



# Il diabete di Tipo 1

**Dott. Francesco Costantino**

**Clinica Pediatrica-Servizio di Diabetologia Infantile  
Università "La Sapienza" Roma**



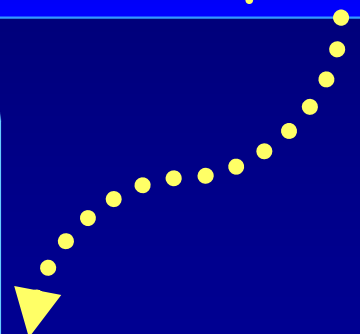
# Classificazione eziologica

❖ DIABETE TIPO 1:  immuno -mediato  
 idiopatico

❖ DIABETE TIPO 2

❖ DIABETE GESTAZIONALE

## Altri tipi di diabete

- ❖ Difetti genetici della funzione delle beta cellule (MODY)
  - ❖ Alterazioni del pancreas endocrino (pancreatite, talassemia, fibrosi cistica)
  - ❖ Infezioni
  - ❖ Indotto da farmaci ed agenti chimici
  - ❖ Endocrinopatie, sindromi genetiche
- 

## Diabete mellito tipo 1



E' caratterizzato dalla distruzione della beta cellule con conseguente riduzione e successiva scomparsa della secrezione di insulina

## Diabete mellito tipo 2

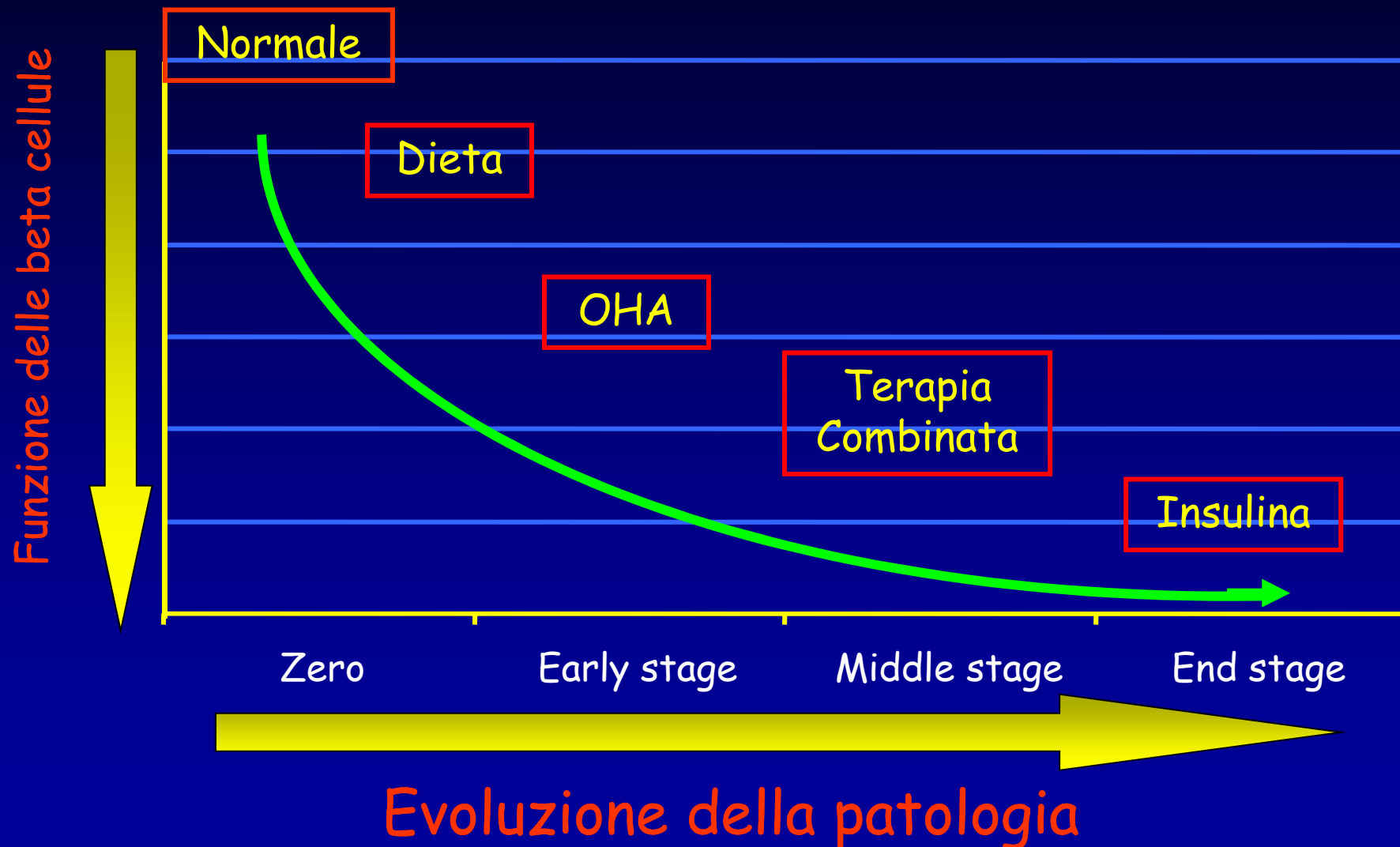


E' caratterizzato insulino-resistenza con successiva riduzione della secrezione di insulina

# Storia naturale

- ❖ Predisposizione genetica
- ❖ Fattori ambientali (virus, sostanze chimiche)
- ❖ Processo autoimmune (antigad, iia2, ica)
- ❖ Distruzione della beta cellule
- ❖ Iperglicemia (intolleranza al glucosio)
- ❖ Diabete clinico

# Gestione terapeutica del Diabete Mellito



# Meccanismo autoimmune

TIMO

Tolleranza centrale

variazione nella espressione di autoantigeni

LINFONODI

Tolleranza periferica

meccanismi periferici di regolazione che direzionano la differenziazione verso linfociti Th1 anziché linfociti Th2 che aumentano la produzione di Interleuchina 4 e 10 (IL-4, IL-10) che hanno effetto protettivo

## Caratteristiche e quadro clinico iniziale del Diabete di Tipo 1 e di Tipo 2

CARATTERISTICHE	DIABETE DI TIPO 1	DIABETE DI TIPO 2
Poliuria, polidipsia, polifagia	si	si
Esacerbazione x malattia acuta	si	si
Chetoacidosi diabetica	si	possibile
Diagnosi accidentale	rara	comune
Età di esordio	tutte, specie nei piccoli	pubertà
Peso	qualsiasi	obeso
Acanthosis Nigricans	rara	comune
Infezione vaginale	rara	comune
Ipertensione	no	comune
Dislipidemia	rara	comune
Autoanticorpi	positivi	negativi

# CLINICA

- *Poliuria*
- *Nicturia, enuresi*
- *Polidipsia*
- *Polifagia (non in caso di chetosi dove c'è vomito e inappetenza)*
- *Dolori addominali (DD con appendicite)*
- *Respiro di Kusmaull (DD con broncopolmonite)*



# Diagnosi

	Glicemia a digiuno	Glicemia casuale	OGTT (tolleranza orale al glucosio)
NORMALE	< 100 mg%		< 140 mg%
RIDOTTA TOLLERANZA	100-126 mg%		140-199 mg%
DIABETE	> 126 mg%	$\geq 200$ mg%	dopo 2 ore $\geq 200$ mg%

# Rischio assoluto per il Diabete

Popolazione generale

Soggetti con aplotipo  
HLA DR<sub>3</sub> - DR<sub>4</sub>

0,4%

7-14%

# Rischio relativo per il Diabete

Un soggetto in famiglia con Diabete Tipo 1

3-6%

Fratelli HLA identici

8-12%

Fratelli HLA identici con DR<sub>3</sub>-DR<sub>4</sub>

12-15%

# DIABETE & HLA

90-95%

Diabetici  
con HLA DR<sub>3</sub>/DR<sub>4</sub>  
o HLA DR<sub>3</sub>-DR<sub>4</sub>

45-55%

Frequenza  
nella popolazione  
generale

Markers genetici

- Aplotipo DR3-DR4
- Aplotipo B1-0302
- Aplotipo DQ B1-0201

# Gemelli omozigoti



concordanza del **30-45%**

concordanza del **70%**  
con aplotipo HLA DR<sub>3</sub>-DR<sub>4</sub>

## Fenotipo HLA-DR

Presenza di DR<sub>3</sub>-DR<sub>4</sub>

**27,4%**

Presenza di DR<sub>3</sub> o DR<sub>4</sub>

**72,1%**

Assenza di DR<sub>3</sub> e DR<sub>4</sub>

**5,5%**

# DIABETE & .....

## Tiroide

- Autoanticorpi contro la tiroide sono presenti nel 20-30% dei casi rilevabili all'esordio o in corso di malattia
- Rapporto maschi/femmine 1:2

## Malattia celiaca

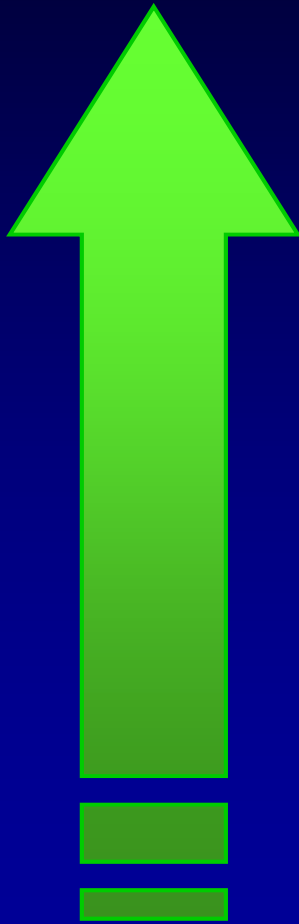
- Associazione Sistema HLA A<sub>1</sub>-B<sub>8</sub>-DR<sub>3</sub>-DQ2
- Il rischio di contrarre il diabete varia dal 4-10%;  
*aumenta fino al 30%* in caso di diagnosi tardiva

## Morbo di Addison

- Frequenza 0,4-0,6% nella popolaz. generale
- Frequenza 2% nel diabetico  
*(> 5-7 volte vs popolaz. generale)*

★  
Anticorpi anti-mucosa gastrica sono presenti nel 10-15% dei pazienti con Diabete di tipo 1

# Aumento incidenza Diabete Tipo 1

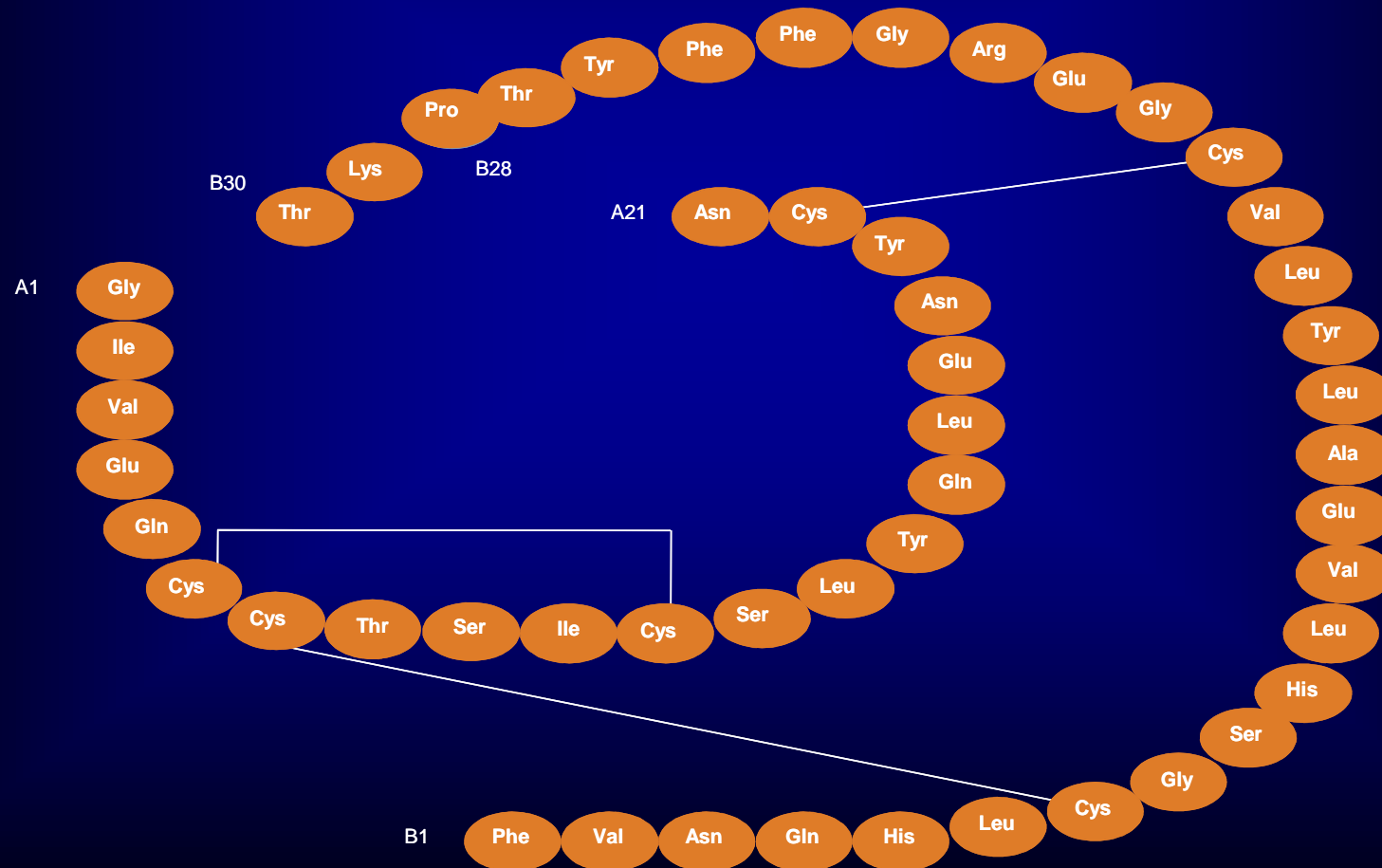


❖ Aumento vita media

❖ Procreazione tra diabetici

❖ Malattie autoimmuni

# Schemi di terapia insulinica





# Funzioni dell'insulina

- regola la penetrazione del glucosio nella cellula

- favorisce il deposito delle molecole di glucosio come glicogeno

- favorisce l'utilizzazione di glucosio come substrato energetico

- aumenta la sintesi proteica e i grassi a lunga catena

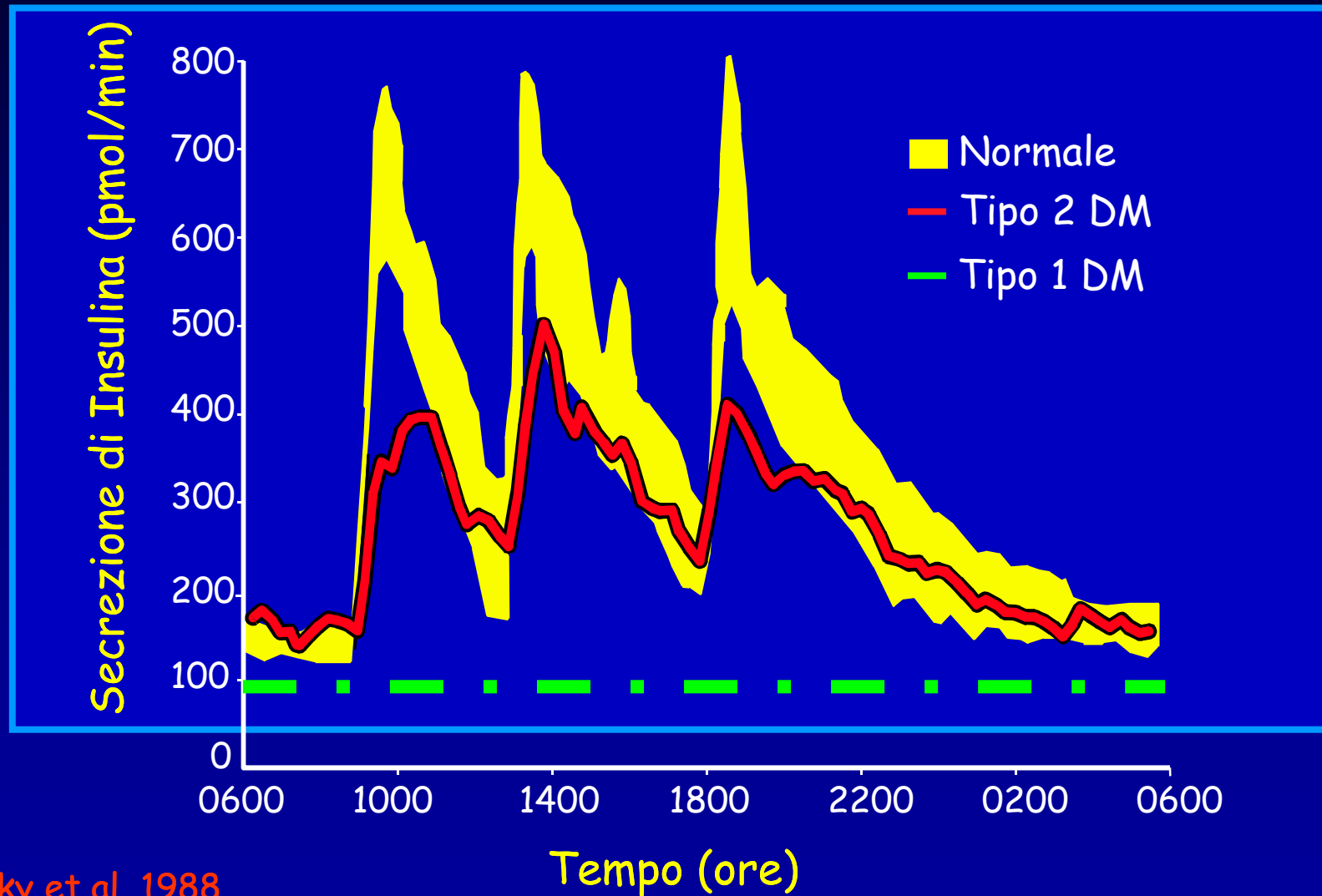
# Fisiologia secrezione insulina

- La secrezione di insulina a bolo deriva dall'aumento che si verifica al pasto per effetto dello stimolo che gli alimenti hanno sulle beta-cellule e l'entità del picco deriva dal tipo di cibo e dalla quantità

# Fisiologia secrezione basale

- La secrezione basale di insulina è continua nelle 24 ore e presenta delle variazioni in relazione alla secrezione ormonale evidente soprattutto nell'adolescente, dove nelle prime ore del mattino c'è un aumento nella concentrazione di ormoni (Gh, ormoni sessuali, cortisolo...) che sono all'origine del fenomeno alba

# Obiettivo della terapia insulinica: "mimare la secrezione insulinica fisiologica"



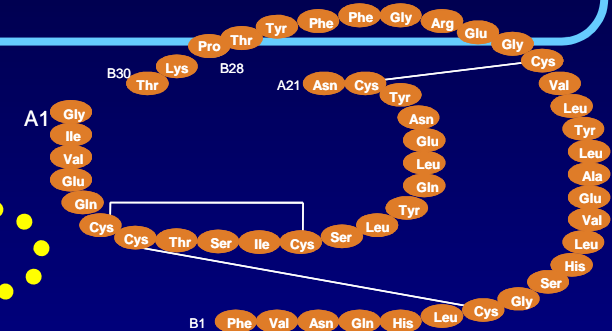
Polonsky et al, 1988

## Dose iniziale di insulina

- ❖ E' difficile stabilire la **dose iniziale** di insulina. Secondo Skiler dovrebbe oscillare tra **0,3 e 1 U/Kg/die**

## Modifiche terapeutiche di insulina

- ❖ Per programmare il **trattamento multidose** si può ricorrere ad aggiustamenti progressivi del dosaggio iniziale aumentando o riducendo le singole dosi di **2-4 unità alla volta ogni 2-4 giorni**, avendo come obiettivo la normalizzazione delle glicemie preprandiali e postprandiali.

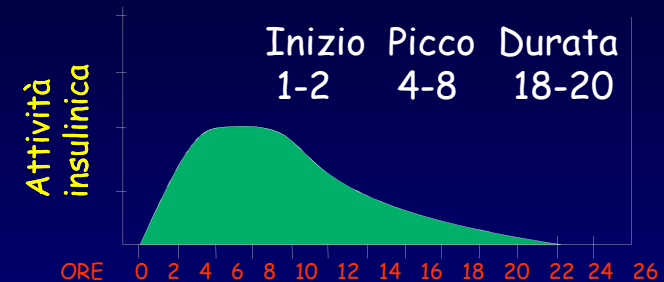


# Profilo d'azione teorico delle principali insuline biosintetiche umane

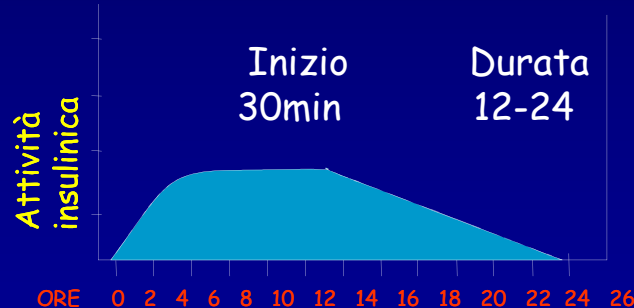
## REGOLARE



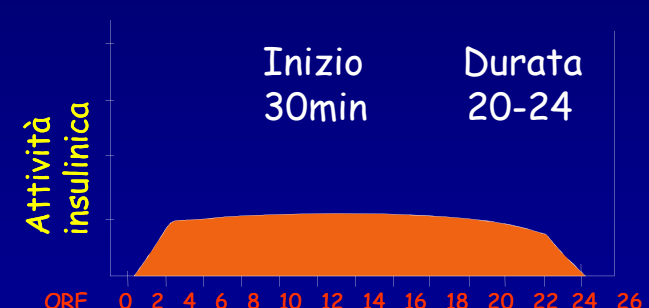
## ISOFANO



## LEVEMIR



## GLARGINE

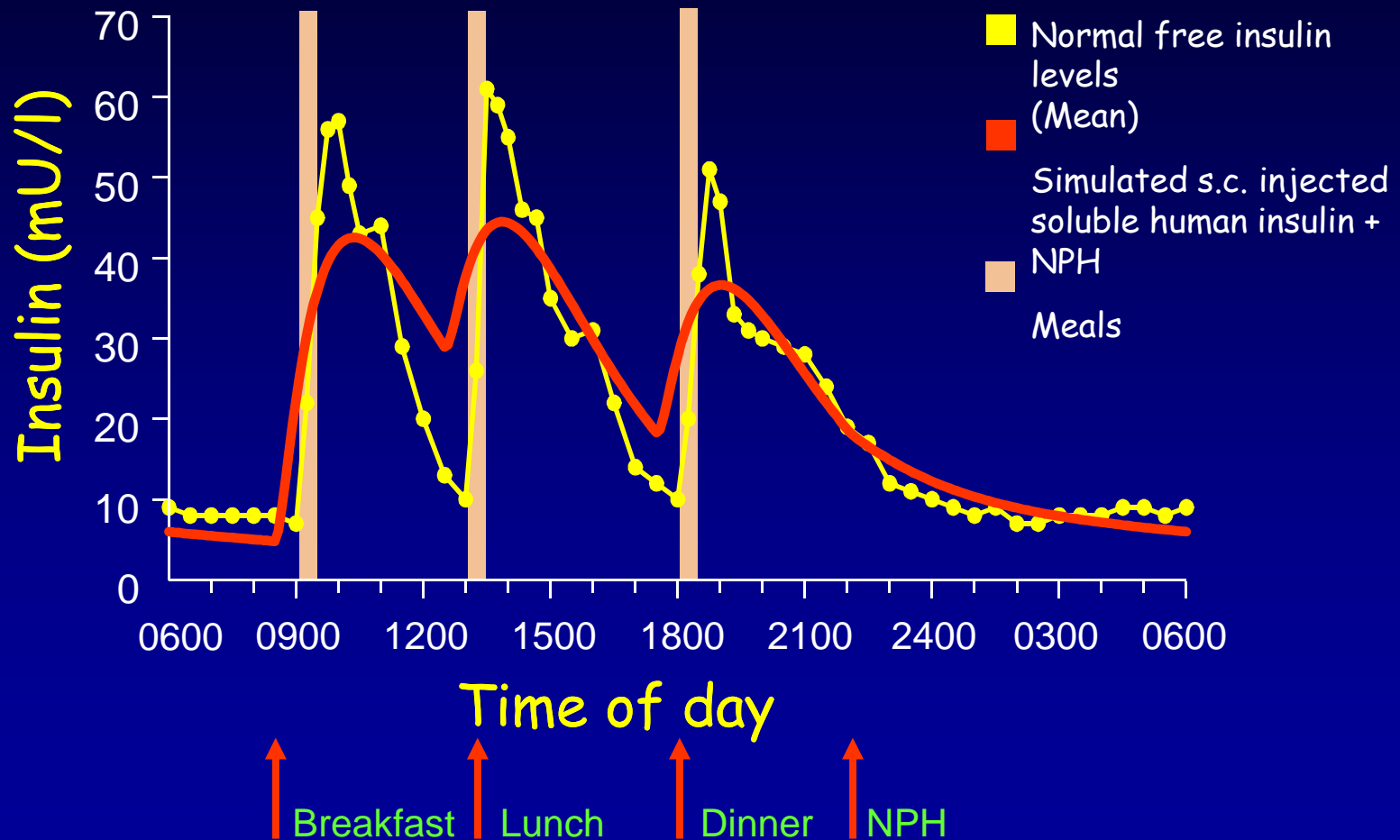


## LISPRO



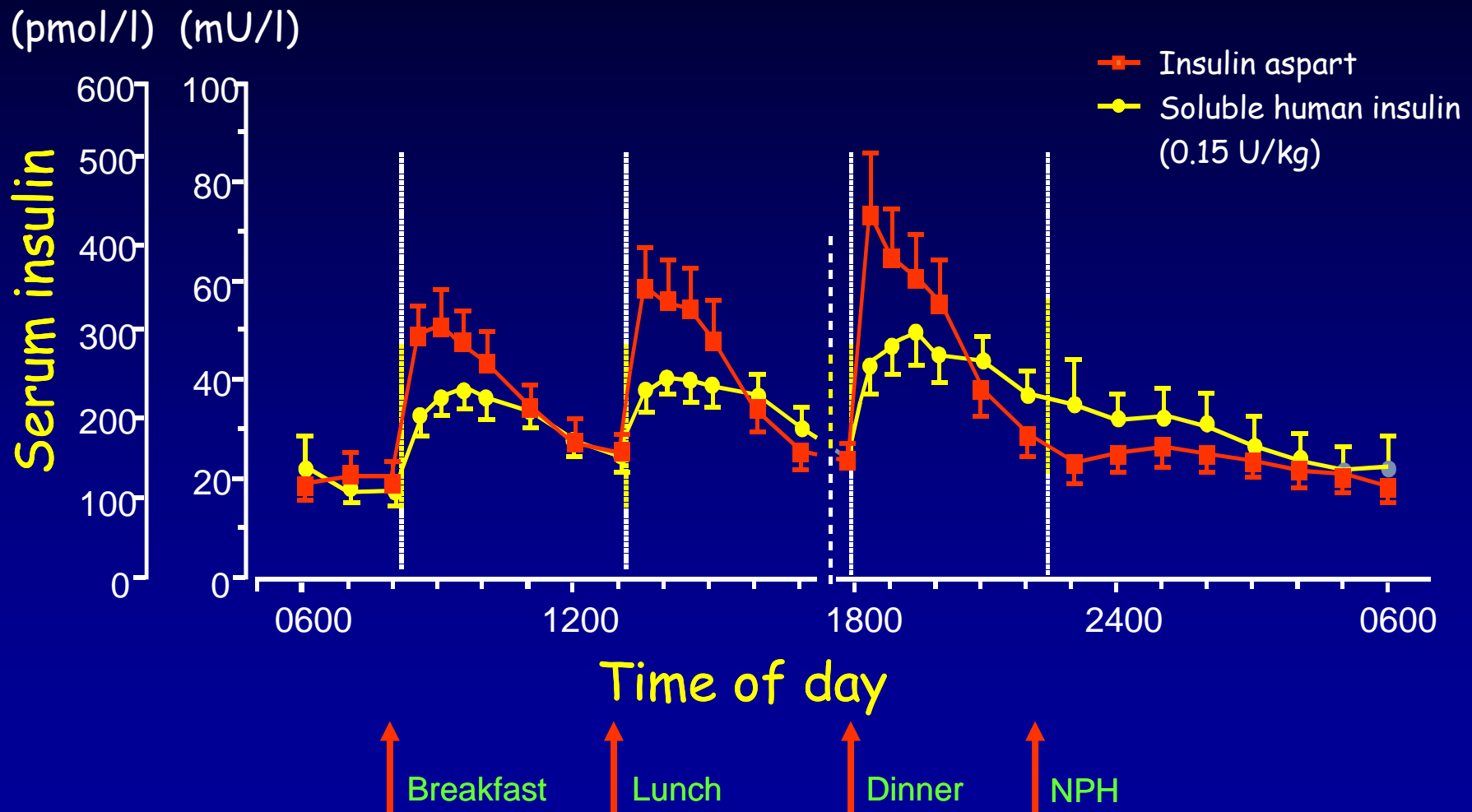
# Meal-related insulin therapy of today

## Simulated steady state in lean type 1 diabetic patients



Adapted from Polonsky et al. 1988

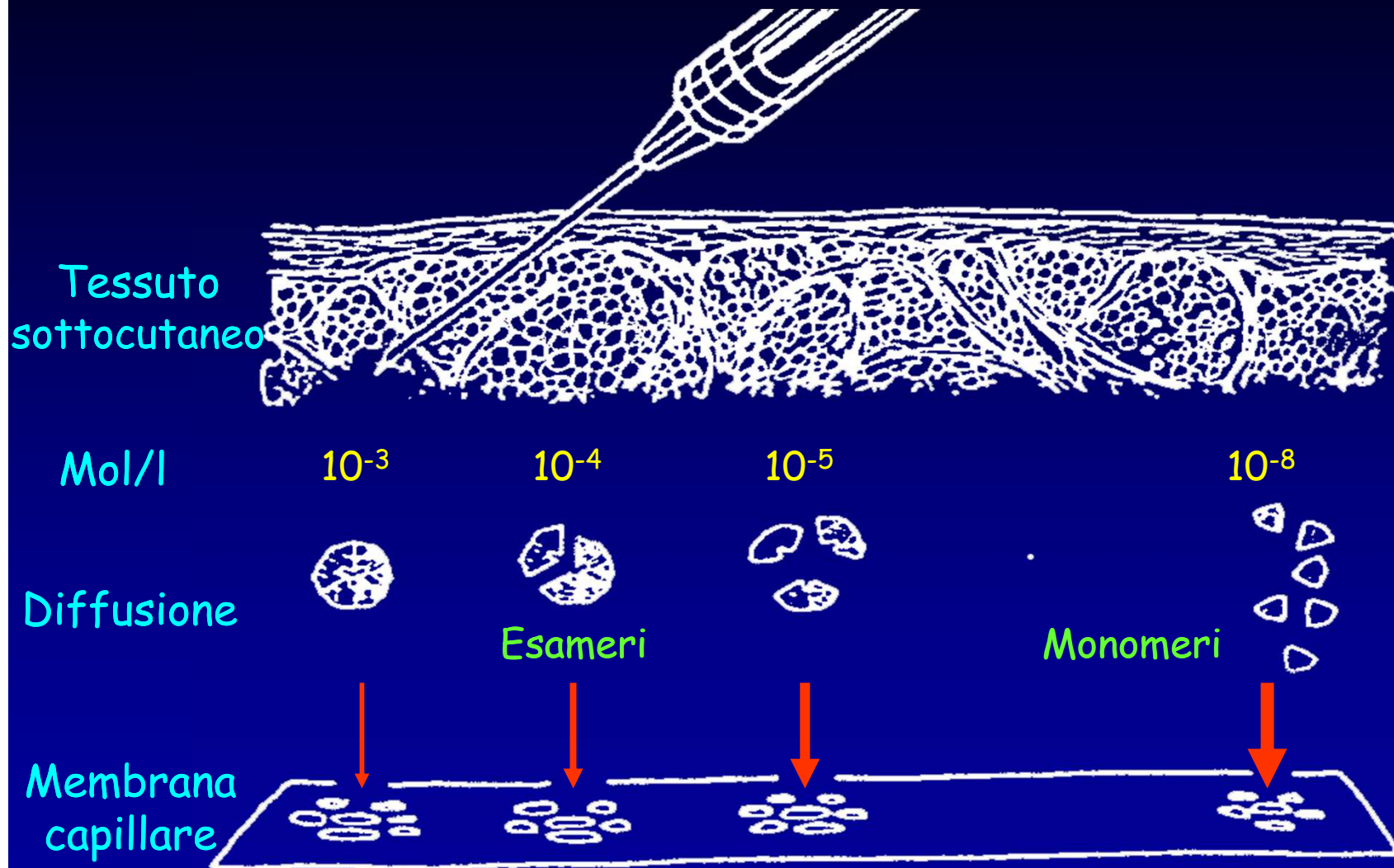
# Profili insulinemici giornalieri in diabetici tipo 1 in terapia con aspart o insulina solubile umana



Adapted from Home et al. 1998

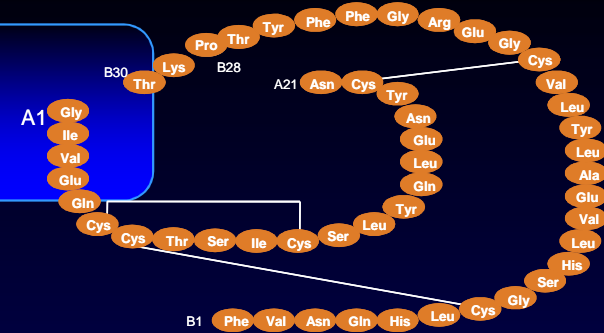


# Dissociazione dell'insulina dopo iniezione sottocutanea



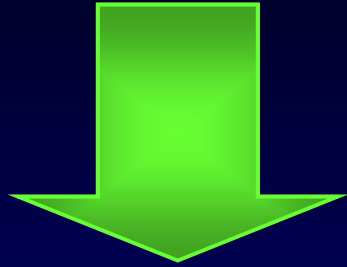
*Adapted from Brange et al. 1990*

# Tipi di insulina



	Inizio d'azione (ore)	Picco (ore)	Durata (ore)
Analoghi rapidi	0,15-0,35	1-3	3-5
Rapida	0,5-1	2-4	5-8
Intermedia	2-4	4-10	12-24
Analoghi intermedi	2-4	nessuno	24

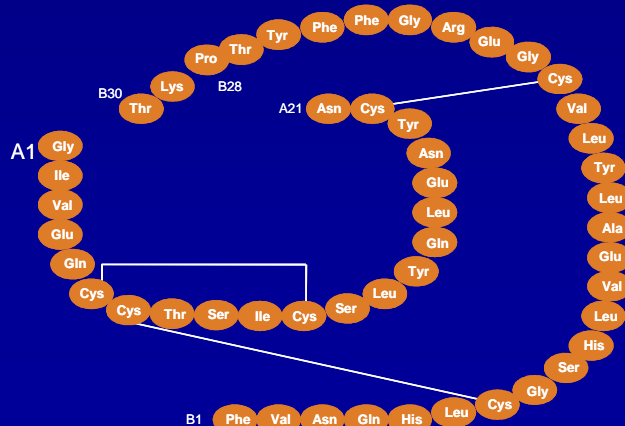
# Variazioni del fabbisogno insulinico



- Periodi di remissione
- Insufficienza renale
- Attività fisica
- Periodo post-partum



- Periodo di accrescimento
- Gravidanza
- Infezioni, stress, interventi chirurgici
- Inattività prolungata
- Sovrappeso
- Farmaci diabetogeni
- Anticorpi anti-insulina
- Diabete instabile



Nuove strategie  
terapeutiche

# Insulina polmonare

## EXUBERA Pfizer

Esistono  
2 confezioni  
in commercio:



1mg

corrisponde a  
3 unità di Insulina

3mg

corrisponde a  
9 unità di Insulina

### Caratteristiche farmacocinetiche

➤ Velocità di assorbimento  
5-10 minuti

➤ Durata di azione  
4-6 ore

Analogo super rapido: 3-4 ore  
Rapida tradizionale: 6-8 ore

## EXUBERA: caratteristiche farmacocinetiche

- ❖ La sua cinetica la rende ideale all'utilizzo prima dei pasti per il controllo della glicemia postprandiale

- ❖ Si può utilizzare in aggiunta ad un analogo intermedio (*Levemir*, *Glargine*) per il controllo della glicemia a digiuno



### Vantaggi

- Ampia superficie di assorbimento: 75-100 m<sup>2</sup> \*
- Il profilo farmacocinetico è riproducibile ed è costante nel tempo



### Svantaggi

- I controlli sulla funzionalità polmonare non hanno dimostrato effetti collaterali, tuttavia gli studi longitudinali non sono sufficienti per escludere problemi a distanza
- il suo utilizzo è controindicato nei fumatori e negli asmatici

\* Le particelle di Insulina sono di 1-5 micron

# Trapianto di pancreas

Il trapianto di pancreas-rene è la tecnica maggiormente eseguita fino a questo momento

La sopravvivenza è aumentata grazie alle terapie immunosoppressive: a 3 anni di distanza il funzionamento degli organi è pari al 90%

# Trapianto di beta-cellule

Le beta cellule vengono pretrattate con anticorpi anti-recettore dell'Interleuchina 2 nella fase di induzione, e successivamente con Sirolimus e Tacrolimus a basse dosi come trattamento cronico

- il trapianto di beta cellule viene eseguito per via transepatica, percutanea in anestesia locale
- il numero delle isole pancreatiche deve essere di 6000-10000 per Kg di peso del ricevente

# Minipancreas artificiale

E' ormai prossima l'uscita del primo prototipo di minipancreas artificiale

Alla tecnologia del microinfusore si unisce il monitoraggio continuo della glicemia con conseguente somministrazione di insulina

## Ultima generazione di microinfusori

Consentono di effettuare:

- monitoraggio continuo della glicemia
- somministrazione continua di insulina

Paradigm REAL Time



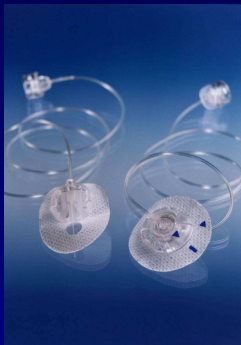
# Ieri...



# Le componenti del sistema



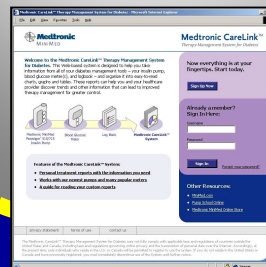
MiniMed Paradigm®  
522 e 722  
infusore  
e centro di controllo del sistema



Gamma personalizzata  
di set di infusione



Trasmittitore RF  
e sensore della glicemia



Software per la gestione della terapia e l'analisi dei dati glicemici



- Il sensore glicemico viene inserito nel tessuto sottocutaneo, tipicamente nella zona addominale, con l'aiuto di un insertore (SenSerter®).
- Il paziente indossa lo stesso sensore per un massimo di 72h durante le normali attività quotidiane (288 letture glicemiche nella giornata).
- Per mezzo del trasmettitore wireless collegato al sensore, il valore glicemico rilevato viene inviato ogni 5 minuti a **Paradigm REAL Time**.
- La calibrazione del sistema è idealmente da realizzarsi inserendo 4 glicemie lette da glucometro nell'arco della giornata.
- I dati immagazzinati in **Paradigm REAL Time** possono essere scaricati in un computer per successive analisi