

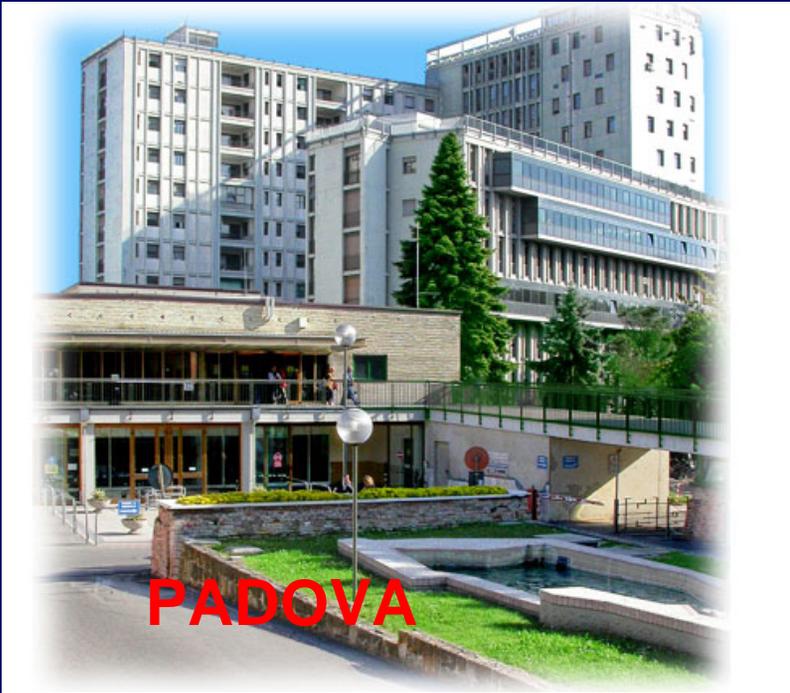
PREVENZIONE E CURA DEL DIABETE: A CHE PUNTO SIAMO CON LA RICERCA?



Roberto Trevisan
USC Diabetologia



Ospedali Riuniti di Bergamo



PADOVA



LONDON



MINNEAPOLIS



BERGAMO

Villa Camozzi - BERGAMO
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI –
Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare



Le due facce del diabete

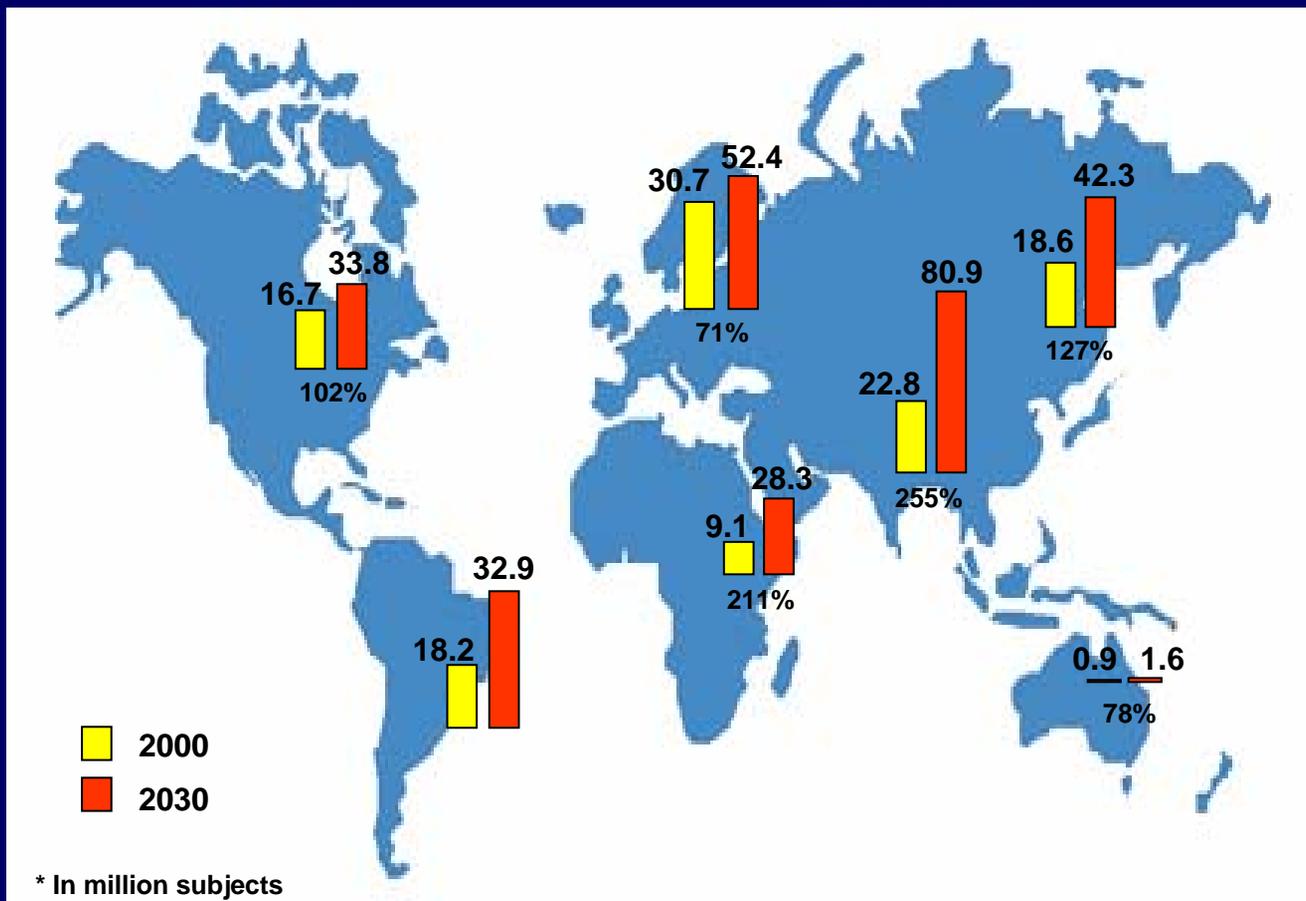


DIABETE DI TIPO 2



DIABETE DI TIPO 1

THE GLOBAL BURDEN OF DIABETES (2000-2030)



	World	Developed	Developing
2000	154 m	55 m	99 m
2030	370 m	84 m	286 m

**BLOOD PRESSURE AND CHOLESTEROL LEVELS IN AN ITALIAN
OUTPATIENT COHORT OF TYPE 2 DIABETIC PATIENTS:
COMPARISON WITH THE GENERAL POPULATION. AR Dodesini et
al, NMCD 2006**

Prevalenza di alterata glicemia a digiuno
nella popolazione adulta della provincia di Bergamo

1235 soggetti
età 40-79 aa

129 diabetici
10.4%

135 IFG
10.9%

971 NGT
78.7%

LE CONSEGUENZE DEL DIABETE NON CURATO

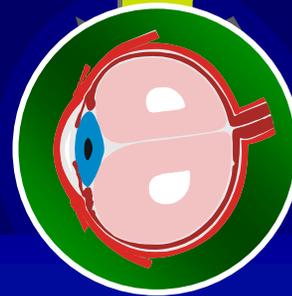
Diabete



**AUMENTO
DI 2-4
VOLTE IL
RISCHIO DI
INFARTO O
ICTUS**



**LA CAUSA
PRINCIPALE
DI DIALISI**



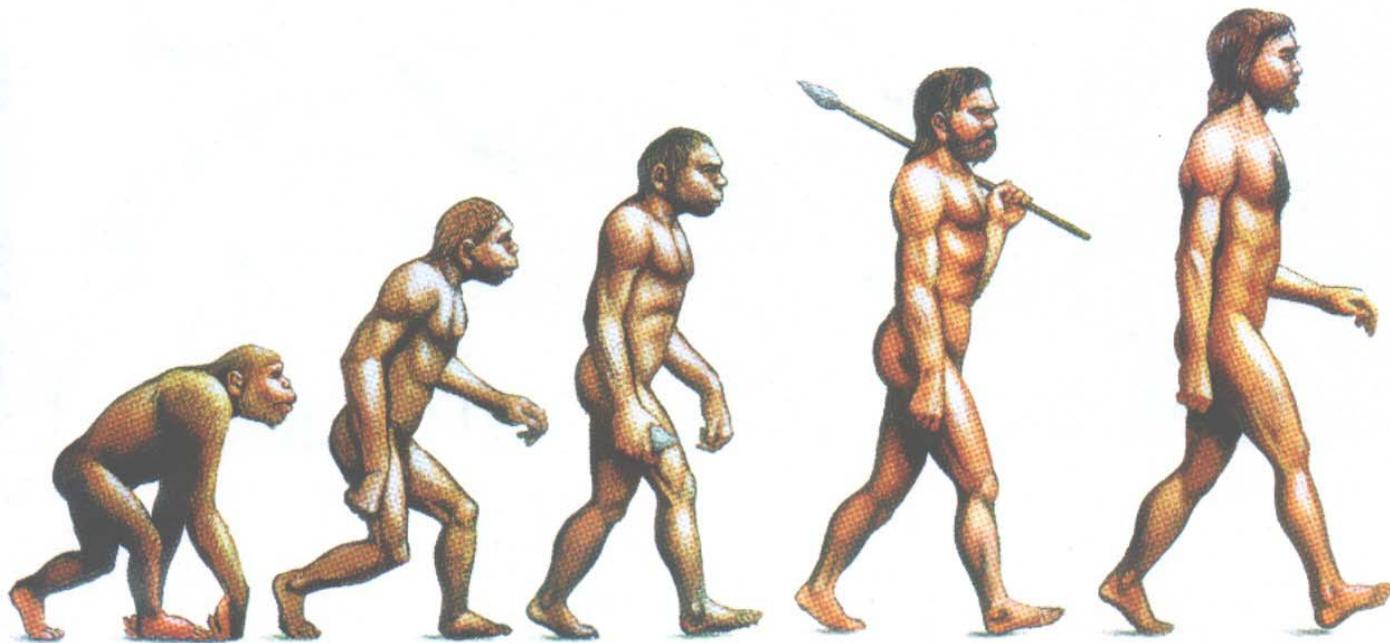
**LA CAUSA
PRINCIPALE
DI CECITA'**

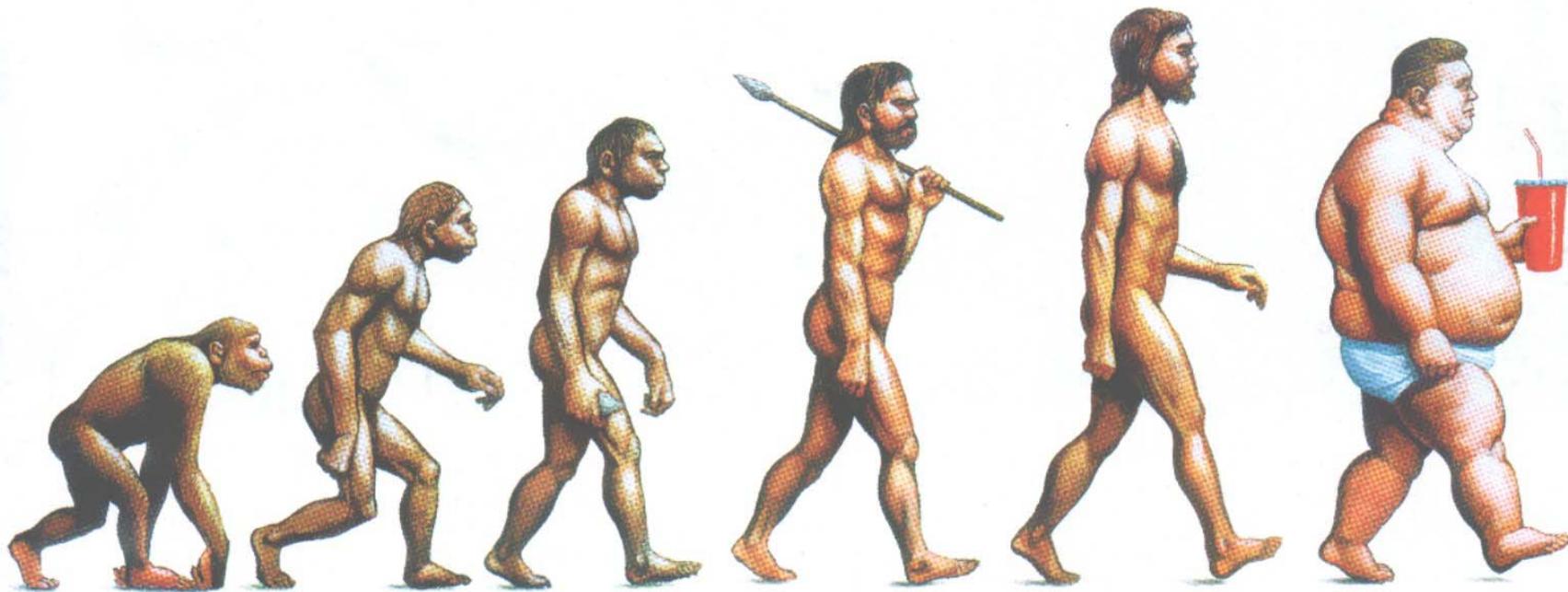


**LA CAUSA
PRINCIPALE
DI
AMPUTAZIONE**

LE CAUSE DELL'AUMENTO DEL DIABETE DI TIPO 2

- **OBESITA'**
- **ECCESSO DI GRASSI ANIMALI
NELLA DIETA**
- **RIDOTTO ESERCIZIO FISICO**
- **INVECCHIAMENTO DELLA
POPOLAZIONE**

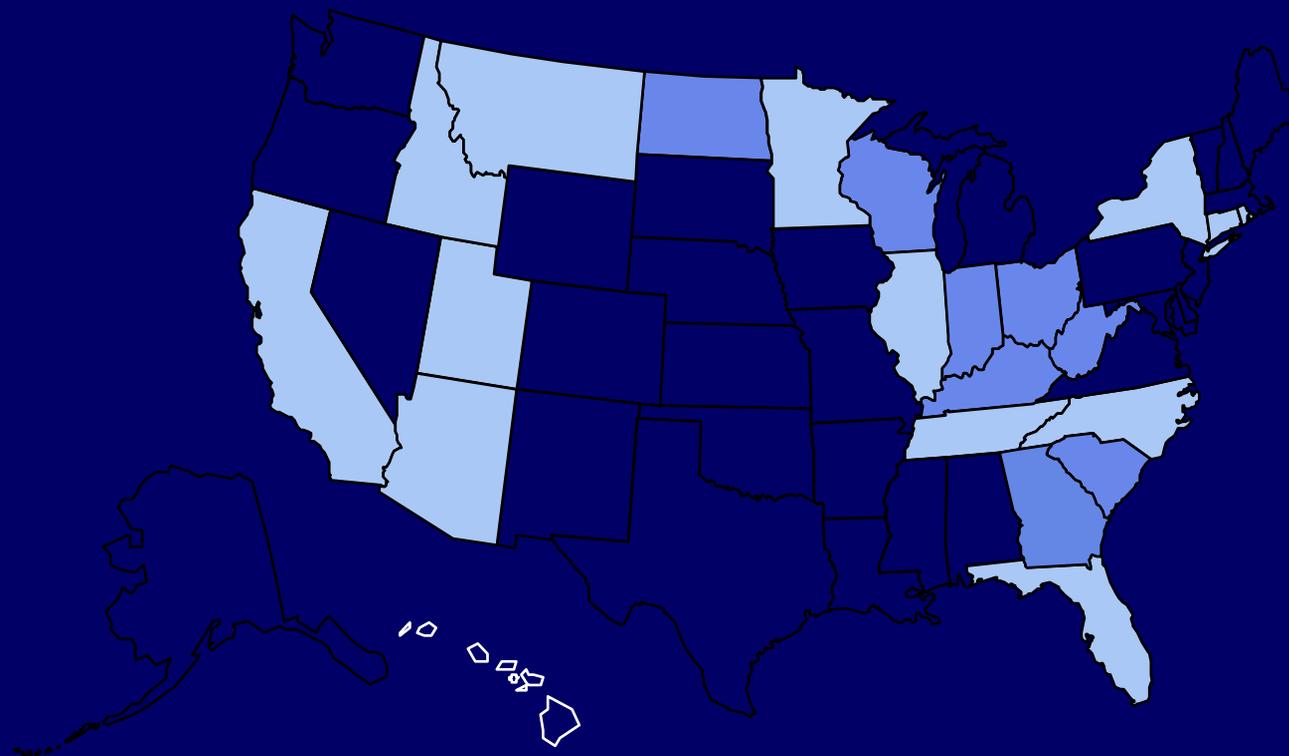




Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1985

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



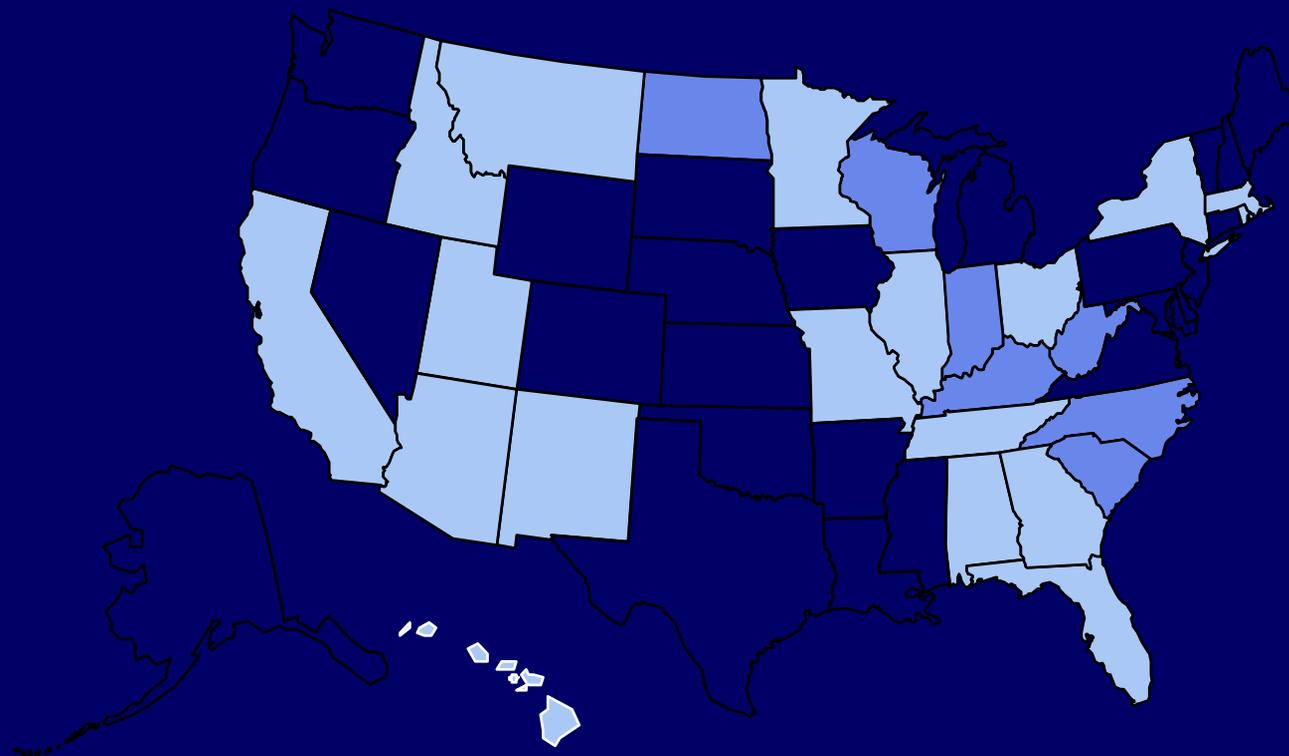
No Data <10% 10%-14%

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1986

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



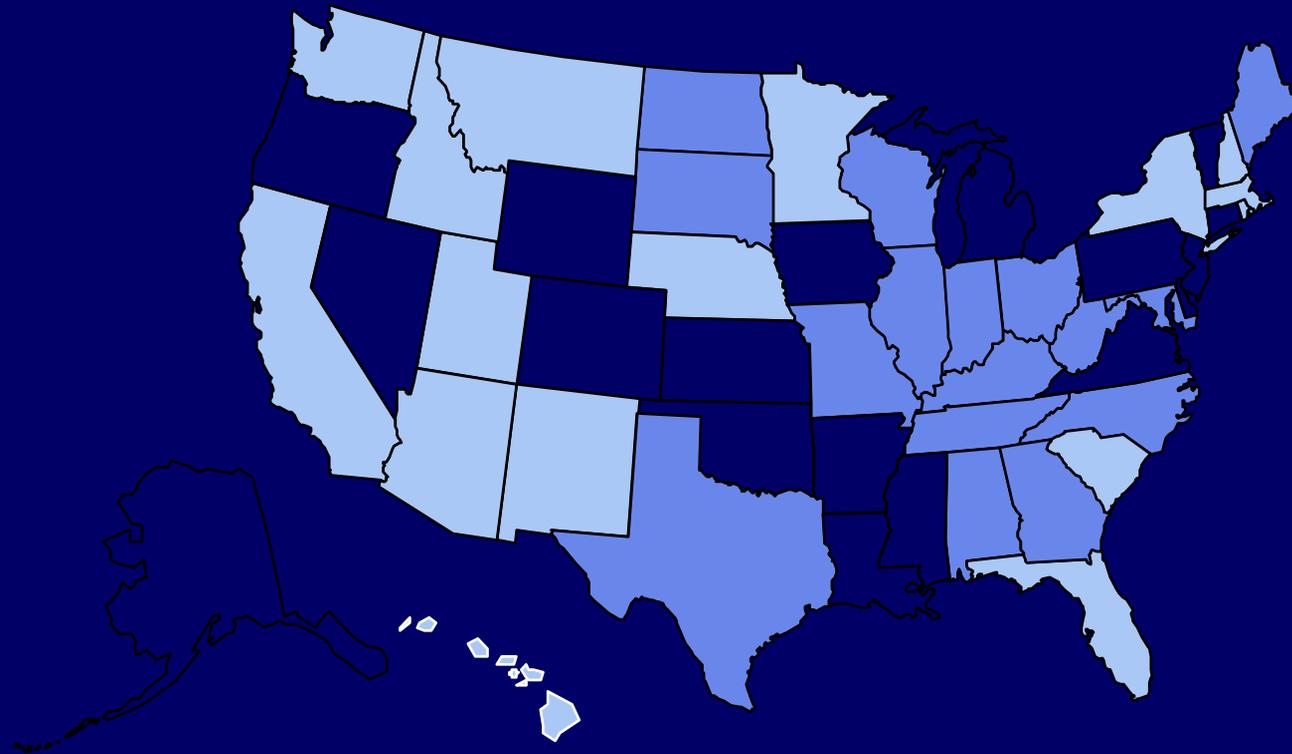
No Data <10% 10%-14%

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1987

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



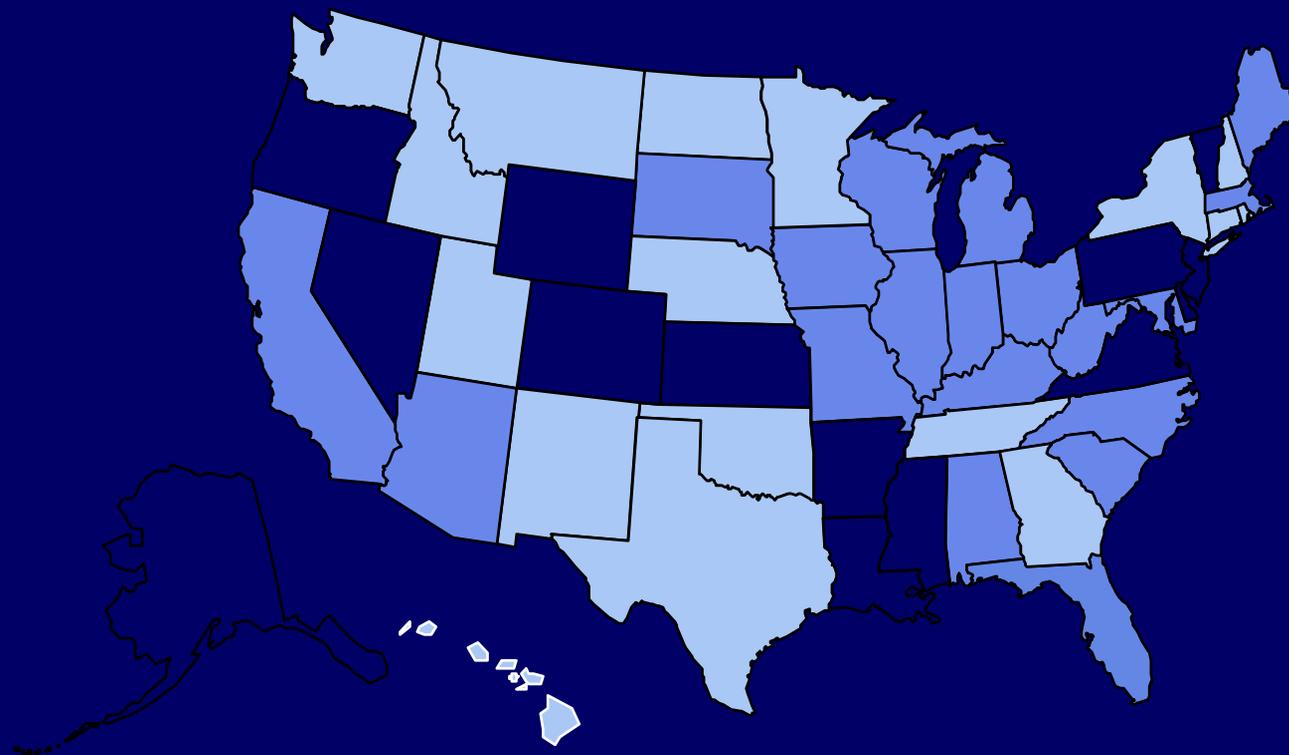
□ No Data □ <10% □ 10%-14%

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1988

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



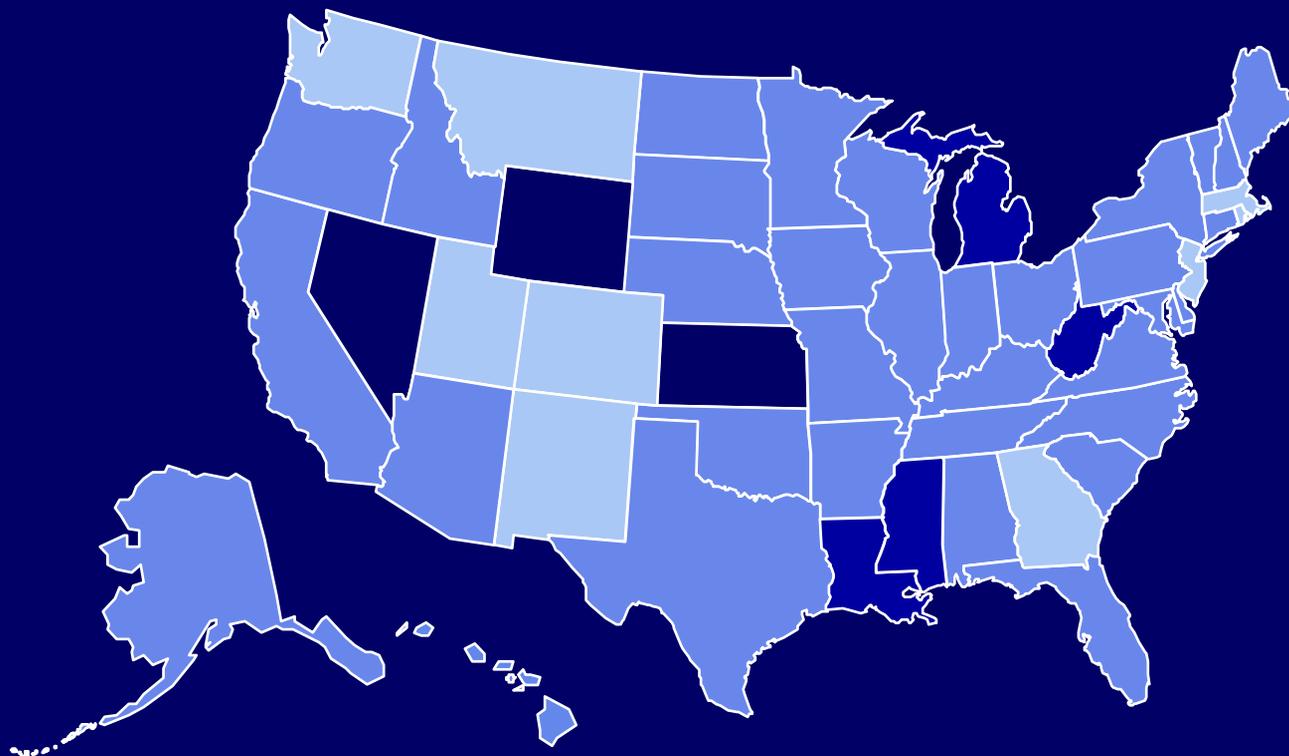
No Data <10% 10%-14%

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1991

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



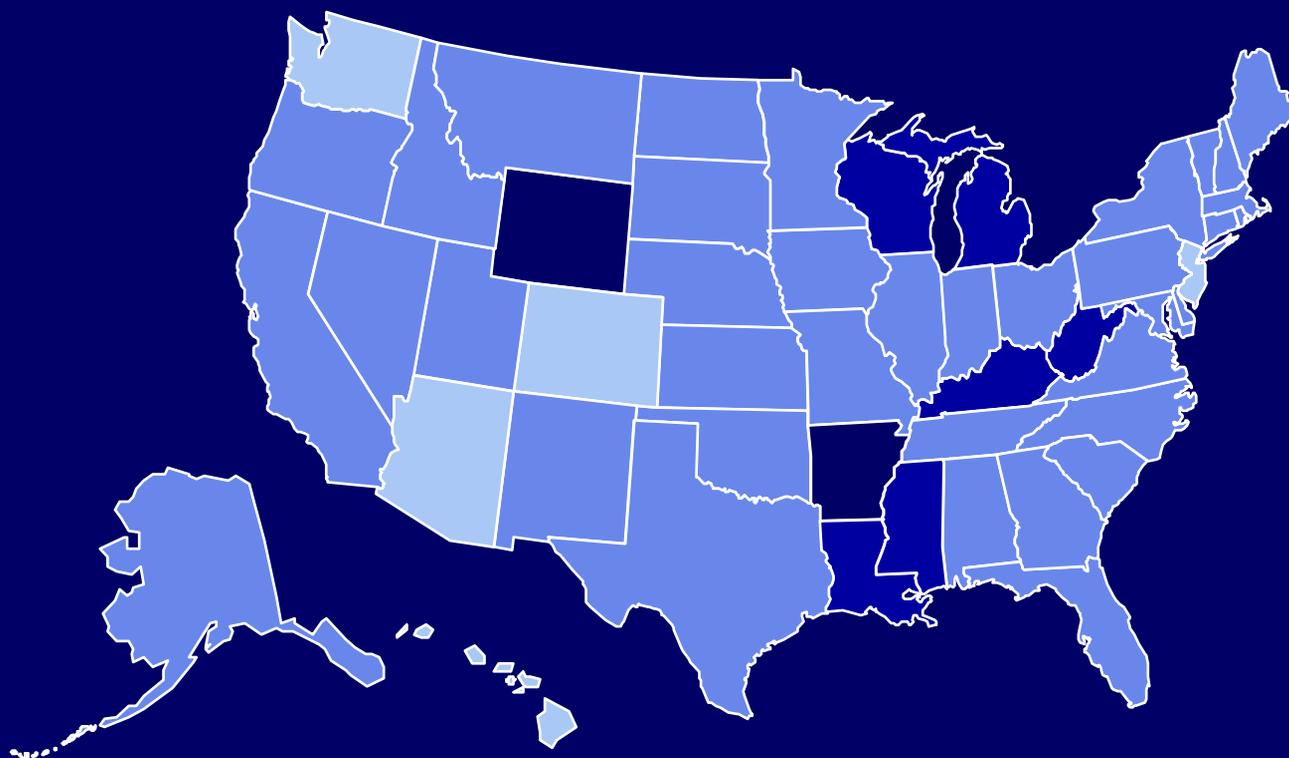
Legend:
 No Data
 <10%
 10%-14%
 15%-19%

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1992

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



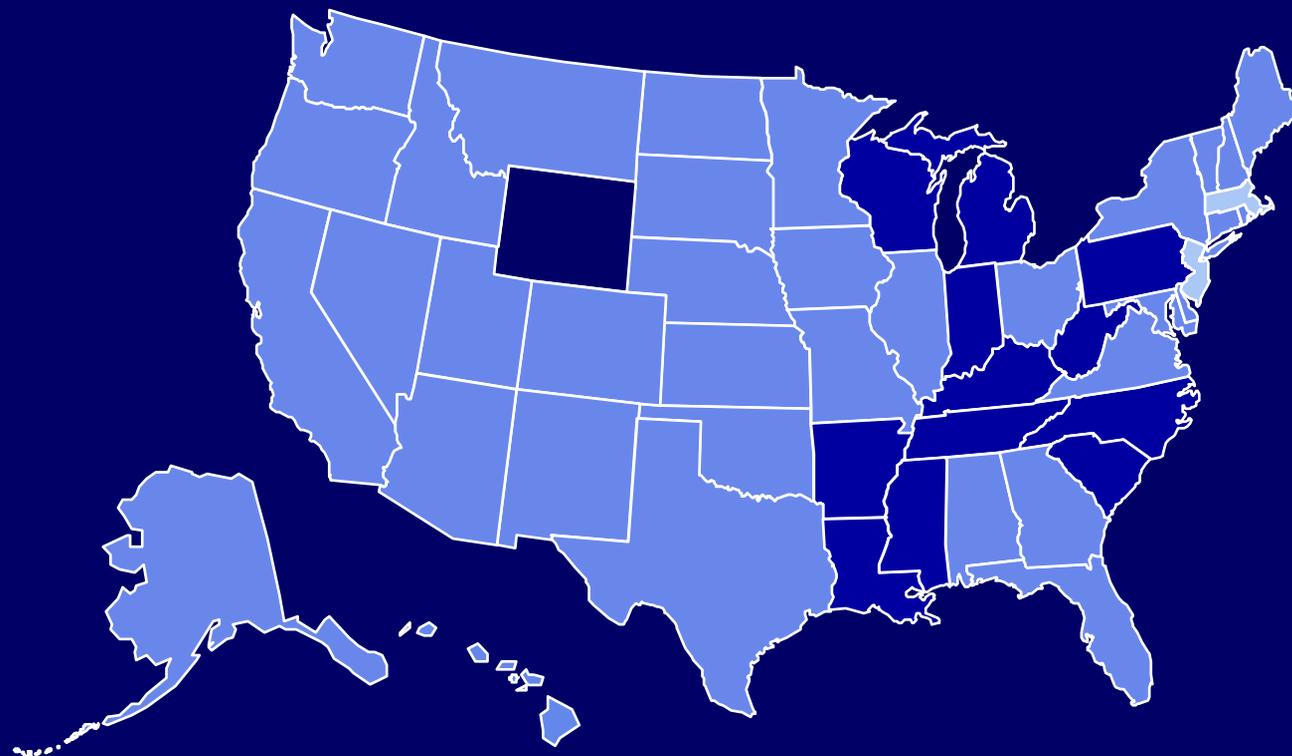
Legend:
 [White Box] No Data
 [Light Blue Box] <10%
 [Medium Blue Box] 10%-14%
 [Dark Blue Box] 15%-19%

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1993

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



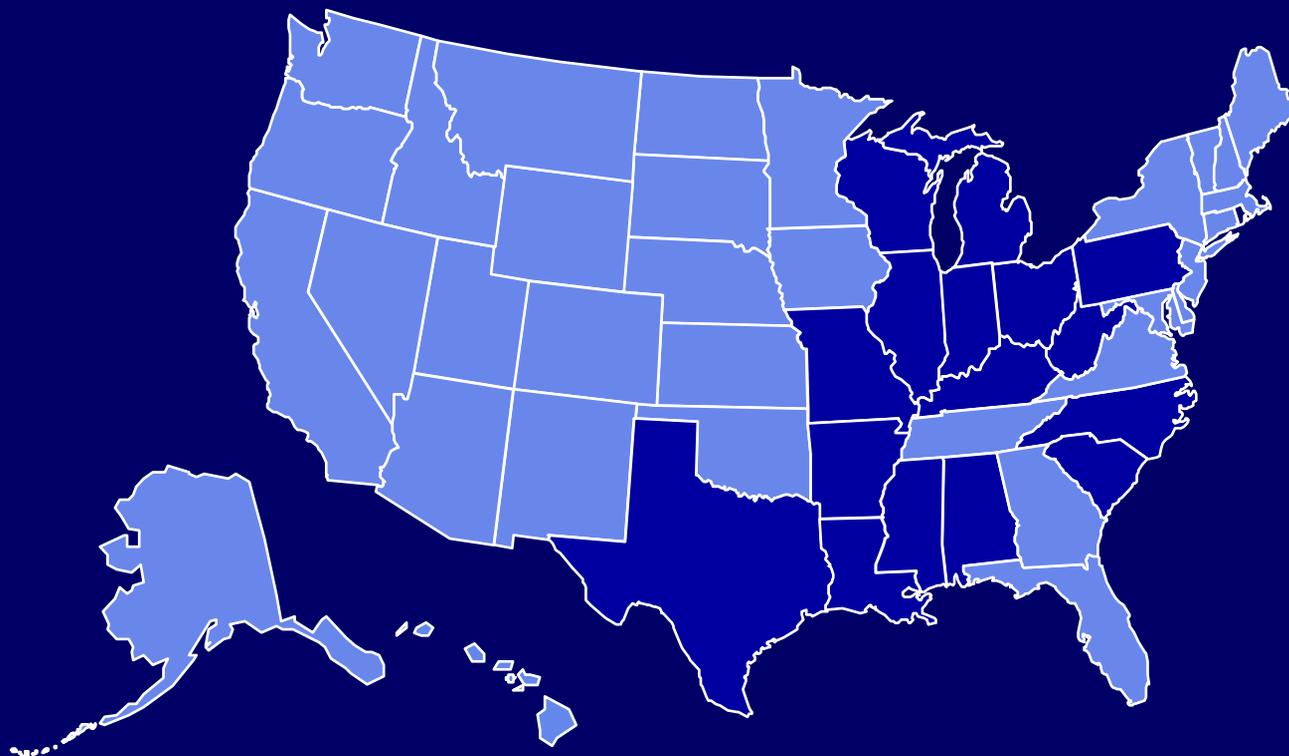
Legend: No Data <10% 10%-14% 15%-19%

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1994

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



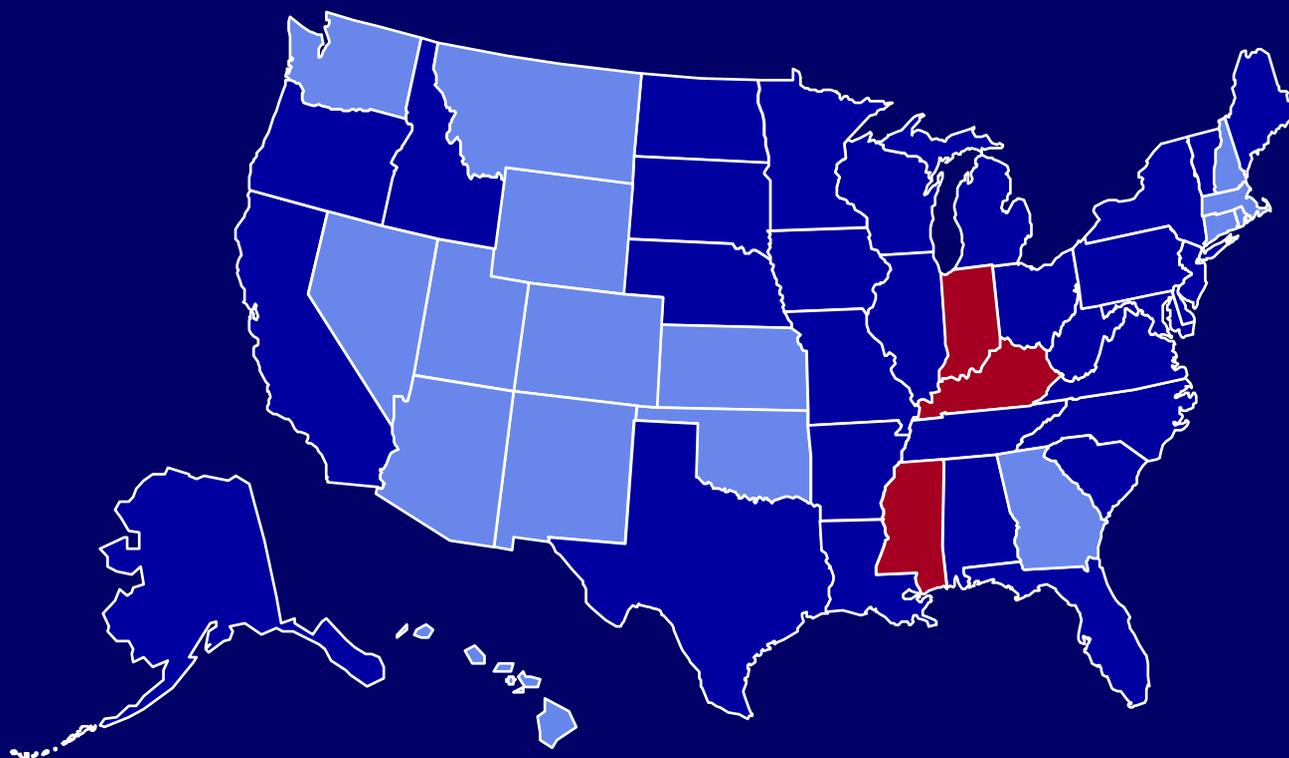
Legend: No Data <10% 10%-14% 15%-19%

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1997

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



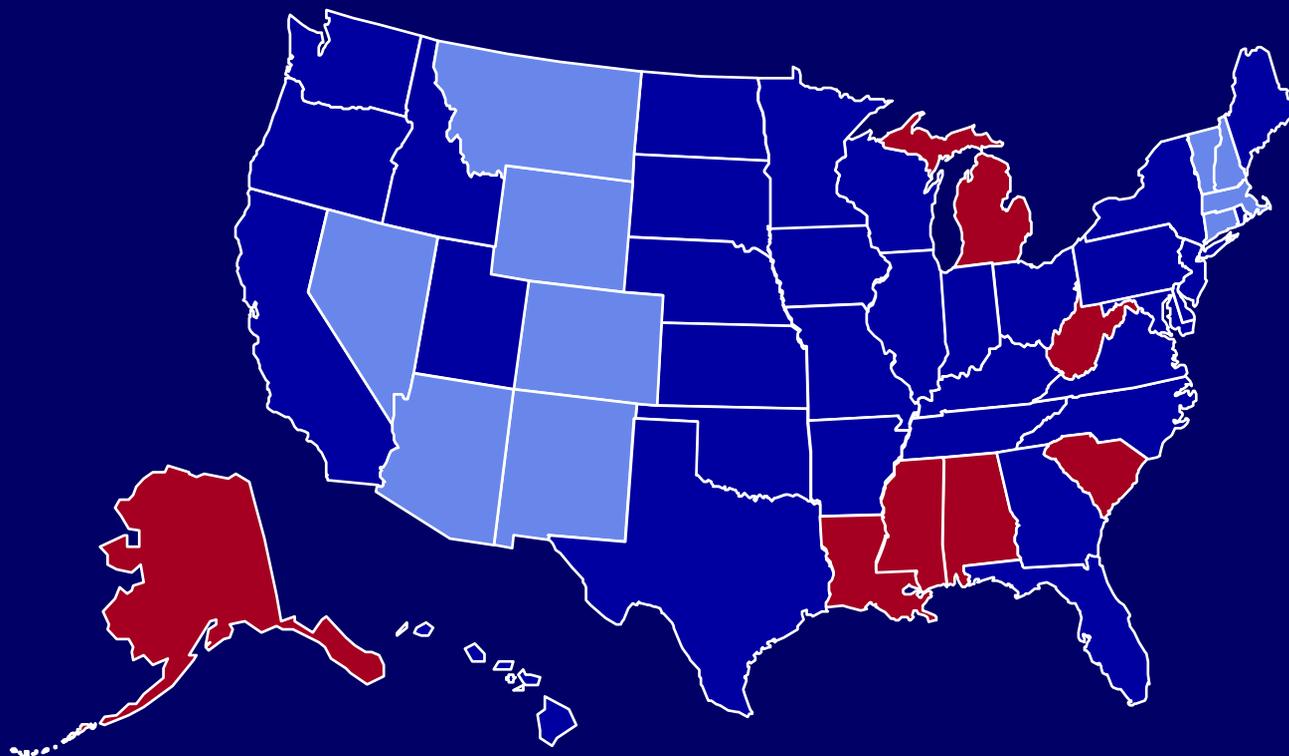
Legend:
□ No Data □ <10% □ 10%-14% □ 15%-19% □ $\geq 20\%$

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 1998

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



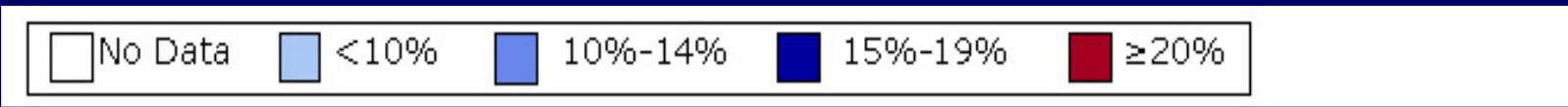
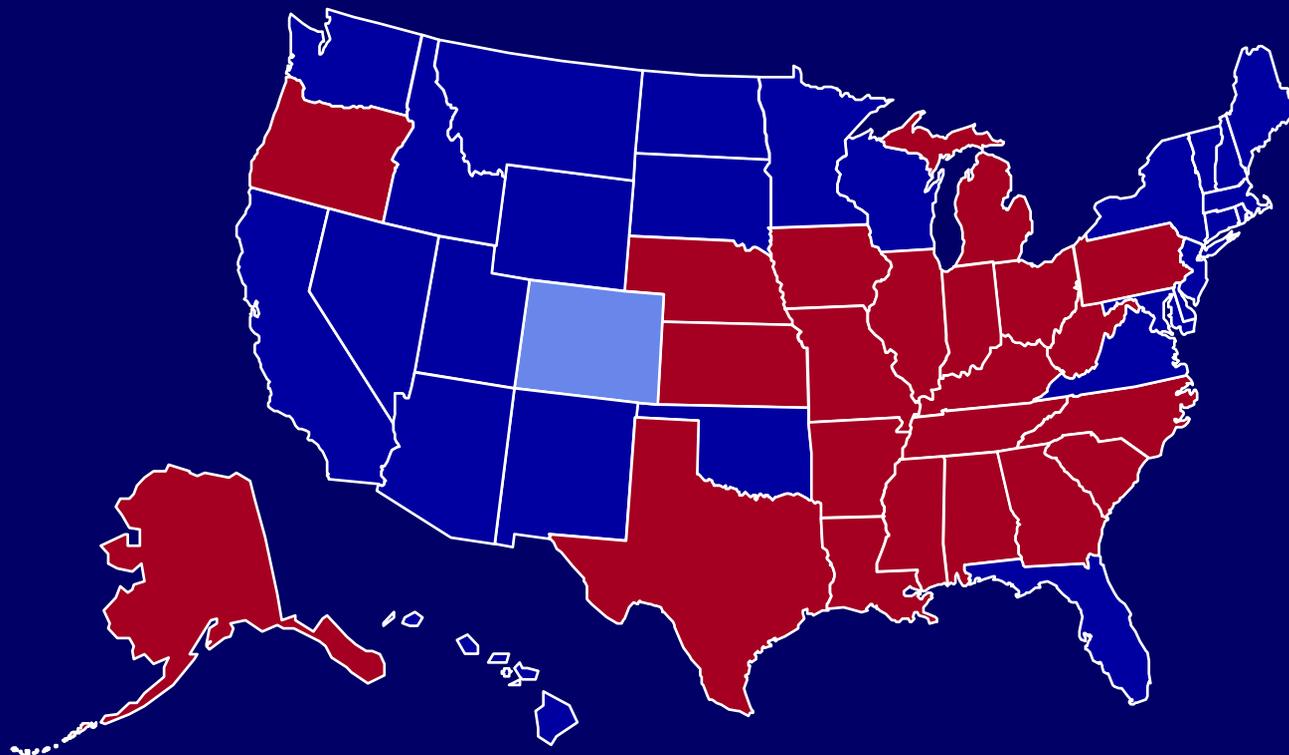
Legend:
 No Data
 <10%
 10%-14%
 15%-19%
 $\geq 20\%$

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 2000

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)

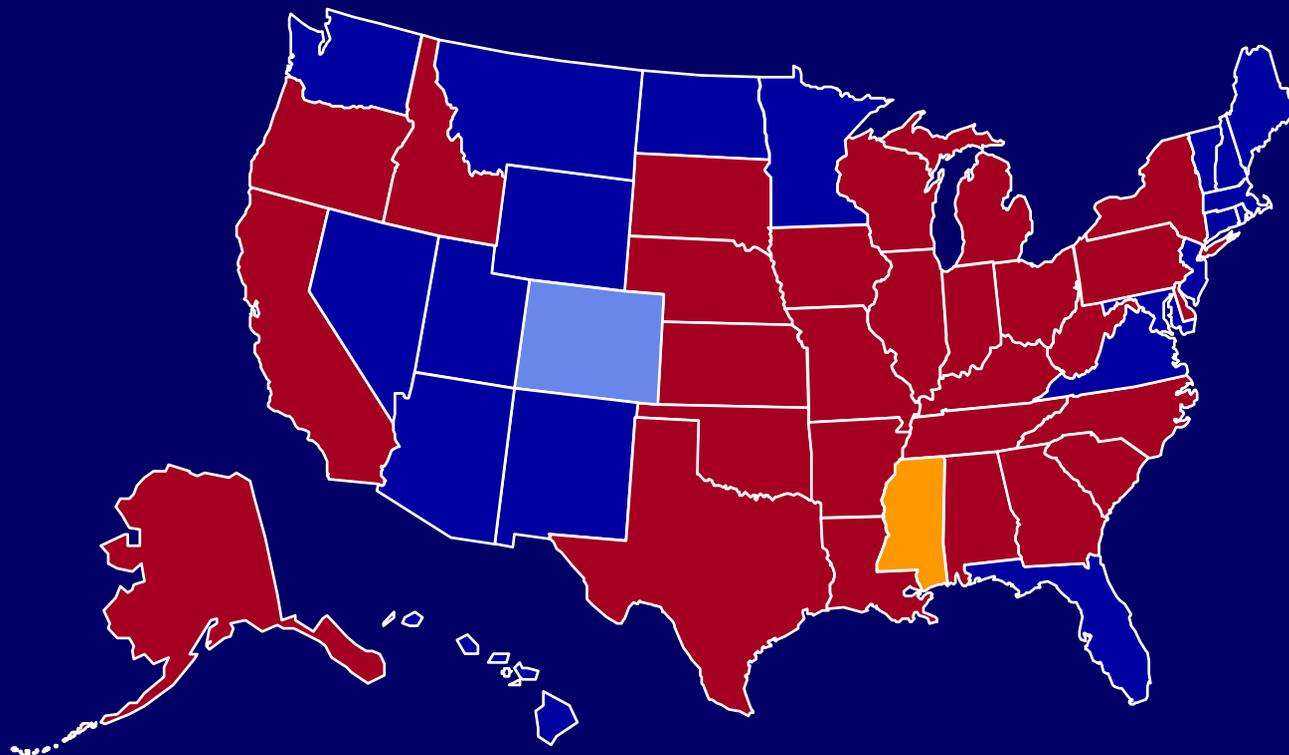


Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRESS 2001

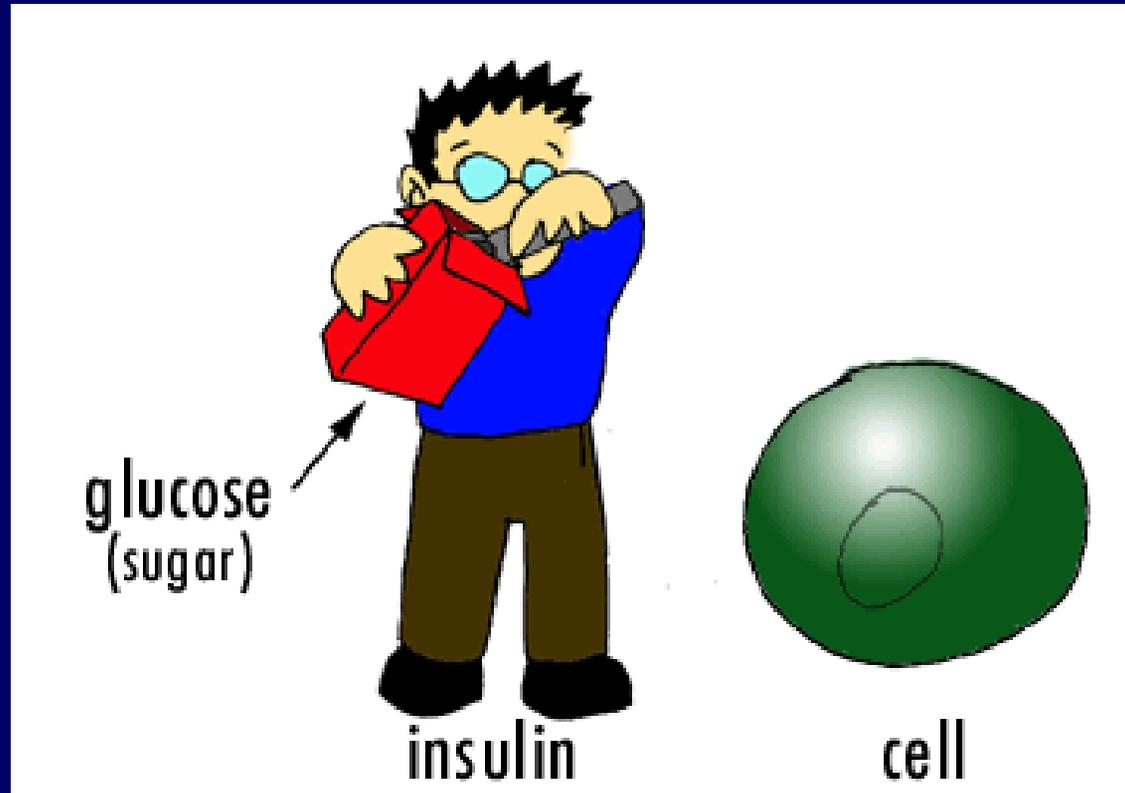
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5'4" woman)



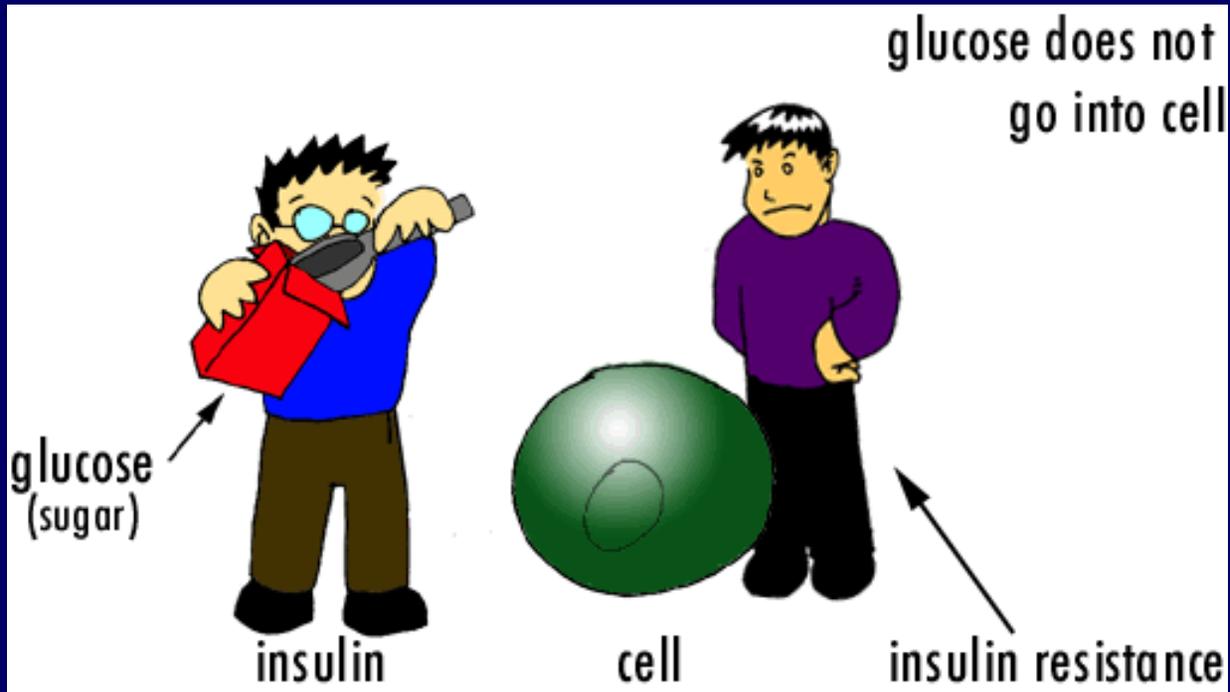
Legend: No Data, <10%, 10%-14%, 15%-19%, 20%-24%, $\geq 25\%$

Source: Mokdad A H, et al. *J Am Med Assoc* 1999;282:16, 2001;286:10.

L'insulina fa entrare il glucosio (lo zucchero nel sangue) nelle cellule



IL DIABETE DI TIPO 2 E' UNA CONDIZIONE DI INSULINO-RESISTENZA



Type-2 Diabetes - A Question of Balance -

Non-Diabetic State

PERIPHERAL INSULIN
RESISTANCE

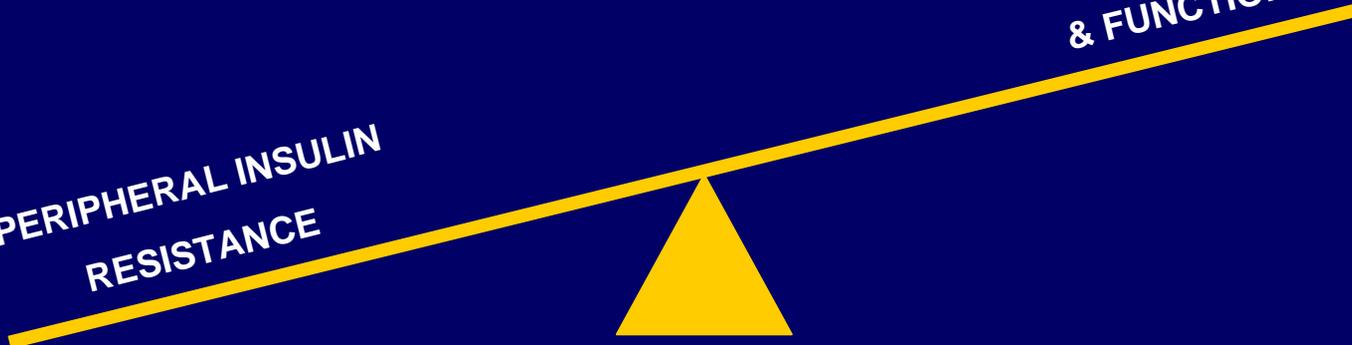
β -CELL MASS
& FUNCTION

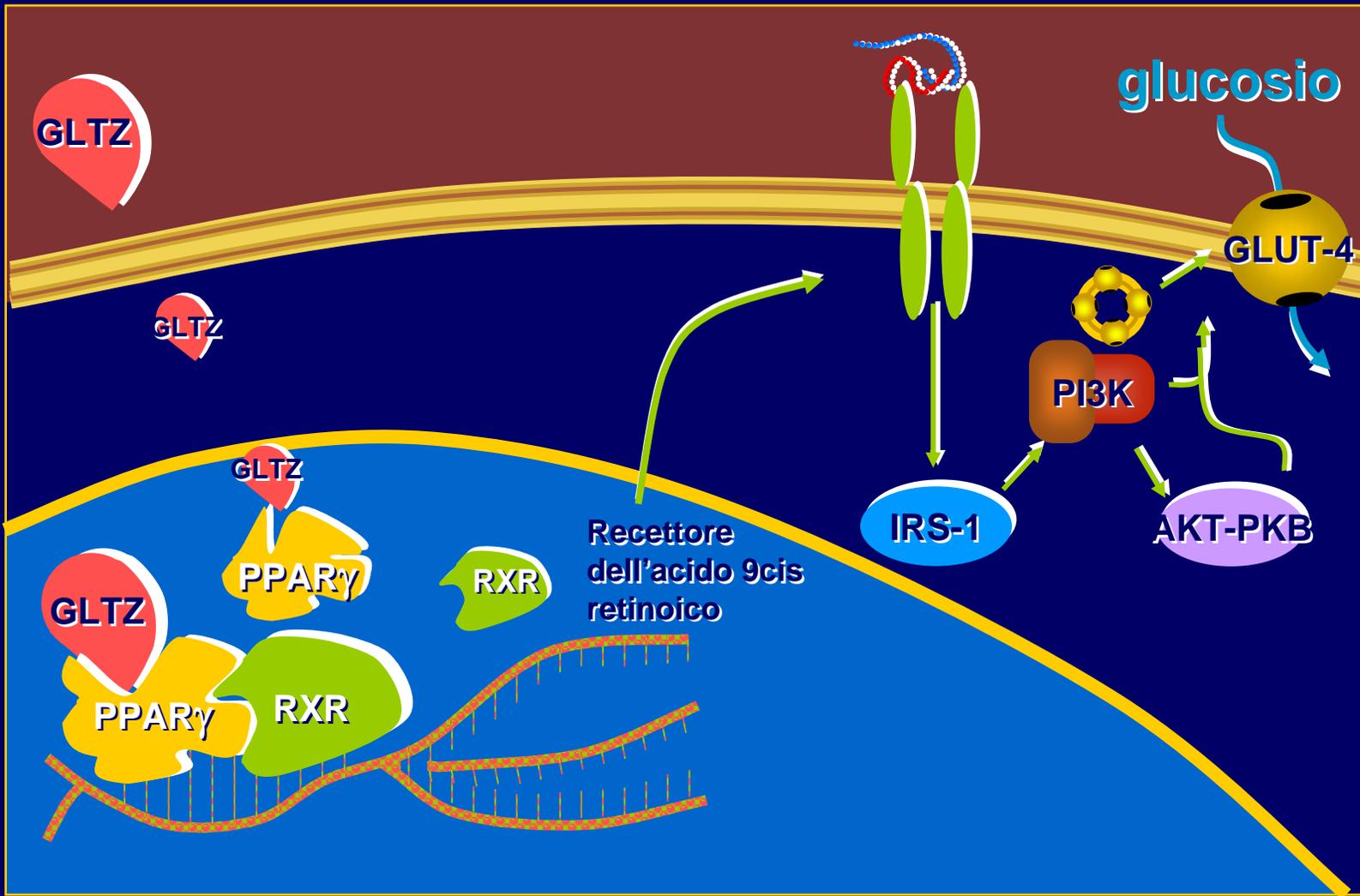


Diabetic State

PERIPHERAL INSULIN
RESISTANCE

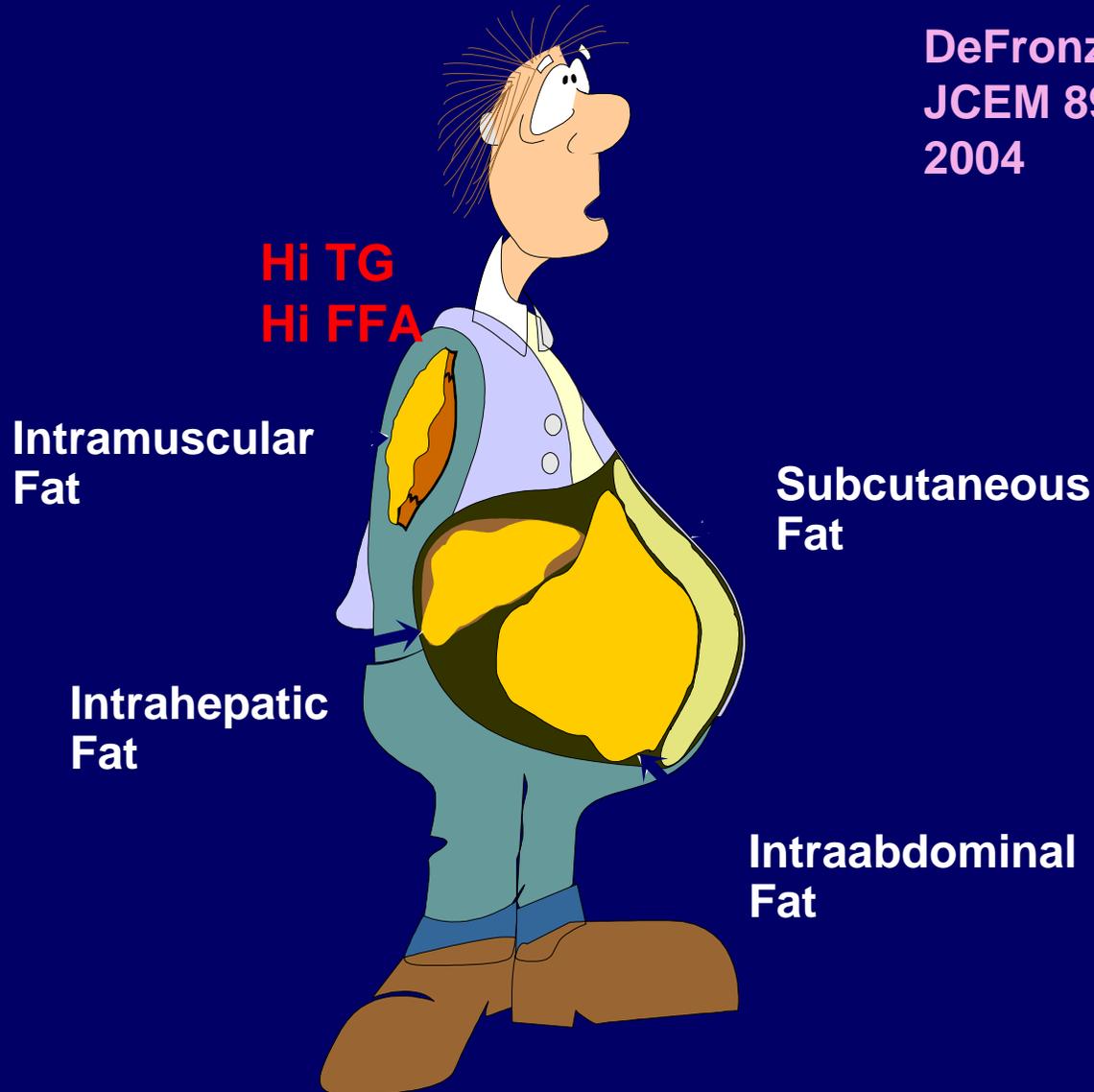
β -CELL MASS
& FUNCTION





Fat Topography In Type 2 Diabetic Subjects

DeFronzo RA
JCEM 89:463-478,
2004

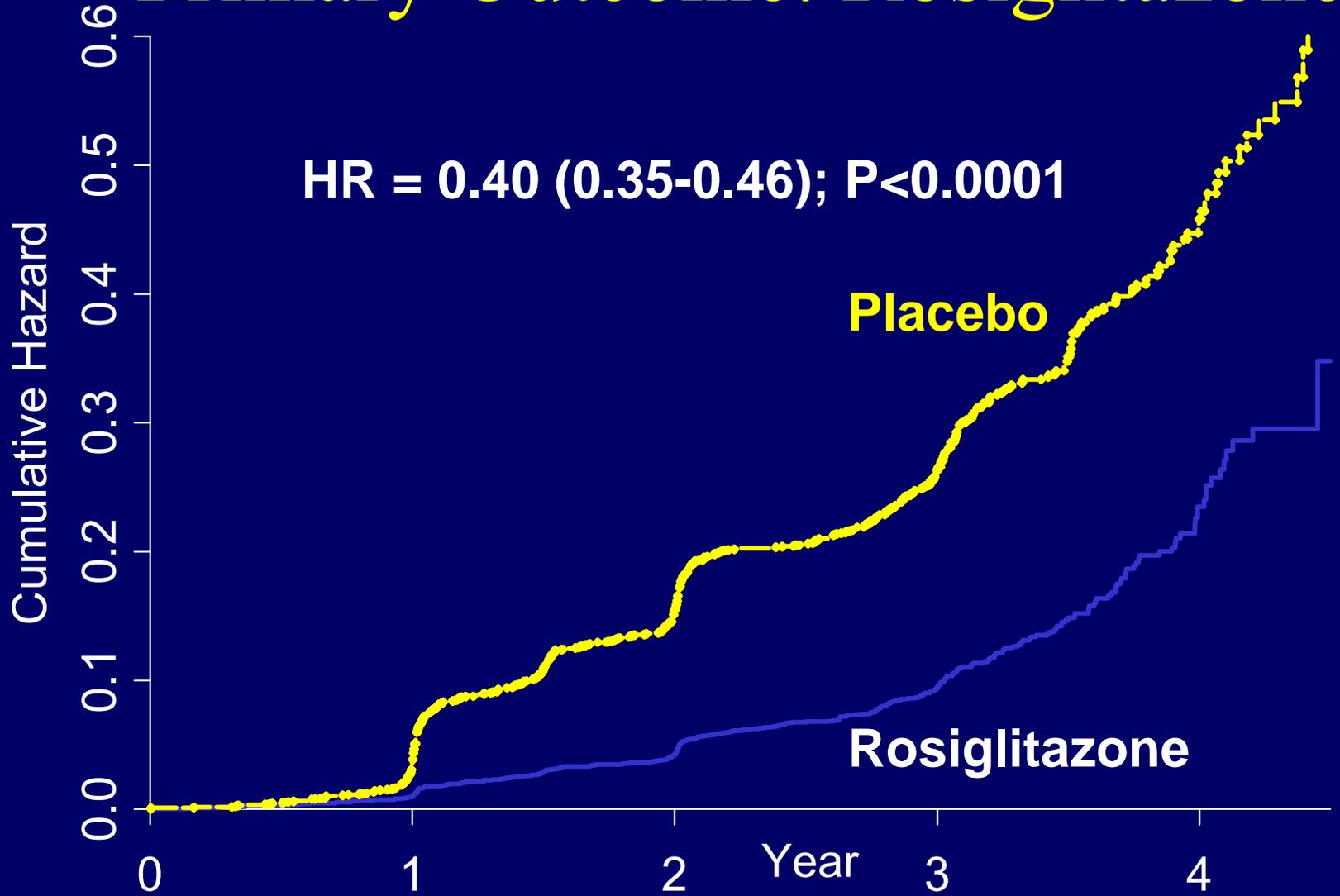


DREAM

- Diabetes **RE**duction **A**ssessment with ramipril and rosiglitazone **M**edication

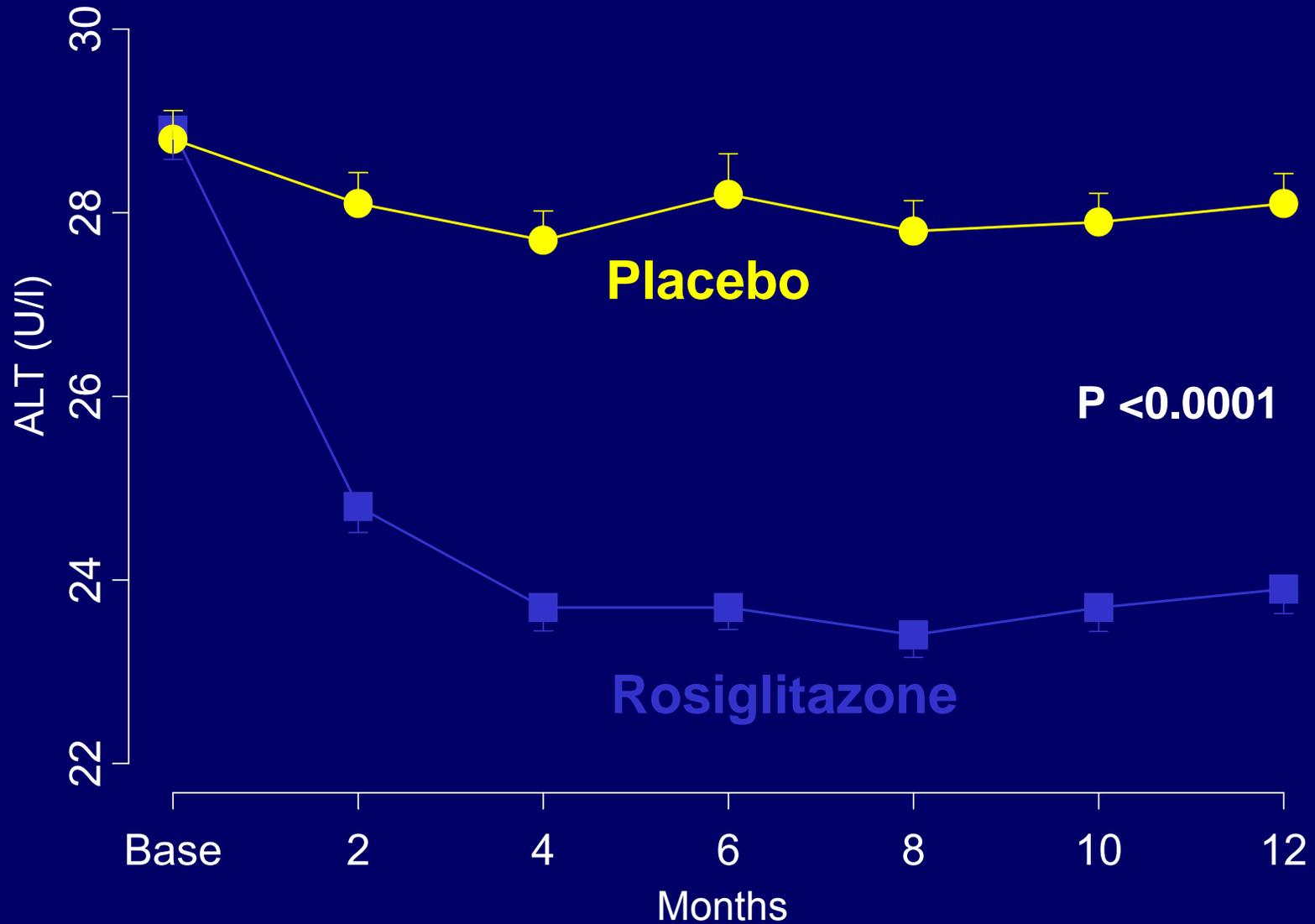
Primary Outcome: Rosiglitazone

HR = 0.40 (0.35-0.46); P<0.0001

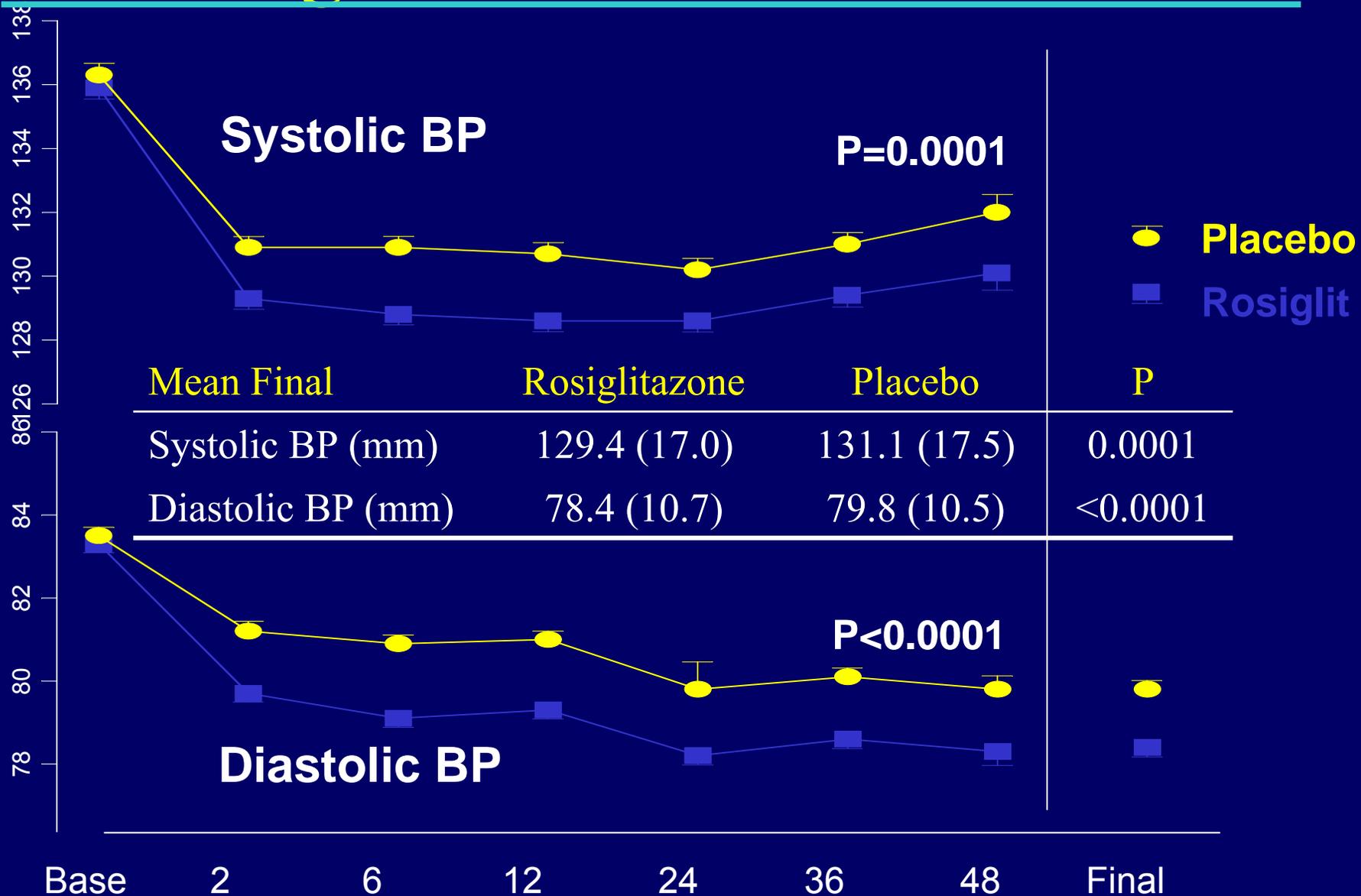


Placebo	2634	2470	2150	1148	177
Rosiglita	2635	2538	2414	1310	217

Rosiglitazone's Effect on ALT



Rosiglitazone's Effect on BP



ANALOGHI DEL GLP – 1

EXENATIDE

Derivato dal veleno del Gila Monster

Sc 2 volte al giorno

Migliora la glicata

Preserva la beta-cellula



LIRAGLUTIDE

GLP – 1 modificato

Sc 1 volta al dì

Migliora la glicata

Preserva la beta-cellula

C-16 fatty acid
(palmitoyl)

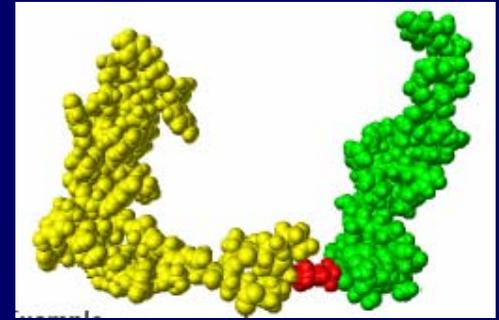


DPP-IV inhibitors (“liptins”)

- Sitagliptin
- Vidagliptin
- Saxagliptin

- Vantaggio: possono essere assunti per os.
Inibiscono la degradazione del GLP –1
- Non causano ipoglicemie
- Non aumentano il peso

AMILINA



- Proteina secreta dalla beta –cellula
- Rallenta lo svuotamento gastrico
- Diminuisce la produzione epatica di glucosio
- PRAMLINTIDE
- Analogo sintetico iniettabile
- Può essere usata sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2
- Riduce il fabbisogno di insulina
- Migliora soprattutto la glicemia dopo i pasti

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

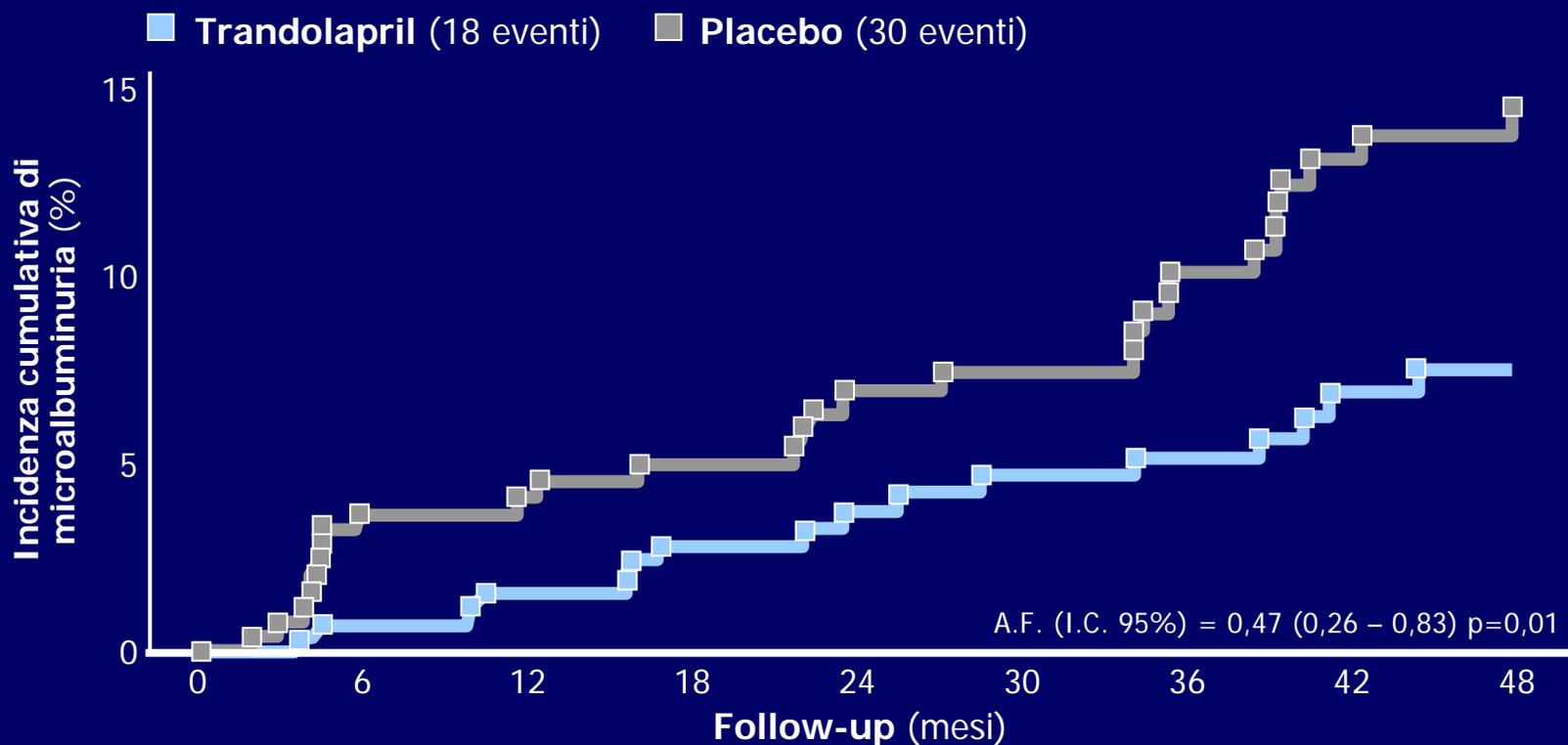
NOVEMBER 4, 2004

VOL. 351 NO. 19

Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes

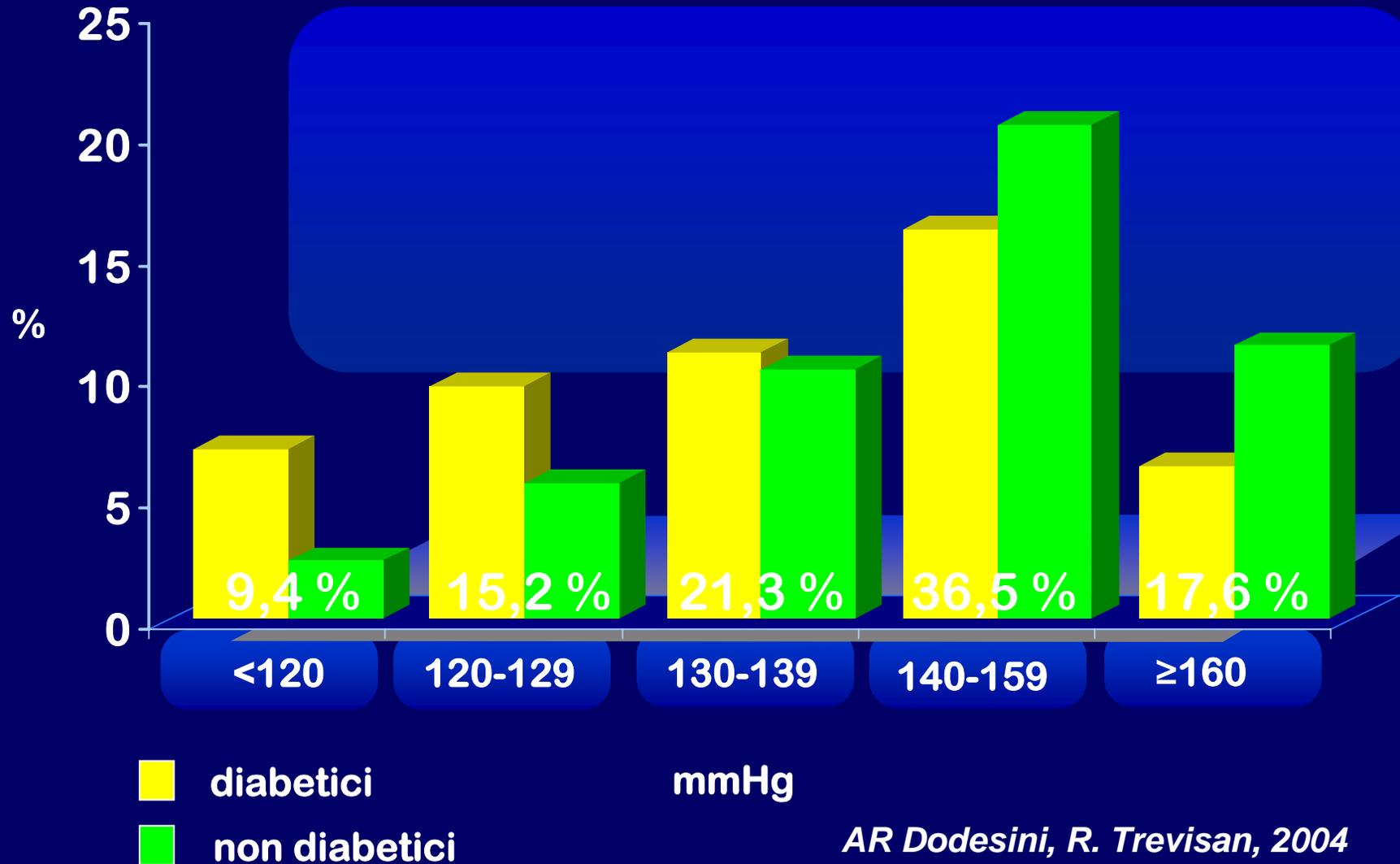
Piero Ruggenenti, M.D., Anna Fassi, M.D., Anelja Parvanova Ilieva, M.D., Simona Bruno, M.D.,
Ilian Petrov Iliev, M.D., Varusca Brusegan, M.D., Nadia Rubis, R.N., Giulia Gherardi, R.N.,
Federica Arnoldi, R.N., Maria Ganeva, Stat.Sci.D., Bogdan Ene-Iordache, Eng.D.,
Flavio Gaspari, Ph.D., Annalisa Perna, Stat.Sci.D., Antonio Bossi, M.D.,
Roberto Trevisan, M.D., Alessandro R. Dodesini, M.D., and Giuseppe Remuzzi, M.D.,
for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators

Lo studio BENEDICT: l'ACE-I previene la microalbuminuria nel diabete di tipo 2

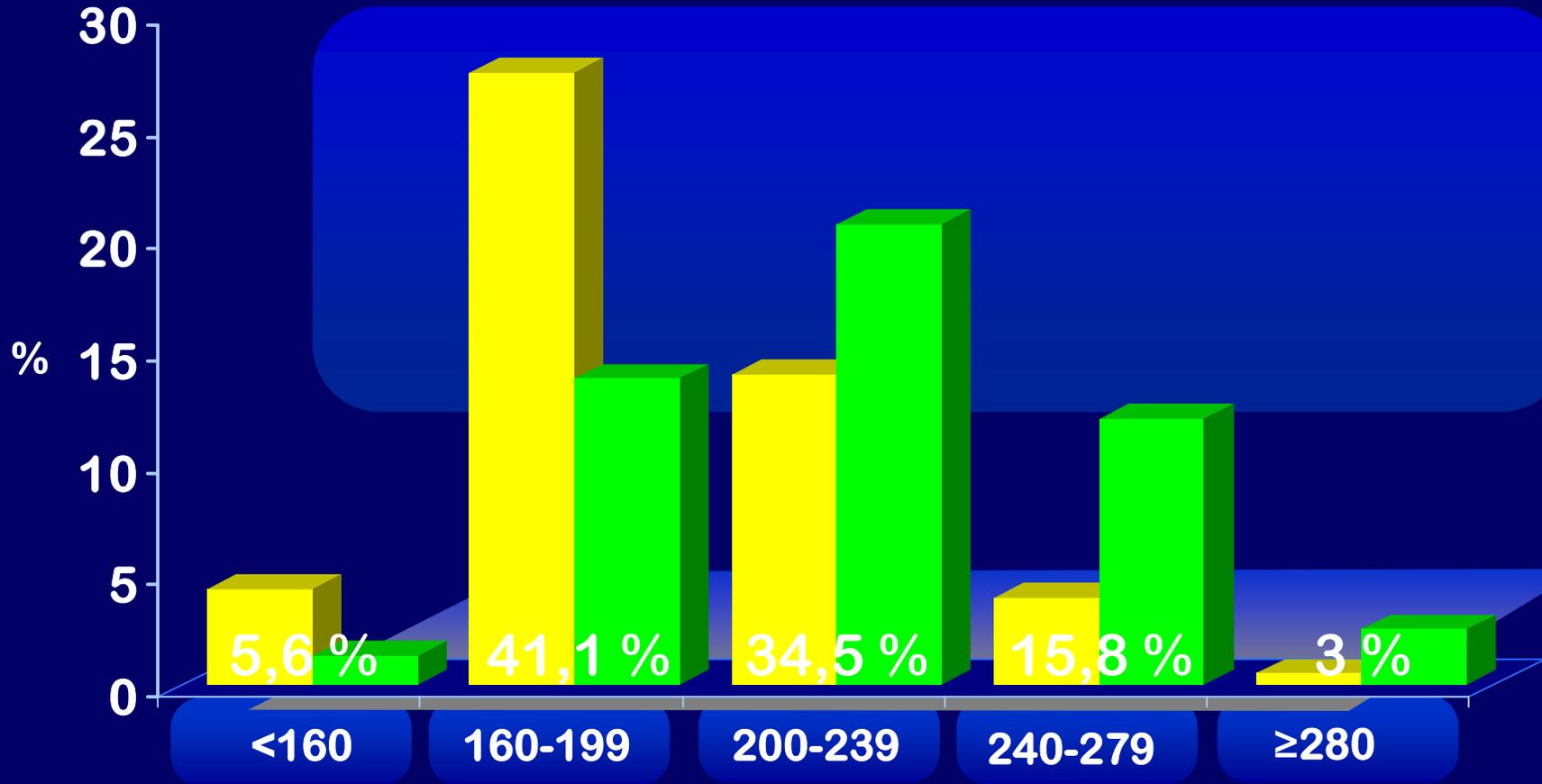


n° a rischio	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Trandolapril	301	254	237	224	207	198	188	149	104
Placebo	300	229	214	203	187	176	164	136	89

PRESSIONE ARTERIOSA: SISTOLICA



COLESTEROLEMIA TOTALE



■ diabetici
■ non diabetici

mg/dl

AR Dodesini, R. Trevisan, 2004

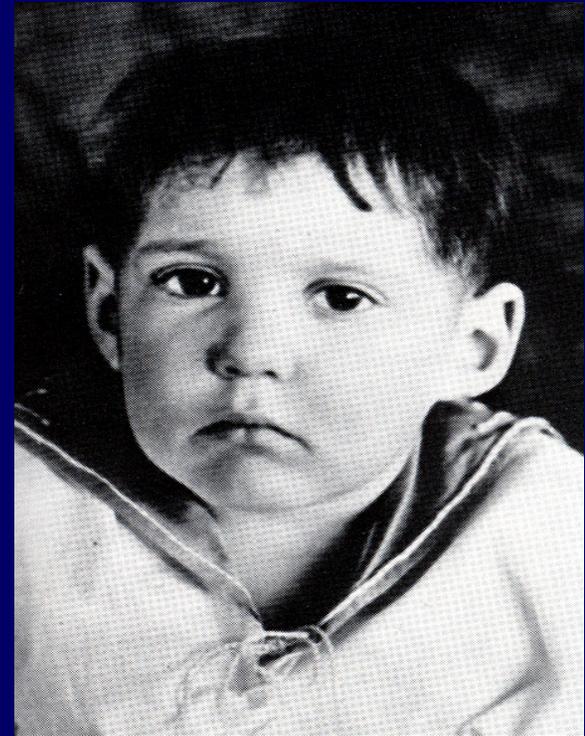
IL DIABETE DI TIPO 1

Insulino-dipendente

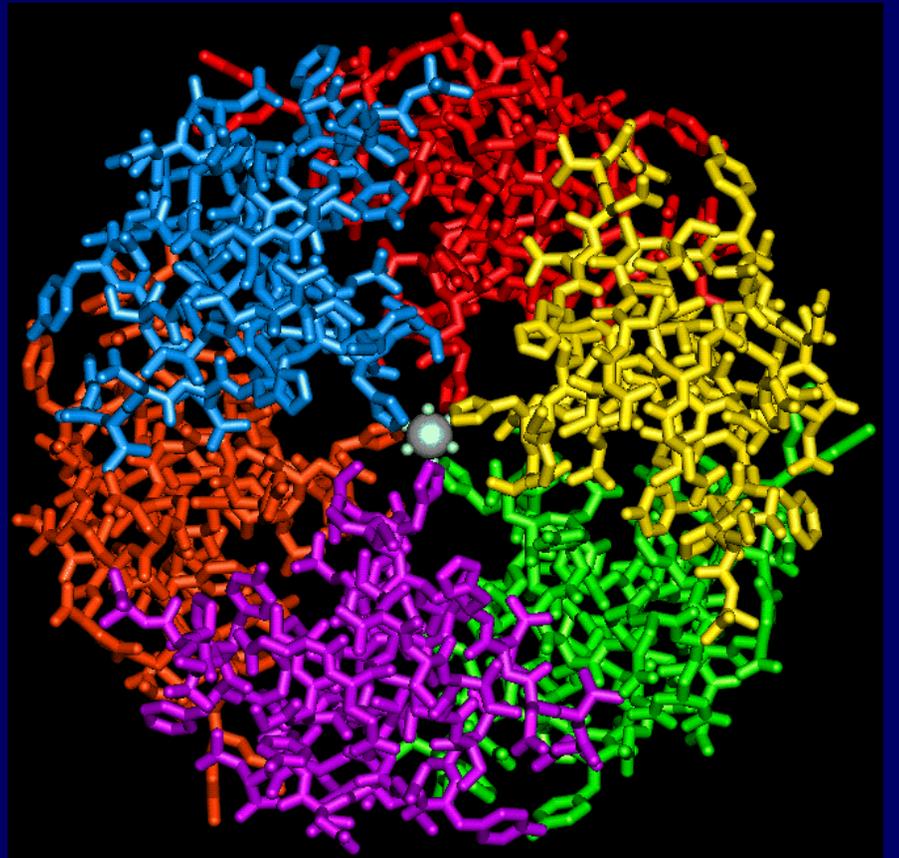
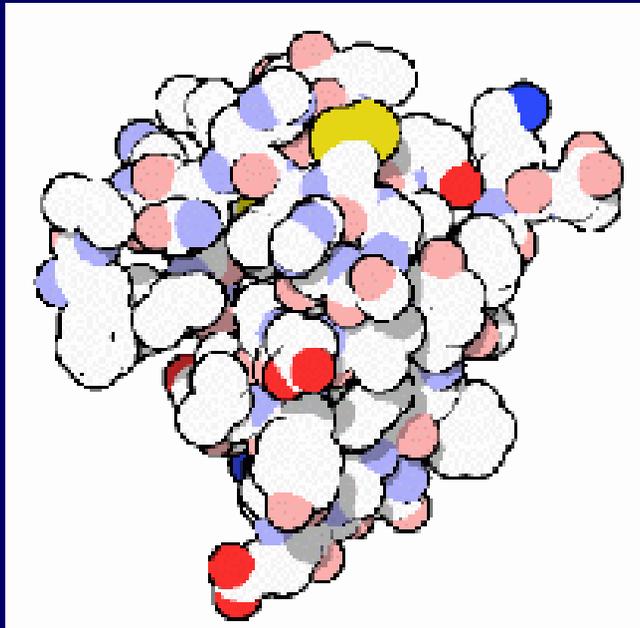
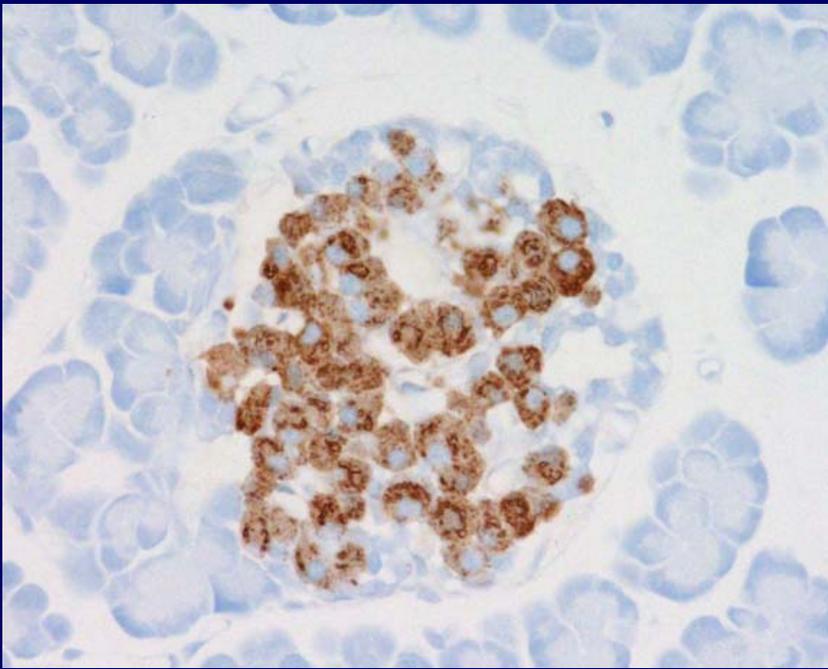
The Miracle of Insulin



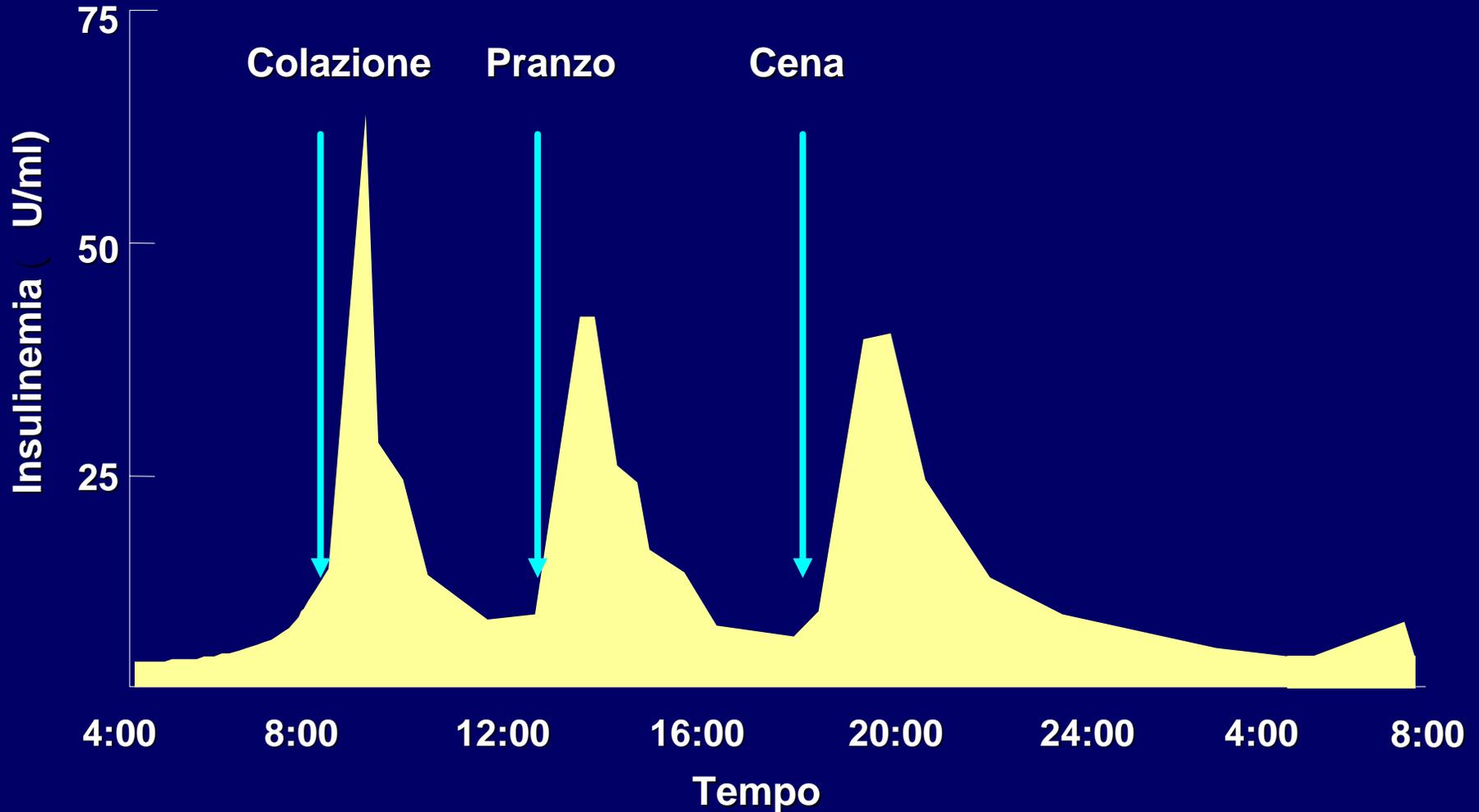
Patient J.L., December 15, 1922



February 15, 1923



Profilo insulinemico fisiologico



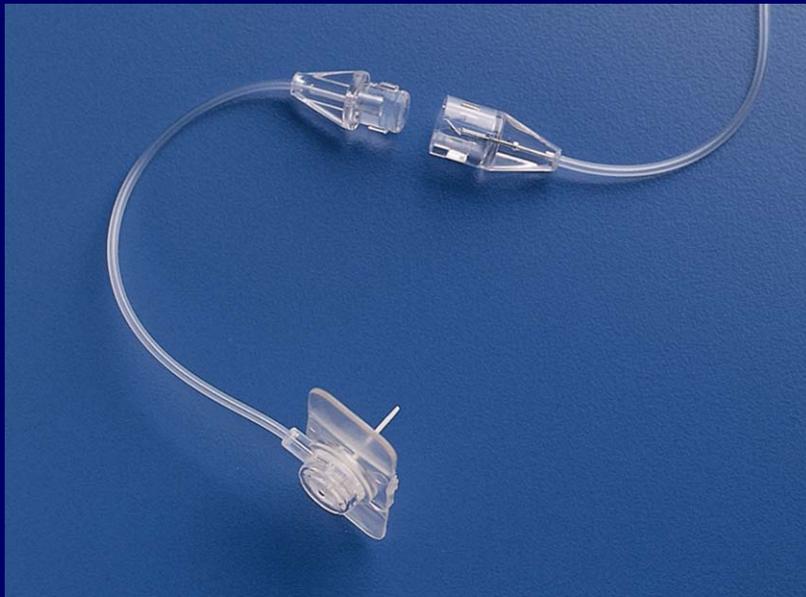
Le prospettive

Un futuro senza più iniezioni?

MICROINFUSORI INSULINICI: 2006

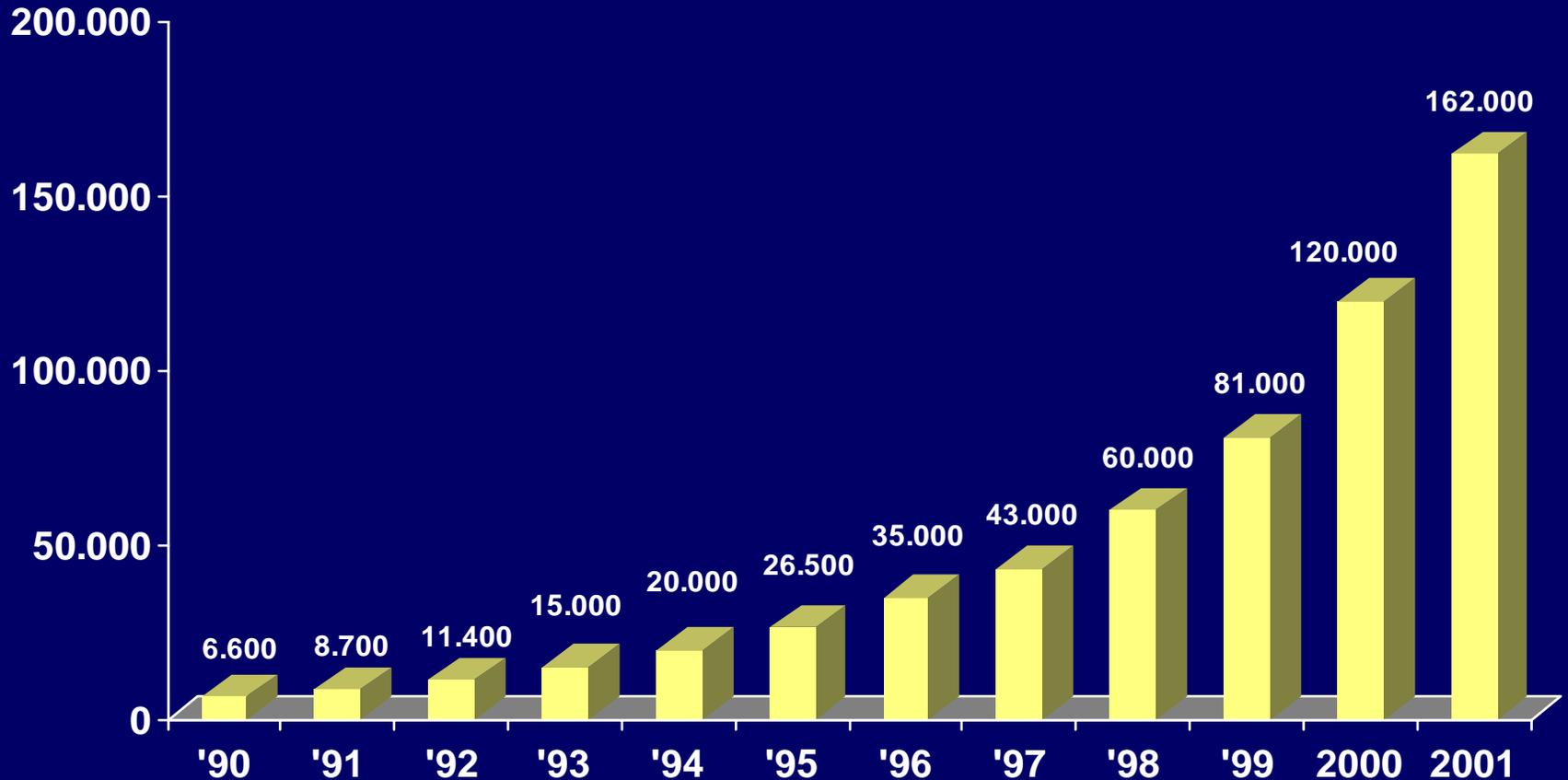


Pump Infusion Sets

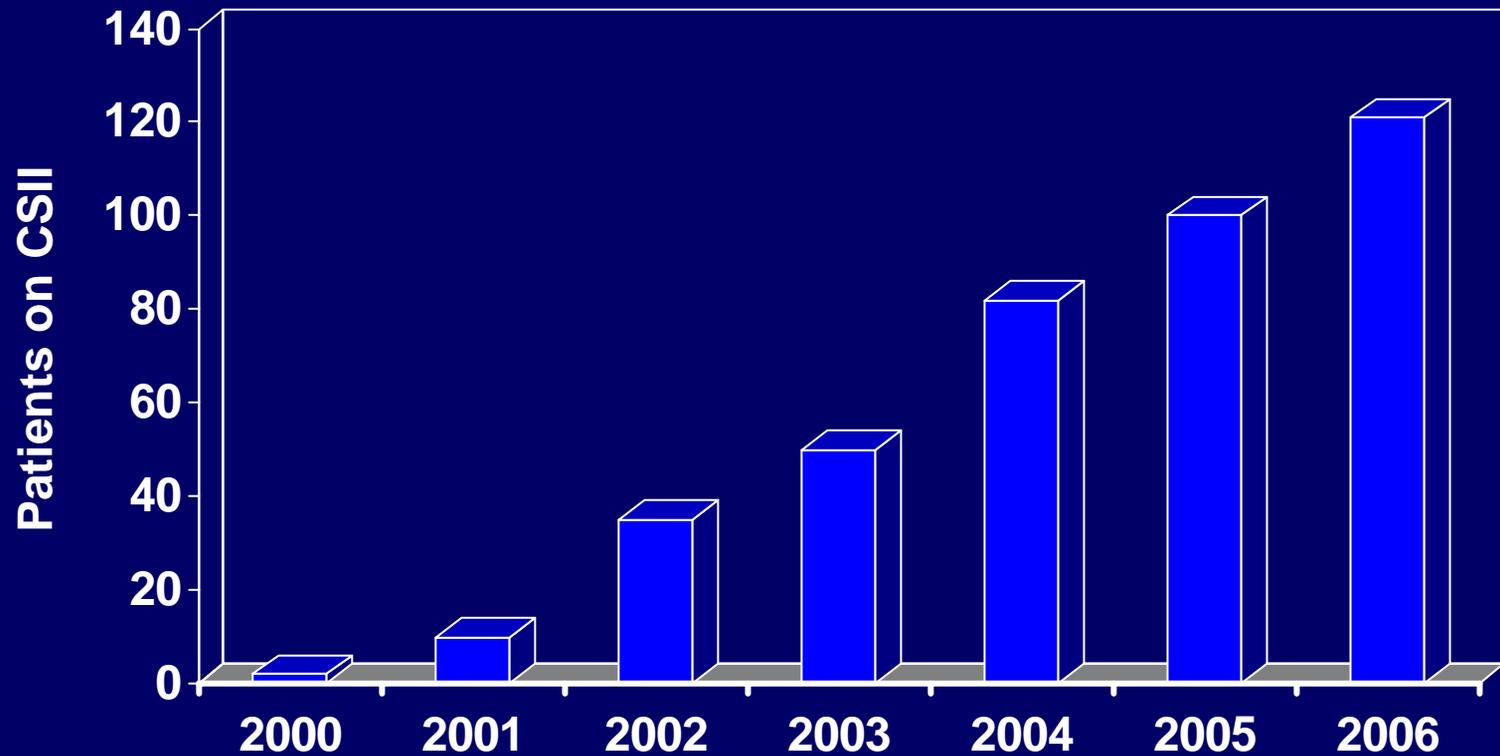


U.S. Pump Usage

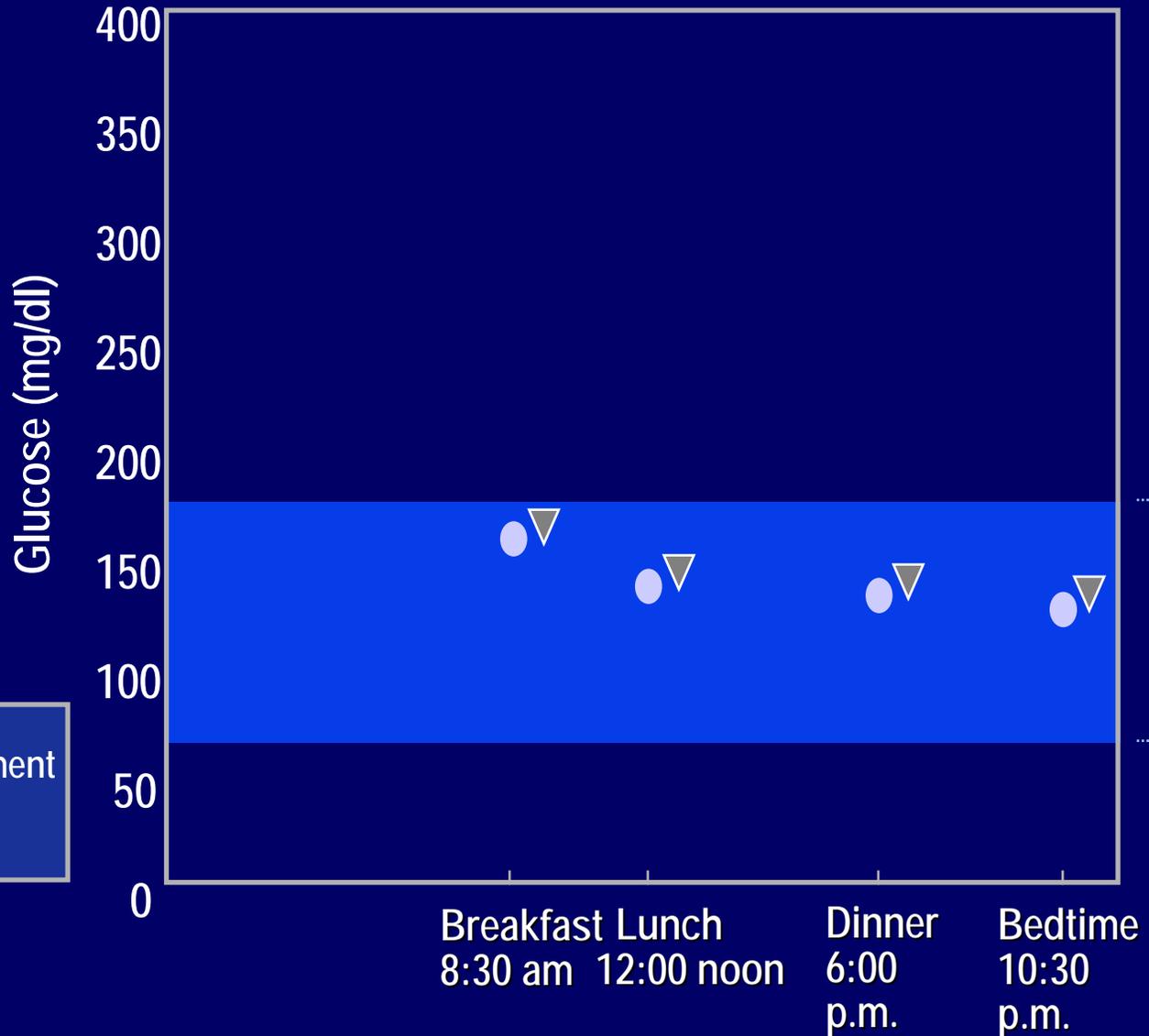
Total Patients Using Insulin Pumps



Numero di diabetici di tipo 1 con microinfusore seguito dagli Ospedali Riuniti di Bergamo



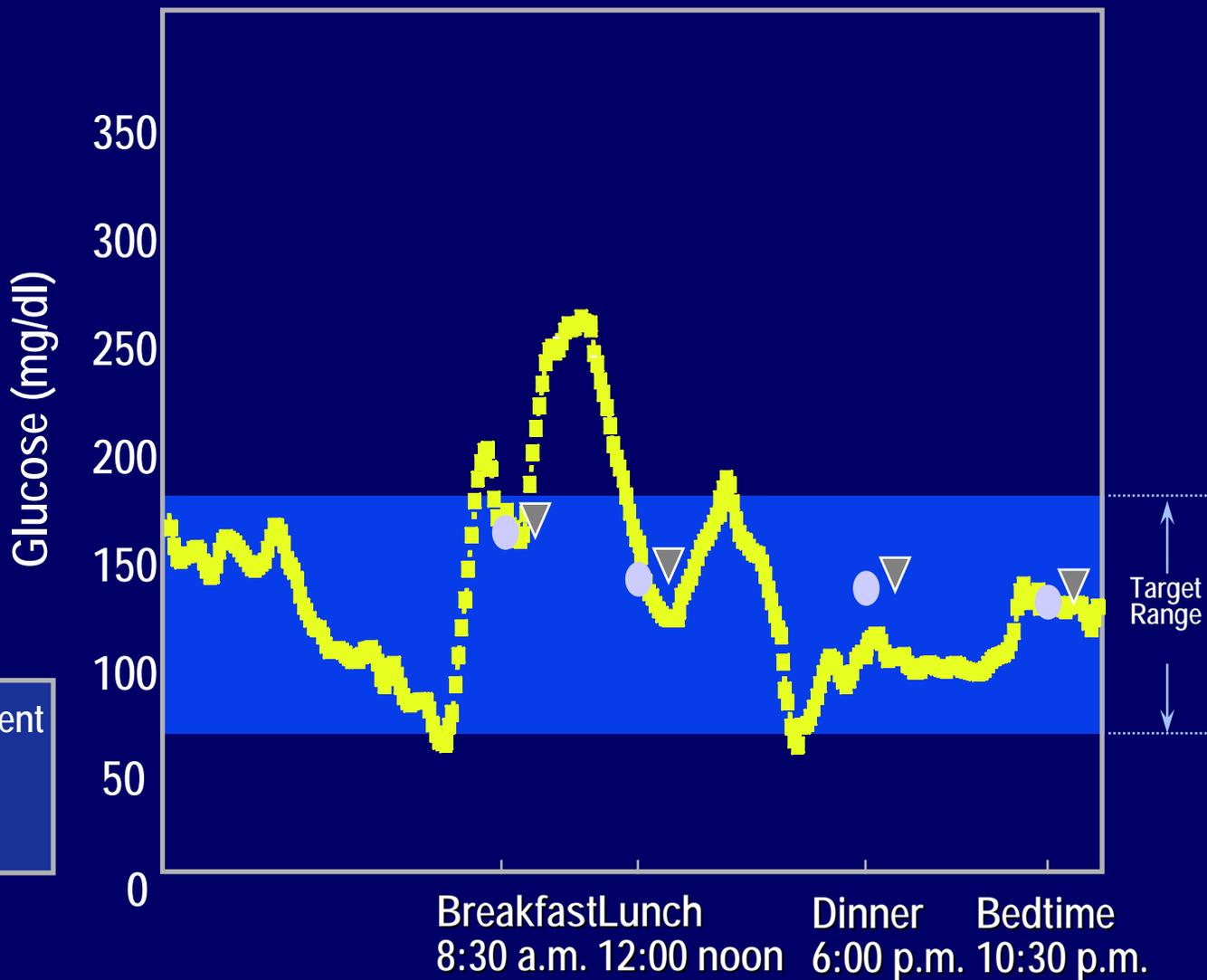
Daily Patient Log



CGMS



Daily Patient Log and Sensor Data



- Fingerstick Measurement
- Sensor Measurement
- ▼ Insulin Bolus

GlucoWatch[®] Biographer



FreeStyle Navigator

TheraSense Continuous Glucose Monitor

- Designed to monitor interstitial fluid and provide continuous glucose readings
- Patient-attached adhesive section includes sensor, and wireless transmitter
- Designed to be self-inserted every three days and provide patients with glucose for use in managing therapy



Bolus Wizard Calculator : meter-entered



- Monitor sends BG value to pump via radio waves :
No transcribing error
- Enter carbohydrate intake into pump
- “Bolus Wizard” calculates suggested dose



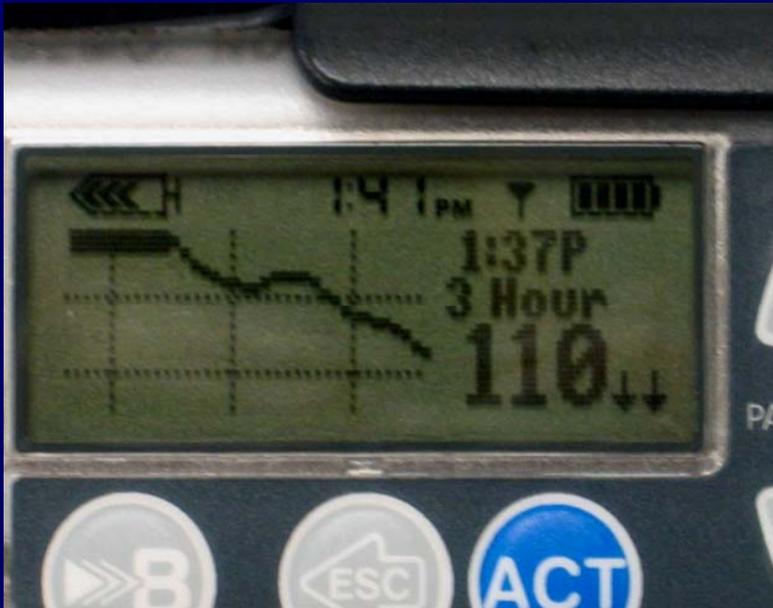
Il sensore glicemico viene inserito nel tessuto sottocutaneo addominale ed esegue il dosaggio del glucosio interstiziale

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 al microinfusore.

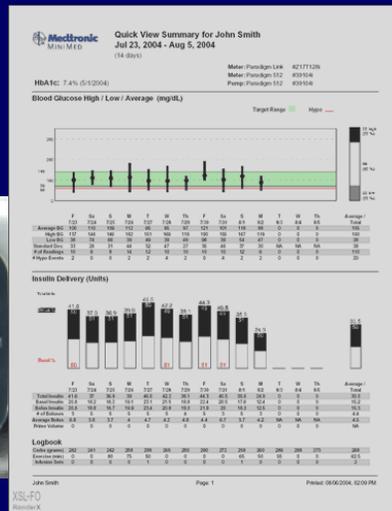
La calibrazione del sistema è idealmente da realizzarsi inserendo 4 glicemie lette da glucometro nell'arco della giornata.

I dati immagazzinati nello strumento possono essere scaricati in un computer per successive analisi



valore in tempo REALE permette ai pazienti di:

- Verificare gli effetti sulla glicemia di dieta, esercizio fisico, terapia e stile di vita
- Intervenire in **tempo REALE** per ridurre la frequenza e severità delle ipo ed iperglicemie



L'analisi dei DATI STORICI permette ai medici ed ai pazienti di:

- Ottimizzare la terapia insulinica
- Eseguire modifiche comportamentali



Disposable Patch Pumps

Evolving from today's insulin pumps into
The next generation of intensive insulin therapy

Introducing

OmniPod™

Insulin Management System

Ground-breaking innovation
designed to make diabetes
a smaller part of life and
CSII* therapy easy to prescribe

* Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

PN 11746 Rev A



Personal
Diabetes
Manager
(PDM)

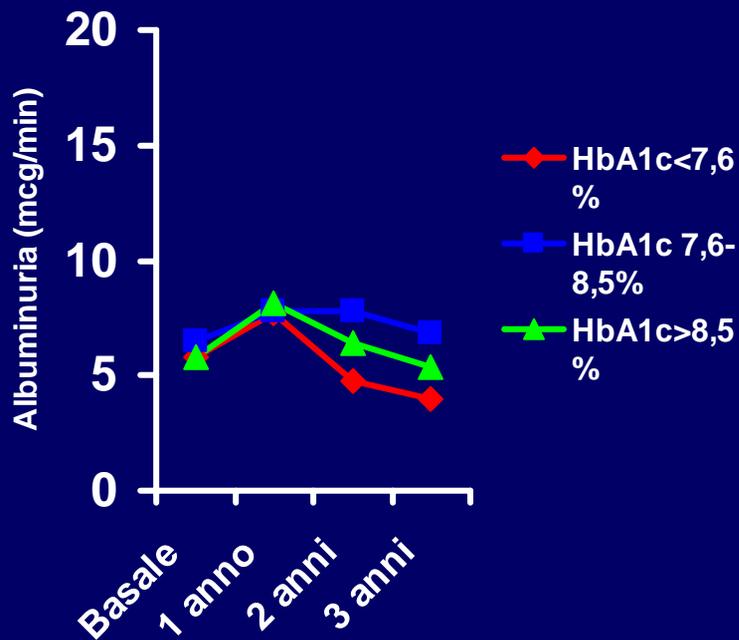


OmniPod™

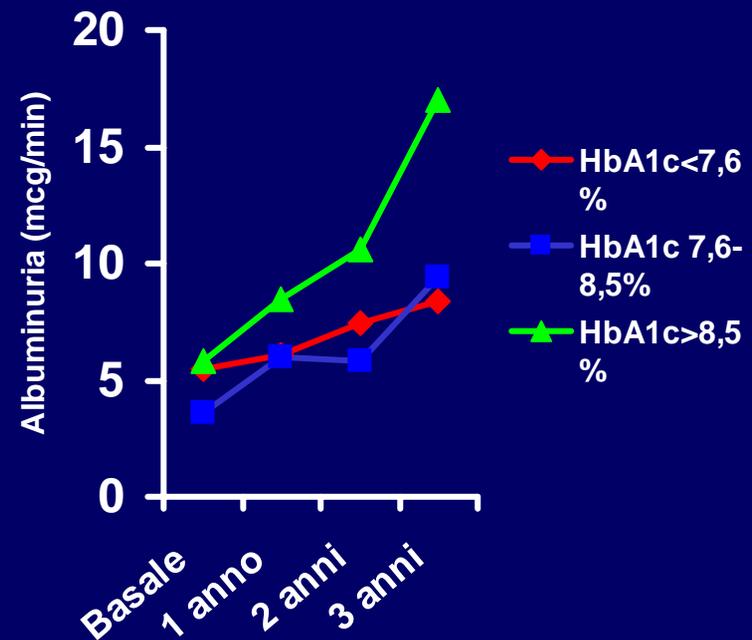
Product shown
actual size

Escrezione urinaria di albumina nei pazienti normoalbuminurici del gruppo CSII (n=90) e del gruppo MDI (n=90) in relazione ai livelli medi di emoglobina glicata

GRUPPO CSII

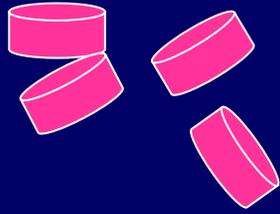


GRUPPO MDI



Pulmonary Insulin





Insulina in pillole

- Sono in fase di sperimentazione nell'uomo
- Capsula contenente una combinazione di insulina e di un "agente di rilascio" (Empisphere) che permette all'insulina di non essere digerita nell'intestino e di essere invece rilasciata in circolo.
- HIM2, pillola che contiene insulina modificata mediante la tecnologia dei polimeri
- Rapido assorbimento (picco in 25 minuti)

Insulina: il cerotto



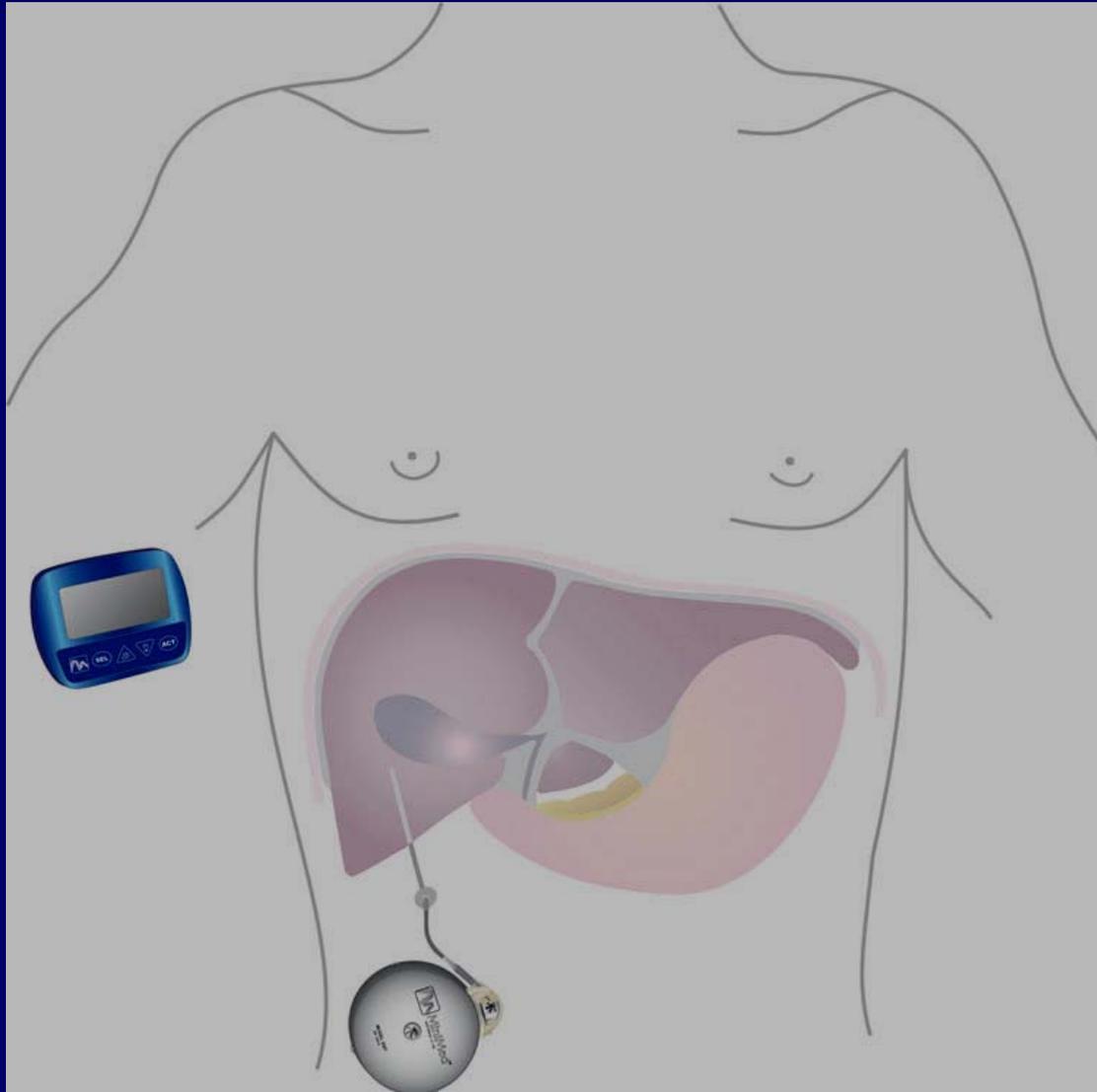
- Prima un cerotto elettronico adesivo, alimentato da una piccola batteria, crea delle microscopiche aperture nella pelle senza dolore.
- Un secondo piccolo cerotto, contenente una riserva di insulina lispro, viene quindi applicato sulla pelle

Implantable Pump



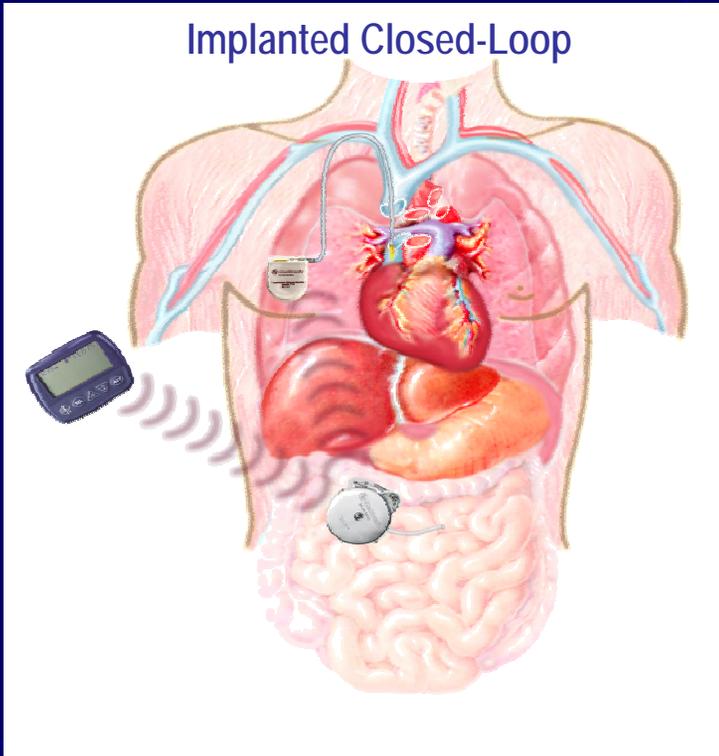
- Average HbA_{1c} 7.1%
- Hypoglycemic events reduce to 4 episodes per 100 pt-years

Implantable Insulin Pump Placement

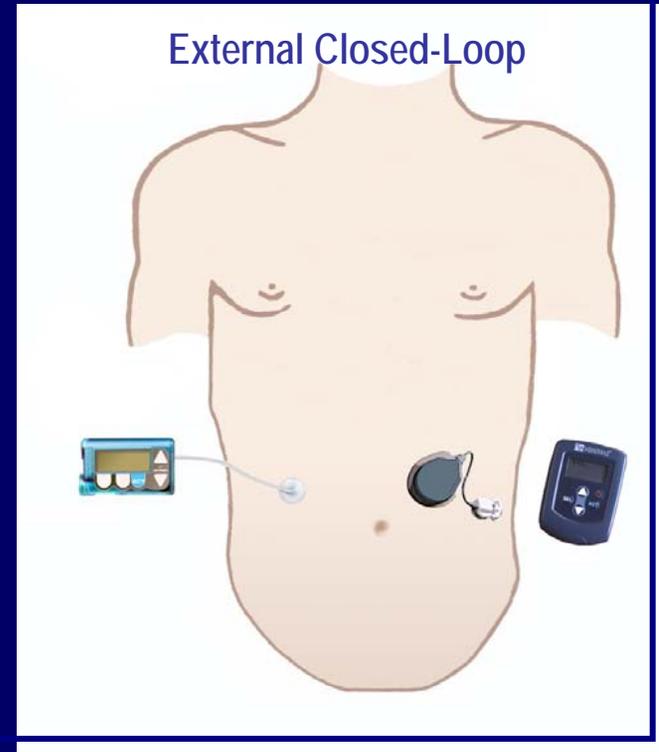


Vision towards the Artificial Pancreas

Implanted Closed-Loop



External Closed-Loop



**Il trapianto di insule
guarigione dal diabete?**

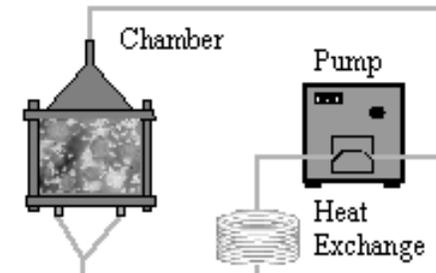
Current Human Islet Isolation Protocol



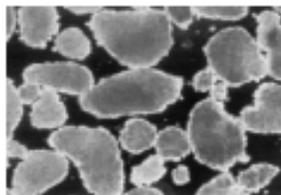
**1. Surgical Removal
Of Pancreas**



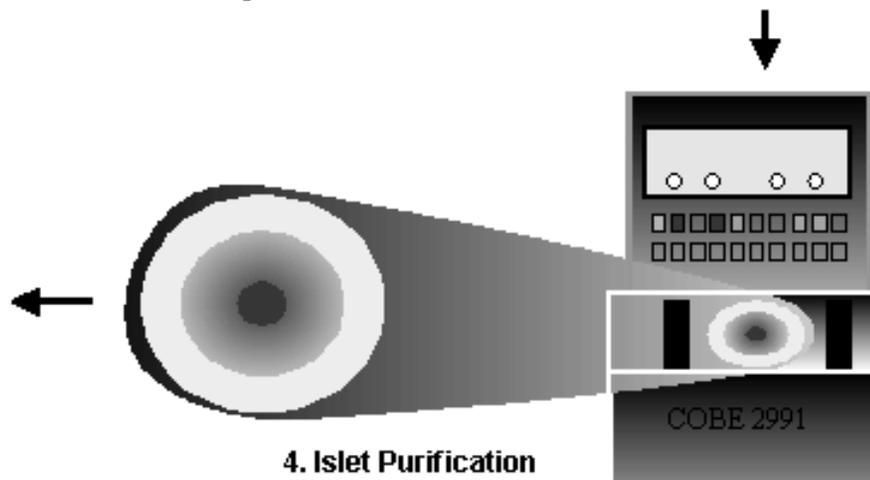
**2. Controlled delivery of
Enzyme**



3. Gentle Mechanical Dissociation



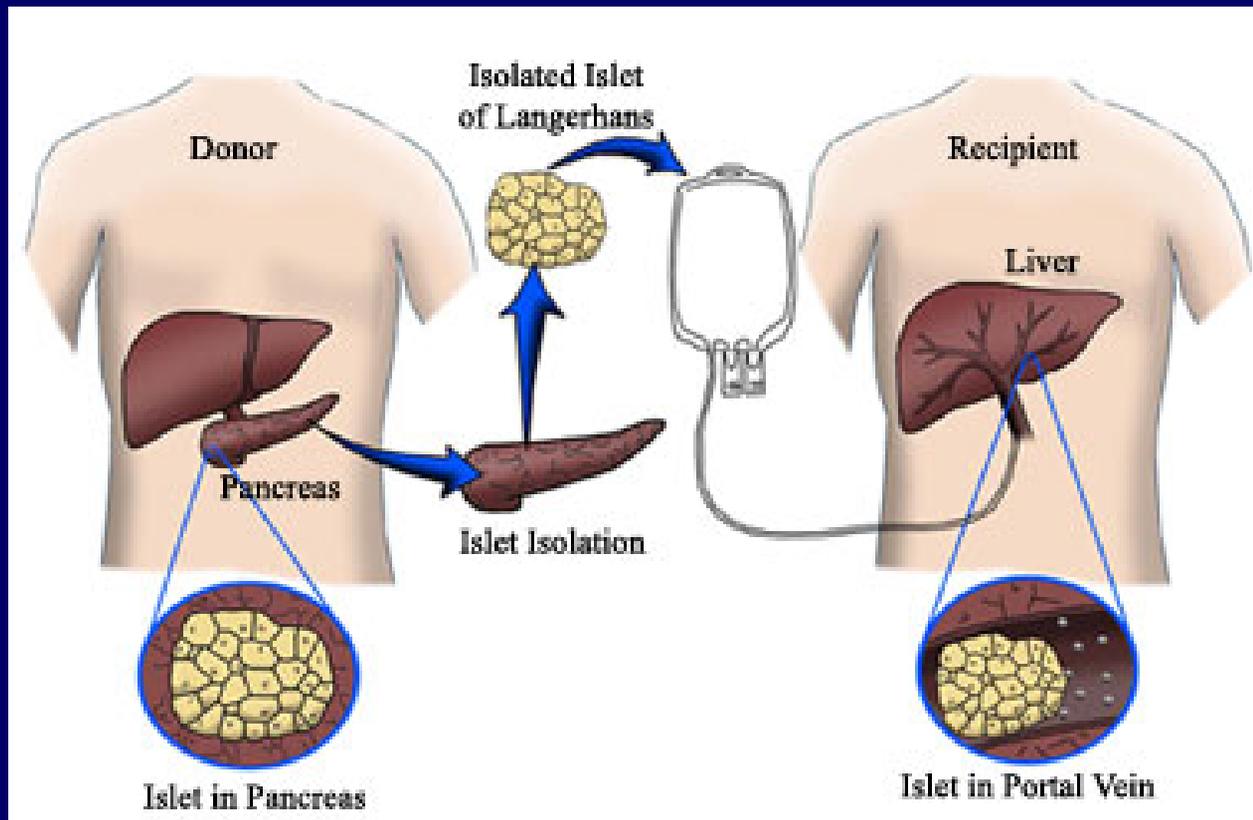
**5. Islet Quantification
"Product Release"**

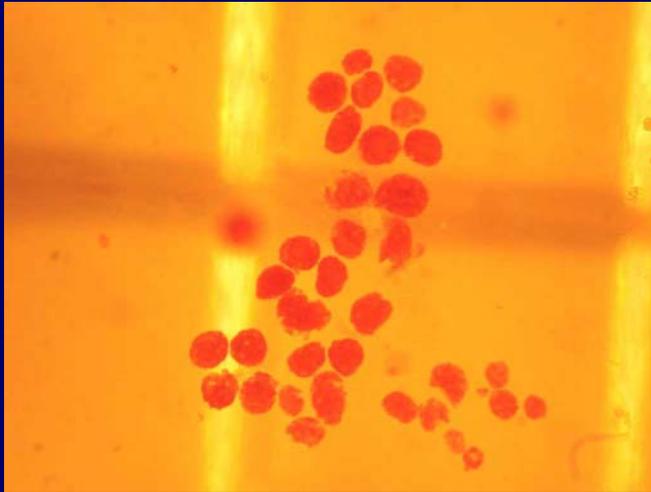


4. Islet Purification

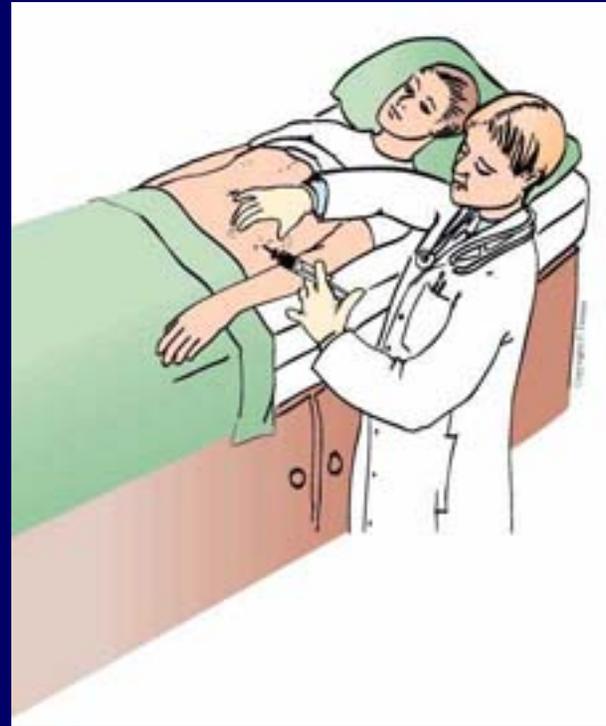


CAMILLO RICORDI



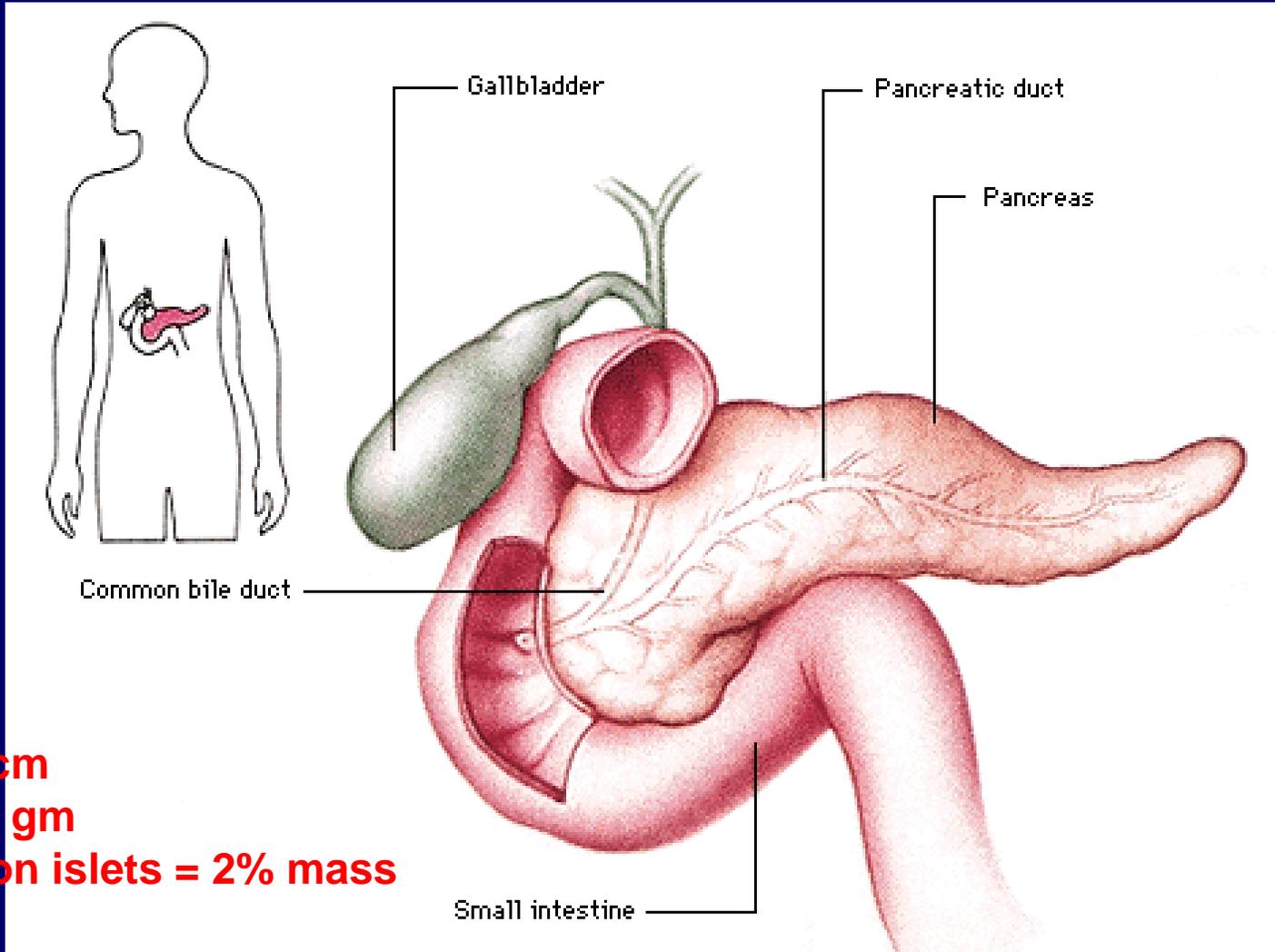


Le insule



La procedura è semplice

**Il futuro:
LE CELLULE STAMINALI**

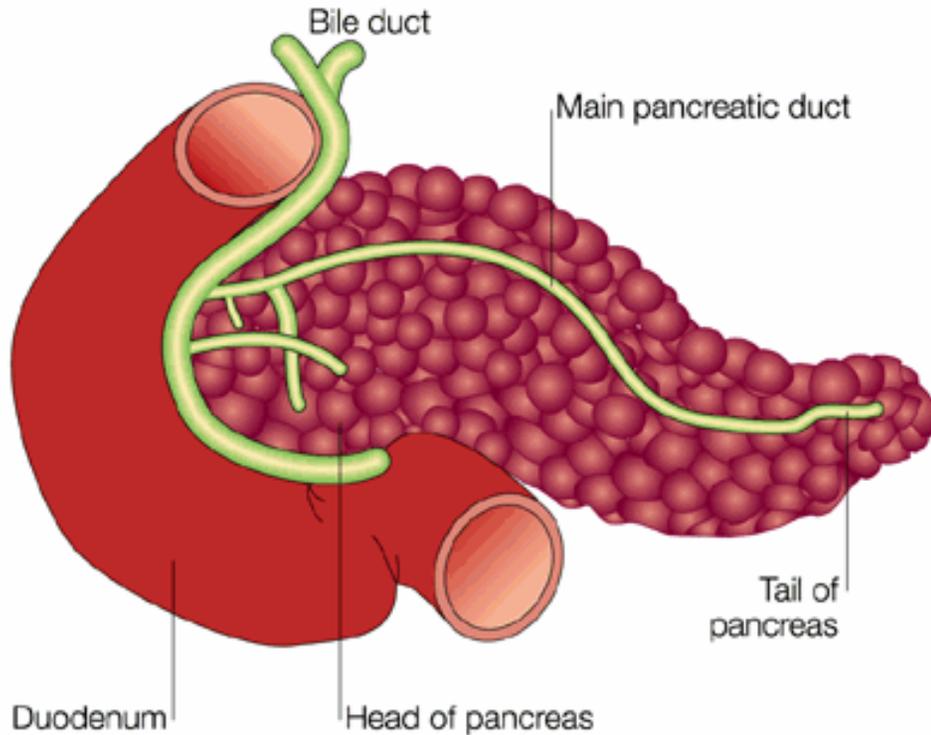


12-15 cm

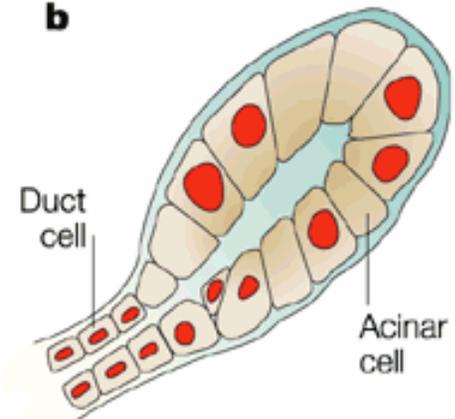
60-100 gm

1 million islets = 2% mass

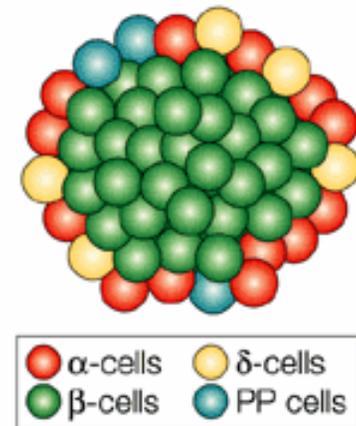
a



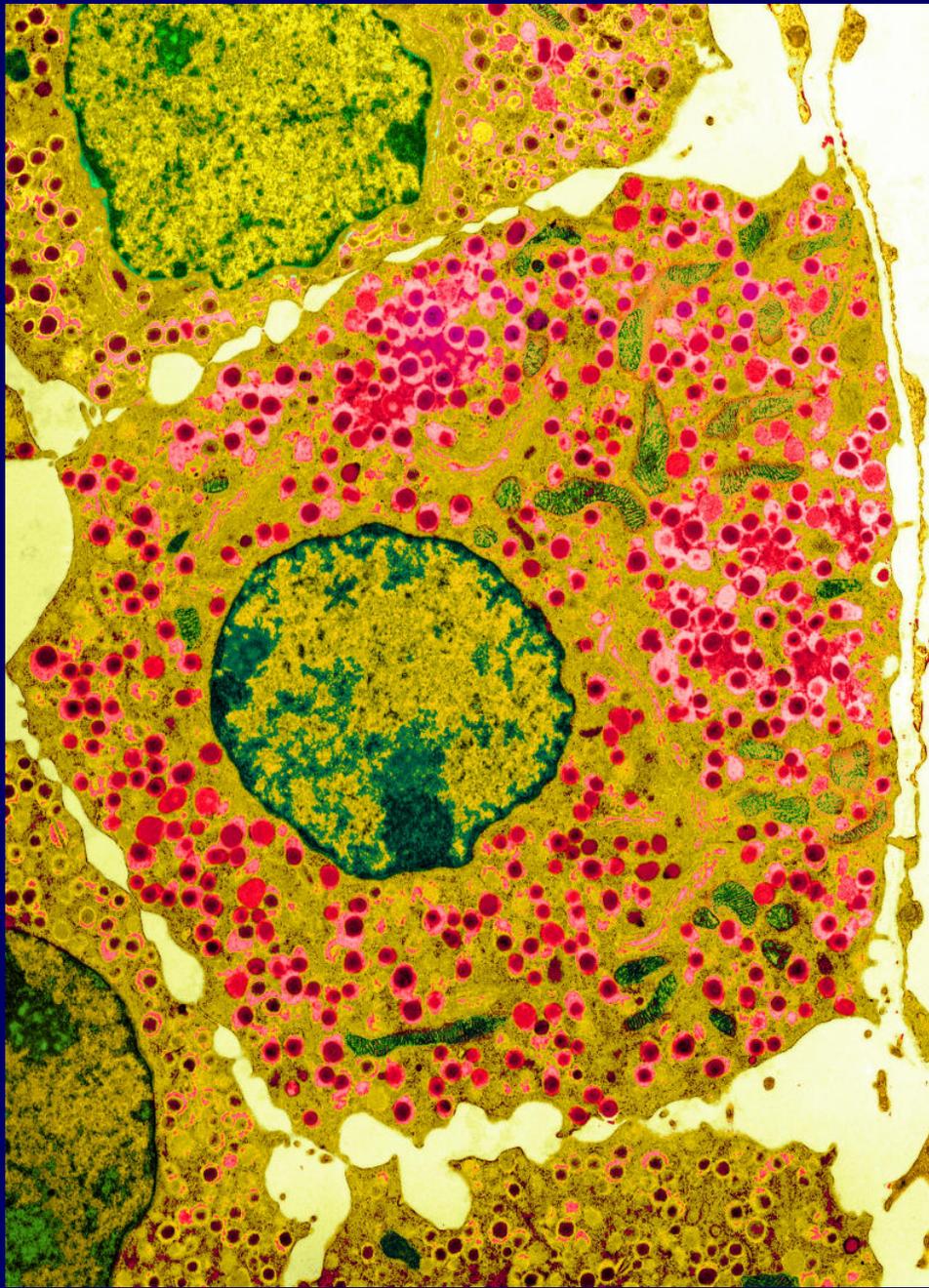
b



c



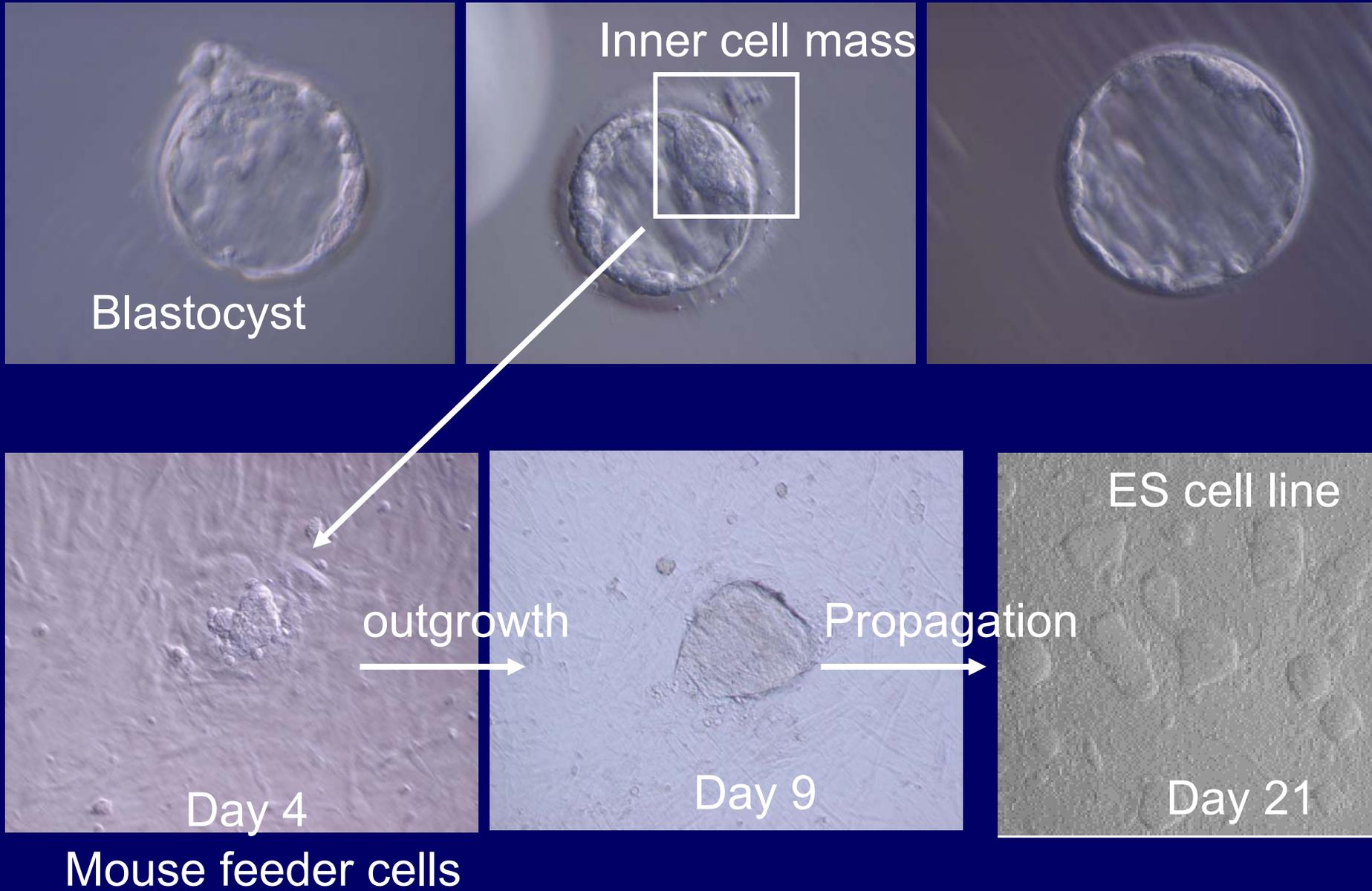
12-15 cm
60-100 gm
1 million islets = 2% mass



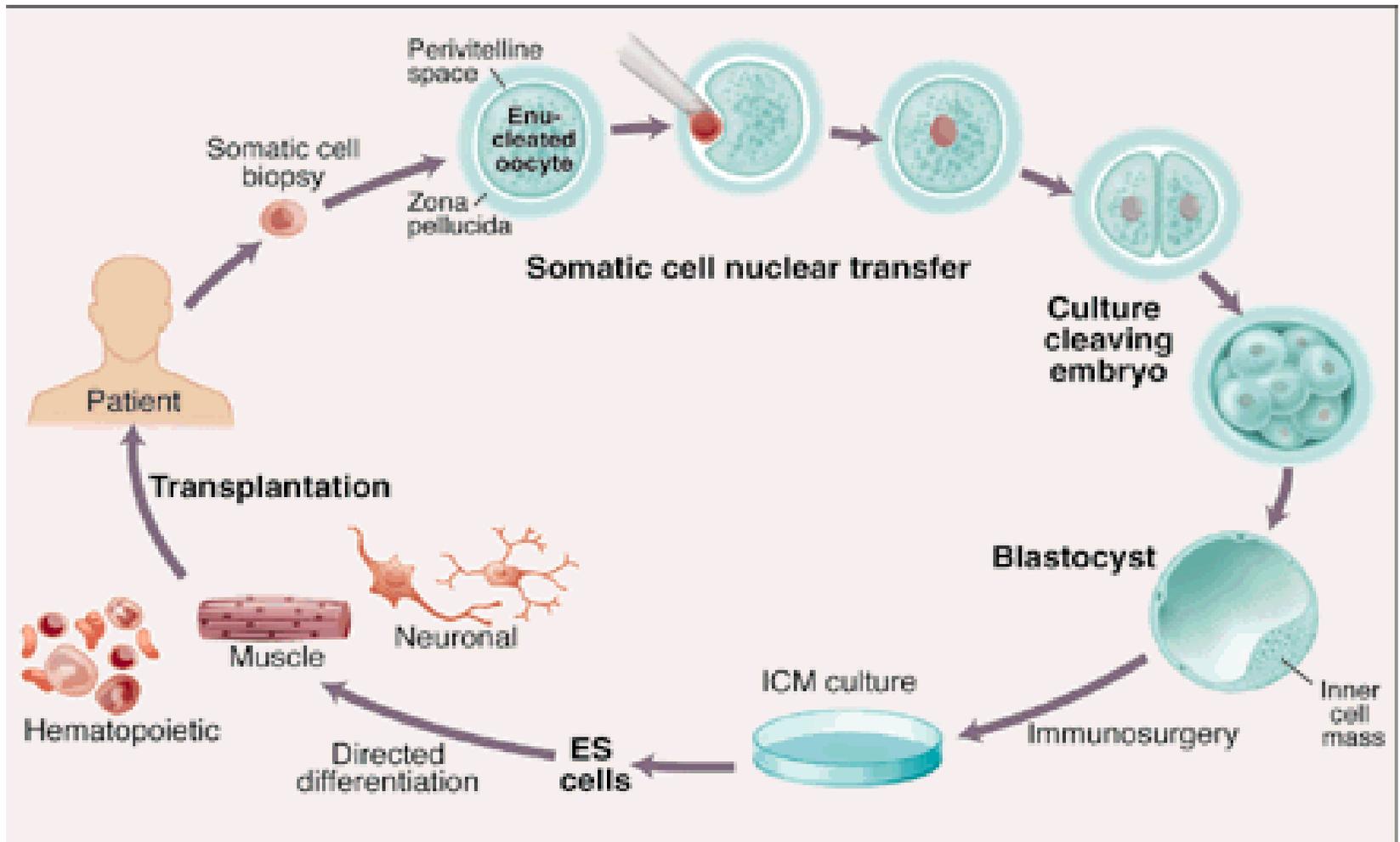
Possible uses of stem cells in diabetes

- Transplantation of islet surrogates
- Defining molecular control of differentiation of islet cells
 - Possible recapitulation in patient without need for transplanting cells
- Defining molecular pathogenesis of disease using ES cells derived with nuclei obtained from diabetics
 - Immune cells
 - Islets
 - Liver
 - Muscle
- Test drugs/gene manipulation

Derivation of Human Embryonic Stem Cells



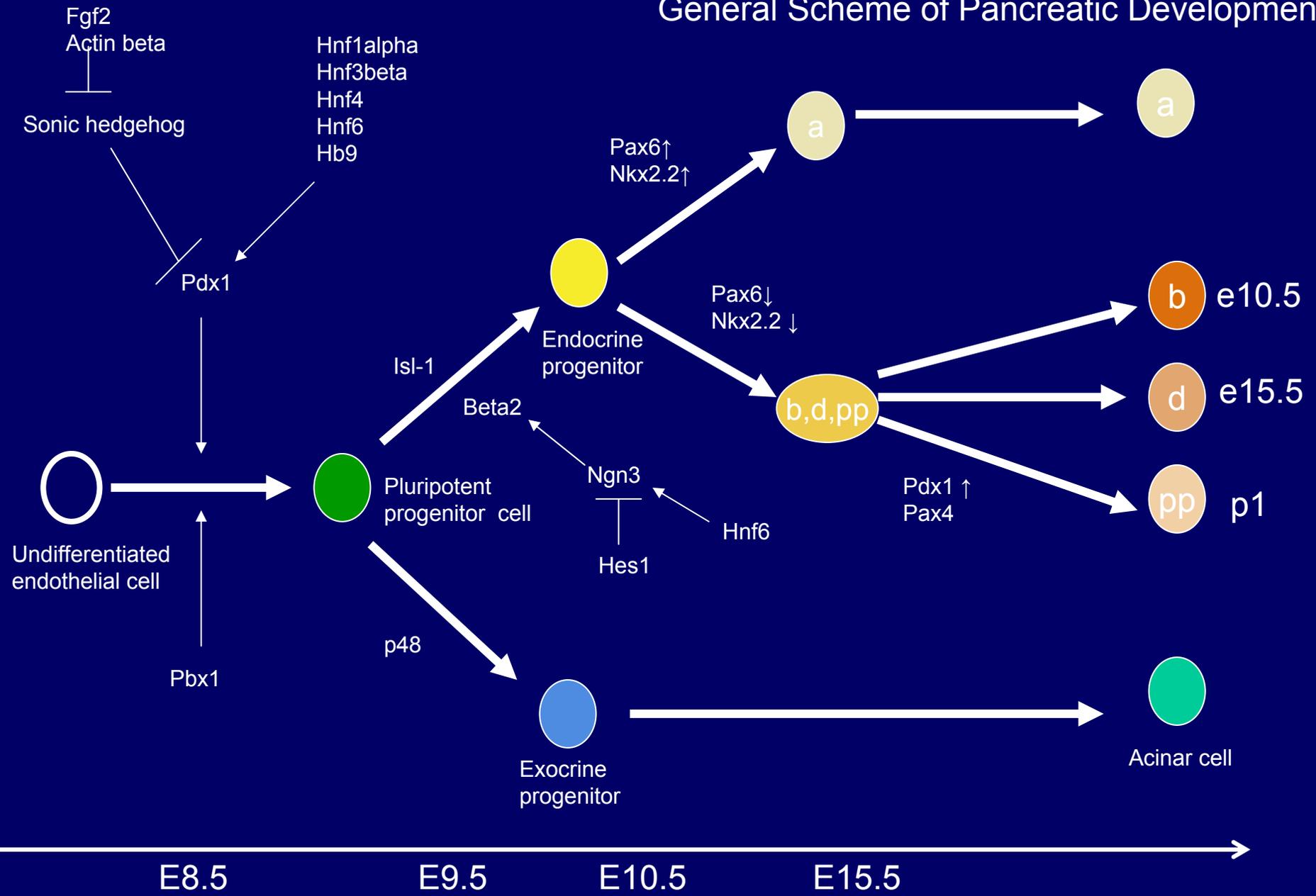
Human therapeutic cloning.



In order to obtain self-derived stem cells, adult cell nuclei are transferred to human oocytes, obtained as excess material from in-vitro fertilization.

This procedure was used to create the sheep "Dolly", and is at present highly controversial, and ethically debated, as the resulting blastula from the procedure could be transferred to a human foster mother, and give rise to a complete human being. Figure reproduced by permission from Solter et al. ScienceMag.

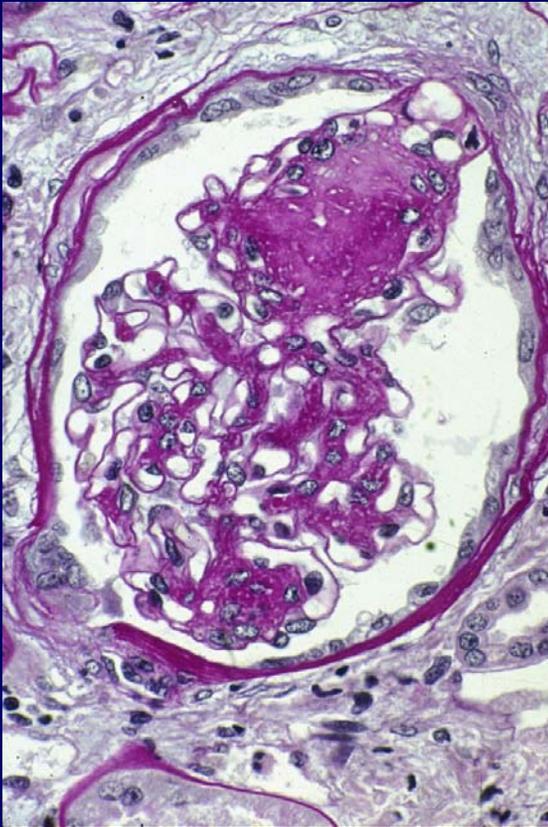
General Scheme of Pancreatic Development



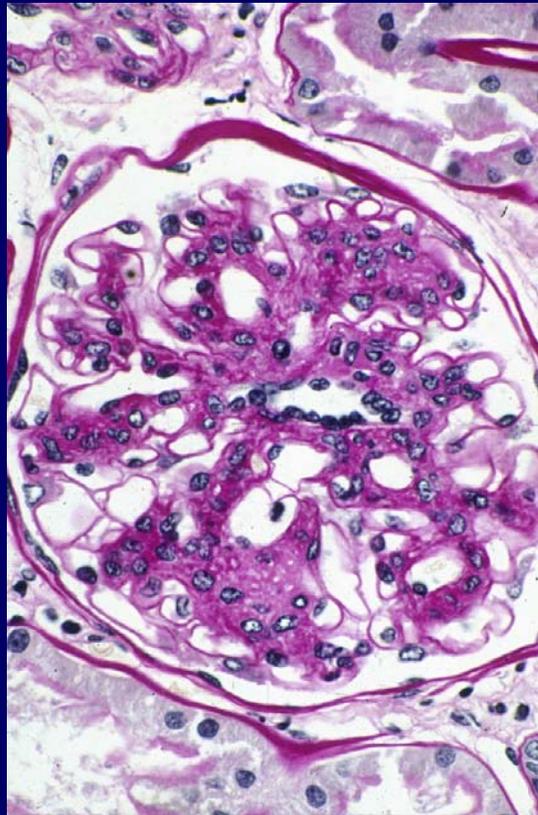
Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation

Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M

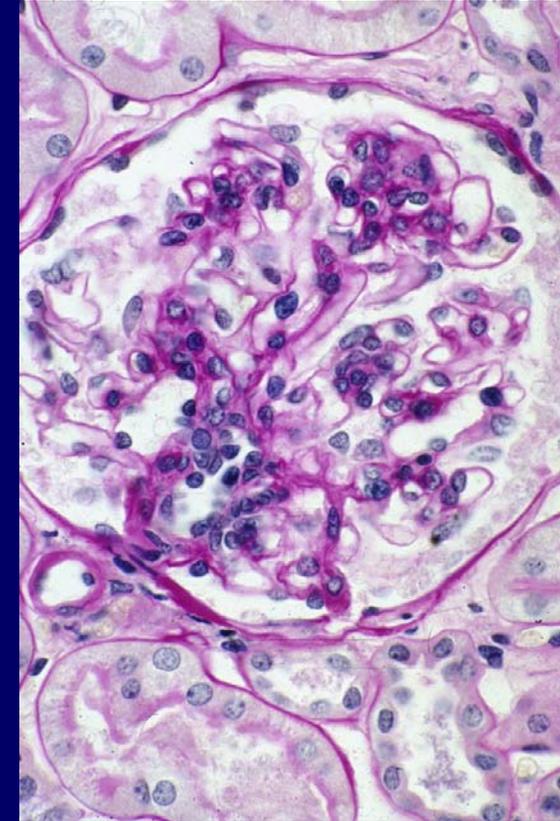
N Engl J Med, 1998



baseline



5 years



10 years

Le prospettive

Un futuro senza più iniezioni?

- **Probabilmente sì, nell'arco dei prossimi anni.**
- **Necessità di notevoli investimenti e di ulteriori studi.**
- **Aiutare la ricerca è fondamentale: la ricerca guida e migliora la qualità della pratica clinica.**

Il ruolo primario della dieta

- La dieta ha un ruolo fondamentale nel trattamento del diabete e della sindrome metabolica
- Quantità e qualità degli alimenti influiscono sul peso corporeo e sul metabolismo intermedio, con effetti determinanti sul controllo del diabete e dell'assetto lipidico, e, quindi, sulle complicanze vascolari e la spettanza di vita

Obiettivi della dieta nel diabete e nella sindrome metabolica

- Ottenimento e mantenimento di un adeguato compenso metabolico (glucidico e lipidico)
- Ottenimento e mantenimento del giusto peso corporeo
- Prevenzione e corretta gestione delle malattie cardiovascolari
- Promozione di alimentazione al contempo sana e gustosa

Efficacia della dieta

- Sul controllo glicemico:
 - ↓ 1% HbA1c nel diabete tipo 1 di nuova diagnosi
 - ↓ 2% HbA1c nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi
 - ↓ 50-100 mg/dl glicemia a digiuno
- Sull'assetto lipidico:
 - ↓ 10-13% colesterolo totale
 - ↓ 12-16% colesterolo LDL
 - ↓ 8% trigliceridi

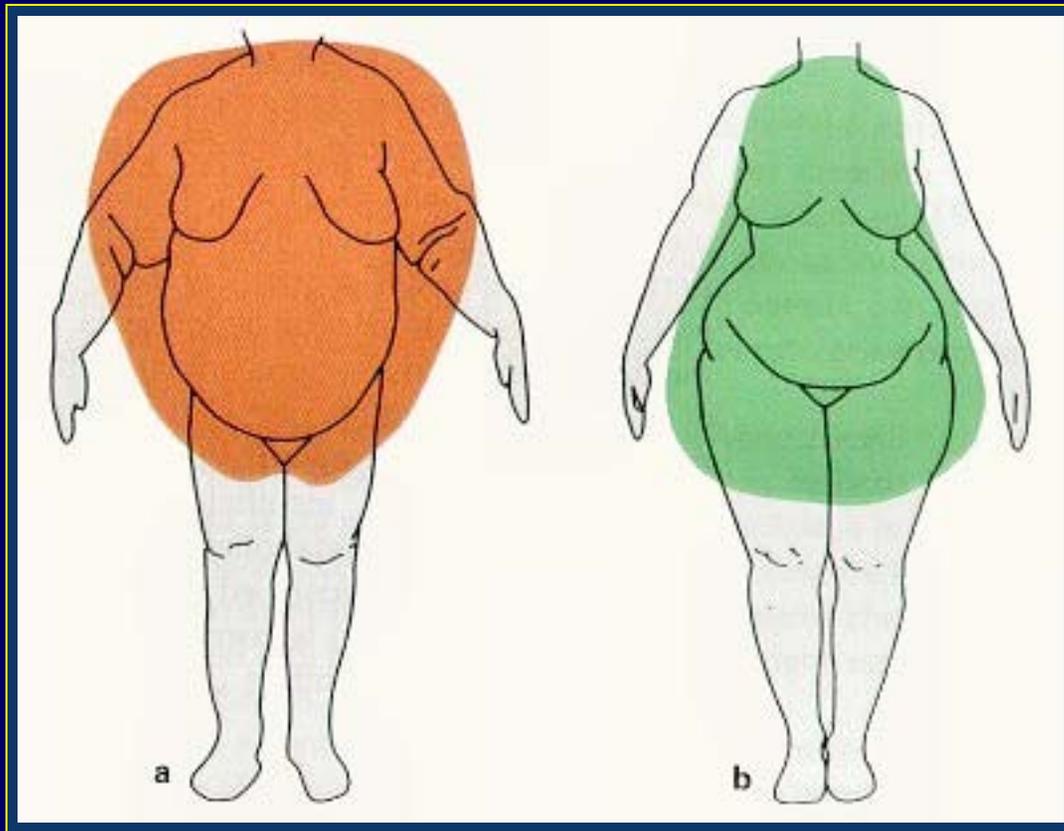
L'Indice di Massa Corporea (IMC)

- **IMC:** peso in kg / (altezza in m)²
Esempio: peso 60 Kg, altezza 1.71 m
 $60/(1.71)^2 = 60/2.92 = 20.5$

IMC:

18/18.5-24.9	normale
25-29.9	sovrappeso
30-34.9	obesità 1° grado
35-39.9	obesità 2° grado
≥ 40	obesità 3° grado

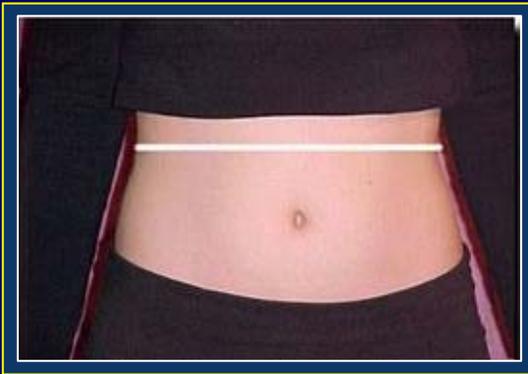
Distribuzione del grasso corporeo



distribuzione androide

distribuzione ginoide

Distribuzione del grasso corporeo



Circonferenza addominale:

Valore normale uomo ≤ 94 cm

Valore normale donna ≤ 80 cm

IDF 2005



Rapporto vita/fianchi

Valore normale uomo ≤ 0.90

Valore normale donna ≤ 0.85

WHO 1999

Calcolo del fabbisogno calorico

- 20-25 kcal per kg di peso corporeo desiderabile
- Aggiungere il 30% nei soggetti sedentari, il 50% nei soggetti attivi, fino al 100% nei soggetti molto attivi
- Sottrarre 500 Kcal al giorno per perdere circa 0.5 Kg alla settimana

Ricordare che il tessuto adiposo è costituito da:

- Grasso (80%)
- Proteine (5%)
- Acqua (15%)

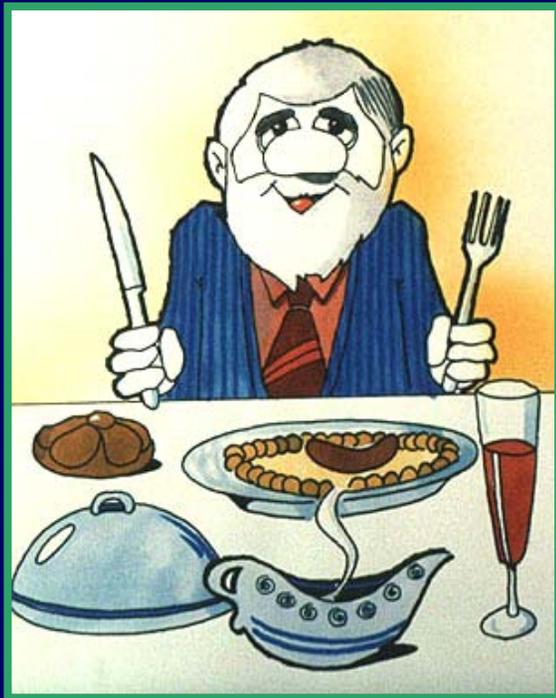
Per perdere 1 kg di grasso occorre eliminare complessivamente circa 7000 Kcal dall'apporto calorico



Contributo dell'attività fisica

Attività	Kcal/hr
DORMIRE	54
STARE SEDUTO	60
STARE IN PIEDI	66
CAMMINARE PIANO	180
CAMMINARE VELOCE	240
CORRERE	600
BICICLETTA PIANO	180

Aspetti dietetici



**Un'alimentazione
equilibrata é buona per il
nostro organismo ma
anche per il palato!**

Aspetti dietetici

Avere il diabete

(o la sindrome plurimetabolica)

non significa rinunciare al piacere
della buona tavola

Aspetti Pratici

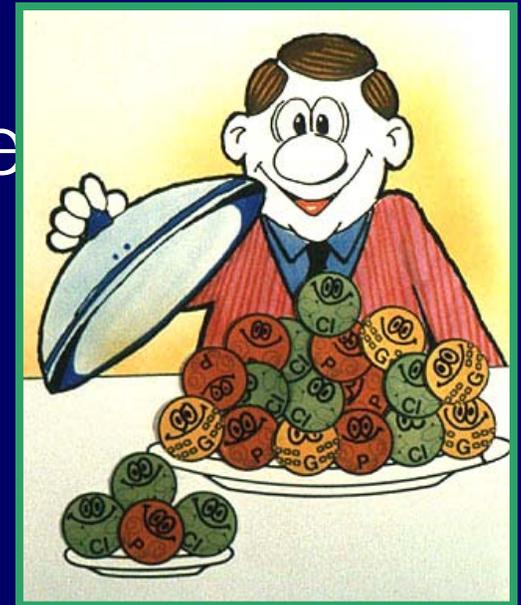
- I Formaggi vanno drasticamente ridotti
- L'olio d'oliva va misurato (ha le stesse calorie del burro)
- Bere molta acqua
- Ridurre la quota di carboidrati
- Aumentare verdura e frutta
- Aumentare il pesce

Aspetti Pratici

- Mangiare una pizza equivale a circa 2 etti di pasta
- Il gelato alla frutta contiene più zuccheri semplici del gelato alla crema
- Prosciutto crudo, cotto magro, bresaola vanno incoraggiati

Aspetti Pratici

- Prima di impostare uno schema dietetico è essenziale chiedere al vostro paziente **CHE COSA MANGIA**



Aspetti Pratici

- 1 GRAMMO DI ETANOLO = 7 Calorie
- 1 bottiglia di vino (750 ml) 11° = 577 Calorie
- SMETTERE DI BERE
O RIDURRE IL VINO E' IL
MIGLIOR (?)MODO DI PERDERE
PESO



LE GIUSTE COMBINAZIONI

PRIMA COLAZIONE

- Frutta fresca
- Yoghurt
- Cereali integrali



LE GIUSTE COMBINAZIONI

PRANZO

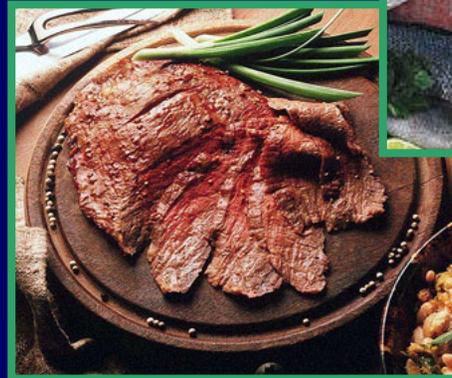
- Verdure crude miste
- Pasta/riso
- (Carne/pesce)



LE GIUSTE COMBINAZIONI

CENA

- Verdure
- Pane
- Carne/pesce



LE GIUSTE COMBINAZIONI

META' MATTINO E POMERIGGIO

● Frutta fresca



Otto punti importanti

- Controlla il peso e mantieniti sempre attivo
- Più pesce e verdura
- Grassi: solo olio d'oliva e poco
- Dolci: solo nelle grandi occasioni
- Bevi acqua in grande abbondanza
- Poco sale
- Poco vino (2 bicchieri)
- Variare spesso le scelte a tavola

Limiti della dieta

La restrizione calorica riduce il dispendio energetico.

Questo limita l'efficacia della sola restrizione calorica, se non associata ad adeguato esercizio fisico.

