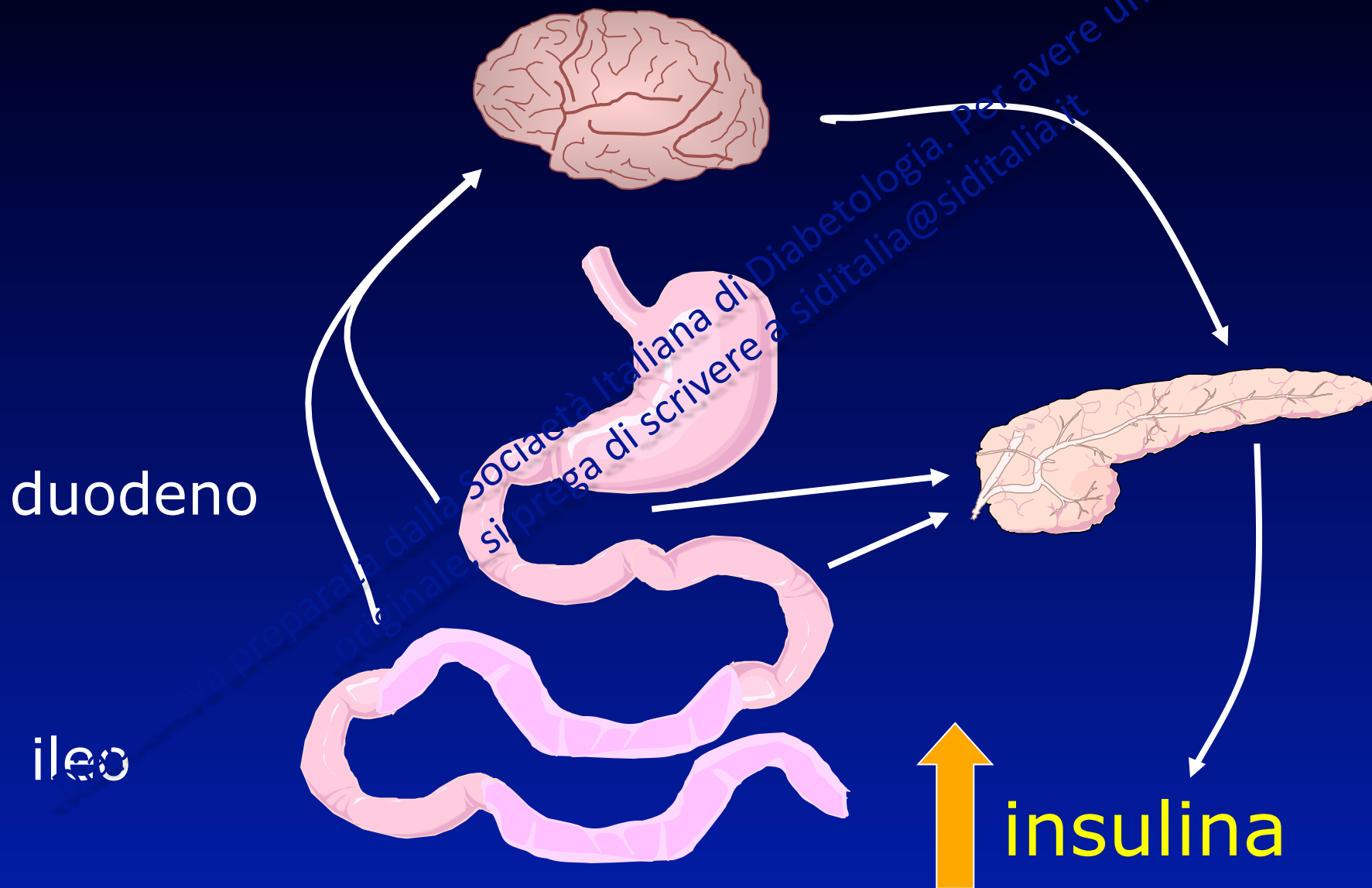
secrezione di insulina differente se il glucosio viene somministrato e.v. o p.o.

incretine

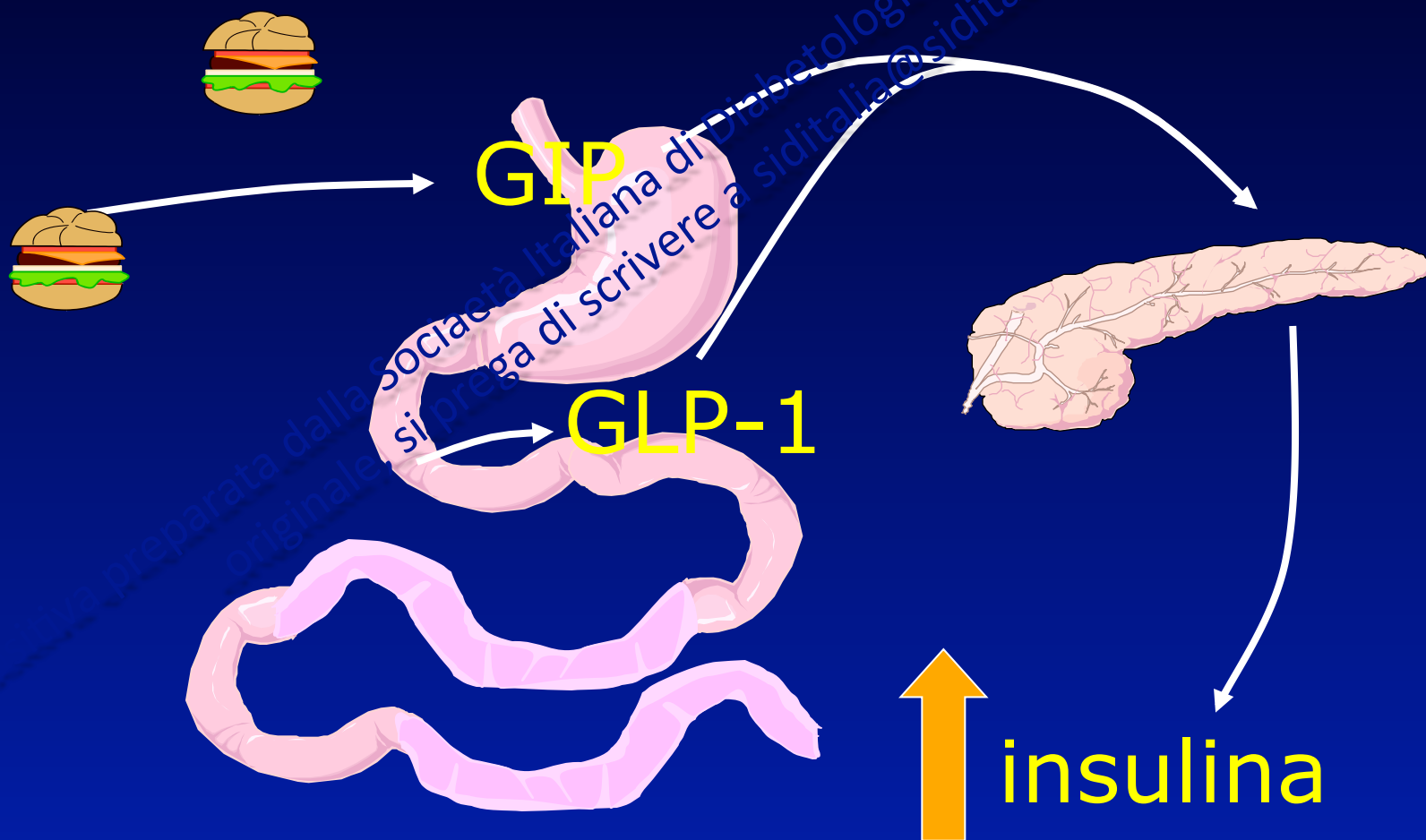
- parasimpatico
- ormoni GI
 - GLP-1 (peptide glucagone simile 1 glucagon-like peptide 1)
 - GIP (Peptide inibitore gastrico- gastric inhibitory peptide)
 - o (peptide insulino-tropico glucosio dipendente- Glucose-dependent Insulinotropic Peptide)



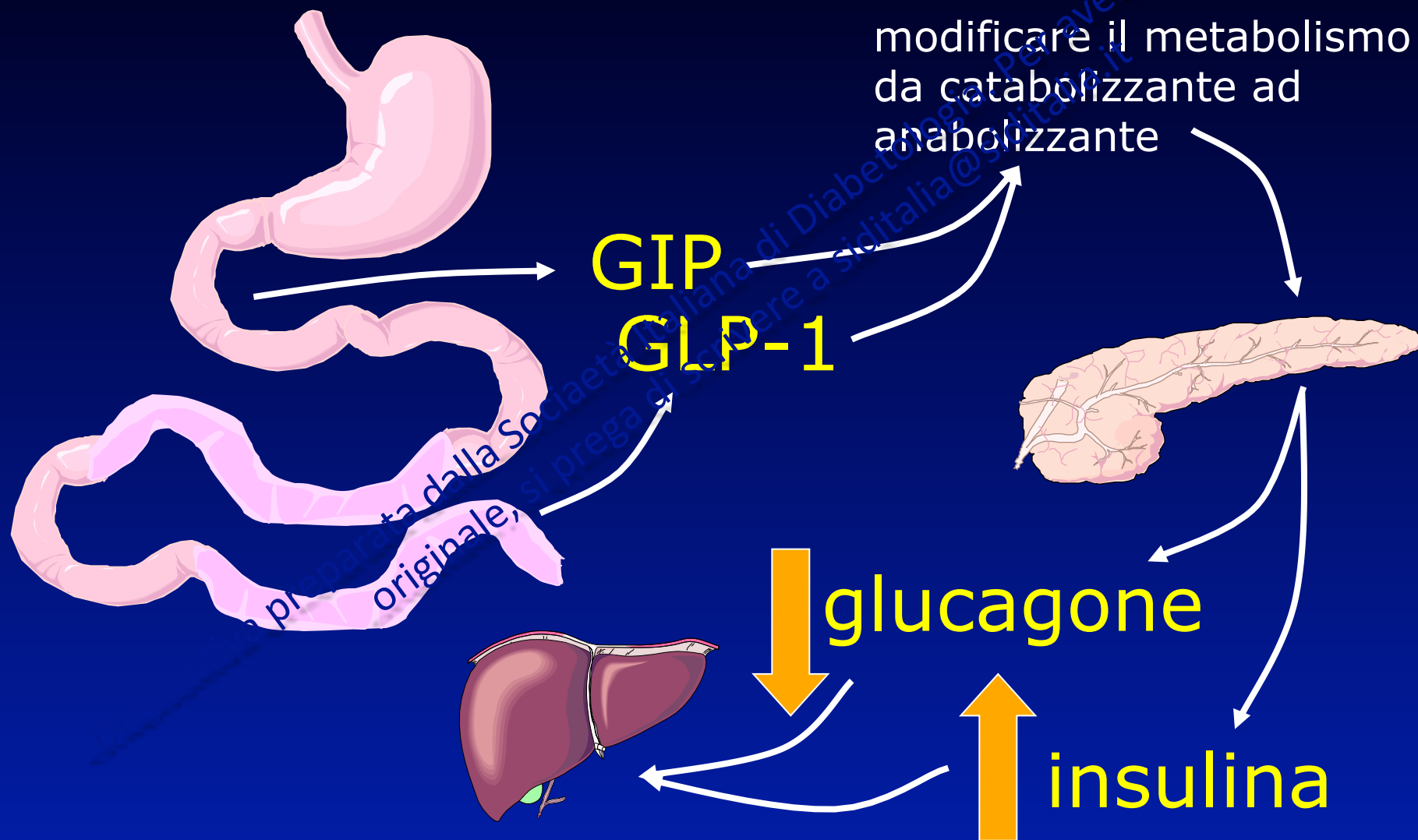
regolazione della secrezione di insulina SNC e parasimpatico



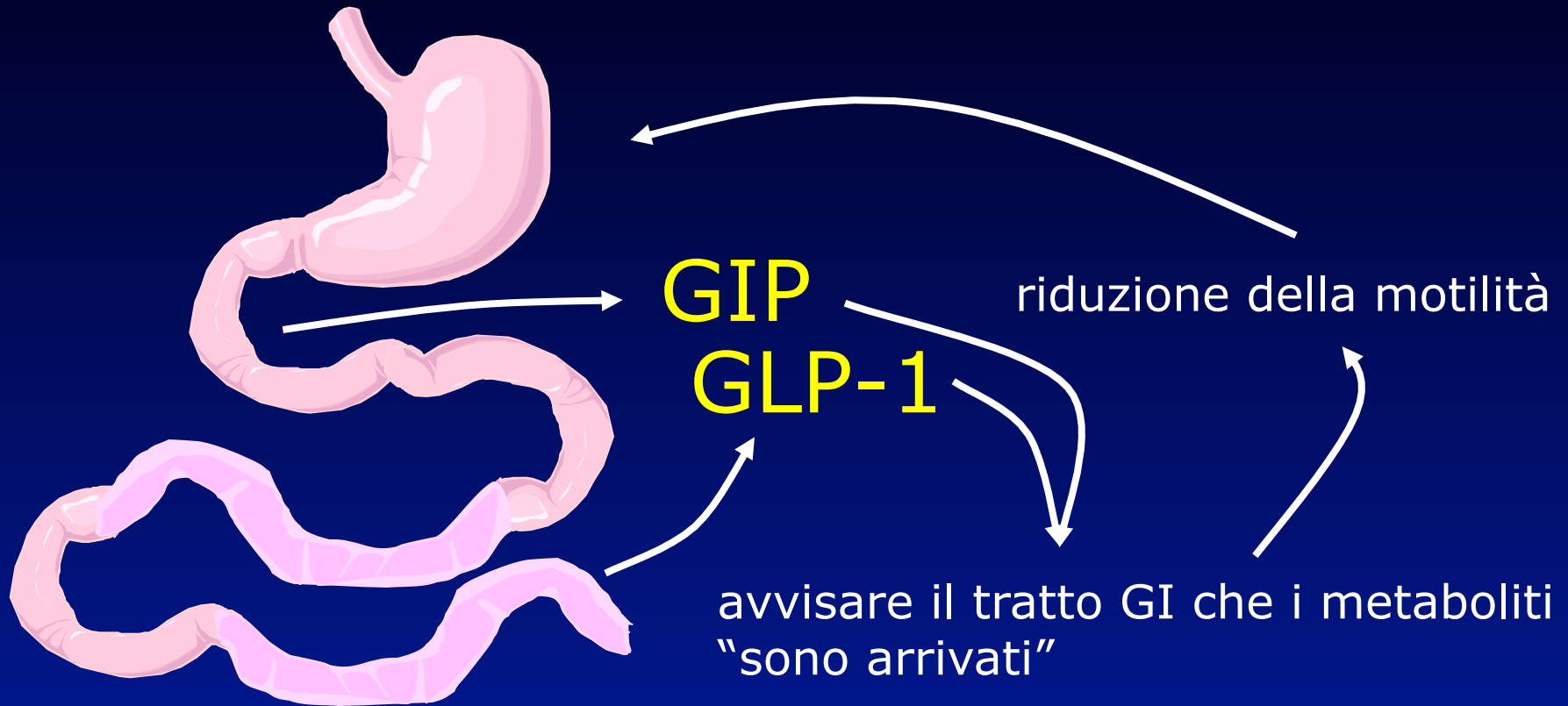
regolazione della secrezione di insulina incretine



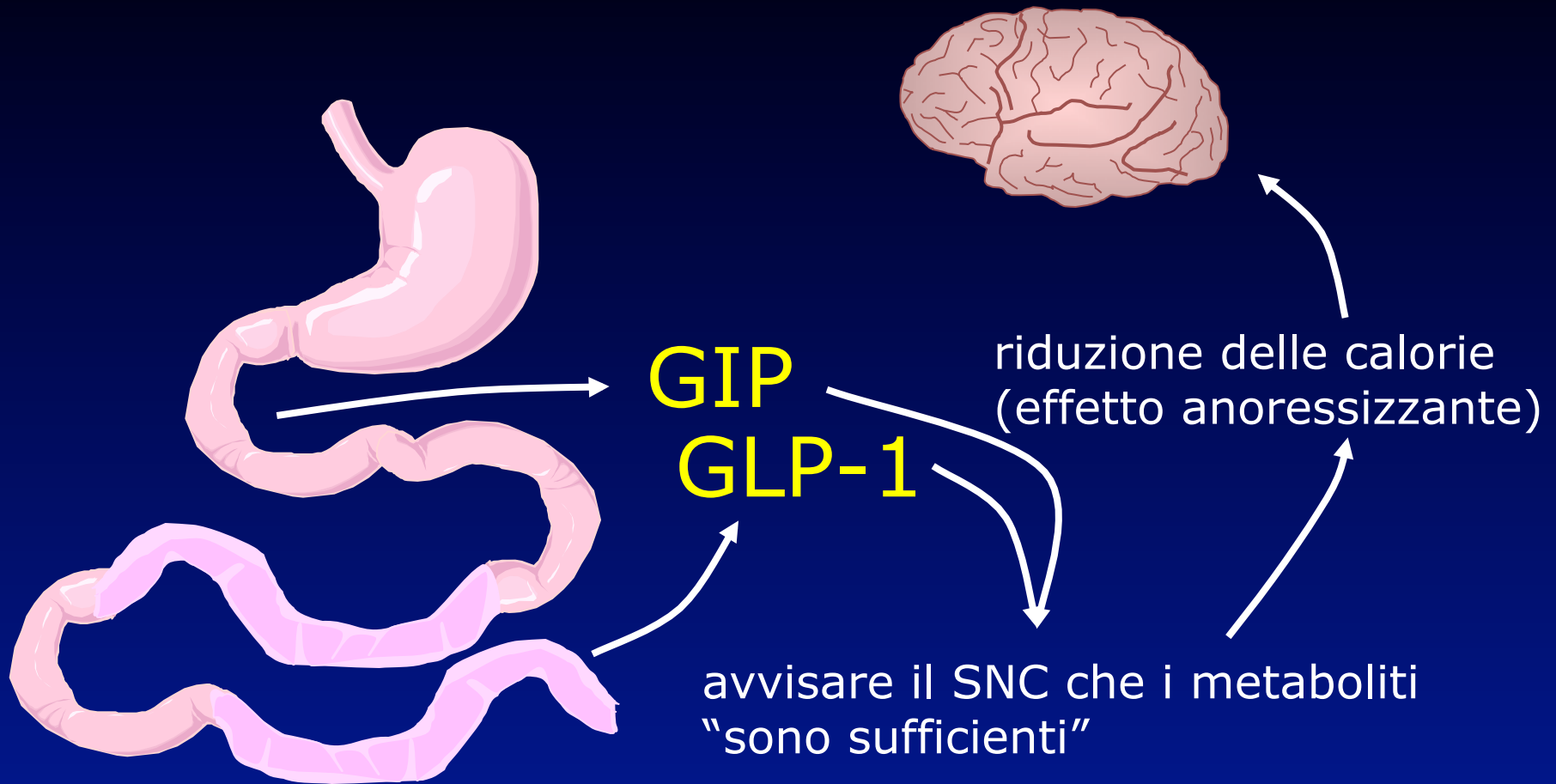
altri effetti delle incretine



altri effetti delle incretine



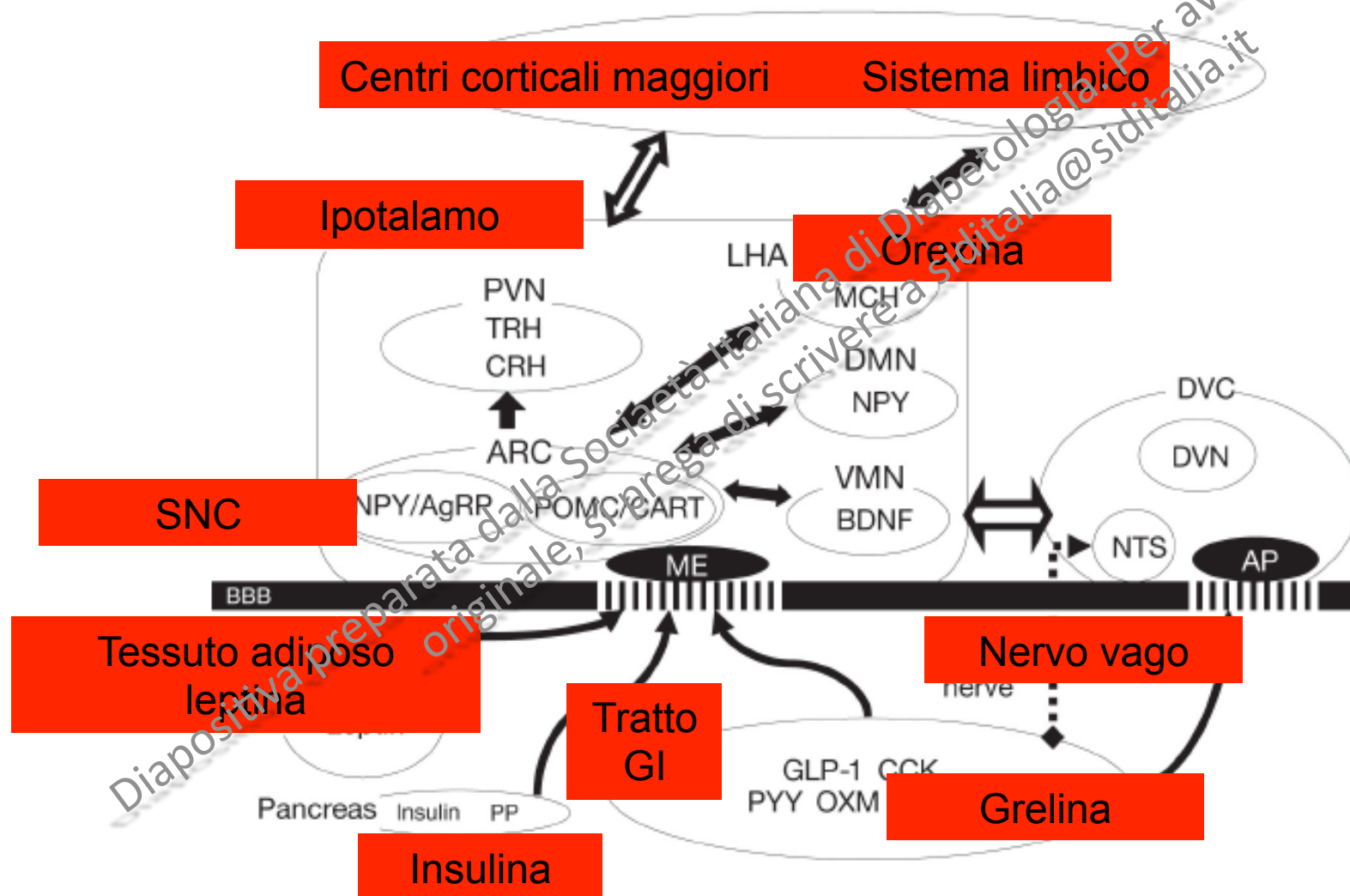
altri effetti delle incretine



effetti delle incretine

- stimolo della secrezione di insulina
- inibizione del glucagone
- ritardo dello svuotamento gastrico
- anoressizzante
- aumento massa beta-cellulare (?)

Cervello

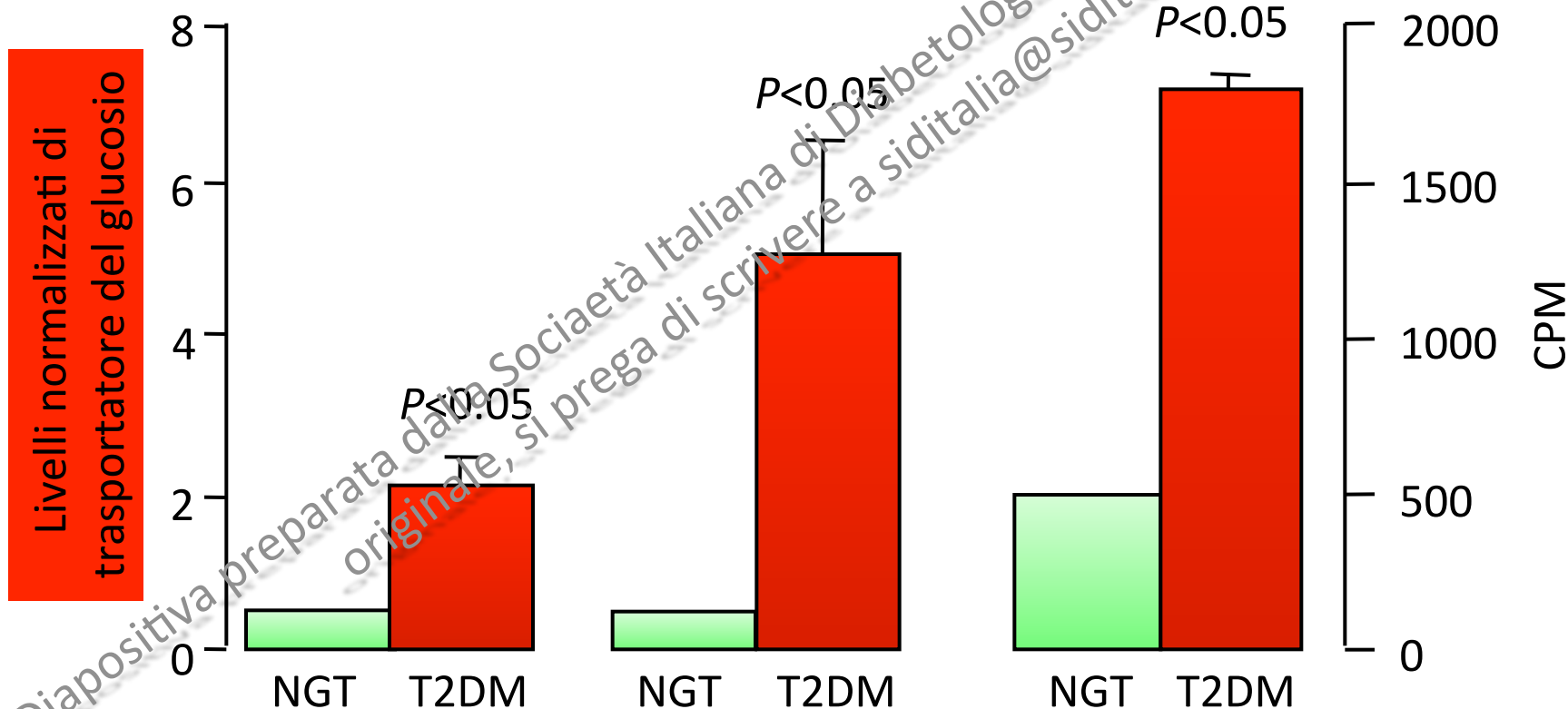


Rene

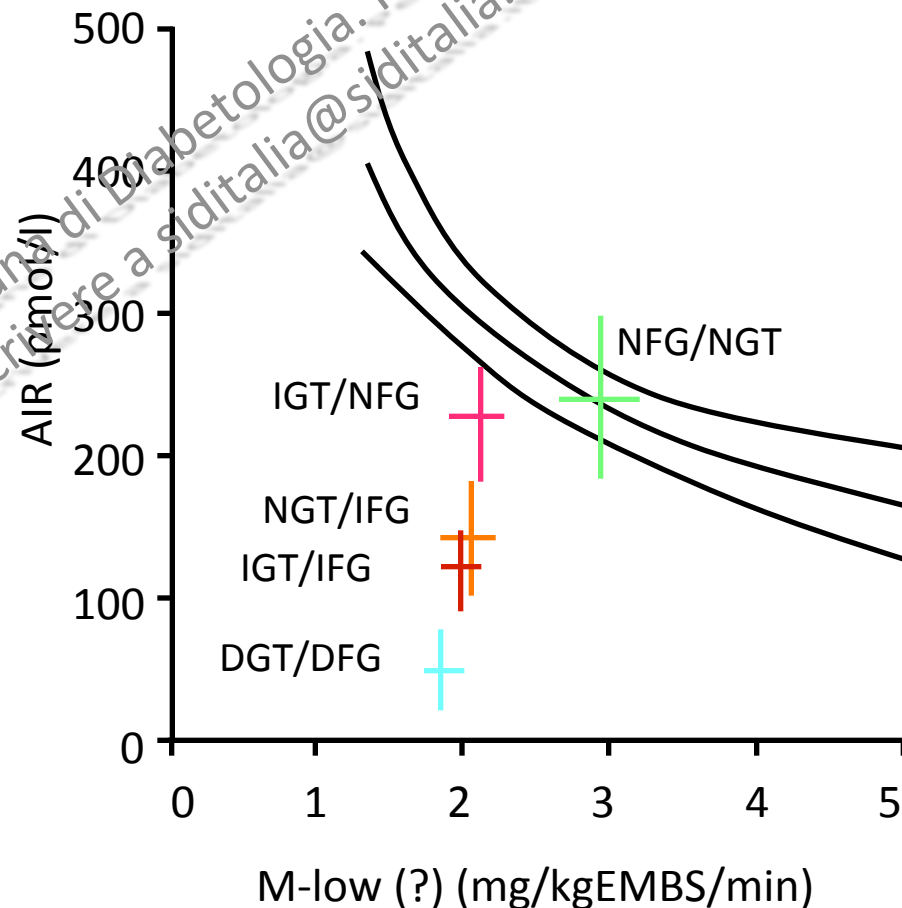
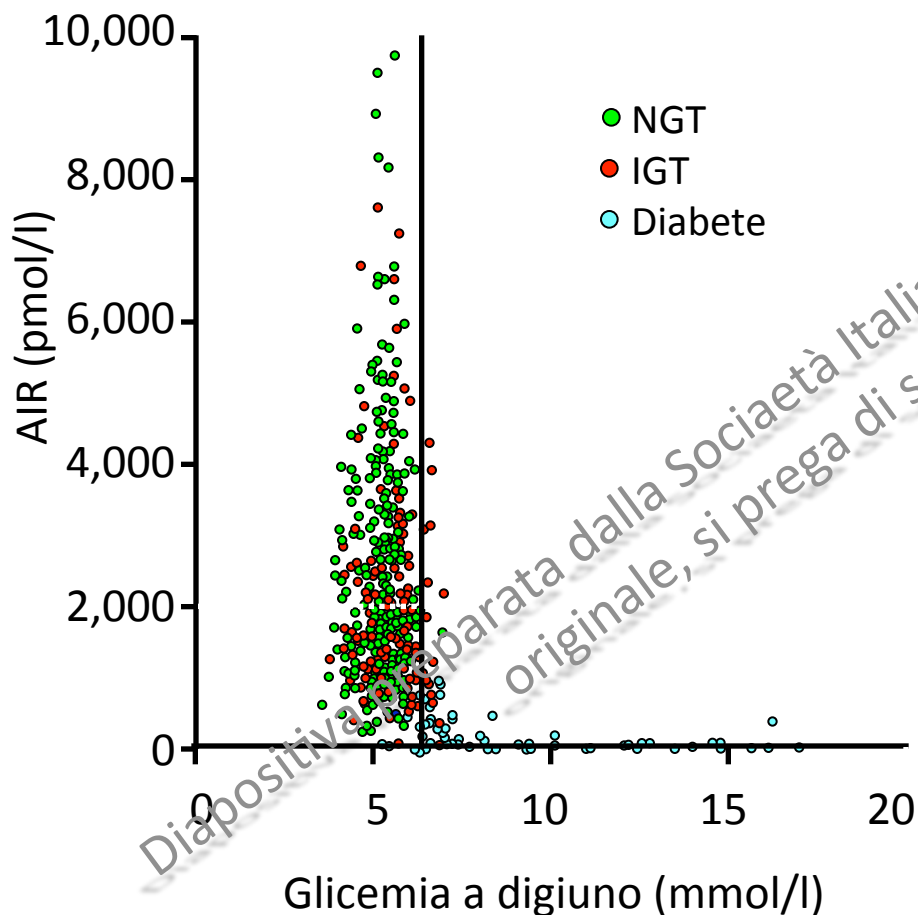
SGLT2

GLUT2

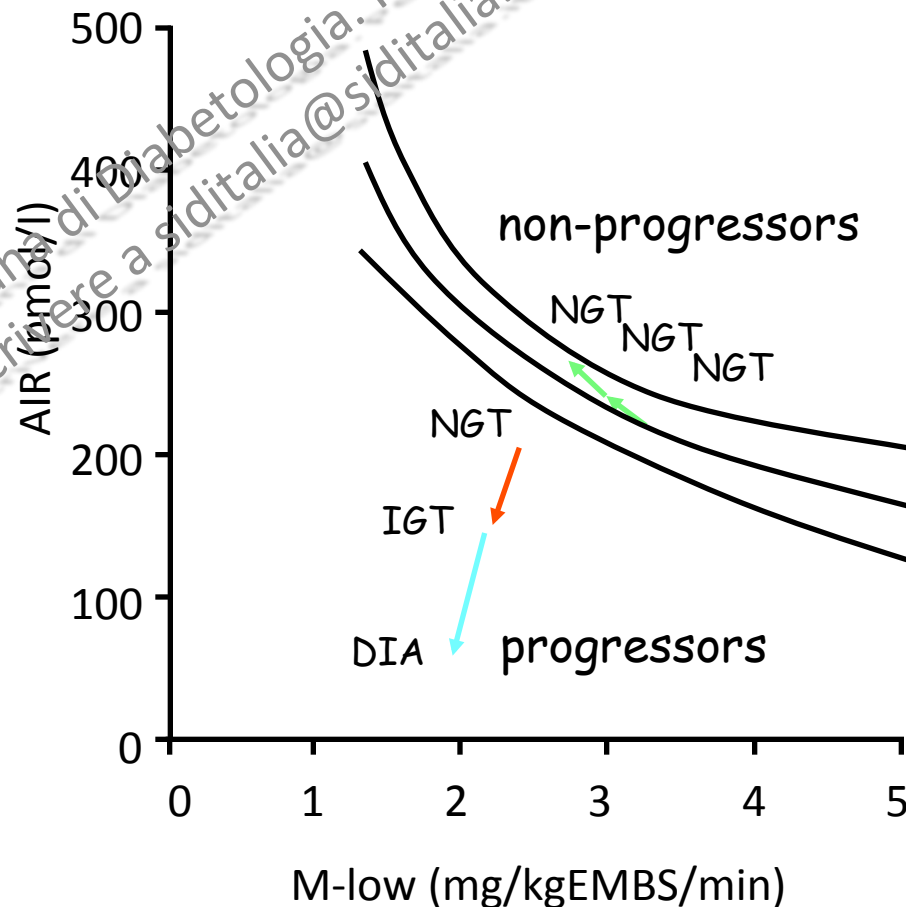
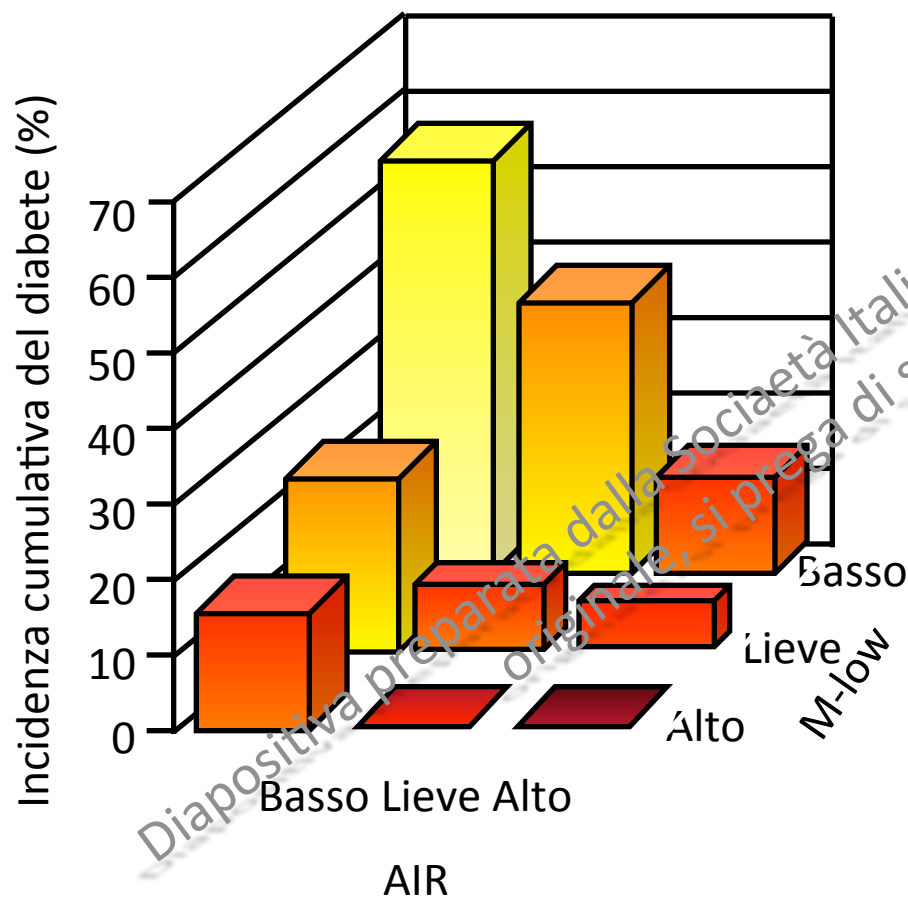
AMG Uptake



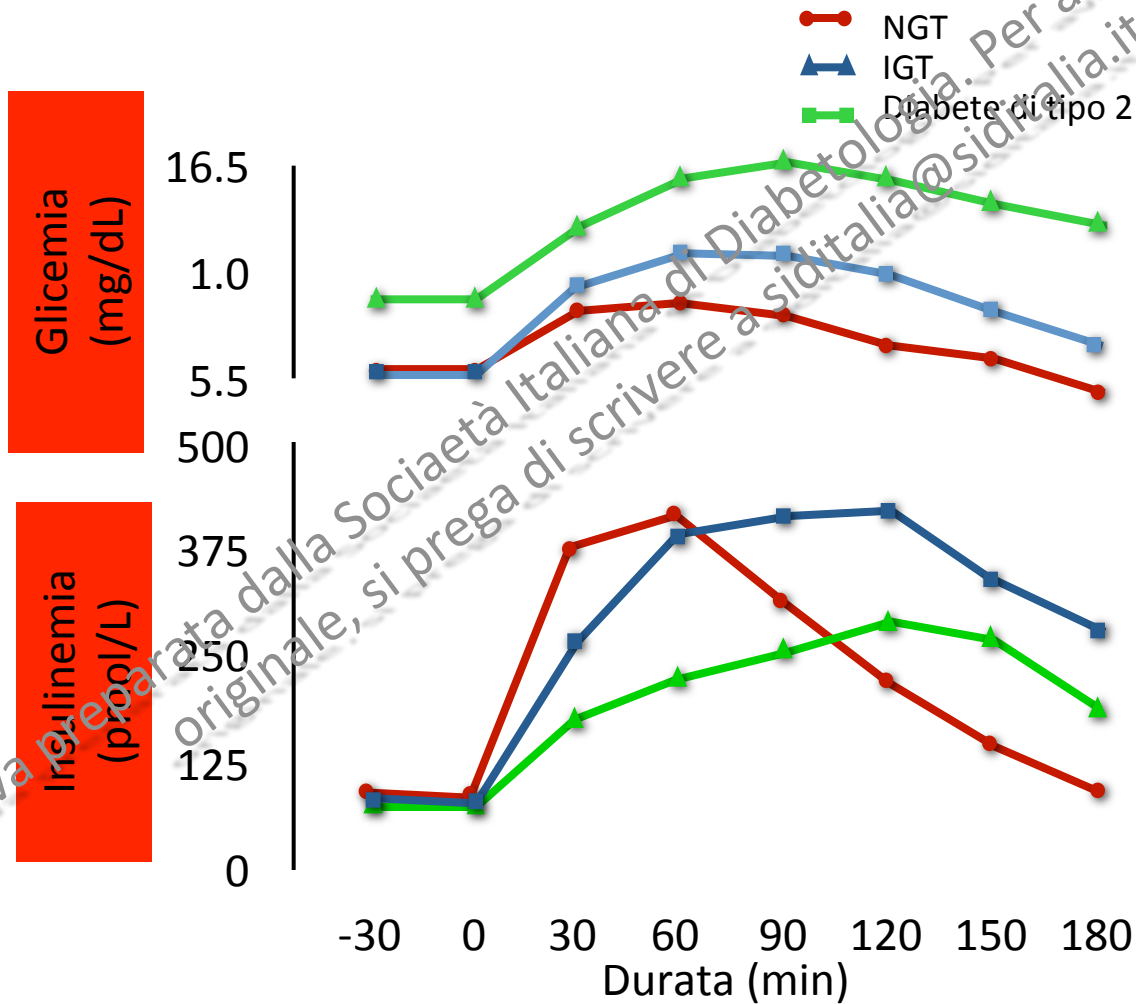
Secrezione vs. sensibilità insulinica



Secrezione vs. sensibilità insulinica

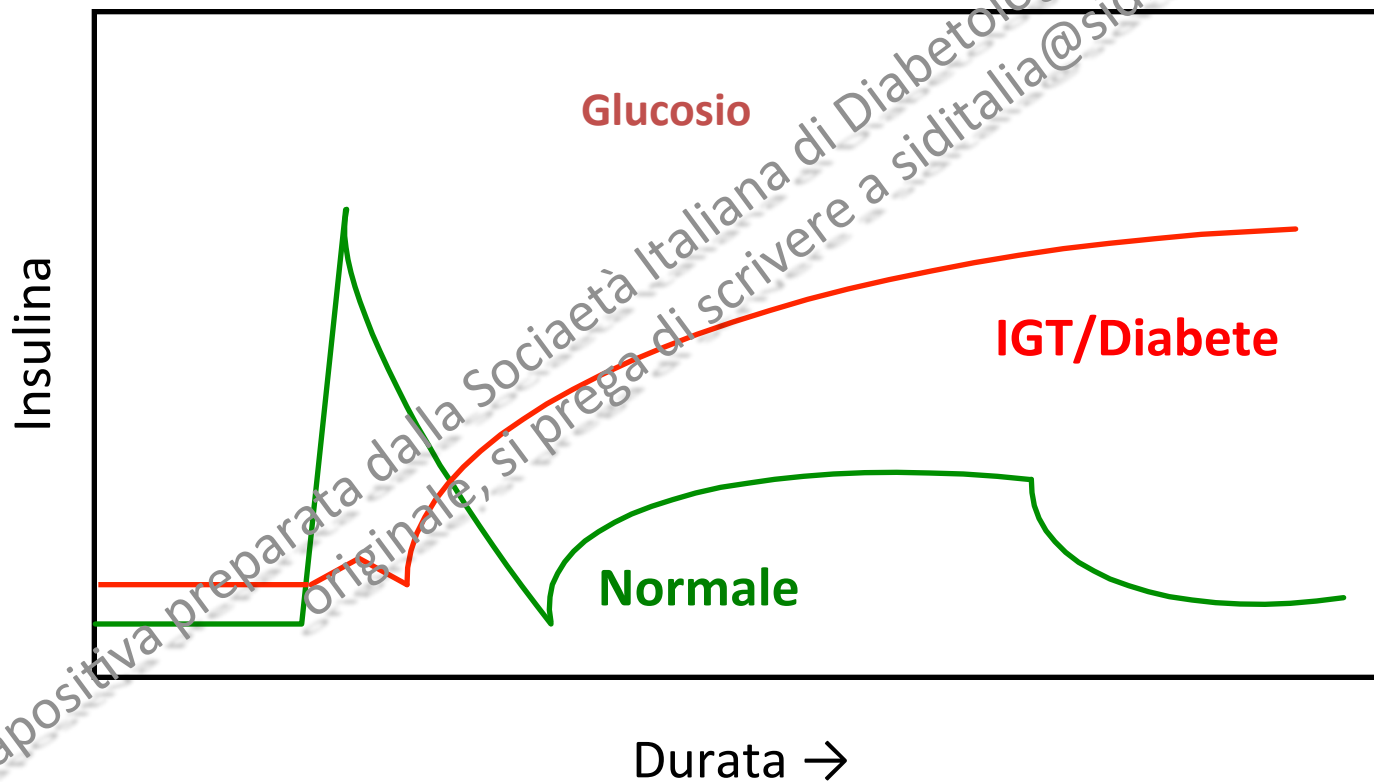


Glicemia e insulinemia



Secrezione insulinica

Normale vs IGT/Diabete



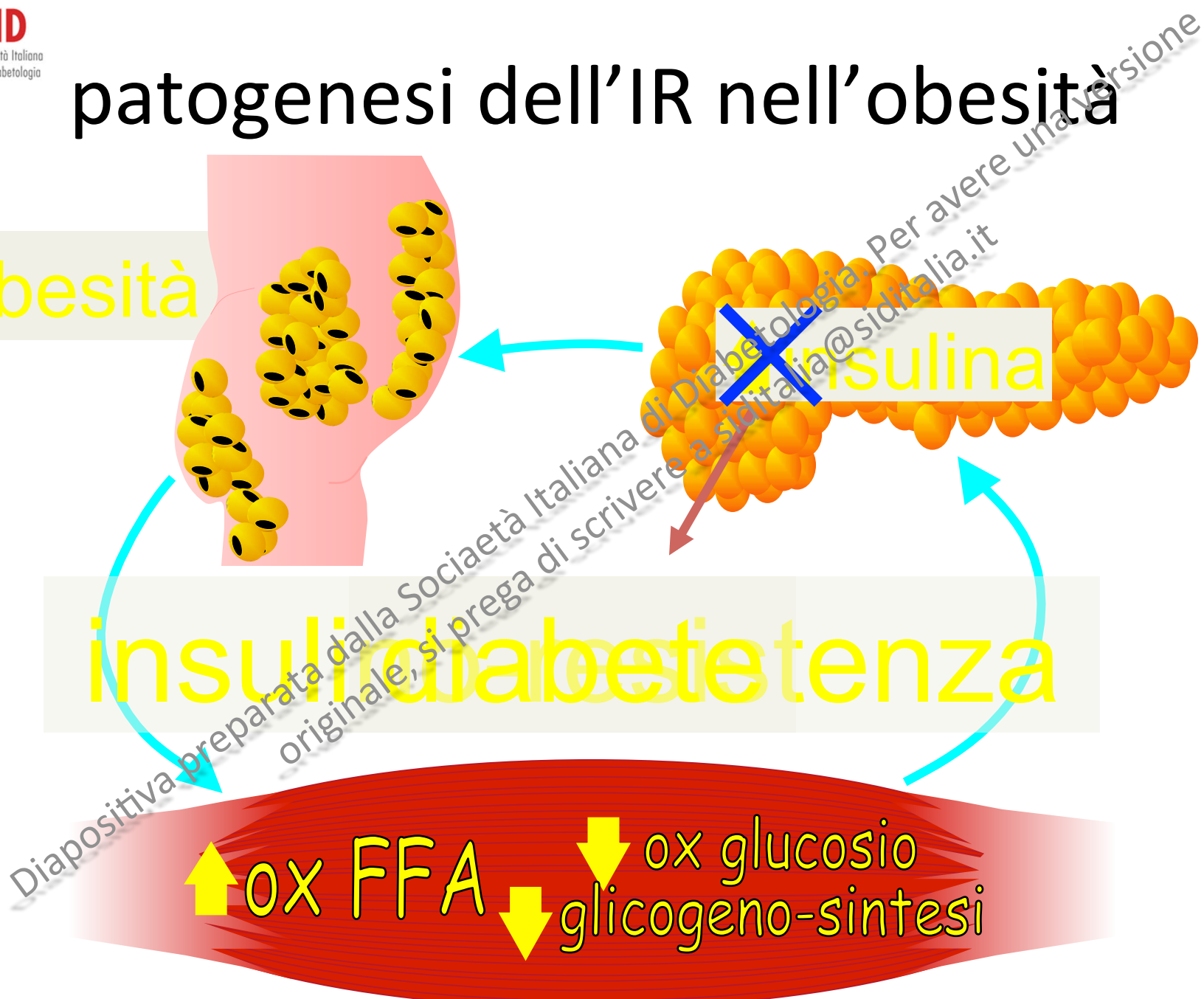
patogenesi dell'IR nell'obesità

obesità

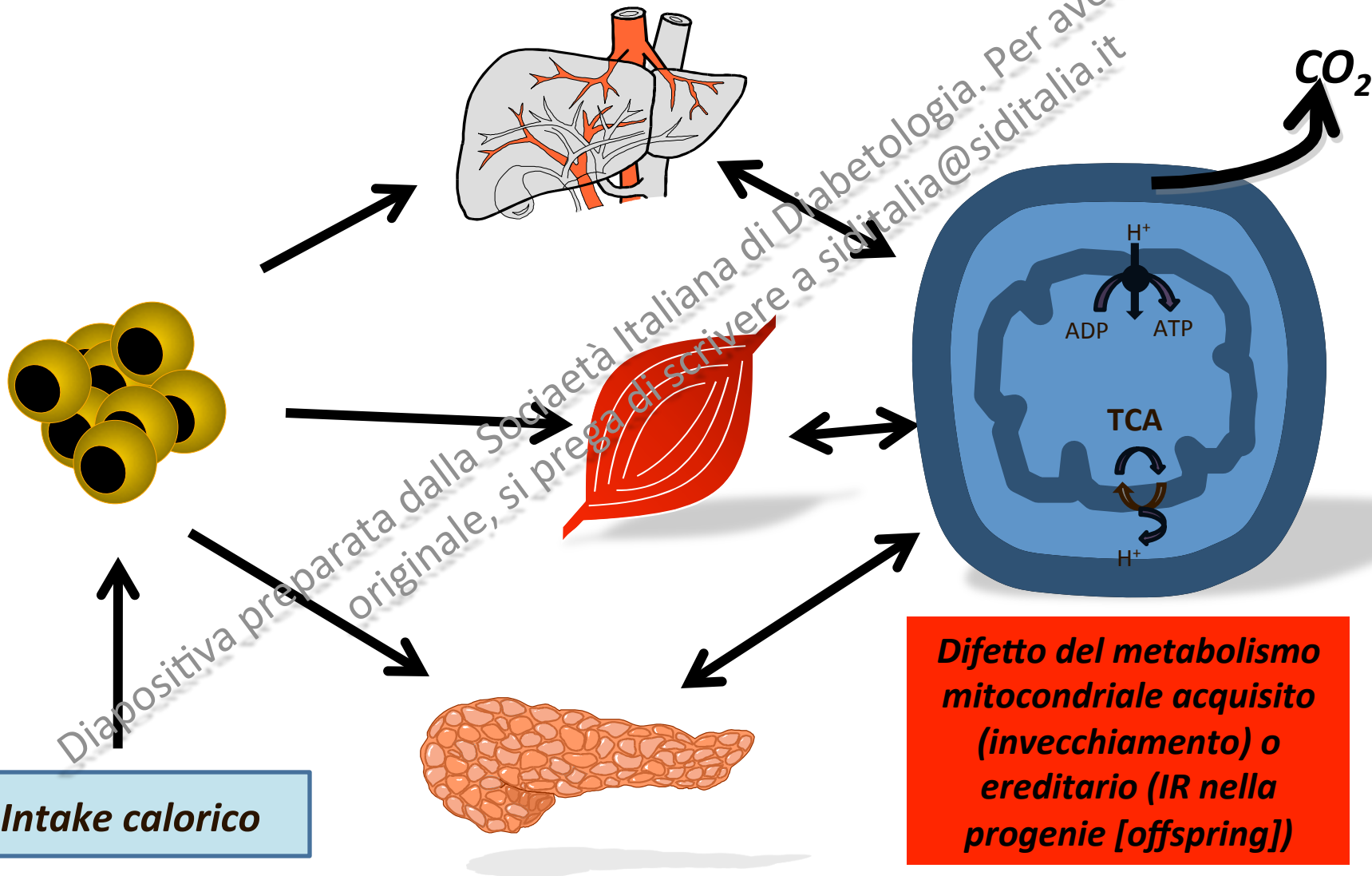
insulinoresistenza

~~Insulina~~

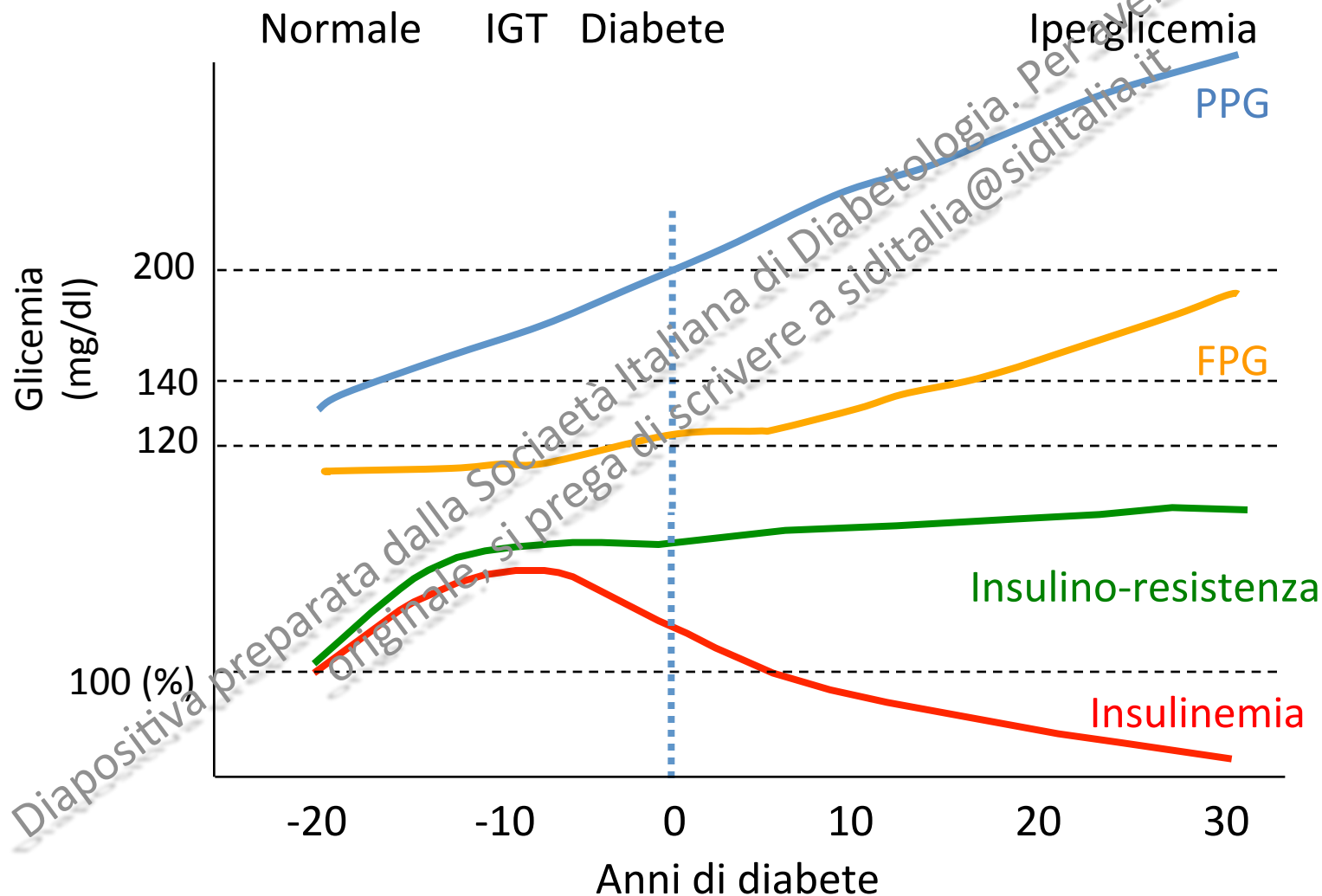
↑ ox FFA ↓ ox glucosio
↓ glicogeno-sintesi



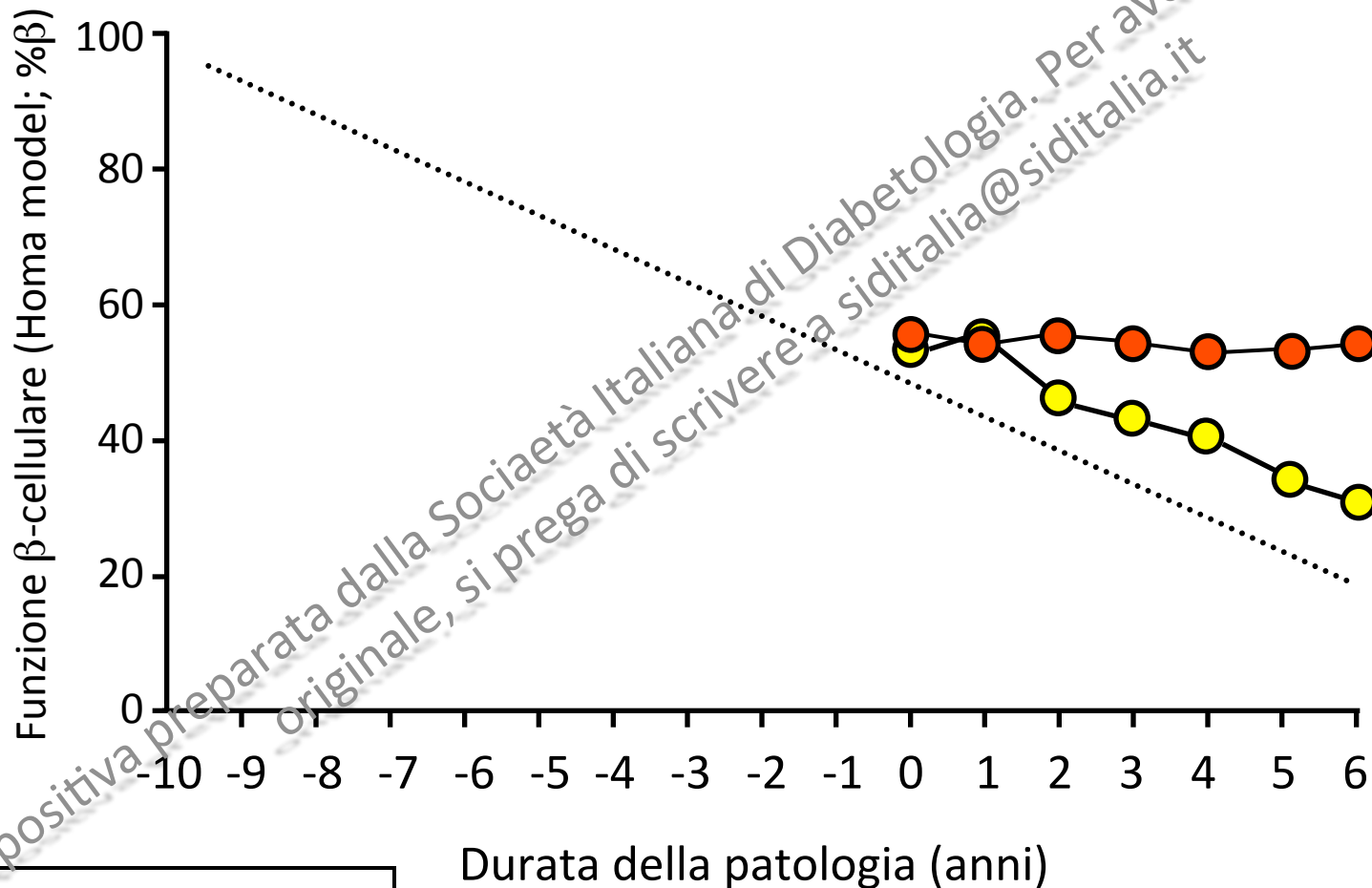
Disfunzione mitocondriale e resistenza insulinica



Storia naturale



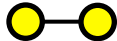
Storia naturale



sensibilità insulinica

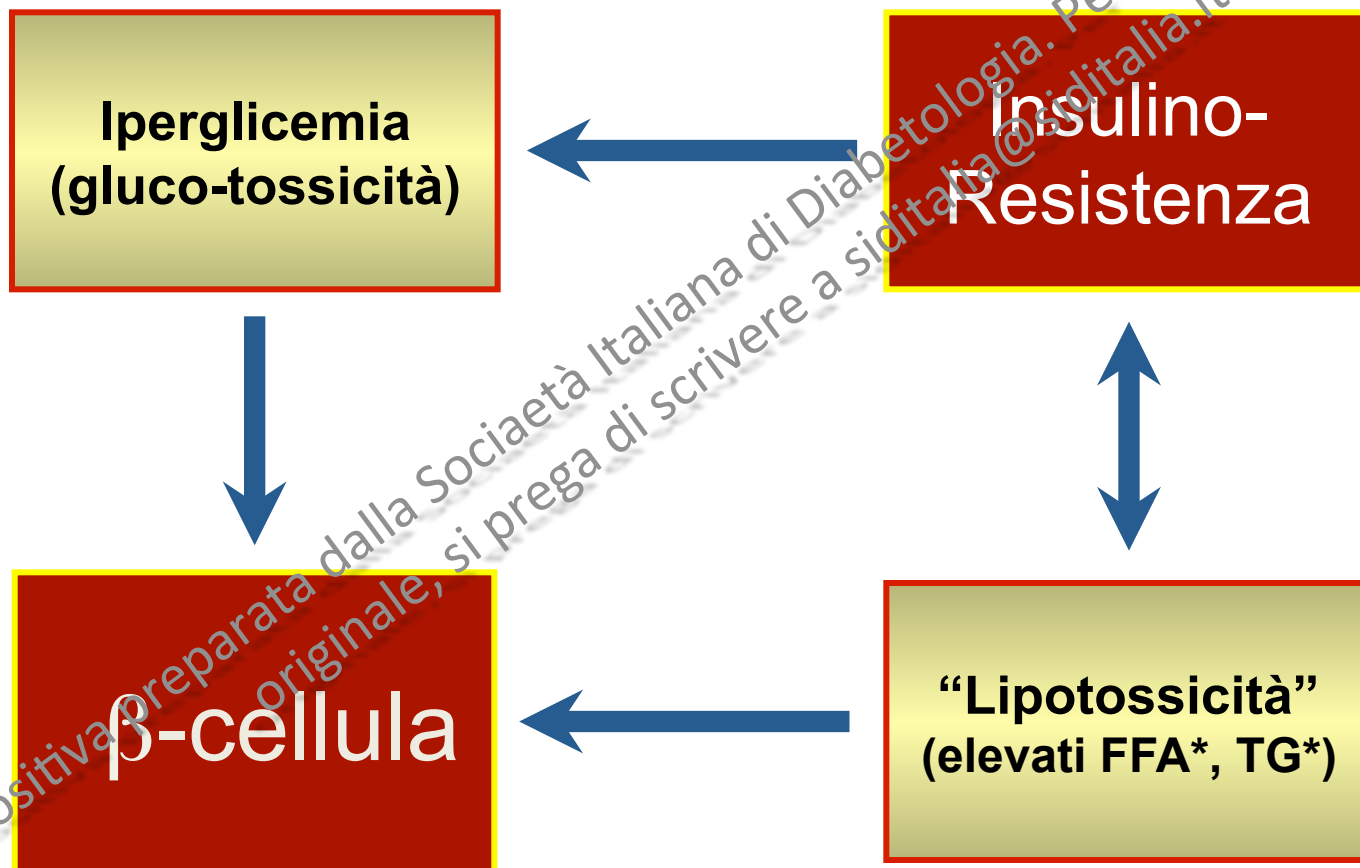


secrezione insulinica

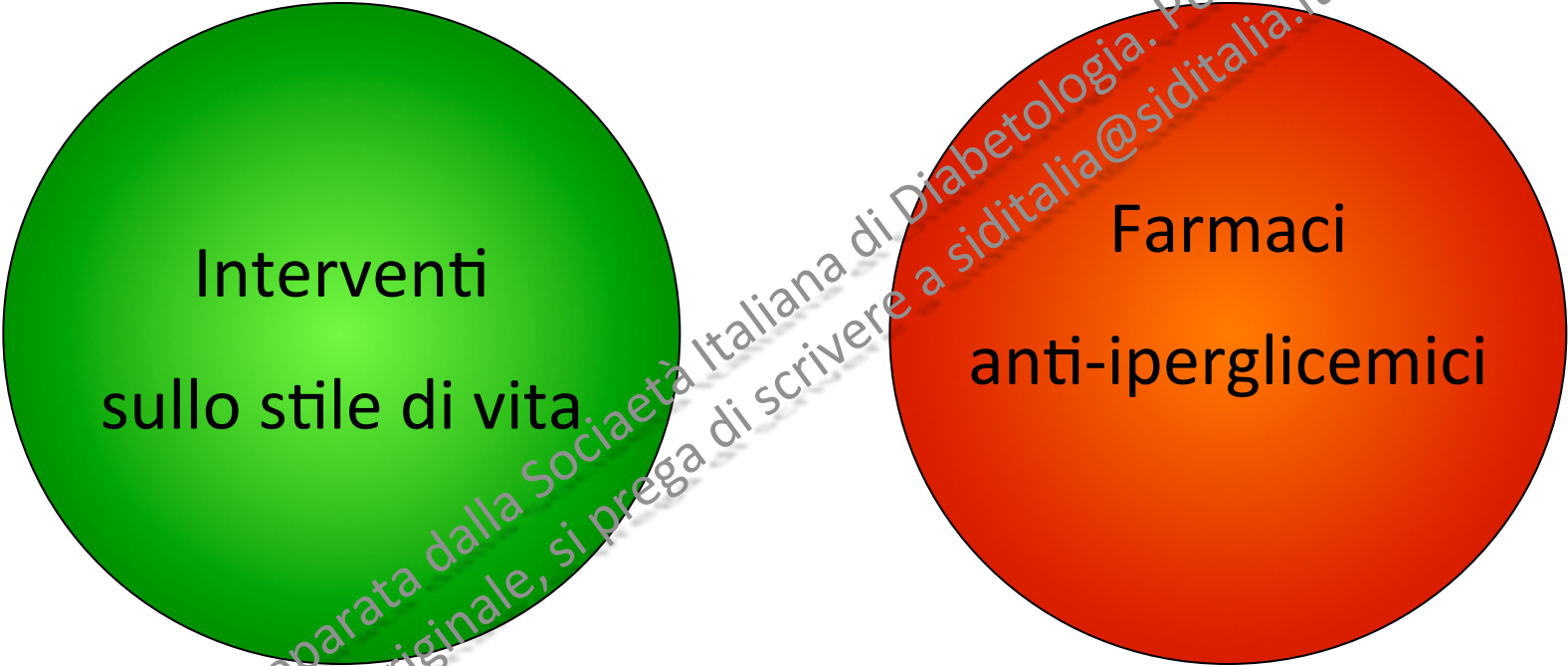


Storia naturale

Fattori di progressione della disfunzione β -cellulare



Prevenzione e terapia

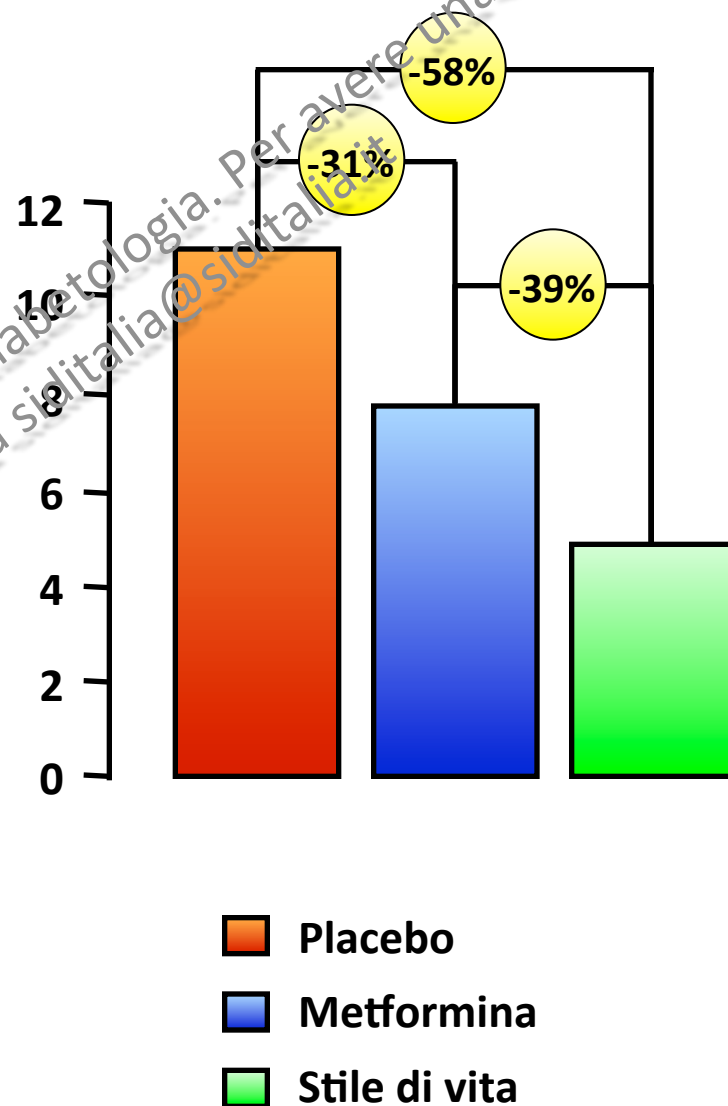
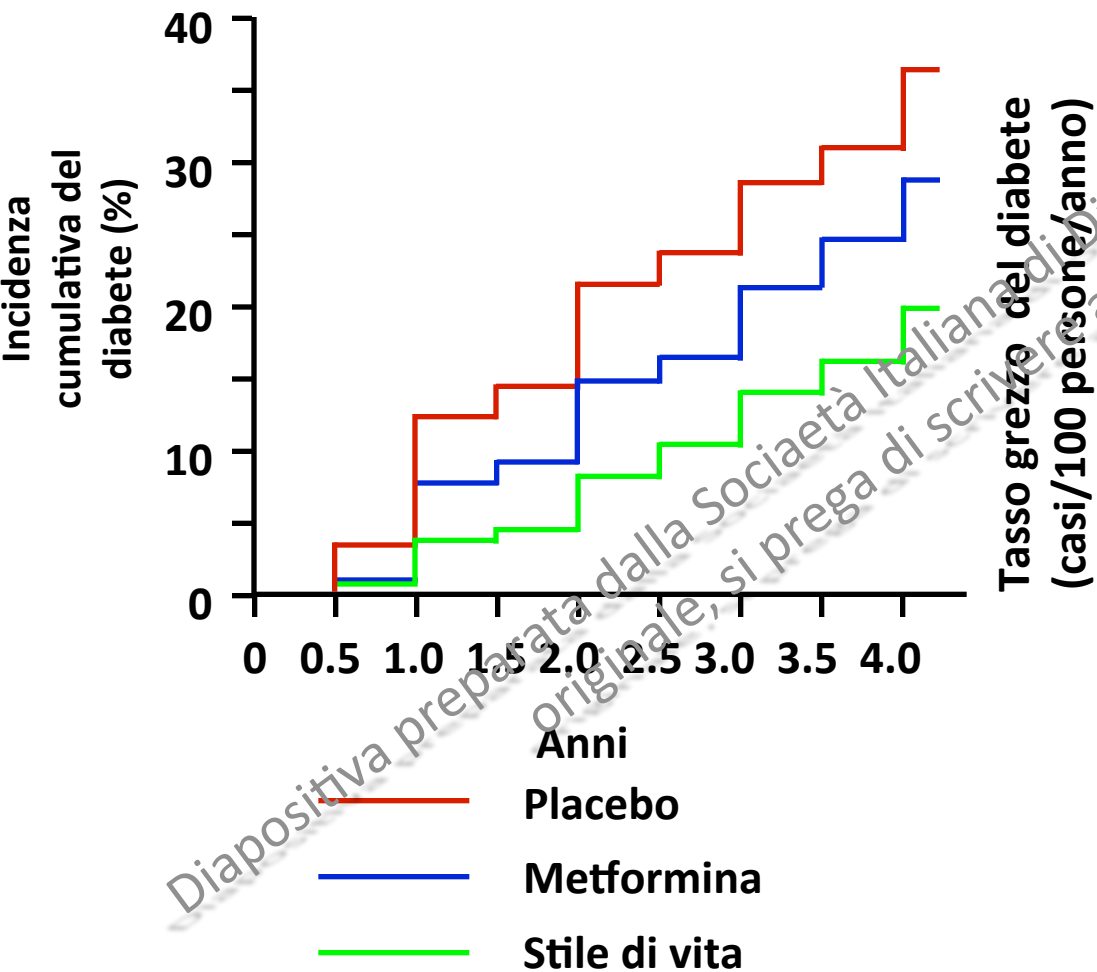


Interventi
sullo stile di vita

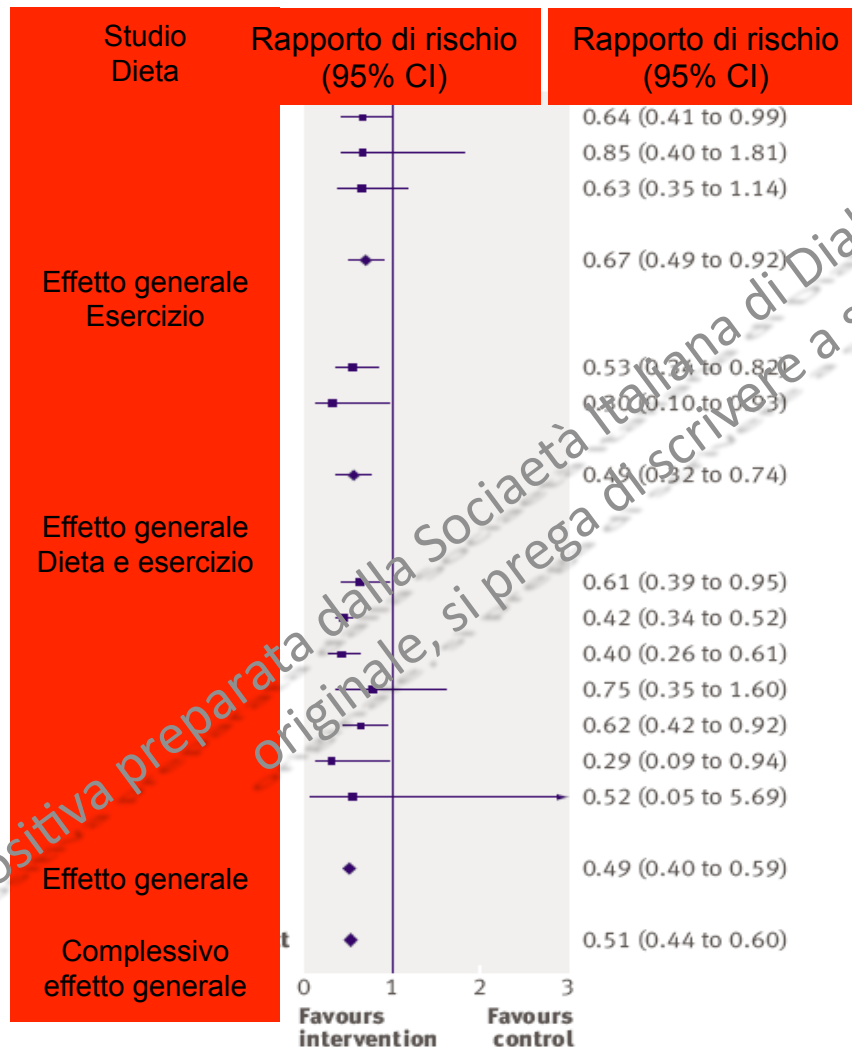
Farmaci
anti-iperglicemici

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

Prevenzione



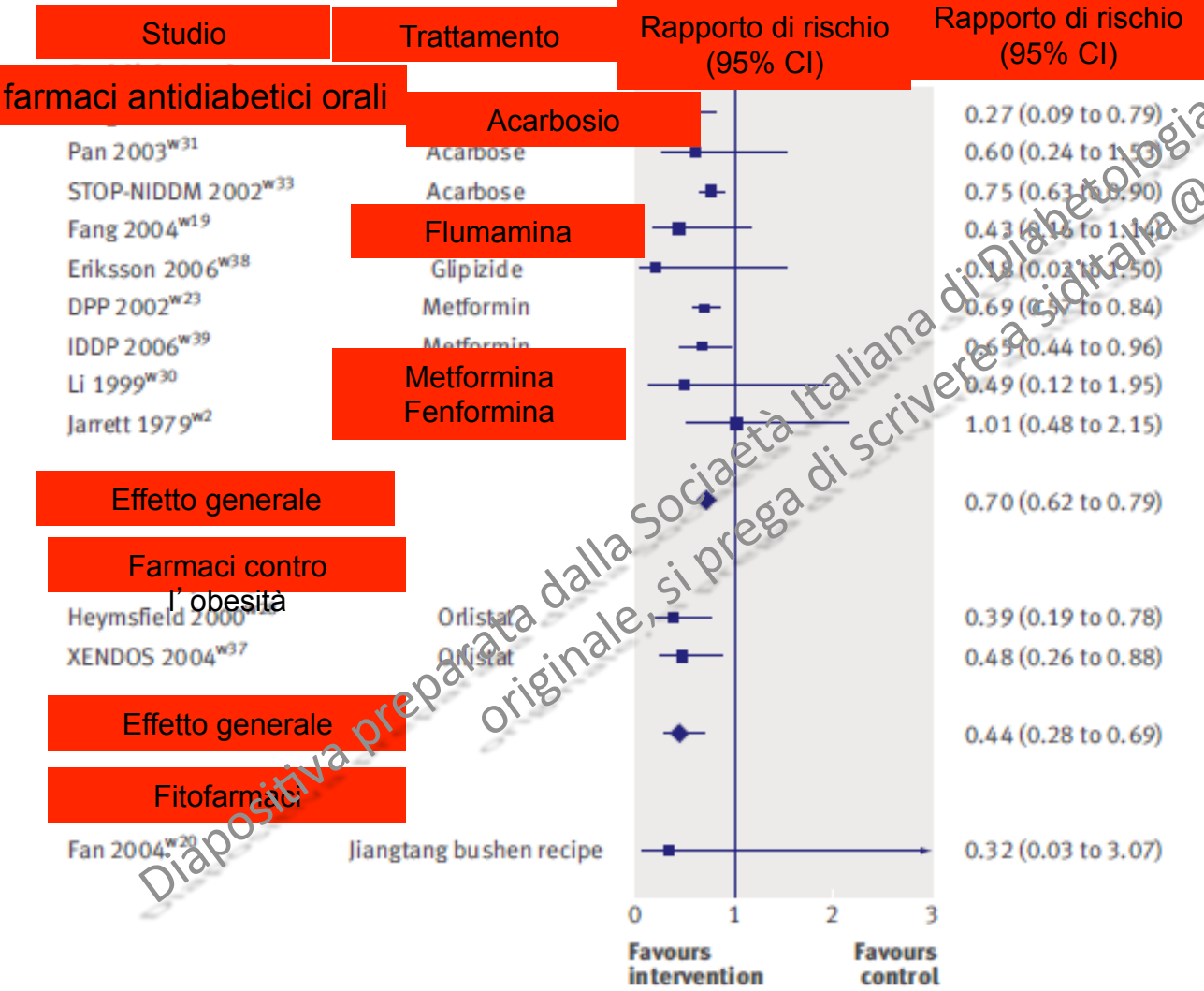
Efficacia degli interventi sullo stile di vita



**Meta-analisi degli effetti
degli interventi sullo stile
di vita sul rischio di
sviluppare il diabete di
tipo 2**

**Casi che
necessitano di
essere trattati:
6.4**

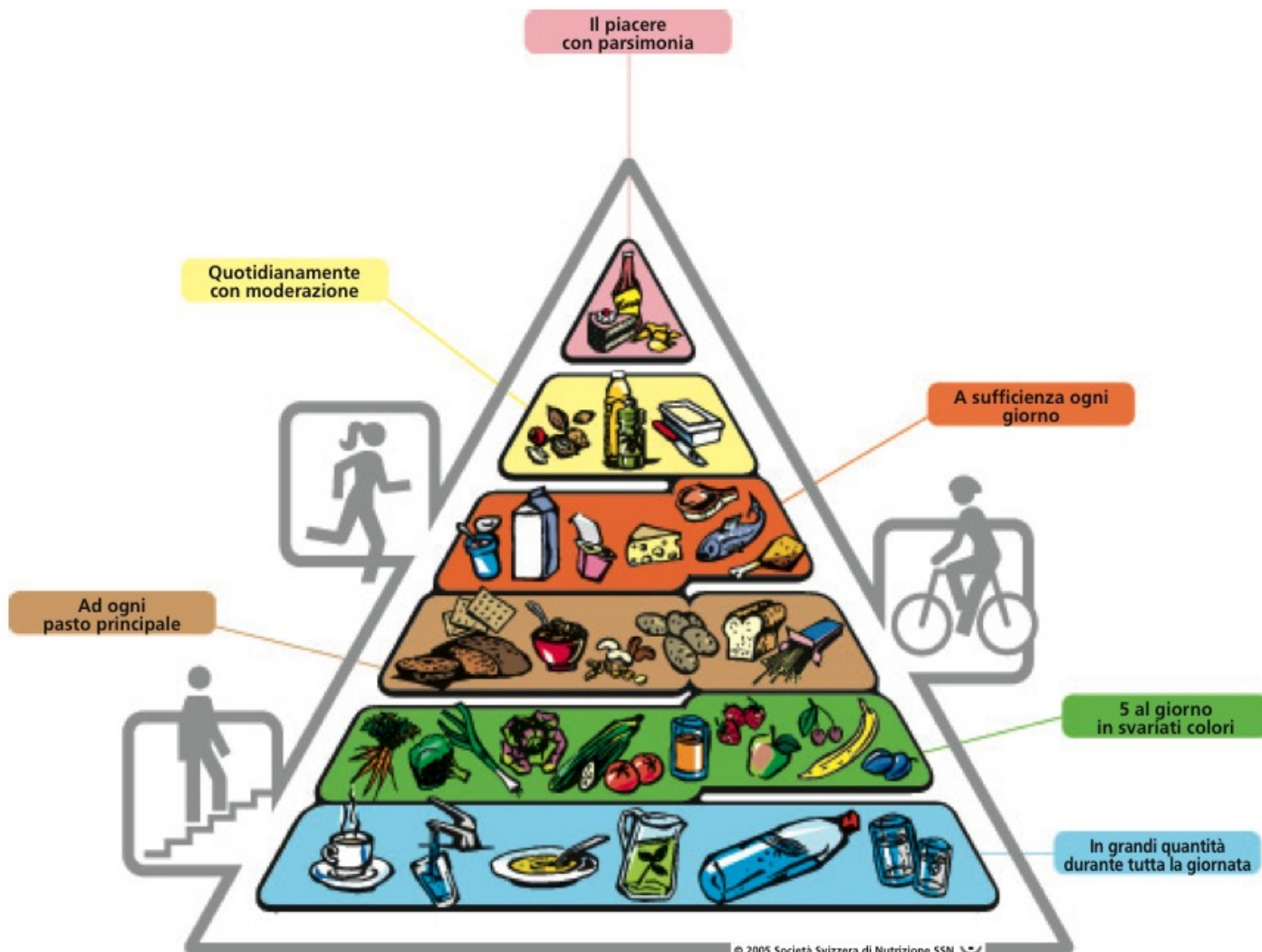
Efficacia di farmaci e fitoterapici



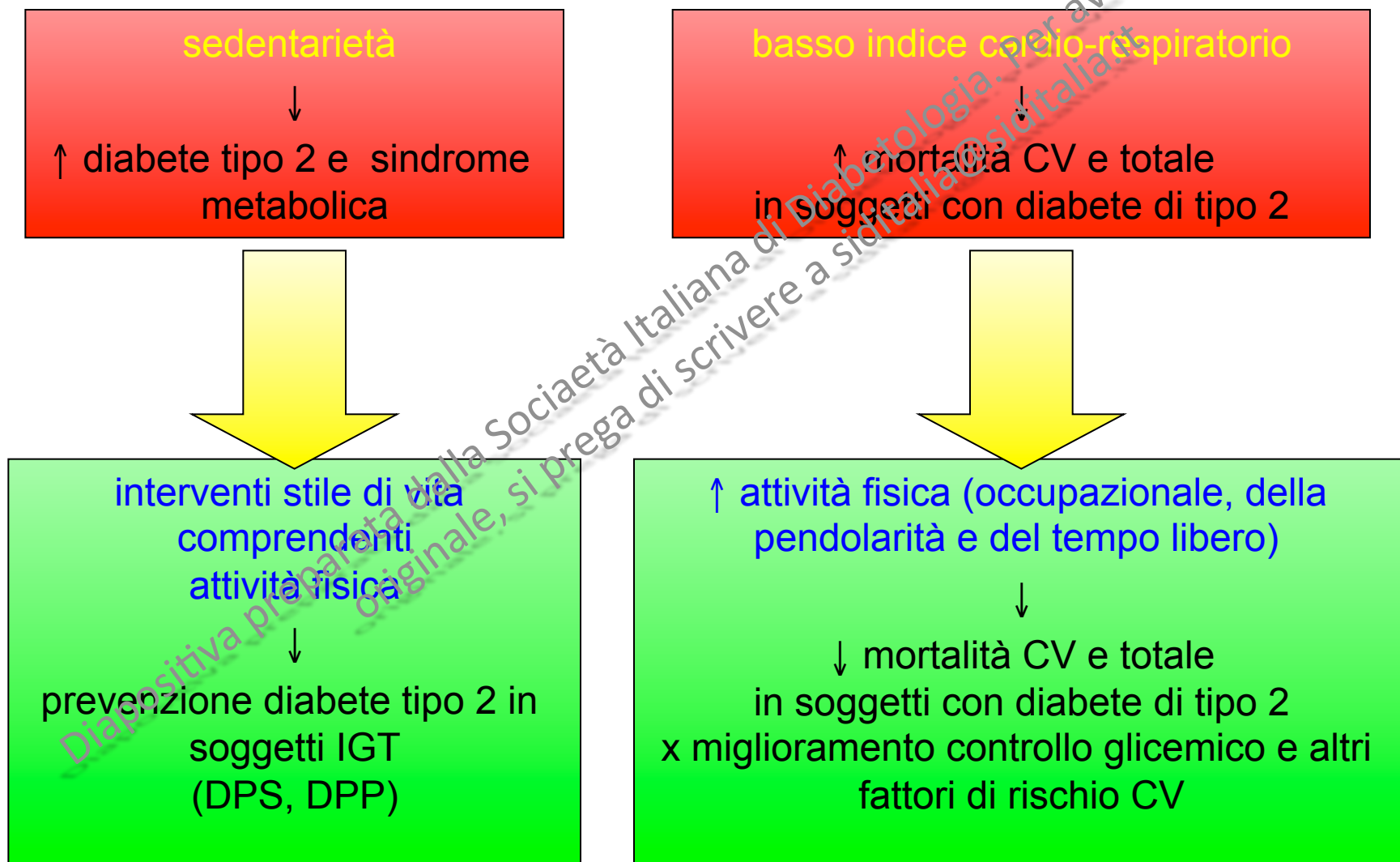
**Meta-analisi degli
effetti degli interventi
farmacologici e
fitoterapici sul rischio
di sviluppare diabete
di tipo 2**

Terapia

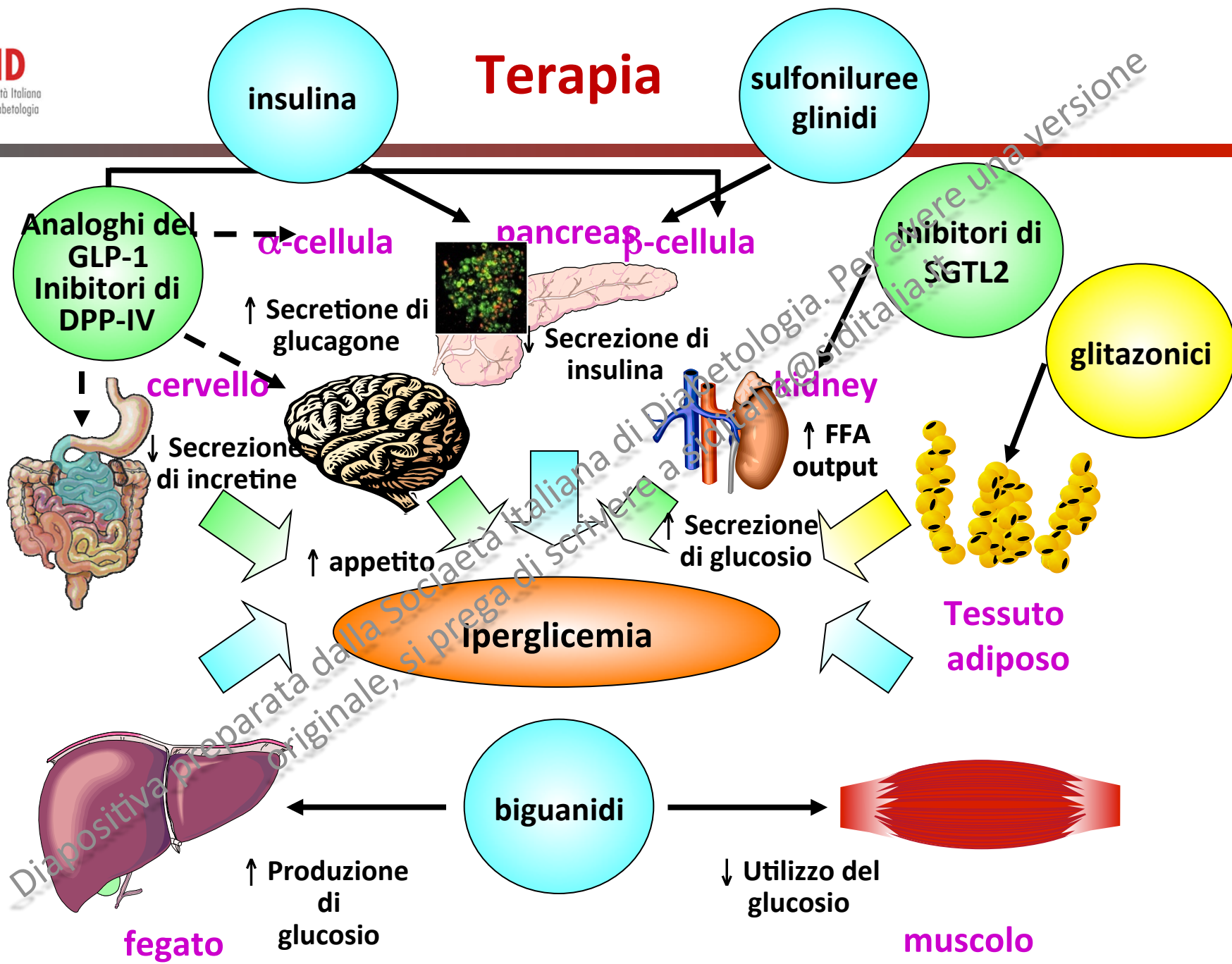
La piramide dell'alimentazione e dell'attività fisica



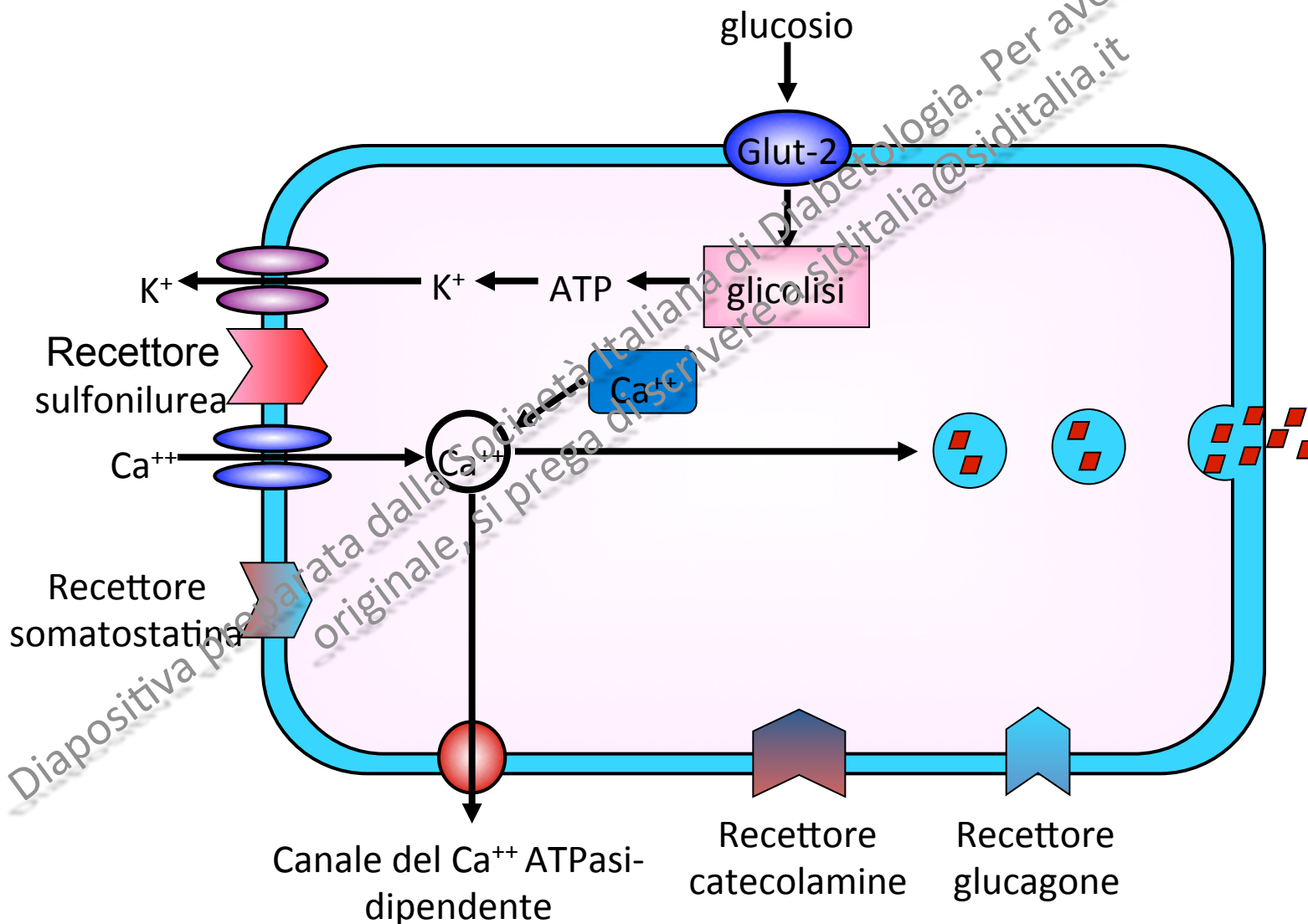
Attività fisica e rischio cardiovascolare



Terapia

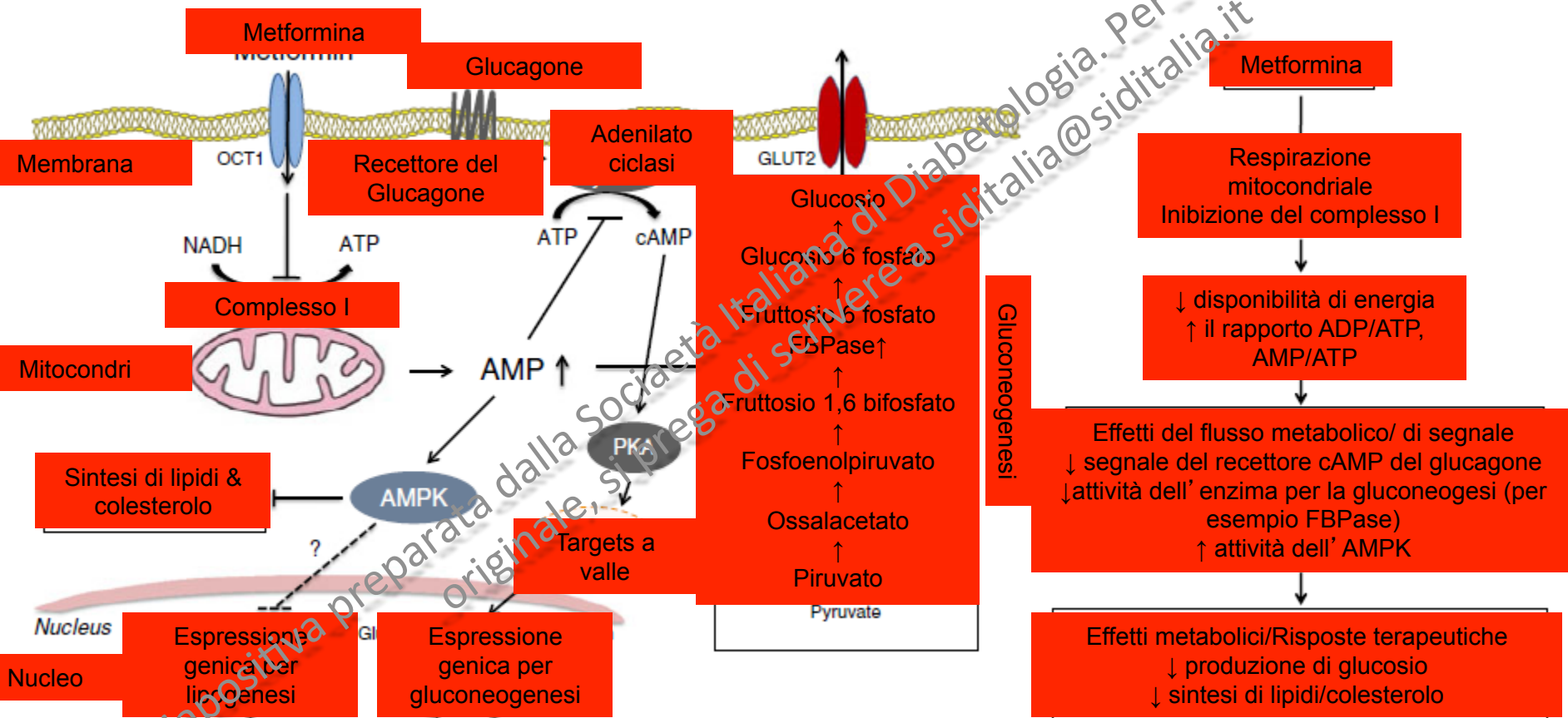


Sulfaniluree e glinidi



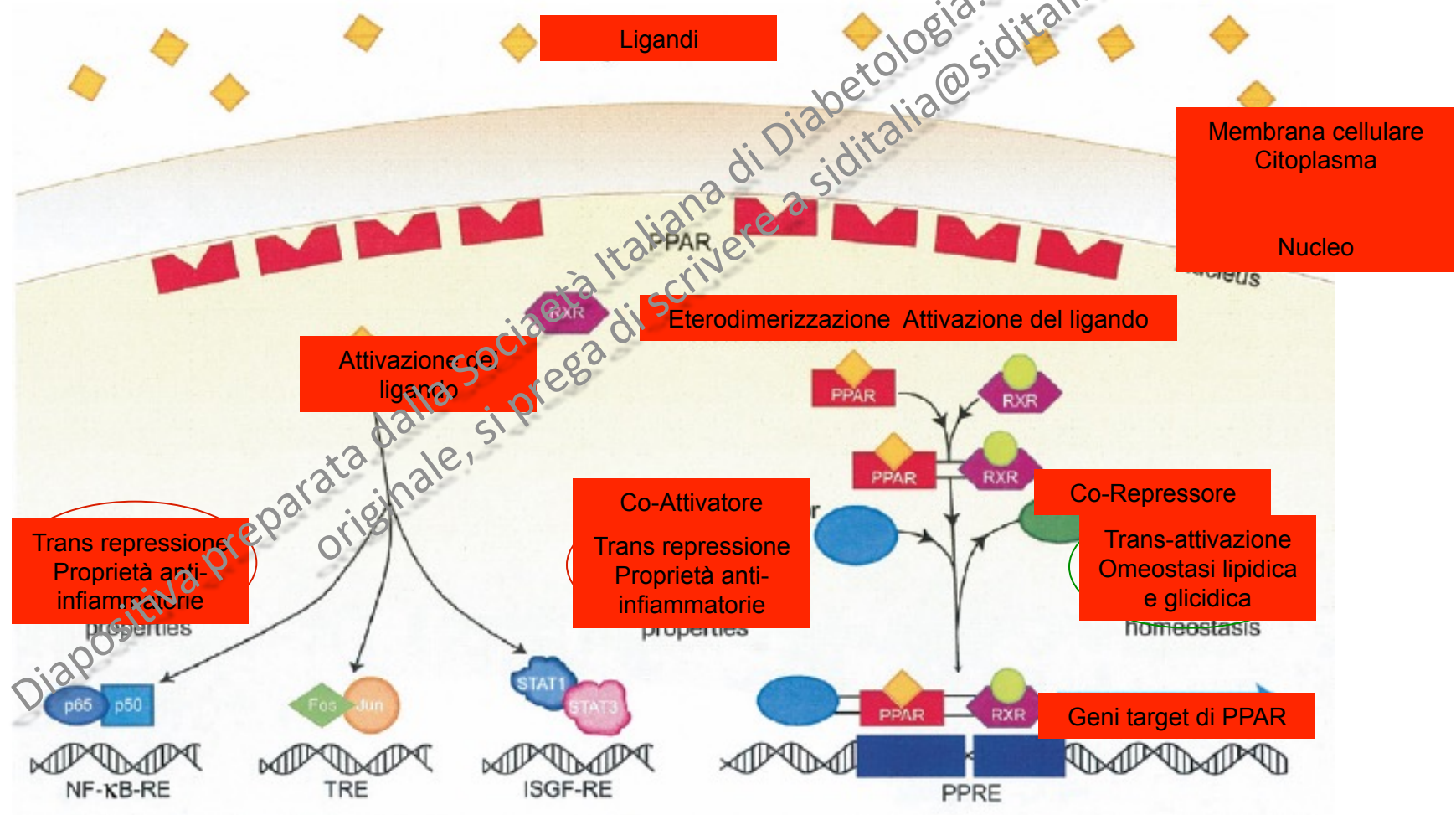
Terapia

Metformina



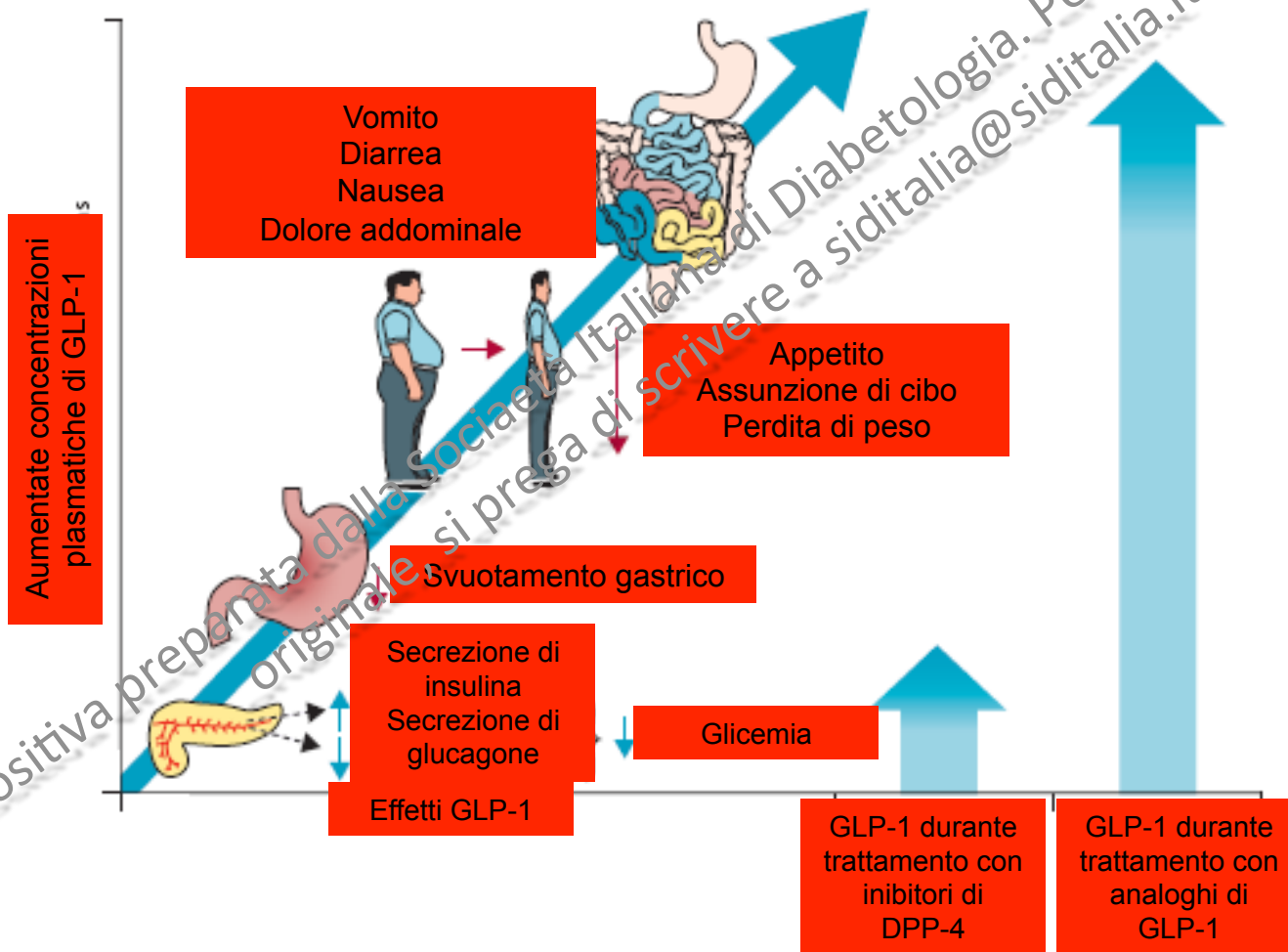
Glitazoni

Stimolazione del recettore della proliferazione perossissomale [Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)]- γ



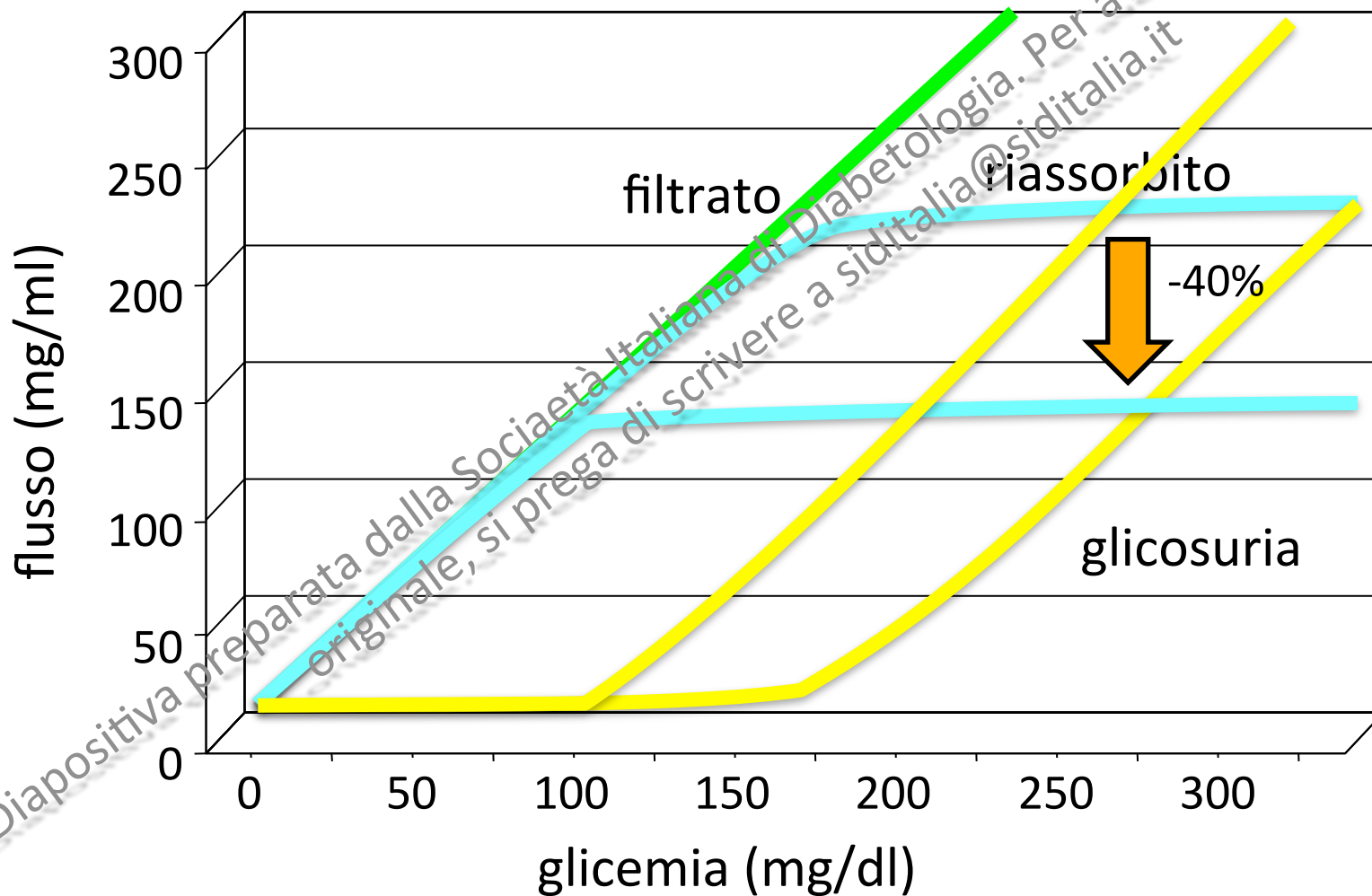
Terapia

Analoghi del GLP-1 e inibitori del DPP-4



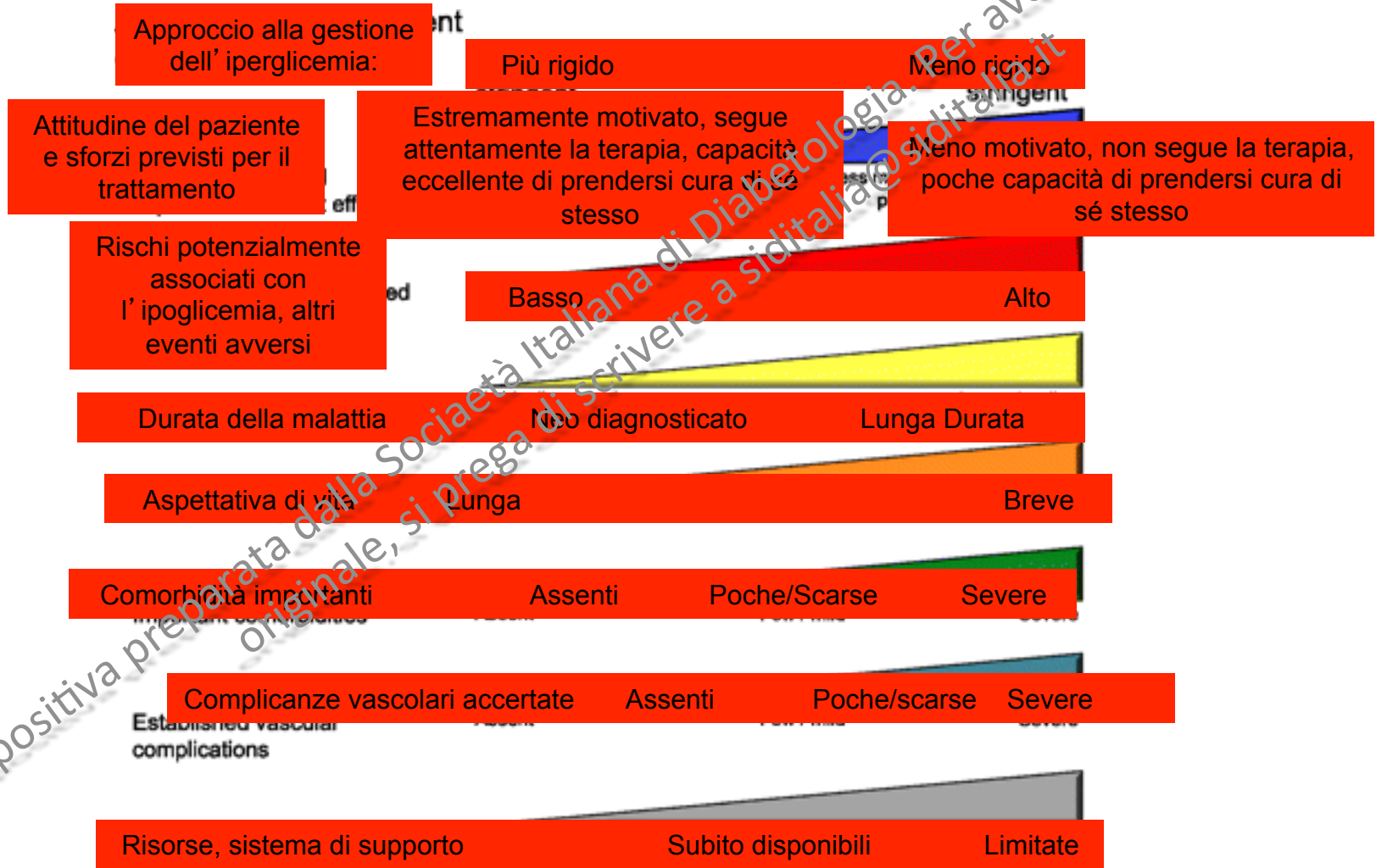
Terapia

Inibitori SGLT-2



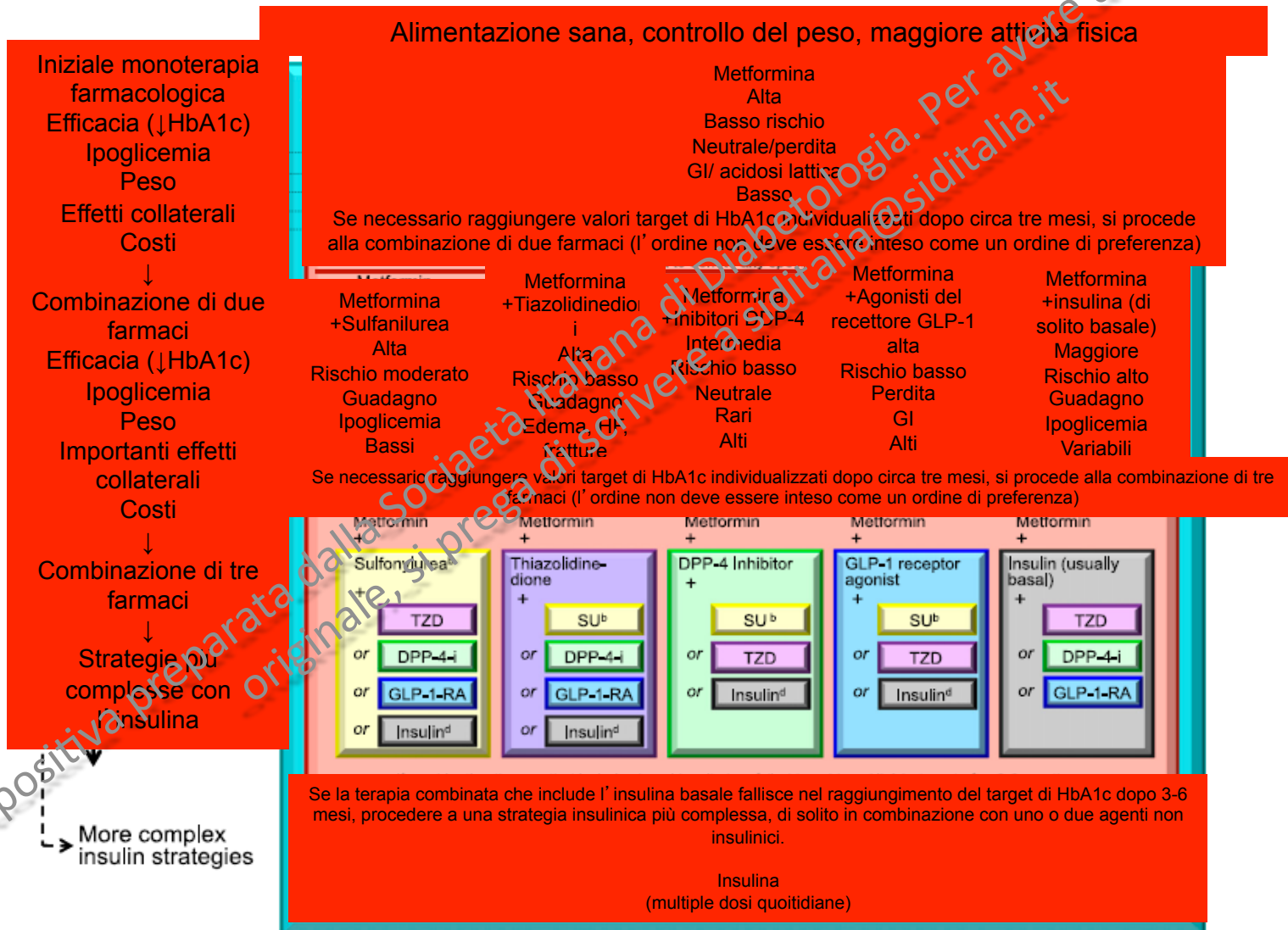
Terapia

Obiettivi glicemici



Terapia

Algoritmo terapeutico



Elementi da considerare nella scelta del farmaco

Metformina +	Indibitore del DPP-4					Insulina (di solito basale)	
	SU*	TZD	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 RA	Insulin (usually basal)		
Efficacia (↓HbA1c)	Alta	Alta	Intermedia	Alta	Maggiore		
Ipoglicemia	Rischio moderato	Rischio basso	Rischio basso	Rischio basso	Rischio alto		
Peso	Guadagno	Guadagno	Neutrale	Perdita	Guadagno		
Importanti effetti collaterali	Ipoglicemia	Edema, CHF, fratture	Rari	GI	Ipoglicemia		
Costi	Bassi	Alti	Alti	Alti	Variabile		

Se necessario raggiungere valori target di HbA1c personalizzati dopo circa tre mesi, si procede alla combinazione di tre farmaci (l'ordine non deve essere inteso per evidenziare una qualsiasi preferenza)

Un' adeguata selezione della classe farmacologica è basata sulle specifiche esigenze del paziente.

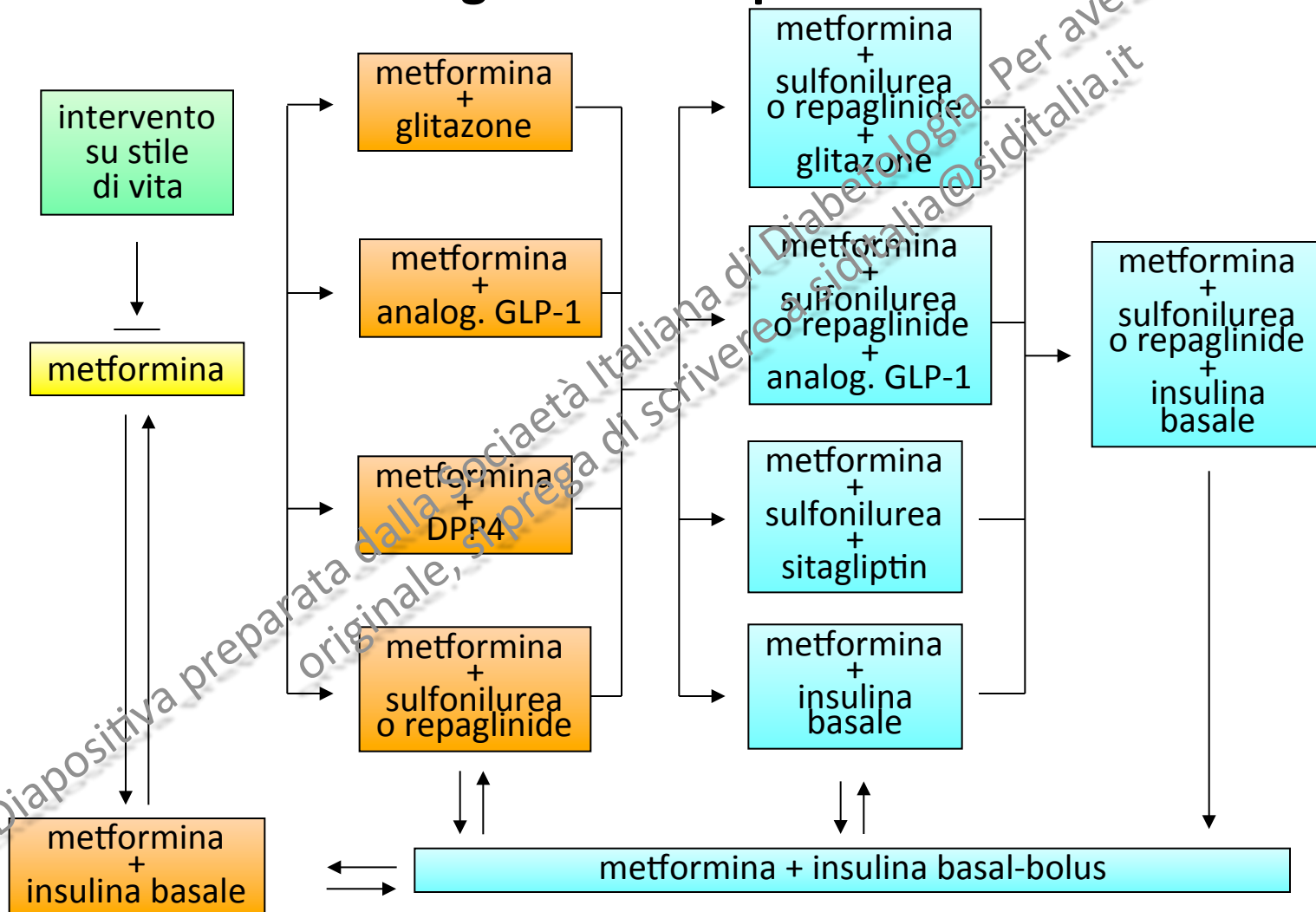
• Considerare le glicidi come alternativa

GI: gastrointestinali; GLP-1RA: agonisti del glucagon-like peptide-1 receptor

*Considerare gliinides as alternative

GI = gastrointestinal; GLP-1RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist

Algoritmo terapeutico



Elementi da considerare nella scelta del farmaco

- efficacia ipoglicemizzante
- effetti ancillari (peso, lipidi, pressione, CVD, altro)
- rischio per ipoglicemie
- potenziali effetti indesiderati
- interazioni con altri farmaci
- controindicazioni
- via di somministrazione
- numero di somministrazioni
- necessità di titolazione della dose
- necessità di monitoraggio glicemico
- capacità di modificare la storia clinica della malattia
- fragilità del paziente