

Update sul diabete

Giorgio Sesti



Università "Magna Graecia" di Catanzaro



Inquadramento del diabete

- 1. Definizione ed inquadramento diagnostico**
- 2. La quantificazione del problema: la pandemia diabete**
- 3. Diagnosi: IFG/IGT, diabete, diabete gestazionale**
- 4. Classificazione: diabete tipo 1, tipo 2 ed altri tipi specifici**
- 5. Diabete tipo 2: lo stile di vita nell'incremento della prevalenza**
- 6. Patogenesi e presentazione clinica del diabete tipo 2**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

American Diabetes Association

Criteria for the diagnosis of diabetes

A1C $\geq 6.5\%$. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*

OR

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR

Two-hour plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.0 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, criteria 1–3 should be confirmed by repeat testing.

Curva da carico orale di glucosio (OGTT): norme di esecuzione

- **Da almeno una settimana:**
 - **Dieta equilibrata con almeno 150 g/glie di CHO**
 - **Normale attività fisica**
 - **Interruzione farmaci diabetogeni**
 - **Non malattie intercorrenti**
- **Eseguire, al mattino in soggetti a riposo, seduti o distesi, a digiuno da almeno 10 h ma non più di 16 ore, senza fumare**
- **Prelievi venosi a 0 e 120 minuti**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Curva da carico orale di glucosio (OGTT)

Controindicazioni

- **Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl**
- **Presenza di diabete noto**
- **Presenza di malattie intercorrenti in atto**
- **Ospedalizzazione o inattività in atto**
- **Contemporaneo uso di farmaci iperglicemizzanti**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

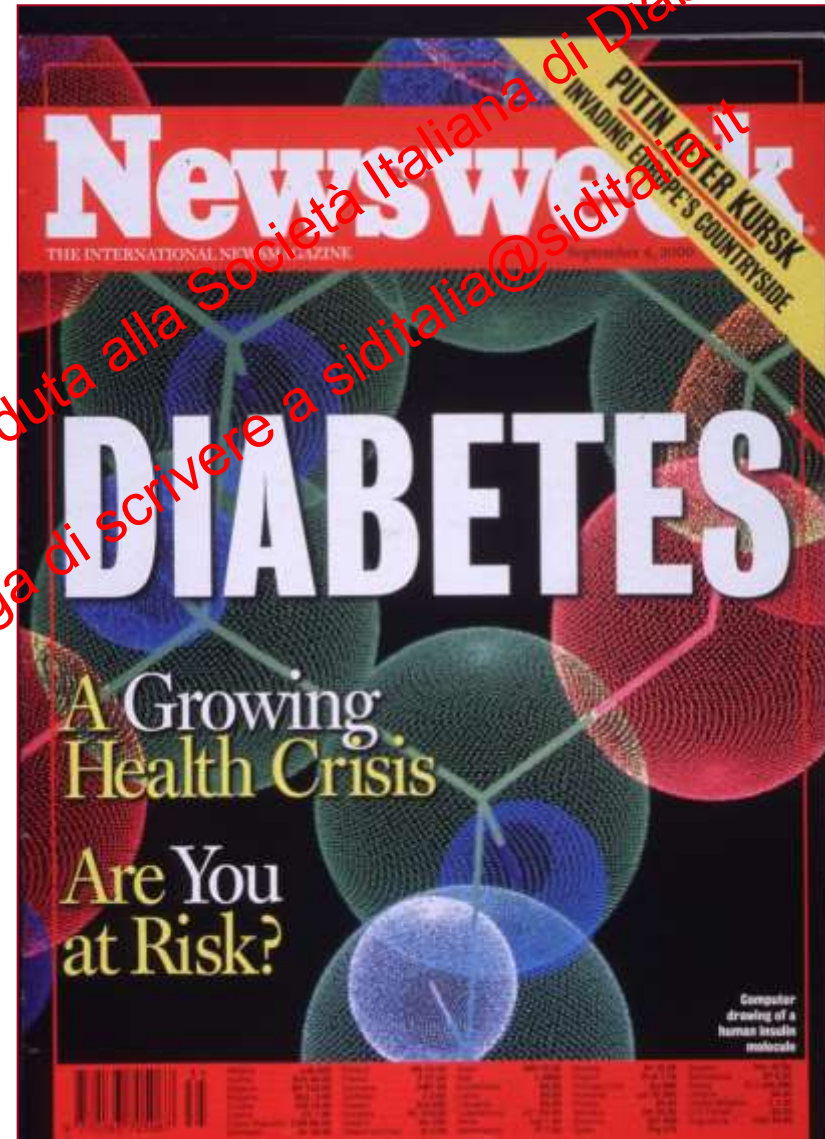
Inquadramento del diabete

1. Definizione ed inquadramento diagnostico
2. **La quantificazione del problema: la pandemia diabete**
3. Diagnosi: IFG/IGT, diabete, diabete gestazionale
4. Classificazione: diabete tipo 1, tipo 2 ed altri tipi specifici
5. Diabete tipo 2: lo stile di vita nell'incremento della prevalenza
6. Patogenesi e presentazione clinica del diabete tipo 2

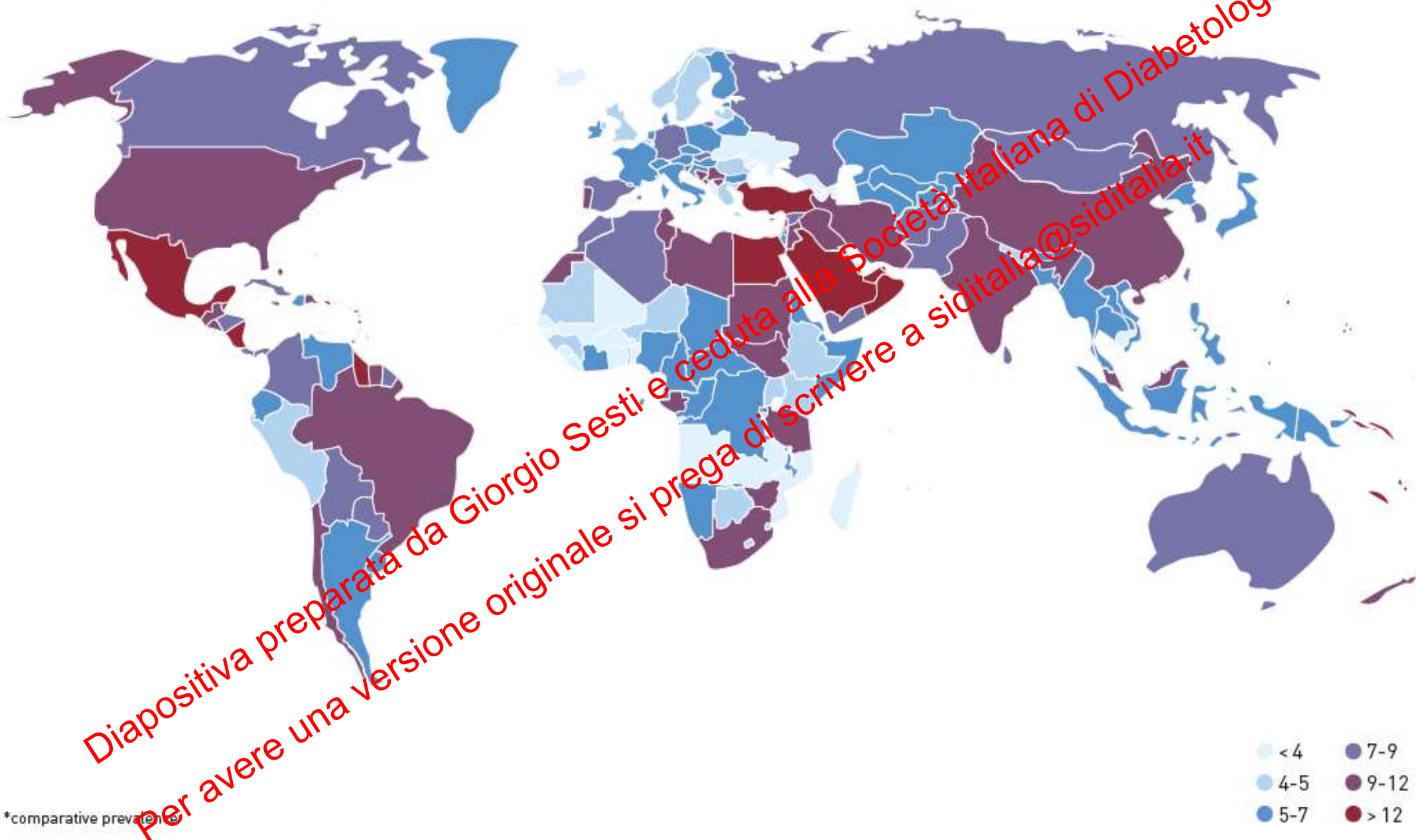
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diabetes-A Global Epidemic

- **Population growth**
- **Urbanization of developing countries**
- **Aging population**
- **Increasing obesity**
 - Declining physical activity
 - Caloric over-consumption



Prevalence (%) estimates of diabetes (20-79 years), 2013



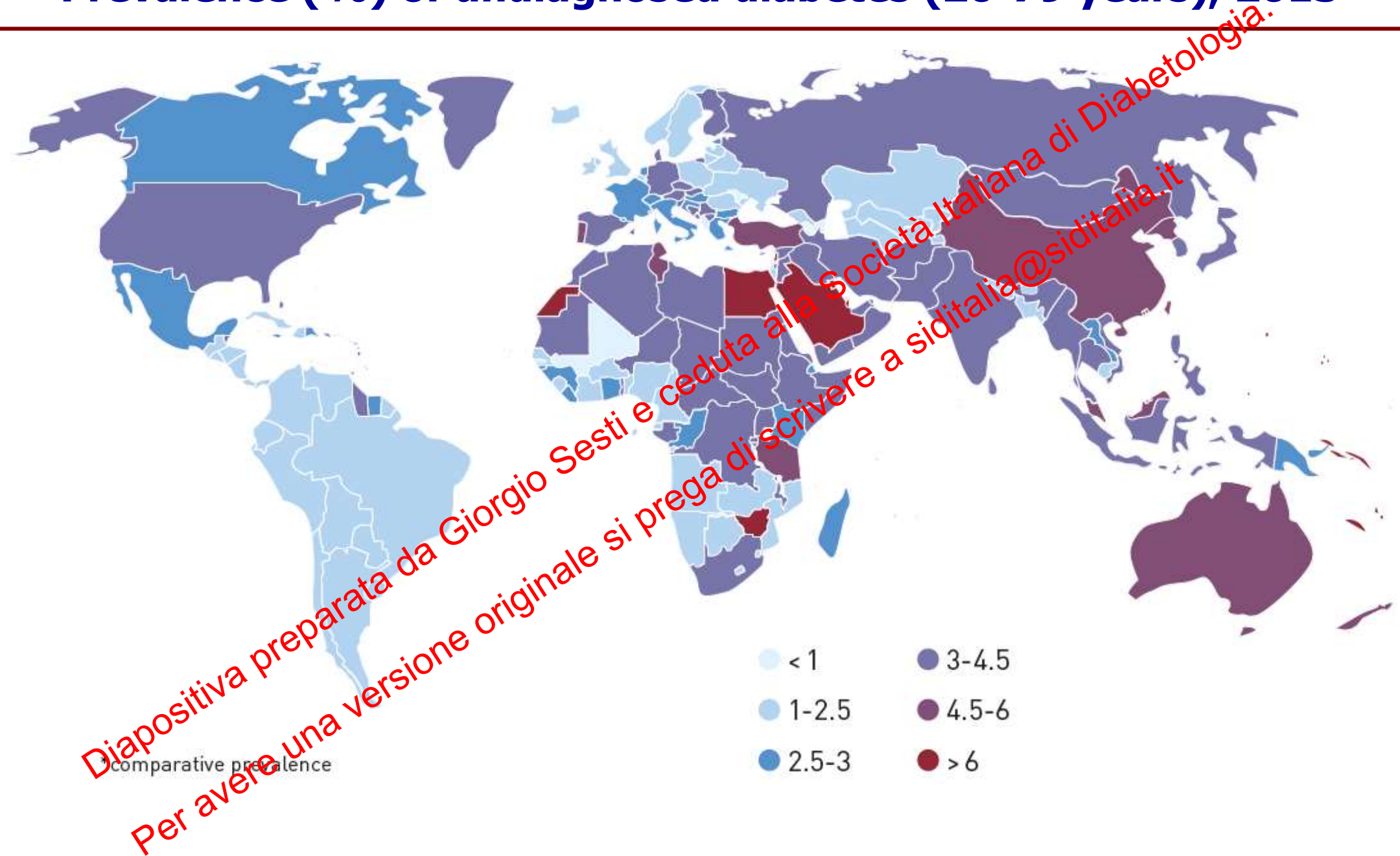
*comparative prevalence

Number of people with diabetes (20-79 years), 2013

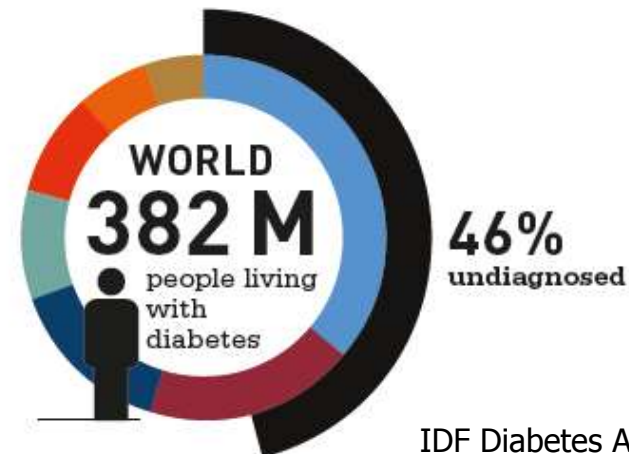
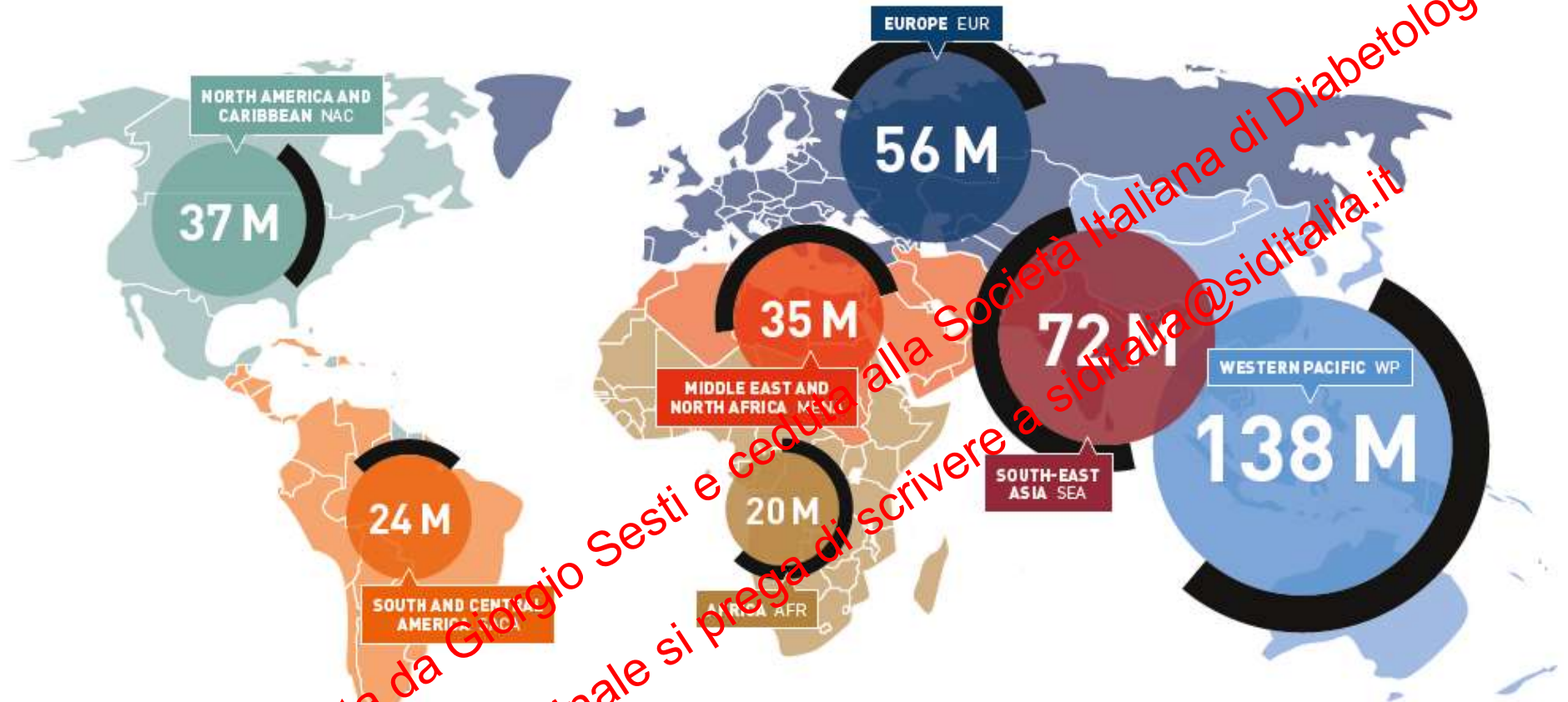


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevalence (%) of undiagnosed diabetes (20-79 years), 2013



Number of people with diabetes (20-79 years), 2013



IDF Regions and global projections for the number of people with diabetes (20-79 years), 2013-2035

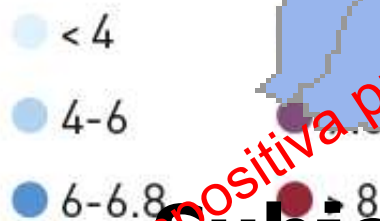


IDF REGION	2013 MILLIONS	2035 MILLIONS	INCREASE %
Africa	19.8	41.4	109%
Middle East and North Africa	34.6	67.9	96%
South-East Asia	72.1	123	71%
South and Central America	24.1	38.5	60%
Western Pacific	138.2	201.8	46%
North America and Caribbean	36.7	50.4	37%
Europe	56.3	68.9	22%
World	381.8	591.9	55%

Prevalence (%) estimates of diabetes (20-79 years), 2010 European Region

56,300,000

Subjects with Diabetes in Europe in 2010



*comparative prevalence

68,900,000

Subjects with Diabetes in Europe by 2035

3,626,000

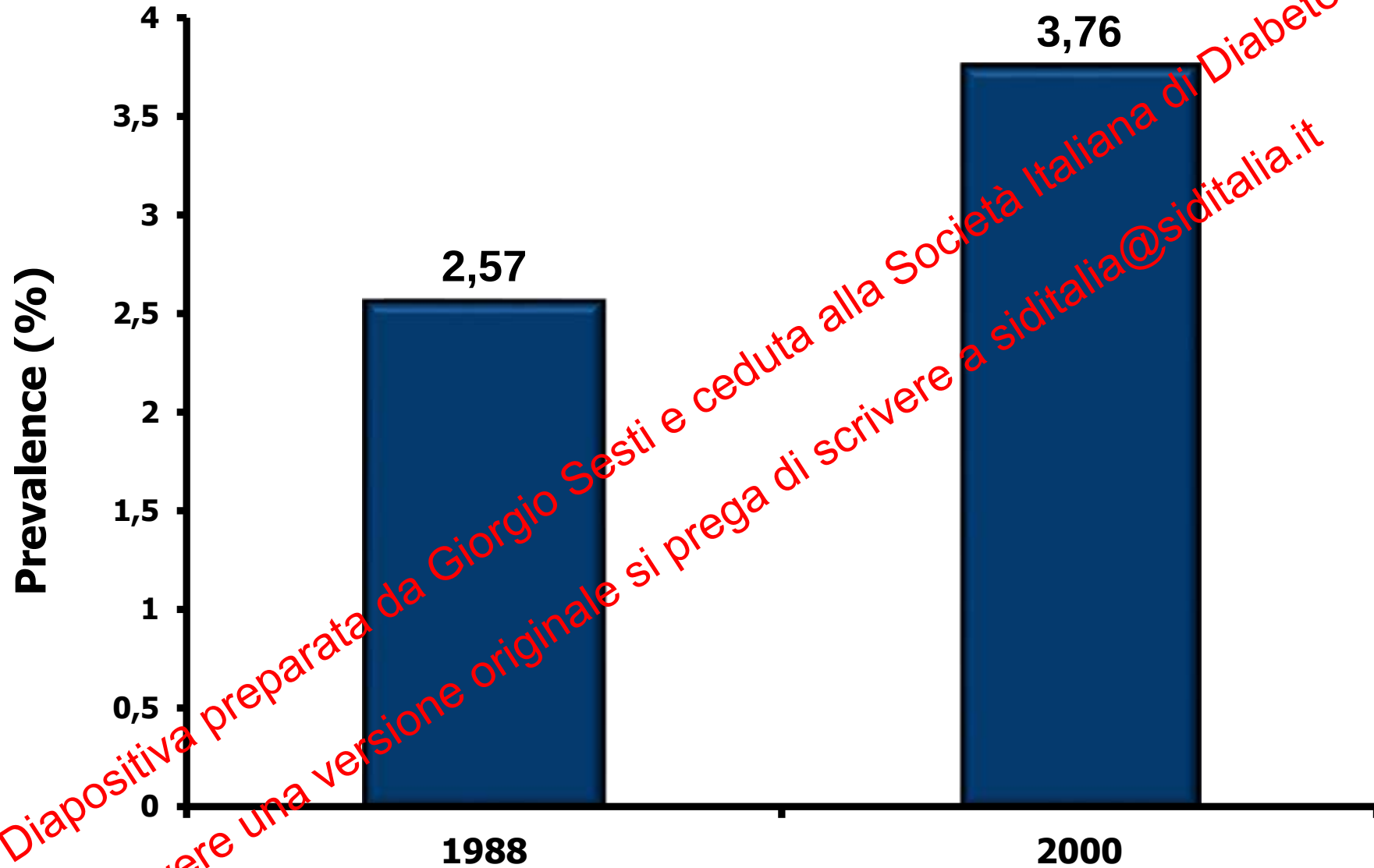
Subjects with Diabetes in Italy in 2013

4,483,000

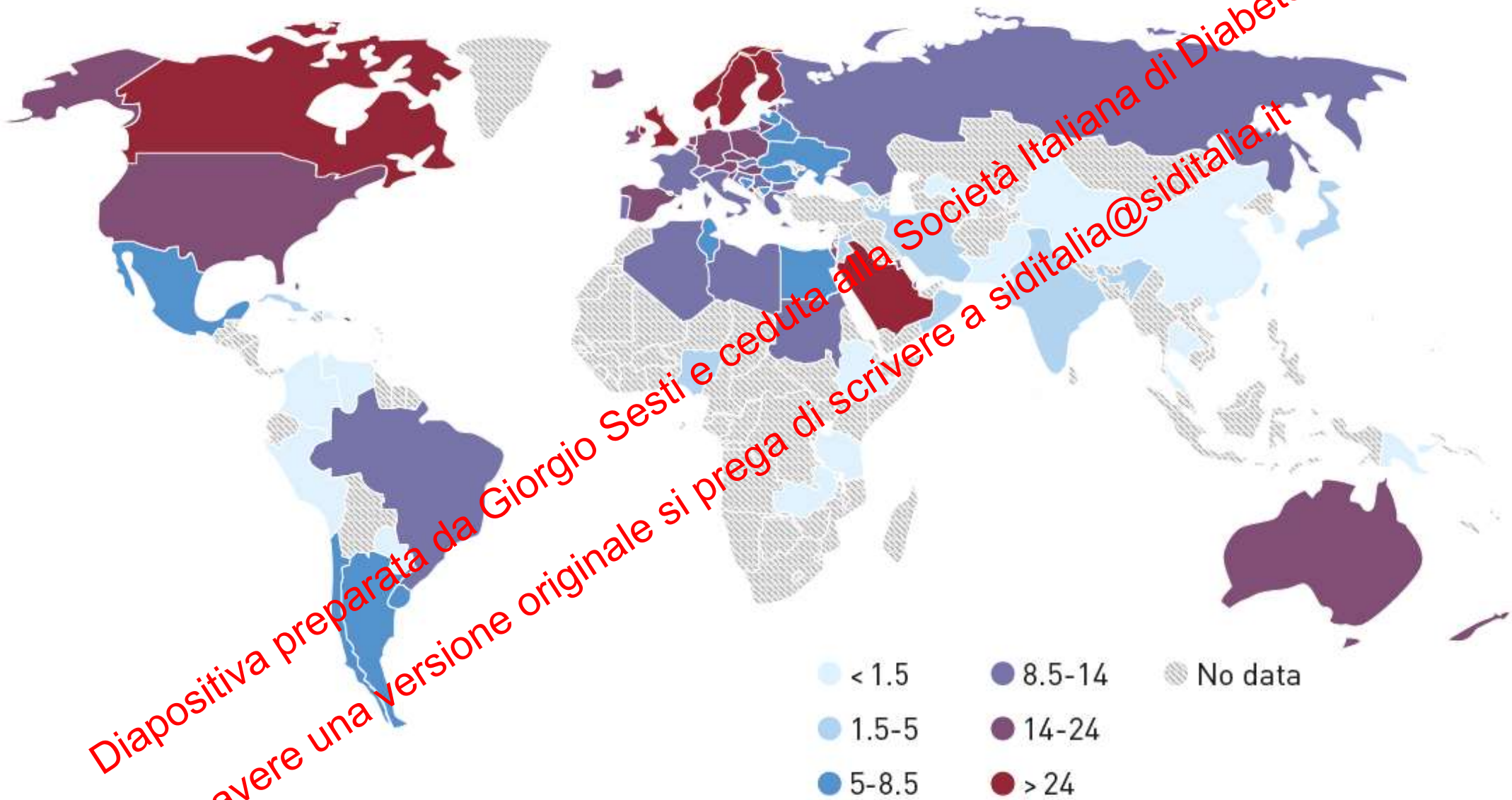
Subjects with Diabetes in Italy by 2035

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevalence (%) of Diabetes in Italy – The Casale Monferrato Study



New cases of type 1 diabetes (0-14 years per 100.000 children per year), 2013

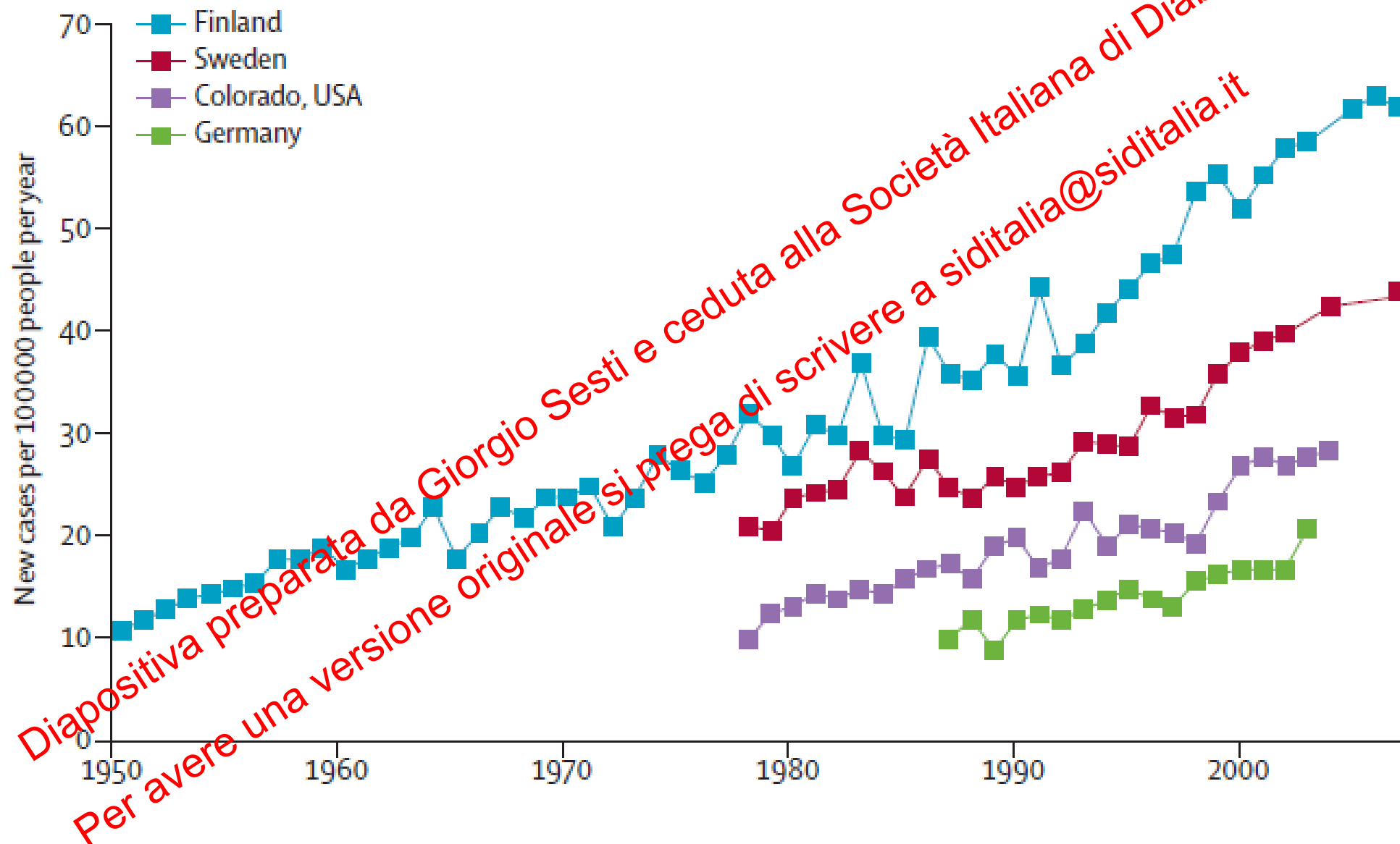


Incidence of type 1 diabetes in children aged 0–14 years, by geographical region and over time: Estimated global incidence of T1DM, by region, in 2011



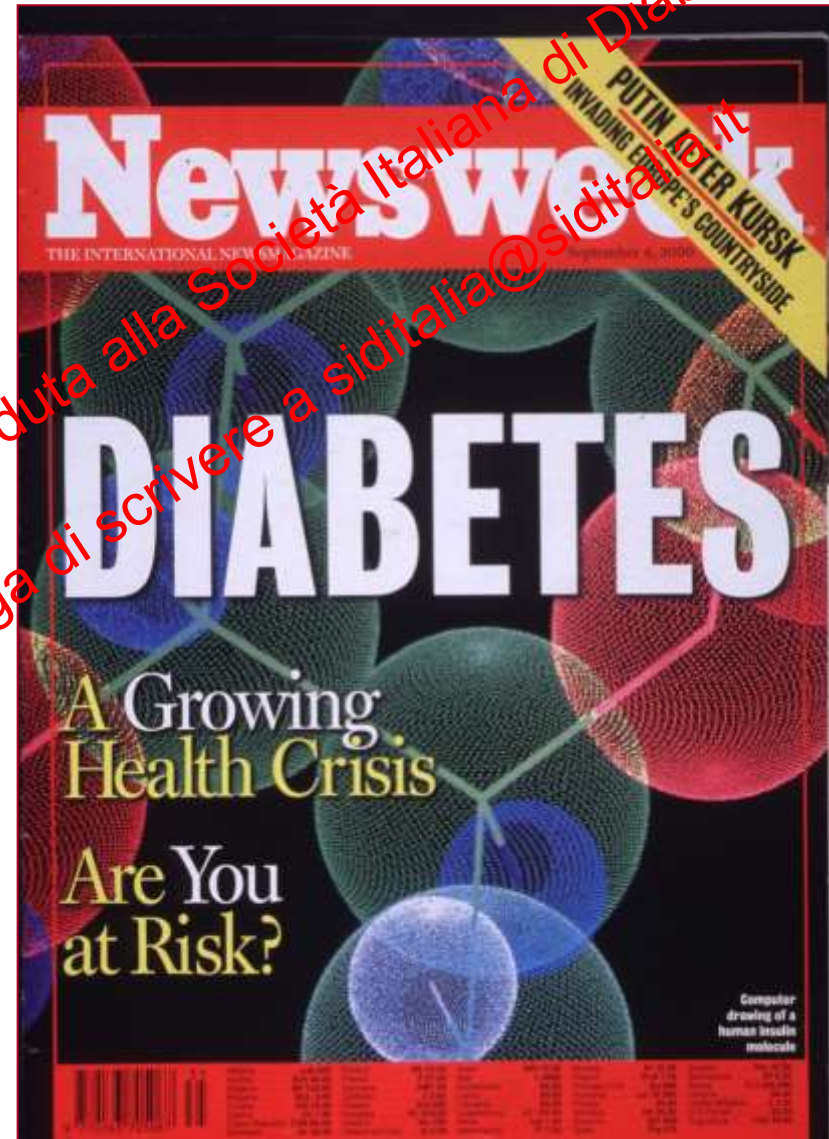
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Time-based trends for the incidence of type 1 diabetes in children ages 0–14 years in areas with high or high-intermediate rates of disease

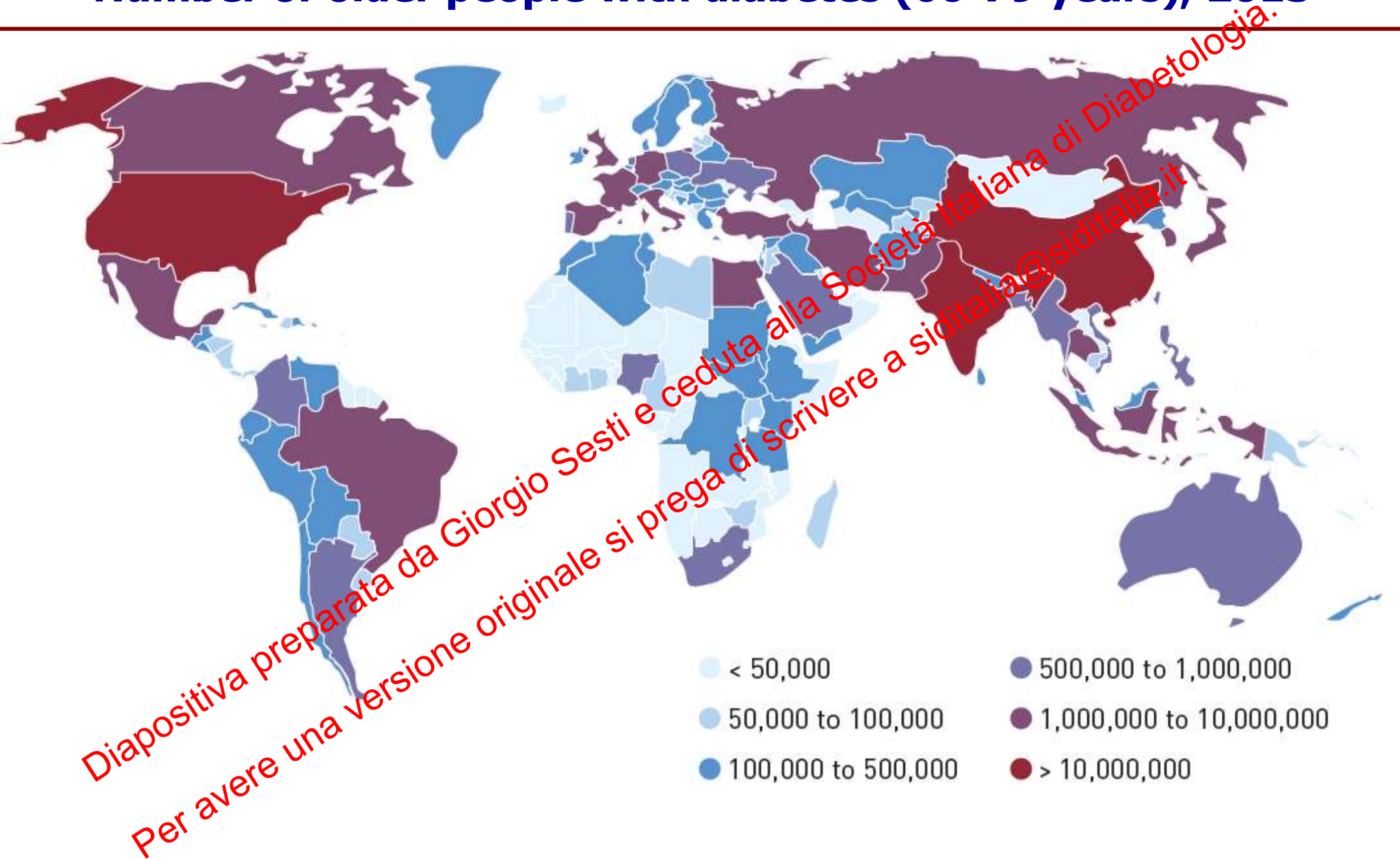


Diabetes-A Global Epidemic

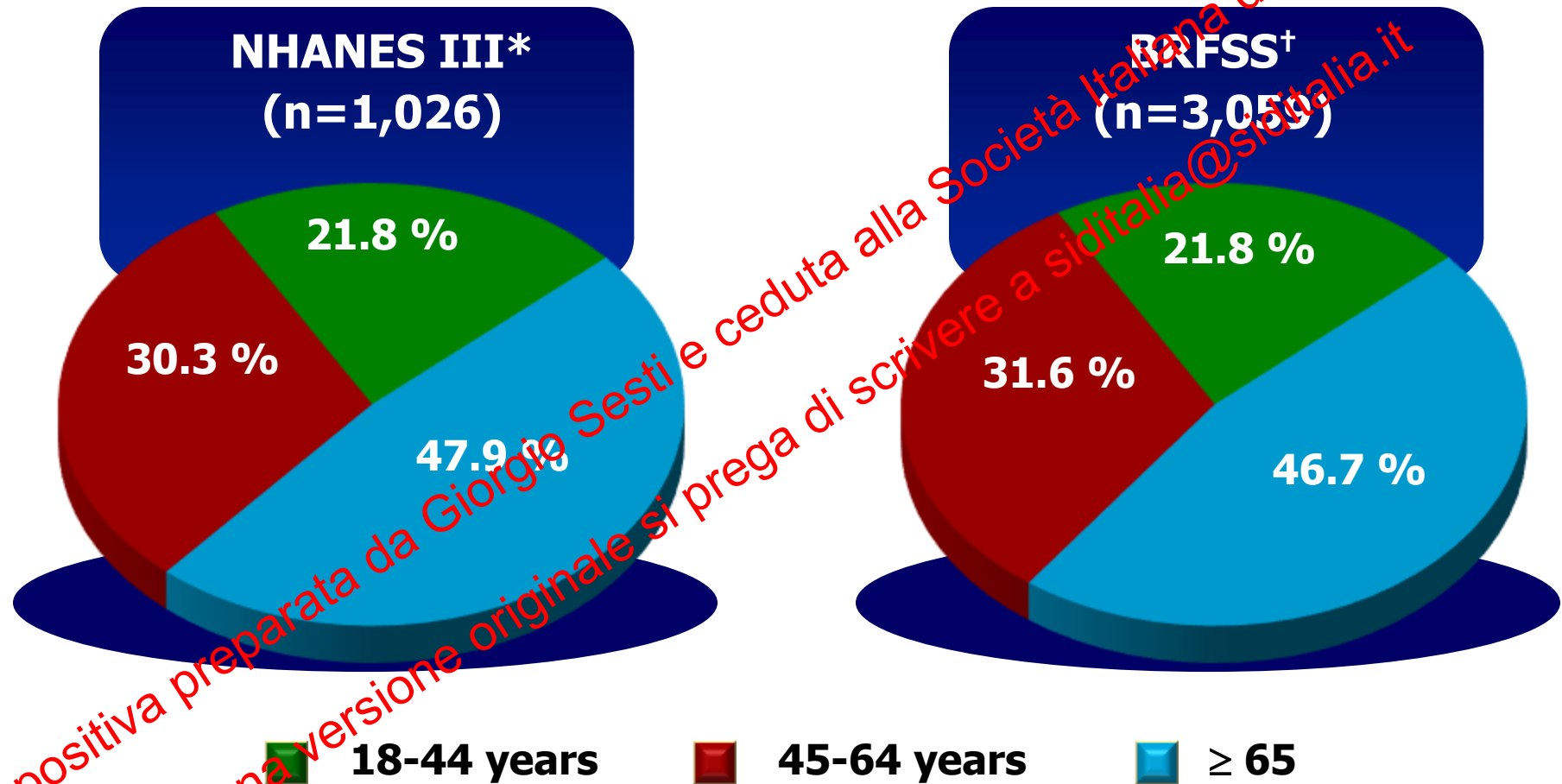
- **Population growth**
- **Urbanization of developing countries**
- **Aging population**



Number of older people with diabetes (60-79 years), 2013



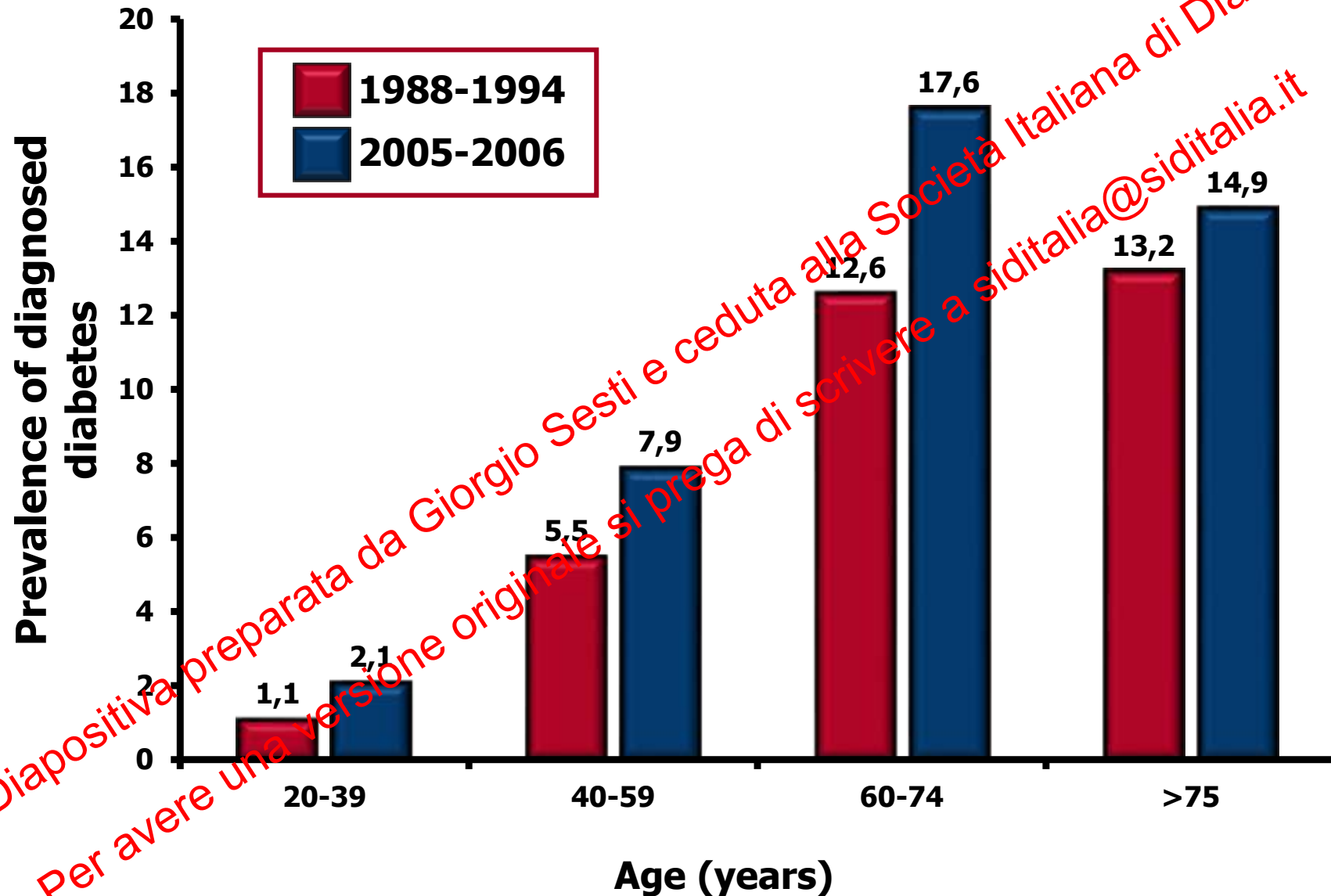
Distribution by Age of Persons With Self-Reported Diabetes



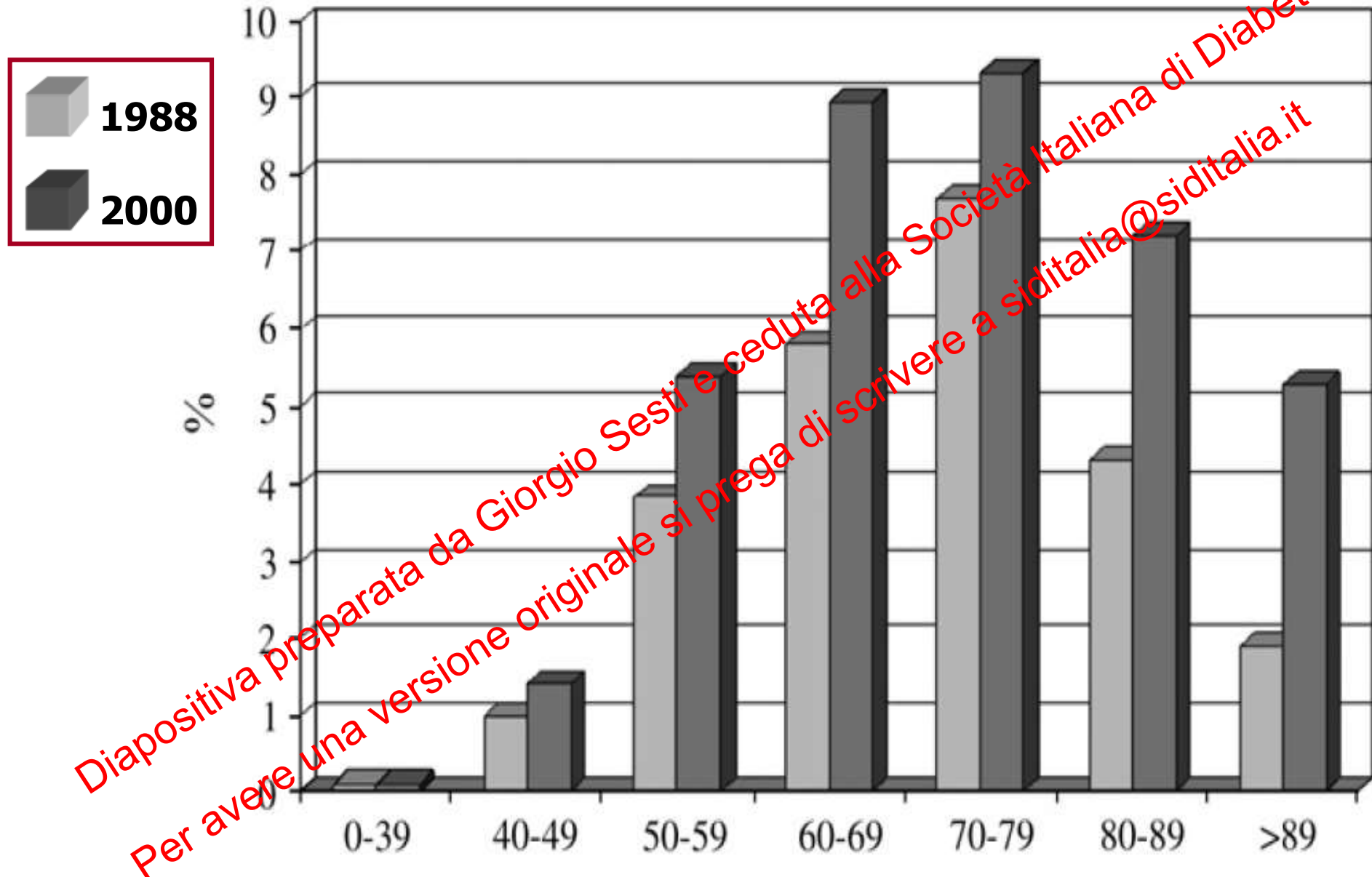
*NHANES III=Third US National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)

†BRFSS=Behavioral Risk Factors Surveillance System (1995)

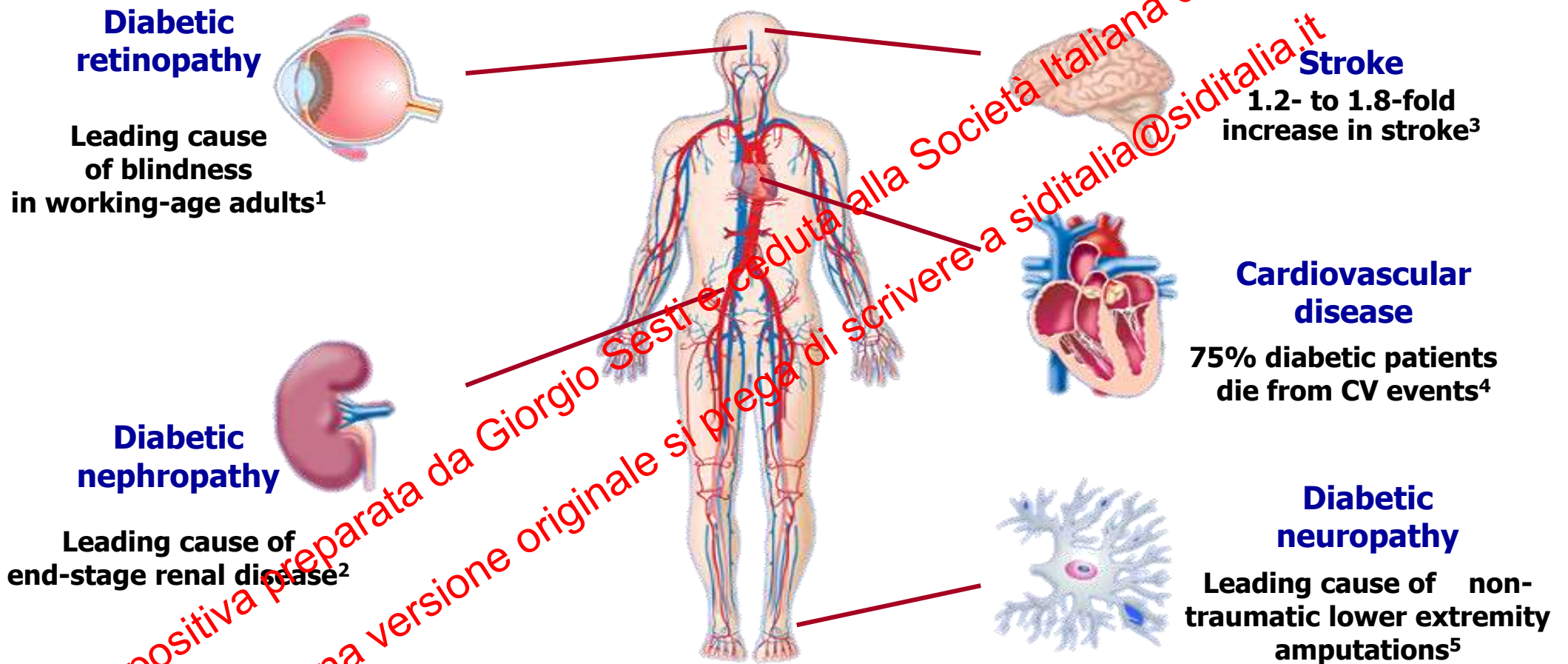
Prevalence of diagnosed diabetes by age NHANES 1988-1994 and 2005-2006



Prevalence of diagnosed type 2 diabetes in the Casale Monferrato study, by age group, in 1988 and 2000



Type 2 diabetes is NOT a mild disease

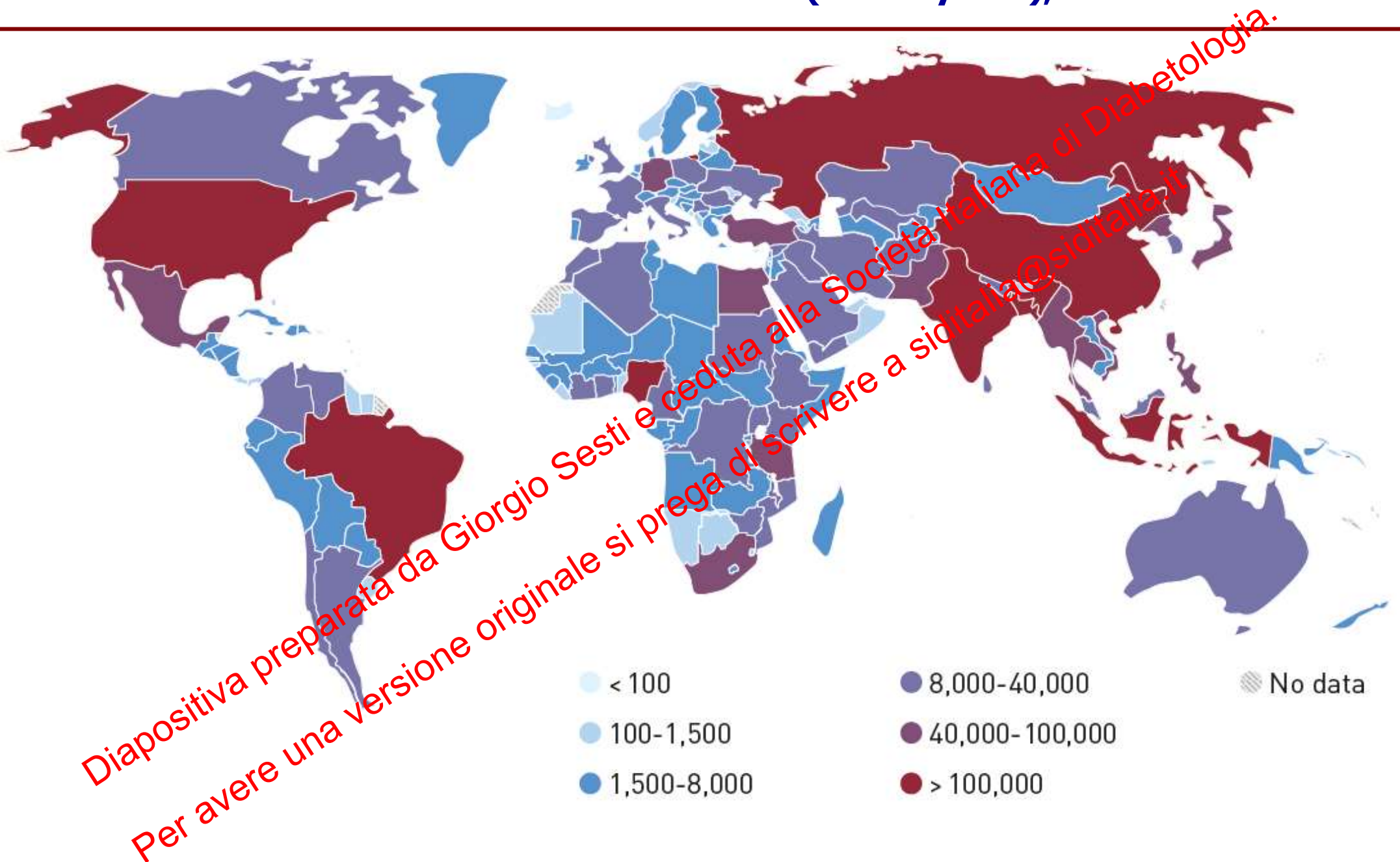


¹Fong DS, et al. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1):S99–S102. ²Molitch ME, et al. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1):S94–S98.

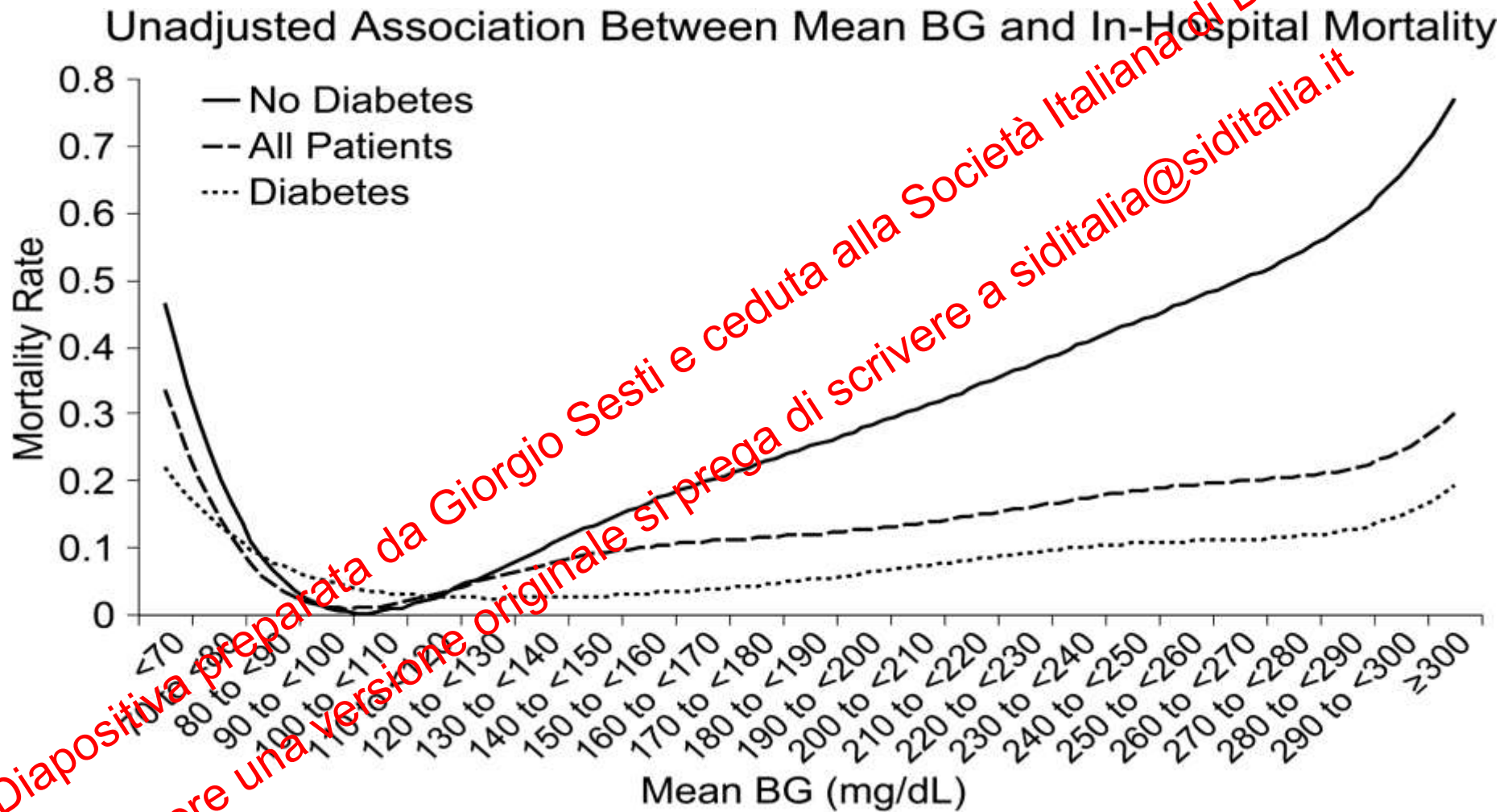
³Kannel WB, et al. Am Heart J 1990; 120:672–676. ⁴Gray RP & Yudkin JS. In Textbook of Diabetes 1997.

⁵Mayfield JA, et al. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1):S78–S79.

Deaths attributable to diabetes (20-79 years), 2013

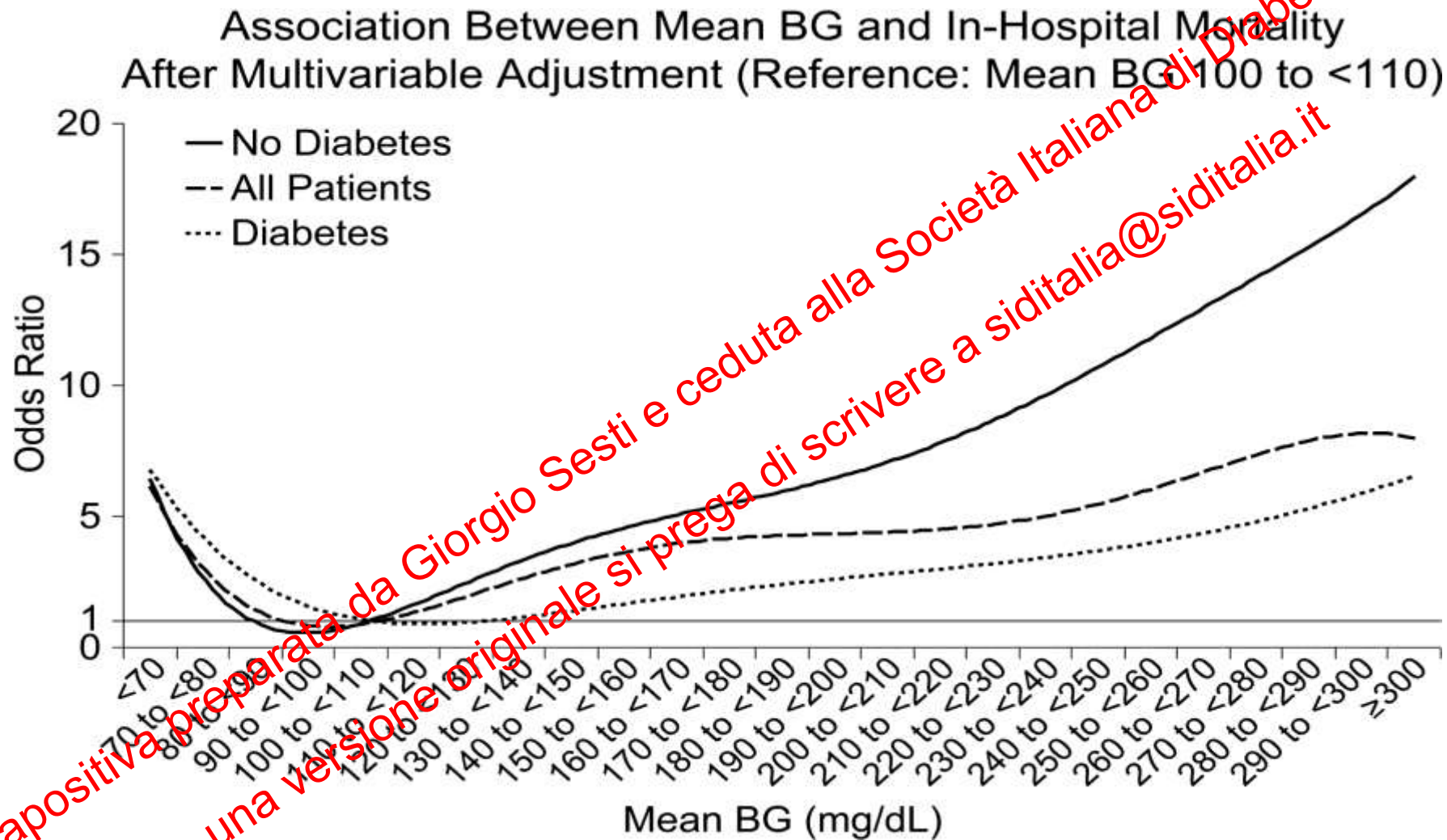


Nature of the relationship between mean hospitalization glucose and in-hospital mortality (unadjusted analysis)



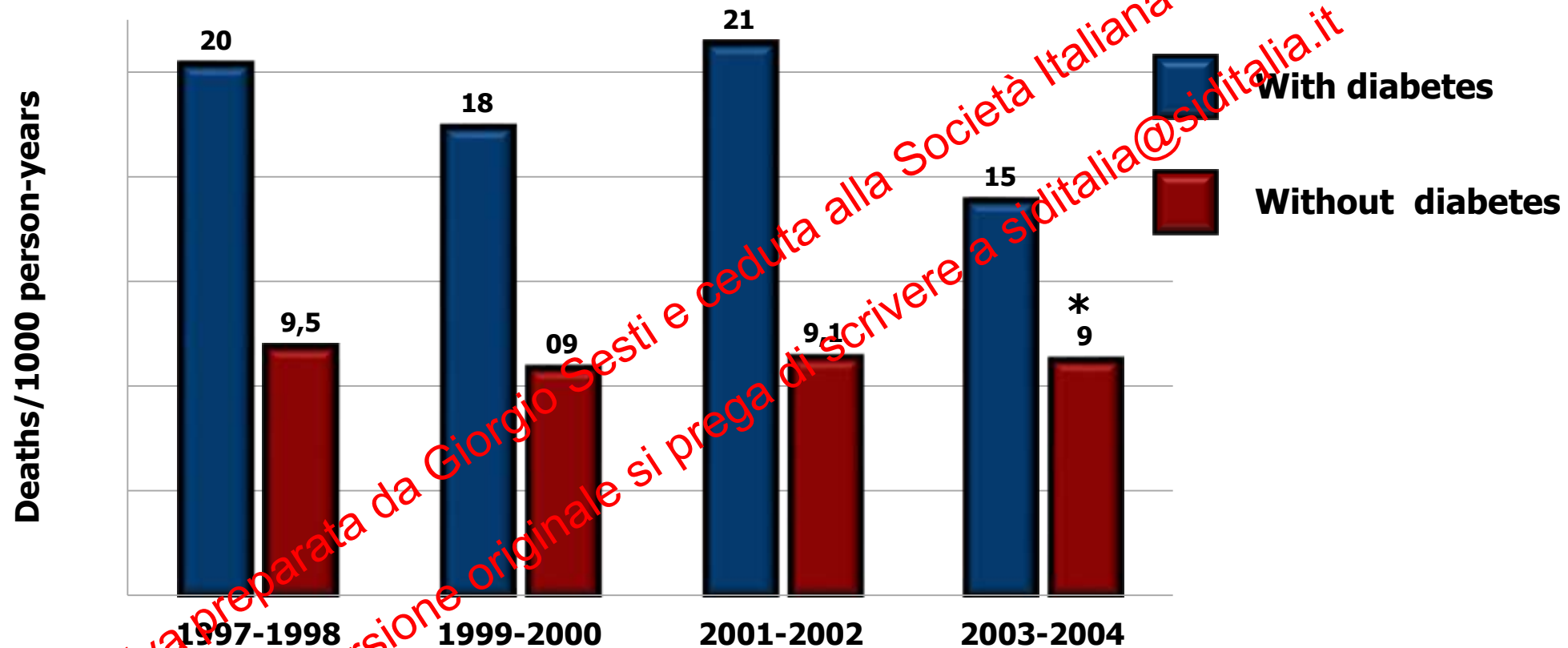
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Nature of the relationship between mean hospitalization glucose and in-hospital mortality (adjusted analysis)



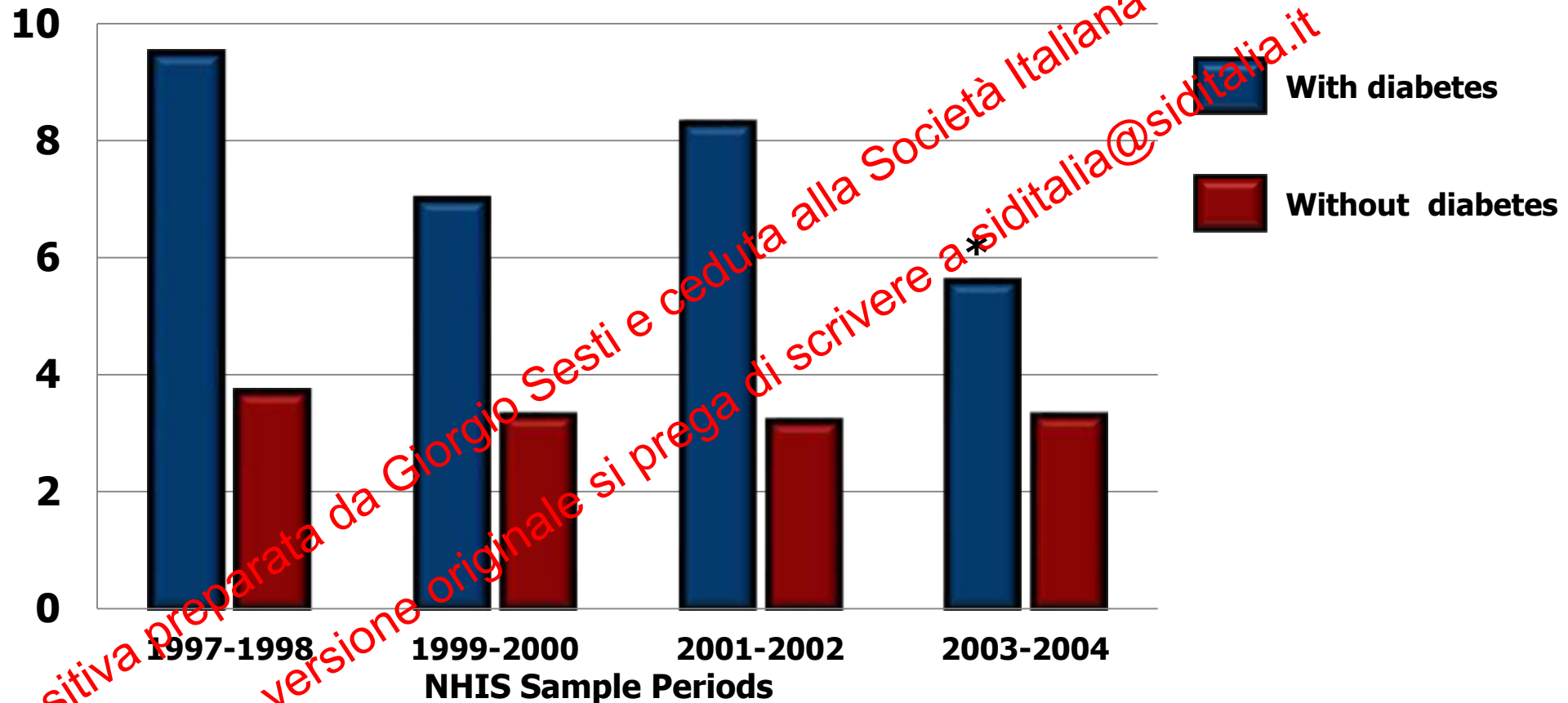
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

All-cause mortality rate among people with and without diabetes



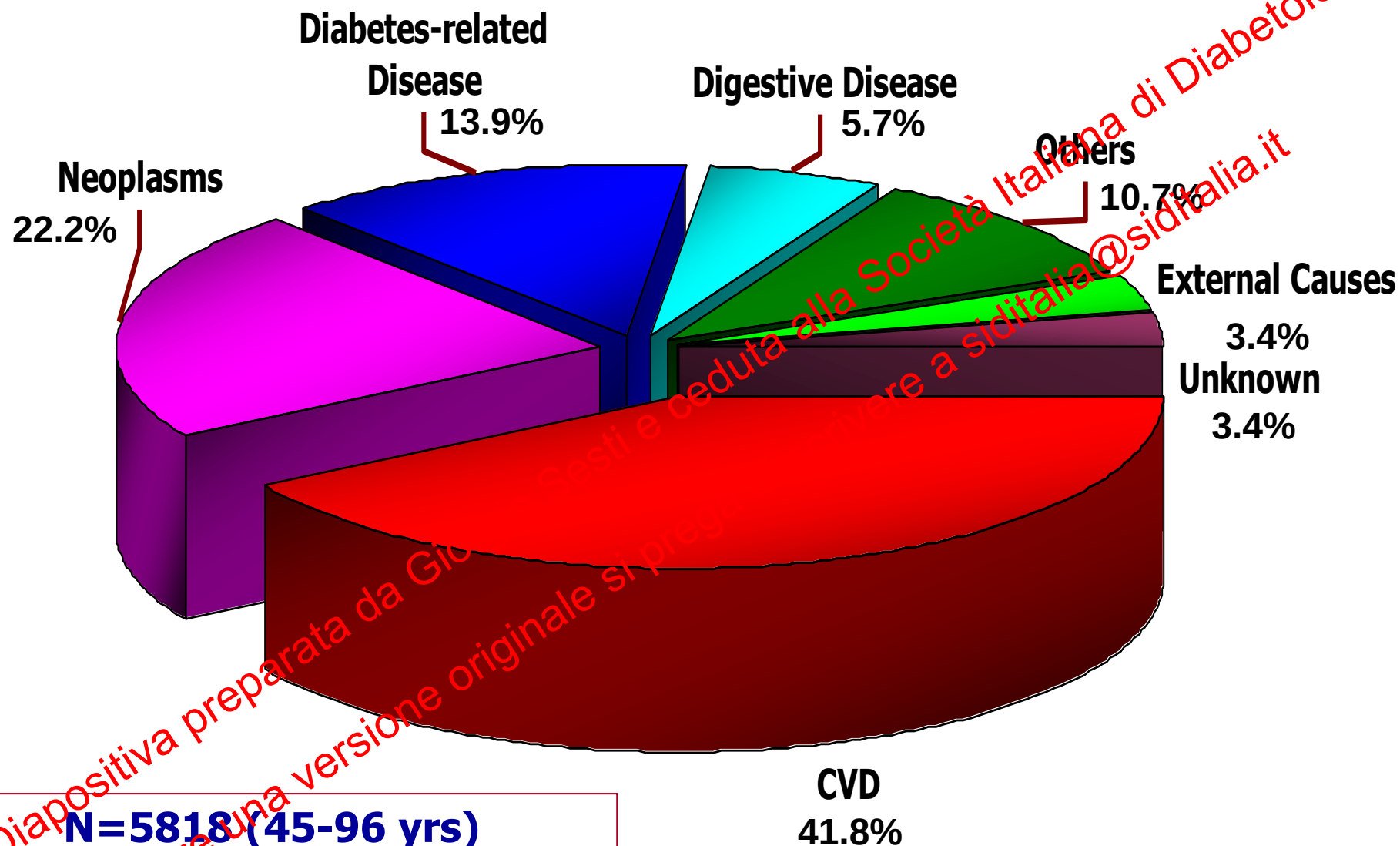
*Rate difference between 1997/1998 and 2003/2004, -5.2 ; $P < 0.02$ for trend

CVD mortality rate among people with and without diabetes



*Rate difference between 1997/1998 and 2003/2004, -4.0 ; $P < 0.001$ for trend

All-Cause Mortality in T2DM: Verona Diabetes Study



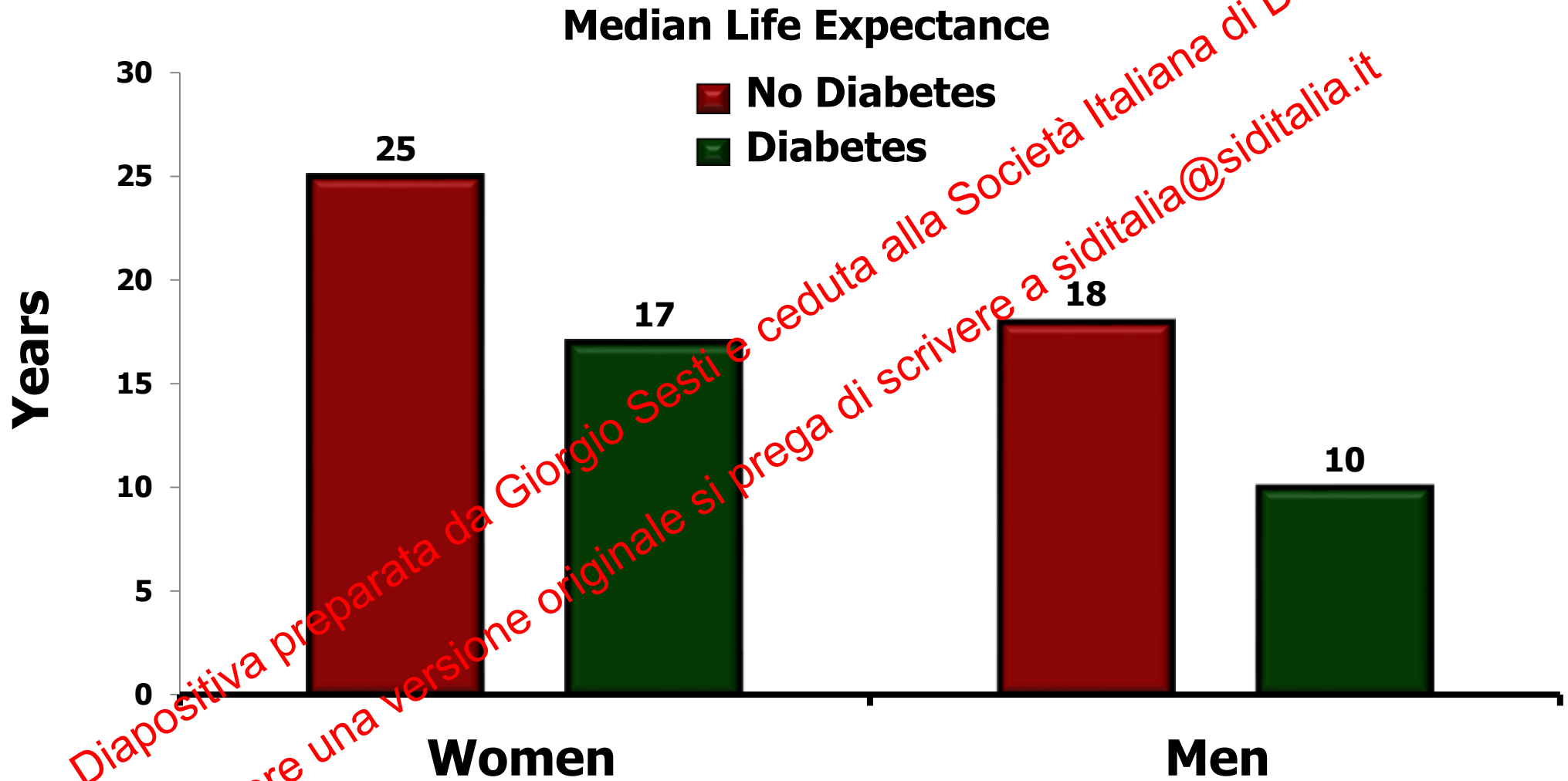
N=5818 (45-96 yrs)
10-year follow-up (1986-1996)

Deaths attributable to diabetes in Italy - 2010

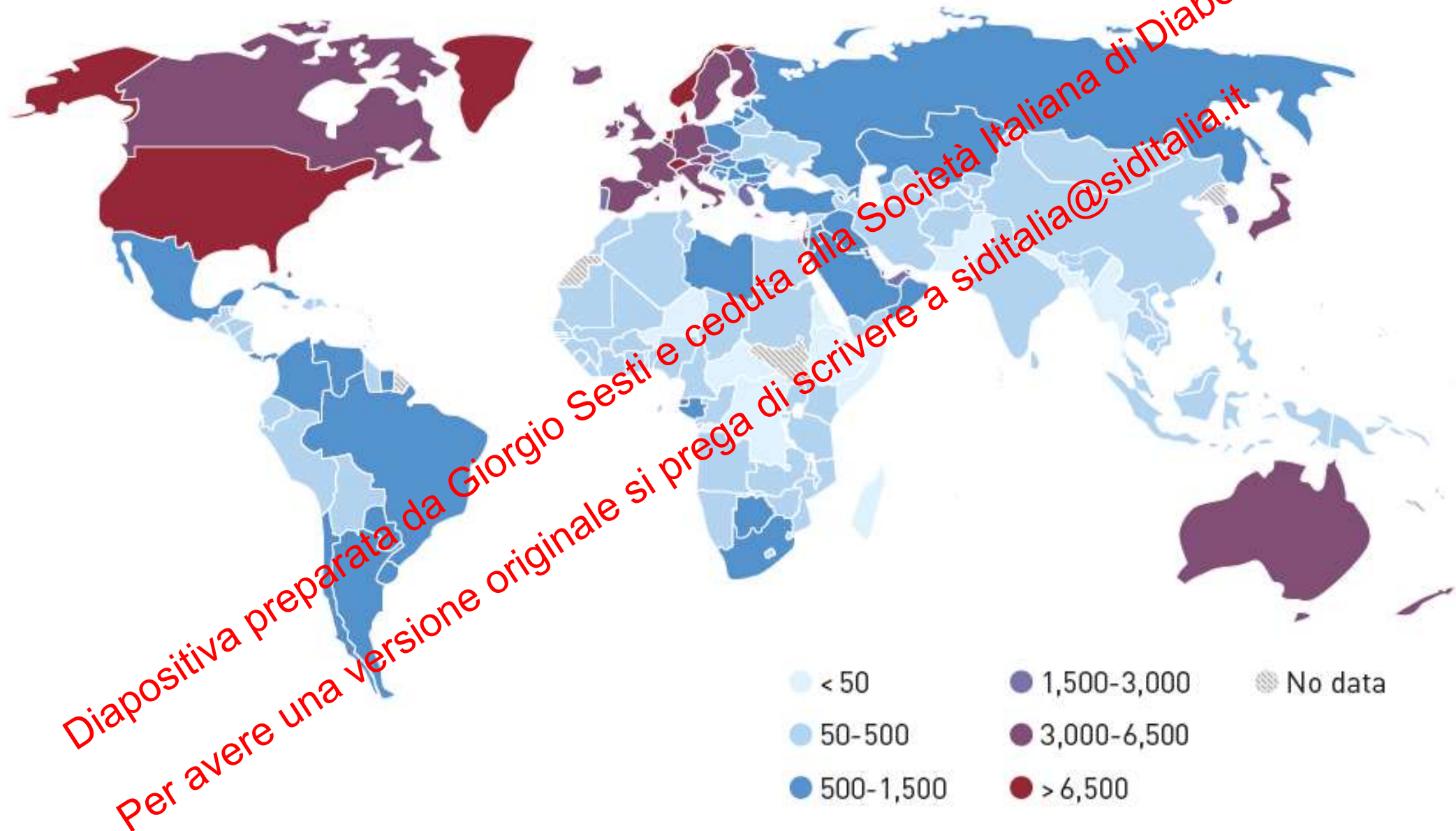


Reduced Life-expectance with Diabetes

US Adults Aged 55 to 64 in 1971 to 1975



Mean diabetes-related health expenditure per person with diabetes (20-79 years) (USD), 2013



Economic Costs of Diabetes, 2007

- **Cost of Diabetes Model**
- **Total cost of diabetes: \$174 billion**
 - **\$116 billion: excess medical expenditures**
 - **\$27 billion to treat diabetes directly**
 - **\$58 billion to treat diabetes-related chronic complications attributed to diabetes**
 - **\$31 billion excess medical costs**
 - **\$58 billion: reduced national productivity**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Medical Expenditures Attributed to Diabetes, 2007

- **Hospital inpatient care (50%)**
- **Diabetes medication and supplies (12%)**
- **Retail prescriptions to treat complications of diabetes (11%)**
- **Physician office visits (11%)**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Costs incurred by people with a diagnosis of diabetes in 2007

- **Average annual expenditures: \$11,744**
 - **\$6,649 attributed to diabetes**
- **On average, people with diagnosed diabetes have medical expenditures ~2.3 times higher than those without diabetes**
 - **~\$1 in \$5 health care dollars is spent caring for someone with diagnosed diabetes**
 - **~\$1 in \$10 health care dollars is attributed to diabetes**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Health resource use attributed to diabetes, 2007

Health resource	Age (years)			Total*
	<45	45-64	≥65	
<i>Institutional care</i>				
Hospital inpatient days	2,115	7,586	14,562	24,262
Nursing/residential facility days	1,269	11,103	43,687	56,059
<i>Outpatient care</i>				
Office-based physician visits	7,353	26,552	30,808	64,713
Emergency visits	1,499	1,984	2,084	5,567
Hospital outpatient and freestanding ambulatory surgical center visits	1,307	2,535	1,888	5,730
Home health visits	0	8,939	18,449	27,388
Hospice care days	4	22	165	192
Retail prescriptions	15,181	71,295	88,841	175,317

Indirect costs attributed to diabetes, 2007

Cost component	Productivity loss	Total cost attributable to diabetes (\$ billions)	Proportion of indirect costs (%)
Work days absent	15 million days	2.6	4
Reduced performance at work	120 million days	20.0	34
Reduced productivity days for those not in labor force	6 million days	0.8	1
Permanent disability	445,000 people, 107 million days	7.9	14
Mortality	284,000 deaths	26.9	46
Total		58.2	100

Mortality costs attributed to diabetes, 2007

Primary cause of death	Total US deaths	Deaths attributed to diabetes		
		Deaths	% of total of US deaths	Value of lost productivity (millions of dollars)
Diabetes	77,000	77,000	100.0	9,520
Renal disease	43,000	25,000	57.4	2,116
Cerebrovascular disease	155,000	59,000	37.6	3,849
Cardiovascular disease	739,000	123,000	16.5	11,417
Total	NA*	284,000	NA*	26,902

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Economic costs of prediabetes and diabetes, 2007

- **Higher medical costs: \$153 billion**
- **Productivity loss: \$65 billion**
- **Total cost: \$218 billion+**
 - **\$174.4 billion for diagnosed diabetes**
 - **\$18 billion for undiagnosed diabetes**
 - **\$25 billion for prediabetes**
 - **\$636 million for gestational diabetes**
- **Total burden for each American, regardless of diabetes status: \$700 annually**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Reducing the Burden of Diabetes

- **Burden of diabetes, complications on individuals, health care system significant**
- **Much of the cost is preventable through**
 - **Improved diet and exercise**
 - **Prevention initiatives to reduce prevalence of diabetes, comorbidities**
 - **Improved care for people with diabetes to reduce need for costly complications**
- **Understanding economic cost, major determinants of costs, can help inform, motivate decisions to reduce burden**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Inquadramento del diabete

1. Definizione ed inquadramento diagnostico
2. La quantificazione del problema: la pandemia diabete
3. **Diagnosi: IFG/IGT, diabete, diabete gestazionale**
4. Classificazione: diabete tipo 1, tipo 2 ed altri tipi specifici
5. Diabete tipo 2: lo stile di vita nell'incremento della prevalenza
6. Patogenesi e presentazione clinica del diabete tipo 2

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

American Diabetes Association

Criteria for the diagnosis of diabetes

A1C $\geq 6.5\%$. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*

OR

FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR

Two-hour plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.0 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*

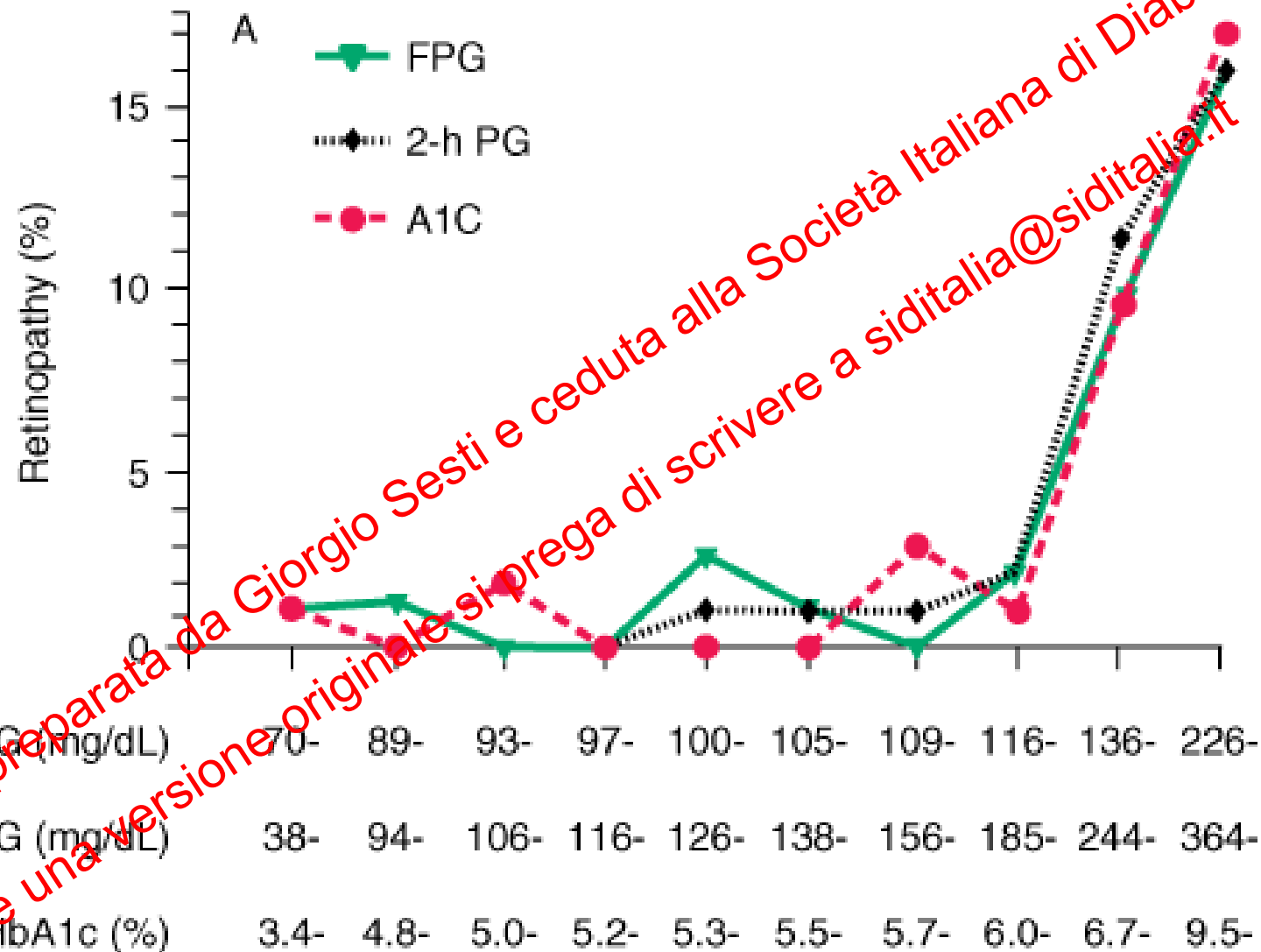
OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

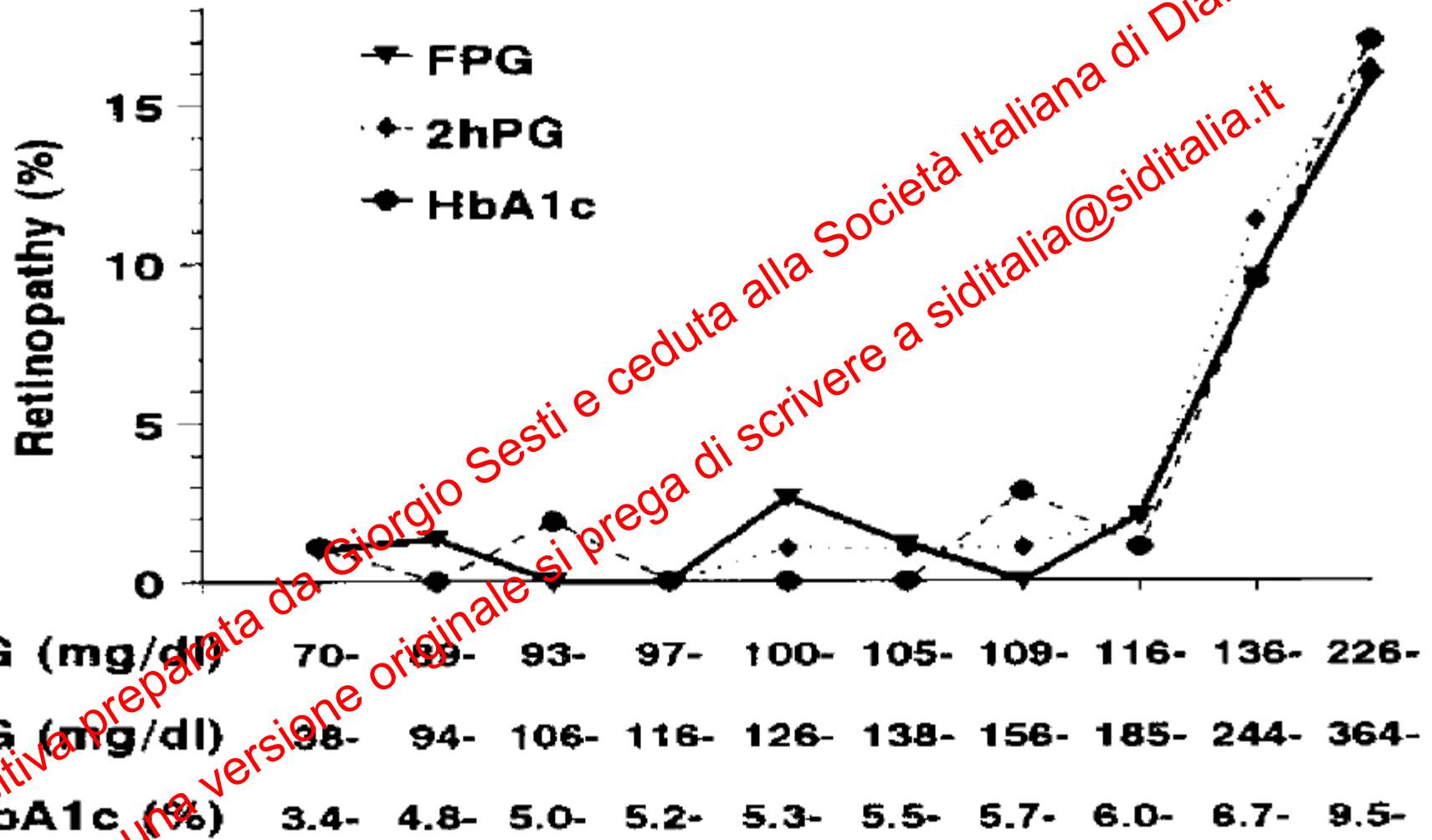
*In the absence of unequivocal hyperglycemia, criteria 1–3 should be confirmed by repeat testing.

- **The diagnostic test should be performed using a method certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) and standardized or traceable to the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) reference assay.**
- **As with most diagnostic tests, a test result diagnostic of diabetes should be repeated to rule out laboratory error.**
- **If two different tests (e.g., FPG and A1C) are both above the diagnostic threshold, the diagnosis of diabetes is confirmed. If two different tests are available in an individual and the results are discordant, the test whose result is above the diagnostic cut point should be repeated, and the diagnosis is made on the basis of the confirmed test.**

Prevalence of retinopathy by deciles of the distribution of FPG, 2HPG, and HbA1C in Pima Indians

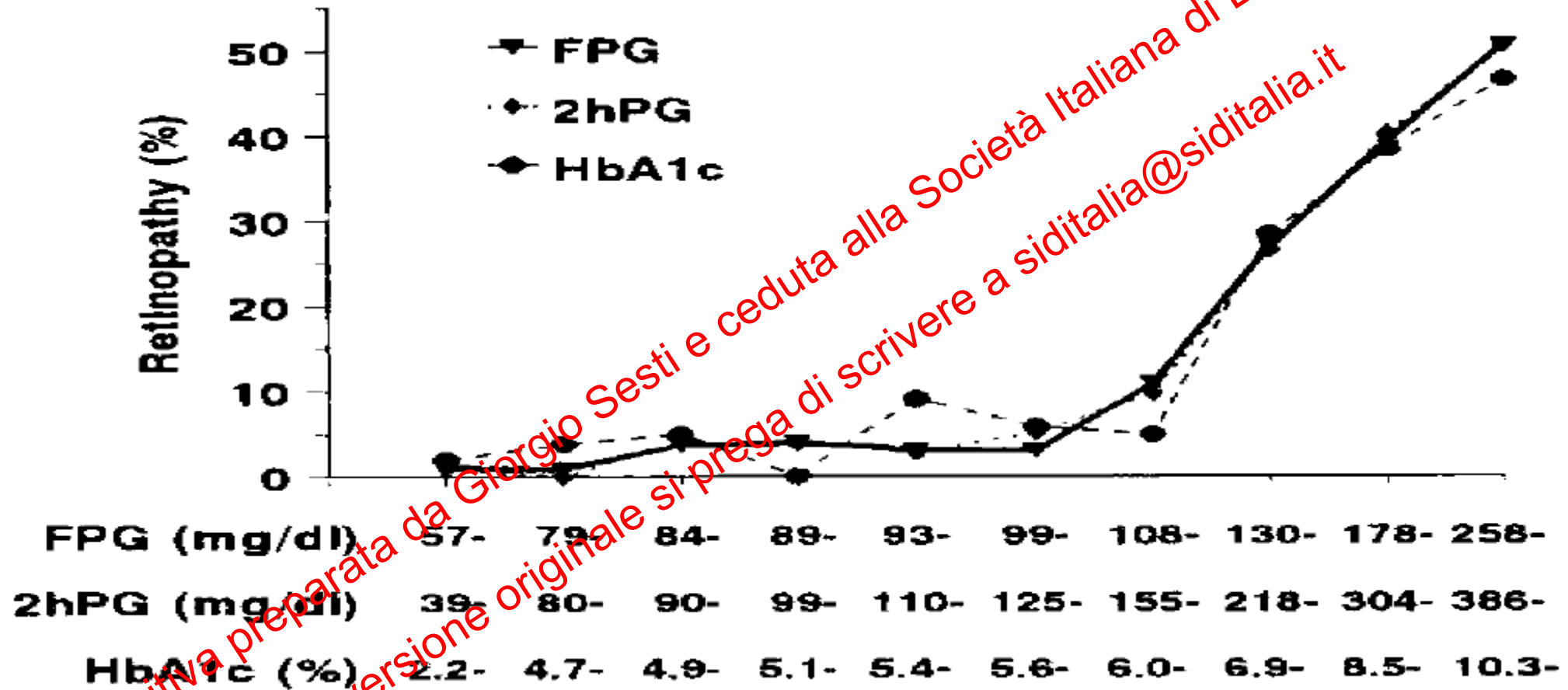


Prevalence of retinopathy by deciles of the distribution of FPG, 2HPG, and HbA1c in Pima Indians



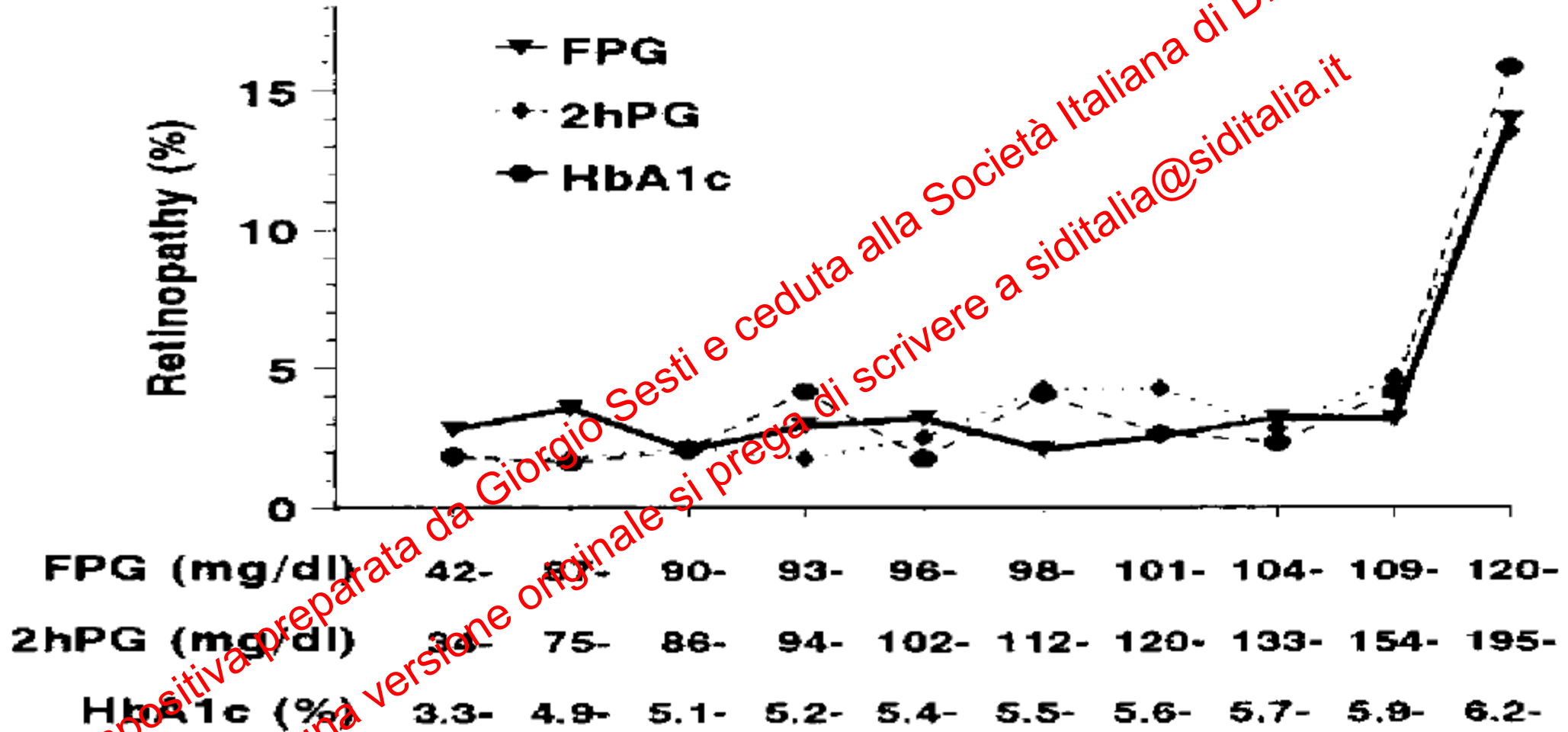
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevalence of retinopathy by deciles of the distribution of FPG, 2HPG, and HbA1c in Egyptians



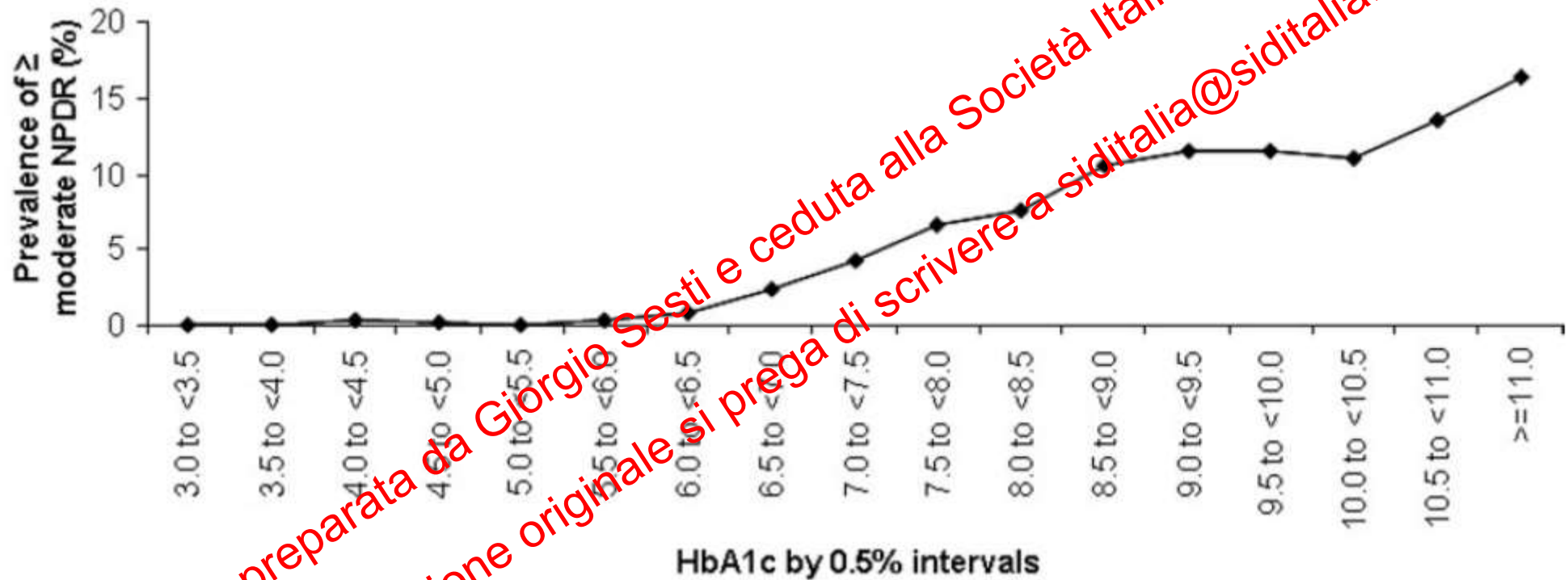
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevalence of retinopathy by deciles of the distribution of FPG, 2HPG, and HbA1C in 40- to 74-year-old participants in NHANES III



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevalence of retinopathy by 0.5% intervals and severity of retinopathy in participants aged 20–79 years

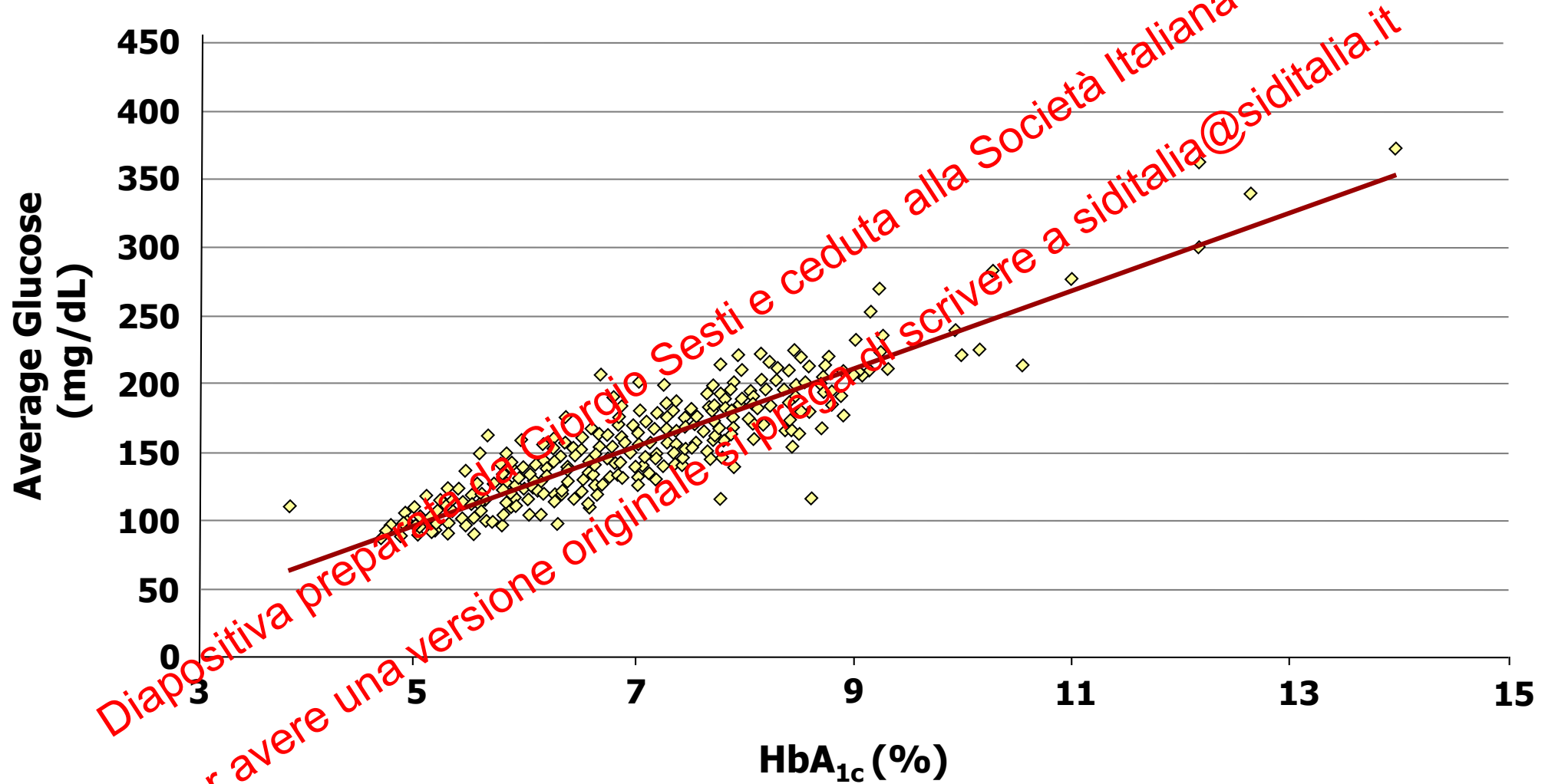


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Advantages of A1C testing compared with FPG or 2HPG for the diagnosis of diabetes

- Standardized and aligned to the DCCT/UKPDS; measurement of glucose is less well standardized
- Better index of overall glycemia exposure and risk for long-term complications
- Substantially less biologic variability
- Substantially less preanalytic instability
- No need for fasting or timed samples
- Relatively unaffected by acute (e.g., stress or illness related) perturbations in glucose levels
- Currently used to guide management and adjust therapy

HbA_{1c} is Correlated with Average Glucose

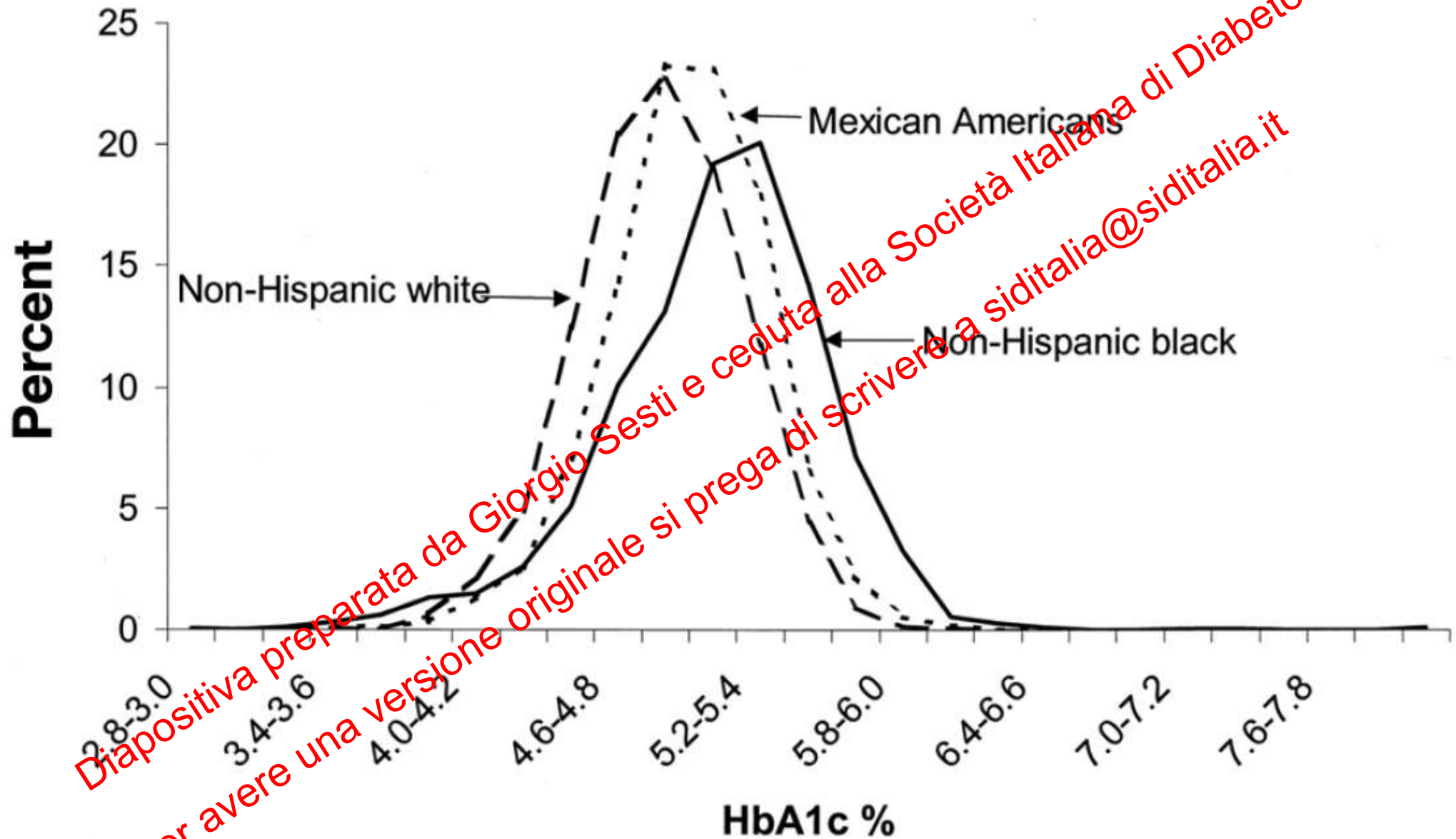


AG=average glucose.

Correlazione tra livelli di HbA_{1c} e glicemia plasmatica media basati sullo studio ADAG

HbA _{1c} (%)	GLICEMIA PLASMATICA MEDIA
6	126 mg/dl
7	154 mg/dl
8	183 mg/dl
9	212 mg/dl
10	240 mg/dl
11	269 mg/dl
12	298 mg/dl

Hemoglobin A1c distribution by ethnicity in U.S. children and young adults ages 5–24 NHANES–III, 1988–1994



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

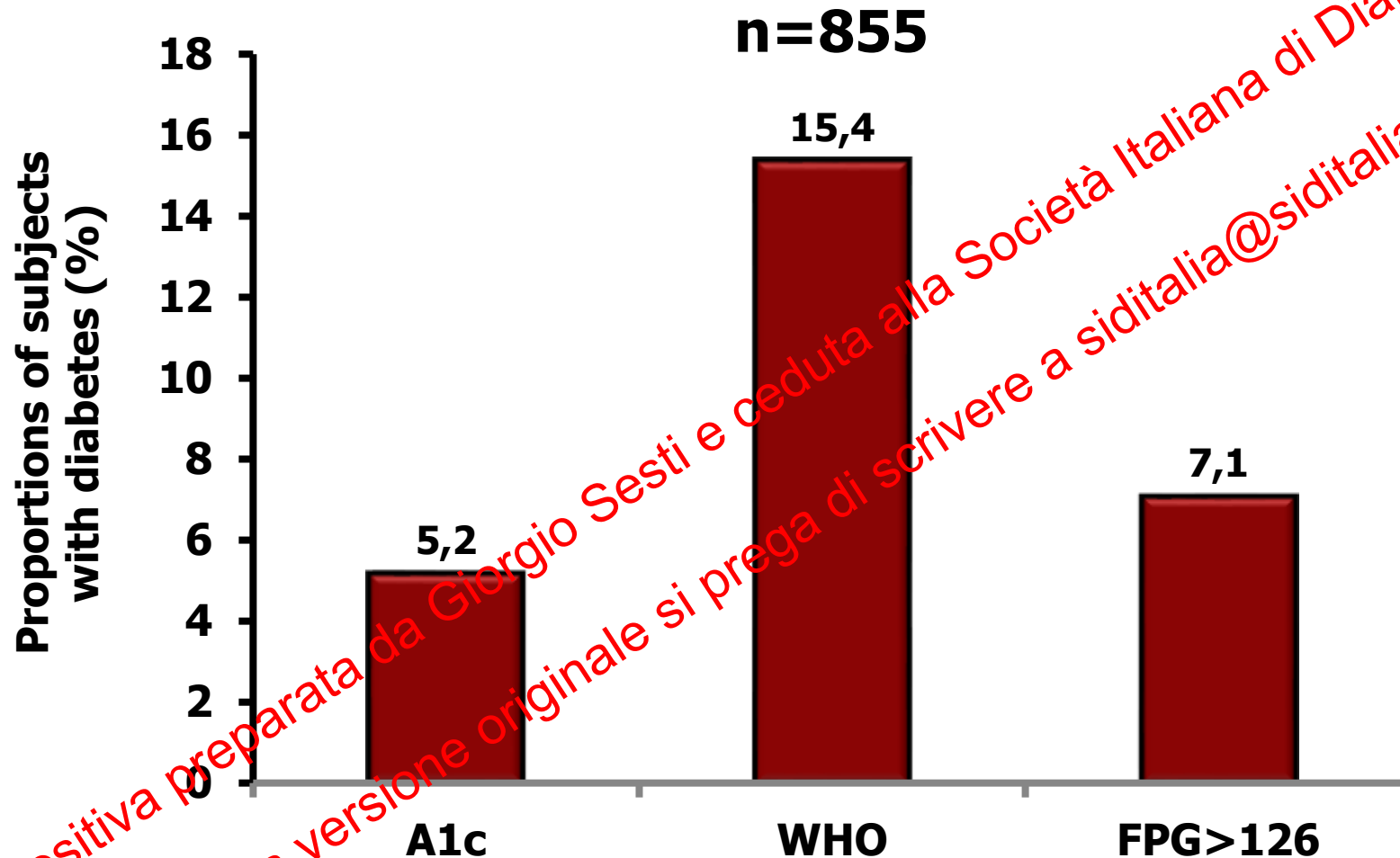
Differences in HbA1c by Race and Ethnicity among Patients with Impaired Glucose Tolerance in the Diabetes Prevention Program

	White	Black	Hispanic	American Indian	Asian
<i>n</i>	2117	752	609	174	167
HbA1c (%)	5.80 ± 0.44	6.19 ± 0.59	5.89 ± 0.46	5.96 ± 0.46	5.96 ± 0.45
Adjusted HbA1c (%) ^a	5.78	6.18	5.93	6.12	6.00

^a Adjusted for age; sex; education; marital status; BMI; waist circumference; blood pressure; fasting, 30 min, and 120 min plasma glucose; glucose area under the curve; fasting insulin; corrected insulin response; homeostasis model assessment of insulin resistance; and hematocrit. All differences $p < .0001$ adjusted for multiple comparison. Results were not changed using common criteria for BMI and fasting plasma glucose.

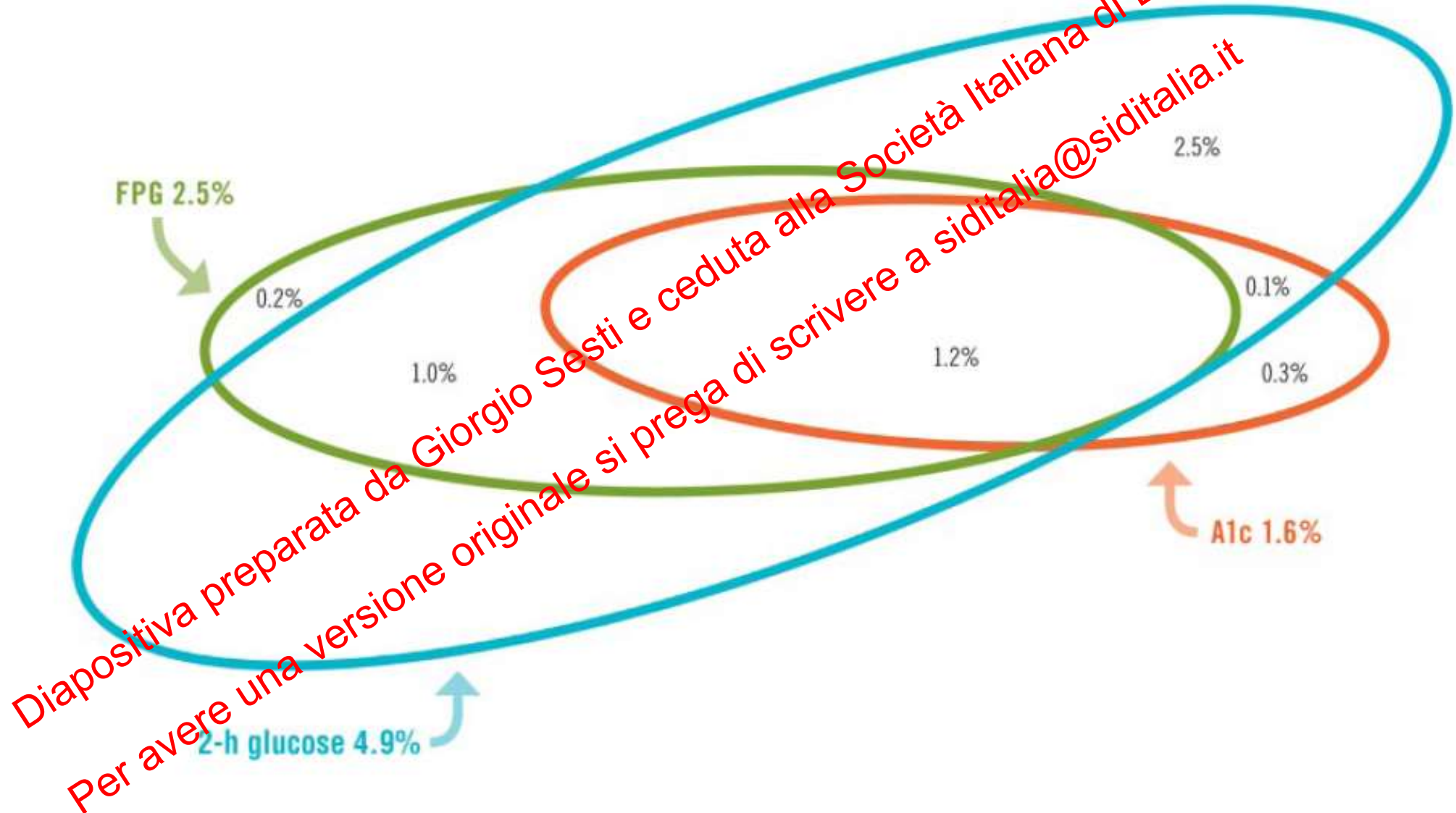
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Proportions of subjects with using three different criteria (A1c, DM₁₉₉₉WHO or DM_{FPG126}): The Insulin resistance Atherosclerosis Study (IRAS)

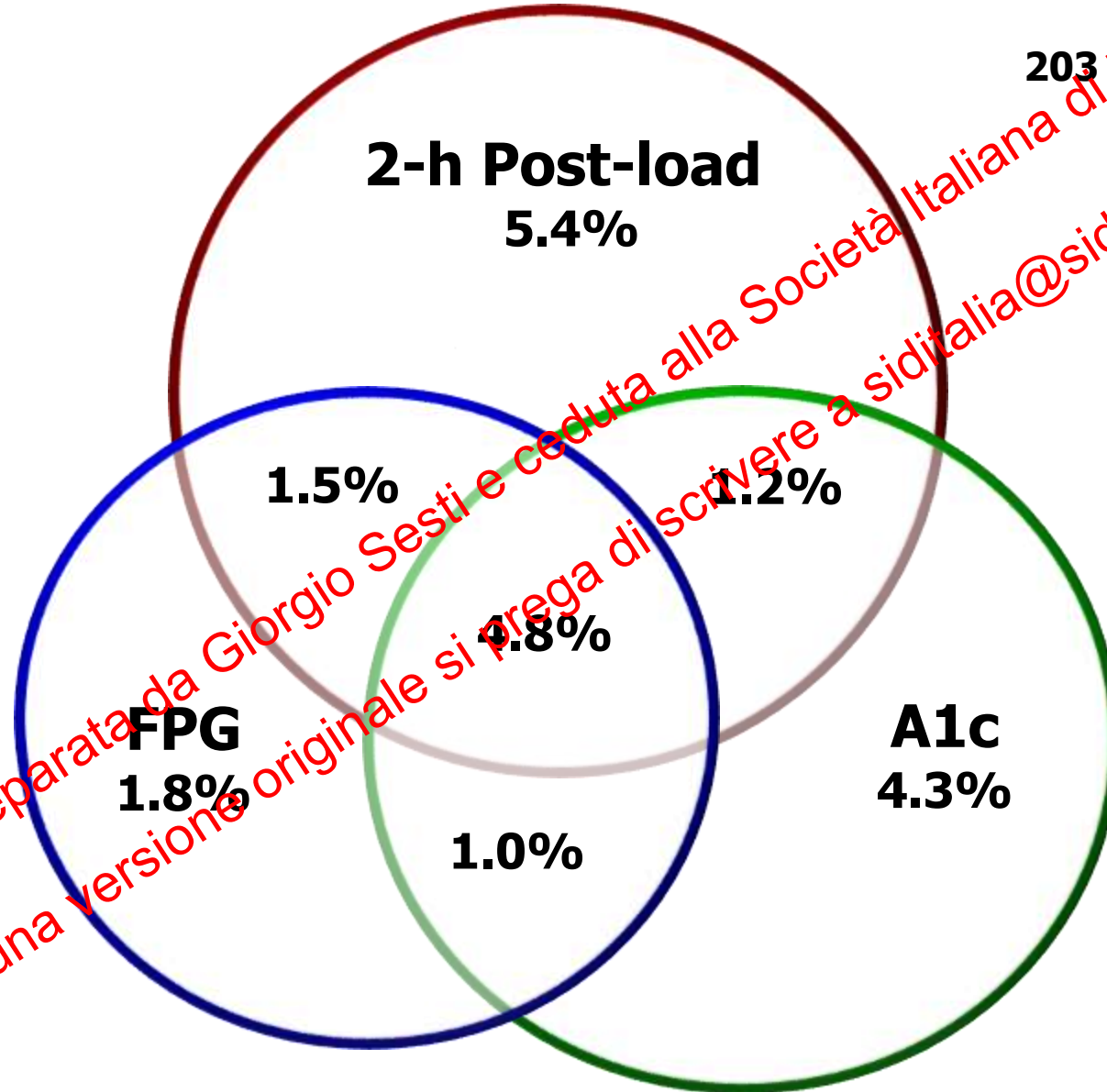


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Undiagnosed diabetes in the U.S. population aged ≥ 20 years by three diagnostic criteria—NHANES 2005–2006



Venn diagram representing the percentage of A1C, Fasting and 2-h Post-load Plasma Glucose Criteria to Diagnose Diabetes in 1019 Italian Caucasians



203 subjects with T2DM
(19.9%)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Comparison of A1C, Fasting and 2-h Post-load Plasma Glucose Criteria to Diagnose Diabetes in 1019 Italian Caucasians

		A1c <6.5			A1c ≥6.5	
		FPG <126 mg/dl and 2-h PG <200 mg/dl	FPG >126 mg/dl and/or 2-h PG >200 mg/dl		FPG <126 mg/dl and 2-h PG <200 mg/dl	FPG >126 mg/dl and/or 2-h PG >200 mg/dl
<i>n</i>		816	88		44	71
Proportion		80.1%	<u>8.6%</u>		<u>4.3%</u>	7.0%



Classificazione eziologica del diabete mellito

Diabete mellito gestazionale

È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2, viene diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi spesso a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2.

Solitamente insorge nella seconda parte della gravidanza, per cui l'epoca ottimale per lo screening è la 24-28ma settimana di gestazione.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Fattori di rischio per il GDM (OGTT 75 g a 24-28 settimane):

- familiarità positiva per diabete in familiari di primo grado;
- pregresso diabete gestazionale (anche se con screening normale alla 16-18 settimana);
- macrosomia fetale in gravidanze precedenti;
- sovrappeso o obesità ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$);
- età ≥ 35 anni;
- etnie a elevato rischio (Asia meridionale, Medio Oriente, Caraibi).

Alto rischio per il GDM (OGTT 75 g a 16-18 settimane):

- obesità ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$);
- pregresso diabete gestazionale;
- glicemia a digiuno $100-125 \text{ mg/dl}$, all'inizio della gravidanza o in passato.

La procedura di screening che prevedeva l'esecuzione del minicarico con 50 g di glucosio è da considerarsi superata ed è pertanto non raccomandata. Il test diagnostico consiste in una curva da carico orale con 75 glucosio (OGTT 75 g) col dosaggio della glicemia ai tempi: 0, 60, 120 minuti.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

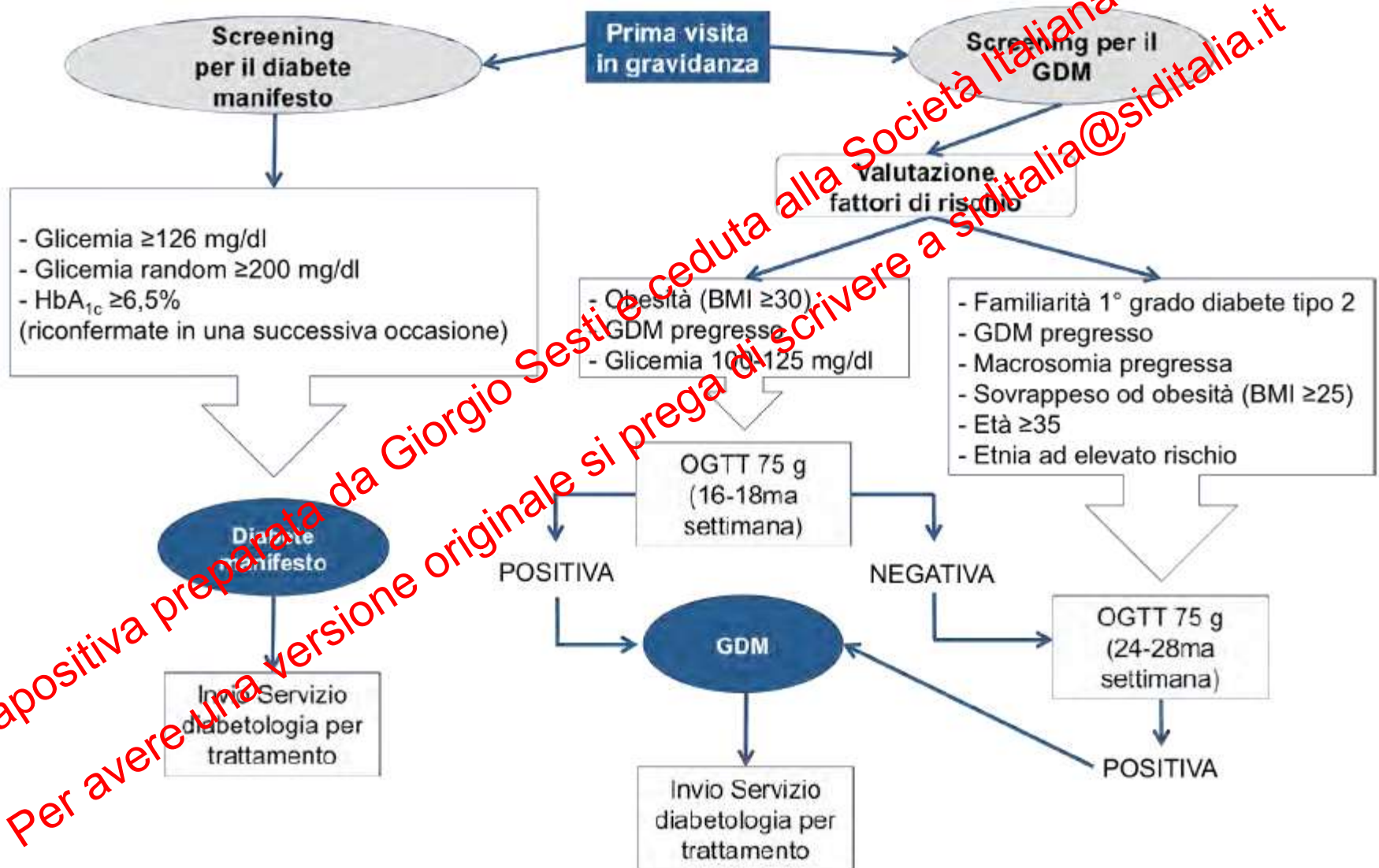
Criteri per l'interpretazione del test diagnostico

Tempi	OGTT diagnostico (75 g) glicemia su plasma venoso (mg/dl)
0 min	92
1 ora	180
2 ore	153

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

L'iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM.

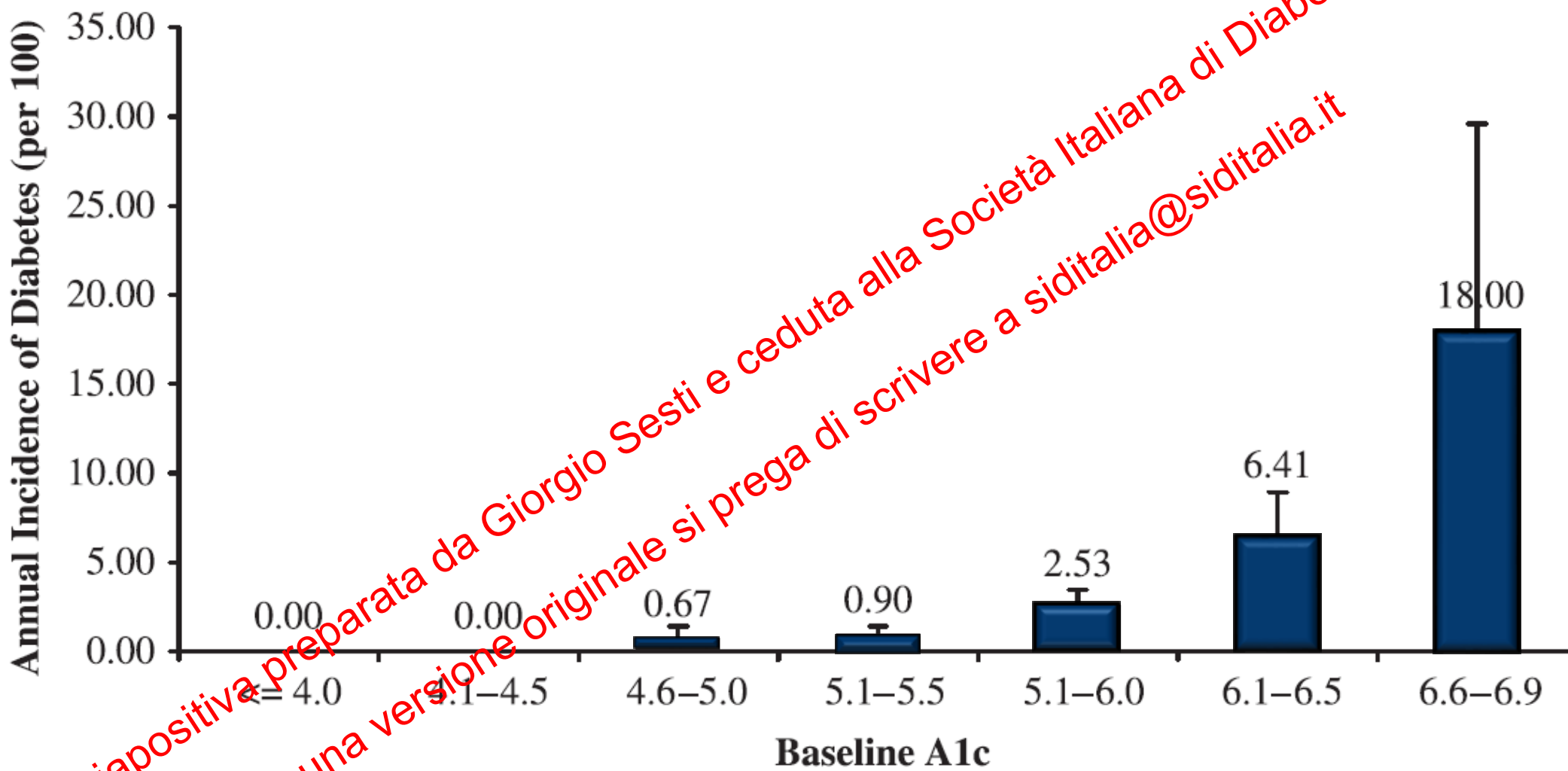


Inquadramento del diabete

1. Definizione ed inquadramento diagnostico
2. La quantificazione del problema: la pandemia diabete
3. **Diagnosi: IFG/IGT, diabete, diabete gestazionale**
4. Classificazione: diabete tipo 1, tipo 2 ed altri tipi specifici
5. Diabete tipo 2: lo stile di vita nell'incremento della prevalenza
6. Patogenesi e presentazione clinica del diabete tipo 2

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Relationship between baseline A1c and incidence of diabetes over the 3 years of follow-up in 1253 patients aged 45 to 64 years



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Categories of Increased Risk for Diabetes (Prediabetes)*

FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L): IFG

OR

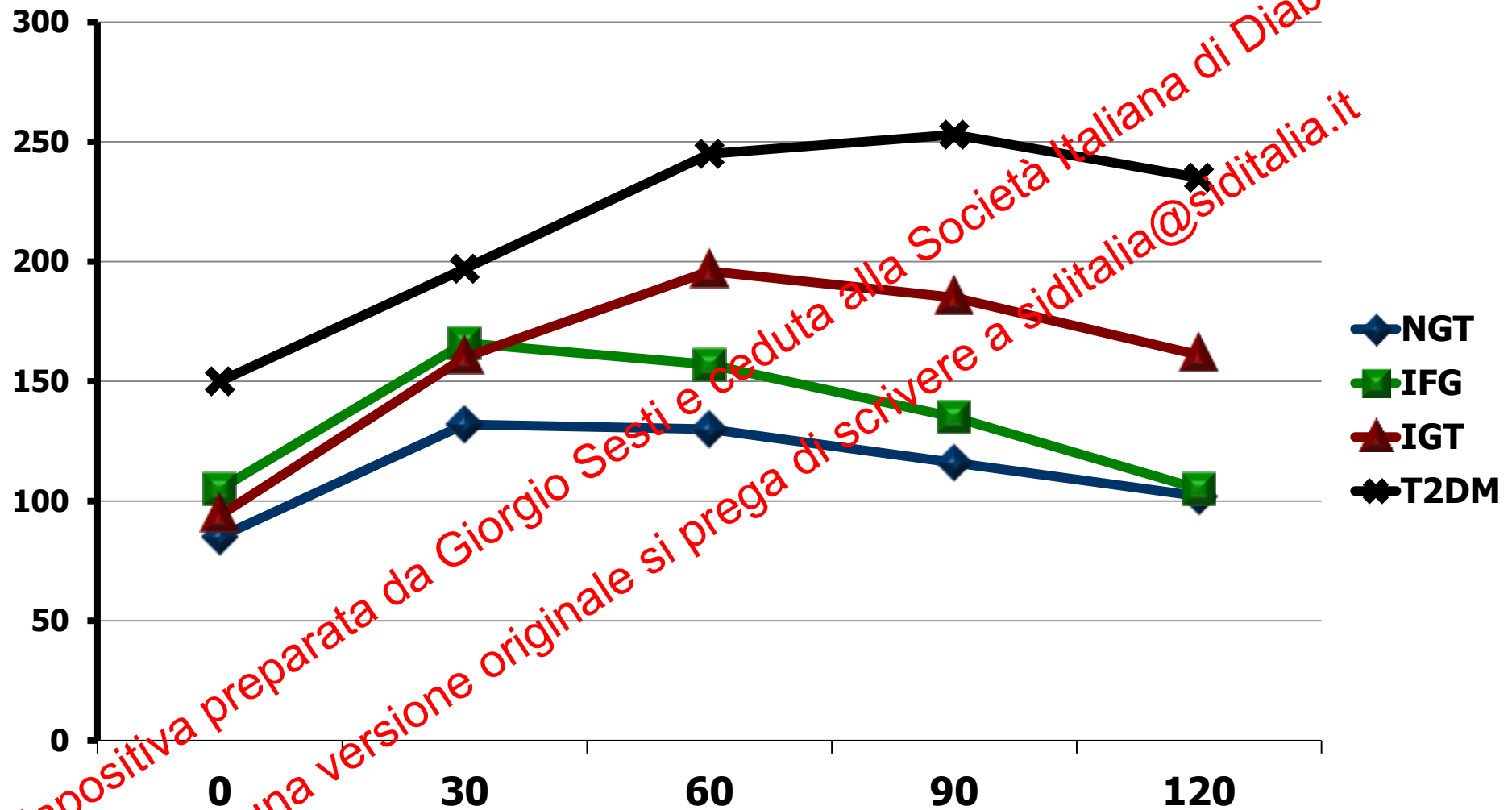
**2-h plasma glucose in the 75-g OGTT
140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L): IGT**

OR

A1C 5.7–6.4%

*For all three tests, risk is continuous, extending below the lower limit of a range and becoming disproportionately greater at higher ends of the range.

Mean plasma glucose concentrations during OGTT in the CATAMERI study



Soggetti ad alto rischio di diabete

BMI ≥ 25 kg/m² e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica;
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl);
- nella donna: parto di un neonato di peso > 4 kg o pregresso diabete gestazionale;
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- HbA_{1c} ≥ 39 mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening.

In assenza del criterio precedente lo screening dovrebbe iniziare all'età di 45 anni.

Se il risultato è normale, lo screening dovrebbe essere ripetuto almeno con intervallo di 3 anni, considerando un test più frequente in relazione ai risultati iniziali (soggetti con disglicemia dovrebbero essere risottoposti a screening annualmente) e allo stato di rischio globale.

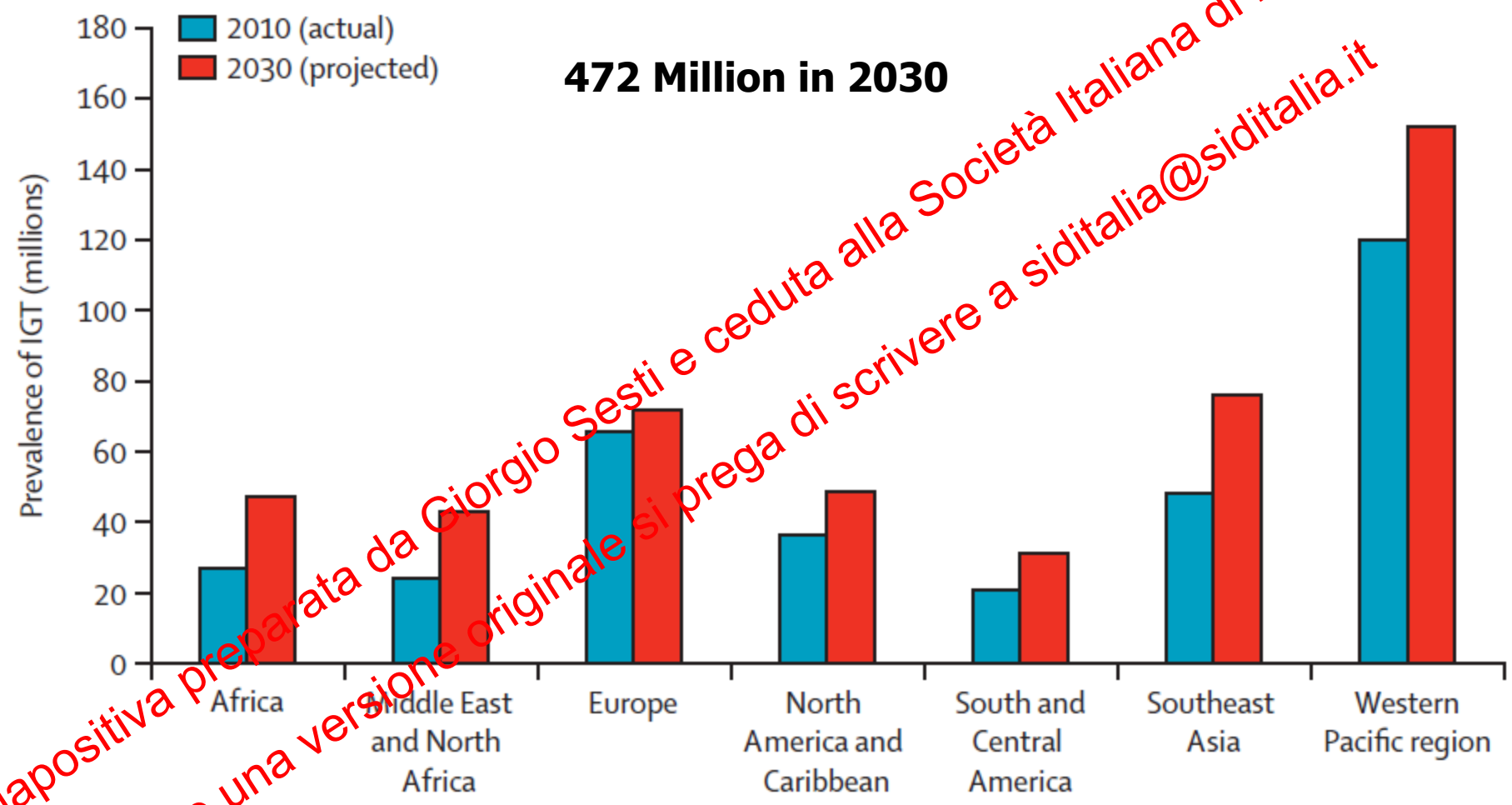
Ragazzi/e di età >10 anni o all'inizio della pubertà se questa si verifica a un'età più giovane con sovrappeso (BMI $>85^{\circ}$ percentile per età e sesso, peso per altezza $>85^{\circ}$ percentile, o peso $>120\%$ del peso ideale per l'altezza) e due dei seguenti fattori di rischio:

- familiarità di primo o secondo grado per diabete tipo 2;
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (*acanthosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, peso alla nascita basso per l'età gestazionale);
- storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gravidanza.

Frequenza dello screening: ogni 3 anni.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Actual and projected prevalence of impaired glucose tolerance (IGT) by region in adults aged 20–79 years in 2010 and 2030 from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevalence (%) of IGT (20-79 years), 2013

60,600,000

Subjects with IGT in Europe in 2010

73,700,000

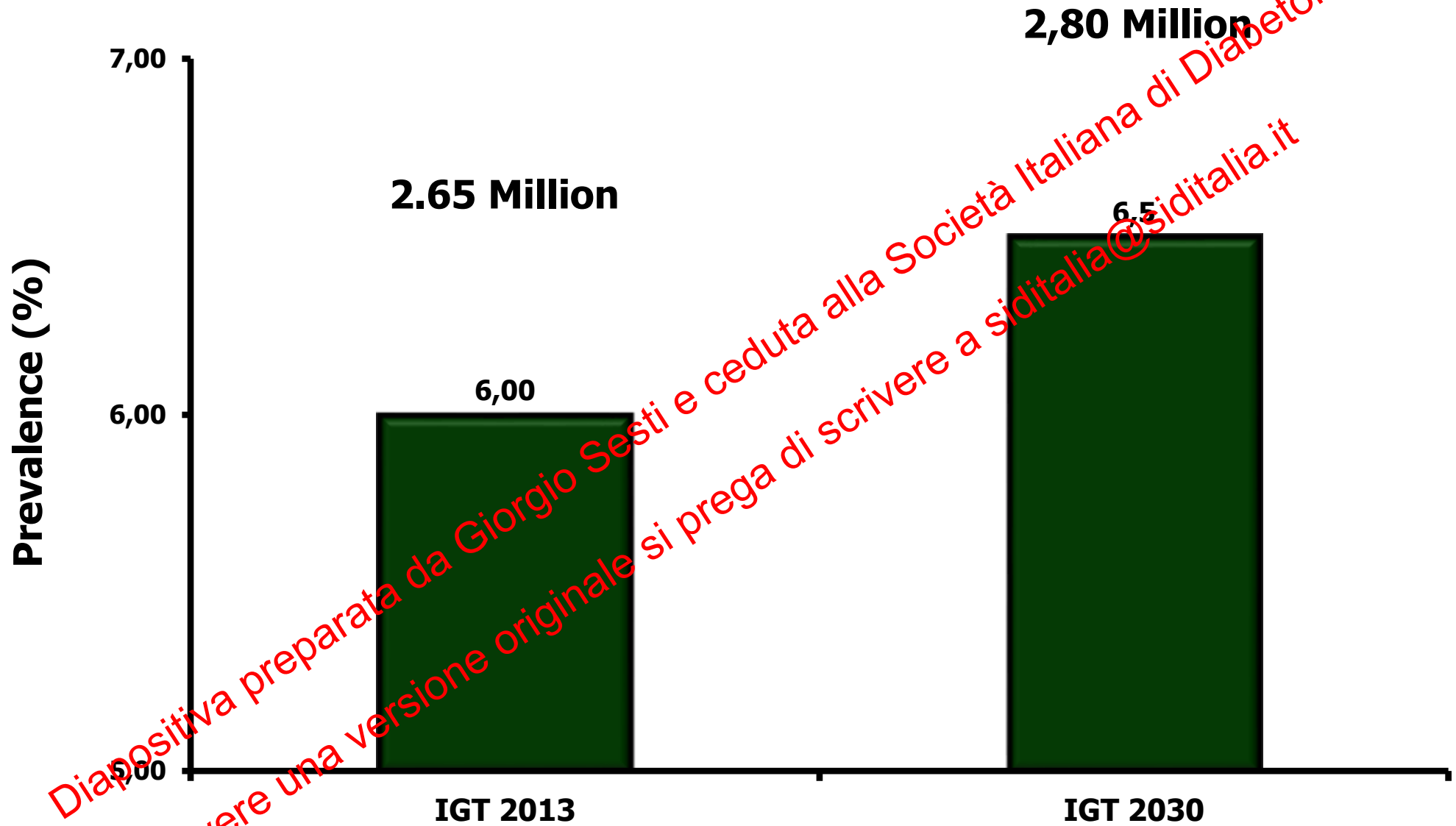
Subjects with IGT in Europe by 2035

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

*comparative prevalence

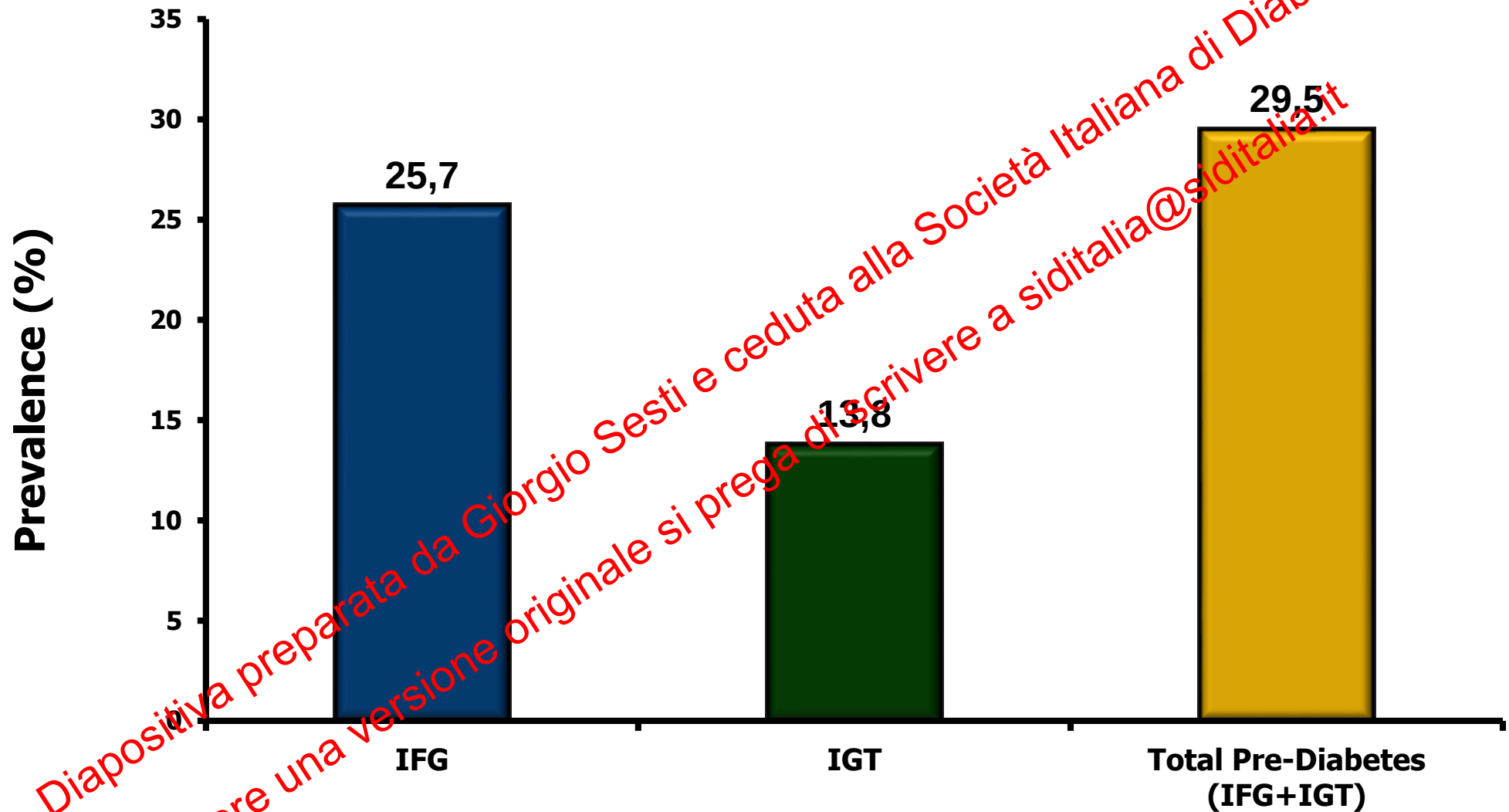


Prevalence (%) estimates of IGT (20-79 years), 2010-2030 in Italy

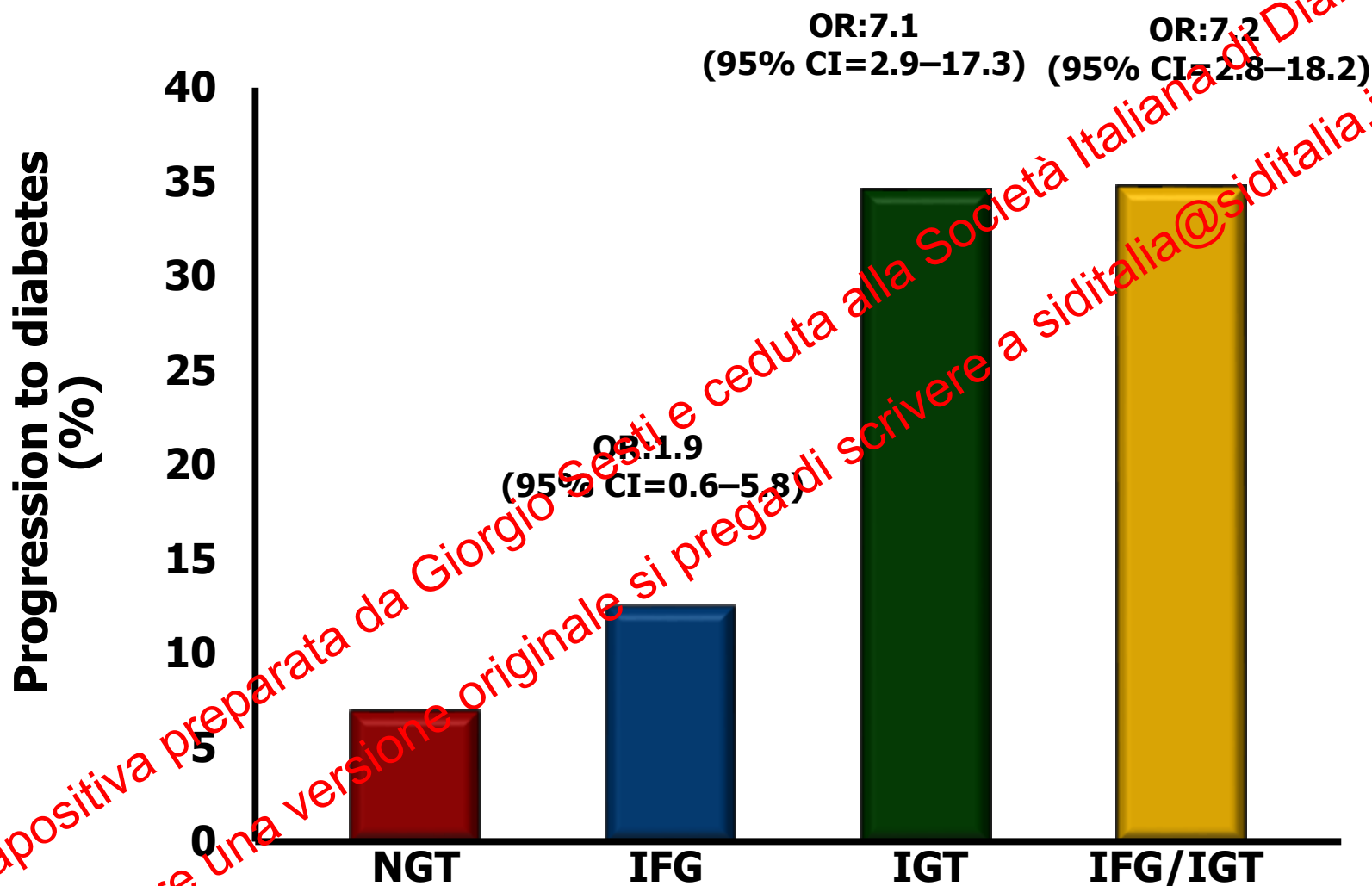


IFG and IGT in the US People ≥ 20 years

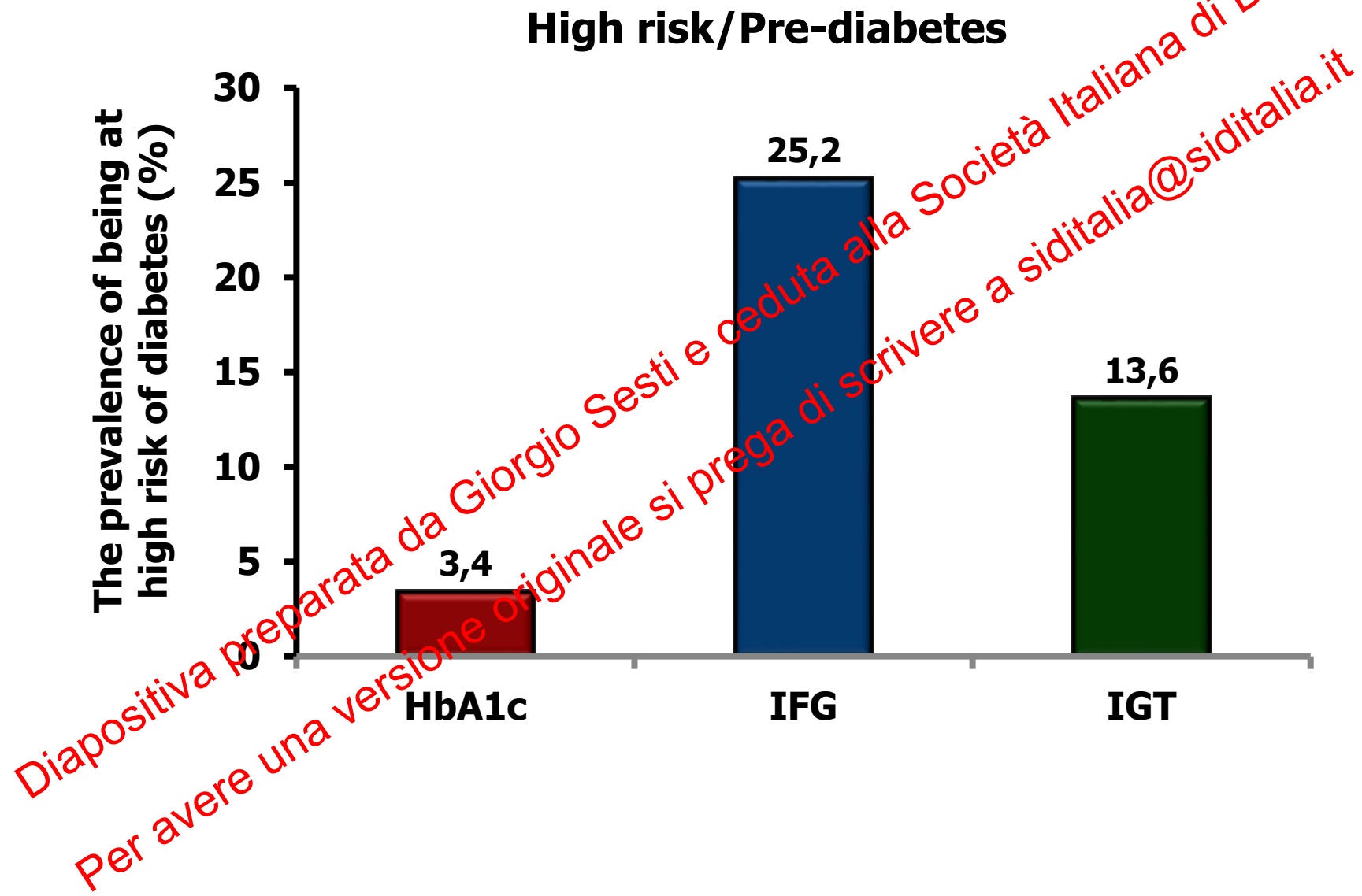
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006



Risk of progression to diabetes in people with impaired glucose regulation defined according to the ADA 2003 criteria (11.5 years follow-up)



Standardized prevalence of high risk/prediabetes using three different criteria (A1c, FPG, and 2-hour PG from an OGTT) in the U.S. population aged ≥ 20 years: NHANES 2005–2006

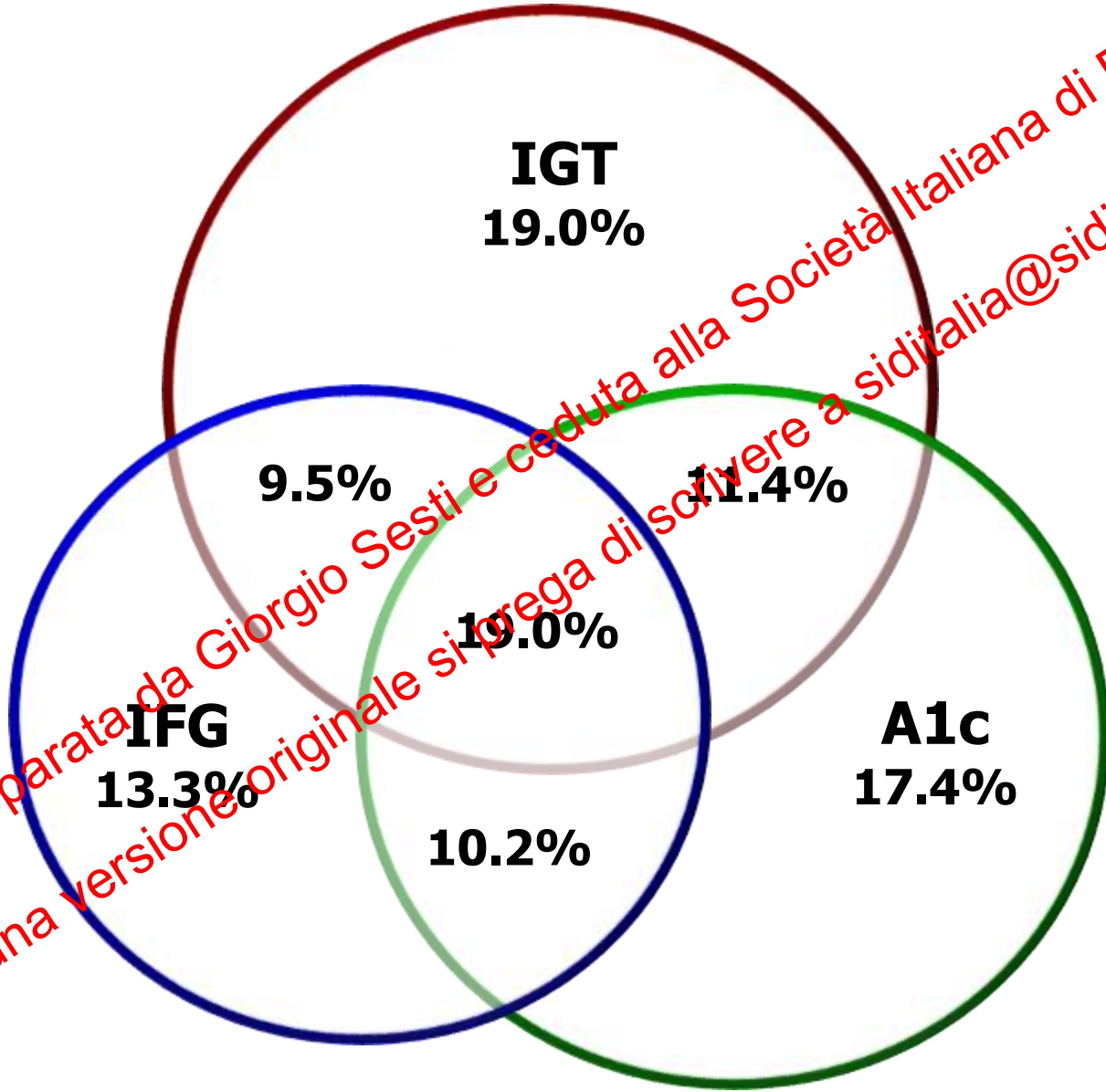


Classification of glucose tolerance states - ADA

State	FPG (mg/dl)	2-h PG OGTT (mg/dl)	HbA1c (%)
NGT	<100	<140	<5.7
Isolated IFG	100-125	<140	<5.7
Isolated IGT	<100	140-199	<5.7
Isolated A1c	<100	<140	5.7-6.4
Combined IFG/IGT	100-125	140-199	<5.7
Combined IFG/A1c	100-125	<140	5.7-6.4
Combined IGT/A1c	<100	140-199	5.7-6.4
Combined IFG/IGT/A1c	100-125	140-199	5.7-6.4

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
 Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

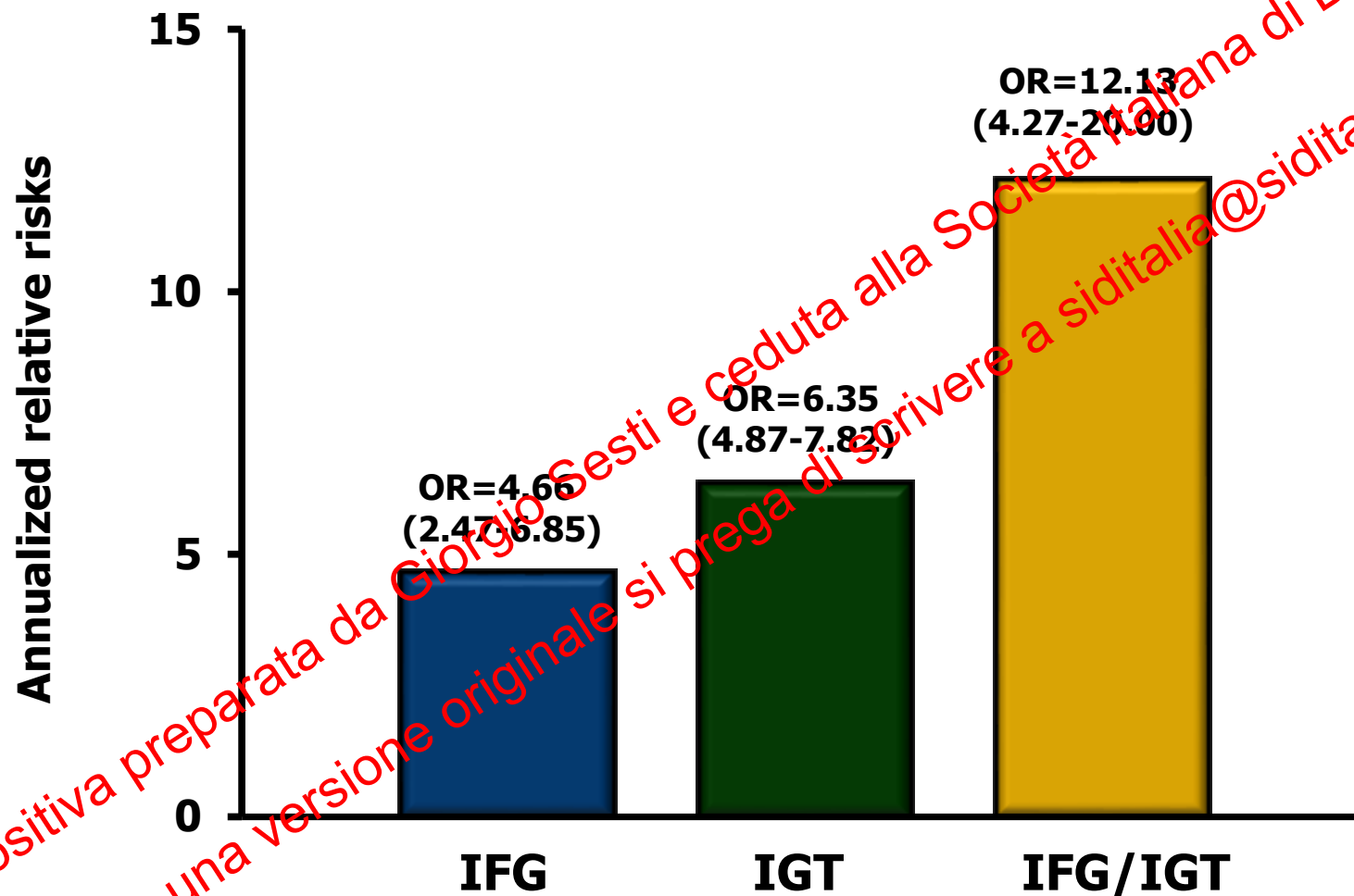
Venn diagram representing the percentage of elevated A1c, IGT, and IFG in an Italian cohort with dysglycemia (n=420)



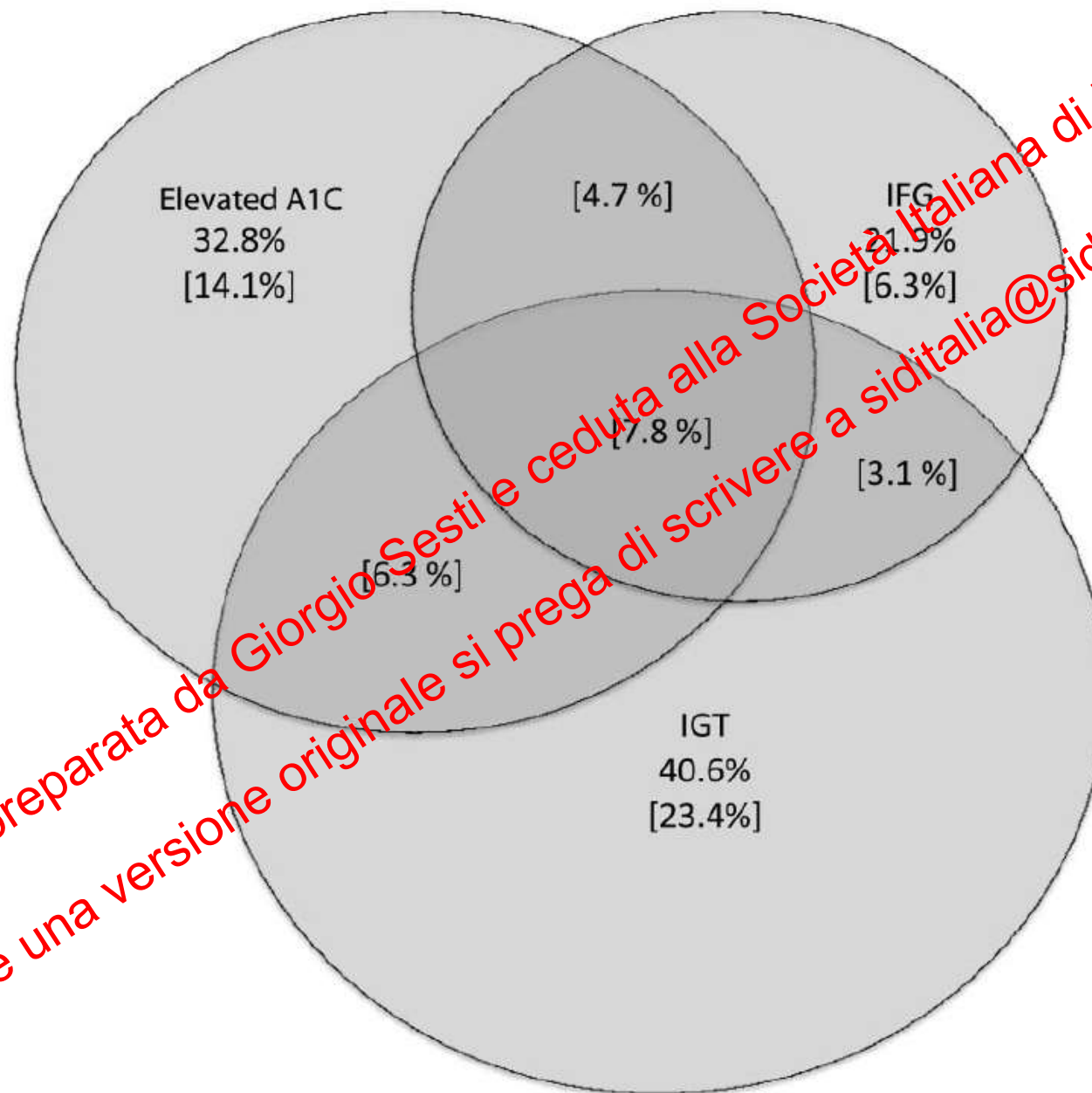
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Meta-analysis of annualized relative risks for diabetes in studies of people with IGT, IFG, and both IGT and IFG



Venn diagram representing the percentage of elevated A1C, IGT, and IFG at baseline among participants who developed diabetes during the 10-year follow-up (n=593)



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Inquadramento del diabete

1. Definizione ed inquadramento diagnostico
2. La quantificazione del problema: la pandemia diabete
3. Diagnosi: IFG/IGT, diabete, diabete gestazionale
4. **Classificazione: diabete tipo 1, tipo 2 ed altri tipi specifici**
5. Diabete tipo 2: lo stile di vita nell'incremento della prevalenza
6. Patogenesi e presentazione clinica del diabete tipo 2

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Classificazione etiologica del diabete mellito (WHO 2006, ADA 2014)

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, *Late Onset 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.

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

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

American Diabetes Association

Etiologic classification of diabetes mellitus

- I. Type 1 diabetes (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
 - A. Immune mediated
 - B. Idiopathic
- II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
- III. Other specific types
 - A. Genetic defects of β -cell function
 1. MODY 3 (Chromosome 12, HNF-1 α)
 2. MODY 1 (Chromosome 20, HNF-4 α)
 3. MODY 2 (Chromosome 7, glucokinase)
 4. Other very rare forms of MODY (e.g., MODY 4: Chromosome 13, insulin promoter factor-1; MODY 6: Chromosome 2, *NeuroD1*; MODY 7: Chromosome 9, carboxyl ester lipase)
 5. Transient neonatal diabetes (most commonly ZAC/HYAMI imprinting defect on 6q24)
 6. Permanent neonatal diabetes (most commonly KCNJ11 gene encoding Kir6.2 subunit of β -cell K_{ATP} channel)
 7. Mitochondrial DNA
 8. Others

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

American Diabetes Association

- B. Genetic defects in insulin action
 1. Type A insulin resistance
 2. Leprechaunism
 3. Rabson-Mendenhall syndrome
 4. Lipoatrophic diabetes
 5. Others
- C. Diseases of the exocrine pancreas
 1. Pancreatitis
 2. Trauma/pancreatectomy
 3. Neoplasia
 4. Cystic fibrosis
 5. Hemochromatosis
 6. Fibrocalculus pancreatopathy
 7. Others
- D. Endocrinopathies
 1. Acromegaly
 2. Cushing's syndrome
 3. Glucagonoma
 4. Pheochromocytoma
 5. Hyperthyroidism
 6. Somatostatinoma
 7. Aldosteronoma
 8. Others

Diapositiva preparata da Giorgio Gesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

American Diabetes Association

E. Drug or chemical induced

1. Vacor
2. Pentamidine
3. Nicotinic acid
4. Glucocorticoids
5. Thyroid hormone
6. Diazoxide
7. β -Adrenergic agonists
8. Thiazides
9. Dilantin
10. γ -Interferon
11. Others

F. Infections

1. Congenital rubella
2. Cytomegalovirus
3. Others

G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes

1. Stiff-man syndrome
2. Anti-insulin receptor antibodies
3. Others

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

American Diabetes Association

H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes

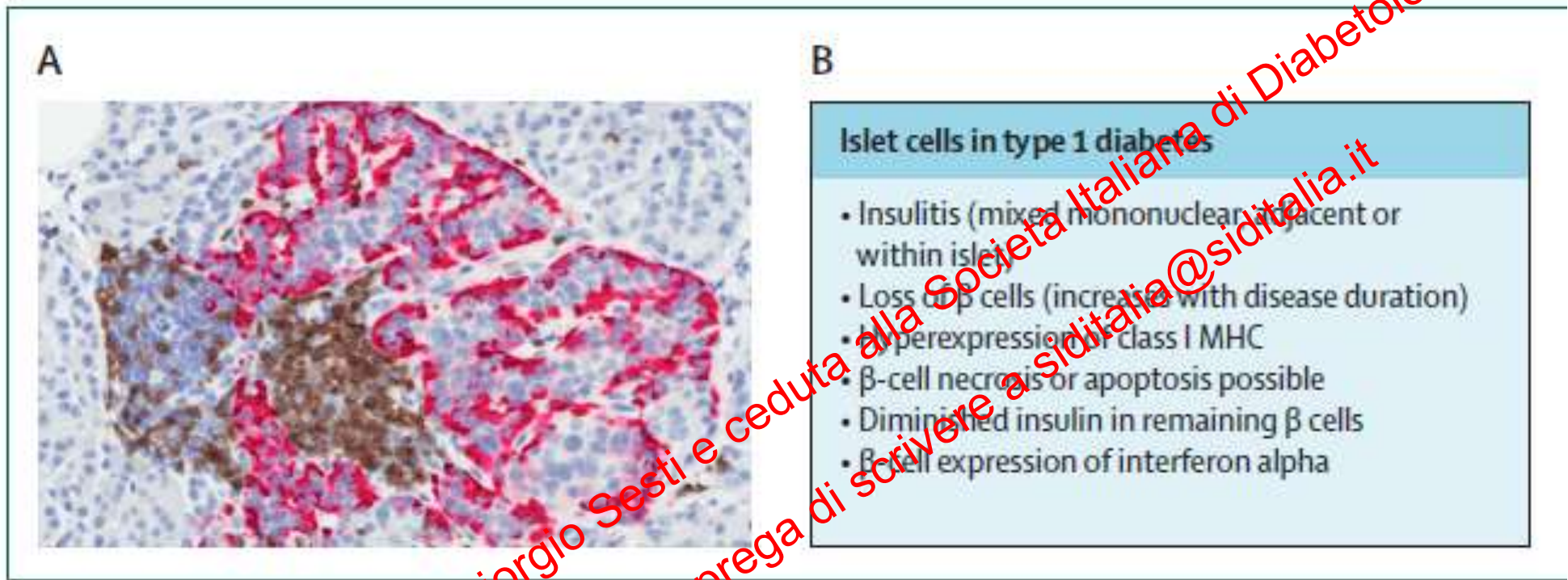
1. Down syndrome
2. Klinefelter syndrome
3. Turner syndrome
4. Wolfram syndrome
5. Friedreich ataxia
6. Huntington chorea
7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
8. Myotonic dystrophy
9. Porphyrria
10. Prader-Willi syndrome
11. Others

IV. Gestational diabetes mellitus

- **Il Diabete Mellito di tipo 1°:**

- **Generalmente si manifesta nell'infanzia o nell'adolescenza, ma può presentarsi a qualsiasi età (anche dopo i 70 anni).**
- **I pazienti raramente sono obesi.**
- **È frequente la presenza di altre patologie autoimmuni (m. di Graves, tiroidite di Hashimoto, m. di Addison, vitiligine, anemia perniziosa).**

Pathological characteristics of the pancreas in type 1 diabetes



A. Islet infiltrate (ie, insulitis) seen in a patient with recent-onset type 1 diabetes. Immunohistochemistry shows the intra-islet presence of CD3-positive cells (brown) and glucagon-producing alpha cells (pink).

B. Histological features of islets;

Diabete tipo 1: patogenesi

Fattori genetici:

HLA - DQ/DR

Fattori ambientali

Virus?
Antigeni alimentari?:

- glutine
- latte vaccino

Reazione autoimmune

ICA
Anti-tyrosine phosphatases IA-2 e IA-2b
Anti-GAD (anticorpi diretti contro l'enzima decarbossilasi dell'acido glutammico - GAD65)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diabete mellito

Sintomatologia

- **Le principali manifestazioni cliniche del Diabete Mellito tipo 1 sono:**
 - **Poliuria**
 - **Polidipsia**
 - **Calo ponderale**
 - **Polifagia**
 - **Chetoacidosi**
 - **Asteria muscolare**
 - **Perdita dell'acuità visiva**

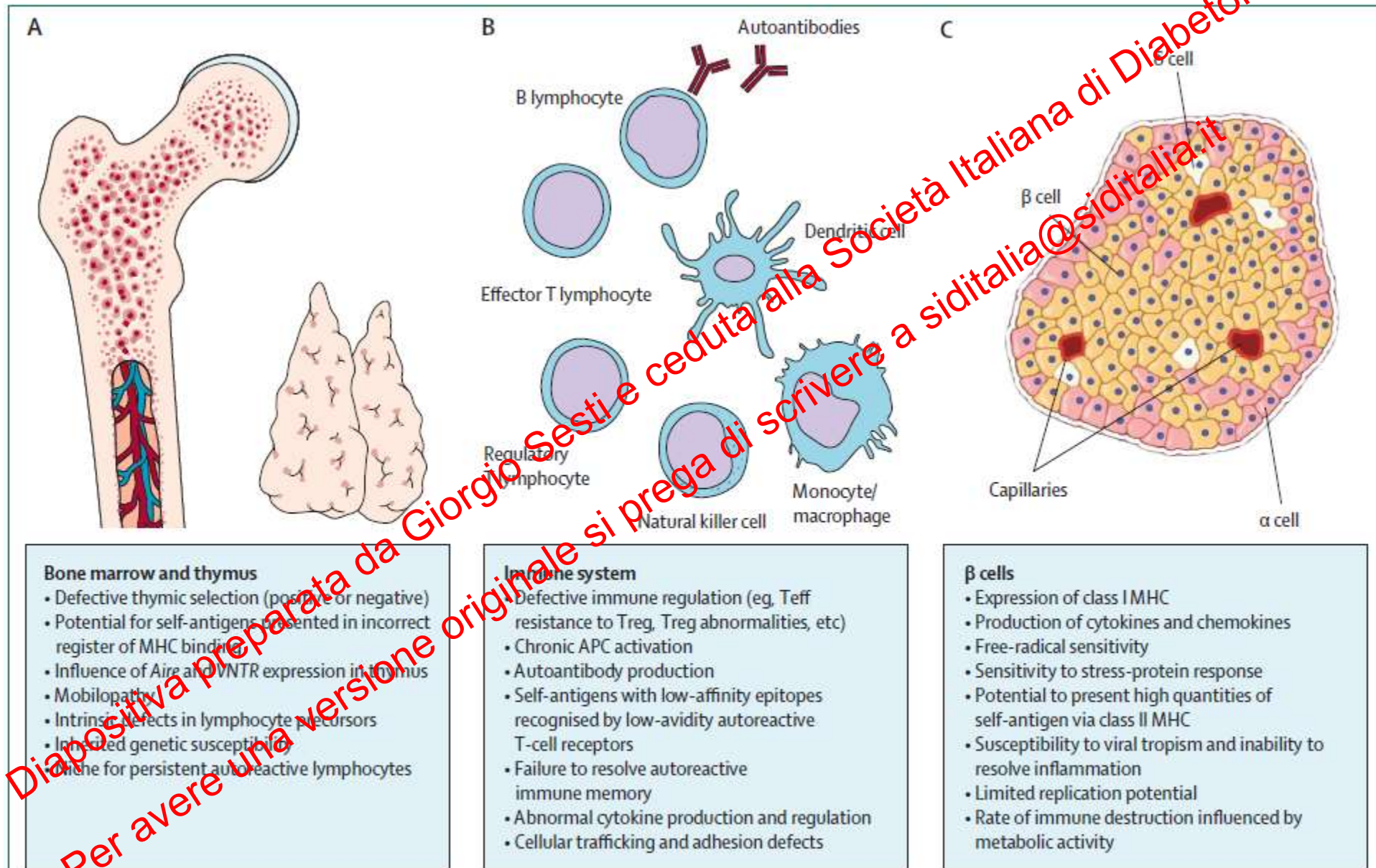
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diabete Mellito Tipo 1: LADA o NIRAD Caratteristiche cliniche

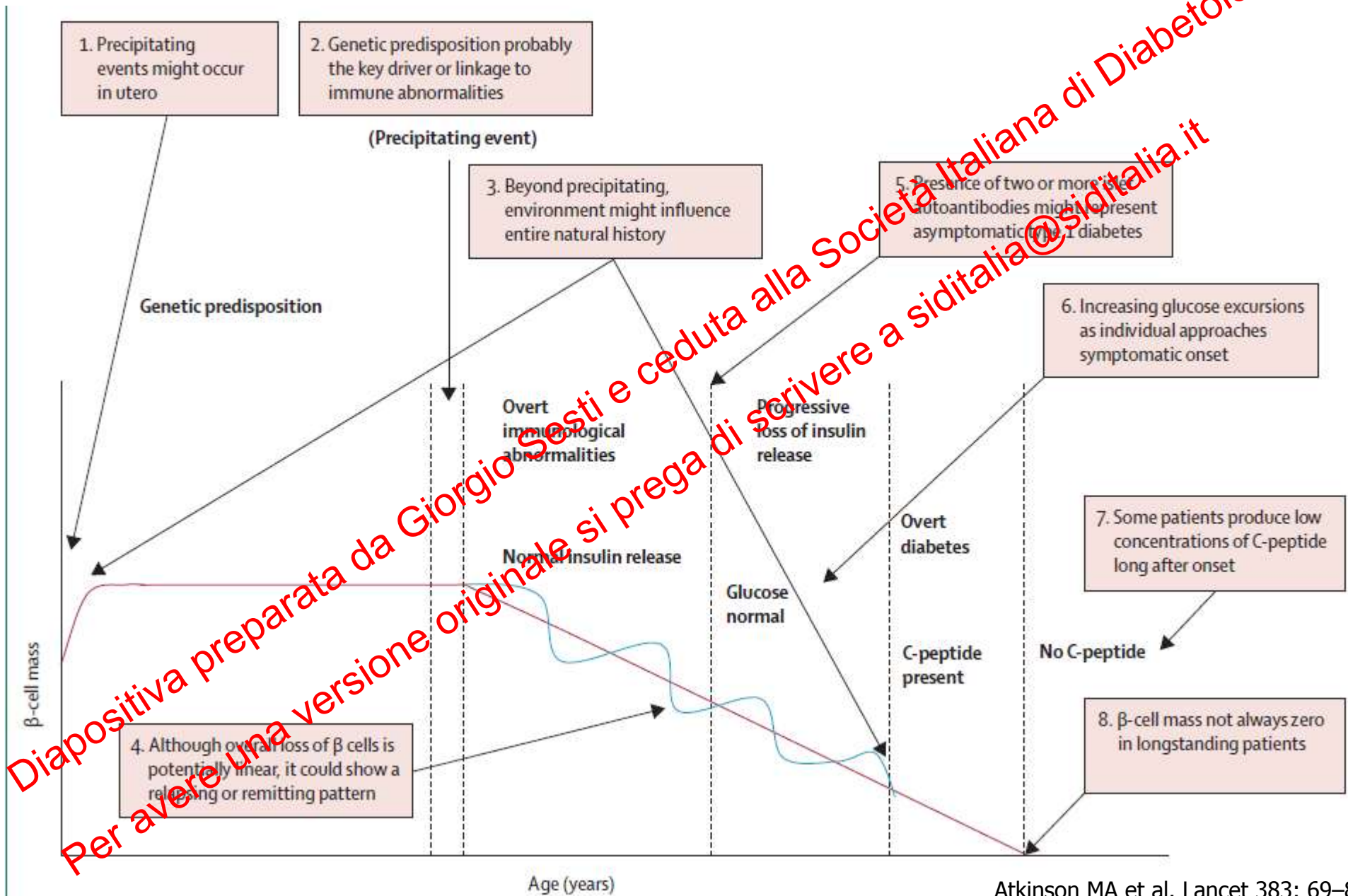
- **Età di esordio in genere dopo i 35 anni**
- **Quadro d'esordio lento**
- **Peso normale o ridotto**
- **Insulino-dipendenza non all'esordio ma a sviluppo graduale**
- **Frequente presenza di autoanticorpi anti-GAD (l'enzima decarbossilasi dell'acido glutammico - GAD65)**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

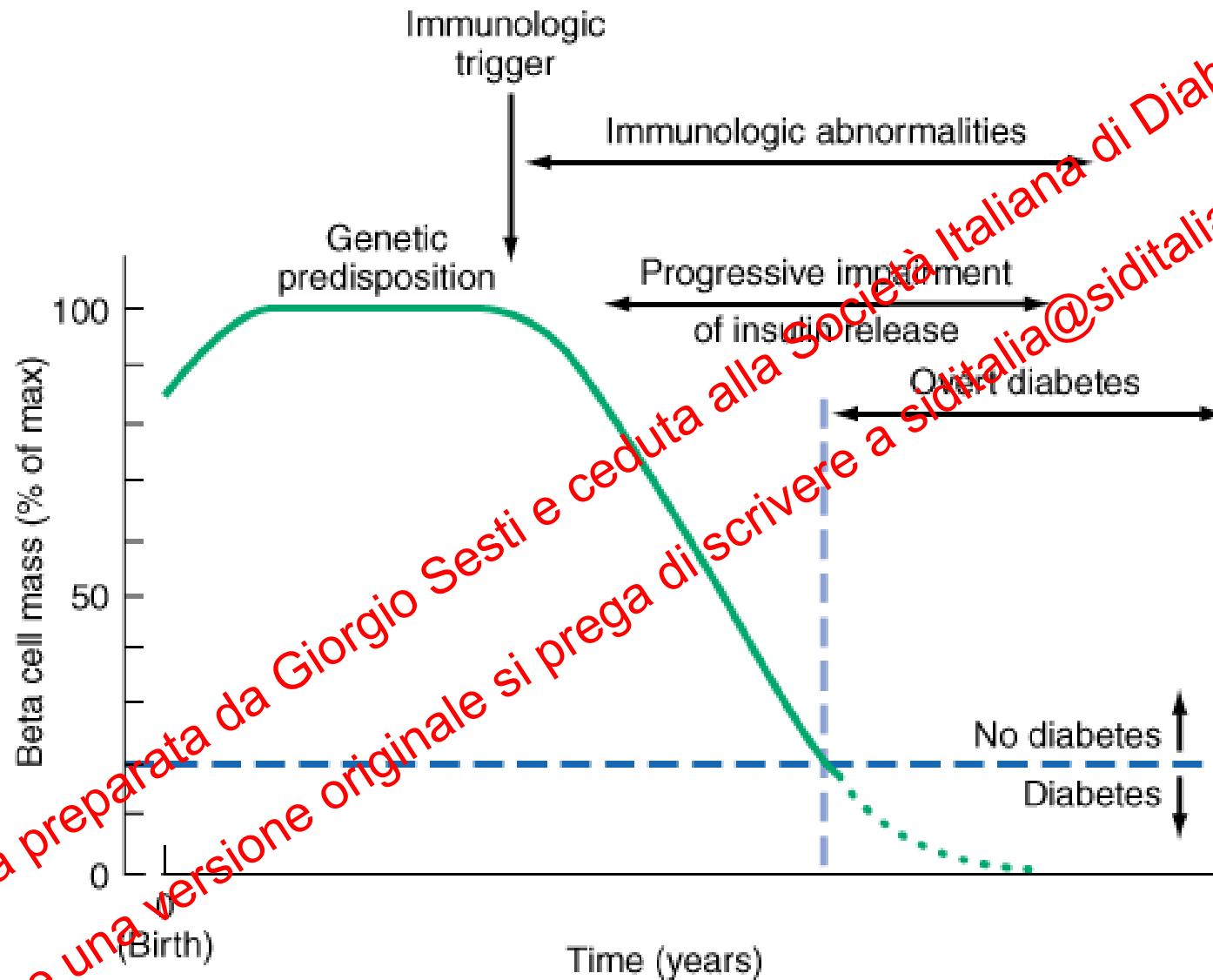
Physiological contributions to the pathogenic processes that underlie T1DM



The natural history of type 1 diabetes—a 25-year-old concept revisited



Temporal model for development of type 1 diabetes



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Diabete tipo 1: soggetti a rischio

- **Soggetti con anticorpi anti-insula fissanti il complemento (CF-ICA)**
- **Gemelli monozigoti di diabetici insulino-dipendenti**
- **Fratelli di diabetici insulino-dipendenti (specie con identico aplotipo HLA)**
- **Figli di genitori diabetici insulino-dipendenti**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Inquadramento del diabete

1. Definizione ed inquadramento diagnostico
2. La quantificazione del problema: la pandemia diabete
3. Diagnosi: IFG/IGT, diabete, diabete gestazionale
4. Classificazione: diabete tipo 1, tipo 2 ed altri tipi specifici
5. **Diabete tipo 2: lo stile di vita nell'incremento della prevalenza**
6. Patogenesi e presentazione clinica del diabete tipo 2

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

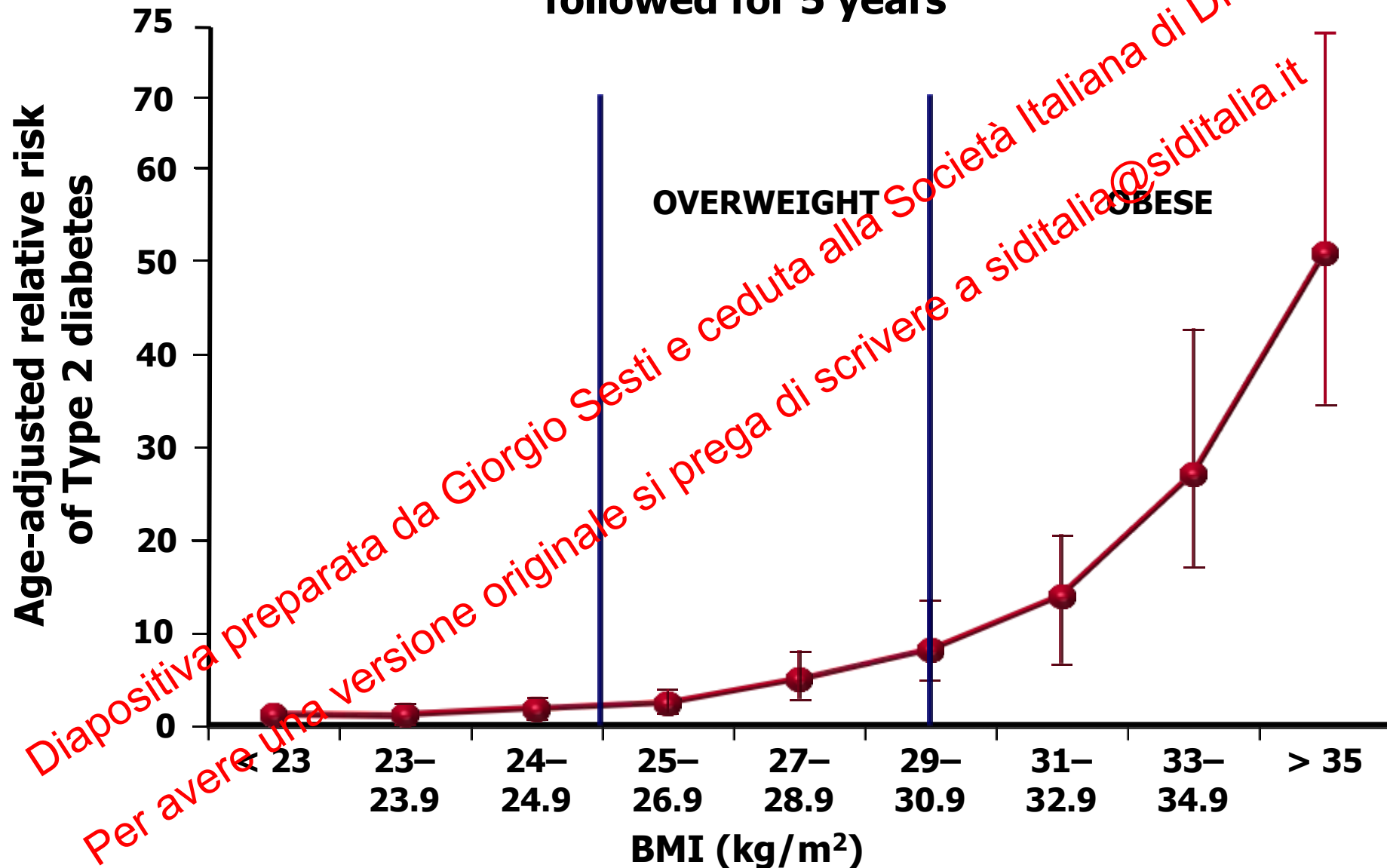
Diabetes-A Global Epidemic

- **Population growth**
- **Urbanization of developing countries**
- **Aging population**
- **Increasing obesity**
 - Declining physical activity
 - Caloric over-consumption

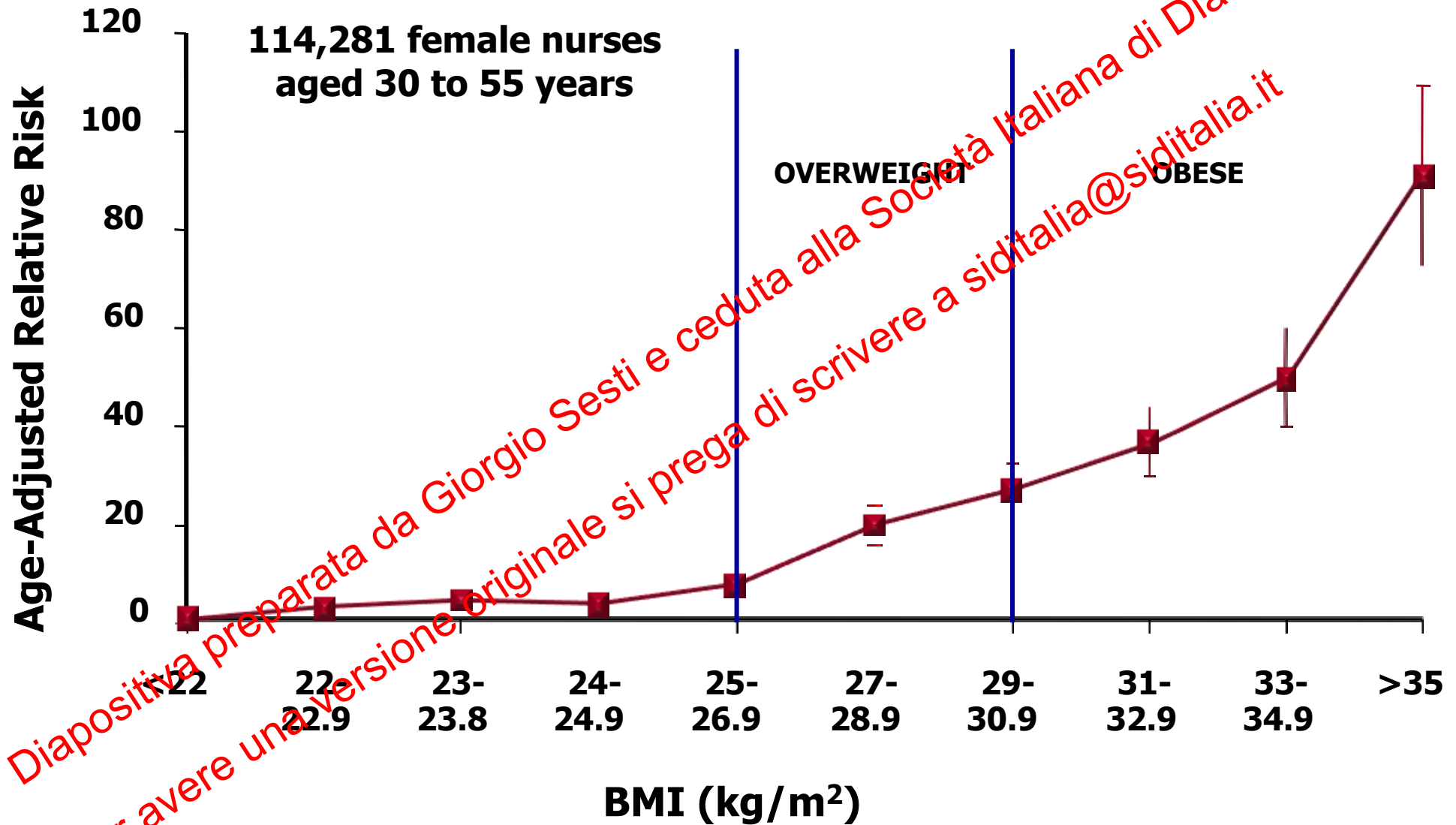


Obesity increases the risk of Type 2 diabetes

27,983 men
followed for 5 years



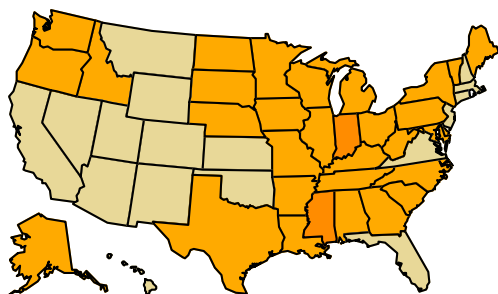
Link Between Obesity and Type 2 Diabetes: Nurses' Health Study



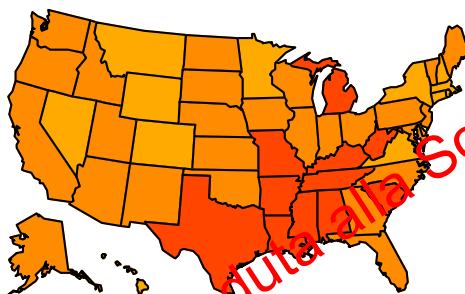
Age-adjusted Percentage of U.S. Adults Who Were Obese or Who Had Diagnosed Diabetes

Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²)

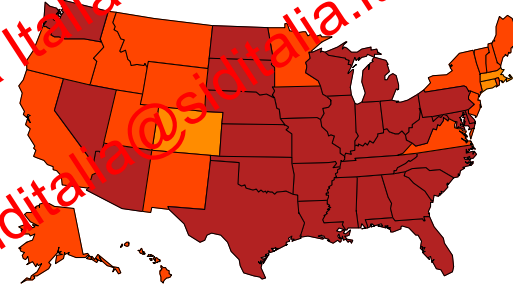
1994



2000

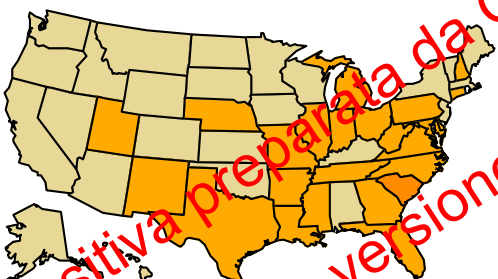


2009

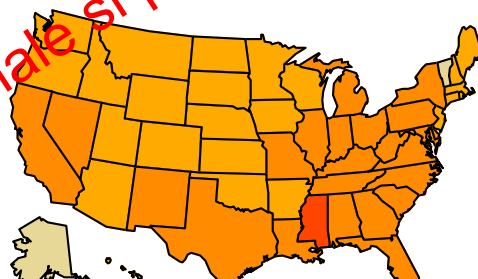


Diabetes

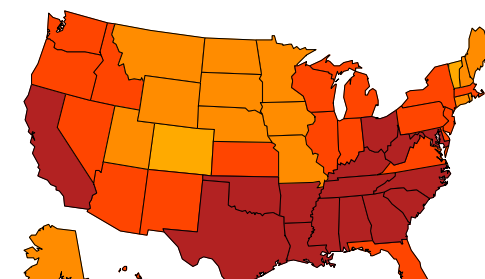
1994



2000



2009



Diabetes-A Global Epidemic

- **Population growth**
- **Urbanization of developing countries**
- **Aging population**
- **Increasing obesity**
 - **Declining physical activity**
 - **Caloric over-consumption**



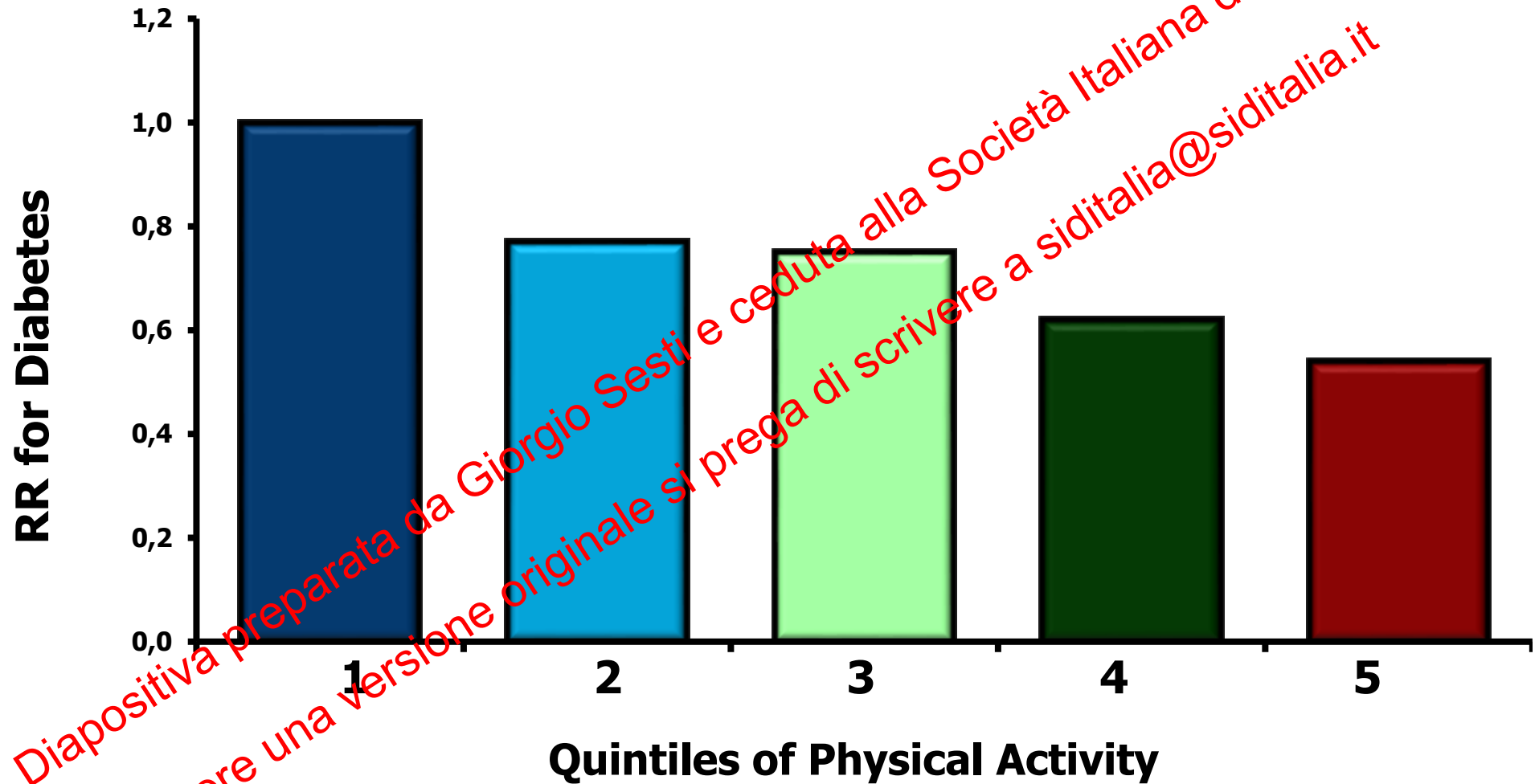


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Women and Physical Activity: Risk for Diabetes—Nurses' Health Study



Diabetes-A Global Epidemic

- **Population growth**
- **Urbanization of developing countries**
- **Aging population**
- **Increasing obesity**
 - **Declining physical activity**
 - **Caloric over-consumption**



the main difference between Europe and USA



prtkk:)



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The New England
Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

FEBRUARY 7, 2002

NUMBER 6



REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE
INTERVENTION OR METFORMIN

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP*

The Diabetes Prevention Program (DPP)

Diabetes Prevention program research group.

N Engl J Med 2002, 346: 393-403.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DPP – objectives

- **A randomised clinical trial to prevent type 2 diabetes in people at high risk**
- **Primary goal – to prevent or delay the development of type 2 diabetes in people with IGT**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DPP Secondary Goals

- **Reduce cardiovascular disease (CVD) events**
- **Reduce CVD risk factors**
- **Reduce atherosclerosis**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DPP – eligibility criteria

- **Age ≥ 25 years**
- **Plasma glucose**
 - **2h PG 140–199mg/dL (7.8–<11.1mmol/L), and**
 - **FPG 95–125mg/dL (5.3–<7.0mmol/L)**
- **BMI $\geq 24\text{kg/m}^2$**
- **All ethnic groups**
 - **goal of up to 50% from high risk populations**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DPP – study interventions

Eligible participants



Randomised



Standard lifestyle recommendations



**Intensive
lifestyle
(n=1,079)**



**Metformin
(n=1,073)**



**Placebo
(n=1,082)**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DPP – primary outcome was diabetes

- **Annual fasting plasma glucose (FPG) and 75 gm Oral Glucose Tolerance Test**
 - FPG ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) or
 - 2-hr ≥ 200 mg/dL (11.0 mmol/L)
 - Either confirmed with repeat test
- **Semi-annual FPG**
 - ≥ 126 mg/dL, confirmed

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DPP – lifestyle intervention

An intensive program with specific goals:

- **Weight loss ($\geq 7\%$) and maintenance of new body weight**
- **Dietary fat goal ($< 25\%$ of calories from fat)**
- **Calorie intake goal (1,200–1,800kcal/day)**
- **Physical activity (≥ 150 minutes/week)**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a sidiitalia@sidiitalia.it

DPP – lifestyle intervention structure

- **16-session core curriculum (over 24 weeks)**
- **Long-term maintenance program**
- **Supervised by a case manager**
- **Access to lifestyle support staff**
 - dietitian
 - behaviour counselor
 - exercise specialist

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DPP – pharmacological intervention

- **Metformin**

- **850mg per day, initially**
- **escalating after 4 weeks to 850mg twice a day**

- **Placebo**

- **adjusted in parallel with active drug**

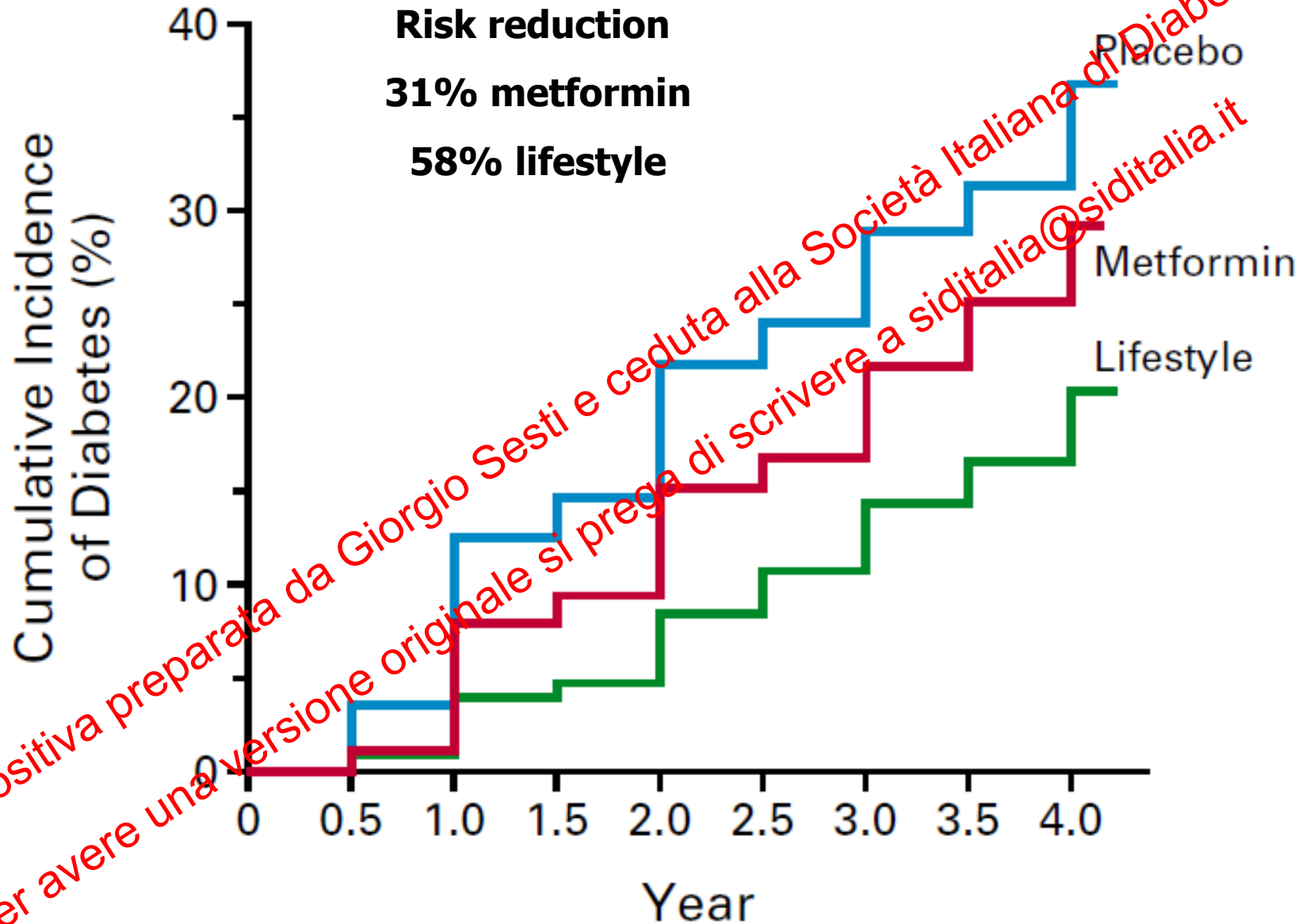
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DPP – pharmacological intervention

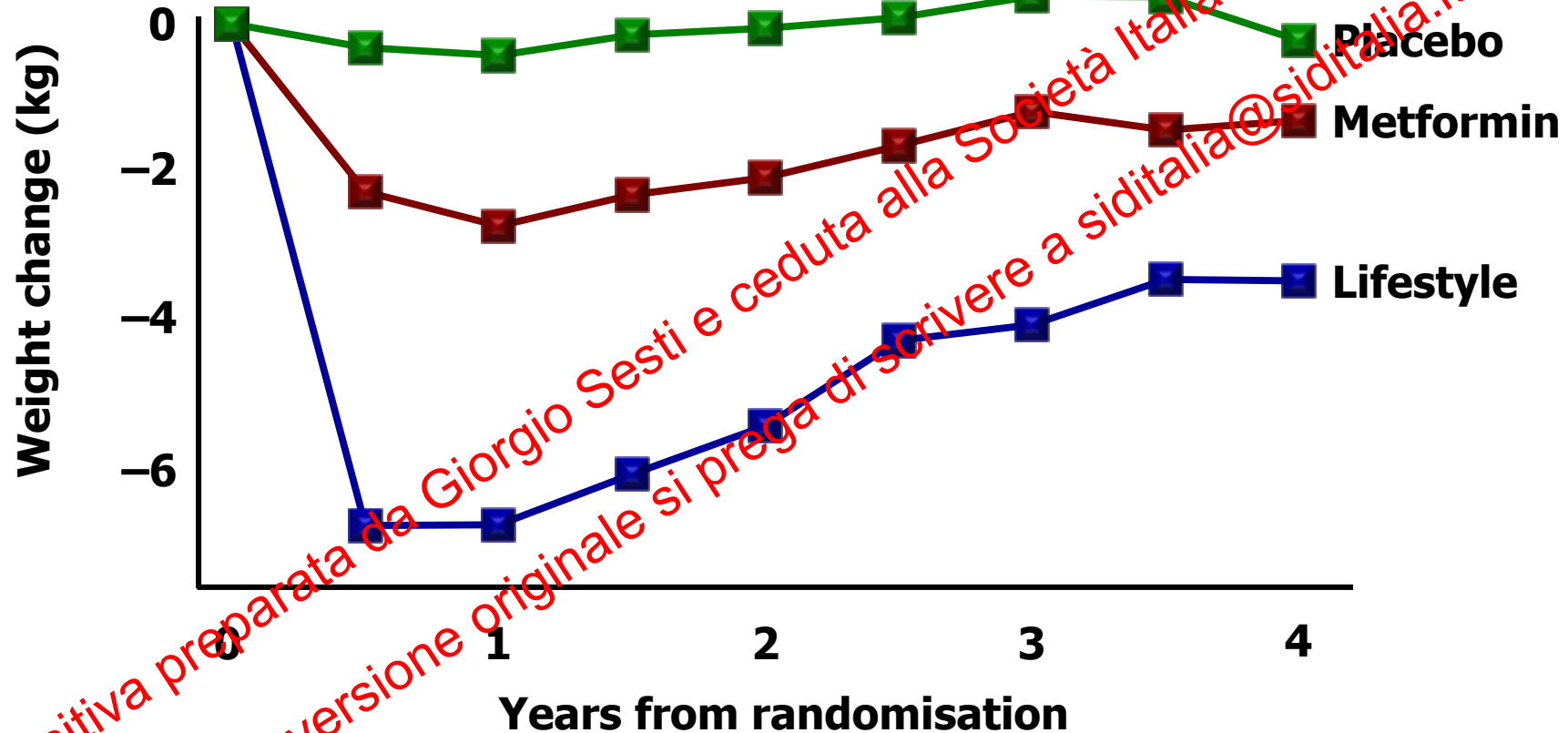
- **Metformin**
 - **850mg per day, initially**
 - **escalating after 4 weeks to 850mg twice a day**
- **Placebo**
 - **adjusted in parallel with active drug**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

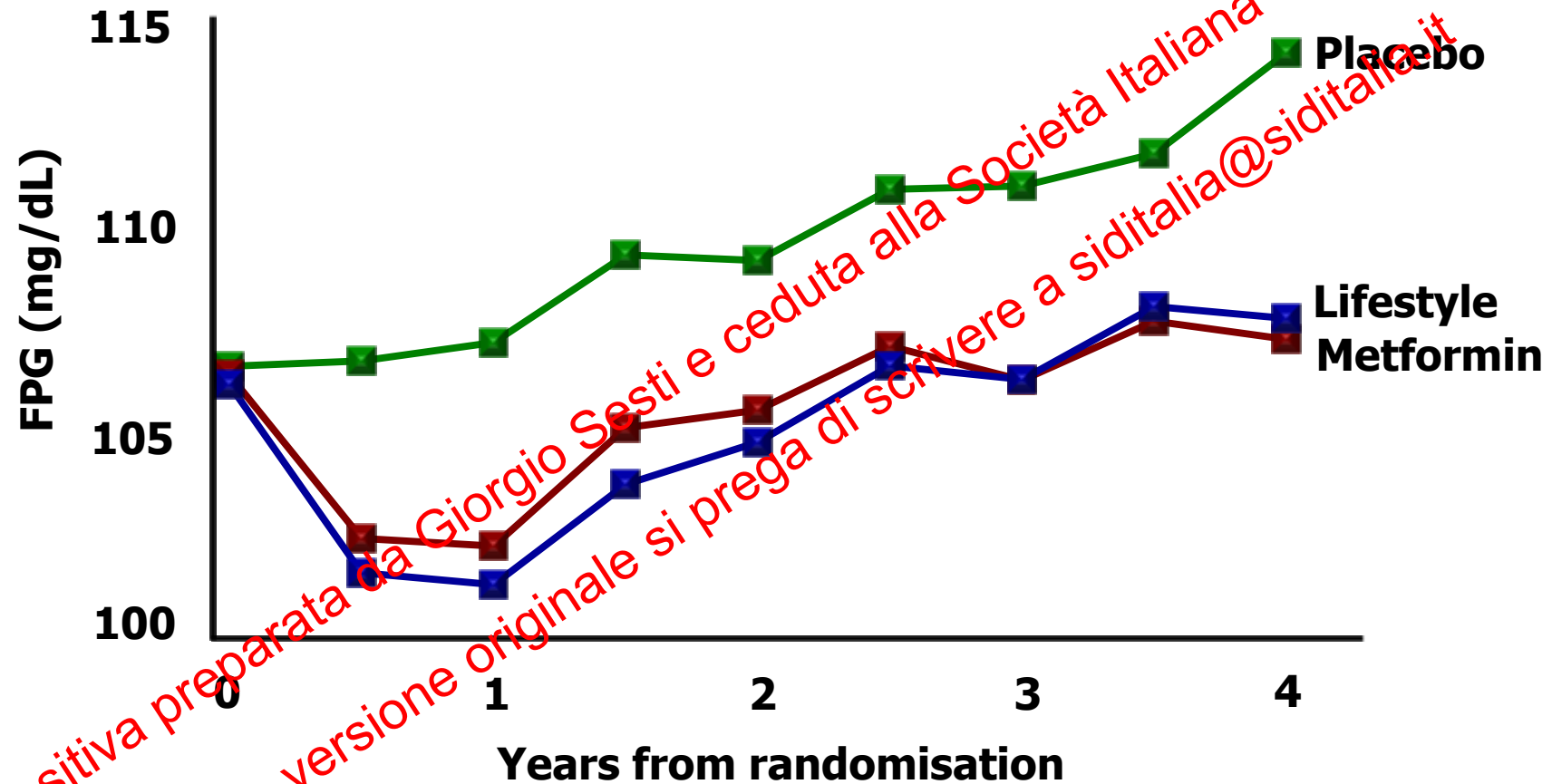
Cumulative Incidence of Diabetes According to Study Group



DPP – mean weight change

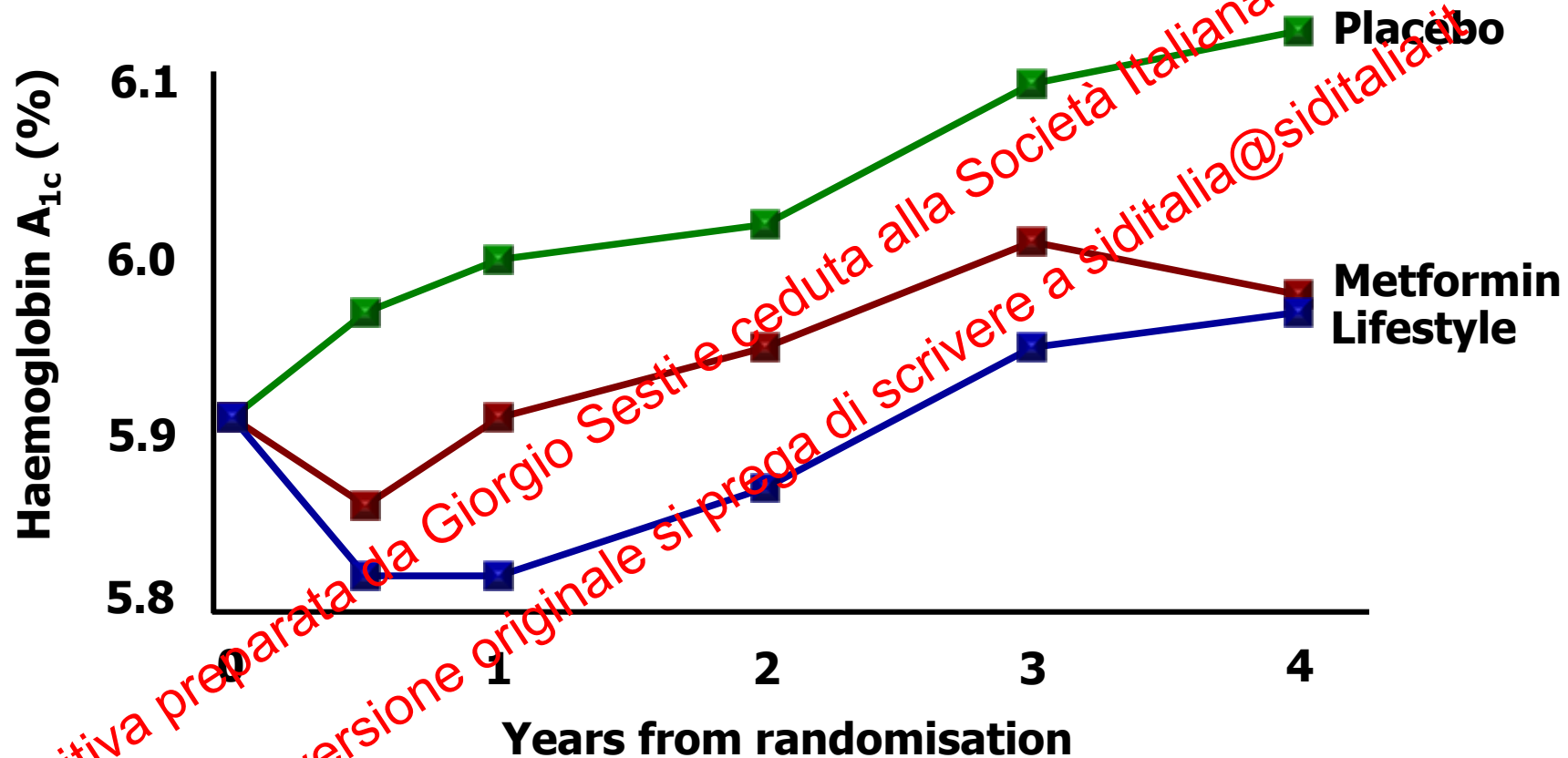


DPP – mean change in FPG



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DPP – mean change in haemoglobin A_{1c}



DPP conclusions

- **Lifestyle intervention was beneficial regardless of ethnicity, age, BMI or sex with a mean risk reduction for the onset of diabetes of 58%**
- **Efficacy of lifestyle relative to metformin was greater in older persons and in those with lower BMI**
- **Metformin reduced the risk for development of diabetes by a mean of 31%. Subgroups showed a variable response to the drug. The efficacy of metformin, which targets fasting glucose levels, may be restricted to a subset of obese IGT individuals with high baseline fasting glucose**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

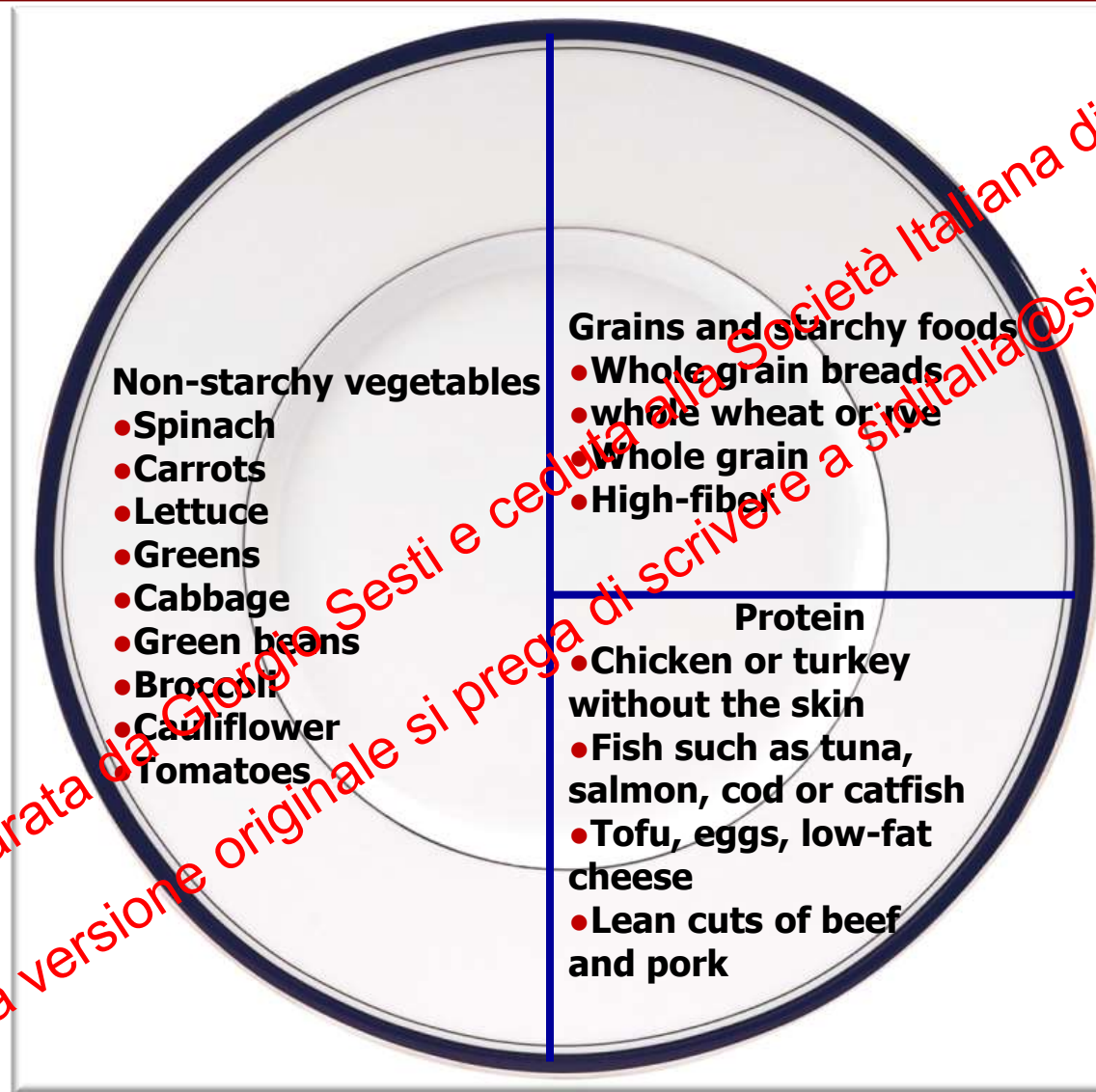
Lifestyle Modification

Facilitating Weight Loss

- **Reduce caloric intake by 500-1000 kcal/day (depending on starting weight)**
- **Reduce dietary fat**
- **Limit intake of sugar-sweetened beverages**
- **Dietary fiber intake of 14 grams/1000 kcal**
- **Whole grains are 50% of grain intake**
- **5-7 servings of fruits and vegetables a day**

Achieving Healthy Eating Habits

Plate Method



Lifestyle Modification

Physical Activity

Adults with prediabetes

Exercise program should include:

- **≥150 minutes/week of moderate-intensity aerobic activity (50%-70% maximum heart rate)**
 - **Spread over 3 or more days every week**
 - **No more than 2 consecutive days without exercise**
- **Resistance training ≥2 times/week (in absence of contraindications)***

Evaluate patients for contraindications prohibiting certain types of exercise before recommending exercise program

Consider age and previous level of physical activity†

Children with prediabetes, diabetes

Exercise program should include:

- **≥60 minutes of physical activity/day**

* For adults with type 2 diabetes

† e.g., uncontrolled hypertension, severe autonomic or peripheral neuropathy, history of foot lesions, unstable proliferative retinopathy, peripheral artery disease

Inquadramento del diabete

1. Definizione ed inquadramento diagnostico
2. La quantificazione del problema: la pandemia diabete
3. Diagnosi: IFG/IGT, diabete, diabete gestazionale
4. Classificazione: diabete tipo 1, tipo 2 ed altri tipi specifici
5. Diabete tipo 2: lo stile di vita nell'incremento della prevalenza
6. **Patogenesi e presentazione clinica del diabete tipo 2**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

- **Il Diabete Mellito di tipo 2°:**

- **È la forma più frequente di diabete**
- **È in genere caratterizzata da resistenza all'azione dell'insulina, cui si associa un difetto relativo della sua secrezione**
- **È frequentemente associato ad obesità, la quale contribuisce ad aumentare la insulino-resistenza**

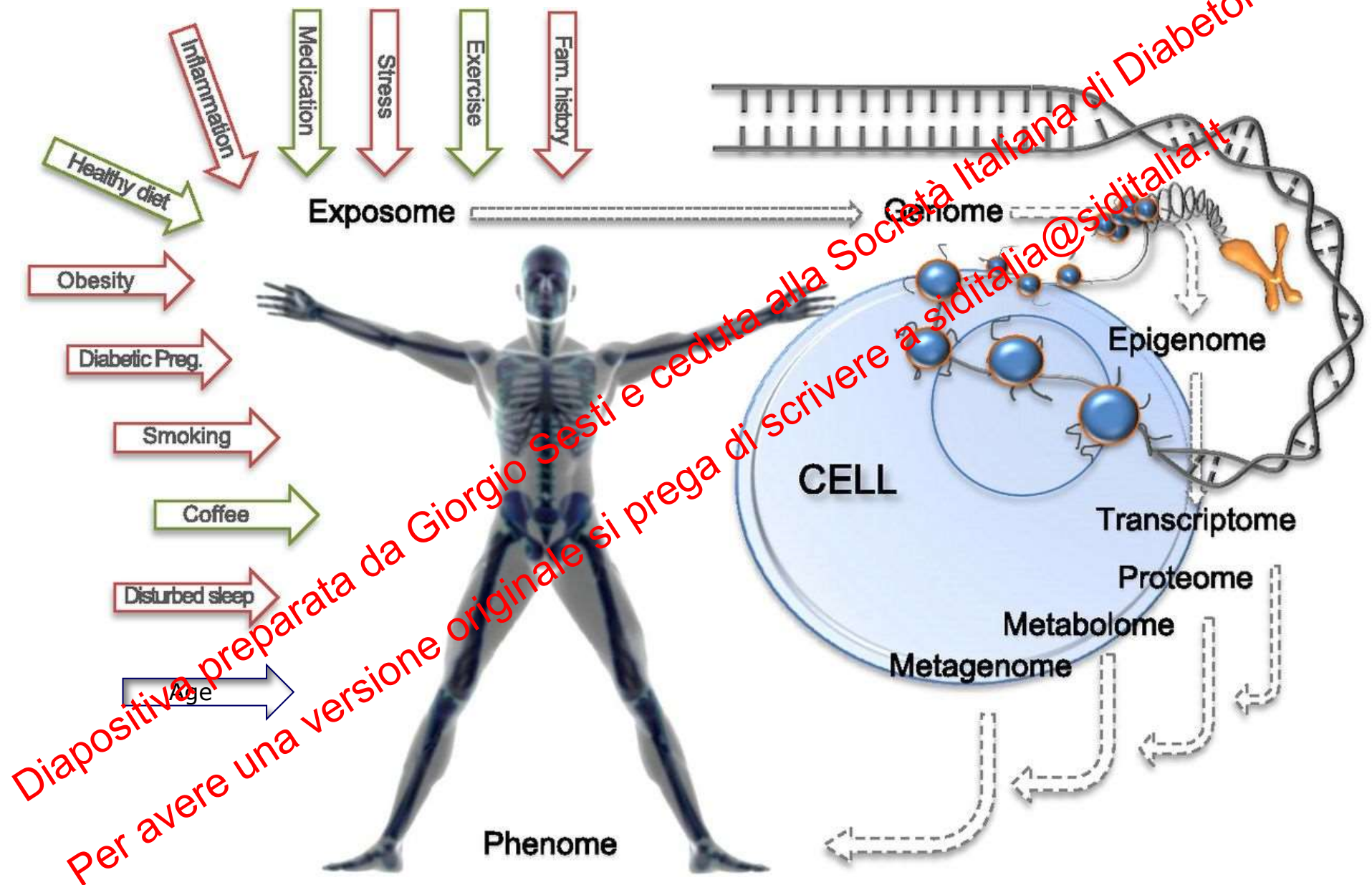
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

- **Il Diabete Mellito di tipo 2°:**

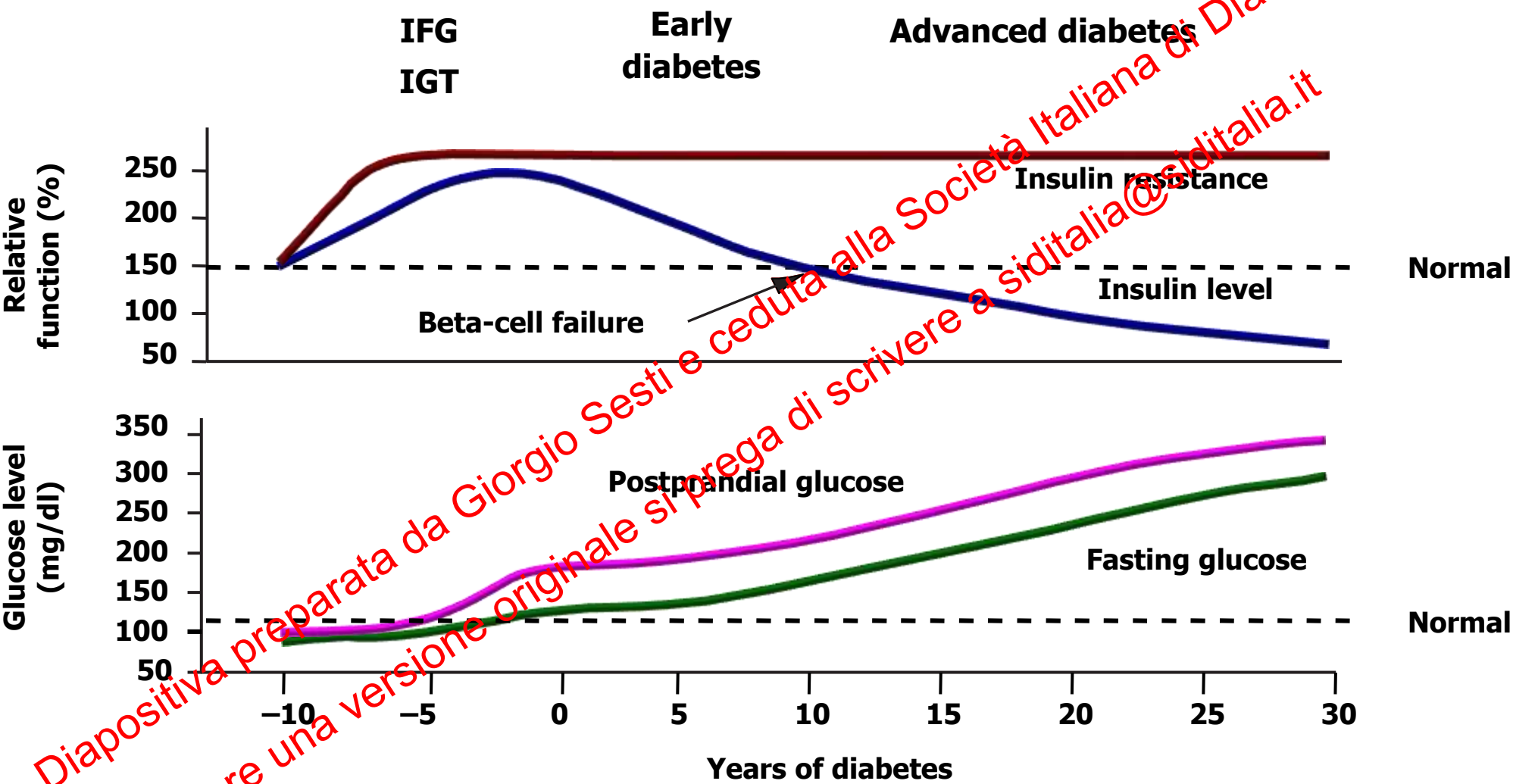
- Rimane frequentemente non diagnosticato per molti anni in quanto la iperglicemia si sviluppa molto lentamente e spesso non è tale da indurre l'insorgenza dei sintomi
- Si associa ad un elevato rischio di sviluppare complicanze croniche
- È fortemente associata a predisposizione genetica; certamente più della forma autoimmune di Diabete Mellito di tipo 1°

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The systems epidemiology approach: discovery of interactions between the exposome and the quantifiable elements of the human physiome



Natural history of T2DM: progressive loss of insulin secretion with increasing insulin resistance



ADA Phenotype-Based Definition of Type 2 Diabetes

Type 2 diabetes ranging from

“predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency”

to

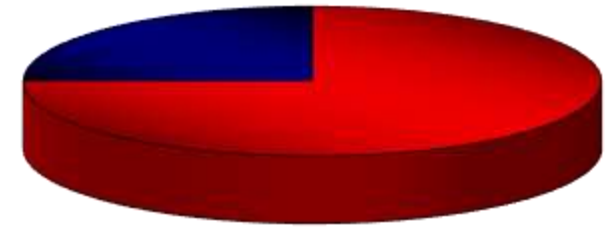
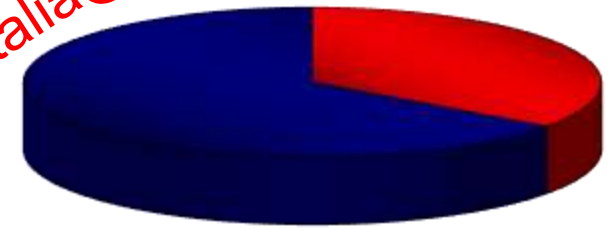
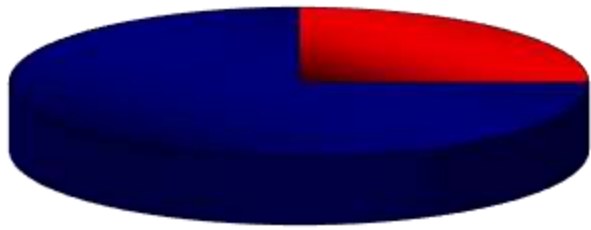
predominantly an insulin secretory defect with insulin resistance”.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Phenotypic Heterogeneity in Type 2 Diabetes

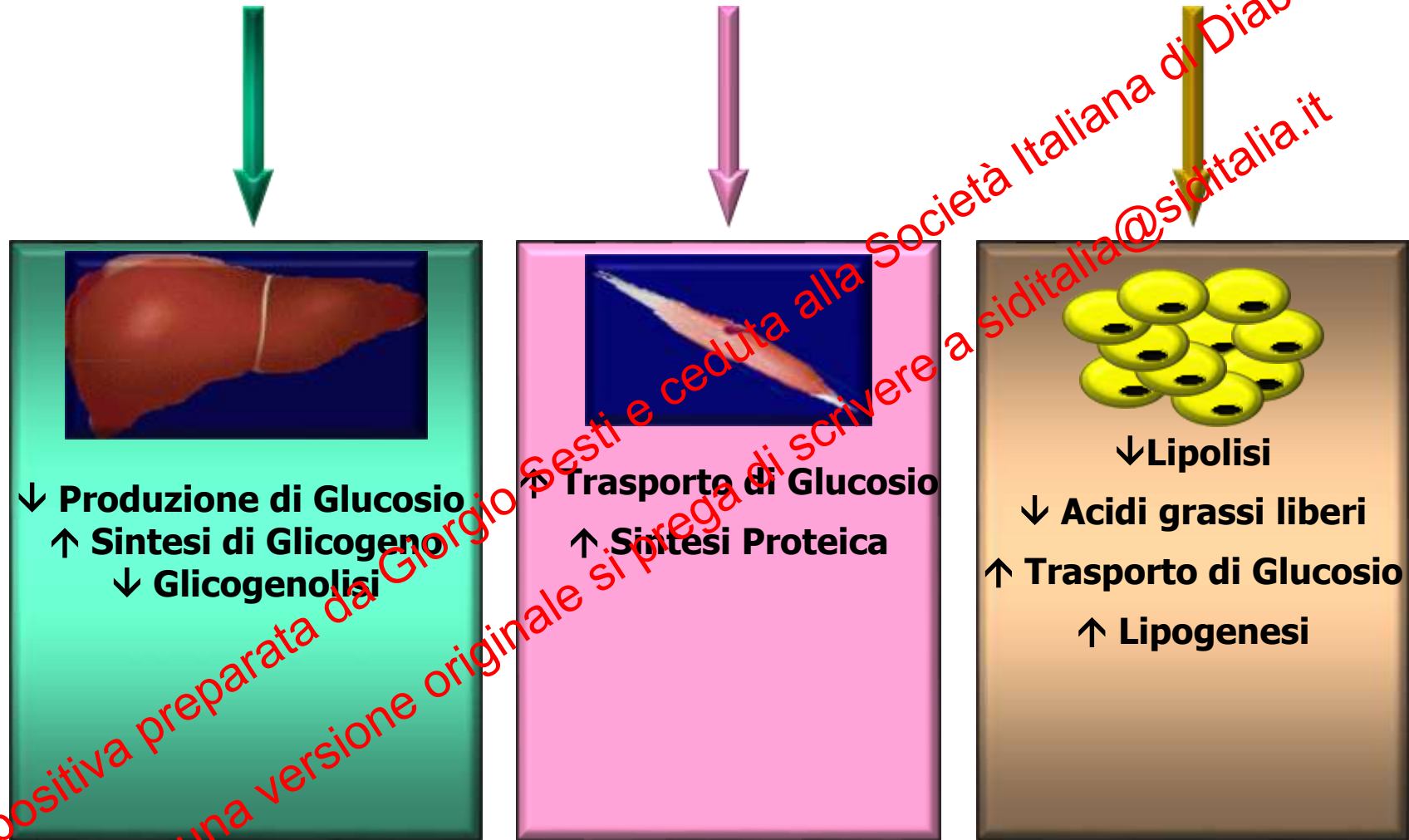


Insulin-resistance
Impaired insulin secretion



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Siti bersaglio dell'azione insulinica



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Condizioni cliniche caratterizzate da insulino-resistenza

Diabete mellito di tipo II

Obesità

PCO

Ipertrigliceridemia

Basso colesterolo HDL

Familiarità di 1° grado per diabete 2

Morbo di Cushing

Acromegalia

Iperparatiroidismo

Terapia con glucocorticoidi

Cirrosi epatica

Ataxia di Friedrich

S. di Laurence-Moon-Bield

S. di Woifram

Sindrome di Rabson-Mendenhall

Lepreconismo

Ridotta tolleranza glicidica

Ipertensione arteriosa

Diabete gestazionale

Iperlipidemia combinata

Iperuricemia

Aterosclerosi

Iperitiroidismo

Feocromocitoma

Malattie infettive acute/traumi

Terapia estro-progestinica

Uremia

Distrofia Miotonica

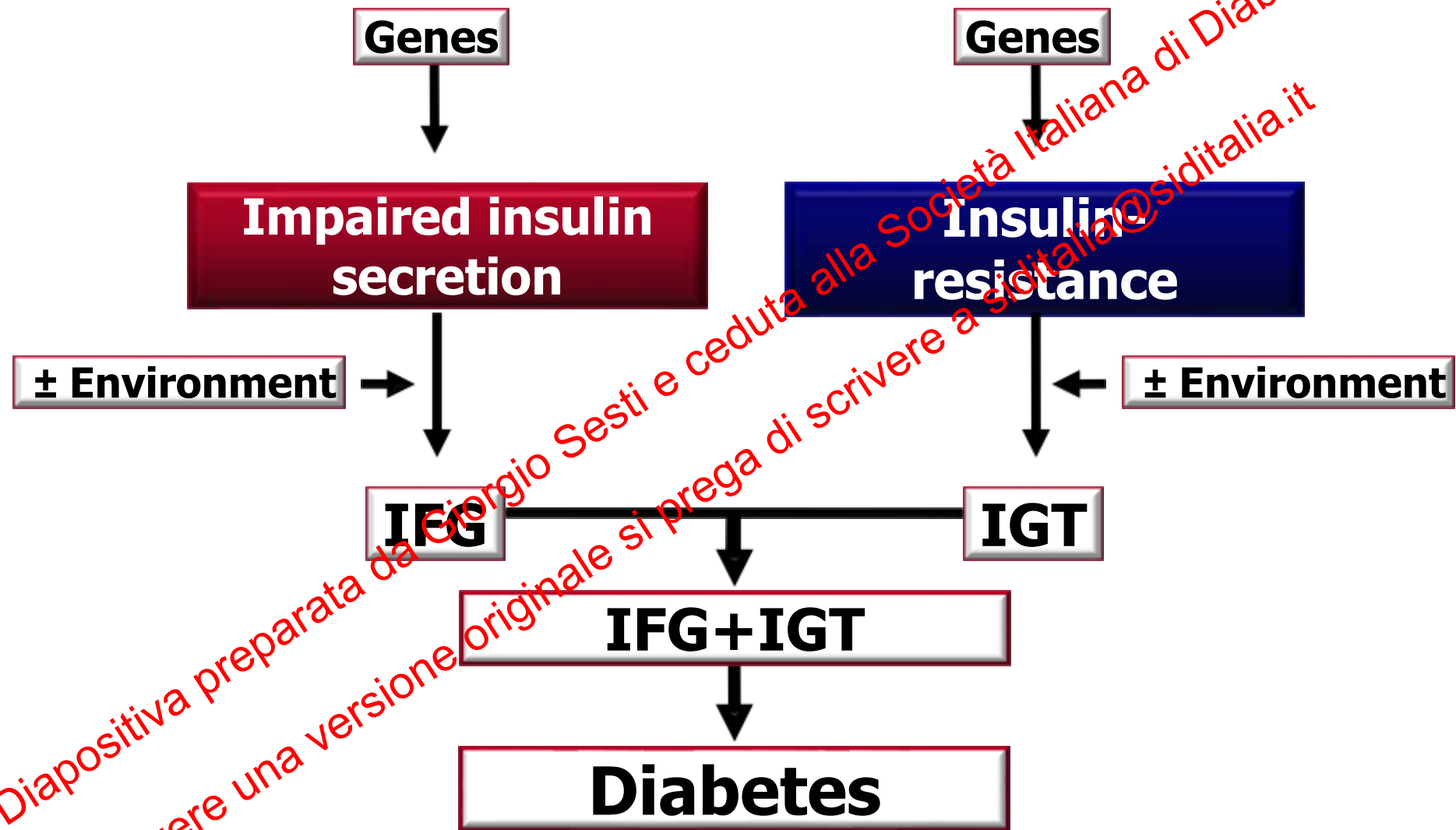
S. di Prader Willi

Insulino resistenza di tipo A

Diabete lipoatrofico

Proposita preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pathophysiology of Type 2 Diabetes



HYPERGLYCEMIA



**Increased
HGP**

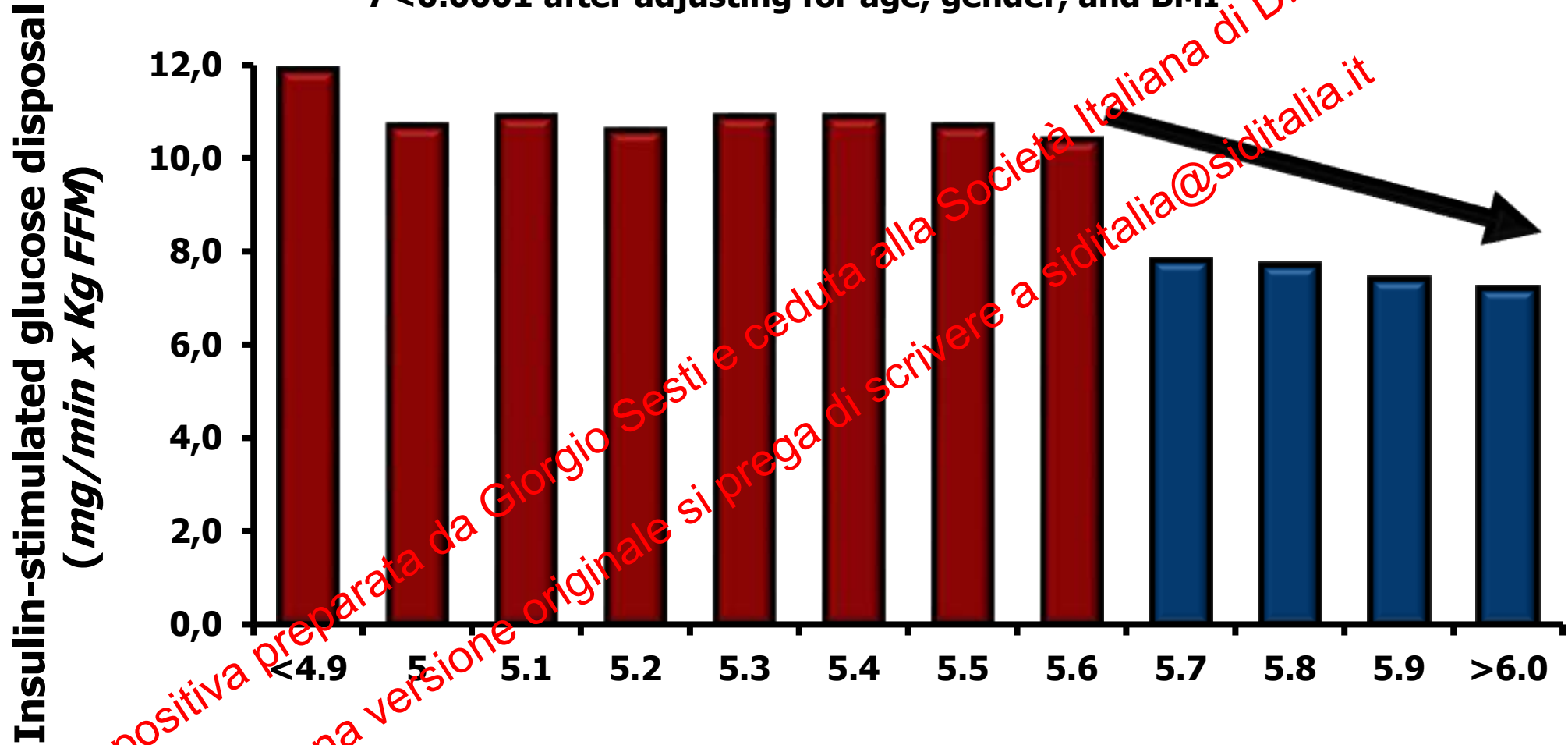


**Decreased Glucose
Uptake**

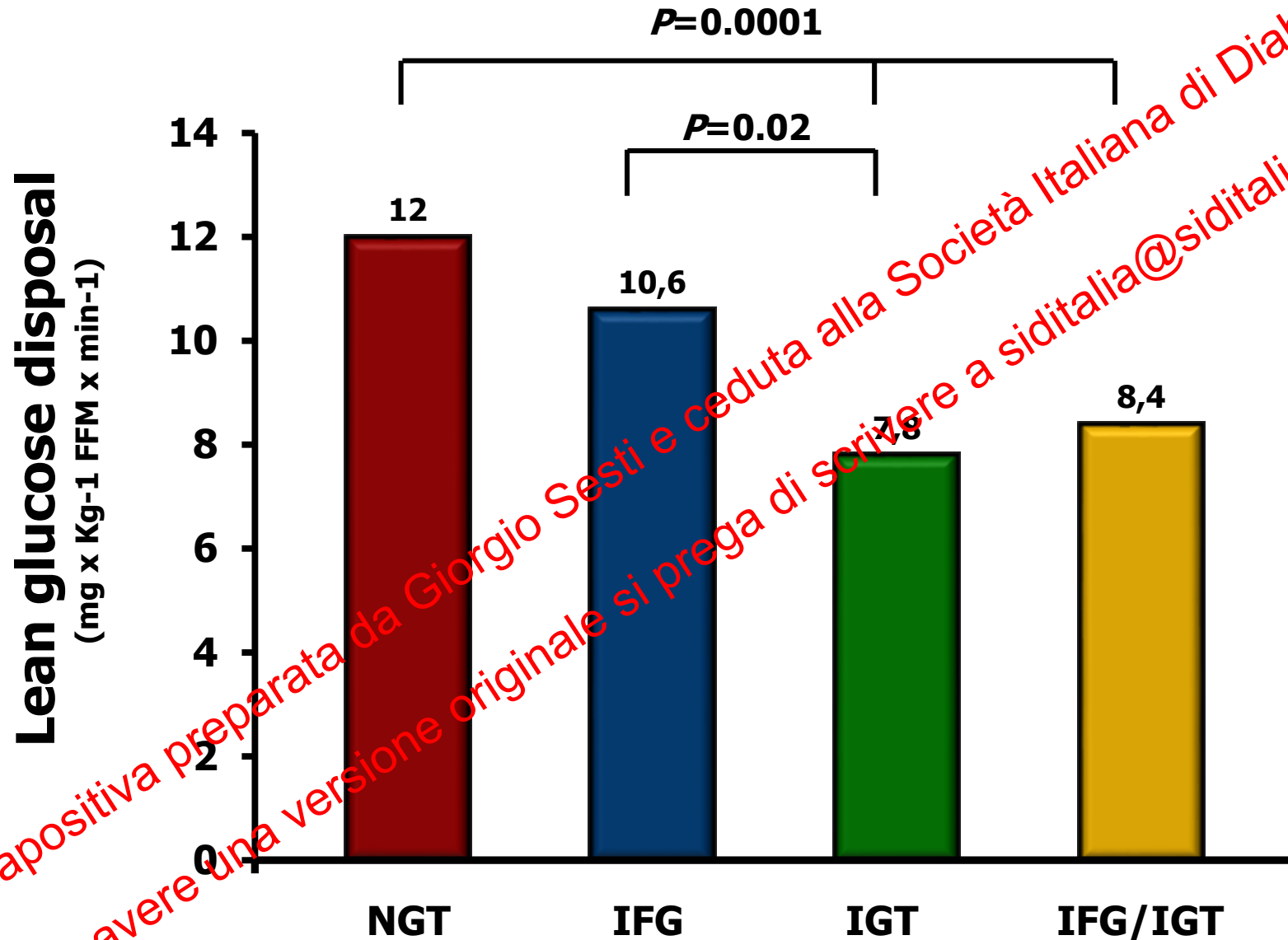
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Relationship between A1C and insulin-stimulated glucose disposal

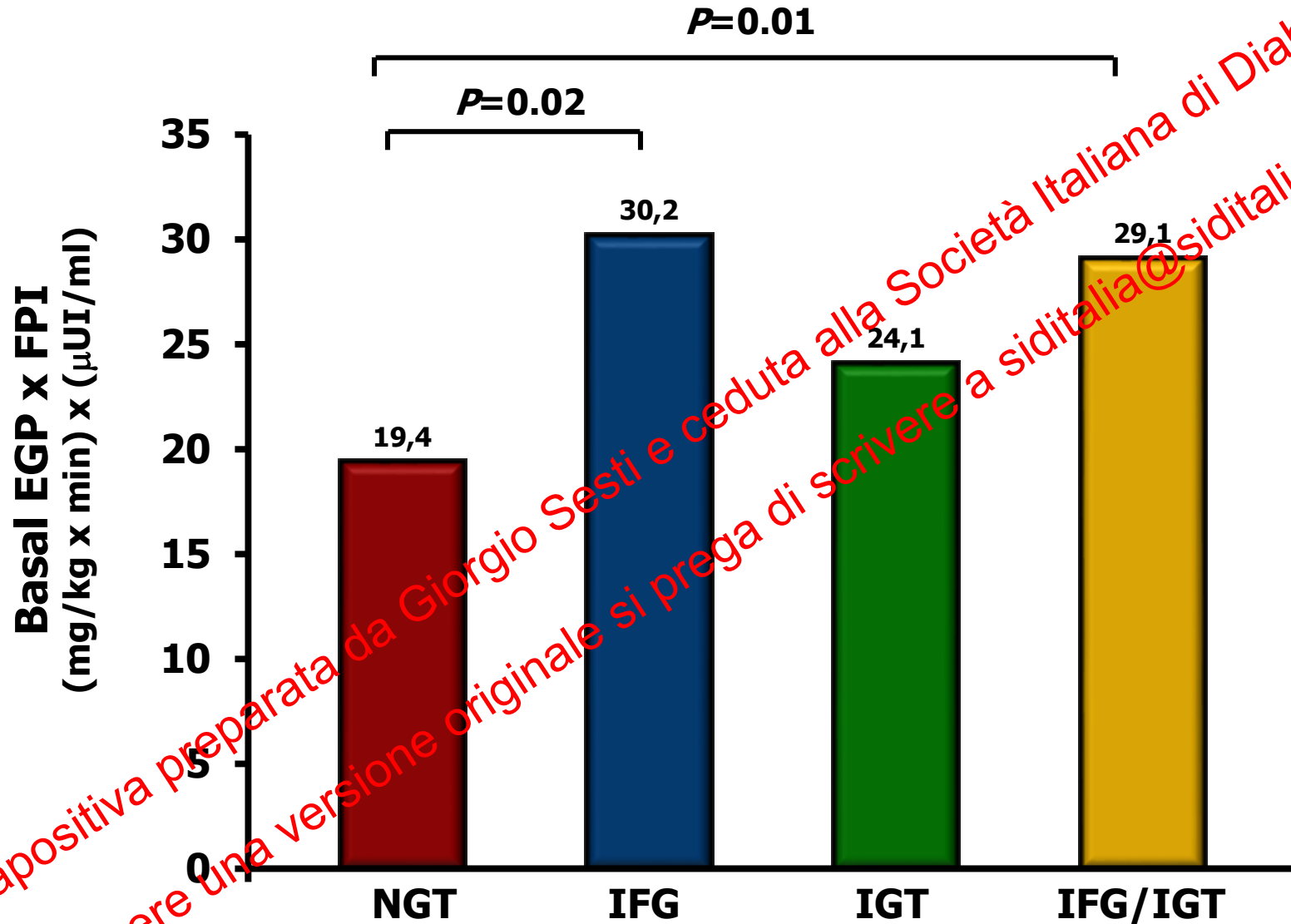
$P < 0.0001$ after adjusting for age, gender, and BMI



Insulin sensitivity in 303 Italian offspring of type 2 diabetic patients participating to the EUGENE2 project



Hepatic insulin sensitivity measured with tritiated glucose in the different glucose intolerant groups



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

HYPERGLYCEMIA



**Increased
HGP**

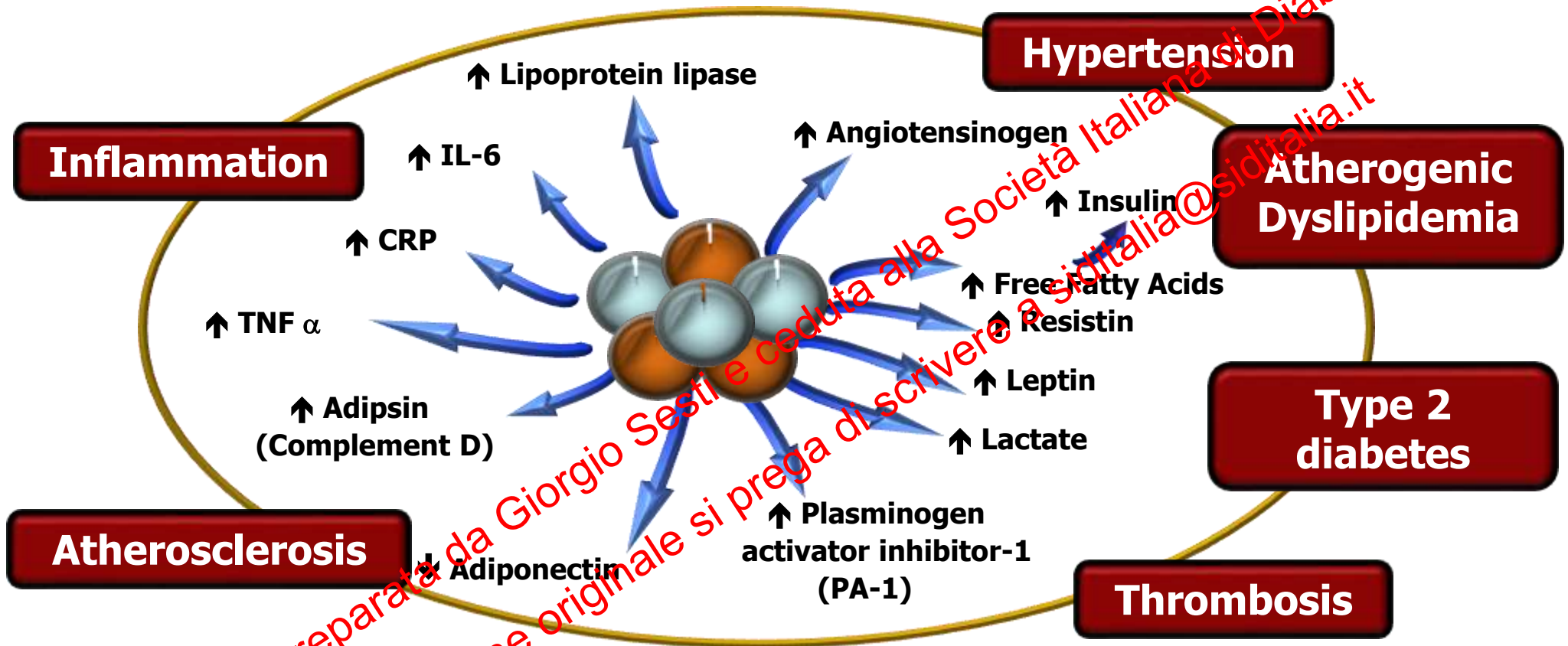


**Increased
Lipolysis and
Adipokines**



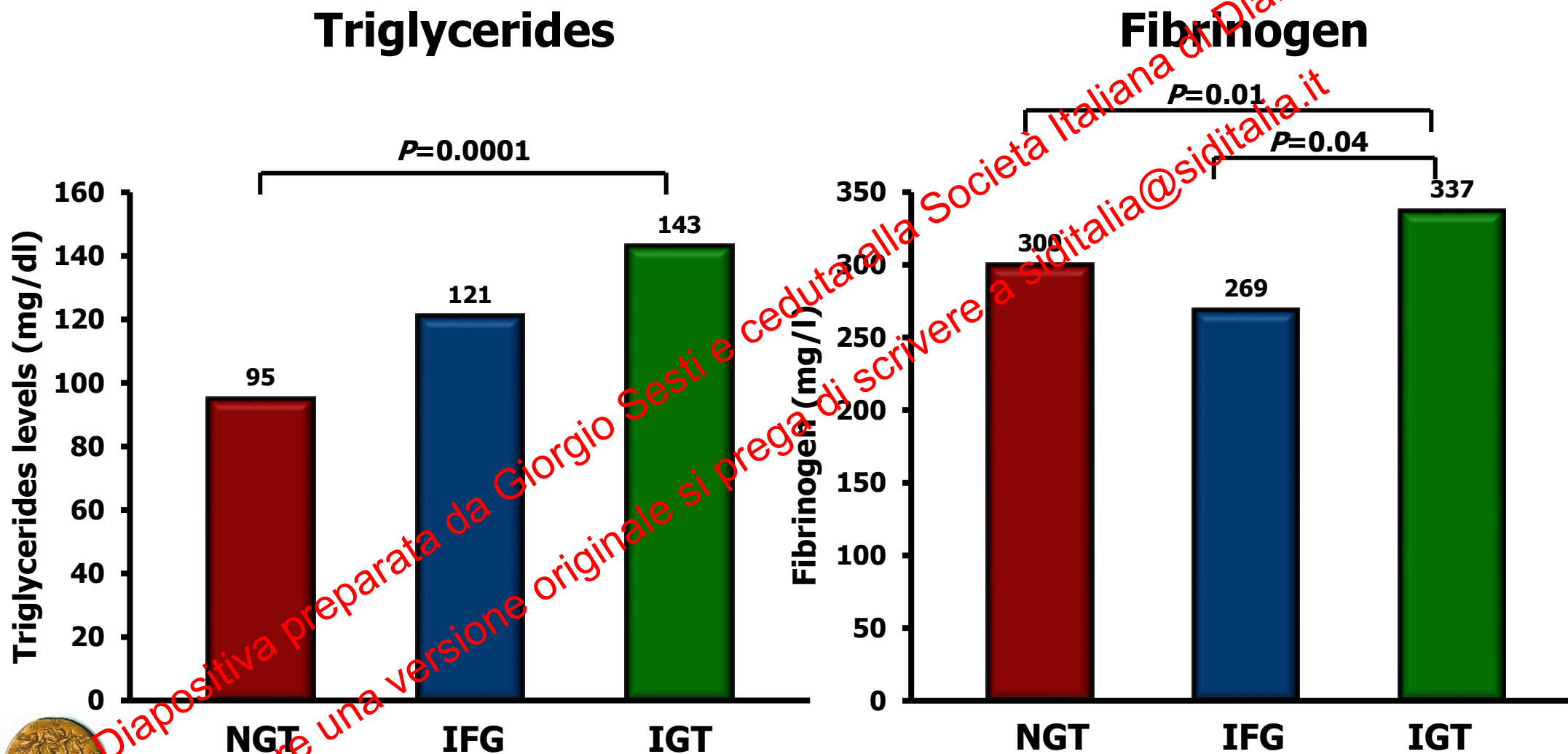
**Decreased Glucose
Uptake**

Adipose Tissue is an Endocrine Organ: Its Function in Health and Disease

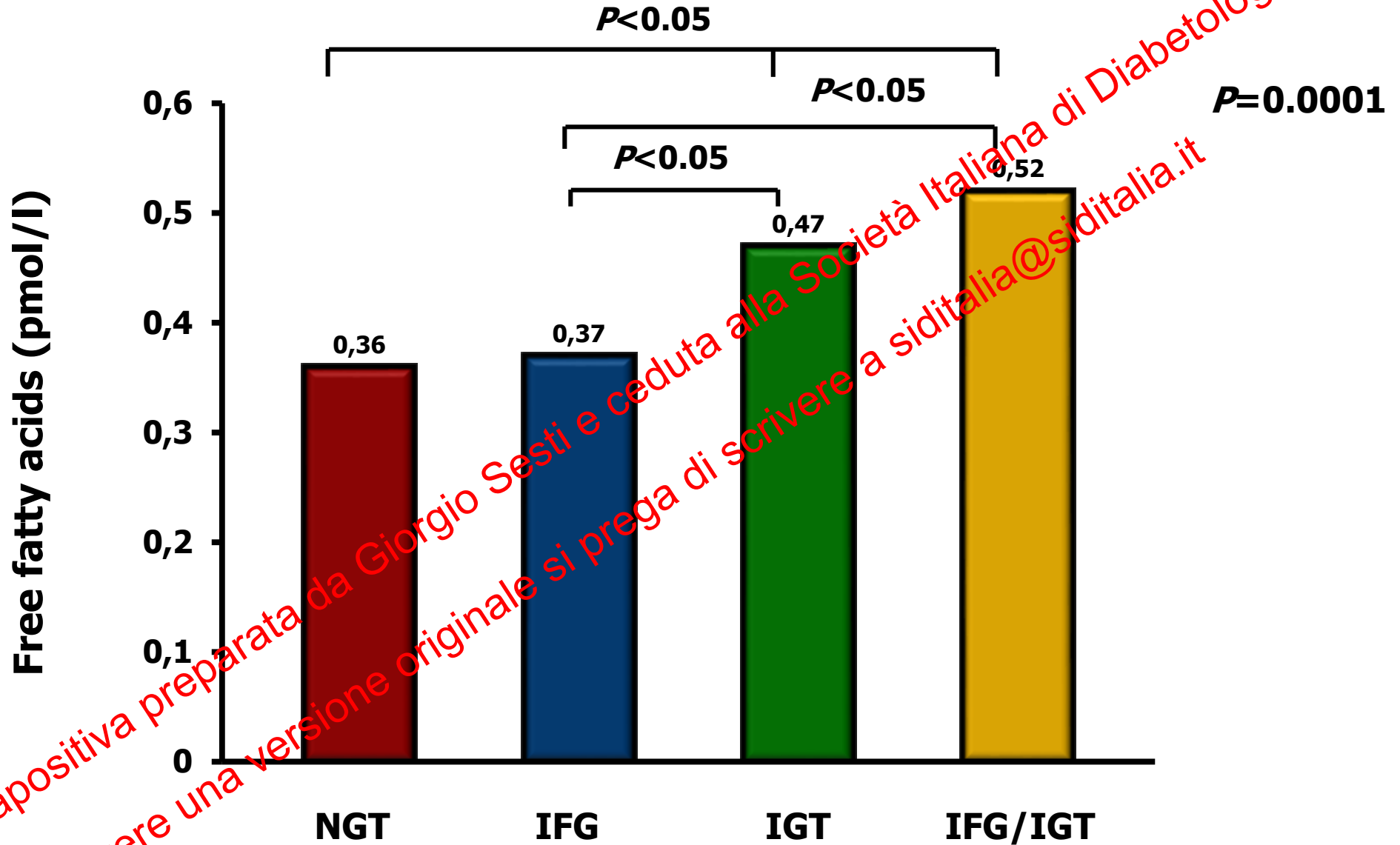


CRP = C-reactive protein; IL-6 = interleukin-6; TNF α = tumor necrosis factor-alpha

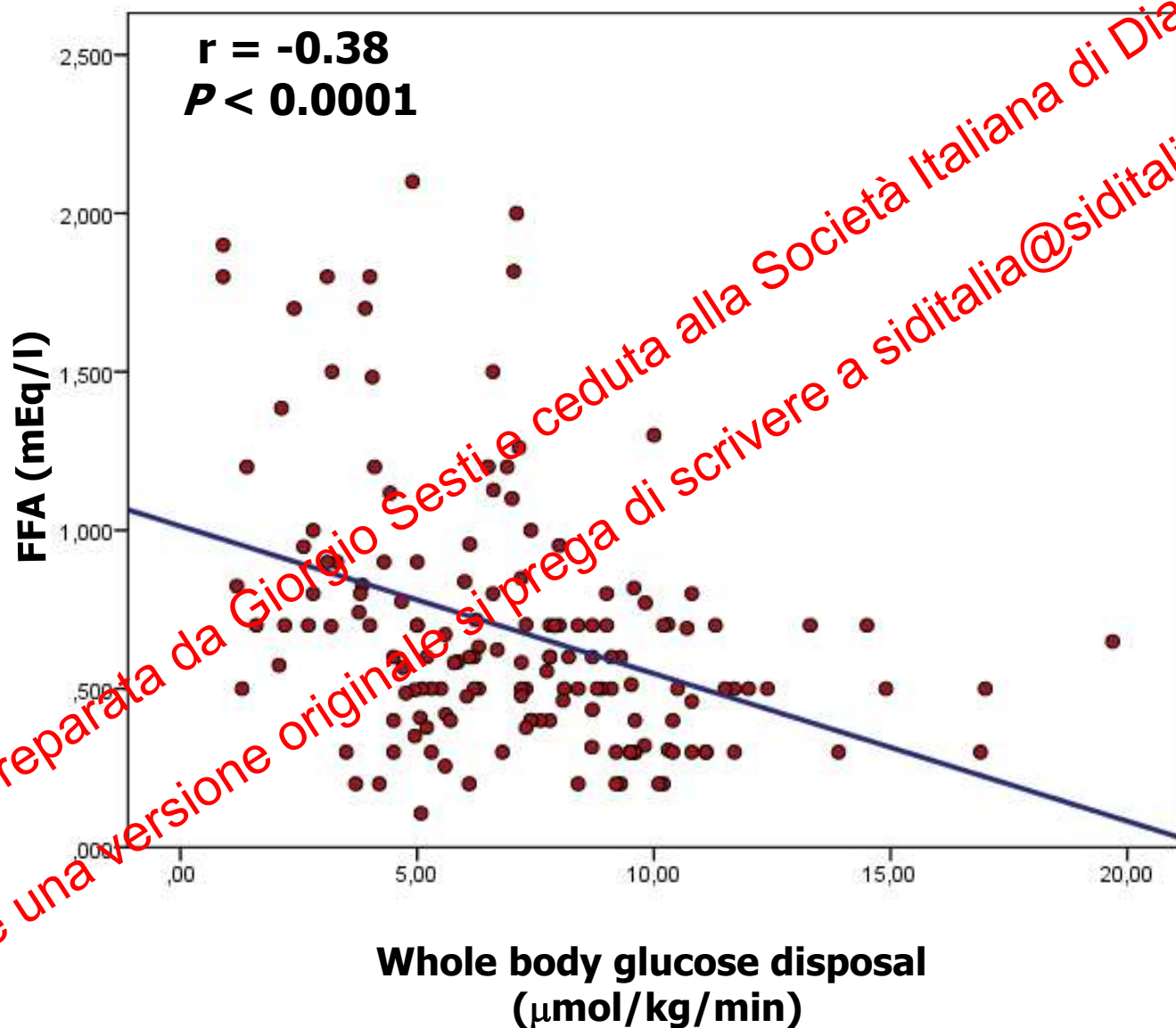
Triglyceride and fibrinogen levels are increased in IGT, but not in IFG subjects in the CATAMERI study (n=336)



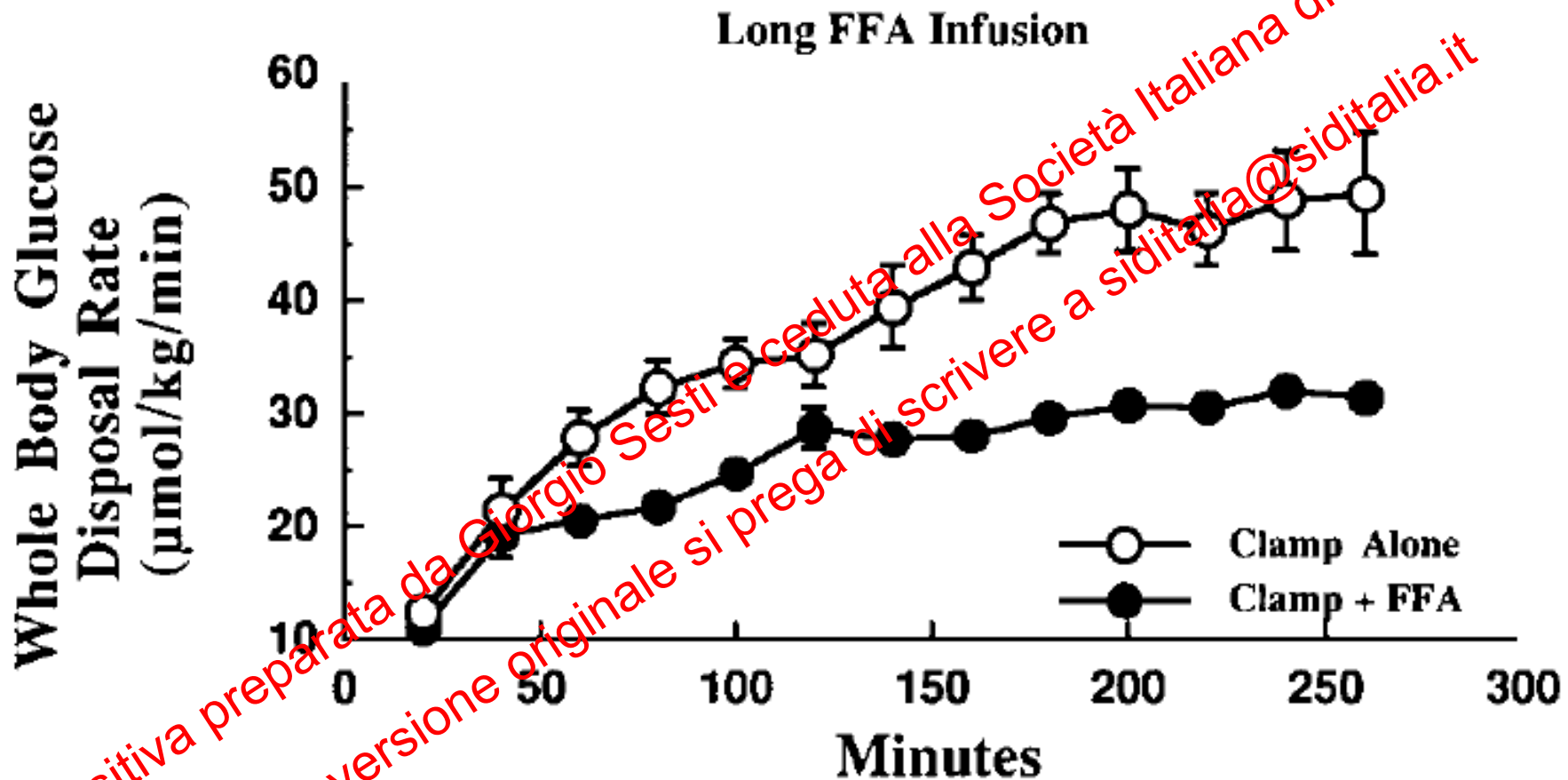
FFA levels are increased in subjects with IGT but not in those with IFG



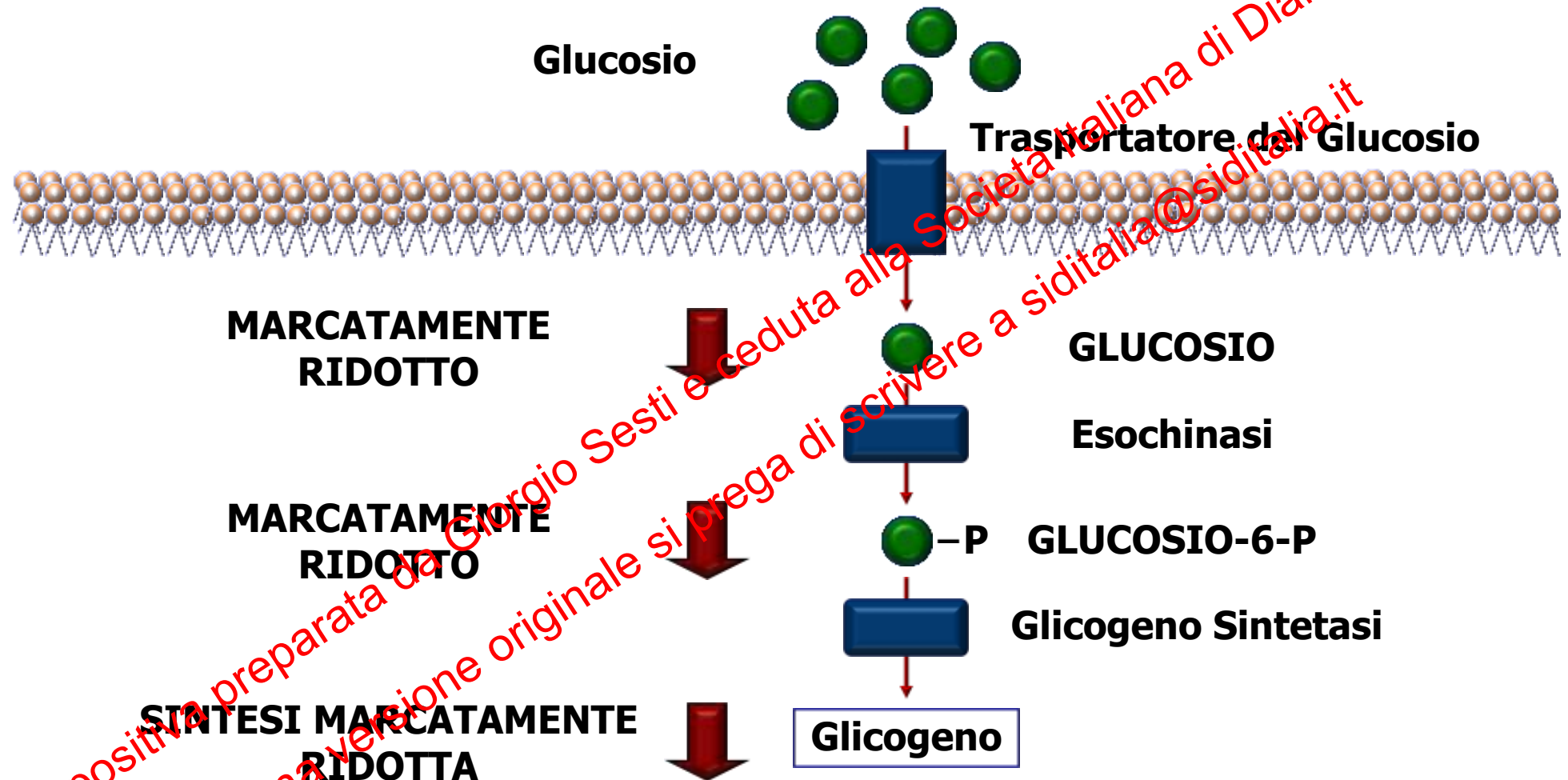
Correlation between FFA levels and insulin sensitivity in a group of offspring of type 2 diabetic patients participating to the EUGENE2



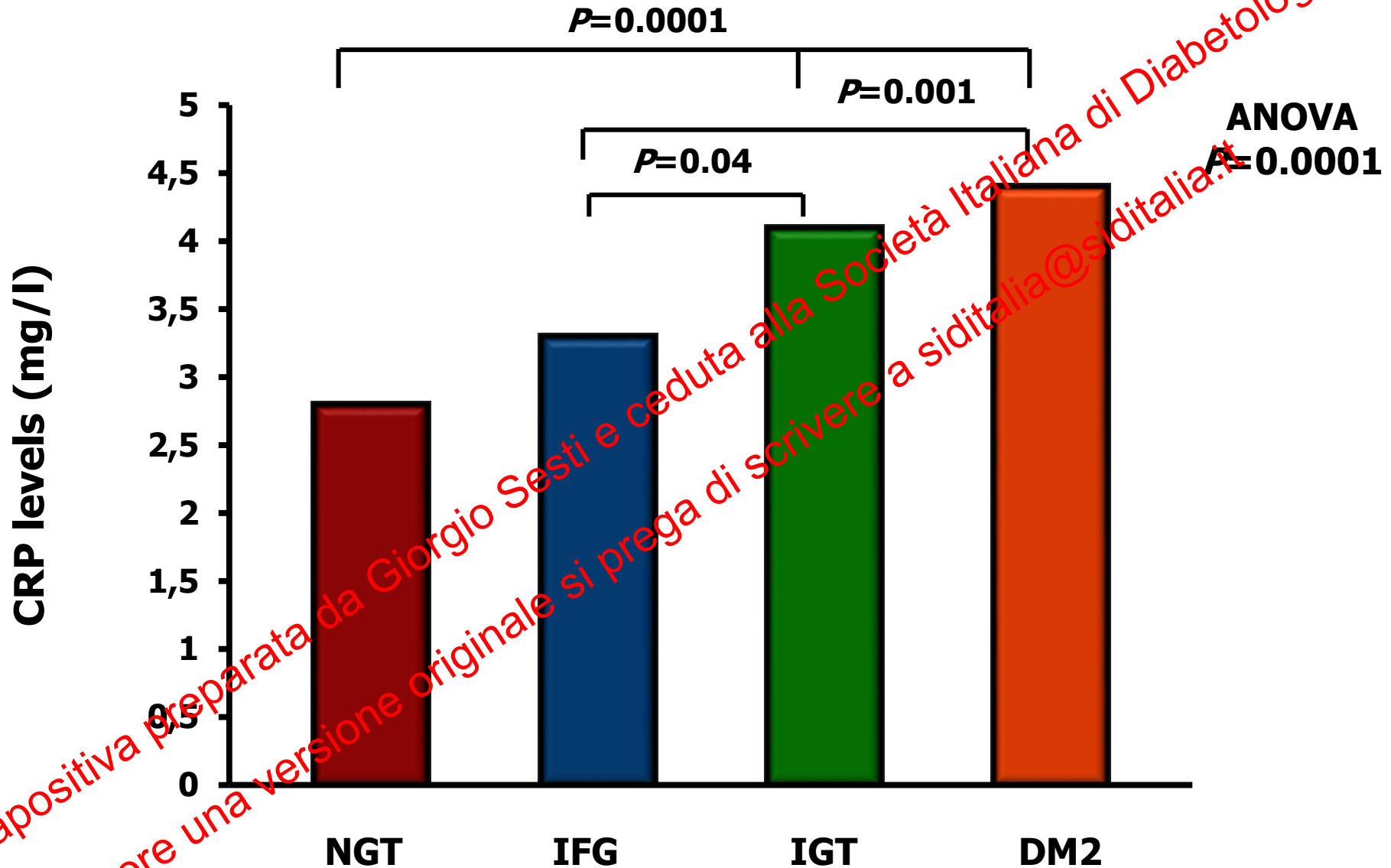
FFA affects insulin-mediated glucose disposal



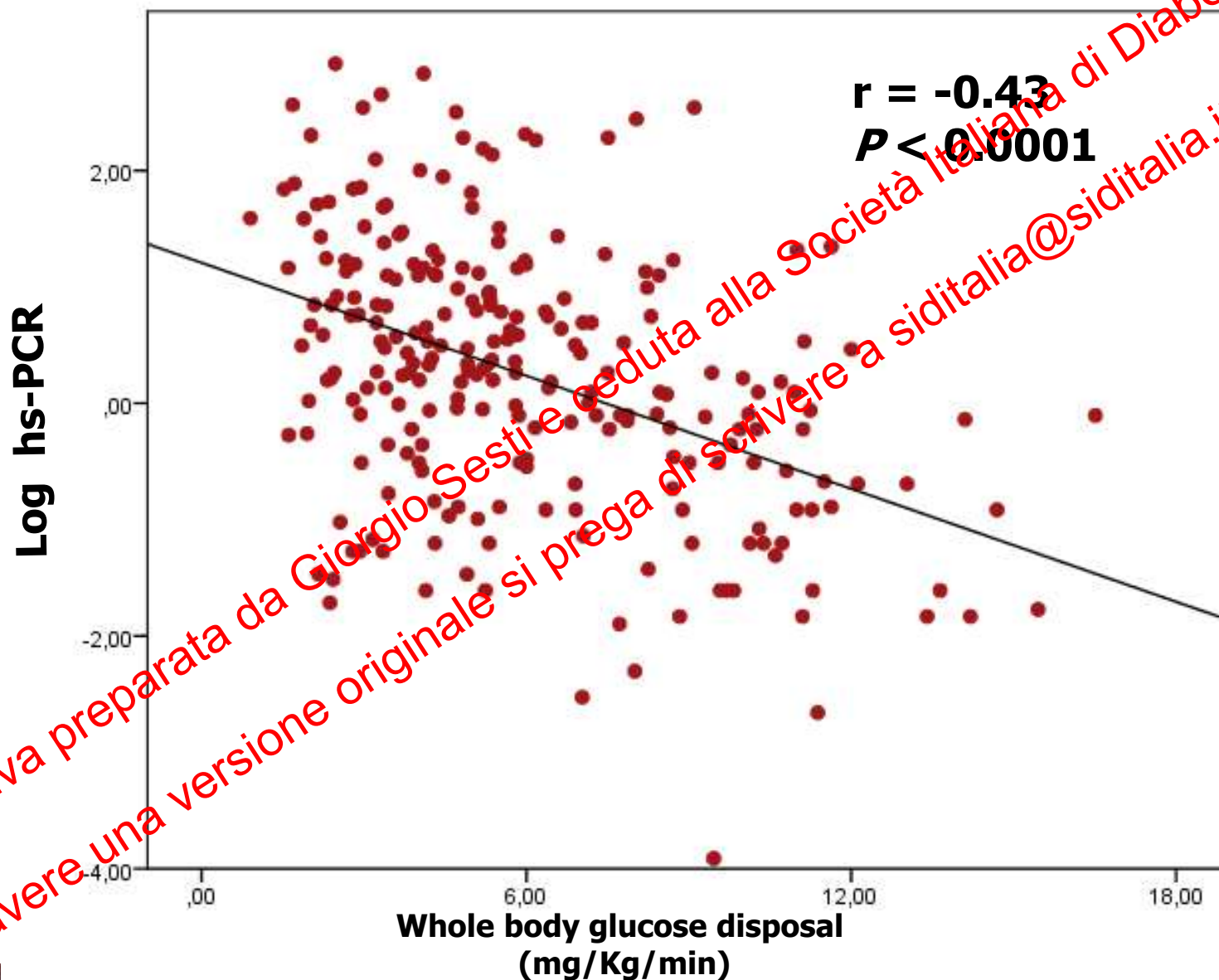
Effetti degli FFA sul Metabolismo del Glucosio nel Muscolo Scheletrico Umano durante Clamp iperinsulinemico

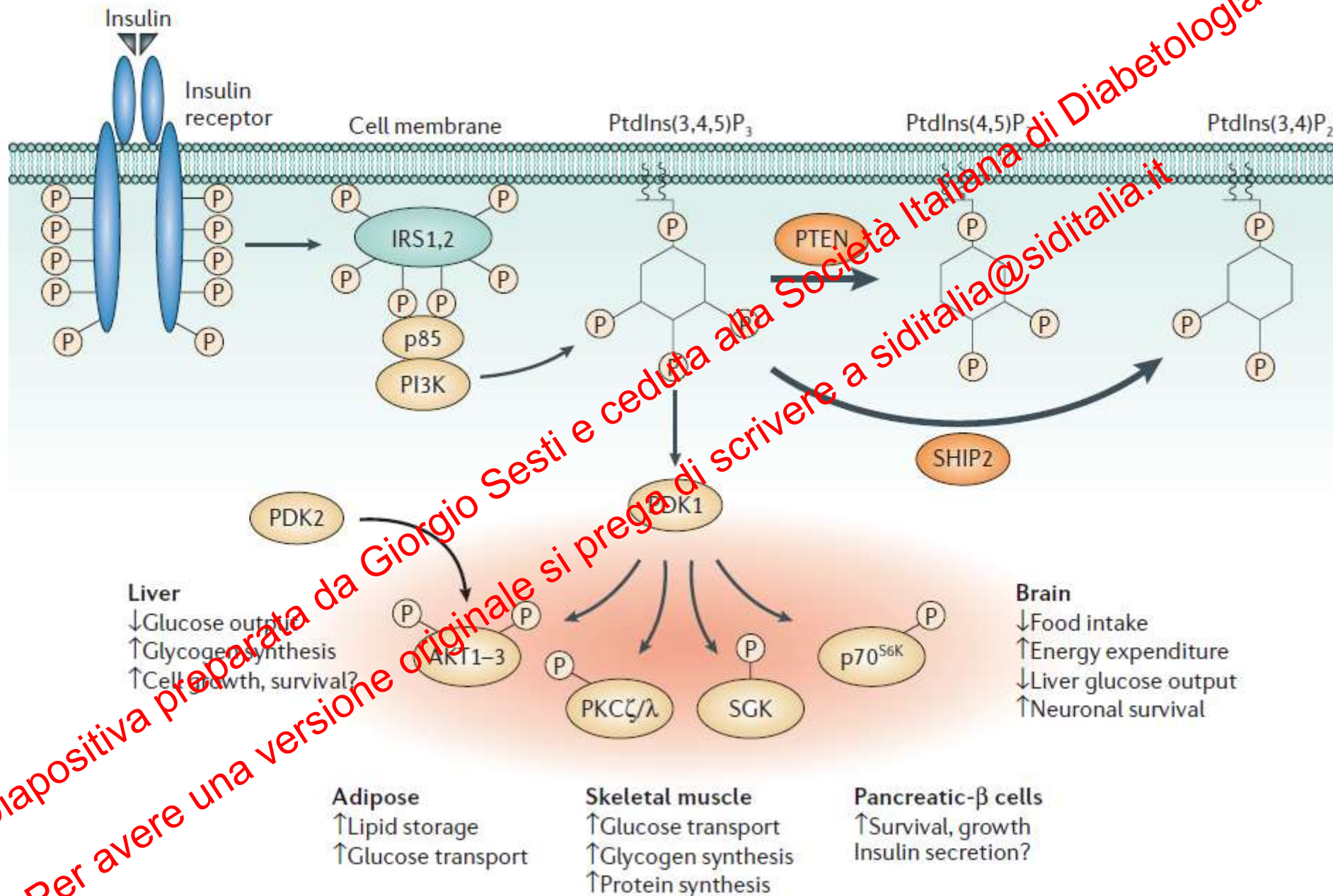


CRP levels are increased in subjects with IGT but not in those with IFG



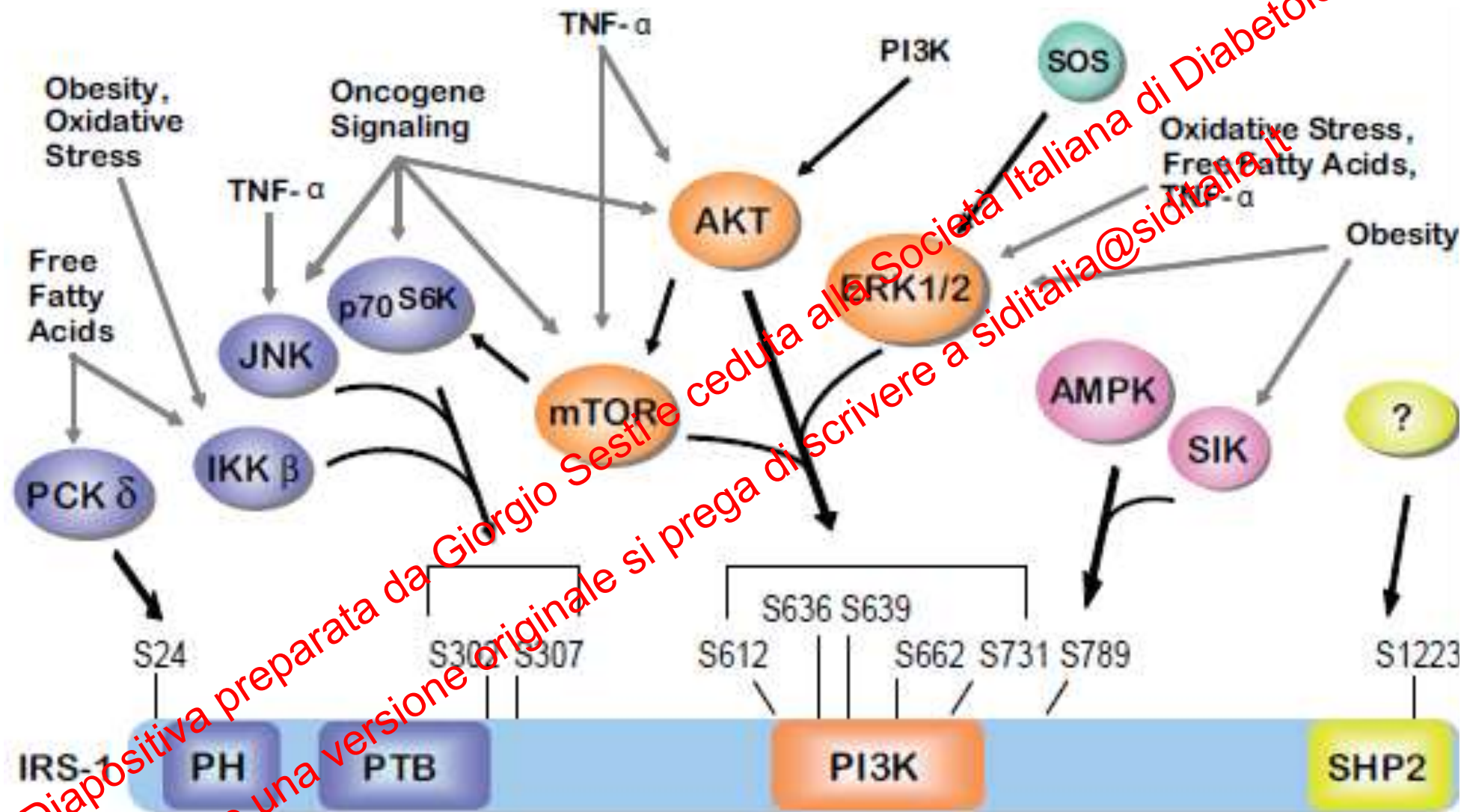
hs-CRP levels are inversely associated with insulin sensitivity in offspring of type 2 diabetic patients participating to the EUGENE2

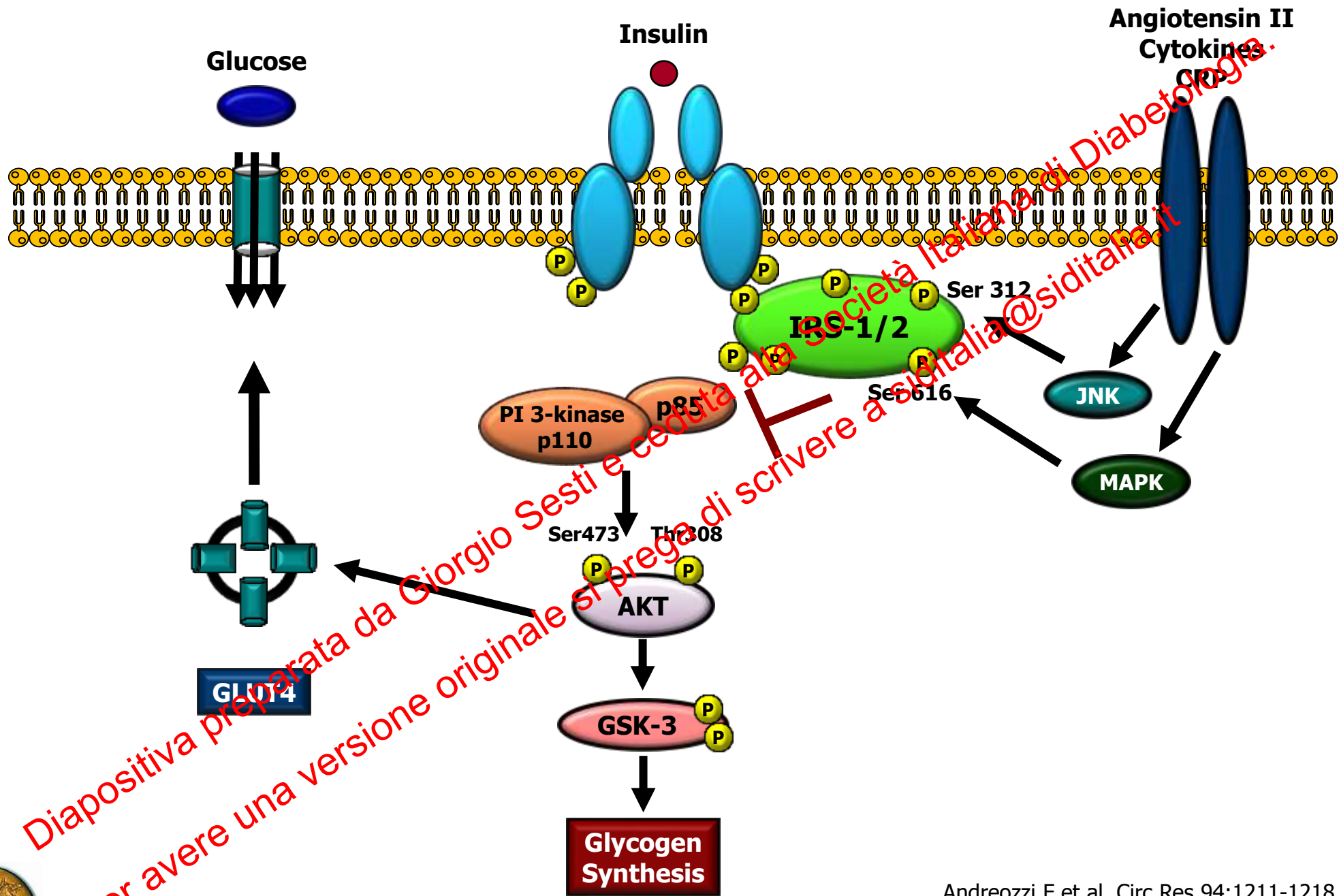




Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.

Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it





**Impaired
Insulin Secretion**

Islet β -cell



HYPERGLYCEMIA

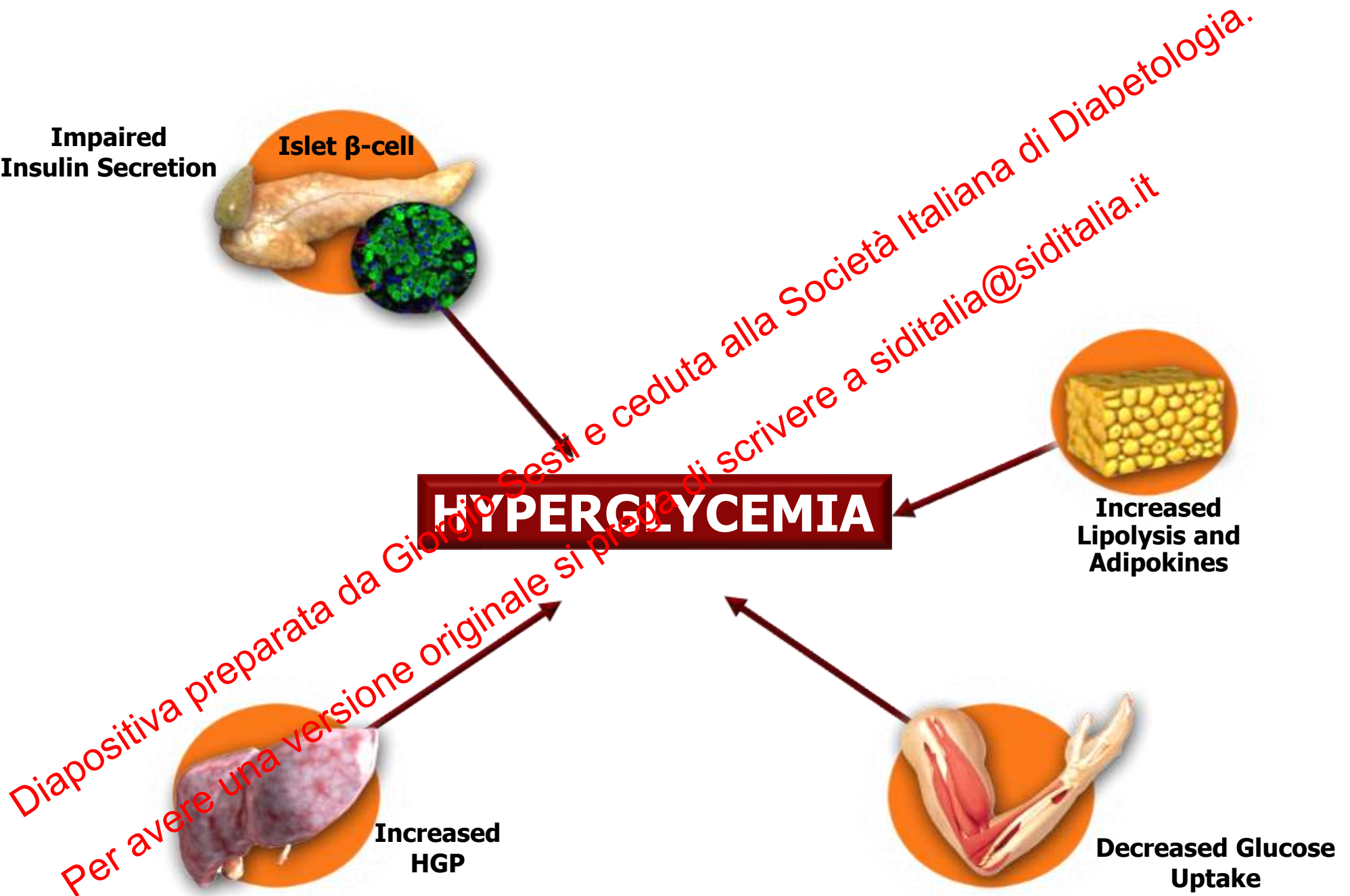
**Increased
Lipolysis and
Adipokines**



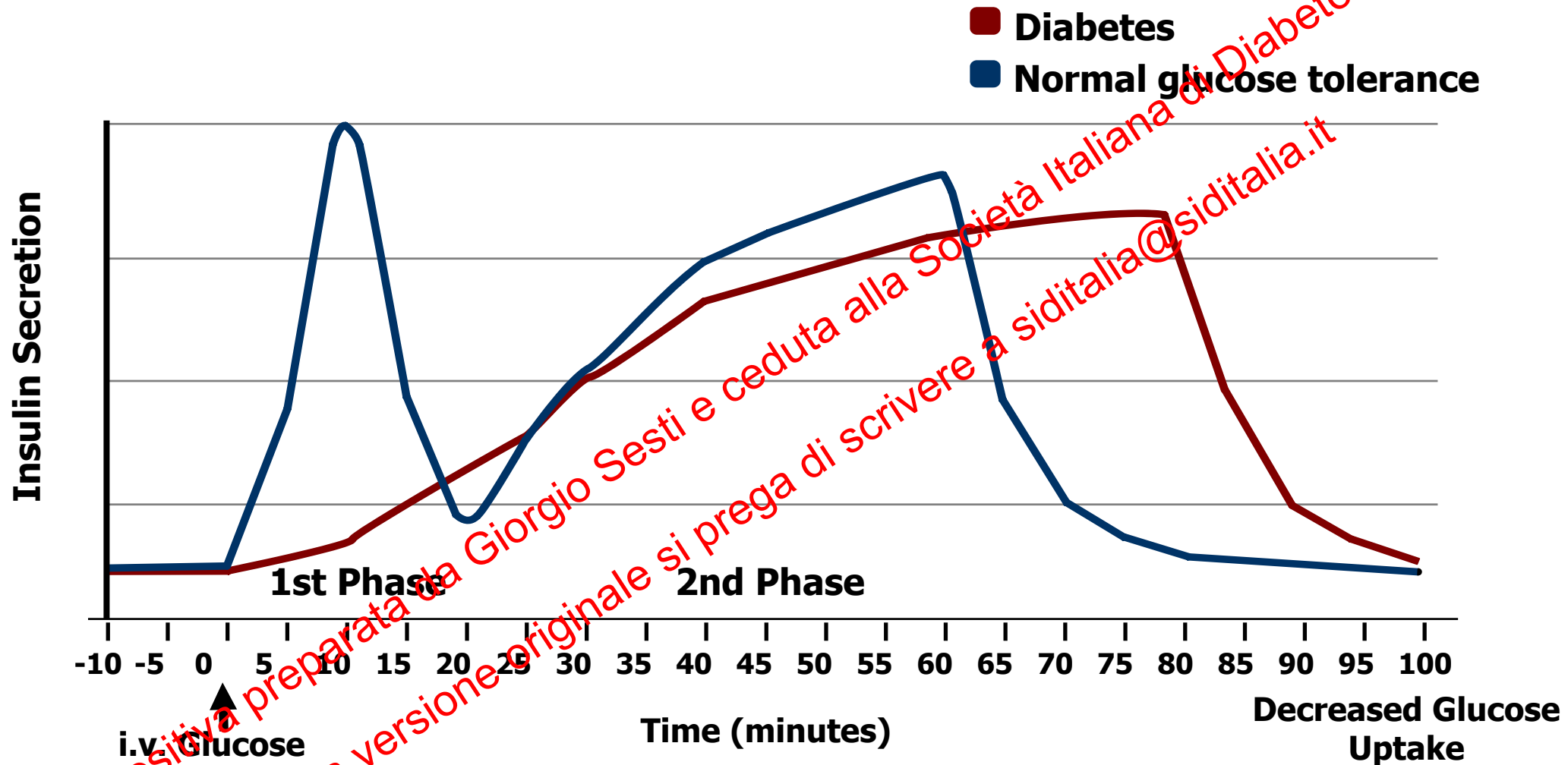
**Decreased Glucose
Uptake**



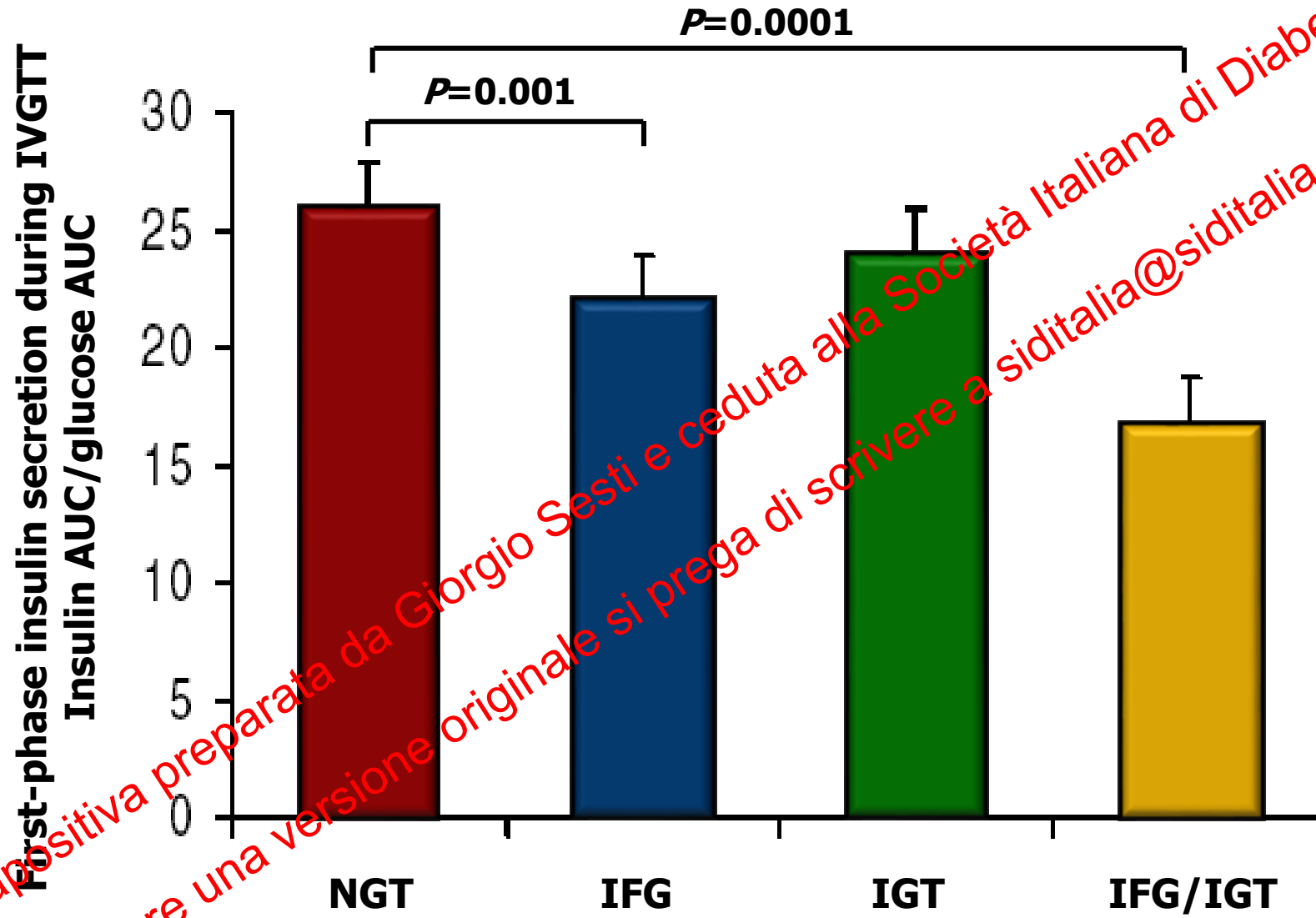
**Increased
HGP**



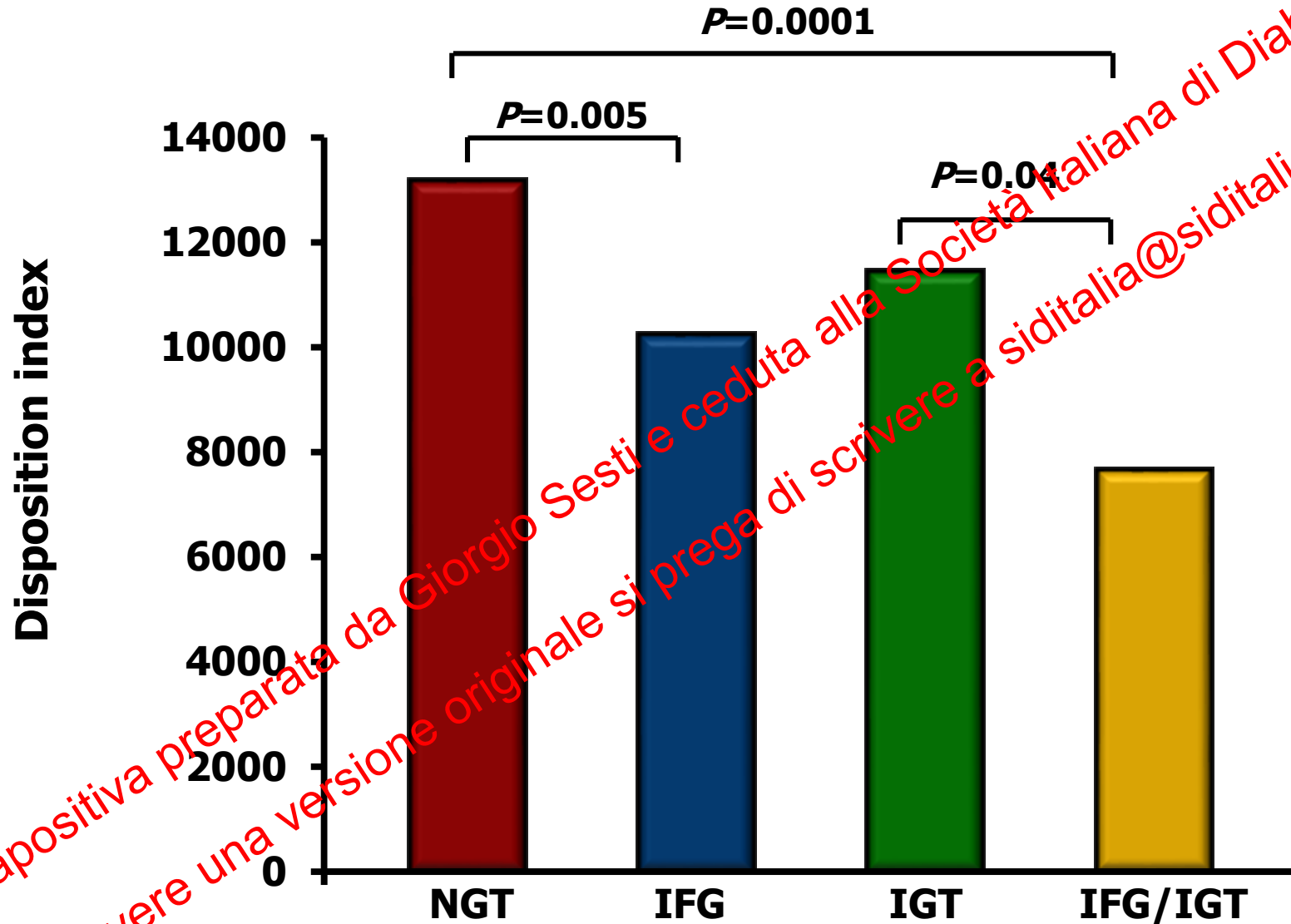
Defects in Insulin Secretion



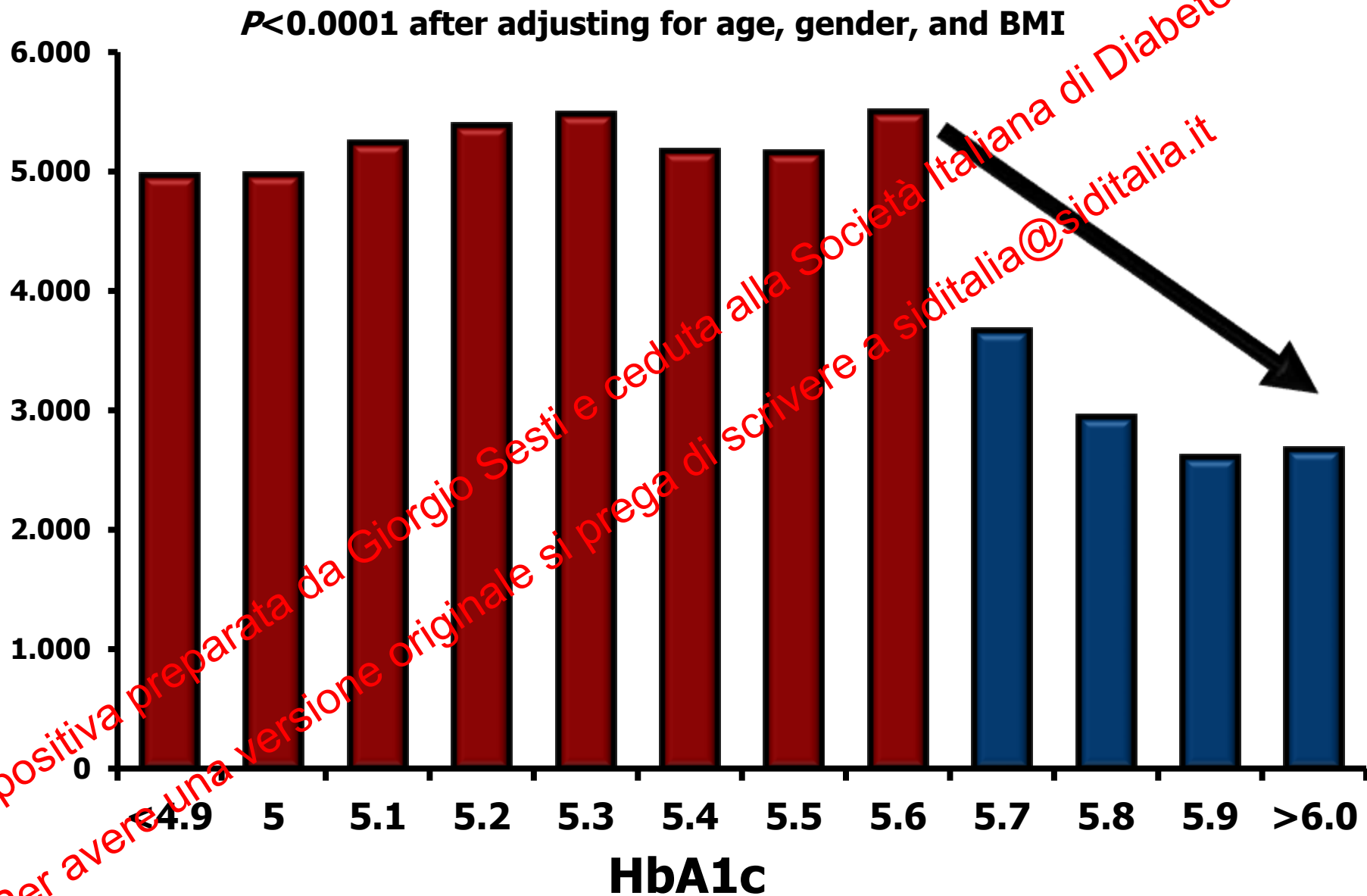
First-phase insulin secretion during IVGTT in 874 offspring of type 2 diabetic patients participating to the EUGENE2



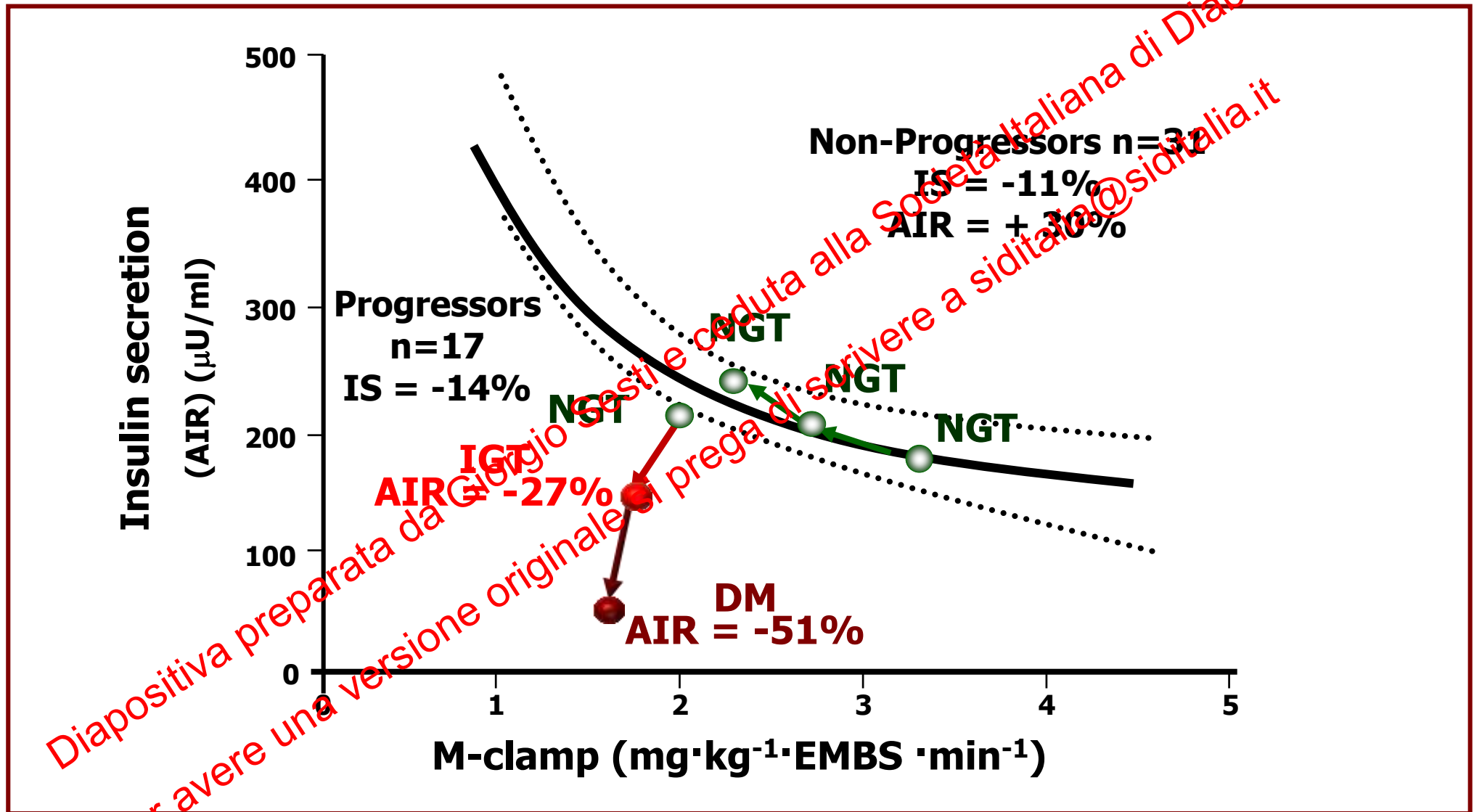
Insulin secretion corrected for insulin sensitivity in 303 Italian offspring of type 2 diabetic patients participating to the EUGENE2



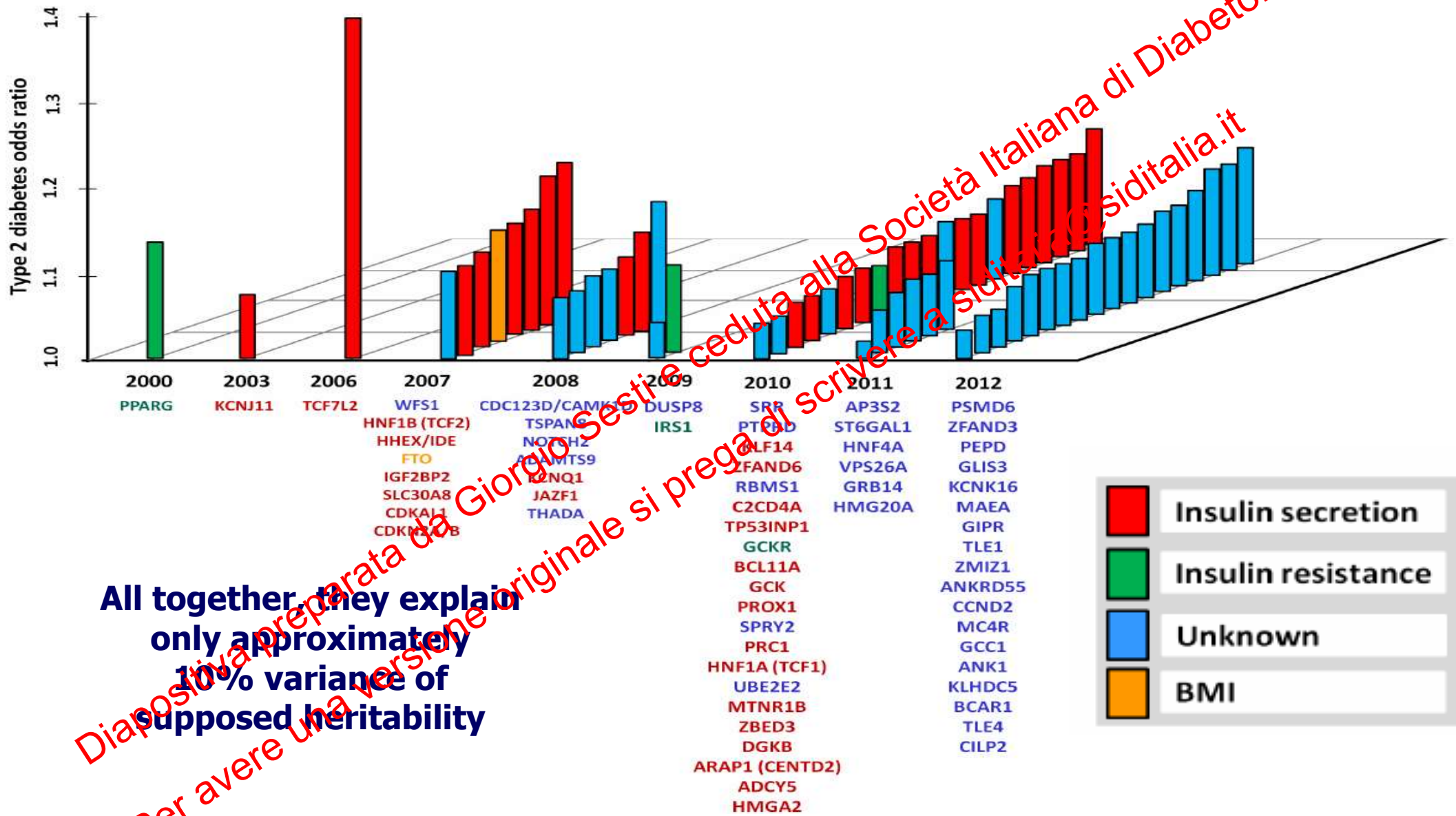
Relationship between A1C and Disposition index



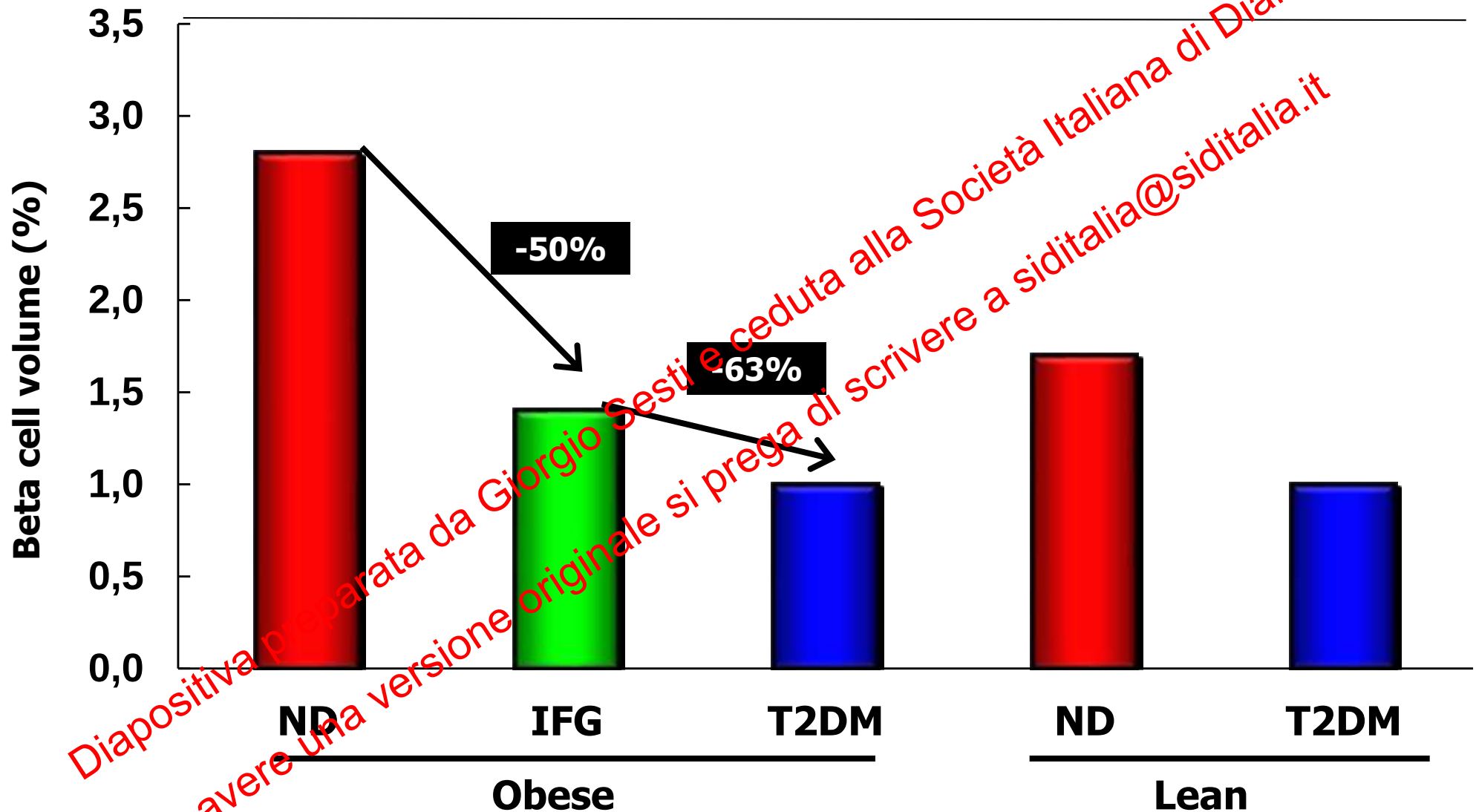
Relationship between AIR and insulin sensitivity: Progression from NGT to IGT to diabetes in Pima Indians



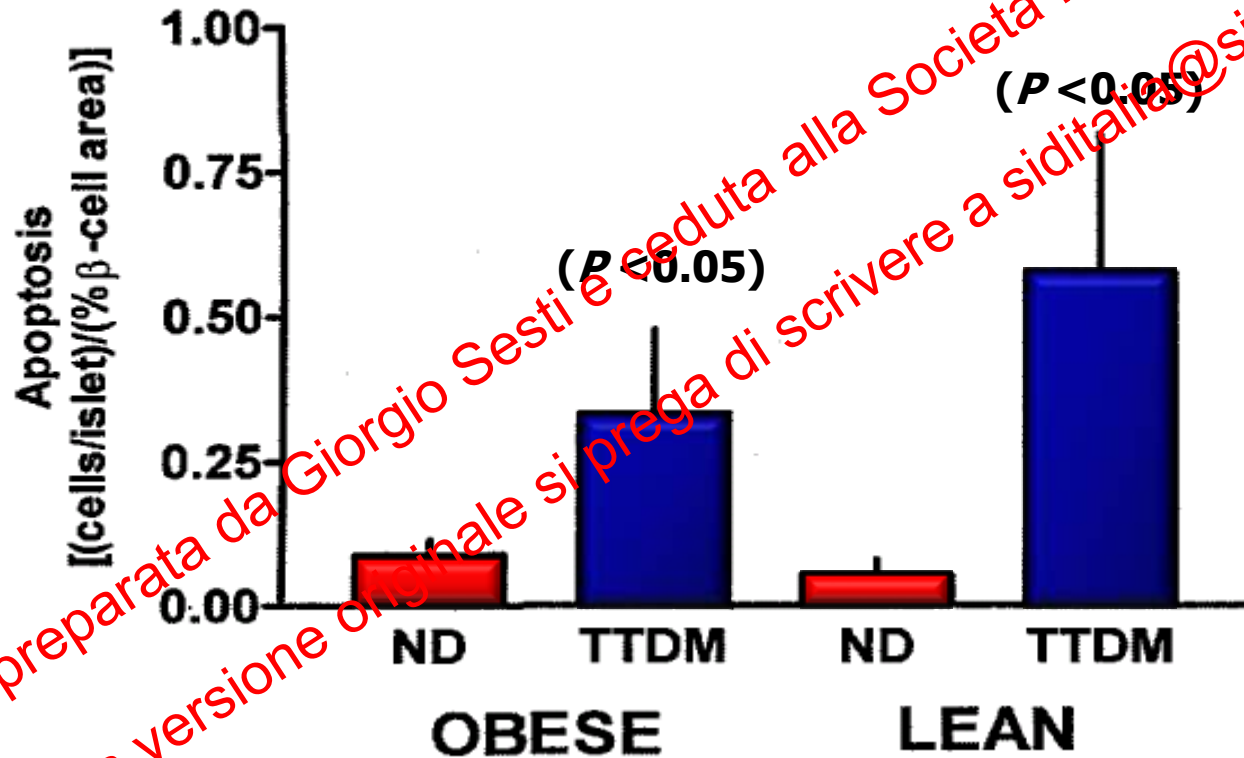
Loci so far associated with T2D (N=65)



The mean relative β -cell volume in obese nondiabetic, IFG, and diabetic subjects and lean subjects

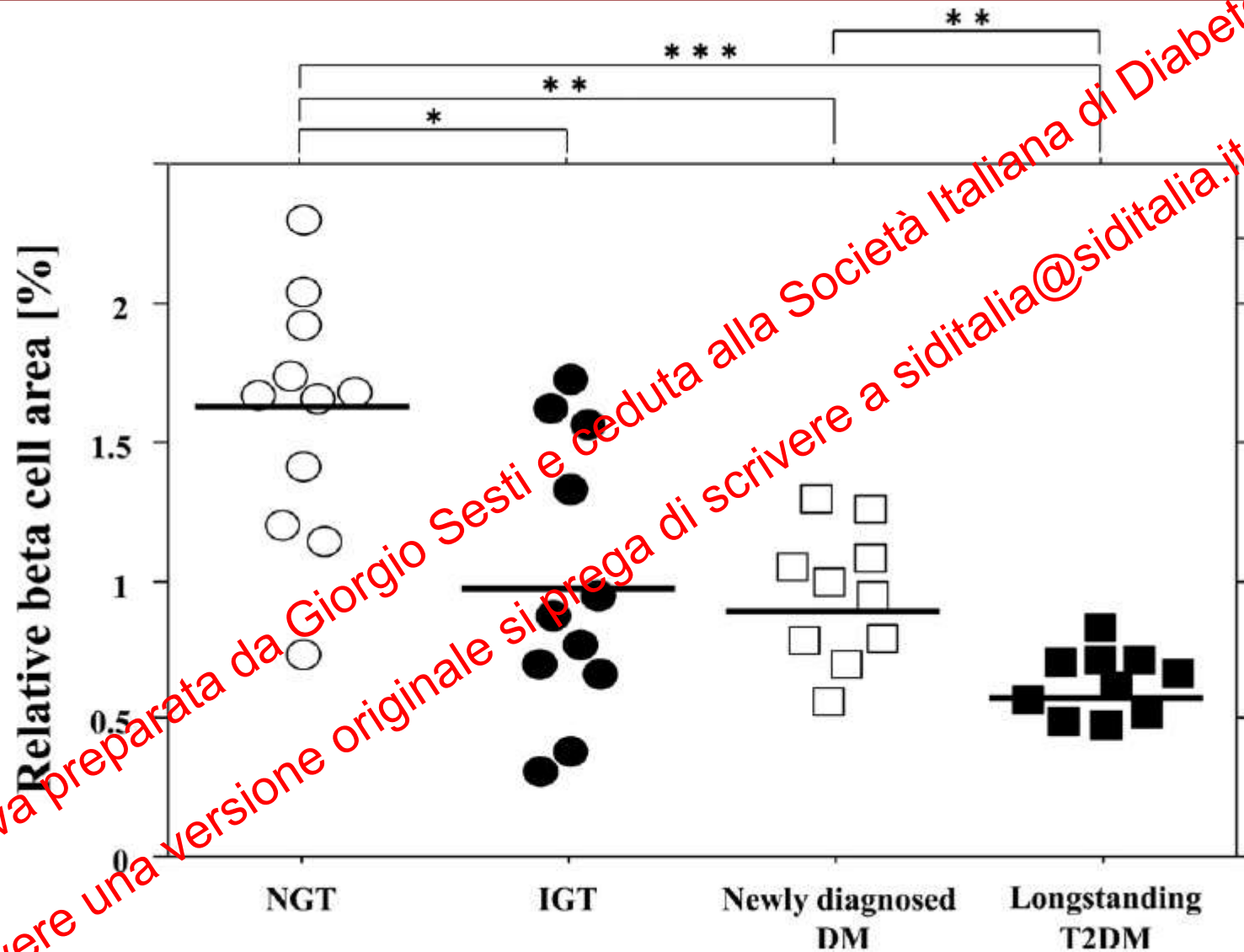


β -cell apoptosis was 3- fold increased in obese with type 2 diabetes and 10-fold increased in lean with type 2 diabetes vs. their respective control groups

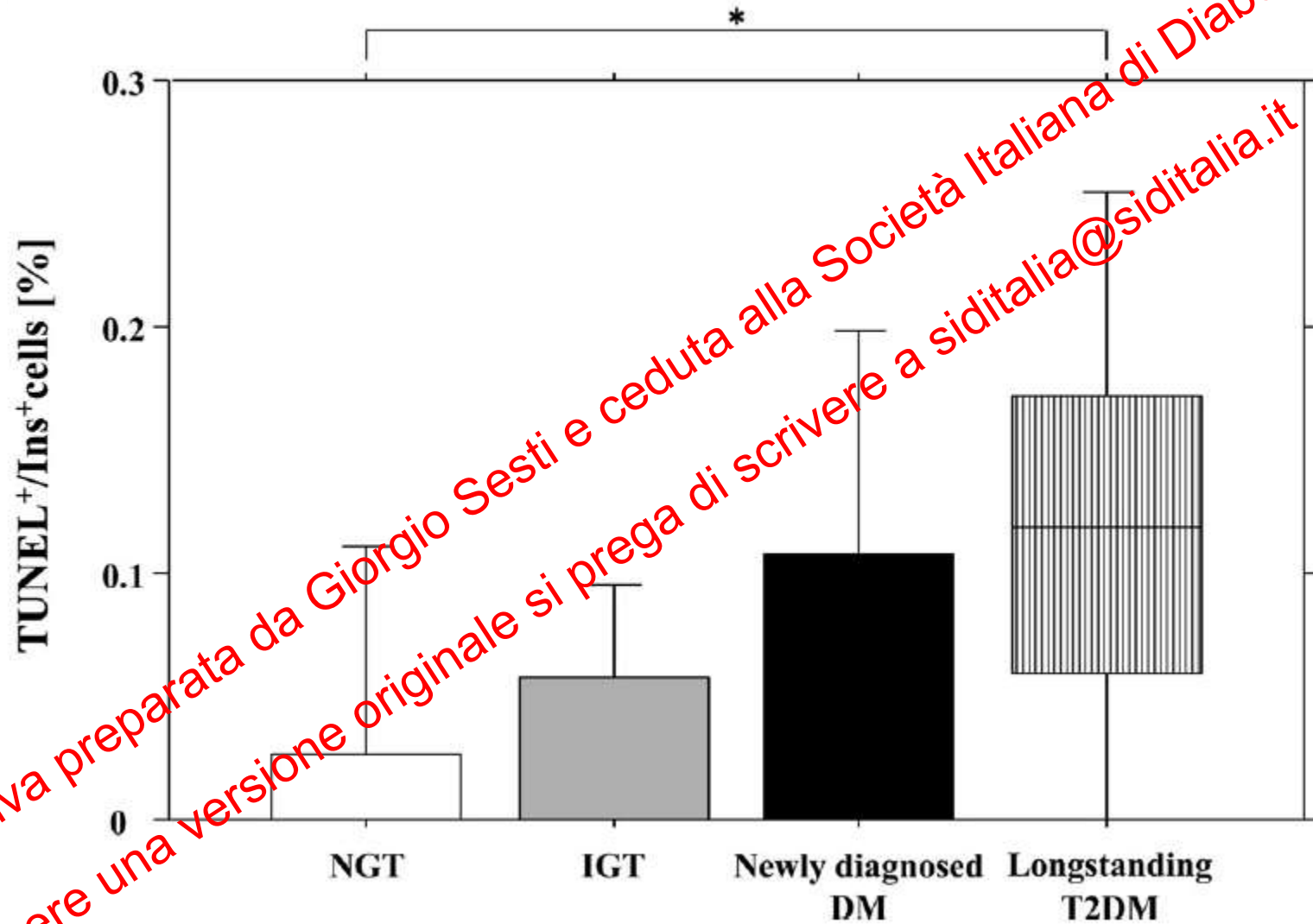


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Relative β -cell area to entire pancreatic section in NGT, IGT, newly diagnosed DM and T2DM



T2DM had a significantly increased β -cell apoptosis compared with the NGT

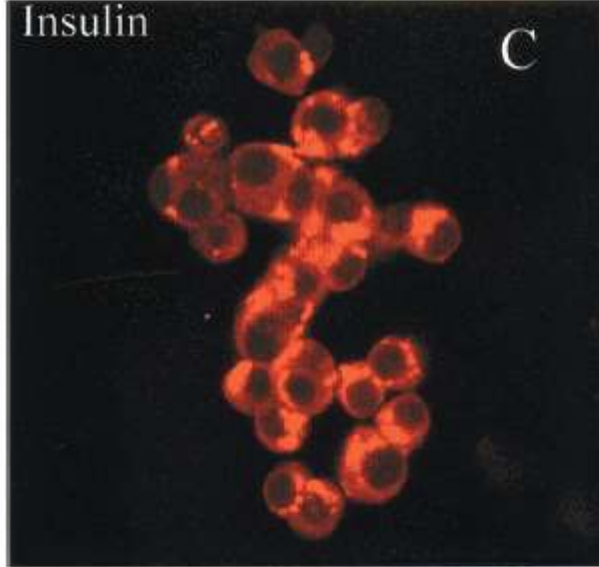


Human islets cultured for 5 days in high glucose (HG5) show higher apoptosis as compared with islets cultured at normal glucose concentration

NG5

Insulin

C



apoptosis

D



merge

E



HG5

Insulin

F



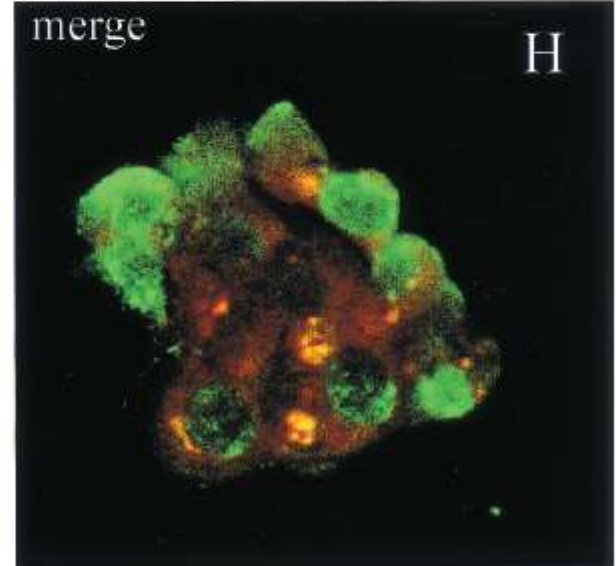
apoptosis

G



merge

H



**Impaired
Insulin Secretion**

Islet β -cell



Islet α -cell



**Increased
Glucagon Secretion**

HYPERGLYCEMIA



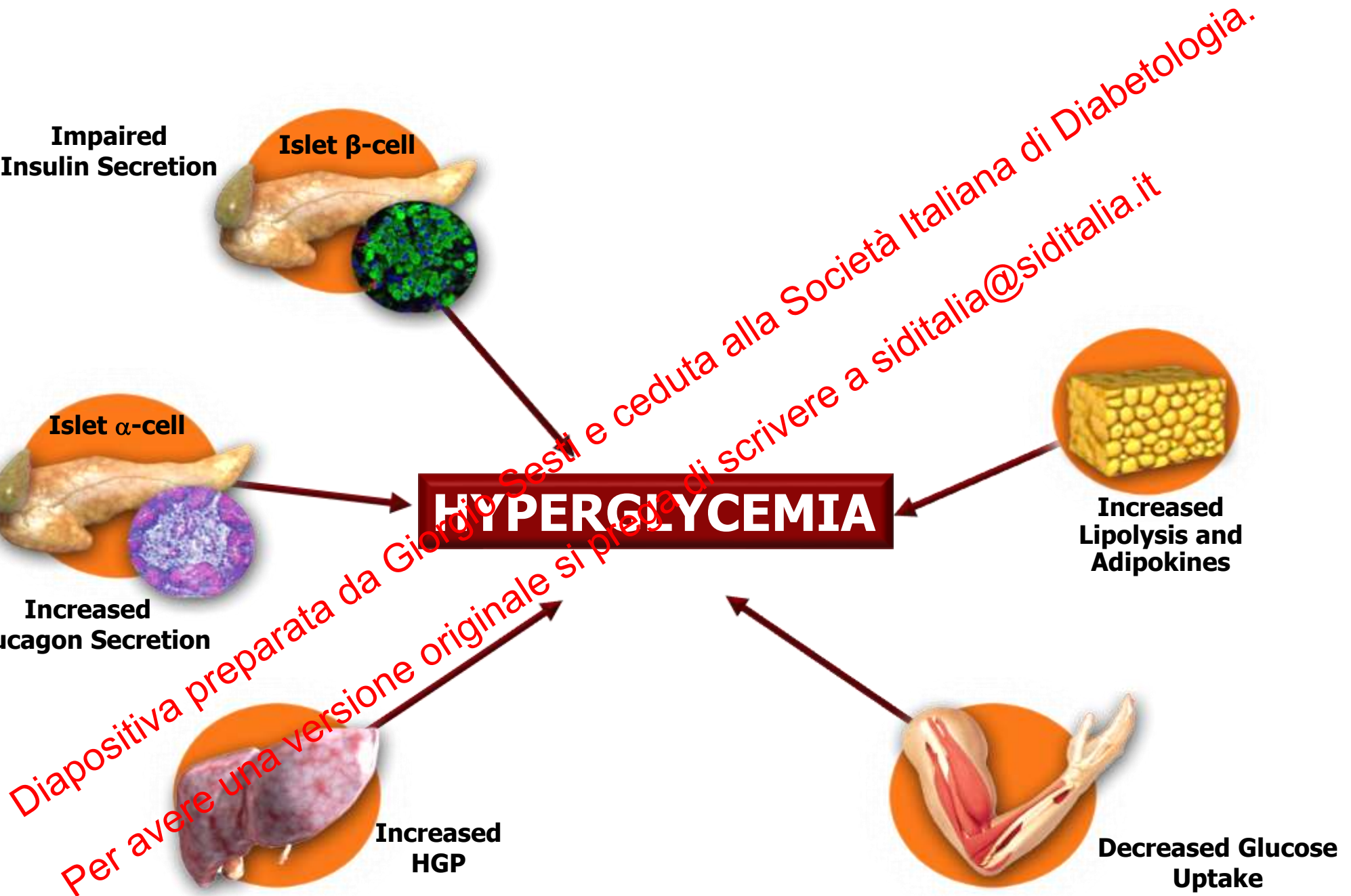
**Increased
Lipolysis and
Adipokines**



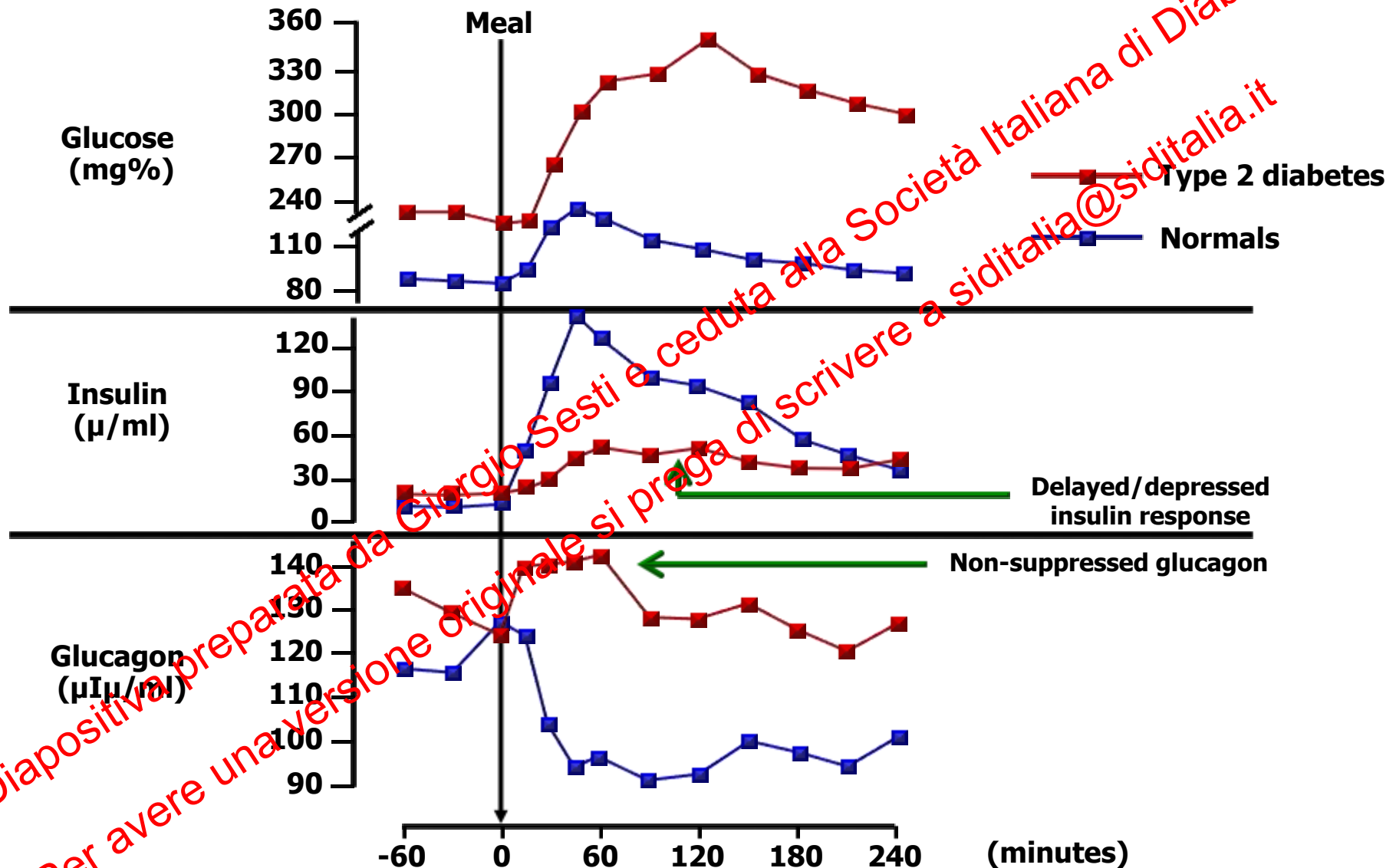
**Decreased Glucose
Uptake**



**Increased
HGP**



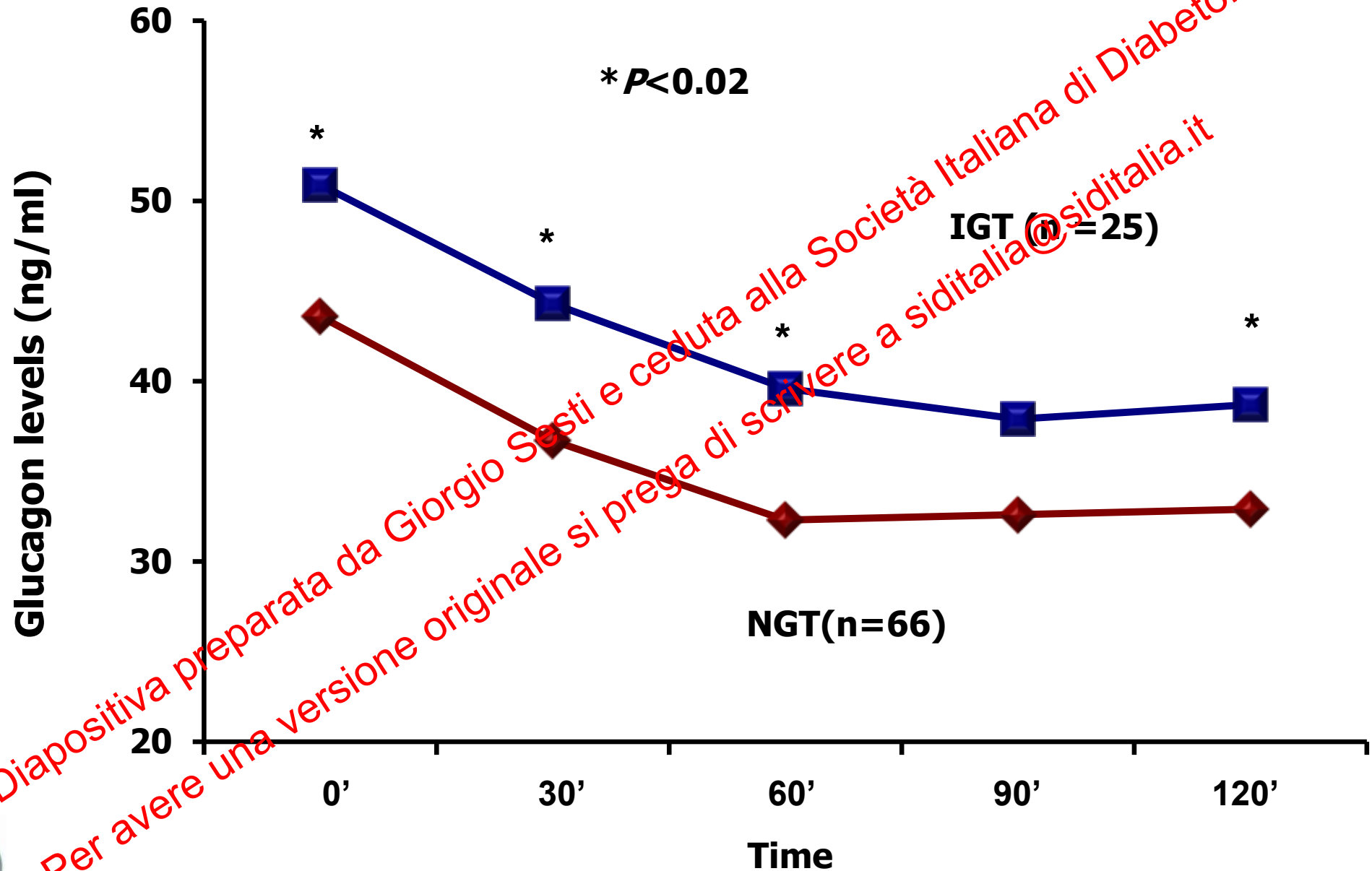
Insulin and Glucagon Dynamics in Response to Meals Are Abnormal in Type 2 Diabetes



Normals, n=11; Type 2 diabetes, n=12.

Muller WA et al. N Engl J Med. 283:109–115, 1970.

Mean plasma glucagon concentrations during OGTT in the CATAMERI study



Excessive hepatic glucose production



Pancreatic cells:



β -cell

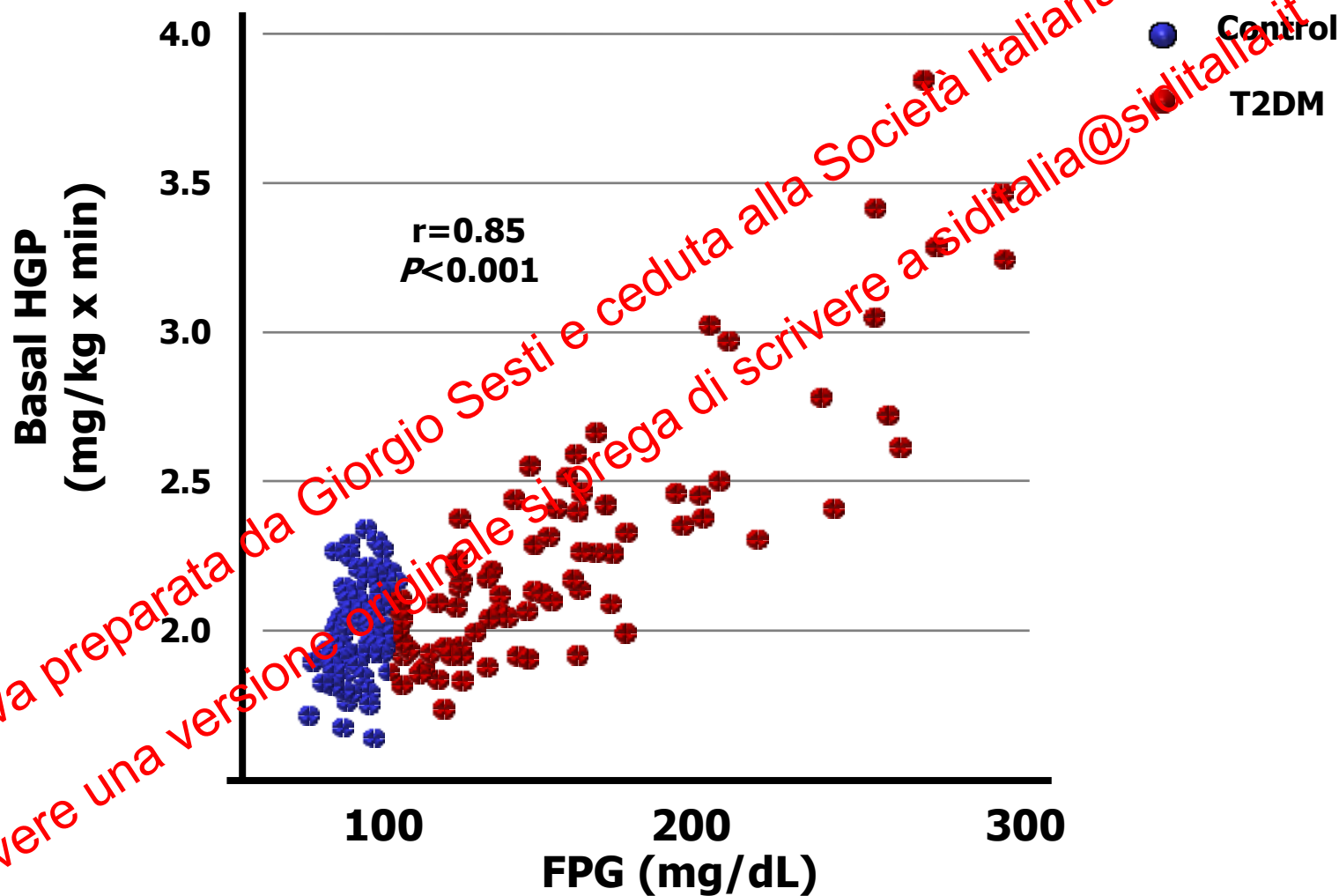


α -cell



δ -cell

Pathogenesis of Type 2 Diabetes



**Decreased
Incretin Effect**



**Impaired
Insulin Secretion**



Islet β -cell



Islet α -cell

**Increased
Glucagon Secretion**



**Increased
Lipolysis and
Adipokines**



**Decreased Glucose
Uptake**

HYPERGLYCEMIA

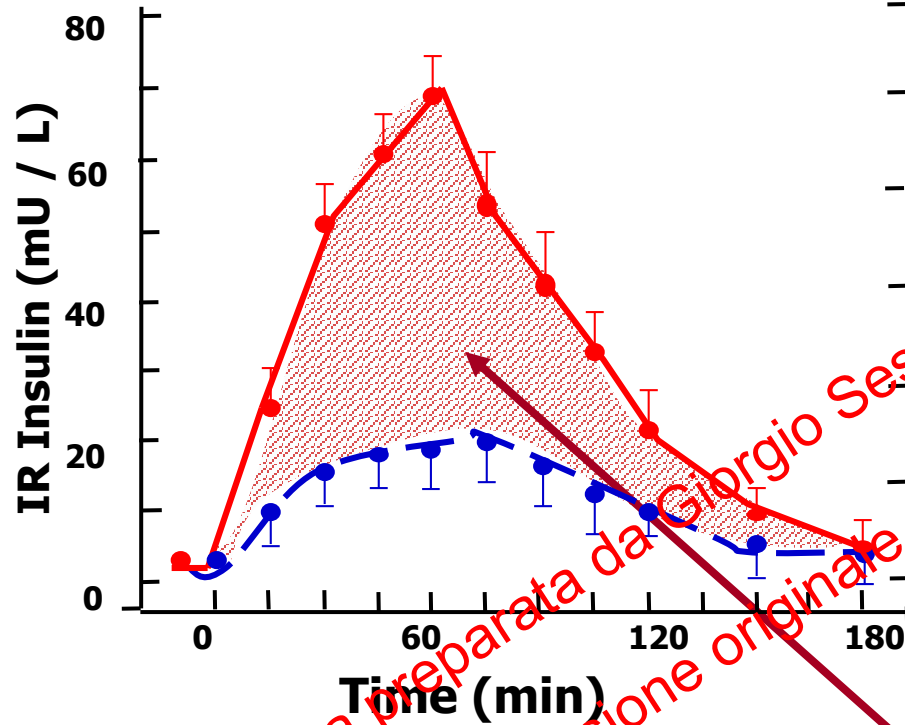
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

**Increased
HGP**

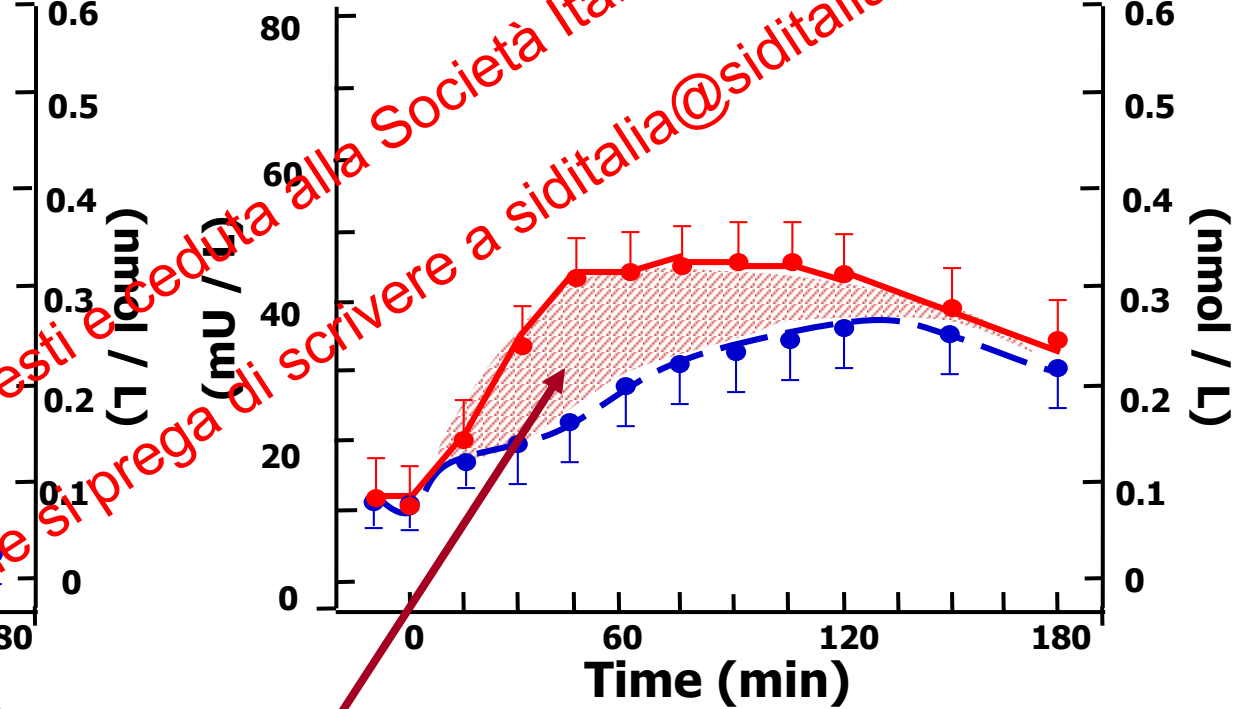


Incretin effect is diminished in type 2 diabetes

Control Subjects (n=8)

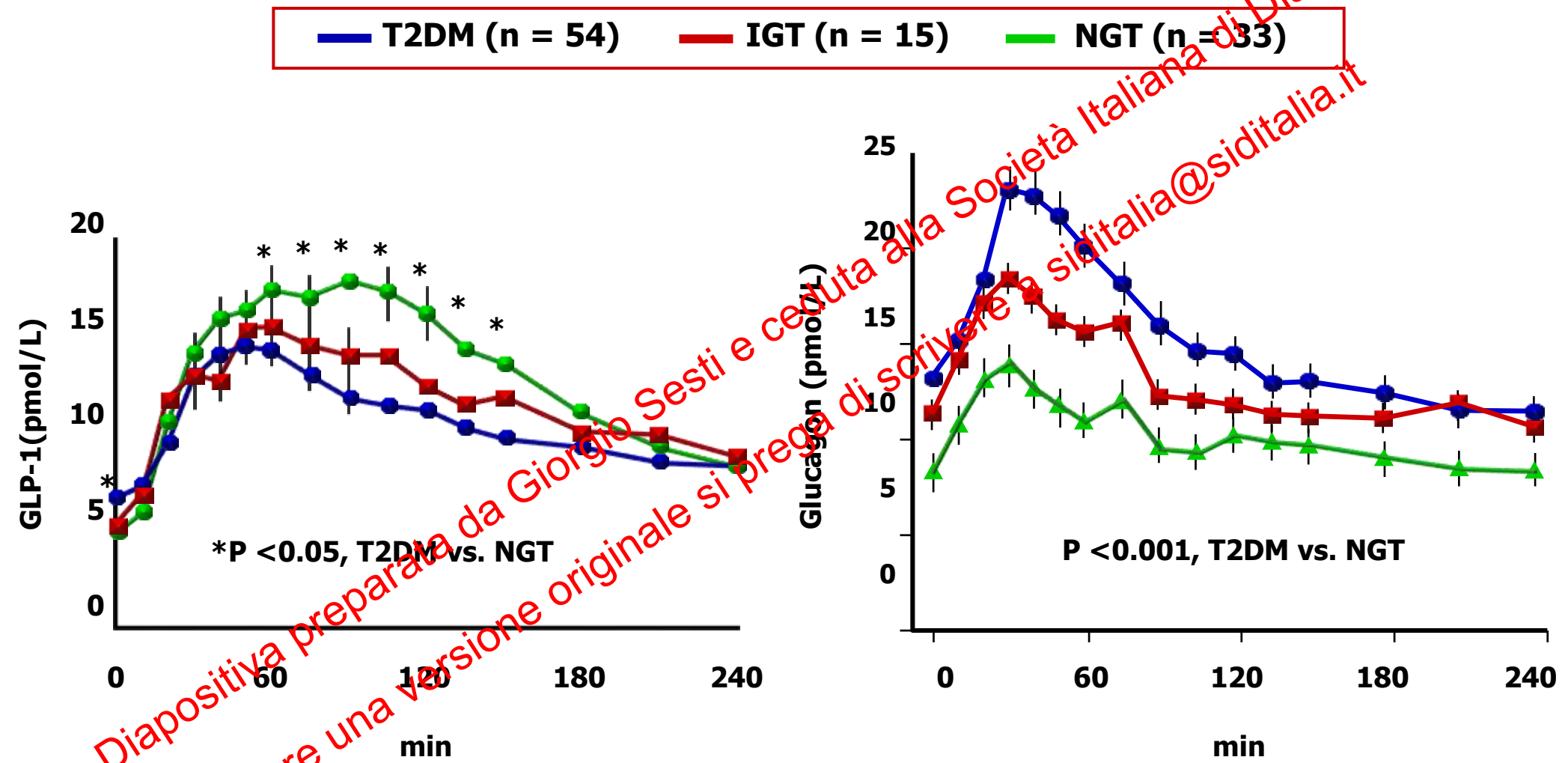


Type 2 Diabetic Patients (n=14)

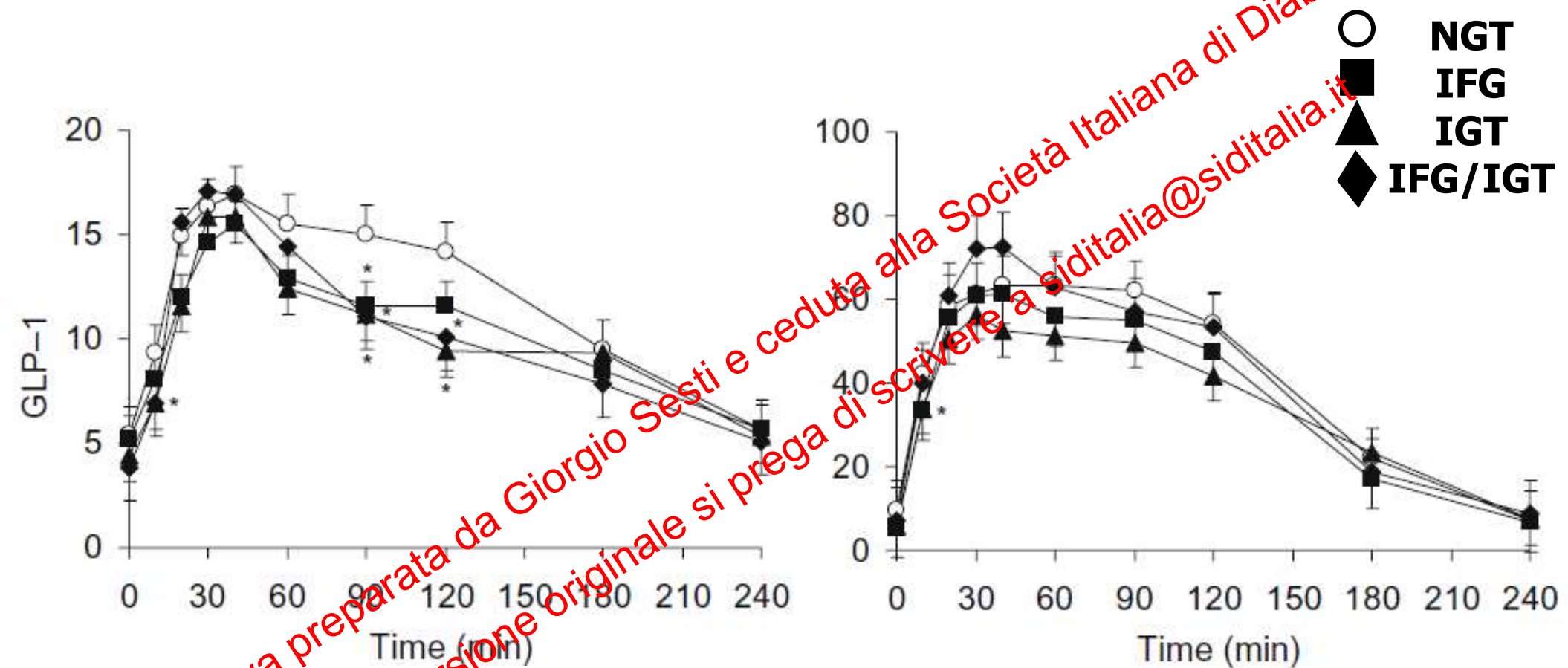


**Incretin
effect**

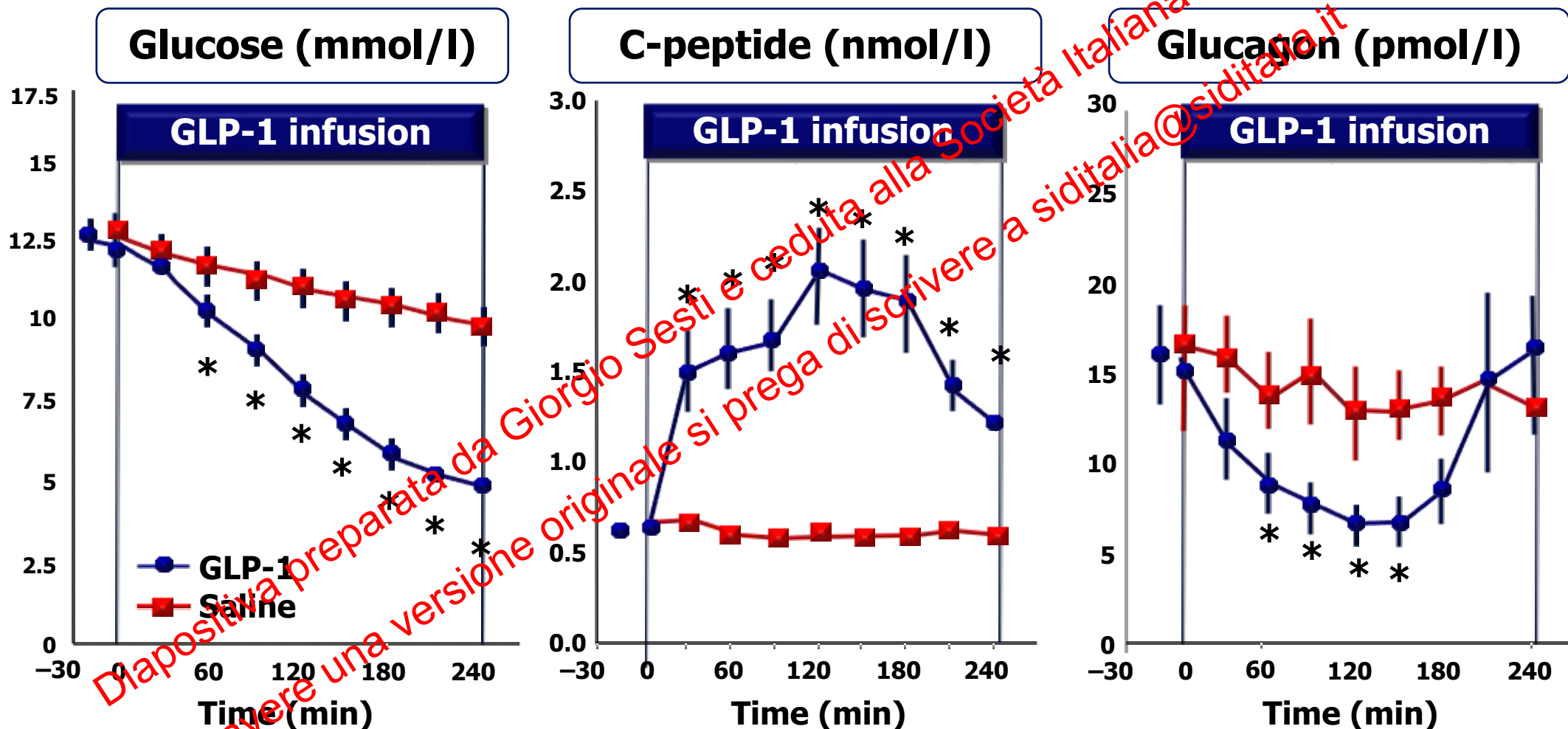
Lower GLP-1 levels in response to mixed meal are associated with higher glucagon concentrations in subjects with IGT or type 2 diabetes.



GLP-1, but not GIP, levels are reduced in IFG, IGT and IFG/IGT offspring of type 2 diabetic subjects during a prolonged OGTT



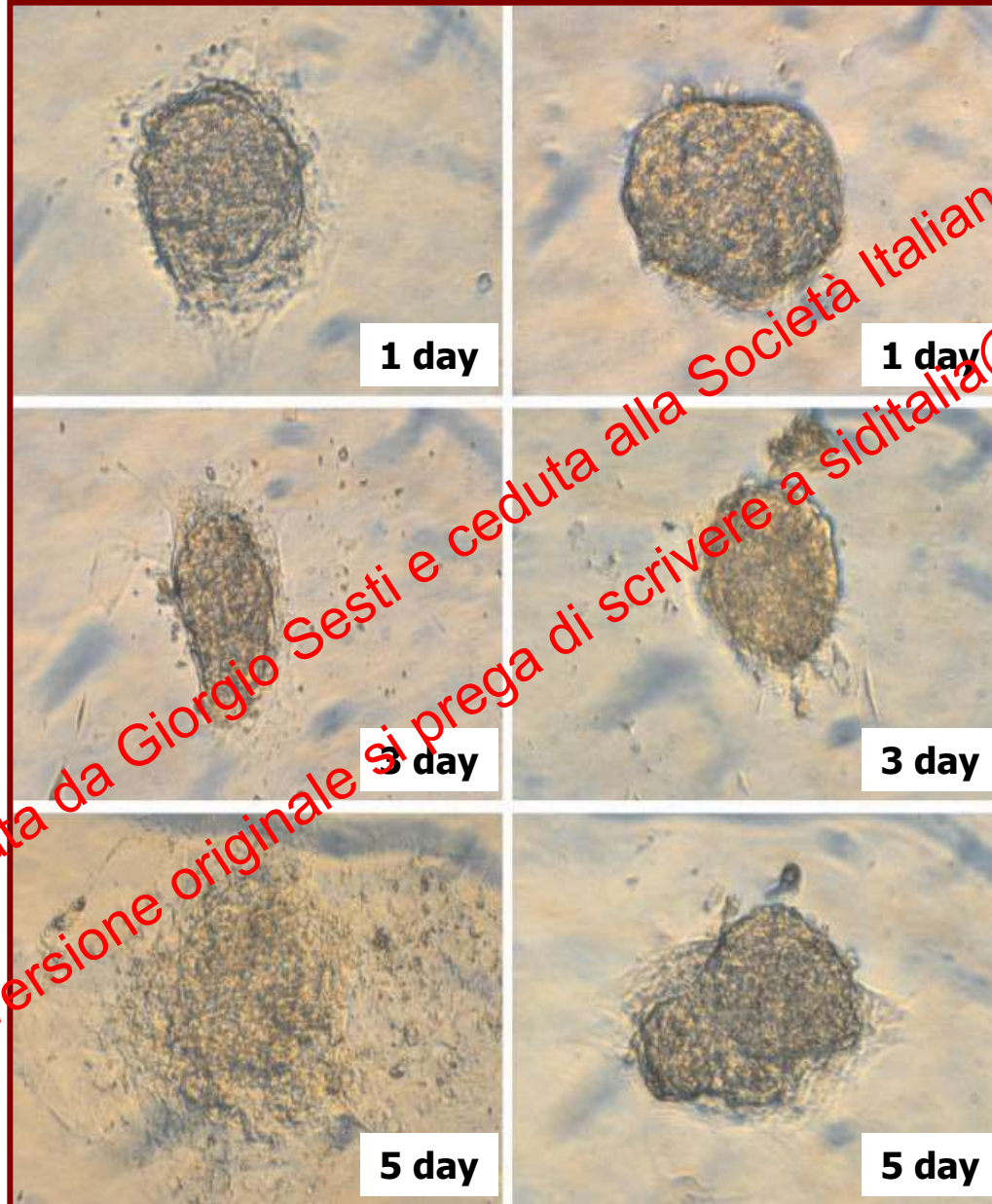
GLP-1 stimulates insulin secretion and inhibits glucagon release in a glucose-dependent manner in people with T2DM



* $P < 0.05$

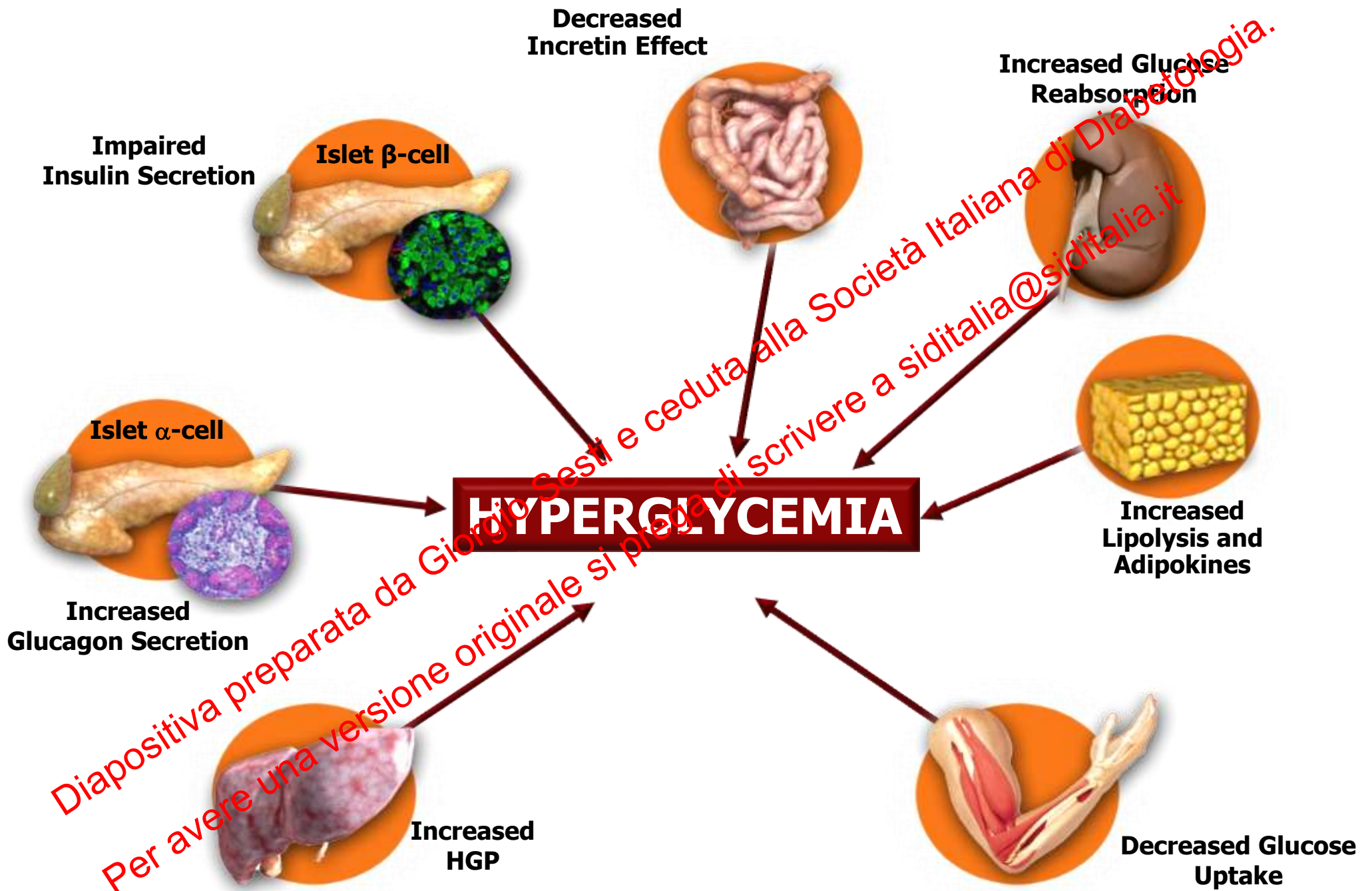
GLP-1 preserves islet integrity and reduces apoptosis in human islets

Control



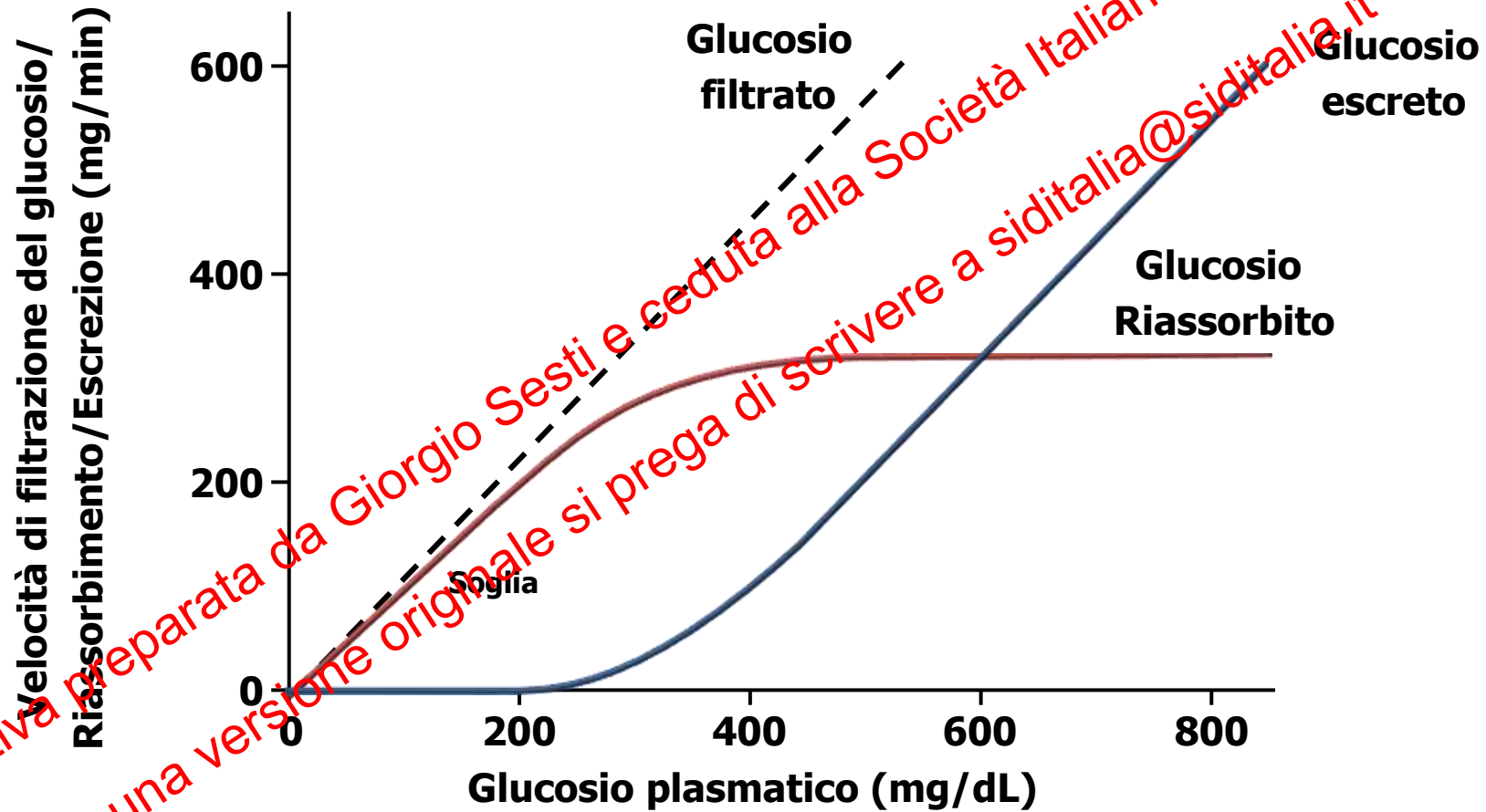
GLP-1

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

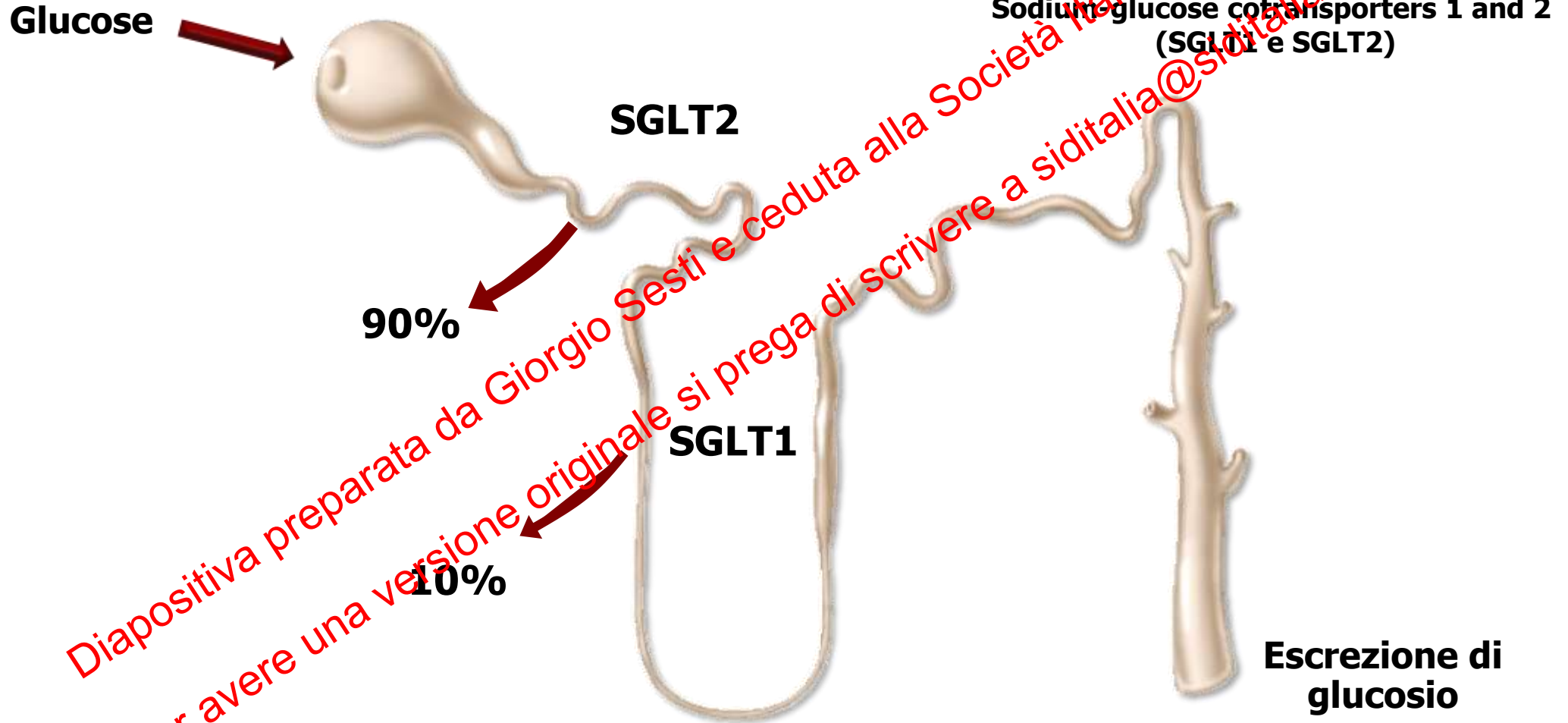


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

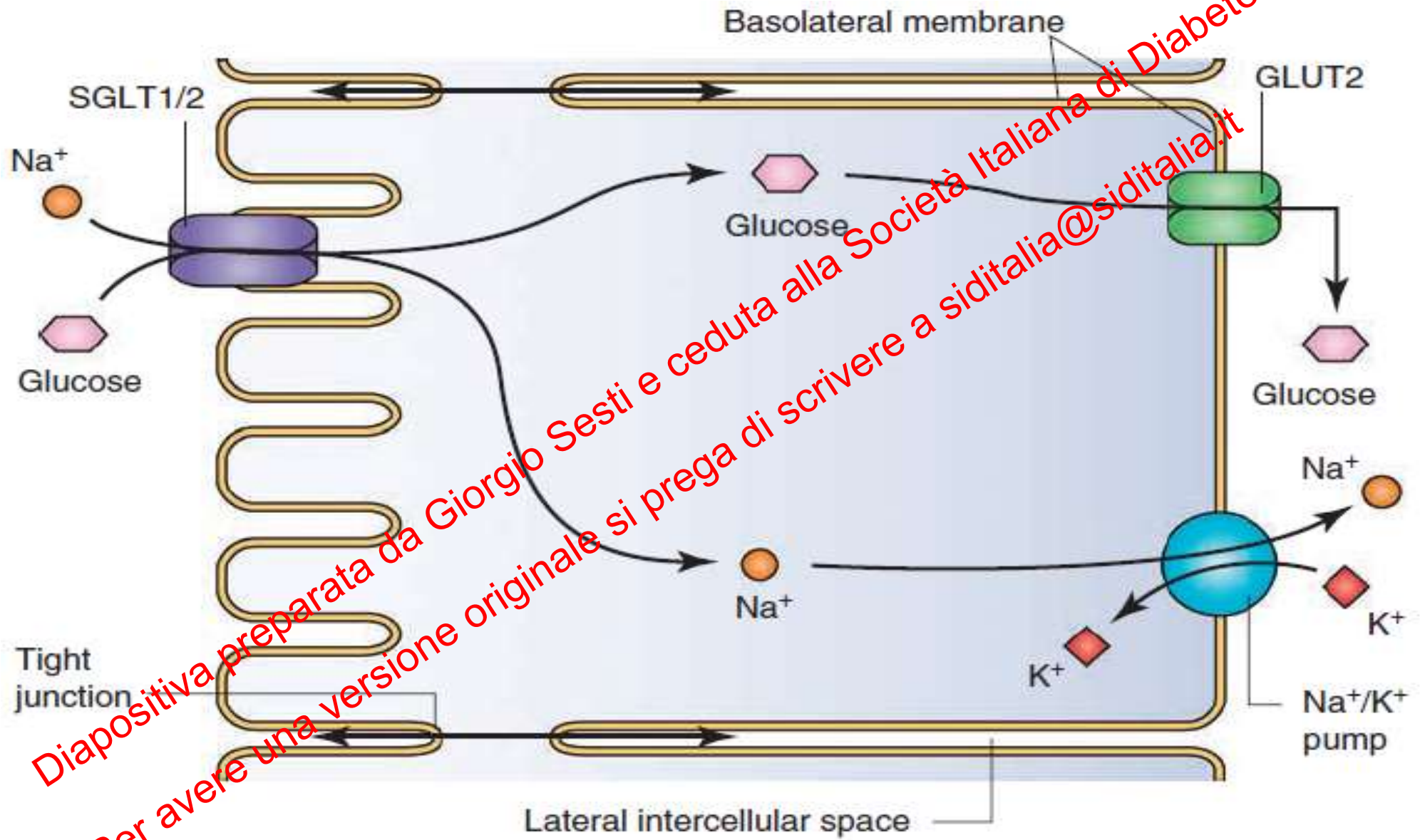
Escrezione renale del glucosio



Riassorbimento del glucosio nel rene



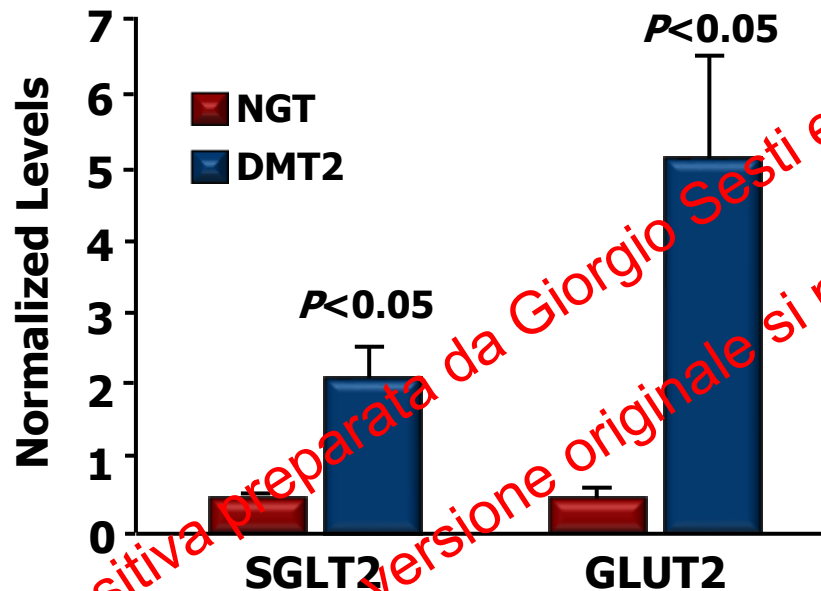
Sodium glucose transportation



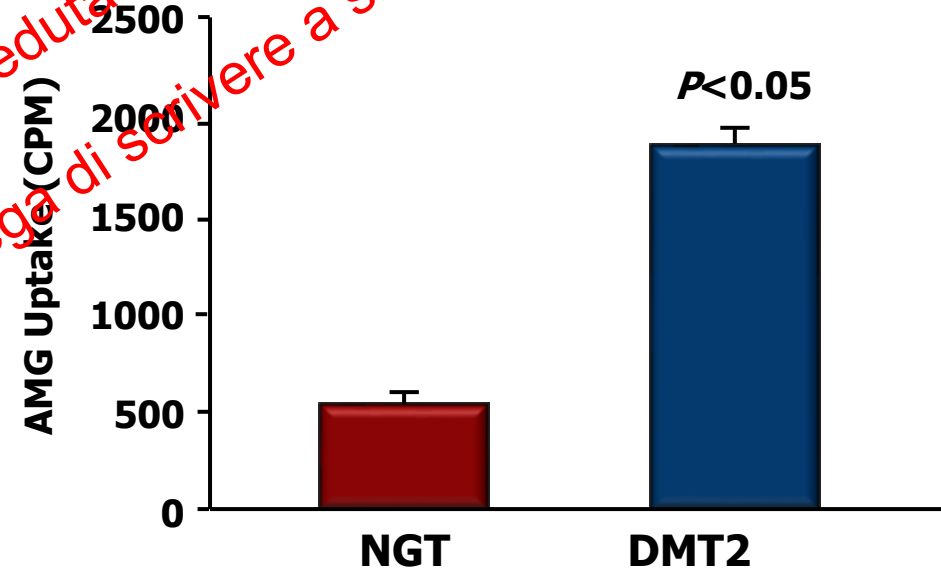
Aumento dell'espressione e dell'attività dei trasportatori renali del glucosio nel diabete tipo 2

Colture primarie di cellule epiteliali del tubulo prossimale da soggetti normali e con diabete tipo 2

Espressione dei trasportatori di glucosio



Trasporto del Glucosio



Sodium glucose cotransporter (SGLT); AMG=methyl- α -D-[U¹⁴C]-glucopyranoside; CPM=colpi per minuto; NTG= Normale Tolleranza Glucidica; DMT2= Diabete Mellito Tipo 2

Escrezione renale del glucosio con inibitori del SGLT2

