

## Lezione 1 – 10 marzo

## DIABETE

Ciclo di lezioni sulle *malattie del metabolismo*: diabete, obesità e dislipidemie.

Dal greco *sifone* (attraverso cui passa l'acqua): condizione fisico-patologica per la quale il paziente beve molto e perde molti liquidi con le urine (**polidipsia** e **poliuria**: la prima conseguenza dell'altra). Già nell'antichità si fa una prima classificazione in base al *sapore* delle urine: si distinguono **diabete insipido** e **diabete mellito** (da *dolce* in latino: la poliuria si associa a *glicosuria* – quest'ultima causa della poliuria: un'alta presenza di glucosio nelle urine ostacola il riassorbimento idrico nei tubuli renali, per cui il volume urinario aumenta) – che oggi i tecnici di laboratorio distinguono, non assaggiando le urine come nell'antichità, ma ravvisando in esse la presenza o meno di glucosio.

Il diabete mellito – la forma più comune di diabete oggi – è dunque la conseguenza della **glicosuria**, a sua volta determinata dall'aumentata concentrazione di glucosio nel sangue (**iperglicemia**): quando infatti il rene filtra il sangue a livello dei glomeruli, nel filtrato glomerulare passa liberamente il glucosio alle stesse concentrazioni ematiche – nel filtrato glomerulare, precursore dell'urina, la concentrazione di glucosio è uguale a quella plasmatica; poi, nei tubuli renali il glucosio è in condizioni fisiologiche completamente riassorbito. Tale sistema però è **saturabile**: quando le concentrazioni di glucosio superano una certa soglia, una parte di glucosio passa nelle urine. La **soglia renale** per il glucosio (valore oltre il quale compare glicosuria) è compresa tra **160 e 180 mg/dl**, con piccole variazioni interindividuali.

Il diabete è dunque una *malattia caratterizzata da iperglicemia*.

Soglie per la diagnosi di diabete: attualmente molto più basse rispetto alla soglia renale per il glucosio. Si può dunque avere oggi diabete senza glicosuria; ciò che guida la diagnosi è il **valore della glicemia** (v. diapositiva).

## Criteri per la diagnosi di diabete

Parametro	Normalità	Condizione intermedia	Diabete
Sintomi e glicemia occasionale	—	—	≥ 200 mg/dl
Glicemia a digiuno*	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl (IFG)	≥ 126 mg/dl
Glicemia a 2 ore del test da carico*	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl (IFG)	≥ 200 mg/dl
Emoglobina glicata (HbA1c)	< 6.0% < 42 mmol/mol	—	≥ 6.5% ≥ 48 mmol/mol

\* In almeno due occasioni

Ciò che sta nel mezzo è l'**alterata glicemia a digiuno** (*impaired fasting glucose* - IFG) e la **ridotta tolleranza al glucosio** (*impaired glucose tolerance* – IGT): condizioni di alto rischio per il diabete (così come valori di emoglobina glicata compresi tra 42 e 48 mmol/mol).

## Regolazione della glicemia

In condizioni di digiuno, la glicemia tende fisiologicamente a diminuire a causa della sottrazione di glucosio da parte di muscoli e altri tessuti da esso dipendenti; la quota circolante viene così reintegrata dal fegato che, in condizioni di digiuno, produce attivamente glucosio (**gluconeogenesi epatica**), utilizzando energia metabolica derivante **dall'ossidazione degli acidi grassi**, a loro volta derivanti dalla **mobilizzazione dei grassi** di deposito nel tessuto adiposo.

In fase postprandiale, la glicemia aumenta per l'assorbimento intestinale di glucosio: di questo una piccola parte è subito metabolizzata dai tessuti periferici; la massima parte si riversa nel fegato, che lo metabolizza e utilizza l'energia derivante dalla sua ossidazione per produrre nuovi acidi grassi e trigliceridi, poi depositati nel tessuto adiposo per essere utilizzati in condizioni di digiuno.

La regolazione è dovuta all'azione di due ormoni pancreatici: **insulina** (cellule *beta*) e **glucagone** (cellule *alfa*).

A sinistra un'isola pancreatica, ammassi di tessuto endocrino dispersi nel parenchima pancreatico. A destra in rosso le cellule secernenti glucagone, in verde quelle secernenti insulina. Nella fase postprandiale, l'insulina stimola l'*uptake* epatico di glucosio e la sua ossidazione, così come la sintesi di acidi grassi che raggiungono i tessuti di deposito; stimola inoltre l'utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti periferici. Il glucagone ha azioni opposte: stimola la

mobilizzazione dei grassi, la loro utilizzazione epatica a scopo energetico e la produzione di nuovo glucosio (*neoglucogenesi* epatica).

Nella diapositiva riassunti le azioni di insulina e glucagone su fegato, muscolo e adipociti.

La loro secrezione è regolata principalmente dalla glicemia: l'aumento provoca un aumento di produzione/secrezione di insulina; una sua riduzione ha un effetto opposto (con meccanismi molecolari ben noti). Alterazione di questi meccanismi (alterazioni di secrezione e/o delle loro azioni biologiche sui tessuti bersaglio) sono responsabili dell'iperglicemia diabetica.

I meccanismi che possono determinare iperglicemia (e quindi il diabete) sono molteplici: ciò rende possibile una classificazione del diabete **dal punto di vista patogenetico** (la causa o le cause che la determinano) – il quale risulta fondamentale per impostare una corretta terapia farmacologica e non.

## DIABETE MELLITO TIPO 1

Definito come dovuto a un deficit di secrezione insulinica, a sua volta determinato da danno alle cellule *beta* pancreatiche, provocato da cause autoimmunitarie o ideopatiche (non note). E' in sostanza una **malattia autoimmune**: il sistema immunitario riconosce le cellule *beta* come elementi estranei, innescando una reazione immunitaria per distruggerle (simile a un'azione di rigetto, anche se più lenta e attenuata), con il risultato di eliminare/ridurre significativamente le cellule. Si riduce progressivamente la produzione e secrezione di insulina, e quando questa non basta più si instaura una condizione di iperglicemia.

A destra le isole pancreatiche di diabetici di tipo 1: le cellule *beta* tendono a scomparire, lasciando spazio a infiltrati di cellule infiammatorie che denotano il processo di tipo autoimmune (infiammatorio).

### Patogenesi

A sinistra riportata la storia naturale (*patogenesi*). La risposta immunitaria si esprime sul piano patologico con **insulite** (infiltrazione delle isole da parte di linfociti e altre cellule infiammatorie). Quest'ultima precede di mesi/anni la comparsa di iperglicemia: le persone giovani hanno infatti una quota di *beta* cellule superiore a quella strettamente indispensabile. Solo quando già una buona parte è stata distrutta/messa in condizioni di non funzionare comparirà l'iperglicemia: l'insulite è dunque definibile come **fase preclinica**. La presenza di una reazione autoimmunitaria è segnalata solo dalla presenza nel sangue di **anticorpi** diretti contro le cellule *beta* pancreatiche (che però generalmente non vengono ricercate con le comuni indagini di laboratorio, se non in caso di familiarità).

L'insulite è determinata da **suscettibilità genetica**: geni di suscettibilità sono abbastanza diffusi tra la popolazione, e di questi solo 1/10 sviluppa effettivamente DMT1 nel corso della vita -> ciò significa che non occorre solo essere suscettibili, ma anche venire in contatto con un **trigger ambientale** di vario tipo: fattore infettivo (es. infezione virale), fattori tossici; certamente però non dipende dallo stile alimentare/dieta.

### Chetoacidosi

Ricordi di biochimica (v. slide): glicolisi anaerobia, ciclo di Krebs, *beta*-ossidazione. Quando manca l'insulina, si utilizza meno glucosio e più acidi grassi. Così facendo, si forma meno piruvato e quindi meno **ossalacetato**; l'ossidazione degli acidi grassi invece produce grandi quantità di **AcetilCoA**. In questa condizione, quest'ultimo (per mancanza di a. ossalacetico) non può essere correttamente metabolizzato nel ciclo di Krebs, si accumula nel citoplasma e attraverso una reazione non enzimatica forma aceto-AcetilCoA, precursore dei **corpi chetonici** (*betaidrossibutirrato* e *acetone*). Quest'ultimo, molto volatile, conferisce all'alito del paziente il tipico odore di *mela marcia*. I corpi chetonici possono essere utilizzati come substrato energetico da molti tessuti (come il SNC); hanno però il difetto di essere fortemente acidi, portando così a spostare il pH di sangue e tessuti verso l'acidità, provocando **chetoacidosi** (condizione potenzialmente pericolosa)

### Clinica

Il DMT1 può esordire con chetoacidosi, soprattutto nei più giovani. Colpisce infatti in primis II e III decade (10-30 aa), ma può comparire anche prima e dopo (anziani) con quadri clinici differenti: nell'anziano, infatti, il processo di insulite avviene più lentamente, il deficit insulinico si stabilisce in modo più graduale con quadro clinico più sfumato (ci può essere iperglicemia, calo di peso; raramente chetoacidosi). Quest'ultima è invece la manifestazione di esordio nei bambini: dovuta non tanto all'iperglicemia, quanto all'accumulo di corpi chetonici. Il quadro clinico è **tipico**: sonnolenza, debolezza, torpore, nausea/vomito, dolori addominali (simil appendicite); successivamente il torpore si aggrava, il pz. tende a scivolare in coma, compare tachipnea (accelerazione del respiro per compensare l'acidosi) fino ad arrivare alla morte se non trattato adeguatamente con insulina, acqua, Sali minerali, etc. Compare più frequentemente nel bambino rispetto all'anziano (nell'anziano la capacità di formare corpi chetonici è ridotta) = e comunque laddove si interrompa la terapia insulinica.

**Coma chetoacidotico iperosmolare:** forma di coma iperglicemico, dovuto però a **disidratazione** -> iperglicemia marcata, perdita di grandi quantità di glucosio con le urine e di conseguenza perdita di grandi quantità di liquidi, con progressiva disidratazione. Nel giovane, si reagisce bevendo molto e compensando le perdite; nell'anziano, in cui la sensazione di sete è ridotta, si può avere facilmente disidratazione, capace di condurre il pz. a un coma con caratteristiche diverse rispetto a quello chetoacidotico.

**\*Coma chetoacidotico - fisiopatologia:** La carenza insulinica porta l'organismo a metabolizzare trigliceridi e aminoacidi al posto del glucosio per produrre energia. I livelli sierici di glicerolo e acidi grassi liberi aumentano a causa di una lipolisi incontrollata, così come aumenta l'alanina a causa del catabolismo muscolare. Glicerolo e alanina forniscono i substrati per la gluconeogenesi epatica, che è stimolata dall'eccesso di glucagone che accompagna la carenza insulinica.

Il glucagone, inoltre, stimola la conversione mitocondriale degli acidi grassi liberi in chetoni. L'insulina normalmente blocca la chetogenesi inibendo il trasporto dei derivati degli acidi grassi liberi nella matrice mitocondriale ma, in assenza di insulina, la chetogenesi procede. I principali chetoacidi prodotti, l'acido acetoacetico e l'acido beta-idrossibutirrico, sono acidi organici forti che provocano acidosi metabolica. L'acetone, derivato dal metabolismo dell'acido acetoacetico, si accumula nel siero e viene lentamente eliminato con la respirazione.

L'iperglicemia, dovuta alla carenza insulinica, causa una diuresi osmotica che porta a una marcata perdita di acqua ed elettroliti con le urine. L'escrezione urinaria dei chetoni causa la perdita addizionale di Na e K. Il Na sierico può diminuire a causa della natriuresi o aumentare per la perdita di un grande volume di acqua libera. Anche il K viene perso in grandi quantità, a volte > 300 mEq/24 h (300 mmol/24 h). Nonostante sia presente un significativo deficit del K totale corporeo, all'inizio il K sierico è solitamente normale a causa dell'uscita del K dalle cellule in risposta all'acidosi. I livelli di K, di solito, scendono ulteriormente durante il trattamento, poiché l'insulina veicola il K all'interno delle cellule. Se i livelli sierici di K non vengono monitorati e reintegrati secondo le necessità, si può sviluppare un'ipokaliemia pericolosa per la vita.

**Coma ipoglicemico:** ipoglicemia come conseguenza di una dose eccessiva di insulina rispetto all'esigenze del momento del paziente. Caratteristiche cliniche completamente diverse.

**Nota epidemiologica:** la prevalenza in Italia è del 5-7 x 1000, non poco ma neppure moltissimo. Incidenza e prevalenza tendono a essere più alte nei paesi nordeuropei/scandinavi; in Italia esiste una zona con alta incidenza in Sardegna -> i sardi presentano alcuni geni di suscettibilità per il DMT1 molto rappresentati. E' invece relativamente raro nelle popolazioni orientali, asiatiche e africane rispetto a quelle occidentali o caucasiche. L'incidenza sta aumentando (forse per il miglioramento delle tecniche di diagnosi).

## DIABETE MELLITO TIPO 2

Forma più frequente, in cui l'aumento della glicemia è dovuto a ridotta azione periferica dell'insulina (*insulino-resistenza*) associato a un deficit relativo di produzione insulinica. Attualmente la prevalenza nella popolazione adulta è stimata attorno al 7% con valori leggermente più alti nelle regioni meridionali. Quota importante (superiore al 25% della popolazione italiana) sviluppa DMT2 nel corso della propria vita. Poco frequente in zone quali l'Africa subsahariana (causa le condizioni di malnutrizione); valori elevati anche in alcune zone asiatiche (causa una suscettibilità genetica superiore a quella italiana).

### Patogenesi

**Insulino-resistenza** (ridotta azione dell'insulina a livello dei tessuti bersaglio: fegato, muscolo, tessuto adiposo, etc.) o *ridotta sensibilità insulinica*: occorre perciò una qt. maggiore di insulina rispetto al normale per avere lo stesso effetto biologico -> l'insulino resistente, per mantenere la glicemia nella norma, deve produrre più insulina. Di per sé non è sufficiente a determinare il diabete: il pancreas reagisce (in condizioni fisiologiche) aumentando la secrezione di insulina (*iperinsulinemia*). Il DMT2 compare in caso di **relativo deficit di insulina**: laddove ovvero le cellule *beta* non riescono a soddisfare l'accresciuto fabbisogno producendo più ormone.

Caratteristiche del deficit di secrezione insulinica nel DMT2 (v. slide): nel non-diabetico ciascun pasto è seguito da un rapido aumento dell'insulinemia, con l'effetto che la glicemia oscilla molto poco; nel diabetico invece, il deficit è caratteristicamente della fase postprandiale precoce -> cioè la risposta della secrezione al pasto è almeno nelle prime fasi ridotta, determinando un incremento importante della glicemia. Sarà quest'ultima che stimolerà nelle fasi postprandiali tardive la secrezione di insulina (anche più alta rispetto ai non diabetici), a fronte però di glicemie decisamente più alte. In condizioni di digiuno inoltre, nel DMT2 l'insulinemia a digiuno è tendenzialmente elevata a fronte di una glicemia più alta del normale: in ogni caso, infatti, la produzione di insulina non è adeguata a riportare i

valori glicemici nel range di normalità (come succederebbe in un soggetto resistente all'insulina, ma con funzione *beta* cellulare perfettamente conservata).

**Diapo 6:** sull'asse X gli anni del pz., sull'asse Y la secrezione di insulina. Linea verde – secrezione insulinica: la capacità si riduce progressivamente nel corso degli anni (anche nei non diabetici: con velocità interindividuali molto diversi), influenzata da vari fattori. Anche la sensibilità si riduce (in modo meno marcato), portando a un aumento del fabbisogno di insulina (linea rossa) nel corso degli anni: quando il fabbisogno supera la capacità di produzione la glicemia (linea nera) inizia a salire, e si hanno forme intermedie (IFG – IGT) e diabete conclamato, che inizialmente può passare inosservato (se il pz. non esegue regolarmente analisi), fino alla diagnosi e terapia medica.

### Cause

Esistono anche in questo caso **geni di suscettibilità** che comportano una riduzione della sensibilità all'insulina da parte dei tessuti. Ci sono però **fattori modificabili**: soprattutto sovrappeso e obesità (con adiposità viscerale in primis). In presenza di eccessi nel tessuto adiposo, gli adipociti inviano **segnali metabolici** (acidi grassi liberi) ed **endocrini** (*adipochine*: ormoni adipocitari) a fegato e muscoli, determinandone una ridotta sensibilità all'insulina (contrastando cioè gli effetti biologici dell'insulina a questo livello). Ciò spiega anche perché il **controllo del peso corporeo** è elemento fondamentale per prevenzione e terapia del DMT2.

N.B. Gli acidi grassi liberi – proporzionali in qt. alla massa adiposa – agiscono sulle cellule pancreatiche con effetto tossico, riducendone numero, vitalità e funzionalità; contribuendo così a generare anche il **deficit di secrezione insulinica**. A questo concorrono poi anche **disfunzioni di ordine centrale** (SNC è essenziale nella regolazione della secrezione) e/o difetti e alterazioni nella secrezione di **ormoni gastrointestinali** (in parte primitivi, in parte secondari). Ad aggravare il danno arriva l'**iperglicemia**: essa stessa tende, nel cronico, a deprimere la secrezione insulinica. Il glucosio, infatti, cronicamente elevato, tende a inibire la secrezione e a favorire processi di **apoptosi beta cellulare** → più rapida perdita delle beta cellule ed evoluzione più rapida verso più grave deficit. Tale fenomeno prende il nome di **glucotossicità**, ed è alla base di un classico circolo vizioso che tende ad aggravare l'iperglicemia nel DMT2.

### Clinica

E' una forma di diabete più frequente nell'età adulta avanzata (ovvio il rischio sia maggiore visto i fisiologici processi osservati in precedenza). Generalmente esordisce oltre i 40aa, anche prima in caso di individui francamente obesi. Si associa spesso ad altre malattie metaboliche: obesità, ipertensione, iperlipidemie, iperuricemia. Il quadro clinico è sfumato: l'esordio dell'iperglicemia spesso avviene in maniera progressiva, e una moderata i. può non dare alcun sintomo. Anche in caso di modesta glicosuria e poliuria, è possibile non accorgersene per più di qualche anno. Ciò spiega come mai la diagnosi venga solitamente fatta laddove si presentino complicanze. Nel DMT2 la chetoacidosi normalmente non si vede; più facile che l'anziano vada incontro a un **coma iperosmolare non chetoacidotico**. Importante la diagnosi differenziale tra DMT1 e DMT2.

\***Coma iperosmolare non-chetosico- fisiopatologia:** I chetoni sierici non sono presenti in quanto le concentrazioni di insulina presenti nella maggior parte dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 sono adeguate per eliminare la chetogenesi. Dato che i sintomi di acidosi non sono presenti, la maggior parte dei pazienti sopporta un periodo significativamente più lungo di disidratazione osmotica prima dell'esordio dei sintomi, e quindi la glicemia (> 600 mg/dL [ $> 33,3$  mmol/L]) e l'osmolarità (> 320 mOsm/L) sono in genere molto più elevate rispetto alla chetoacidosi diabetica.

\***Via dei polioli** → L'aldoso reductasi fa parte, insieme alla sorbitolo deidrogenasi, della cosiddetta via dei polioli: questa prevede la trasformazione, ad opera dell'aldoso reductasi, del glucosio in sorbitolo, e la seguente trasformazione, catalizzata dalla sorbitolo deidrogenasi, del sorbitolo in fruttosio, a spese di NADPH e NAD<sup>+</sup> rispettivamente. In condizioni fisiologiche la via dei polioli funziona solo in minima parte (vi entra circa il 3% di glucosio), poiché la Km di ALR2 nei confronti del glucosio è elevata, e di conseguenza il glucosio viene preferenzialmente indirizzato alla via glicolitica. In condizioni patologiche di iperglicemia però, la via glicolitica è saturata dal glucosio, che può entrare in parte anche nella via dei polioli. Questa situazione causa sbilanci metabolici che si traducono in danni tissutali in vari distretti, come cristallino, retina, glomeruli renali e nervi periferici, bersagli tipici delle complicanze del diabete → Es. eccesso di sorbitolo determina un gradiente osmotico elevato che determina la fuoriuscita dal cristallino di acqua insieme ad altri aminoacidi → cataratte.

### ALTRE FORME DI DIABETE (secondario, monogenico e gestazionale)

**Diabete secondario:** diversamente dalle altre forme (in cui è il diabete la malattia primitiva), questo compare come conseguenza di un'altra patologia (diversa dal diabete). In realtà il confine tra T2 e secondario è molto più sfumato: la presenza di una malattia secondaria infatti può aver anticipato la comparsa nel tempo di diabete in una persona che comunque sarebbe stata suscettibile a svilupparlo. E' insomma una patologia molto eterogenea.

Nella **diapo 3** le principali cause:

- **Malattie pancreatiche:** le più frequenti e importanti, determinano una ridotta secrezione di insulina a causa di problematiche pancreatiche (es. **pancreasectomia** = asportazione del pancreas, legata a tumori di pancreas, papilla del Vater o regione duodenale; come conseguenza di pancreatite, pseudocisti pancreatica o di un trauma con rottura del pancreas). L'eliminazione totale porta a completo deficit di secrezione (condizione che necessita di un' immediata terapia insulinica, pena la chetoacidosi). Condizione che assomiglia molto al DMT1, ma più difficile da curare: nel primo, infatti, l'insulite autoimmune tende a preservare (o colpire meno) le cellule *alfa*, per cui permane una certa produzione di glucagone; nel caso del diabete da pancreasectomia (totale o in caso di eliminazione consistente delle isole, concentrate soprattutto nella *coda* del pancreas), scompare anche la secrezione di glucagone -> ciò fa sì che manchi anche il principale ormone che fa aumentare la glicemia, rendendola molto più difficile da governare dall'esterno.

Può determinare diabete anche la **pancreatite**, soprattutto se cronica con distruzione estesa del parenchima.

Quest'ultime sono in realtà malattie del pancreas esocrino, cioè della componente ghiandola che produce succhi pancreatici (enzimi digestivi). Tuttavia in caso di processo infiammatorio, le isole pancreatiche finiscono anch'esse per soffrirne con danno *beta* cellulare.

**Diabete da carcinoma del pancreas:** tumore pancreatico sufficientemente esteso da determinare la distruzione consistente delle isole (l'iperglicemia è spesso un sintomo d'esordio tumorale).

- **Endocrinopatie:** altri tre ormoni determinano (oltre al glucagone) un aumento della glicemia -> cortisolo, GH e catecolamine (adrenalina e noradrenalina). Le malattie caratterizzate da eccesso di questi ormoni possono causare perciò iperglicemia e diabete. Più frequentemente accade per la **sindrome di Cushing** (eccesso di produzione di cortisolo); ma anche per **acromegalia** (eccessiva produzione di ormone della crescita) e **feocromocitoma** (eccesso di catecolamine in circolo).

- **Epatopatie gravi:** malattie del fegato con distruzione estesa del parenchima epatico, con riduzione consistente degli epatociti funzionanti. L'epatocita è uno degli effettori principali dell'azione insulinica. In caso di ridotto numero di epatociti, viene a mancare il ruolo svolto da quest'ultimi su stimolazione insulinica: ovvero, assunzione di glucosio dal circolo -> si evidenzia tendenza a rapide iperglicemie postprandiali, in quanto viene a mancare l'*uptake* di glucosio da parte del fegato. Questi tendono poi a rientrare nella fase di digiuno (per il medesimo problema di funzionalità epatica -> assente neoglucogenesi). Tipico è dunque per il diabetico epatopatico l'aver glicemie a digiuno buone (se non basse) con marcati picchi iperglicemici postprandiali.

- **Insufficienza renale grave:** agisce più che sulla secrezione insulinica, sulla sensibilità ad essa (a livello epatico e cellulare). La porzione di diabetici è elevata nei pz. dializzati: in parte perché il diabete causa IR, in parte perché questa di per sé favorisce la comparsa di diabete (molto simile al T2) in chi prima non lo accusava.

- **Farmaci** (steroidi, antipsicotici): soprattutto in alte dosi e terapie protratte (steroidi=cortisone), sono associati ad aumento importante dell'incidenza di diabete.

**Diabete monogenico:** forme determinate da un difetto specifico di geni, singola mutazione di geni implicati nella regolazione della secrezione insulinica. Sono forme che compaiono già dall'infanzia, caratterizzate da un discreto deficit nella secrezione insulinica, spesso non associato a vera e propria insulino-resistenza.

Si distinguono, in base alla **modalità di trasmissione:**

- **Diabete neonatale:** trasmesso come carattere autosomico recessivo, forma relativamente grave con discreta iperglicemia, che spesso ha bisogno di terapia insulinica e che si associa di frequente a malformazioni. Meno rara è la **sindrome di Wolfram**, in cui il diabete (caratterizzato da deficit di secrezione causa un difetto di embriogenesi delle *beta* cellule) si associa a sordità (per aplasia del nervo acustico) e cecità (per aplasia del nervo ottico);

- **MODY (Maturity Onset Diabetes of Young):** trasmesso ereditariamente come carattere autosomico dominante (ovvero da almeno uno dei due genitori che sia malato). Il nome è dato dal fatto che il quadro clinico assomiglia molto al DMT2, ma compare tipicamente in persone giovani (in cui il DMT2 non ci può essere). Esordisce nella tarda infanzia (5-7aa; a volte nell'adolescenza o in giovane età adulta). Non associato a malformazioni, spesso non richiede inizialmente insulina. Ve ne sono diverse forme, caratterizzate da difetti genetici differenti (v. elenco: in realtà la lista continua fino a MODY26): in Italia la più frequente è il MODY2 (forma benigna), a volte MODY3 o 4.

**Diabete gestazionale:** esordisce durante la gravidanza e regredisce spontaneamente dopo il parto, con patogenesi molto simile al DMT2. Durante la gravidanza aumenta il fabbisogno di insulina, e di conseguenza le glicemie tendono

ad aumentare (laddove il pancreas non riesca a rispondere con adeguate qt. di insulina): le soglie di glicemia per la diagnosi sono molto più basse, così come gli obiettivi terapeutici -> l'iperglicemia è infatti un importante fattore di rischio per malformazioni fetali (nei primi trimestri) e per macrosomia (aumento delle dimensioni del feto) ed eventuali problemi al momento del parto (negli ultimi trimestri). Il mantenimento di una bassa glicemia dà perciò maggiori sicurezza per una buona riuscita della gravidanza.

Conoscere la classificazione è fondamentale per l'**inquadramento diagnostico**, da cui deriva l'**impostazione terapeutica**.

Già l'indagine anamnestica consente di distinguere bene il diabete secondario dalle altre forme. Le forme monogeniche, inoltre, hanno forme di manifestazione durante l'infanzia che difficilmente lasciano spazio a dubbi. La principale difficoltà allora, soprattutto nell'adulto, è nella corretta **diagnosi differenziale tra DMT1 e DMT2**: questa sarà essenziale per una corretta terapia.

Nella slide le principali caratteristiche dei due tipi di diabete:

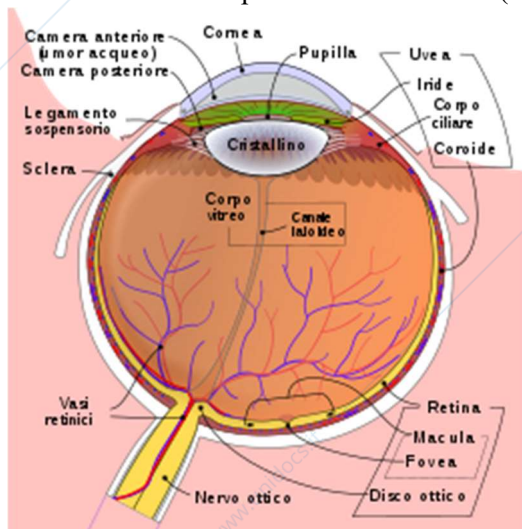
- **Età d'esordio**: c'è in realtà una certa *sovrapposibilità* -> nuovi casi di DMT1 si possono avere anche in età avanzata;
- **Sovrappeso**: presente soprattutto nel DMT2, e soprattutto nei giovani. Nel DMT1, beninteso, l'assenza/presenza di sovrappeso non protegge dalla malattia; magari, in caso di diabete, il pz. sovrappeso tende a perdere peso (possibile sintomo d'esordio della DMT1, che è più spesso sintomatico, in quanto presenta anche al momento dell'esordio: poliuria, polidipsia, e altri sintomi classici).
- **Chetoacidosi**: se non trattato in modo tempestivo il DMT1 evolve verso la c., che è invece rara nel T2 (anche se non trattato).
- **C-peptide / Autoanticorpi**: indagine strumentali che permettono oggi di fare una diagnosi differenziale certa tra le due.

## Lezione 2 – 24-27 marzo

**Le complicanze del diabete**: il vero motivo per cui si cerca di trattare in modo accurato il diabete è di mantenere sempre sotto controllo la glicemia.

Due grandi categorie:

- **Acute**: (già viste)
  1. **Chetoacidosi**: può arrivare fino al coma, più caratteristica del tipo I, caratterizzata dall'eccesso di produzione di corpi chetonici con acidosi;
  2. **Iperosmolarità**: caratteristica del tipo 2, soprattutto di anziani con marcata iperglicemia e disidratazione fino al coma;
- **Croniche**: divise in
  1. **Microvascolari**: *microangiopatia* caratterizzata da lesioni a carico dei piccoli vasi (arteriole precapillari e capillari) con ispessimento della parete, alterata permeabilità ed eventualmente occlusione;
  2. **Macrovascolari**: colpiscono le arterie, accelerazione di processi di aterosclerosi verificabili anche nei non diabetici;
  3. **Nervose**: colpisce le fibre nervose (nervi) periferici.



### COMPLICANZE MICROVASCOLARI

Riguardano tutto l'organismo, ma nella maggior parte dei distretti non si ha conseguenza clinica. Importanti sono invece le conseguenze a carico di due distretti: occhio e rene.

#### RETINA

Nel primo viene colpita la **retina**: parte che riveste internamente il globo oculare, è la parte percettiva -> \*La retina è la membrana più interna del bulbo oculare. È la componente fondamentale per la visione essendo formata dalle cellule recettoriali, i coni e i bastoncelli, responsabili della trasformazione dell'energia luminosa in potenziale elettrico.

Si hanno qui alterazioni dei piccoli vasi (*microangiopatia*) che evolve attraverso tre fasi:

- **Retinopatia non proliferante**: compaiono microaneurismi (piccole dilatazioni dei vasi che all'esame del fondo oculare hanno l'aspetto di punturini rossi), microemorragie (piccoli stravasi di sangue nel contesto della retina)

**essudati** (*essudati duri*: proteine che, a causa di alterata permeabilità del vaso, escono dai capillari e precipitano nel contesto della retina, apparendo come piccole macchie biancastre);

- **Retinopatia pre-proliferante**: compaiono aree ischemiche (si chiudono delle arteriole, piccole parti della retina non ricevono più sangue – si ha perciò piccoli *infarti retinici*: aree ischemiche che vanno in necrosi, con aspetto cotonoso all'esame del fondo che prende il nome di *essudato molle* -> in realtà non un vero essudato). Il tessuto retinico ischemico produce fattori di crescita che stimolano la formazione di nuovi vasi: tentativo di compenso dell'organismo che cerca di riportare sangue nelle aree che non lo stanno ricevendo.

- **Retinopatia proliferante**: fase avanzata, caratterizzata da *proliferazioni neovascolari*. Tuttavia, i nuovi vasi sono spesso malformati, si sollevano dal piano della retina, hanno aspetto alterato e grande fragilità: possono pertanto rompersi, dando luogo a extravasi ematici che finiscono nel corpo vitreo (la massa gelatinosa che riempie internamente il bulbo oculare, mezzo normalmente trasparente -> la luce deve passarvi attraverso per raggiungere la retina). In questo caso la visione è offuscata: il sangue infatti assorbe la luce, non lasciandola passare.

In ognuna delle fasi è possibile il coinvolgimento della **macula**, la parte centrale della retina, responsabile della visione distinta (*acuità visiva*: ci fa vedere nella parte centrale del campo visivo). In questi casi, già nella prima fase, si può determinare *edema maculare*: liquido presente nel contesto della retina, che tende a ispessirsi per la presenza maggiore del normale di liquido -> conseguente all'alterata permeabilità dei piccoli vasi. Si ha così perdita della capacità di visione centrale si riduce.

La riduzione della vista, dunque, si può avere sia per **extravasi di sangue nel contesto del corpo vitreo** (*emo-vitreo*) sia per **edema maculare**.

**Immagini** da retinografo non mediatico (utilizzabile nello screening, approfondito in seguito): retina normale a sinistra, patologica a destra.

Il disco bianco è la papilla ottica/disco ottico (punto in cui giunge il nervo ottico, parte cieca della retina da cui escono tutti i vasi arteriosi e venosi); l'area più scura è la macula (area responsabile della visione distinta).

Nella foto a destra si ha una retinopatia diabetica non proliferante: riconoscibile la papilla; le frecce blu indicano microaneurismi (piccole dilatazioni delle pareti dei capillari, con l'aspetto di punturini rossi). Le frecce gialle indicano essudati duri (proteine uscite dai vasi e precipitate nel contesto della retina). Entrambi (microaneurismi ed essudati duri) sono presenti anche a ridosso della macula -> possibile edema maculare (con riduzione dell'acuità visiva).

## RENE

Altro livello in cui la microangiopatia diabetica determina effetti importanti. Si hanno anche qui le due sue alterazioni fondamentali: alterazioni della **permeabilità, chiusura dei vasi**. Le prime, a carico dei piccoli vasi dei glomeruli renali, determinano **proteinuria** -> fisiologia: nei glomeruli arriva il sangue per essere filtrato, a partire dal quale si forma il precursore dell'urina (filtrato glomerulare); l'acqua e le piccole molecole passano liberamente, le proteine normalmente no -> aumento della permeabilità dei filtri determina comparsa di maggiori quantità proteiche nelle urine. **Microalbuminuria**: piccola perdita urinaria di proteine (30-300 mg/25h), stimata in diversi modi. In caso di presenze maggiori si parla di **proteinuria**. Se c'è molta proteinuria, è possibile una riduzione della qt. di proteine ematiche circolanti, all'origine della **sindrome nefrosica**.

Altro fenomeno comune nel diabetico è la **riduzione del filtrato glomerulare** (v. glomerulosclerosi): questo è la qt. di pre-urina formata dal rene, corrispondente alla qt. di sangue che il rene riesce a filtrare nell'unità di tempo (ml/min: valore normale attorno a 100). La riduzione è dovuta all'occlusione progressiva dei piccoli vasi sanguigni glomerulari attraverso cui il sangue non riesce più a passare. Si perde così capacità di filtrazione del rene fino a **insufficienza renale**.

**Diapositiva**: riassume il quadro. Da un lato l'**aumento della permeabilità** (con progressiva comparsa e aumento della proteinuria -> linea arancione), dall'altro la **riduzione del filtrato glomerulare** (linea blu) con comparsa progressiva di IRC fino ad arrivare alla dialisi. I due fenomeni possono procedere di pari passo, o essere diversamente espressi nel tempo, in base al quadro clinico del paziente: più frequente è IRC importante, ma senza proteinuria.

In ogni caso, la nefropatia diabetica rappresenta una delle più frequenti cause di IRC; in molti paesi la prima di dialisi. Così come in molti paesi (tra cui il nostro) la retinopatia diabetica è la prima causa di cecità.

## Complicanze macrovascolari

Sono rappresentate dall'**aterosclerosi**: più precoce e grave nel diabetico, soprattutto nel caso in cui non sia adeguatamente controllato. Il diabete è pertanto un importante **fattore di rischio** per lo sviluppo di patologia aterosclerotica. Questa colpisce più frequentemente alcuni distretti.

Il primo è il **cuore**, ovvero le **arterie coronarie**, che riforniscono di sangue la parete del muscolo cardiaco.

L'occlusione delle coronarie è causa di **cardiopatía ischemica**: le cui espressioni cliniche sono angina pectoris (dolore cardiaco che compare soprattutto con lo sforzo per poi scomparire nelle condizioni di riposo, laddove l'occlusione della coronaria non sia totale), infarto miocardico (si verifica quando si occlude totalmente il vaso, con area/aree che vanno incontro a necrosi, poi sostituite da cicatrice fibrosa in caso di sopravvivenza del paziente), scompenso cardiaco (nei pazienti in cui si hanno aree necrotiche, la capacità contrattile complessiva della parete cardiaca si riduce, determinando *insufficienza cardiaca*).

In Italia l'aumento di rischio connesso al diabete è intorno al 50/60% maggiore. La caratteristica di coinvolgere più arterie coronarie spiega perché la mortalità sia maggiore rispetto a quella dei non diabetici.

E' più spesso **silente**. Uno dei sintomi dell'infarto è il **dolore precordiale**; questo può anche non essere presente, e ciò accade soprattutto nei diabetici.

Secondo distretto importante per l'arteriopatia diabetica è quello degli **arti inferiori**; terzo è quello **cerebrovascolare** (a. carotidi), le cui manifestazioni cliniche sono *ictus*, *TIA* – nessun carattere clinico diverso tra diabetici e non, cambia solo l'incidenza. Rispetto ai non diabetici, l'arteriopatia degli arti inferiori è molto più frequente, più distale (più colpiti i **vasi più piccoli**: nei non diabetici le più colpite sono l'iliaca e la femorale superficiale – a. sopra il ginocchio), colpisce le arterie sotto al ginocchio. Ciò è svantaggioso dal punto di vista clinico: quanto più un'a. è distale, tanto più è difficile che la sua occlusione sia compensata dalla formazione di circoli collaterali che riportano alla gamba il sangue per altre vie. Inoltre, le lesioni sono spesso estese per lunghi tratti di arterie: ciò spiega perché la prognosi sia maggiore rispetto al non diabetico, con possibili maggiori complicazioni alla riapertura dei vasi.

Le manifestazioni cliniche principali sono manifestazioni dolorose: *claudicatio* (nella fase in cui arriva alla gamba una qt. di sangue sufficiente a garantire le esigenze metaboliche del tessuto in condizioni di riposo, ma non più sangue sufficiente quando aumenta il consumo di O<sub>2</sub> per l'esercizio fisico – si ha allora un dolore più tipicamente al polpaccio, che assume la forma di un crampo, che compare durante il cammino, soprattutto veloce, e scompare dopo ½ min di riposo, anche in piedi). Nella fase successiva, con l'aggravarsi dell'ischemia, il dolore può comparire anche a riposo; successivamente, la comparsa di **ulcere** e **gangrene** a carico inizialmente delle parti più distali (dita) e poi di zone più estese del piede. Questo il quadro clinico nella persona non diabetica.

**N.B.** Nel diabetico, essendo le lesioni più distali, può mancare del tutto il sintomo della claudicatio: il polpaccio in realtà riceve un'adeguata qt. di sangue, il deficit di flusso riguarda le porzioni più a valle. Può allora comparire direttamente il dolore a riposo (alle dita o al piede). Se presente anche neuropatia, inoltre, può anche non esserci dolore molto rilevante. Quando si presenta qualcosa che richiami l'attenzione, la situazione può essere già compromessa.

Terzo grande capitolo delle complicanze del diabete è la **neuropatia**, divisa in **somatica** e **autonomica**. La prima riguarda essenzialmente i nervi sensitivi, e solo tardivamente anche le fibre nervose motorie. La seconda può riguardare tutte le fibre nervose del SNA (quello che regola le funzioni viscerali); è meno frequente, spesso con scarse manifestazioni cliniche. Le più frequenti sono:

- **Ipotensione ortostatica**: dipende dall'incapacità di adattamento del sistema cardiovascolare ai cambiamenti di posizione. Durante il passaggio dal clino all'ortostatismo, la PA nella parte superiore tenderebbe a ridursi (per motivi di gravità); l'organismo reagisce aumentando il ritmo cardiaco, e modificando la costrizione dei vasi periferici per fare aumentare le resistenze periferiche al flusso nella parte inferiore del corpo -> ciò favorisce il mantenimento di una PA nelle carotidi costante anche quando ci alziamo in piedi. In caso di neuropatia autonómica, il meccanismo di compenso funziona male e si può avere un calo pressorio quando ci si alza di scatto (con sensazione di capogiro, sincope).

- **Disfunzione erettile**: dovuta a deficit di innervazione dei corpi cavernosi o a alterazioni cardiovascolari (piccole arterie) o a motivi psicologici (spesso presenti nel diabetico).

**Neuropatia somatica** -> in particolare, **polineuropatia sensitivo-motoria**: effetto è il rallentamento della velocità di conduzione dell'impulso, fino allo zero. Il difetto funzionale è tanto maggiore quanto più lunga è la fibra colpita: es. fibre sensitive del nervo sciatico (le più lunghe del corpo umano), con disturbi rappresentati da false sensazioni (parestesi: punta di spillo, formicolii; tipicamente ai piedi nelle prime fasi, poi alle gambe), bruciori, dolori -> *sintomi irritativi*: dovuti al fatto che se la conduzione nervosa è alterata, e il midollo spinale/cervello non ricevono sufficienti stimoli sensitivi da una certa area corporea, si fabbricano queste *false sensazioni*.

Cosa meno fastidiosa per il pz, ma più grave dal punto di vista delle conseguenze per la salute è la **riduzione della sensibilità** (termica, dolorifica, tattile), principalmente a carico dei piedi.

**Patogenesi del piede diabetico:** la riduzione della sensibilità è una delle componenti della patogenesi del piede diabetico (in particolare delle ulcere).

Le cause sono sostanzialmente due: **arteriopatia periferica**, che provoca riduzione dell'afflusso al piede fino a provocare già di per sé ulcere e gangrene; **polineuropatia sensitivo-motoria**, che comporta ipo-anestesia (riduzione della sensibilità), rendendo le persone più suscettibili a traumi.

Altro meccanismo è la riduzione delle **afferenze propriocettive**. Il nostro cervello, infatti, riceve costantemente dalle parti del corpo informazioni (di tipo *propriocettivo*, appunto), che riguardano la posizione delle varie parti del corpo, il grado di tensione nei tendini, il grado di contrazione (tono) dei vari gruppi muscolari. Il cervello integra queste informazioni (che non sono propriamente coscienti), importanti per mantenere (in modo inconscio/automatico) la giusta postura e muoverci in modo coordinato. La riduzione di queste afferenze determina difetti di appoggio. Il più tipico è quello riassunto dalla diapositiva. In condizioni normali di riposo, il piede appoggia su tre punti: la maggior parte del peso è scaricata sul tallone, in avanti una parte è scaricata sul primo metatarso, e un piccolo punto di scarico c'è anche a livello della quinta testa metatarsale, che serve a stabilizzare maggiormente il piede. Quando siamo fermi in piedi, normalmente, non dovremmo scaricare peso sulle altre teste metatarsali (II, III e IV), che entrano in funzione soltanto durante il cammino, nella fase di spinta, per allargare la base d'appoggio e distribuire il carico su una parte maggiore. In mancanza di afferenze propriocettive, si ha **spostamento in senso plantare della II, III e IV testa metatarsale**, che vanno a ricevere quota importante di carico anche durante la normale stazione eretta. Tuttavia, tale parte del piede non è abituata a ricevere il carico -> i tessuti entrano in sofferenza. Perciò l'organismo forma *callosità*, con l'obiettivo di proteggere i tessuti sottostanti, ma che hanno lo svantaggio (se spesse) di trasmettere urti ai tessuti sottostanti peggiorando la situazione. Tale condizione si può avere anche nei non-diabetici: in questi casi, però, il pz. sente dolore nel cammino, e allora spontaneamente/automaticamente modifica la postura del piede e ridistribuisce il carico per non gravare sul punto di dolore -> ciò evita la formazione di ulcere. Ciò non avviene nel diabetico con neuropatia, in cui la riduzione della sensibilità impedisce il meccanismo di compenso, portando al trauma del tessuto e alla formazione di una zona di necrosi (tessuto morto) al di sotto della callosità. Quando questa si apre (es. attraverso fissurazione della callosità sovrastante) ha luogo la formazione di **ulcera** (appunto *neuropatica*).

**N.B.** Proprio per questo motivo, le ulcere ai piedi si formano per arteriopatia, ma anche per neuropatia.

**Slide** sulle differenze tra i due tipi, neuropatica/arteriopatica. Le seconde hanno come principale terapia la **rivascolarizzazione**: procedure chirurgiche o più spesso di **angioplastica endovascolare** (*stent*) per riaprire i vasi chiusi e riportare sangue – in questo caso la guarigione è abbastanza rapida (laddove l'afflusso di sangue sia impossibile si va invece incontro all'amputazione). Nel caso delle prime (neuropatiche), la guarigione è molto più lenta, con minor rischio di amputazione.

**Immagini:** ulcera neuropatica (sx), seconda testa metatarsale, appoggio sbagliato e formazione di callosità con al di sotto un'ulcera piuttosto estesa; ulcera neuropatica (dx), altezza del II e III metatarso, si è infettata -> l'infezione si è aperta sul dorso del piede formando una fistola (una comunicazione patologica, di forma tubulare, tra due strutture o tra due cavità dell'organismo o tra esse e l'esterno).

**Immagini:** ulcera arteriopatica (dx), lesione di un dito del piede su cui si è formata ulcera per un'area di necrosi dovuta a ischemia -> guarigione con rivascolarizzazione.

Nella prossima sezione si andrà a vedere come fare ad evitare che tutto ciò avvenga.

### GLI OBIETTIVI TERAPEUTICI

Le complicanze sono evitabili; di conseguenza bisogna muoversi per cercare di evitarle, tenendo sotto controllo il diabete rispettando determinati **obiettivi terapeutici**.

Sono gli stessi che si hanno per qualsiasi **malattia cronica**: miglioramento della qualità della vita e riduzione della mortalità. Più specificamente, per ottenere tali risultati, si deve:

- **Prevenire e trattare le complicanze acute:** in particolare la chetoacidosi (DMT1, che può portare a morte), o l'iperosmolarità (DMT2). Far ciò è abbastanza semplice: nel DMT1, se si fa terapia insulinica in modo continuativo, la chetoacidosi è scongiurata; nel DMT2, anche mal compensato, è difficile che si instauri una condizione di iperosmolarità. Obiettivo relativamente facile da raggiungere.

- **Eliminazione dei sintomi:** poliuria, polidipsia, etc. Siccome la seconda è conseguenza della prima, la quale è a sua volta conseguenza della glicosuria (che compare a valori glicemici >160/180 mg/dL, e necessita di valori anche più alti per diventare sintomatica) – per eliminare i sintomi del diabete è dunque sufficiente tenere la glicemia (all'ingrosso) entro i 200mg/dL di glicemia media. Non molto difficile da ottenere, ma non esattamente ciò che vogliamo, in quanto il terzo obiettivo è:

- **Prevenzione delle complicanze croniche:** quelle a lungo termine (retinopatia, nefropatia, etc.), per le quali non basta stare entro i 200mg/dL, ma bisogna avvicinarsi molto di più ai valori normali di glicemia. Ciò è vero sia per le complicanze micro e macrovascolari, sia per quelle neuropatiche.

## Risultati di qualche studio.

**Trial randomizzato** (Studio di intervento) i cui pazienti con DMT2 sono stati assegnati casualmente a ricevere terapia standard o intensificata con obiettivi diversi di glicemia e HbAc. Risultato: quelli con HbAc più bassa (terapia più aggressiva) presentano minore incidenza e progressione di complicanze microvascolari (nefropatia e retinopatia).

Malattie cardiovascolari: diversi studi hanno verificato l'effetto dell'intensificazione del trattamento del diabete (DMT2) sull'incidenza di eventi CV. I risultati vanno tutti nella direzione giusta: riducendo la glicemia si riduce l'incidenza di infarto e ictus; inoltre però, si è anche visto che se si utilizzano strategie terapeutiche molto aggressive, tali da determinare un aumento importante del rischio di ipoglicemia, si può avere paradossalmente un incremento della mortalità CV. In generale dunque l'obiettivo per scegliere il livello di HbAc/glicemia a cui portare i pazienti viene selezionato sulla base di queste due considerazioni:

- da un lato dobbiamo cercare di **portarla quanto più vicina possibile al normale** (per evitare le complicanze);
- dall'altro dobbiamo **contenere al minimo il rischio di ipoglicemia** (in quanto questa comporta aumento del rischio di mortalità, nonché è associata a un aumento del rischio di caduta e fratture nel paziente anziano).

Perciò gli obiettivi terapeutici si giocano sul bilanciamento di queste due esigenze.

Per stabilire l'obiettivo di controllo glicemico non si usa la glicemia ma **l'HbAc**: essendo un parametro stabile nel tempo (indice della glicemia media negli ultimi tre mesi), diventa molto più affidabile rispetto alla semplice glicemia che cambia molto più rapidamente da un giorno all'altro e da un momento all'altro nella stessa giornata.

**Target (obiettivi terapeutici) di HbAc** raccomandati dall'ultima edizione (2018) delle LG italiane sul diabete: obiettivo generale è di mantenerla **entro 48 mmol** (valore oltre il quale si fa diagnosi di diabete). Per tutti? No.

Infatti, se per raggiungere questi obiettivi siamo costretti a utilizzare farmaci che possono determinare ipoglicemia, in quel caso dobbiamo essere più cauti: stiamo tra **53-58 mmol/mol** (in questo modo riduciamo al minimo il rischio di ipoglicemia, nonostante ci portiamo dietro il rischio di alcune complicanze croniche). L'obiettivo, dunque, dipende dalla **strategia farmacologica scelta**.

Tutto ciò per i pazienti <70aa, senza malattie associate o condizioni che comportino una diminuzione dell'aspettativa di vita. In questo caso possiamo permetterci obiettivi più alti: lo sviluppo delle complicanze infatti richiede una certa latenza – questa non è di solito possibile in queste tipologie di pazienti.

## Target di emoglobina glicata

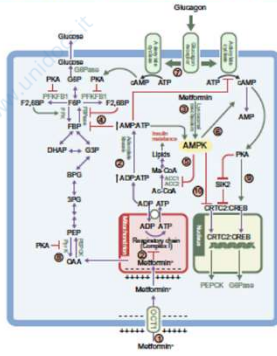
Pazienti	mmol/mol	42	48	53	58	64	69	75
Target generale								
<i>Trattamento con sulfaniluree/glinidi/insulina</i>								
Anziani o comorbidità con aspettativa di vita ridotta								
<i>Trattamento con sulfaniluree/glinidi/insulina</i>								
<i>con fragilità/comorbidità/decadimento cognitivo</i>								
	%	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0

L'incidenza di complicanze del diabete è condizionata dalla presenza di altri fattori di rischio:

- **Ipertensione**: raggiungimento di PAS<140mmHg;
- **Controllo del quadro lipidico**: Colesterolo LDL presenta maggiore impatto a livello di rischio CV; nel diabetico inoltre sono i TG ad avere un certo impatto sul rischio di complicanze microvascolari.
- **Fumo**;
- **Stile di vita sano**.

Facendo ciò, possiamo mettere oggettivamente a riparo il pz. da gran parte (forse tutti) i rischi connessi alla presenza del diabete. Il diabete, dunque, è **una malattia molto pericolosa se non trattata adeguatamente; ma, se ben trattata, con prognosi decisamente favorevole**.

## FARMACI DEL DMT2

**Metformin: mechanism of action**

<http://www.siditalia.it/divulgazione/farmaci-oral> La terapia per questo tipo di diabete si avvale tanto di **procedure non farmacologiche** e di **farmaci**. Importante quest'ultimo in quanto condiziona anche l'approccio di tipo non farmacologico. Molti sono i farmaci a nostra disposizione.

**1. METFORMINA (BIGUANIDI) →**

<https://www.pharmamedix.com/principiovoce.php?pa=Metformina&vo=Farmacologia>

Farmaco che risale agli anni '50, riassunto in diapositiva il complesso meccanismo di azione: agisce principalmente a **livello epatico** (e in misura minore a livello muscolare), aumentando la sensibilità all'insulina; motivo per cui, a parità di insulina disponibile, la glicemia tende a ridursi.

Caratteristica fondamentale di questo farmaco **insulino-sensibilizzante** (che non stimola la produzione di insulina) è che **non può dare ipoglicemia**: cioè se la glicemia è alta, la metformina la riduce; se la glicemia è normale, la m. non la cambia – al di sotto del normale la glicemia non scende mai. Farmaco sicuro, in quanto abbassa la glicemia SOLO quando questa è fuori dalla norma. Effetto collaterale principale è la **diarrea** (e l'acidosi), accentuata dall'assunzione di cibi più ricchi di lipidi (con eventuale nausea e alterazione del gusto, sapore metallico). A dosi elevate, per terapie protratte, si vede inoltre una riduzione del peso corporeo, ma molto modesta: negli studi è dell'ordine di 0,5/1kg – non sufficiente per un suo eventuale utilizzo nel sovrappeso e obesità.

**2. SULFANILUREE E GLINIDI**

Anch'esse risalenti agli anni '50, le più usate sono la *glibenclamide*, *glimepiride* e *gliclazide*; molto simili nell'azione (anche se con struttura chimica diversa) è un'altra molecola, la **repaglinide**. Agiscono stimolando **la produzione di insulina indipendentemente dalla glicemia**: per questo motivo, effetto collaterale fondamentale nel diabetico è l'ipoglicemia. Per questo motivo si usano oggi molto meno che in passato, nonostante l'ampio utilizzo passato. Determinano inoltre solitamente **aumento di peso** di 2/3kg.

**3. ACARBOSE (Inibitori dell' $\alpha$ -glicosidasi)**

Risalente agli anni '80, si tratta di una molecola che **inibisce la digestione dei disaccaridi** e la loro trasformazione in monosaccaridi, rallentando (non inibendo) l'assorbimento intestinale dei carboidrati, riducendo di conseguenza l'escursione delle glicemie dopo il pasto. Farmaco non particolarmente efficace, non agisce sulla glicemia a digiuno. Il principale effetto collaterale è rappresentato da meteorismo e dolori addominali: uso abbastanza circoscritto.

**4. PIOGLITAZONE (TIAZOLIDINDIONI: agonisti del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi PPAR- $\gamma$ )**

Agisce su un particolare recettore nucleare determinando l'attivazione/repressione dell'espressione di una serie di geni (tra i quali molti sono coinvolti nel metabolismo glicidico). L'effetto finale è **insulino-sensibilizzante** (simile a quello della m. ma con meccanismo molecolare differente: i due farmaci possono essere combinati insieme). Farmaco molto efficace, anche se con azione lenta (qualche settimana dall'inizio della terapia), potente sull'iperglicemia, senza provocare ipoglicemia (ha infatti effetto sulla sensibilità insulinica). Effetti collaterali sono la ritenzione idrica (controindicato perciò nei casi di scompenso cardiaco), osteoporosi (nelle donne post-menopausa), aumento di peso (aumento del senso di fame) -> per questi motivi il suo uso non è vastissimo.

**5. AGONISTI DEL GLP-1**

Farmaci più recenti. Il **GLP-1** (glucagon-like peptide 1: *incretina*) è un ormone intestinale prodotto dal nostro intestino dopo il pasto (soprattutto in quelli ricchi di carboidrati), che agisce sulle isole pancreatiche dove aumenta la secrezione di insulina e riduce quella di glucagone, nonché sul SNC riducendo l'appetito e aumentando la sazietà. L'aumento di insulina/diminuzione di glucagone secreti sono **glucosio dipendenti**: ciò spiega perché il GLP-1 sia in grado di ridurre la glicemia quando questa è alta, senza provocare ipoglicemia (quando la glicemia è normale, questa non è modificata dal farmaco). Altri effetti sono quelli centrali di riduzione di appetito/aumento di sazietà: è un ormone, dunque, che segnala all'organismo che il pasto è già avvenuto. Come tale non può essere usato in terapia, in quanto rapidamente inattivato dall'enzima **DPP4** (Dipeptidil Peptidasi 4). Vengono perciò utilizzati degli **agonisti del recettore del GLP-1** resistenti al DPP4, dotati di una durata d'azione sufficiente per uso clinico.

Di questi, i primi introdotti sono stati quelli a breve durata d'azione (exenatide, posologia di 2 volte/die); poi la **liraglutide** (1 volta/die), adesso utilizzate le formulazioni settimanali (dulaglutide, semaglutide). Tutti farmaci **iniettivi** per il momento (si danno per iniezione sottocutanea). Sono molto efficaci sull'HbAc, capaci anche di ridurre il rischio di ictus e infarto in pazienti con eventi clinici pregressi. L'effetto collaterale principale è la nausea, a volte il vomito (effetto transitorio, regredisce dopo qualche giorno/poche settimane di terapia).

Effetto ancillare interessante è la **riduzione del peso corporeo**: riduzione importante, con perdite di anche 6/8 % del peso corporeo, tanto che la **liraglutide** è stata già approvata per la terapia dell'obesità.

## 6. INIBITORI DEL DPP4 (*gliptine*)

Per mimare gli effetti del GLP-1 si può perseguire un'altra strada: inibire la DPP4, enzima che degrada l'incetina GLP1 prodotta dal nostro intestino. Sono molecole assumibili per bocca, una volta al giorno, il cui nome (quello della molecola, non il nome commerciale) finisce sempre per **-gliptin**. Meglio tollerate (non danno effetti collaterali), ma meno efficaci: la riduzione di HbAc è minore; non provocano perdita né aumento di peso; effetto neutro sulle malattie CV.

## 7. INIBITORI SGLT-2 (*glifozine*)

Farmaci anch'essi recenti, introdotti pochi anni fa, agiscono inibendo il **riassorbimento di glucosio a livello dei tubuli renali**, provocando **glicosuria** e riducendo così la glicemia. Anche in questo caso, si ha riduzione dell'iperglicemia ma non ipoglicemia (in caso la glicemia sia normale, infatti, il farmaco provoca sì perdite urinarie di glucosio, ma a queste segue l'aumento del rilascio epatico – la glicemia rimane normale). Effetto collaterale è l'infezione genitale; ancillare è la iniziale riduzione del peso (3-4% del peso corporeo), dovuta alla perdita di glucosio (e dunque di energia metabolica) attraverso le urine; questa riduzione è poi bloccata da un meccanismo compensatorio (aumento dell'appetito e ristabilirsi dell'equilibrio). L'effetto sul peso non è perciò tale da giustificare l'utilizzo nella terapia del sovrappeso/obesità. Altri effetti favorevoli sono la riduzione della PA e quello di protezione cardiovascolare. Il nome della molecola finisce generalmente con **-glifozin**.

Nei vari pazienti i farmaci risultano combinati in modo diverso: si inizia con la metformina; se questa non basta se ne aggiunge un secondo (e così solitamente fino al quarto). Se la terapia non basta (perché non si raggiunge il target terapeutico o esistono condizioni che inducono a rapido intervento), è possibile anche nel DMT2 usare l'**insulina** (non per questo, però, il D diventa di T1). Erronea la vecchia classificazione di diabete *insulino dipendente* o meno: in realtà anche nel DMT2 (non insulino dipendente) è a volte necessaria la terapia insulinica.

Il dietista deve conoscere la terapia farmacologica del paziente, essenziale per la gestione alimentare sotto due aspetti:

1) **N.B.** capire se il pz. con DMT2 sta prendendo farmaci che danno (insulina, sulfaniluree, repaglinide) o non danno **ipoglicemia** (tutti gli altri). Questo condiziona, tra l'altro, la scelta o meno degli **spuntini**.

2) effetto dei farmaci sul **peso**: alcuni lo aumentano (insulina, pioglitazone e in misura minore sulfaniluree e repaglinide), altri non lo modificano (acarbose, gliptine), altri ancora lo riducono (agonisti glp1, meno le glifozine, in piccola misura la metformina).

Compito del dietista sarà poi impostare/seguire/gestire gli aspetti non farmacologici della terapia del pz. con DMT2.

## ESERCIZIO FISICO E DMT2

**Terapia non farmacologica** consiste in tre componenti fondamentali: **correzione dell'alimentazione, aumento dell'AF e monitoraggio della glicemia**. Quest'ultimo, strumento importante anche come rinforzo educativo, viene deciso volta per volta dal medico in base alle caratteristiche di pz. e terapia farmacologica, non impiegato per tutti i DMT2; le prime due, invece, sono indispensabili in **TUTTI** i pazienti con DMT2 indipendentemente dalla terapia farmacologica. In una certa quota di pz., questi due aspetti possono già esser sufficienti a ottenere un buon controllo della glicemia.

Riguardo alle indicazioni per l'AF, si fa riferimento **all'edizione 2018** gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito (v. slide): consigliati almeno 150 min/sett. di intensità moderata/intensa (50-70% della Fc massimale) o in alternativa almeno 75 min/sett. di esercizio fisico vigoroso (>70% della Fc massimale e interval training), distribuita in almeno 3 gg/settimana, con meno di 2 giorni consecutivi senza attività. Fc massimale definita secondo la **Formula di Karvonen**: 220 – età. Esercizio fisico contro resistenza: 3 volte/settimana per tutti i maggiori gruppi muscolari, necessario combinare esercizio contro resistenza (pesi, attrezzi, esercizi isometrici – attività discontinua, di breve durata) a esercizio aerobio (cammino/corsa, nuoto, bicicletta – attività che si svolgono in modo continuo per periodi di tempo sufficientemente lunghi, >30 min in genere).

- Attività aerobica: maggiori effetti sul peso corporeo, glicemia, pressione – capace di produrre effetti più favorevoli sull'HbAc. Metanalisi (analisi che mette insieme più studi) raggruppa studi di intervento randomizzati che confrontano i due tipi di esercizio al fine di verificare gli effetti sull'HbAc: il risultato è un piccolo vantaggio per i pz. che hanno fatto esercizio fisico aerobico. Sappiamo però anche che l'esercizio combinato dà migliori risultati: necessario dunque farli entrambi. L'e. aerobico deve essere fatto monitorando la Fc: bene però non sorpassare mai l'80%. Negli anziani per misurare la Fc si può raccomandare di *seguire il respiro*: attività moderata (50-70%) fa comparire accelerazione del respiro senza provocare dispnea (= "permette ancora di parlare bene, ma che non permette più di fischiare"). Importante nei soggetti non allenati/obesi/sarcopenici la gradualità dell'introduzione di un programma di AF e la necessità di esercizi, oltre che dei suddetti esercizi, anche di esercizi di flessibilità e miglioramento dell'equilibrio.

N.B. In tutti bisogna: graduare la prescrizione dell'esercizio fisico in base alle caratteristiche individuali del pz e, soprattutto, incoraggiare a ridurre la sedentarietà. Tutto ciò, oltre a migliorare il compenso del diabetico, consentono anche a chi non lo è di prevenirlo e ridurre il rischio CV.

### INDICAZIONI DIETETICHE NEL DMT2

LG italiane per la cura del diabete: raccomandato nel sovrappeso/obeso è il **calo ponderale**, raggiunto attraverso modificazione dello stile di vita (riduzione dell'apporto calorico di 300-500kcal/die (anche di più secondo le LG) e aumento dell'AF, con dispendio energetico di 200-300kcal/die). Obiettivo è un **lento ma progressivo** calo ponderale. Non si parla di restrizioni estreme, ma moderate riduzioni dell'apporto calorico per il pz. sovrappeso (80-85% dei diabetici, dieta *moderatamente ipocalorica*); nel restante 10-15% la dieta dovrà essere *normocalorica*.

Composizione della dieta, diverse opzioni: **bilanciata, mediterranea, ipoglicidica, chetogenica**. Le ultime sono state utilizzate molti decenni fa nella terapia del DMT2, quando ancora non esistevano farmaci, in quanto ridurre di molto i CHO riduce l'incremento post-prandiale della glicemia. Poi abbandonate, recentemente sono tornate di moda, anche nel campo dell'obesità.

Per quanto riguarda la perdita di peso, le diete a basso contenuto di CHO (ipoglicidiche/chetogeniche) inducono rispetto a quelle bilanciate un calo di peso più rapido nel breve periodo, per vari motivi:

- uno dei quali è l'effetto sulla composizione corporea (negativo, con maggior perdita di massa magra);
- altro motivo è che la formazione di corpi chetonici determina effetto anoressizzante (i c. chetonici tolgono la fame).

Se però allunghiamo il periodo di osservazione a ½ anni, la perdita di peso diventa identica a quella ottenuta con la DM, ovviamente a parità di apporto calorico complessivo. Si veda i risultati degli studi – metanalisi (v. slide): effetto favorevole sul peso delle diete chetogene è soltanto transitorio. A fronte di un beneficio transitorio, vi sono **preoccupazioni di sicurezza** per queste diete: negli studi di popolazione, le persone con minor rischio CV sono quelle che seguono una DM; dubbi riguardano anche gli effetti che queste diete (inevitabilmente iperproteiche) svolgono sulla funzione renale a lungo termine. Mancano studi abbastanza lunghi (>3/4 anni), e coinvolgenti un n. abbastanza ampio di persone, per poter dire con sicurezza qualcosa sugli effetti di queste tipologie di diete su **rischio CV e funzione renale**.

Qualche dato è presente sull'effetto di una dieta Low-Carb sull'HbA1: a tre mesi, c'è per queste un piccolo vantaggio; allungando però l'osservazione il vantaggio si perde (dopo i due anni l'effetto sul controllo glicemico appare negativo rispetto a una dieta bilanciata).

LG: Non esistono al momento evidenze per suggerire l'uso di diete a basso tenore di CHO nelle persone diabetiche.

Al contrario, vegetali, legumi, frutta e cereali integrali sono **parte integrante** della dieta dei pazienti con diabete (T1 e T2); particolarmente importante (laddove il consumo sia al limite superiore) consigliare cibi ricchi in fibre e basso IG per rallentare l'assorbimento e avere minori escursioni glicemiche.

Non solo: i CHO sono anche componente fondamentale dell'alimentazione ai fini della **prevenzione** – necessità di incoraggiare (soprattutto nei pazienti ad alto rischi) l'assunzione di un'alimentazione ricca in fibre (ortaggi, frutta, cereali non raffinati) e povera di grassi animali (DM).

Metanalisi di studi osservazionali: chi segue un regime alimentare di tipo mediterraneo presenta ridotta incidenza di DMT2.

**Zuccheri semplici:** non del tutto negati, bene è limitare il consumo eccessivo che può comportare aumento del peso e peggior controllo glico-metabolico. **L'IG** deve essere considerato nella scelta degli alimenti.

**Proteine:** se non c'è evidenza di nefropatia, dovrebbero fornire **10-20% dell'energia totale**; in caso di qualche forma di nefropatia, è necessario limitare l'introito non superando i **0,8g/kg**. Si raccomanda ancora di evitare diete ad alto contenuto proteico per favorire il calo ponderale a causa di effetti ancora non noti sulla salute a lungo termine.

**Grassi:** non >35%, con colesterolo <300mg/die (da ridurre a 200mg/die in caso di ipercolesterolemia), saturi <10%, si raccomanda l'assunzione di pesce azzurro (fonte di ag polinsaturi).

Si raccomanda, in sintesi, **un'alimentazione di tipo mediterraneo, bilanciata**: studi dimostrano gli effetti benefici sul controllo glicemico (HbA1c), nonché vantaggi sul piano delle complicanze cardio-vascolari e della mortalità CV e totale (v. slide).

### DIETA DMT2 E ASPETTI PARTICOLARI

**Spuntini**: è d'uso nei vecchi manuali fare schemi alimentari per persone DMT2 che prevedano spuntini a metà mattina e metà pomeriggio (talvolta anche dopo cena). E' vero che quando si usano farmaci che possono provocare ipoglicemia (insulina, sulfaniluree, repaglinide) può essere necessario fare degli spuntini: l'ora maggiormente a rischio è la tarda mattinata (meno frequentemente il pomeriggio o la sera) -> avremo pertanto pazienti con la necessità di fare uno spuntino a metà mattina.

N.B. Nel decidere è bene regolarsi in base **all'andamento delle glicemie**: lo spuntino deve essere inserito laddove la glicemia del pz, in assenza di spuntini, tende a scendere troppo. Se il pz. non fa uso di farmaci che provocano ipoglicemia, gli spuntini non sono strettamente necessari. Anche qualora vi sia l'assunzione di tali farmaci, i singoli spuntini possono essere imposti **SOLO sulla base di un andamento specifico delle glicemie**. Non ha dunque grande significato la raccomandazione generica a tutti di *fare degli spuntini*.

**Alcool**: non del tutto controindicato (se non in caso di sovrappeso/obesità, TG alti – non favorevole alla perdita di peso). Introduzione moderata (fino a 10g/die nelle donne, fino a 20g/die nell'uomo) non ha particolari effetti sulla glicemia, può essere accettabile: più alta la porzione maschile in quanto gli uomini possiedono più alta espressione dell'aldeide reduttasi/alcol deidrogenasi epatica (enzima responsabile del suo metabolismo). Se non nel lungo termine nell'immediato, tuttavia, qualche effetto sulla glicemia (anche imprevedibile) l'alcool ce l'ha.

L'alcool agisce a livello epatico in un duplice modo:

- 1) Da un lato, nella fase postprandiale, in cui il glucosio è presente, ne inibisce l'utilizzazione epatica (il fegato tende a preferire l'utilizzazione dell'alcool rispetto al glucosio) – la glicemia aumenta, e per questo motivo nei pz. che fanno insulina, se c'è consumo di alcool, può essere necessario aumentare la dose di insulina prevista per il pasto;
- 2) Se invece l'alcool è assunto a digiuno, l'effetto a livello epatico è quello di inibire la gluconeogenesi: la glicemia perciò scende, con il rischio di sviluppare ipoglicemia (l'effetto è questo sia nei diabetici sia nei non diabetici: v. donne giovani in condizioni di estrema magrezza – rischio di ipoglicemia).

**Dolcificanti**: alternative allo zucchero, le più comuni sono **saccarina** (leggero retrogusto amaro), **ciclammato** (amaro più marcato, spesso in forma liquida, usato nei dolci), **aspartame** e **acesulfame K** (i più utilizzati oggi), **sorbitolo/maltitolo/isomalto** (polialcoli: sostanze dal sapore marcatamente dolce, non assorbite a livello intestinale). Più recente la **stevia**. Hanno alcuni effetti collaterali: es. polialcoli possono provocare diarrea se assunti in alte dosi; ciclammato può essere tossico a livello epatico; saccarina sembra essere sicura; aspartame e acesulfame K hanno lo svantaggio di essere termolabili (non possono essere utilizzati in cottura). Succo di mela, miele, succo d'uva non sono dolcificanti, ma **zucchero** a tutti gli effetti (chimicamente saccarosio). Fruttosio: non è acalorico, ha effetto importante (anche se meno rapido) sulla glicemia, aumenta sia i TG sia la PA – non è consigliato il suo utilizzo quale dolcificante. **LG2018**: quantità moderate, mezzo per ridurre l'apporto calorico. Non ci sono evidenze per l'utilizzo di alimenti *dietetici* per diabetici -> l'uso di tali alimenti, infatti, tende a provocare un aumento delle qt. consumate (ostacolo per il controllo e la perdita di peso: obiettivo primario della terapia non farmacologica).

Inoltre, la supplementazione con antiossidanti e vitamine (E, C, *beta* carotene) non è consigliata in assenza di prove di efficacia e sicurezza a lungo termine, mentre è da incoraggiare il consumo abituale di cibi ricchi naturalmente in antiossidanti, microelementi e altre vitamine.

Sebbene le LG insistano su alimentazione e AF, il risultato a lungo termine degli interventi sugli aspetti non farmacologici non è così esaltante. Studio di riferimento è il **Look AHEAD trial**: studio di intervento in cui oltre 5000 pz. sovrappesi/obesi con DMT2 vengono randomizzati a ottenere un intervento più o meno intensivo sullo stile di vita, poi seguiti per quasi 10 anni per verificarne gli effetti. L'incidenza è tendenzialmente più bassa (5%, statisticamente non significati) nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo, con risultati decisamente inferiori alle attese. Effetto sul peso corporeo: riduzione poco più marcata nel gruppo di intervento, in cui tuttavia è molto più marcata nel primo anno, con ripresa del peso fino a una differenza finale di soli 2-3kg. Andamento identico è quello dell'HbA1c: di molto ridotta nel primo anno, poi risale per riavvicinarsi a quella del gruppo di controllo – tanto che non è più una differenza sufficiente a produrre un effetto ampio importante sull'incidenza a lungo termine delle complicanze. Il problema è dunque la **tenuta nel tempo** dell'effetto, che dipende da scarsa aderenza del pz. ai

protocolli di intervento a lungo termine: la difficoltà, insomma, è quella di invitare il pz. **modificare permanentemente il proprio stile di vita.**

**Strategie** (derivano dall'evidenza degli studi clinici)

- Importante che i programmi di **educazione alimentare** e AF siano rigorosamente **strutturati** e con supporto di personale dedicato;
- Utile un supporto di tipo **psicologico**, in quanto sull'alimentazione incidono anche elementi di natura emotivo-affettiva;
- **Tecniche comportamentali per il controllo degli stimoli**: utili soprattutto in momenti di perdita di controllo dell'alimentazione;
- **Programmi educativi di gruppo** funzionano meglio rispetto a quelli individuali; così come le sessioni supervisionate di esercizio fisico rispetto alle semplici raccomandazioni.

**Diario alimentare (o dell'AF)**: si tratta di invitare il pz. ad annotare su un diario tutto ciò che sta mangiando, con indicazione approssimativa di qt., contesto ambientale-sociale, ulteriori informazioni (tono emotivo, affettivo) utilizzabili come base per fornire suggerimenti per eventuali miglioramenti – invece di partire dalla prescrizione di una dieta preconstituita, si parte da un'annotazione spontanea del pz. sulla base della quale si tenta di modificare le sue abitudini nel senso desiderato, cercando però di rimanere quanto più vicini alle sue abitudini (qualora queste siano compatibili a un buono stato di salute).

**Altre strategie** (derivate dalla pratica clinica): andare incontro al pz., evitando il moralismo e il tono di condanna; assecondare i gusti; etc.

**N.B.** Non è vero che le abitudini/comportamenti alimentari non sono modificabili; semplicemente dobbiamo essere in grado di intercettare i pregiudizi e correggerli, inducendo le modificazioni nelle direzioni desiderate.

v. Risultati dello studio InChianti (coorte costituita da popolazione semirurale, stile di vita ancora tradizionale): con la comparsa del diabete si riferisce di mangiare meno carboidrati, più proteine e grassi saturi -> hanno dunque una modificazione delle abitudini alimentari, ma nella direzione dei propri pregiudizi (= non di ciò che vorremmo noi). Aspetto importante: soprattutto nei più anziani, fare leva sulla **piacevolezza del cibo**, non proporre un'alimentazione percepita come punitiva insegnando a cucinare e preparare i cibi in modo più *razionale* (cucinare con meno olio, erbe aromatiche, uso sapiente delle verdure) – diventare un po' *cuochi* insieme al pz è fondamentale per indurre modificazione più stabili delle abitudini alimentari; sfruttare e recuperare le **tradizioni** (soprattutto quelle per noi più favorevoli: legumi, zuppe, etc.), legandole a piacevolezza e a gusti e preferenze.

Facendo tutto ciò, e utilizzando il diario alimentare (anche in gruppo), i risultati che si possono ottenere (se non a lungo almeno a medio termine) sono apprezzabili. V. i risultati a 3 anni di un programma di educazione di gruppo per alimentazione e AF in DMT2: gli ingredienti di questa ricetta sono quelli esaminati.

## Lezione 4 – 31 marzo

### Terapia nel diabete di tipo 1

Si tratta essenzialmente di una terapia *insulinica*: il DMT1 è una patologia caratterizzata da un deficit dell'ormone, non più prodotto a causa della distruzione delle cellule *beta* pancreatiche da parte di un processo autoimmune; di conseguenza, manca l'insulina.

Per avere un buon controllo della glicemia bisogna cercare di riprodurre, somministrandola dall'esterno, l'andamento normale della secrezione di insulina in chi non ha il diabete. Purtroppo questa non è costante nel tempo, ma la sua concentrazione circolante varia continuamente da un momento all'altro della giornata (v. grafico). C'è un certo livello di secrezione che si svolge per tutte le 24h (la cosiddetta *componente basale*), non costante (più alta la mattina, verso le 6-7, nelle ore prossime all'alba – il cosiddetto *effetto alba*: questo perché in quell'ora c'è una maggiore produzione da parte dell'organismo di altri ormoni che tendono invece a fare aumentare la glicemia, quali cortisolo e GH, cui il pancreas risponde per mantenere la glicemia a livelli costanti); in seguito al pasto poi, c'è un rilascio rapido di una certa quantità di insulina (v. diagramma di ipotesi per giornata composta da tra pasti, a ognuno dei quali corrisponde un rapido aumento).

Per riprodurre questo andamento dell'*insulinemia* abbiamo a disposizione varie formulazioni, suddivise in due categorie:

- Insuline ad azione rapida (**prandiali**): servono a riprodurre la secrezione normalmente indotta dal pasto.

La formulazione utilizzata fino ai primi anni 90, *l'insulina umana regolare*, è una forma in cui l'i., iniettata per via sottocutanea (iniezione), viene assorbita progressivamente con piccole concentrazioni plasmatiche (con picco intorno alle 2-2 ore e mezzo) con coda d'azione (durata) di ca. 6-8 ore. In realtà la secrezione post-pasto inizia più

rapidamente rispetto a quanto faccia l'assorbimento di questo tipo di insulina, e dura meno tempo: per questo motivo sono stati sviluppati degli **analoghi ad azione rapida**, molecole molto simili strutturalmente (anche se non identica) con la stessa azione biologica ma assorbite (una volta iniettate sottocute) più velocemente e minore durata d'azione (3-5 ore), con picco di concentrazione intorno a 1-1 ora e mezzo. Tra gli **analoghi rapidi** si citano: *Aspart*, *Glulisine*, *Lispro* – praticamente sovrapponibili per cinetica, azione e proprietà biologiche.

Si usano oggi praticamente solo questi, in quanto si riesce con essi a ottenere un controllo molto migliore della glicemia post-prandiale, con un minor rischio di ipoglicemie prima del pasto successivo (dato dal fatto che la risposta è più rapida e la coda d'azione è meno lunga rispetto a quella dell'i. umana regolare). Si citano i risultati di uno studio 2007: confermano il minor aumento delle glicemie trattate con analoghi rapidi rispetto a pari dosi di i.u.regolare.

- Insuline ad azione lenta (**basali**): servono a riprodurre la secrezione che si svolge durante l'intera giornata, indipendentemente dai pasti.

Si è utilizzata fino a ca. 20 anni fa l'**insulina umana NPH**: forma ritardata di insulina, caratterizzata dal fatto che per l'aggiunta di particolari eccipienti (in particolare *protamina*) la molecola precipita all'interno della fiala formando **cristalloidi** che, una volta iniettati, si dissolvono lentamente rilasciando il contenuto insulinico progressivamente, tanto da avere un picco di assorbimento dopo 6-8 ore e una durata d'azione nell'ordine delle 12-16 ore.

Sono stati poi sviluppati analoghi lenti (molecole differenti ma con gli stessi effetti) dell'insulina. Per molto tempo l'analogo lento di riferimento è stata la **Glargine U-100** (=ha cioè la concentrazione di 100 unità per ml nella fiala) dotata di un duplice vantaggio: durata d'azione maggiore rispetto all'NPH, che permette nella maggior parte di pz. di coprire tutte le 24h con una sola iniezione; **maggior riproducibilità nell'azione**. Quest'ultima dipende dal meccanismo con cui avviene il ritardo: mentre i cristalloidi NPH si formano direttamente nella fiala (sono un precipitato), per cui se si tiene il flacone in piedi tendono a sedimentare nella parte bassa (necessaria un'agitazione pre-somministrazione del flacone per risospenderli in modo adeguato → momento delicato: se non avviene in modo uniforme, può accadere di iniettare più/meno insulina rispetto al voluto); a questo problema si è ovviato con la Glargine → analogo lento dell'insulina con proprietà cinetiche diverse: mantenuto nella fiala a pH acido sta completamente in soluzione (non si formano precipitati); una volta iniettata sottocute (dove il pH non è più così acido) precipita formando cristalloidi simili a quelli già presenti nella fiala nell'NPH. Si formano perciò direttamente sottocute, senza doverli risospendere: ciò fa sì che la **riproducibilità** giorno dopo l'altro sia molto migliore rispetto alla prima, proprio perché si elimina il problema della risospensione.

→ **Maggior riproducibilità (ovvero, andamento cinetico simile tra un giorno all'altro) significa anche avere miglior controllo glicemico con minor rischio di ipoglicemie**: lo si osserva chiaramente nella metanalisi citata (= gli analoghi lenti, grazie alla maggior riproducibilità, riducono notevolmente il rischio di ipoglicemia, soprattutto notturna e grave); lo stesso peraltro è osservato nei pazienti affetti da DM2 (soprattutto per quanto riguarda le ipoglicemie notturne).

Più recentemente sono state introdotte nuove formulazioni di insulina basale che, rispetto alla G.U100, hanno ulteriori vantaggi: **maggior durata d'azione e ancor maggiore riproducibilità**. Quanto alla prima, un primo risultato interessante si è ottenuto con **G.U-300**: la stessa molecola, ma più concentrata nella fiala, ha dimostrato di avere un assorbimento più lento una volta iniettata sottocute → probabilmente perché grazie alla maggiore concentrazione nella soluzione si formano subito dopo l'iniezione cristalloidi di dimensioni più grandi (rispetto alla versione tradizionale), con risultato di una migliore copertura delle 24h nonché migliore riproducibilità d'azione (con ridotta incidenza di ipoglicemie).

Gli stessi effetti possono essere ottenuti cambiando molecola. **Degludec** è un altro analogo lento, che forma un polimero (solubile: non ha bisogno di essere risospeso) già nella fiala, che si scinde poi lentamente nel sottocute rilasciando insulina, con una durata d'azione e una riproducibilità migliori rispetto alla G. tradizionale: anche in questo caso la miglior riproducibilità e durata d'azione si traducono in un miglior controllo e ridotto rischio di ipoglicemie (notturne soprattutto) - v.studi.

Oggi, dunque, le insuline più utilizzate nella terapia del DM1 stanno diventando le **insuline G.U-300 e Degludec**, i due analoghi lenti di riferimento.

### Impostare una terapia insulinica

Intanto si dà un analogo lento, basale, normalmente una sola volta/die: questa è di solito la sera, in modo da avere concentrazioni più alte nella prima parte del mattino quando (come spiegato), a causa dell'effetto alba, il fabbisogno di insulina basale è più elevato rispetto al resto della giornata. Su questa base si aggiungono le insuline rapide, prescritte ai tre pasti: con le attuali formulazioni la somministrazione avviene all'inizio di ciascun pasto e (come vedremo) la dose di i. deve essere correlata alla qt. di CHO assunti a ciascun pasto.

Si tratta per il DMT1 di una **terapia sostitutiva**: terapia in cui, in mancanza di un ormone necessario per la vita (insulina), si porta in terapia quello stesso ormone, cercando di darla in modo da riprodurre la normale secrezione pancreaticata nelle persone sane (e tenere così le glicemie sotto controllo). Ci sono però altre importanti componenti nella gestione nel DMT1 da tenere sotto controllo: tra queste il **monitoraggio** = valutazione dell'andamento della glicemia. Quest'ultima può essere misurata con prelievo di sangue venoso (poi mandato in laboratorio per gli esami ematochimici): è la modalità in uso fino agli anni 70. Dalla fine degli anni 70 compaiono i primi strumenti per la valutazione del glucosio nel sangue **capillare**, permettendo di svolgere in modo rapido (oggi pochi secondi) una misurazione abbastanza accurata dell'andamento del glucosio in una goccia di sangue capillari tramite una puntura da fare su un dito -> si tratta dei **glucometri**. Piuttosto semplici, piccoli, portatili, di rapida esecuzione, la loro precisione è non grandissima ma sufficiente per prendere decisioni cliniche e terapeutiche. N.B. L'accuratezza è considerata valida al **15%**: la norma che regola l'immissione in commercio stabilisce che possono essere commercializzati quando la glicemia misurata con lo strumento è entro il 15% del valore *vero* (misurato con tecnica di riferimento = laboratorio) in almeno il 95% delle prove.

La terapia del DMT1 viene infatti in buona parte regolata proprio sulla base dell'andamento delle glicemie misurate con questi strumenti. Esempio ne è il *diario glicemico*: in esso pz. trascrive i valori glicemici pre- e due ore dopo il pasto, nonché la qt. di insulina fatta – sulla base dell'andamento delle glicemie si decide come fare a *regolarle* (es. necessità di aumentare la dose al pasto in caso di valori elevati pre/post). Per regolare le glicemie (v. slide) si prendono in considerazione gli intervalli tra pre e post-prandiale, cercando di fare in modo che l'incremento della glicemia nella fase post-prandiale sia relativamente contenuto rispetto alla fase preprandiale -> di conseguenza, se la glicemia aumenta di molto dopo il pasto rispetto a prima, significa che a quel pasto è mancata dell'insulina rapida. Per quanto riguarda l'insulina lenta, si prendono in considerazione gli intervalli esistenti tra una glicemia post-prandiale e quella pre-prandiale successiva: intervalli durante i quali si dovrebbe avere una lenta e graduale riduzione della glicemia, che però non sia troppo pronunciata -> se ciò avviene significa che la dose di i. lenta è giusta; se le glicemie nelle fasi di digiuno prolungato aumentano significa che ce ne vuole di più; se diminuiscono molto significa che bisogna ridurla.

L'obiettivo: mantenere la glicemia entro un range limitato, con piccoli incrementi nelle fasi postprandiali e piccoli decrementi nelle successive fasi di digiuno tra i pasti; il tutto raggiunto regolando le dosi di i. rapida e lenta.

**Esempio Riccardo** (v. slide): necessità di aumentare l'insulina rapida a pranzo (perché dopo pranzo l'incremento medio è abbastanza netto) nonché di ridurre l'insulina lenta della sera (poiché durante la notte c'è una discreta riduzione delle glicemie).

Seconda possibilità per il monitoraggio è quello degli **strumenti in continuo**. Esempio è il *flash monitoring*, un sistema composto da due elementi: un sensore per il glucosio, piccolo disco (dimensione di una moneta da 2 euro) applicato sul braccio con speciale applicatore a molla, che inserisce sottocute una piccola cannula morbida con all'interno un filamento che è il vero sensore del glucosio (il filamento è poi attaccato al disco di materiale plastico, che aderisce alla pelle con uno strato tipo adesivo) -> rileva il glucosio 1v/min., memorizzando i dati in una piccola memoria alloggiata nel dischetto; per leggere i dati occorre avvicinare il secondo componente (strumento digitale apposito o cellulare tramite App), che in modo istantaneo scarica i dati permettendone la lettura. Quest'ultimo, inoltre, mostra una freccia di tendenza, che dice se la glicemia sta aumentando o diminuendo; e un grafico che mostra l'andamento del glucosio nelle 8h precedenti. N.B. Non è esattamente la glicemia; si tratta di **glucosio interstiziale**, che ha un piccolo ritardo temporale rispetto alla prima, ma ad essa strettamente correlato.

**Esempio**: ci mostra un caso di *ipoglicemia di rimbalzo* -> un valore basso (54) e una successiva iperglicemia: quest'ultima in parte può dipendere dall'assunzione di zuccheri (v. slide), ma in parte dalla risposta dell'organismo all'ipoglicemia = quando si ha una glicemia molto bassa, l'organismo cerca di rialzarla con la secrezione di ormoni contro-insulinari (glucagone, catecolamine, cortisolo, GH), che tendono però a farla alzare in maniera anche eccessiva rispetto alle esigenze dell'organismo; per cui anche senza l'assunzione di zucchero a un'ipoglicemia fa seguita un'iperglicemia.

Esistono poi modelli più raffinati in cui la trasmissione di dati sensore-lettore avviene senza il bisogno di avvicinarli, con trasmissione dei dati di tipo automatico e possibilità di impostare *allarmi* per ipo/iperglicemie che permettono al paziente di agire prima ancora che esordiscano dei sintomi. L'utilizzo di questi strumenti permette nel DMT1 un sensibile controllo glico-metabolico, in quanto si riduce notevolmente l'HbA1c, nonché l'incidenza di ipoglicemia rispetto alle misure tradizionali da dito (v. metanalisi). Per questi motivi, si considera oggi il monitoraggio in continuo del glucosio la tecnica di riferimento per la misurazione della glicemia nel paziente DMT1.

## Microinfusori e sistemi integrati

La gestione del DMT1 ha subito una drastica innovazione negli ultimi anni a causa dell'evoluzione tecnologica. Abbiamo già visto tale passaggio per le tecniche di misurazione: dalla glicemia venosa agli strumenti per quella capillare (glucometri) per arrivare a quelli più moderni, per la misurazione in continuo attraverso sensori applicati nel sottocutaneo.

Evoluzione altrettanto importante si ha nelle **tecniche di somministrazione insulinica**: inizialmente si utilizzavano le siringhe (lo standard fino a metà degli anni '80: prima di vetro, poi monouso), per passare poi a *iniettori a penna*.

Questi ultimi, introdotti a metà degli anni 80', conoscono oggi numerosissimi livelli, con specifici modelli relativi alla formulazione insulinica; si dividono in penne *usa e getta* (che una volta terminato il flacone sono gettate via, di solito in materiale plastico) e *ricaricabili* (si può sostituire il flacone di insulina interno, riutilizzando la stessa penna).

Il funzionamento della **penna** è riassunto nella diapositiva: l'iniezione sottocutanea è svolta spesso nell'addome (altri sedi possibili sono cosce o eventualmente le braccia); tolto il cappuccio, si applica alla penna un ago monouso avvitabile sulla punta. Quest'ultimo (dalla parte interna) va a bucare il tappo del flacone; sull'altra estremità della penna è presente un selettore (che permette di selezionare la dose) e un pulsante (per iniettarla). N.B. Essendo la dose preimpostata sul selettore c'è rispetto alle siringhe (oltre che a facilità di esecuzione, portabilità, etc.) anche minore rischio di errore, e la misurazione della dose risulta essere più precisa rispetto a quanto si riesce a fare a mano con siringa.

Alternativa all'uso delle penne è il **microinfusore**. Tramite questo sistema è inserita nel sottocute (dallo stesso paziente) a livello addominale un ago-cannula (= ovvero, sistema in cui c'è un ago che fa da guida, funzionale all'inserimento e poi tolto, lasciando in sede una cannula morbida di apposito materiale, che rimane fissata alla parete addominale mediante un piccolo cerotto), cui si connette un piccolo catetere, che va a collegarsi a un microinfusore (a dx in basso nella diapositiva): oggetto che contiene un serbatoio di insulina, un sistema di pompa di infusione e una serie di comandi/display per regolare la qt. somministrata. Questi apparecchi sono in grado di fornire un'erogazione continua di insulina a velocità variabili, consentendo così di riprodurre l'andamento di terapia insulinica compiuta anche con le penne: cioè fornitura basale di i. per le 24h, cui si sovrappongono qt. maggiori nelle fasi post-prandiali in modo da riprodurre l'andamento della normale secrezione pancreatica.

**Immagine:** agocannulla fissata alla cute con un piccolo cerotto; catetere collegato al piccolo dispositivo – microinfusore: oggetti relativamente piccoli, portabili, spesso collocati alla cintura (davanti/dietro), in tasca o altrove. Alternativa ai microinfusori tradizionali sono le cosiddette **patch-pump** (o pompe cerotto, v. immagine dx). Si tratta in questo caso di un sistema integrato in cui l'ago-cannula, il serbatoio e il sistema di erogazione sono concentrati in un unico dispositivo applicato sulla cute e qui mantenuto tramite cerotto. L'ago-cannula va cambiata ogni 3-4 giorni: nel primo caso si cambiano solo a. e catetere; nel secondo, si butta via tutta la patch-pump. Quest'ultima è regolata da un telecomando in funzione via bluetooth, con funzionamento analogo al microinfusore tradizionale, ma con il vantaggio di essere più portabile (nonché più gradita in genere dal pz.); lo svantaggio è l'essere meno precisa nell'erogazione, dando qualche problema in più nella gestione della dose.

Con i microinfusori, dunque, si cerca di riprodurre l'andamento normale della secrezione insulinica: forniscono insulina in maniera continua, con una velocità di infusione da noi programmabile in modo da adeguarla al reale fabbisogno di insulina basale di ciascuno. Al pasto, poi, lo stesso paziente provvede a somministrare la dose aggiuntiva di insulina, agendo sullo stesso microinfusore, richiedendo più unità specificamente per quel momento (ovvero, come se fosse un'iniezione di insulina rapida).

**N.B.** Nel microinfusore è presente solo insulina rapida, per cui l'i. lenta è sostituita da un'erogazione di i. rapida che avviene in continuo nelle 24 h con velocità variabili e programmate dallo stesso paziente -> si riesce abbastanza facilmente così ad aderire al fabbisogno giornaliero di insulina (a patto di averlo stabilito in seguito a un numero sufficientemente alto di misurazioni).

**Studi:** l'utilizzo dei microinfusori è infatti associato a miglioramento del compenso glicemico (v. metanalisi 2007) rispetto alla terapia iniettiva tradizionale. Vantaggi maggiori si hanno se si usano insieme microinfusori + sensori: es. studio recentemente concluso (*trial in crossover*: metodologia per economizzare sul numero dei pazienti -> i pz. sono randomizzati inizialmente a utilizzare la terapia in studio oppure randomizzati al gruppo di controllo; vanno avanti per 16 sett., si fa poi un crossover/scambio tra le due terapie per altre 16 sett.; si va a misurare poi l'HbAc1). Ciò che si evidenzia è un'iniziale riduzione in ambedue i gruppi (normale per qualsiasi pz. diabetico inserito in uno studio: maggiore attenzione al problema glicemico); tuttavia, la riduzione è significativamente nei pz. con microinfusore + sensore. Nelle successive settimane, gli stessi pz. (che cambiano terapia) vedono nuovamente rialzarsi i valori; l'esatto opposto avviene nell'altro gruppo. Risultato: **il trattamento combinato determina importante riduzione dell'HbAc1 rispetto alle terapie di gestione tradizionali (iniezione + glucometro).**

## Sistemi integrati

Sono già comparsi sul mercato i **veri sistemi integrati di sensore e microinfusore**, in cui cioè la velocità di infusione dell'i. (da parte del microinfusore) è regolata dai valori di glucosio rilevati da un sensore ad esso abbinato. Ci sono due sistemi attualmente in commercio:

- **LGS** (Low Glucose Suspend): sistema in cui l'erogazione si sospende se la glicemia è bassa;
- **PLGS** (Predicted Low Glucose Suspend): sistemi in cui l'erogazione si riduce/sospende se la glicemia è destinata a diventare bassa (valutata attraverso particolari algoritmi e metodi di previsione);
- Sistemi attivi su tendenziale ipoglicemia/iperglicemia: sistemi in cui la velocità di infusione aumenta quando aumenta/tende ad aumentare la glicemia. N.B. Lo sviluppo di questi strumenti ci porterà in futuro all'inevitabile sviluppo di un
- **Pancreas artificiale**: sistema con sensore e microinfusore appaiati, il secondo governato dal primo, il tutto funzionante automaticamente mantenendo la glicemia sotto controllo. Si incontrano difficoltà alla sua implementazione soprattutto nella gestione dei pasti: mentre il controllo glicemico nelle fasi di digiuno è già oggi possibile attraverso sistemi automatici; la regolazione delle glicemie ai pasti richiede ancora inevitabilmente l'intervento umano, perché i soli sistemi automatici per il momento non ce la fanno per vari motivi (sensori non adeguatamente precisi; misurazione del glucosio da sensore che avviene a livello sottocutaneo-interstiziale e dunque potenziale presenza di un ritardo fino a 15-20 min) -> ritardo probabilmente eccessivo per la gestione adeguata della glicemia nelle fasi post-prandiale.

Per ora, dunque, è ancora necessario gestire le glicemie (almeno ai pasti) in maniera autonoma, insegnando al pz. quanta insulina fare, come fare e quali parametri tenere in considerazione.

### Terapia dietetica ed educativa

Come detto, la terapia fondamentale è quella sostitutiva a base insulinica; che deve però avvenire rispettando il fabbisogno fisiologico dell'organismo (sintetizzato nella diapositiva), con somministrazione di insulina basale rapida/analoghi lenti (somministrati tramite le penne), cui va aggiunta una certa qt. di insulina prandiale al pasto (somministrabile con penne ad analoghi rapidi oppure con microinfusore).

Il problema è *come si fa* a determinare questa qt. Fino a 30 anni, quando i sistemi di misurazione della glicemia erano ancora approssimativi, i diabetologi lo stabilivano a priori, dando al pz. terapia e dieta rigida e chiedendogli di attenersi sempre a quella dieta e a quella terapia, in modo da avere un controllo decente della glicemia. Oggi, grazie al miglioramento dei sistemi di misurazione, possiamo essere molto più liberali: il pz. può scegliere cosa mangiare, facendo però una qt. di insulina adeguata a *ciò che stanno mangiando*.

**Gestione dei boli di insulina rapida ai pasti:** il fabbisogno di insulina prandiale è correlato a ciò che in quel pasto è presente, in particolare alla qt. di carboidrati. La tecnica oggi più utilizzata è la **conta dei carboidrati**: si insegna cioè al pz. a contare i CHO a ciascun pasto, determinando quanta insulina ci vuole per metabolizzarli -> si tratta del cosiddetto rapporto insulina:CHO, che deve essere insegnato ai pz. Questo può essere anche calcolato con particolari *formule predittive*, spesso imprecise; la maggior parte dei diabetologi perciò preferisce procedere attraverso una *rilevazione empirica* -> cioè, quando si imposta la terapia, si chiede al pz. di mangiare abbastanza regolarmente per qualche giorno, scrivendo ciò che mangia (soprattutto qt. di CHO) e la dose di insulina fatta; si va poi a vedere come è andata la glicemia, a quali pasti è andata bene, e sulla base di questo si stabilisce il giusto rapporto insulina:CHO. Quest'ultimo, beninteso, può variare anche in base al momento della giornata: molti pazienti, infatti, hanno un rapporto alla mattina, rapporto diverso a pranzo e a cena. Questo rapporto è sostanzialmente rappresentato dalla qt. in g di CHO che necessitano di un'unità di insulina: ovvero, **ogni quanti g di CHO devo fare un'unità di i. rapida a quel pasto.**

La conta dei carboidrati si scontra però ad alcune importanti limitazioni: prima fra tutte quella dell'**indice glicemico** -> non tutti gli alimenti hanno lo stesso IG, e di conseguenza non tutti gli alimenti danno lo stesso effetto sulla glicemia a parità di CHO contenuti. Il fabbisogno di insulina al pasto dunque, nella realtà, non dipende solo dalla qt. di CHO, ma anche dall'IG. Entrambi sono sintetizzati da un unico parametro: **carico glicemico**, ovvero il prodotto dei g di CHO per l'IG, che qualcuno ha suggerito di utilizzare al posto della conta dei CHO. Problema: la determinazione dell'IG fatta su base sperimentale è piuttosto complicata e le tabelle sono abbastanza diverse tra loro; oltretutto l'IG dipende, oltre che dal tipo di alimento, anche dalla **modalità di cottura** (es. pasta al dente/cotta; pane/riso), per cui la determinazione può a volte essere aleatoria. Nella pratica, pertanto, i pz. tendono a usare di solito la conta dei CHO classica, ma devono essere resi edotti sul fatto che mangiando alimenti ad alto indice glicemico (riso, patate, zucchero, frutta), a parità di g di CHO, è possibile debbano aggiungere qualcosa alla normale dose di insulina calcolata in base alla conta dei CHO.

Quest'ultima è piuttosto complicata da fare manualmente; ci viene in aiuto la tecnologia, con apposite App per questo studiate, che permettono stima precisa e facile dalla qt. di CHO presenti nel pasto senza dover ricorrere a sforzi educativi eccessivi.

**N.B.** Va tenuto presente che al calcolo delle unità di i. richieste in base alla conta dei CHO il pz. deve poi applicare una serie di **correttivi**:

- il primo per i CHO ad alto indice glicemico;
- piccole correzioni anche per lipidi, proteine, alcool (che, se assunte in qt. rilevanti, comportano un certo aumento del fabbisogno di insulina) -> tra l'altro in caso di pasti iperlipidici, proteici o alcolici, l'effetto sulla glicemia può essere ritardato rispetto a quello glucidico caratteristico, con tendenza all'incremento della glicemia in fase post-prandiale tardiva (da correggere eventualmente con una seconda somministrazione di insulina, non all'inizio ma alla fine o dopo il pasto; questa può rendersi necessaria anche in caso di pasti molto protratti nel tempo).

### Altri trucchi della terapia

Per la correzione dell'iperglicemia, **bolo di correzione**: si calcola sulla base **dell'indice di sensibilità insulinica** (ovvero di quanto diminuisce la glicemia con 1 unità di insulina – determinabile con formule predittive o empiricamente; ogni pz. diabetico ben educato dovrebbe conoscere il proprio, e utilizzarlo per correggere eventuali iperglicemie).

Per la correzione dell'ipoglicemia (con sintomi o senza sintomi → glicemia  $\leq 70\text{mg/dl}$ ), **regola del 15**: si prendono in questo caso 15 g CHO a rapido assorbimento (es. zucchero, succo di frutta, bevanda zuccherata, latte; non complessi o a lento assorbimento), si ricontra la glicemia dopo 15 min e, se ancora bassa, si assumono altri 15 g di CHO (continuando con la misurazione fino alla sua risoluzione).

→ In sintesi, le informazioni base di cui ha bisogno il paziente sono: bolo di correzione (ovvero quanto è il suo indice di sensibilità insulinica), il rapporto insulina:CHO (che gli serve per calcolare di qt. insulina ha bisogno a ciascun pasto), **la regola del 15** (per la correzione dell'ipoglicemia).

### Gestione dell'attività fisica

Quando si fa AF in maniera importante, la glicemia tende a scendere, e la secrezione insulinica nel non diabetico tende a diminuire. Naturalmente, nel DMT1 tutto ciò non avviene in modo così spontaneo, fatto a cui si cerca di reagire avvalendosi di tre strumenti:

- Spuntino supplementare: necessario mangiare una piccola qt. di cibo (senza fare insulina) per scongiurare l'ipoglicemia;
- Riduzione transitoria della velocità di infusione dell'insulina basale (se con microinfusore), in modo da mimare ciò che succede nel non diabetico durante l'AF;
- Lieve riduzione del bolo di insulina al pasto successivo: perché altrimenti si ha, dopo quel pasto, un aumentato rischio di ipoglicemia.

Insegnando tutto questo il pz. viene reso **autonomo e libero**: gli diamo la libertà di mangiare ciò che vuole (nei limiti di un'alimentazione sana) e di fare l'attività fisica che vogliono (sempre che non esistano altre controindicazioni).

Permettiamo quindi al pz. affetto da DMT1 di svolgere una vita perfettamente *normale*; mantenendo però sotto controllo i propri comportamenti (alimentari e sportivi) e calcolando continuamente i propri fabbisogni di insulina ed eventuali spuntini. E' un'opera educativa importante, soprattutto per quanto riguarda la conoscenza delle caratteristiche dei cibi (IG, etc.).

Di maggior peso per il pz. è proprio la gestione dei pasti (conta dei CHO): spesso questa è svolta solo inizialmente, per poi imparare a calcolare automaticamente non i g di CHO ma la dose di insulina finale per gli alimenti che usano più di frequente; salvo tornare al calcolo formale dei CHO in caso di condizioni particolari o di cibi che mangia meno di frequente e che meno conosce.

**N.B.** Sembra tutto molto pesante dall'esterno, con la necessità di gestione ed attenzione, e inizialmente lo è. Se però siamo corretti e saggi nelle procedure educative, evitiamo di sovraccaricare di informazioni in fase iniziale e le diluiamo nel tempo in modo da permettergli di assorbirle e metabolizzarle; se inoltre evitiamo l'eccessiva restrizione e prescrizione; in questo caso anche il carico del DMT1 diventa **sopportabile** per la maggior parte delle persone, con la possibilità di svolgere una vita *varia, ricca e normale*.

## Lezione 5 – 17 aprile

### OBESITA'

**Definizione:** si definisce obesità un eccesso di massa adiposa; anche se nel corso degli anni la si è definita attraverso varie misure/parametri che non sono propriamente *massa adiposa*, ma ad essa strettamente correlati -> es. peso corporeo: quanto più una persona pesa, tanto maggiore sarà infatti la massa complessiva del suo tessuto adiposo.

Le prime definizioni sono quelle basate sull'eccesso di **peso**, rispetto a quello ideale. Su quest'ultimo esistono varie formule, tutte derivate da tabelle: es. slide -> tabella 1946 (*Metropolitan Life*, la prima compagnia a farlo) sviluppata dalle assicurazioni americane per stabilire quale fosse il premio per stipulare un'assicurazione sulla vita, a partire dalla

consapevolezza (diffusa già a metà 900) che le persone sovrappeso/obese/sottopeso hanno una mortalità più alta. Il *peso ideale* è allora quello che negli studi epidemiologici risultava associato alla minima mortalità; poi ricostruito attraverso formule ricavate dagli studi stessi.

**Definizione OMS:** si basa sull'**IMC** (Indice di massa corporea) =  $\text{peso (kg)/h (m}^2\text{)}$ , ricavando con un unico numero sintetico il grado di sovrappeso/obesità del soggetto. L'OMS ha così stabilito le *soglie* (v. tabella), in base all'IMC. Le stesse non sono arbitrarie, ma costruite sulla base del risultato di studi epidemiologici osservazionali che hanno messo in relazione l'IMC con la mortalità: sia negli uomini, sia nelle donne la mortalità più bassa si ha intorno ai 24-25 (v. grafico studio di coorte).

IMC: indice utilissimo a livello di popolazione, ma che “non ci dice tutto” a livello **individuale** per due motivi:

- **Gruppo genetico di appartenenza:** es. africani/afroamericani/subsahariani tendono ad avere FFM e peso osseo maggiore rispetto ai corrispettivi europei; asiatici invece (cinesi, giapponesi) tendono geneticamente ad avere massa muscolare e ossea minore rispetto alle popolazioni di origini europea, per cui a parità di massa grassa tendono a pesare di meno. Proprio per questo l'OMS ha deciso di considerare normopeso fino a 23kg/m<sup>2</sup> di IMC, e di parlare di obesità a partire dai 27kg/m<sup>2</sup>;

- **Costituzione fisica** (v. esempio Tyson): in caso di maggiore massa muscolare (v. atleti), l'IMC perde valore (in quanto la definizione di obesità si basa sull'eccesso di massa adiposa, non su quello di massa muscolare).

Da solo dunque, l'IMC non ci permette di discriminare bene tra obesità e aumento di peso corporeo da FFM.

Per questo motivo l'OMS ha proposto e introdotto un ulteriore parametro: **circonferenza vita (cm)**, con valori di riferimento sesso-specifici (elevata se  $\geq 88$  cm nelle donne e  $\geq 102$  cm negli uomini).

Il problema della WC è che la sua misurazione non è tanto riproducibile quanto quella di peso e altezza, ma risente molto dell'accuratezza dell'operatore: posizionarsi a fianco del paziente, localizzare l'ultima costa e l'estremità superiore della cresta iliaca e, al termine di una normale espirazione, misurare la circonferenza passante per il punto intermedio tra il margine inferiore della gabbia toracica e l'estremità superiore della cresta iliaca. Per questo motivo, non sempre è l'ombelico il punto di reperi (l'obeso, per esempio, spesso non ha un *punto più stretto* della vita); necessario basarsi sui punti di reperi **ossei**. Inoltre, importante che la misurazione sia fatta posizionarsi a fianco del paziente, per essere sicuri che il metro non sia mal posizionato (con il rischio di sovrastimare, in maniera anche importante, la WC).

### Distribuzione della massa adiposa

La WC ci dà informazioni non solo sulla FM, ma anche un'idea sulla sua *distribuzione*: ci sono infatti persone che tendono a distribuire il grasso maggiormente a livello sottocutaneo nelle regioni periferiche (tipicamente nella regione gluteo-femorale – soprattutto sesso femminile); altri invece (uomini soprattutto) tendono ad accumularlo a livello viscerale, o a livello sottocutaneo addominale -> in quest'ultimi la WC è più alta rispetto ai primi, anche a parità di massa grassa complessiva.

Perciò, la WC non è una vera misura di FM, quanto piuttosto una misura approssimativa di grasso addominale (somma di viscerale e sottocutaneo addominale): quest'ultimo è comunque importante, in quanto maggiormente correlato alle complicanze cardio-metaboliche e vascolari dell'obesità.

**Studio INTERHEART:** si esamina l'effetto di livelli crescenti di obesità (IMC) e della distribuzione del grasso (rapporto WC/HC) sul rischio di infarto miocardico -> si osserva che il rapporto vita/fianchi (distribuzione del grasso) sembra essere ancora più importante del peso corporeo totale nel determinare il rischio.

### Misurazione della composizione corporea (v. slide)

Per misurare in maniera diretta la FM (e non parametri ad essa correlati) si utilizzano le seguenti tecniche:

- **Bioimpedenziometria:** già ampiamente trattati nei corsi precedenti, ciò che si misura realmente è l'acqua -> non è misura diretta della FM, molti sono i fattori potenzialmente interferenti (stato di idratazione, attività fisica recente, etc.).

- **DEXA:** eseguita con lo stesso apparecchio della MOC (Mineralometria Ossea), ma con software diverso, comporta l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e alti costi. Lo stesso vale per la **TC**.

- **RMN:** in questo caso le radiazioni non ci sono; tuttavia il suo utilizzo nella clinica è fortemente inficiato da motivi di costo e praticità.

Queste tecniche più complicate possono però essere utilizzate per motivi di studio: es. risonanza in cui si va a studiare la cosiddetta *obesità sarcopenica* dell'anziano, a livello femorale -> si osserva come il più giovane ha masse muscolari più sviluppate; il più anziano le ha non solo meno sviluppate, ma anche infiltrate da tessuto adiposo.

### Epidemiologia

Gli studi sono essenzialmente basati sull'utilizzo **dell'IMC**, il più semplice da utilizzare per studi di grande proporzione (peso e altezza: parametri facili, affidabili e poco costosi).

E' frequente e sta progressivamente aumentando: la linea superiore (v. grafico) mostra l'andamento della percentuale di pz. obesi (IMC >30) negli Stati Uniti, stato per stato, dal 94 al 2010 -> si osserva un netto aumento (se nel 94 la percentuale di obesi era in massima parte inferiore al 18%, nel 2010 la grande maggioranza ha una prevalenza >26%).

La situazione non cambia studiando la prevalenza a livello mondiale: a parte i paesi africani (con eccezione del Sud-Africa), India e Cina – dove l'o. è ancora poco diffusa (v. condizioni economiche, sociali, etc.) – nel resto del mondo le cose vanno male un po' ovunque, anche i paesi relativamente meno ricchi (v. Brasile). N.B. In Medio Oriente (soprattutto Arabia Saudita, Egitto, paesi del Golfo), la prevalenza è decisamente elevata (probabilmente per motivi genetici, oltre che culturali). L'Italia si colloca a metà strada: riferimento è l'indagine periodica ISTAT -> l'ultima edizione (dati 2017) gli obesi sono **poco più del 10% della popolazione, cui va aggiunto un altro 35% di individui sovrappeso** -> tali dati sono però in netto aumento (dal 2001 al 2017 la % è aumentata di ca. 2 punti). L'indagine ISTAT inoltre sottostima la prevalenza dell'obesità, in quanto condotta attraverso interviste telefoniche: normalmente al telefono si tende a **sottostimare** il proprio peso mediamente di 5kg, e a sovrastimare l'altezza di ca. 5cm.

Dalla stessa indagine risultano chiari elementi di **differenziazione geografiche**: la prevalenza è più alta nelle regioni meridionali, con trend verso l'aumento più pronunciato rispetto a quelle settentrionali.

Altro elemento importante è **la distribuzione per classe di età**: in quelle più basse l'obesità è particolarmente elevata -> l'Italia ha infatti il **primato mondiale per la massima prevalenza di obesità in età infantile (<10aa)**. Il tutto confermato dall'indagine ISTAT: la prevalenza di obesi nella classe di età 6-10 anni è decisamente superiore rispetto alle età successive (36%). Pessima notizia questa, in quanto i bambini obesi hanno un rischio molto maggiore di diventare adulti obesi: ci attendiamo perciò un ulteriore aumento della prevalenza di obesità nei prossimi anni, destinata a diventare un importante problema dal punto di vista della salute pubblica.

## Patogenesi

Alla base della patogenesi dell'obesità sta il **bilancio energetico**: per accumulare tessuto adiposo (TG di deposito) è necessario avere un eccesso di energia metabolica disponibile -> si ingrassa quando il **bilancio energetico** è positivo (si mangia più di ciò che si consuma o si consuma meno di ciò che si mangia).

Il bilancio energetico può essere alterato a causa di una serie di malattie, causa di **obesità secondaria**:

### 1) ENDOCRINE

- **Ipotiroidismo**: indubbio che un deficit di ormoni tiroidei può determinare una riduzione del dispendio energetico, e di conseguenza aumento di peso; tuttavia, si tratta di un aumento contenuto (pochi chili). Di certo, un eventuale ipotiroidismo può *contribuire* alla genesi dell'obesità in alcune persone, ma difficilmente può esserne la causa principale; è inoltre presente in una piccolissima percentuale dei pazienti obesi.

- **Ipercortisolismo** (S. di Cushing): più rara, con effetti più evidenti sull'aumento di peso, che provoca aumento marcato dello stimolo all'assunzione di cibo. Il cortisolo, inoltre, ha probabilmente effetti diretti sul tessuto adiposo, favorendo l'accumulo dell'energia in eccesso sotto forma di grasso, anche a scapito delle masse muscolari. Il suo effetto sull'aumento ponderale può essere discreto, ma si tratta di una patologia abbastanza rara.

- **Insulinoma**: tumore (in genere benigno), del pancreas che aumenta la produzione insulinica, provocando frequenti ipoglicemie, a cui la persona reagisce assumendo cibo per risolvere/prevenirla. Risultato finale è l'aumento di peso (anche importante); anche in questo caso, però, si tratta di una condizione abbastanza rara.

In tutti questi casi, l'aumento di peso è solo una delle manifestazioni cliniche della malattia endocrina sottostante; e, con una buona anamnesi ed esame obiettivo, si coglie sempre qualche altro segno/sintomo che indirizza la diagnosi.

### 2) DISTURBI MENTALI

- **Dist. Alimentazione incontrollata**: fortemente associato a obesità, caratterizzato da episodi ricorrenti di perdita di controllo di cibo, con assunzione di grandi quantità di cibo (come accade nella bulimia nervosa), ma senza i meccanismi di compenso (vomito, etc.) di quest'ultima.

- **Disturbi psicotici**: es. schizofrenia, si associano a un aumento dell'assunzione di cibo anche per una perdita di controllo sugli impulsi;

**3)MALATTIE NEUROLOGICHE**: es. lesioni ipotalamiche

**4) FARMACI**: stimolano specificamente la fame, aumentando l'assunzione di cibo (es. Antipsicotici, antidepressivi, antiepilettici). Tra i farmaci che possono portare a un importante aumento di peso (ancora per stimolazione

dell'appetito), inoltre, si ritrovano i cortisonici, se presi cronicamente e per via sistemica (es. asma bronchiale, malattia reumatica o autoimmune).

## 5) MALATTIE GENETICHE

- **Sindrome di Down:** la più frequente, si ha un aumento di assunzione di cibo, con importante riduzione del metabolismo energetico.

- **Sindrome di Prader-Willi:** abbastanza rara, si ha in questo caso una forma di obesità più grave, in genere associata a ipogonadismo.

\*La sindrome di Prader-Willi è una malattia genetica molto eterogenea, sia dal punto di vista clinico sia da quello genetico. Si manifesta già alla nascita con una grave ipotonia, che comporta problemi alla deglutizione e all'allattamento. A partire dai due anni di età il bambino affetto mostra invece una costante assenza di sazietà (iperfagia) la quale, se non controllata, può portare a obesità grave. La malattia è inoltre associata a difficoltà di apprendimento e a disturbi comportamentali (comportamento ossessivo-compulsivo oppure manipolativo) e psichiatrici (difficoltà nell'interpretazione e nell'uso appropriato delle informazioni sociali, che comportano disturbi simili a quelli caratteristici dello spettro autistico) di entità variabile. Sono state spesso segnalate caratteristiche facciali peculiari come fronte stretta, occhi a mandorla, labbro superiore sottile e bocca rivolta verso il basso, mani e piedi molto piccoli, scoliosi. Altre anomalie endocrine portano a bassa statura, dovuta a deficit dell'ormone della crescita, e a uno sviluppo puberale incompleto.

N.B. Tutte queste forme di obesità secondarie rappresentano però solo una piccola frazione dell'obesità totale; la maggior parte delle persone si collocano nella condizione di **obesità essenziale:** quella forma di obesità, cioè, in cui semplicemente si ha uno squilibrio tra assunzione di cibo e dispendio energetico. Questo non è necessariamente conseguente di una cattiva alimentazione o di ipersedentarietà: ciò che conta è il rapporto tra le due.

**Regolazione dell'assunzione di cibo:** avviene principalmente (anche se non esclusivamente) a livello ipotalamico. Anche altri nuclei della base e la corteccia cerebrale contribuiscono a regolare le sensazioni di fame e sazietà, e contemporaneamente l'assunzione; tuttavia la maggior parte dei giochi è svolta a livello ipotalamico.

Quest'ultimo funziona come **integratore** di una serie di stimoli (v. immagine slide 5: principali vie nervose coinvolte nella regolazione dell'assunzione di cibo):

L'ipotalamo (zona tratteggiata) funziona da luogo di integrazione di serie di stimoli/informazioni che provengono da: **SNP – stimoli di tipo nervoso** (comprese la sensazione del **gusto**, nonché stimoli nervosi provenienti **dall'apparato intestinale:** grado di distensione gastrica, presenza di nutrienti nel primo tratto intestinale – via nervo vago); informazioni di tipo **metabolico** (es. glucosio circolante, che regola l'attività di alcune popolazioni di neuroni, in particolare nell'ipotalamo laterale); segnali di tipo **ormonale** (con il coinvolgimento di una serie di ormoni che danno all'i. informazione sullo stato di nutrizione della persona) -> tutti questi stimoli provenienti dalla periferia vengono integrati nell'ipotalamo e modulati da proiezioni corticali -> la **corteccia**, dunque, con tutta la parte cognitiva, modula e regola l'integrazione di questa serie di informazioni dalla periferia; cui l'ipotalamo risponde con una serie di meccanismi effettori che finiscono (passando attraverso la modulazione di altri nuclei (in particolare il nucleo arcuato), e integrandosi ad altri stimoli, es. di tipo emozionale) per ribaltarsi sulla corteccia cerebrale, dando come esito ultimo il comportamento di assunzione o interruzione dell'assunzione di cibo →

[http://www.lanutrizione.it/html/cnt/it/fattori\\_di\\_regolazione.asp](http://www.lanutrizione.it/html/cnt/it/fattori_di_regolazione.asp)

**Componenti del dispendio energetico (v. materie precedenti, ampiamente affrontato)**

- Dispendio energetico basale;

- Dispendio da attività fisica;

- Dispendio indotto dagli alimenti: decisamente alto per i carboidrati e le proteine; più basso per i grassi.

**Immagine:** principale responsabile del dispendio energetico a riposo è il **mitocondrio**. Quest'ultimo *brucia energia:* è la sede in cui si svolgono le reazioni di fosforilazione ossidativa, con produzione di ATP (forma di energia spendibile dal punto di vista metabolico). Al loro interno, inoltre, si ha una continua produzione di calore: quando infatti i mitocondri sintetizzano ATP, producono anche una quota di calore che deve essere dissipata, e che rappresenta la quota maggiore del dispendio energetico a riposo (nonché quota importante del dispendio energetico da attività fisica). Questi organuli sono presenti in tutti i tipi cellulari, ma particolarmente rappresentati all'interno delle fibre muscolari. Particolarmente numerosi sono nelle **fibre a contrazione lenta** (cosiddette *rosse*); meno numerosi in quelle a contrazione veloce (*bianche*: meno pigmentate perché contengono non solo meno mitocondri, ma anche meno mioglobina). La qt. dei due tipi di fibre è dunque importante per determinare il dispendio energetico: quelle a contrazione veloce hanno meno mitocondri perché durante una contrazione muscolare veloce (esercizio di breve durata e alta intensità) si utilizza il metabolismo anaerobico del glucosio (semplice glicolisi) -> la fibra bianca assume glucosio dal circolo, fa glicolisi, produce energia e rilascia in circolo acido lattico (che il fegato dovrà poi provvedere

a ritrasformare in nuovo glucosio → *ciclo di Cori*); la fibra rossa, invece, utilizza molto di più il metabolismo ossidativo → utilizza O<sub>2</sub>, ossida fino in fondo il glucosio con produzione di CO<sub>2</sub>, e di conseguenza ha bisogno di molti mitocondri. Avviene quindi che, in caso di fibre con molti mitocondri, quest'ultime dissipano energia anche in condizione di riposo: di conseguenza, tanto più sono le fibre a contrazione lenta presenti a livello muscolare, quanto più alto diventa il dispendio energetico della persona.

La qt. di fibre rosse presenti dipende in parte dalla genetica, in parte dall'**attività fisica** svolta: in generale, chi compie AF di velocità, sprint, sforzi esplosivi ha molte fibre bianche; chi invece fa corsa/ciclismo di fondo (attività molto più aerobie) tende a possedere più fibre rosse, e dunque a spendere più energia → ecco perché è così importante l'attività fisica aerobia per la perdita di peso (v. terapia).

Altro tessuto che normalmente serve a dissipare energia è il **tessuto adiposo (bruno in particolare)**. Nella diapositiva si confrontano i due tipi di tessuto adiposo:

- **Tessuto adiposo bruno**: caratterizzato da cellule piccole, con all'interno tante piccole gocce lipidiche;
- **Tessuto adiposo bianco**: caratterizzato da cellule di dimensioni maggiori, con contenuto lipidico maggiore, tanto che una singola cellula è un'unica grande goccia di grasso, con il nucleo e le altre componenti citoplasmatiche schiacciate in periferia.

Le funzioni sono anch'esse diverse: il t.a. bianco è essenzialmente *un grasso di deposito*, all'interno del quale l'energia in eccesso è immagazzinata sotto forma di TG, pronti a essere mobilizzati all'occorrenza; il bruno, invece, è essenzialmente *un produttore di calore* → le cellule sono molto ricche di mitocondri, che utilizzano l'O<sub>2</sub> e l'energia derivante dall'ossidazione degli AG contenuti nei vacuoli lipidici semplicemente per produrre calore. Il t.a. bruno risulta dunque fondamentale per l'**omeostasi termica** (mantenimento della temperatura corporea). Nell'uomo è ben rappresentato nel neonato; poco dopo la nascita tende a scomparire (lo stesso non avviene per altre specie: es. roditori adulti), per non essere quasi per nulla rappresentato nell'uomo adulto.

Accade però nell'uomo che il t.a. bianco (o sue parti) assuma alcune delle caratteristiche (anatomico-funzionali) del bruno: almeno il t.a. viscerale (perlomeno in alcune sue parti) conserva la capacità di tessuto consumatore di energia e produttore di calore, facendolo partecipare così alla regolazione del dispendio energetico.

N.B. Ognuno dei meccanismi precedentemente descritti possono risultare alterati nell'individuo obeso: es. una qualsiasi alterazione delle vie nervose/segnali ormonali/meccanismi che regolano la produzione di calore (che regolano il bilancio energetico e/o l'assunzione di cibo) possono contribuire alla patogenesi dell'obesità → questo per capire come l'obesità possa essere, dal punto di vista genetico, molto **eterogenea**.

Dal punto di vista clinico si possono distinguere due grandi categorie di obesità essenziale: forme **monogeniche** e forme **plurigeniche**.

1) Le **forme monogeniche** sono quelle in cui l'aumento del peso (e del tessuto adiposo) è dovuto alla mutazione di un singolo gene → es. classico di o. monogenica è quella dovuta al *deficit del gene per la leptina*: la mutazione puntiforme (per la prima volta scoperta nei roditori) del gene che codifica per la proteina **Leptina** fa sì che la proteina non possa più essere prodotta. a

La L. è un ormone, normalmente prodotto dal tessuto adiposo bianco, che ha come organo bersaglio l'ipotalamo, dove funziona da agente **anoressizzante**: quando aumenta la massa adiposa, aumenta la produzione di leptina, che raggiunge attraverso il circolo sanguigno l'ipotalamo, dove agisce su gruppi di neuroni modificandone l'attività e avendo come risultato finale l'inibizione dell'appetito, in modo da inibire l'ulteriore assunzione di cibo → si tratta di un meccanismo di regolazione del peso (o meglio della massa adiposa). Se il gene viene a mancare/è difettoso, si ha deficit del recettore per la Leptina.

\*La leptina agisce sul nucleo dell'ipotalamo conosciuto come centro dell'appetito e segnala al cervello che il corpo ha già avuto abbastanza da mangiare. Così la leptina circolante informa il cervello sulle riserve di energia sotto forma di grasso e quindi regola l'appetito ed il metabolismo.

Per iniziare la sua azione, la leptina si accoppia con l'isoforma completa del suo recettore, quella OB-Rb. Nel nucleo arcuato dell'ipotalamo[7] si trovano due popolazioni di neuroni che rispondono alla leptina. La prima popolazione di neuroni è quella che produce il neuropeptide Y (NPY) ed il peptide correlato alla proteina Agouti (AgRP, dall'inglese Agouti-related peptide). Questi neuroni sono in grado di aumentare l'attività di un altro tipo di neurone ipotalamico, quello che produce l'ormone concentrante della melanina (MCH) e oressine, che sono potenti promotori dell'appetito. L'altra popolazione di neuroni è quella che produce la pro-opiomelanocortina (POMC) e il CART (cocaine-amphetamine regulated transcript, ossia, trascritto regolato dalla cocaina e dall'anfetamina). Quest'altra popolazione inibisce fortemente l'appetito perché diminuisce l'attività dei neuroni produttori di sostanze che promuovono l'appetito (oressigene).

La leptina diminuisce l'attività della prima popolazione di neuroni e quindi inibisce le connessioni di questi con i neuroni che producono sostanze oressigene. Invece la seconda popolazione di neuroni è stimolata dalla leptina[8] e quindi è in grado di generare un'inibizione più forte sui neuroni che producono le sostanze oressigene. Così, tramite questa inibizione, l'appetito viene diminuito.

**Immagine:** a sx bambina con deficit di recettore della Leptina; a dx la stessa bambina dopo alcuni mesi di somministrazione di leptina. Questo gene tuttavia non è il solo che può risultare alterato negli obesi; ci sono almeno una quindicina di forme di obesità monogenica, ma tutte rarissime.

2) Nella grande maggioranza delle persone, c'è una componente genetica fondamentale per l'obesità, che è tuttavia spalmata su un gran numero di geni (forme **poligeniche**).

**Genetics of obesity** (grafico): sull'asse delle X il numero di geni associati, nella singola persona, a un aumento di rischio di obesità; sull'asse y l'IMC medio delle persone che hanno quel numero di geni di suscettibilità.

La diapositiva spiega che: i geni di suscettibilità per l'obesità sono tanti (centinaia); centinaia di geni, insomma, presentano varianti che si associano alla patogenesi dell'obesità. Ciascuno di noi è portatore di decine di queste varianti; cosicché quanto maggiore è il numero di geni *obesiogeni* che abbiamo, tanto maggiore è la probabilità di aumento di peso. Beninteso, il tutto in quadro molto complicato, in quanto i geni coinvolti nella predisposizione all'obesità sono tantissimi. Quest'ultima (predisposizione), inoltre, non basta per il suo sviluppo: ci vuole un **ambiente** favorevole.

### L'epidemia dell'obesità

Il fatto che il numero di obesi aumenti così rapidamente, un po' ovunque, indica chiaramente che ci sono in gioco, oltre ai fattori genetici, importanti **fattori ambientali** (la genetica delle popolazioni, infatti, tende a rimanere abbastanza stabile): la genetica è dunque fondamentale in chi presenta maggiore suscettibilità a divenire obeso; tuttavia l'andamento medio della popolazione viene sostanzialmente determinato dai fattori ambientali. Quest'ultimi sono profondamente modificati nel corso del tempo: prendendo come riferimento la patogenesi (squilibrio tra entrate ed uscite energetiche), si osserva infatti nel corso dei secoli un progressivo aumento della **disponibilità di cibo**, parallelamente a un'importante riduzione del **dispendio energetico**.

Circa 50.000 anni fa (clima molto più rigido), i nostri antenati (geneticamente molto simili a noi) vivevano essenzialmente di **caccia e raccolta di bacche**: ciò vuol dire che erano costretti, in un ambiente più freddo (con notevole aumento della termogenesi), a svolgere molta attività fisica per riuscire a procurarsi quantità di cibo relativamente limitate -> poca disponibilità di cibo e necessità di un grande dispendio di energia per procurarselo. Con l'inizio dell'**agricoltura** (qualche migliaio di anni fa), la disponibilità di cibo aumenta, permettendo anche l'aumento della popolazione. Non diminuisce certamente il dispendio energetico: fino ad epoca recente, l'agricoltura ha richiesto notevole lavoro muscolare da parte delle masse agricole -> maggiore disponibilità di cibo, sì, ma molta energia da spendere per ottenerla. Oltretutto, nell'agricoltura tradizionale, laddove i raccolti variano in maniera importante da un anno all'altro, e la possibilità di accumulo è comunque limitata, negli anni di carestia una parte della popolazione moriva per fame: perciò, durante ogni epoca di carestia (mediamente ogni 7/8 anni) la popolazione si **selezionava** -> cioè morivano quelli che consumavano di più (ed erano tendenzialmente più magri), vivevano quelli che consumavano di meno. I primi secoli dell'agricoltura, dunque, non contribuiscono all'aumento della prevalenza ma alla **selezione** genetica dei più esposti all'obesità.

Oggi il contesto è totalmente diverso: disponibilità di cibo virtualmente illimitata (per tutti o quasi), e la necessità di fare attività muscolare per guadagnarselo è nulla (o quasi) per la maggior parte di noi -> in queste condizioni, naturalmente, **ingrassiamo**.

**Esempio:** es. classico di come un cambiamento rapido nello stile di vita di una popolazione possa avere effetti disastrosi è quello degli Indiani Pima dell'Arizona (parte meridionale, foto fine '800) -> perfettamente normopeso, stile di vita tradizionale dei nativi americani (alimentazione classica e forte attività fisica) -> vengono poi chiusi nelle riserve, con maggiore disponibilità di cibo e minore necessità di attività muscolare per procurarselo -> il risultato, oggi, è che oltre l'80% della tribù è patologicamente obeso (con alta prevalenza di diabetici -> quasi la metà di tutta la popolazione). Qualcosa del genere è accaduta anche da noi, per quanto riguarda l'attività fisica ma soprattutto nell'ambito delle abitudini alimentari: anche gli **italiani** hanno progressivamente abbandonato stili di vita tradizionali per acquisire abitudini meno compatibili con il mantenimento di un buono stato di salute e del normopeso.

Si pensi al passaggio dalla dieta tradizionale (*mediterranea*) a una dieta basata su alimenti molto più ricchi di grassi e proteine animali (*fast food*) -> esempio ne è il confronto tra i valori nutrizionali di un *panino al lampredotto* e un *Big mac*: le calorie del primo sono poco più della metà del secondo.

L'aderenza alla **DM** in Italia si è ormai notevolmente ridotta -> dati Istat (2017): soprattutto nelle fasce di età più giovani (ma anche tra gli anziani e gli ultrasettantenni) una dieta aderente ai principi della DM non è seguita dalla maggioranza delle persone (meno di 1/3 della popolazione totale) -> modelli di *westernized dieting* sono ormai entrate a far parte di tutte le fasce d'età.

L'uso di cibi dolci/bevande gassate/snack ricchi di grassi, soprattutto nella popolazione infantile, è molto diffuso; al contrario, il consumo di alimenti vegetali (frutta, verdura) è decisamente basso, e non tende neppure ad aumentare in modo significativo nel corso degli anni, nonostante ripetuti tentativi di educazione alimentare. Anche qui si cita il confronto tra *pane, vino e zucchero* e *fiesta e coca-cola*: differenze ancora abbastanza abissali.

**L'attività fisica in Italia:** va progressivamente nel corso degli anni perché in paesi come il nostro si è persa l'a.f. lavorativa (lavori che richiedevano importante attività fisica oggi non esistono più, o sono diventati sedentari), si è tendenzialmente ridotta quella legata ai lavori domestici (prima svolti senza elettrodomestici, oggi meccanizzati). Inoltre, a fronte di tutto ciò, l'attività fisica ricreazionale (o attività fisica propriamente detta) è aumentata relativamente poco nel nostro paese rispetto agli altri (v. grafico dx: nei paesi nordici almeno la metà della popolazione svolge *decente* attività fisica - 150min/sett.). L'Italia si colloca tra gli ultimi posti in Europa, con dati sconcertanti soprattutto per il sesso femminile.

**Obesità e risorse economiche:** il fatto che l'attività non venga svolta è un fattore in parte economico -> la scarsa disponibilità di risorse può essere un ostacolo, soprattutto nei centri urbani, dove l'accesso alle strutture è legato alla possibilità di spesa. Ma ancora più importante è **l'aspetto culturale**: anche indipendentemente dall'aspetto economico, chi fa meno attività fisica è chi ha un livello culturale (misurato con il titolo di studio, indice semplice di correlazione per la maggior parte delle persone) più basso.

**Aspetti sociali:** risorse economiche, aspetto culturale sono determinanti importanti dell'attività fisica, ma lo sono anche delle **abitudini alimentari** -> in generale, infatti, quanto più alto è il titolo di studio, e quanto maggiori sono le risorse economiche (non c'è dubbio che i cibi vegetali e tradizionali costino di più di quelli industriali), tanto maggiore è l'aderenza alla DM. Nonostante l'importanza del fattore economico, i grafici dimostrano inoltre che a contare di più è quello **culturale** -> **buona notizia**: agendo sull'educazione delle persone, si può allora modificare il corso degli eventi favorendo il consumo di alimenti salutari.

**N.B. Sedentarietà e titolo di studio:** se categorizziamo gli stessi dati per età, ci accorgiamo che sia sull'attività fisica che sulle abitudini alimentari l'effetto del livello culturale è tanto maggiore quanto più bassa è l'età della persona -> nei giovani adulti avere un buon livello culturale risulta determinante per un comportamento più salutare.

Non solo: genitori che abbiano più risorse economiche e titolo di studio più alto hanno figli con attività fisica e abitudini alimentari migliori, con minor grado di sovrappeso e con minor grado di sedentarietà -> si evidenziano allora gli effetti importanti di titolo di studio e fattori economici anche nella **prevenzione** dell'obesità a lungo termine.

## Lezione 6 – 22 aprile

Alterazione estetica o vera e propria **malattia**? Se la malattia corrisponde a un'assenza di salute, l'OMS definisce quest'ultima come un *completo stato di benessere fisico, mentale e sociale* -> non c'è dubbio che l'o. sia in grado di alterare questo stato di benessere. Iniziamo dalla **componente fisica**, ovvero le *complicanze mediche* dell'obesità.

1. Una prima famiglia di complicanze è quella a carico dell'**apparato osteo-articolare**: le articolazioni, in particolare quelle della parte inferiore del corpo, vengono sottoposte nell'obeso a un carico meccanico maggiore, per cui si usurano più rapidamente, andando incontro a processi di **artrosi** → una malattia reumatica cronica caratterizzata da lesioni degenerative della cartilagine articolare (immagini radiografiche: a sx. un'artrosi del ginocchio; a dx una grave artrosi dell'anca).

Si incontrano spesso inoltre: **ginocchi valgo, piede piatto, metatarsalgie** (che possono provocare grave fastidio al cammino), nonché patologie a carico della colonna lombare (**lomboartrosi, discopatie lombari, sciatalgie**) – tutte dovute a un aumentato carico meccanico sulle articolazioni della metà inferiore del corpo.

2. Secondo apparato spesso compromesso nelle persone obese è quello **respiratorio**. Abbastanza frequente un'insufficienza respiratoria di tipo restrittivo, legata al fatto che non si riesce ad abbassare a sufficienza il diaframma durante gli atti respiratori – questo perché l'aumento del grasso viscerale/addominale fa sì che aumenti la pressione addominale, per cui il diaframma non riesce ad abbassarsi a pieno. Ciò rende impossibile ai grandi obesi il compimento di un'inspirazione profonda, facendo sì che gli scambi respiratori siano già tendenzialmente ridotti. A ciò si può sovrapporre un altro aspetto, quello della sindrome delle **apnee durante il sonno**. Queste sono invece dovute a fenomeni ostruttivi delle prime vie aeree, sempre legate all'eccesso di peso: si tratta di una forma che può presentarsi anche nel normopeso (anche se molto più frequente negli obesi), caratterizzata da fasi di apnea durante il sonno (momenti cioè in cui, durante il sonno, la persona smette di respirare per pochi secondi, svegliandosi). Di questi

risvegli notturni *per respirare* il pz. è spesso inconsapevole -> si sveglia però già stanco, in quanto il sonno è stato disturbato profondamente dai ripetuti risvegli. Tutto ciò spiega la frequente sonnolenza, stanchezza durante il giorno, o fenomeni di improvviso addormentamento.

Tale sindrome è pericolosa per due motivi principali: in primo luogo perché, in caso di colpi di sonno durante il giorno, si ha la possibilità di danno anche grave al pz. (in base all'attività in quel momento svolta: es. guida, etc.); secondo motivo è l'apnea notturna si associa a un **aumentato rischio di malattie CV**, in particolare di cardiopatia ischemica (infarto) e aritmie cardiache. Trattamento di elezione per le forme sufficientemente gravi è la **C-PAP** (*Continuous Positive Airway Pressure*), ovvero il respiratore automatico con maschera occlusiva: un apparecchio da portare durante tutta la fase di sonno e che, inizialmente fastidioso, è in grado di migliorare notevolmente le condizioni del pz. \*La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, nota anche come OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), è una condizione caratterizzata da pause nella respirazione durante il sonno, dovute all'ostruzione parziale o totale delle prime vie aeree. Nel primo caso si determina ipopnea, cioè ridotto passaggio del flusso dell'aria nelle vie aeree, nel secondo apnea, cioè la sospensione temporanea dei movimenti respiratori associata all'interruzione completa del flusso aereo, per un tempo superiore ai 15 secondi.

3. Complicanze di **tipo metabolico**: dall'ipertensione al diabete, all'iperuricemia, ipertrigliceridemia, alla steatosi epatica – tutte mediate dall'**insulino-resistenza** (condizione clinica in cui l'organismo è meno sensibile all'effetto biologico dell'insulina, componente della patogenesi di DM2 ma di molte altre patologie metaboliche). Alcuni di queste alterazioni (glicemia, PA, TG, Col HDL), insieme all'obesità viscerale (circonferenza vita), sono state raccolte in una nuova categoria nosografica: la **sindrome metabolica** (v. criteri sulla slide).

Perché l'obesità determina **insulino-resistenza**? Lo fa con una serie di meccanismi, sia metabolici che endocrini. Quanto maggiore è la qt. di tessuto adiposo (viscerale soprattutto, con più rapido turnover dei TG di deposito), tanto maggiore è la liberazione da parte del tessuto di AG liberi che, a livello epatico, vengono ossidati per produrre energia -> in questo modo stimolano la gluconeogenesi. A livello muscolare poi, dove pure possono essere ossidati con resa energetica per il muscolo, finiscono per competere per l'utilizzazione per il glucosio -> questo meccanismo metabolico fa sì che aumentando gli AG liberi aumenti la gluconeogenesi epatica, con parallela riduzione dell'utilizzazione muscolare del glucosio = si hanno pertanto effetti opposti rispetto a quelli dell'insulina.

Di fondamentale importanza, poi, il ruolo degli adipociti dal punto di vista endocrino (leptina, adiponectina, resistina, angiotensinogeno): alcuni di questi sono in grado di agire su fegato-muscolo con azione di tipo *anti-insulinico* (con effetti biologici, cioè, rispetto a quelli dell'insulina). Ciò spiega perché in caso di aumento dell'adiposità (in particolare di quella viscerale, la più attiva dal punto di vista endocrino) si ha progressiva riduzione della sensibilità insulinica.

L'insulino-resistenza, a sua volta, genera le diverse complicanze metaboliche dell'obesità (a partire dal DM2): difatti, anche nella popolazione generale, l'aumento progressivo dell'epidemia di obesità si associa a un parallelo aumento dell'incidenza di DM2.

Altre manifestazioni classiche dell'insulino-resistenza – oltre al diabete – sono l'**ipertensione** e le alterazioni del **quadro lipidico** (non tanto l'ipercolesterolemia, quanto l'ipertrigliceridemia e il col HDL basso).

Tra le conseguenze dell'insulino-resistenza si ricorda inoltre la **sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)**, forma molto più frequente nelle donne obese, caratterizzata da irregolarità mestruali, irsutismo, acne, infertilità, associate alla presenza di *cisti* ovariche multiple (v. immagini: non sono in realtà vere cisti, ma follicoli che non riescono a raggiungere corretta maturazione). E' proprio attraverso l'i.r. che l'obesità induce tale sindrome.

Altra manifestazione clinica associata è l'**epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD)**. Si tratta dell'accumulo di TG negli epatociti: in caso di grado di severità elevato, si ha sofferenza cellulare, con attivazione di reazione infiammatoria -> compare la **steato-epatite**. Quest'ultima può a sua volta complicarsi, in caso di fibrosi cicatriziale (deposizione di tessuto fibroso tra gli epatociti), nella **fibrosi**; fino a raggiungere nel grado più severo la **cirrosi**. NAFLD è oggi una delle cause più frequenti di cirrosi nella popolazione. In diapositiva: fegato normale (sx) ed esempio di fegato steatosico (con goccioline lipidiche all'interno degli epatociti); ancora un'immagine di steatoepatite (in cui, oltre alle goccioline di grasso, è presente un infiltrato infiammatorio – puntolini neri sono cellule infiammatorie che stanno infiltrando il fegato).

4. Molte di queste alterazioni collegate all'insulino-resistenza – determinate dall'obesità, e in particolare dall'elevata adiposità addominale – sono condizioni di rischio per le **malattie cardiovascolari**: si può facilmente comprendere, dunque, come l'obesità si associ a un aumento del rischio CV.

Es. InterHeart Study: a sx. si osserva la relazione lineare tra IMC e rischio di infarto; a dx. quella con il rapporto vita/fianchi, che ci spiega che oltre all'entità del sovrappeso, è molto importante la **distribuzione** (addominale soprattutto) dell'eccesso adiposo.

5. Altro rischio importante è quello di **tumore**: v. associazione tra obesità e rischio di cancro alla mammella in donne post-menopausa – rischio legato alla possibilità, da parte del t. adiposo, di convertire gli androgeni circolanti in estrogeni: per cui nelle donne obese le piccole qt. di androgeni normalmente prodotte dalla ghiandola surrenale vengono maggiormente convertite in estrogeni (estrone soprattutto), e l'esposizione cronica ad alte concentrazioni di estroni favorisce la comparsa di tumore della mammella. Tale conversione è aumentata nei soggetti obesi perché si tratta di una reazione (**aromatizzazione**) che avviene quasi soltanto a livello del tessuto adiposo.

Anche altri meccanismi favoriscono la cancerogenesi, in particolare **l'infiammazione**: in caso di obesità, si verifica un aumento nella produzione da parte del t. adiposo di cellule e citochine infiammatorie, che infiltrano lo stesso tessuto portando a uno stato infiammatorio sistemico a **bassa intensità (low grade inflammation)** che favorisce il processo tumorale in varie sedi.

I tumori associati all'obesità sono numerosi: mammella, utero, colon-retto – tutti dipendenti dagli estrogeni, almeno in parte. Si hanno poi tumori la cui patogenesi non risulta legata agli estrogeni: epatocarcinoma, carcinoma ovarico e prostatico.

N.B. = Detto questo, essendo le malattie CV e tumorali le due principali cause di mortalità nella nostra popolazione, è logico pensare che lo sviluppo dell'o. si associ a un **aumento della mortalità**. Si può calcolare in n. di decessi attribuibili all'obesità: es. 119,909 nel 2000 negli Stati Uniti (di cui 84mila ca. in persone con meno di 70aa) = l'obesità in America ha nel 2000, dunque, avuto ogni cinque giorni lo stesso effetto delle Twin Towers (quasi 3mila morti). Chi soffre di più l'impatto dell'o. sono però paradossalmente paesi con prevalenza più bassa, ma con sistemi sanitari di minore qualità: es. Messico, Russia, Nord-Africa, Paesi del Golfo Persico

6. Altre conseguenze, sul piano del **benessere psicologico-sociale** dell'individuo, sono i **disturbi mentali** associati all'obesità: depressivi, d'ansia, del comportamento alimentare, psicotici. Alcuni sono causa, più che conseguenza, dell'o. (es. psicotici e del comportamento alimentare); in altri casi la relazione causale può essere univoca: l'o. può determinare la sofferenza psicologica, che a sua volta può modificare il comportamento aggravando, in un circolo vizioso, la condizione di obesità -> è ciò che si verifica nei disturbi depressivi/d'ansia.

L'autostima/il tono dell'umore dell'obeso tendono ad essere ridotti: l'obeso si rende conto della distanza tra la propria forma corporea e i modelli estetici dominanti.

Altro fattore che incide sull'umore è quello dello **stigma sociale**: l'obeso è infatti spesso visto persona priva di capacità di controllo e quasi priva di moralità -> esiste una discriminazione sociale (almeno nella sua percezione) che fa sì che le condizioni di benessere risultino profondamente compromesse.

Nella gestione di questa condizione patologica cronica bisogna perciò tener conto che nel nostro intervento stiamo cercando di migliorare una serie di problematiche differenti: dalla condizione *psicologica* del pz. al suo grado di inserimento *sociale*, fino alla salute *fisica* – che può essere particolarmente compromessa dalla presenza dell'o.

## TERAPIA DELL'OBESITA'

**1. CHIRURGIA E FARMACI:** gli aspetti della terapia forse più aggressivi, dai quali ci si attende spesso una *soluzione definitiva* (cosa che purtroppo non è possibile ottenere neppure con questi mezzi)

**Chirurgia bariatrica** (o chirurgia dell'obesità) è quella branca della chirurgia che si occupa del trattamento chirurgico dei pazienti affetti da obesità. Gli interventi sono classificabili in due tipologie:

- Interventi **restrittivi**: mirano a far sì che si **riduca il volume gastrico**, in modo tale che l'assunzione del cibo provochi più rapidamente una distensione del fondo gastrico, inducendo sazietà ed evitando ulteriore assunzione di cibo. Si tratta di interventi con l'obiettivo sostanziale di *ridurre l'assunzione alimentare*: è attraverso questa via, infatti, che si ha il calo ponderale. Quello più utilizzato fino al passato recente è il **bandaggio gastrico regolabile**: tecnica facilmente applicabile per via laparoscopia, abbastanza ben tollerata, che però presenta problemi di tenuta nel tempo. Alternative di tipo restrittivo sono la **gastroplastica verticale** (molto raramente utilizzata) e la **sleeve gastrectomy** (resezione gastrica verticale con tubulizzazione dello stomaco residuo; tecnica che sta recuperando oggi maggior fortuna).

- Interventi **malassorbitivi**: si associano a un certo grado di restrizione/riduzione del volume dello stomaco, ma il meccanismo principale diventa il **malassorbimento dei nutrienti**, ottenuto con vari sistemi. Il più classico è la

diversione bilopancreatica (che punta a posticipare l'incontro tra i succhi digestivi e gli alimenti ingeriti al fine di ridurre la digestione e dunque l'assorbimento dei cibi): intervento molto efficace sul calo di peso, ma con importanti effetti collaterali. Versione più *soft* e di più frequente utilizzo è il bypass gastrico, in cui le componenti (restrittiva e di malassorbimento) sono ancora associate, ma in cui quella malassorbitiva risulta assai meno pronunciata.

Tutti presentano effetti collaterali: rigurgito, esofagite, vomito (soprattutto quelli restrittivi), nonché diarrea, steatorrea, sindromi carenziali (da deficit vitaminici/oligoelementi – più comuni nelle forme malassorbitive). La gravità e la frequenza varia, così come la loro **efficacia**: in generale, gli interventi malassorbitivi sono più efficaci di quelli restrittivi, ma anche meno tollerabili (più effetti collaterali: c'è una sorta di *gradiente*). Per cui la selezione dell'intervento deve essere fatta selettivamente sulla base delle caratteristiche del pz. per massimizzare l'efficacia e ridurre al minimo la possibilità di effetti collaterali.

Diapo Studio Svedese SOS: studi osservazionali che mostra effetti positivi su peso e mortalità a lungo termine, soprattutto in caso di obesità grave -> si nota che: interventi diversi presentano efficacia diversa ( Bending il meno efficace; bypass il più efficace); alla riduzione del peso si associa una riduzione importante della mortalità. N.B. Si tratta di un'osservazione compiuta su pz. con IMC al momento dell'inizio dello studio di 42,4 kg/m<sup>2</sup> (obesità di molto elevato).

N.B. Gli effetti positivi sulla mortalità e sugli esiti a lungo termine sono dimostrati solo in caso di obesità grave: lo studio evidenzia degli effetti **solo in pz. con BMI>35**. Considerando l'impegno degli interventi, gli effetti collaterali, nonché la necessità di seguire i pz. per scongiurare la possibilità di carenze nutrizionali, interventi di chirurgia bariatrica sono indicati solo per le forme di obesità più grave, ovvero quando il BMI supera i 40 (oppure 35, solo in presenza di co-morbidità multiple, e soltanto in caso di registrato insuccesso di approcci non chirurgico-medici). Solo un suo utilizzo appropriato fa sì che il rapporto rischi/benefici sia favorevole al paziente!

2. **Farmaci**: molti sono stati i tentativi compiuti nel corso degli anni → dagli ormoni tiroidei (che aumentano il rischio di scompenso cardiaco e c. ischemica – aumento della mortalità), alle anfetamine e loro derivati (fenfluramina, ferntermina – dotati di effetti anoressizzanti, ma che danno effetti negativi sul piano cardiovascolare e psichico), combinazione di efedrina/cafeina (aumento del dispendio energetico, subordinato però a un pericoloso aumento del battito cardiaco – rischio di cardiopatia ischemica), antidepressivi (es. fluoxetina: efficaci a breve termine, anoressizzanti, perdono però la propria efficacia nel lungo periodo), sibutramina (farmaco dotato di attività anoressizzante e sul dispendio energetico, ritirato dal commercio per dimostrato rischio di ictus), rimonabant (ritirato perché causa di razioni depressive – ripetute serie di suicidi in pz. in cura). Si tratta perciò di una *storia di ripetuti fallimenti*. Ci si è sempre aspettato un effetto magico (la risoluzione del problema); si sono spesso trovati invece numerosi effetti collaterali).

\***Yohimbe** è la droga ottenuta dalla parte più interna della corteccia dell'albero *Pausinystalia yohimbe*; al suo interno troviamo un 5% circa di sostanze farmacologicamente attive, tra le quali la più conosciuta è l'alcaloide indolico Yohimbina, naturalmente accompagnato a sostanze di simile struttura ed attività (ioimbina, ioimbenina). Tutti questi effetti sono dovuti alla capacità della Yohimbina di interagire con i recettori  $\alpha_2$ -adrenergici, importanti nel regolare il rilascio di neurotrasmettitori dalle terminazioni nervose. Questi autocettori si comportano infatti come una specie di termostato, in grado di sequestrare una parte della noradrenalina liberata ed inibirne il rilascio in relazione alla quantità captata. La Yohimbina, in particolare, si comporta come un potente e selettivo antagonista (bloccante) alfa-2-adrenergico; grazie a questa sua attività viene meno il controllo "feedback inibitorio" esercitato dai recettori  $\alpha_2$ -adrenergici, con un inevitabile aumento dell'attività noradrenergica. I principali risultati di tale effetto sono una maggiore dilatazione dei vasi sanguigni dei genitali ed un aumento della lipolisi (per riduzione dell'effetto antilipolitico dovuto alla stimolazione dei recettori alfa-adrenergici). Nonostante questi presupposti, i meccanismi con i quali la yohimbina espleta i suoi effetti non sono ancora stati pienamente chiariti.

Ne sono al momento rimasti tre:

- **Orlistat**: f. che inibisce alcune lipasi intestinali, riducendo di conseguenza l'assorbimento lipidico (ca. 30% in meno dei lipidi assunti); determina apprezzabile perdita di peso (v. studio); farmaco non molto tollerabile in quanto provoca diarrea con steatorrea, soprattutto quando la quota di lipidi alimentari è elevata; il costo inoltre non è accessibile, e l'efficacia si mantiene soltanto fino a quando si continua ad assumerlo;

- **Bupropione/naltrexone**: meglio tollerato, più economico farmaco orale (1xdie), determina una perdita di peso non molto rilevante (ca. 5% del peso iniziale); dopo la stabilizzazione del peso, dopo il dimagrimento iniziale, anche in questo caso la perdita si mantiene fino a quando il farmaco è mantenuto.

altrexone e bupropione, agiscono sulle aree cerebrali che regolano l'assunzione di cibo e l'equilibrio energetico, oltre a ridurre l'attività dei centri cerebrali che controllano la sensazione di piacere associata al consumo di cibo. L'azione dei

due principi attivi somministrati contemporaneamente determina una riduzione dell'appetito e della quantità di cibo consumato dai pazienti e ne aumenta il dispendio energetico, aiutandoli ad aderire a una dieta ipocalorica e a perdere peso.

- **Liraglutide**: farmaco iniettivo, agonista del GLP1, già incontrato nella terapia del diabete (tuttora in commercio con queste finalità terapeutico), a dosi più elevate può essere utilizzato nella terapia dell'obesità, e con il raggiungimento della dose massima (3mg) si può avere una perdita di peso anche maggiore rispetto a quella degli altri farmaci in commercio (fino all'8/10% del peso iniziale). Effetto collaterale principale è nausea/vomito, presente non in tutti i pazienti e che va ad attenuarsi proseguendo la terapia. Il calo di peso è raggiunto in ca. 6/8 mesi; il peso perduto è recuperato nell'arco di qualche mese quando la terapia viene sospesa.

Qual è il problema dei farmaci? Sono tutti efficaci, ma lo sono solo in terapia cronica: potrebbero pertanto diventare estremamente utili se potessero essere assunti a tempo indeterminato (come per gli altri farmaci metabolici: diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, etc.). → Non si capisce dunque perché l'obesità – anch'essa **malattia metabolica di tipo cronico** – dovrebbe essere trattata invece con qualcosa che poi si sospende dopo qualche mese.

Le caratteristiche di questi farmaci (almeno degli ultimi due) li rendono peraltro adeguate a un'assunzione cronica: sono farmaci sostanzialmente ben tollerati, sicuri; il problema, però, diventa il **costo** (70/300 euro al mese sono difficilmente sostenibili per il paziente medio). Per questo motivo, la gran parte dei pazienti obesi *deve cavarsela* solo con l'ausilio delle misure non farmacologiche.

### TERAPIA: esercizio e dieta

**Parte fondamentale** della terapia → intervento non farmacologico (dieta ed esercizio fisico), l'unico in grado di modificare a lungo termine il bilancio energetico, negativizzandolo (aumentandolo in modo che superi gli apporti calorici; riducendo l'apporto calorico in modo che vada a livelli più bassi rispetto al dispendio energetico → gli interventi più efficaci comprendono entrambi questi aspetti).

1. **Esercizio fisico**: oltre all'attività sportiva propriamente detta, anche l'esercizio fisico della vita quotidiana può dare un importante apporto alla perdita di peso.

- **Standard italiani per la cura dell'obesità, 2018** (ultima edizione):

Raccomandano la pratica di almeno 150 min/sett. di attività aerobica (quella caratterizzata da continuità nel tempo e sufficiente durata: almeno 30min per singola sessione) moderata o 70 min/sett. di attività aerobica vigorosa → misurate sulla base della frequenza cardiaca (la fq. cardiaca massima si calcola:  $220 - \text{età in aa}$  → non deve essere superata, pena rischio di eventi cardiaci). L'a.f. moderata è quella che si pone tra il 60-70% della fq. cardiaca massima; quella vigorosa tra il 70/80% della stessa (es. corsa spedita, pedalata intensa → attività continue che comportino notevole aumento della fq. cardiaca). La misurazione può avvenire prendendo il polso, oppure utilizzando strumenti moderni (cardiofrequenzimetri, semplici smartwatch). Nei più anziani/grandi obesi, va bene anche l'esercizio fisico della vita quotidiana purché siano rispettati alcuni livelli minimi di attività: es. passeggiata (purché a passo sufficientemente spedito → regolandosi in modo più semplice sul respiro: l'a. aerobica moderata è infatti quella che già altera il ritmo del respiro, ma senza provocare dispnea importante → *camminare a quella velocità che permette ancora di parlare con la persona vicina, ma che non permette di fischiare*).

A questa attività è bene associare attività contro resistenza almeno 2vv alla settimana, utile a migliorare la performance (anche se non incidente sul calo ponderale).

2. **Alimentazione**: diffusi molti pregiudizi su formule magiche che permettano di perdere facilmente il peso senza riprenderlo nel tempo (le cosiddette *diete fantasiose*, alcune anche molto pericolose. Es. la moda delle intolleranze alimentari (classi di alimenti la cui assunzione avrebbe determinato un fantasioso aumento di peso) importante qui distinguere le allergie alimentari (es. fragole e costacei), le intolleranze di tipo intestinale (es. lattosio, glutine – quest'ultima malattia autoimmune) → queste fanno addirittura dimagrire (causa il malassorbimento), portando a un aumento di peso in caso di cessata assunzione dell'alimento.

**Position Statement** da parte di una serie di società scientifiche (versante medico-dietistico: SID, ADI, SINU, ANDID, SIO) dal titolo *Allergie, intolleranze alimentari e terapia nutrizionale dell'obesità e delle malattie metaboliche*:

affermano in maniera chiara che si tratta di regimi alimentari "privi di qualsiasi fondamento scientifico, che contribuiscono non solo a determinare un rischio nutrizionale, ma anche al disorientamento dei pz. che hanno bisogno di perdere peso, alimentando il fenomeno della *diet industry*."

**Diete chetogena**: moda recente, regimi alimentari in cui vengono sostanzialmente aboliti i CHO e potenziate le quote di grassi e proteine, in modo da ottenere un incremento nella produzione di corpi chetonici → breve riepilogo di

fisiologia (v. slide): meccanismo di ossidazione di CHO, AA e AG. Se togliamo dalla dieta i carboidrati, togliamo anche la principale fonte di piruvato, e quindi di acido ossalacetico (molto poco è quello che si forma a partire dagli amminoacidi glucogenetici); molto importante invece sarà la produzione di AcetilCoA da parte di AG e AA -> l'AcetilCoa, in basse concentrazioni di a. ossalacetico, non può essere smaltito efficacemente nel ciclo di Krebs -> tende ad accumularsi nel citoplasma, portando alla via metabolica che porta alla produzione di corpi chetonici (principalmente *betaidrossibutirrato*). Quest'ultimi hanno come effetto quello di inibire l'appetito (a dosi elevate anche nausea), tendendo a bloccare l'assunzione di cibo: attraverso questo meccanismo si ha una perdita di peso (anche piuttosto più rapida). Il problema è che i corpi chetonici inibiscono la beta-ossidazione degli acidi grassi: di conseguenza, in presenza di qt. sufficientemente elevate di corpi chetonici, la qt. di AG metabolizzabile tende a ridursi. Perciò, se non può utilizzare gli AG di deposito in una condizione in cui l'apporto è ridotto (anche per la perdita di appetito indotta dai corpi chetonici), l'organismo si trova a utilizzare le PRO come principale fonte energetica, meglio smaltibili e utilizzabili -> in questo modo si alterano le riserve proteiche (massa magra) dell'organismo, determinando una perdita di peso tutt'altro che favorevole agli obiettivi prefissi.

Dal punto di **vista clinico** cosa succede? Pochi studi/trial presenti sull'argomento: questi sembrano dimostrare un piccolissimo vantaggio a 3/6 mesi sul peso (rispetto a diete ipocaloriche bilanciate); a medio termine (1/2 aa) però il presente vantaggio scompare del tutto -> a fronte di questo, le evidenze epidemiologiche dimostrano che un'alimentazione di tipo bilanciato, di stampo mediterraneo, presenta effetti se non superiori sul peso, sicuramente più favorevoli sulla salute a lungo termine. Es. Studio: incidenza più bassa di malattie CV, tumori e mortalità complessiva minore -> è questo il motivo per cui la maggior parte di chi si occupa dell'argomento (almeno in campo medico) predilige le formulazioni bilanciate di dieta moderatamente ipocalorica, con uno stile di tipo mediterraneo.

Si tratta della classica **piramide alimentare della dieta mediterranea**, in cui – certamente – si avrà una riduzione dell'apporto glucidico (derivante dal minor introito energetico), ma non accompagnata da un parallelo aumento delle porzioni proteiche e lipidiche.

### TERAPIA: lo stile di vita

Alcune delle tecniche oggi utilizzate per modificare il comportamento dei pazienti -> è la traduzione degli obiettivi in comportamenti reali: la semplice prescrizione risulta essere completamente inefficace. Modificare stabilmente abitudine alimentari/esercizio fisico non è come prendere un farmaco, in quanto entrambe sono molto più intersecate con lo **stile di vista** di ciascuno. Cambiare lo stile di vita è impossibile con la sola prescrizione: questa può avere discreti effetti a breve termine, ma risulta inefficace già a medio termine.

1. Primo passo per modificare gli stili di vita (soprattutto in merito all'alimentazione, più che all'esercizio fisico) è fornire un'**adeguata base conoscitiva**: identificare e correggere i pregiudizi appare fondamentale.

**La piramide alimentare dell'obesità**: utile in questo caso utilizzare un materiale informativo grafico.

2. Informare non basta; strumento importante è l'**automonitoraggio**: ovvero, il diario alimentare. Questo può essere cartaceo, elettronico (sfruttando le varie App in circolazione): serve a chiedere al pz. in maniera prospettica (non retrospettiva: ovvero, via via che il pz. mangia) di annotare tipologia e qt. di alimento che si consuma, in maniera da ricavare un *feedback*. L'a. può servire a: evidenziare errori compiuti dal pz. (magari per insufficienza delle conoscenze); mettere in evidenza eventuali fenomeni di perdita di controllo riguardo il cibo (permettendo di rilevare eventuali disturbi del comportamento alimentare); prendere maggiore consapevolezza del proprio comportamento alimentare (è in questo senso già di per sé terapeutico: la persona tende a controllarsi di più, ottenendo già così un importante calo di peso). Naturalmente il diario alimentare non può essere compiuto all'infinito: è uno strumento utile per un periodo di tempo determinato, nel quale promuovere nel pz. un calo di peso inserendo sostanziali modifiche nella sua alimentazione.

3. Suggestire **soluzioni compatibili con lo stile di vita dei pazienti**: necessario è andare incontro, nei limiti del possibile, osservando il diario alimentare, a **gusti, preferenze e valori** del pz., inserendo nella sua alimentazione – in maniera progressiva – cambiamenti che siano sempre compatibili con stile di vita/gusti e che portino a modificarla nella direzione che desideriamo. Fondamentale sarà la costante valutazione dell'intervento e la sua eventuale modifica in risposta alle condizioni del pz. Importante anche sfruttare le **tradizioni**, soprattutto nella popolazione più adulta/anziana: soprattutto nel caso di tradizioni gradite al pz., e che siano compatibili con uno stile alimentare sano -> ciò aumenta di molto l'efficacia dell'intervento, permettendoci di non essere punitivi ma puntando sulla piacevolezza.

4. **Fare leva sulla piacevolezza**: esistono sistemi/modi che permettono di aumentare la salubrità dei comportamenti alimentari, senza però svilire la qualità organolettica e permettendo di continuare a divertirsi con il cibo traendone piacere.

5. **Evitare i toni moralistici e di condanna**: ciò porta alla perdita del contatto con il pz. e così alla perdita di qualsiasi efficacia terapeutica;

6. Utilizzare **tecniche comportamentali per il controllo degli stimoli**: si tratta di un nome complicato per dire cose relativamente semplici -> una serie di stratagemmi utili a indurre la persona a controllare meglio la propria alimentazione, rallentando la velocità di assunzione di cibo ai pasti, limitando l'assunzione fuori dai pasti; limitando la disponibilità di cibi ipercalorici in casa; evitare *emotional eating* e perdita del controllo. Esempi sono: posare le posate tra un boccone e l'altro; masticare almeno 10 volte; usare piatti piccoli; usare sempre le posate; fare la spesa dopo mangiato e fare la lista della spesa; mettere i cibi *pericolosi* in luoghi pochi accessibili; lavarsi i denti con il dentifricio prima di mangiare fuori pasto etc.

7. **Preferire programmi di gruppo**: è preferibile più efficace rispetto alla terapia individuale.

#### **Strumenti per modificare l'abitudine all'esercizio fisico:**

- Automonitoraggio: su carta, app, smartwatch;

- Sessioni supervisionate di gruppo:

- Attenzione alle preferenze del pz.: suggerire forme di AF compatibili con lo stile di vita e i gusti/preferenze del pz. - > anche se sappiamo che l'attività più efficace per la perdita di peso è quella aerobia (esercizio aerobico vigoroso), magari integrata da sessioni di esercizio contro resistenza (per migliorare la performance);

- Evitare di essere giudicanti;

- Rinforzo motivazionale: nei pz. sedentari da molti l'AF non è inizialmente piacevole, ciò rende difficile continuare senza partire con un'adeguata motivazione. Questa appare pertanto importante per arrivare a un decente livello di allenamento, tale che si *possa motivare da solo*.

Esempi: incoraggiare /lodare i risultati; sottolineare i miglioramenti della performance (N.B. fondamentale l'AF non necessariamente nei soggetti sedentari produce abbassamento di peso a medio/breve termine, anzi – causa l'aumento delle masse muscolari, etc.); verificare la performance motoria/respiratoria nella vita reale; incoraggiare la misura della circonferenza, non del peso; impedenziometria (facendo attenzione a tutti i fattori confondenti già esaminati); in persone selezionate (senza fattori di rischio CV, giovani, in buona salute) incoraggiare l'agonismo se possibile.