



IL “LO PASSO” DI
METABOLISMO

(un'opera filantropica)

info: ulp@fastwebnet.it

Indice:

1. Prefazione.....	pag. 3
2. Diabete Mellito.....	pag. 4
3. Ipoglicemia.....	pag. 16
4. Dislipidemie.....	pag. 20
5. Obesità.....	pag. 25
6. Magrezze.....	pag. 30
7. Sindrome Metabolica.....	pag. 33
8. Gotta.....	pag. 34
9. Disordini Sessuali.....	pag. 37

Prefazione (a cura di *Puntodifuga*)

Fin dai remoti tempi dell'umanità, il sapere è stato afflitto da innumerevoli domande e con il progredire del tempo lo è stato ancor più il mondo medico scientifico. Questa opera titanica svolta dal Dott. ULP seppur immensa rappresenta un minimo risultato della risposta che lo studioso e lo studente si pone; ossia: "Come cazzo mi faccio promuovere?". Dopo anni di sudore, di sacrificio, di studio e di accanita ricerca, nasce quest'opera di facile consultazione e di efficace apprendimento che consente a chi ne fa uso di poter superare le barriere della "guallera da studio" e di padroneggiare la materia. Questo testo è ideale per chi ha necessità di superare brillantemente l'esame di malattie del metabolismo avendo la consapevolezza del fascino dell'imperfezione. Insomma l'unico testo che riuscirà a farti prendere 29 su 30.

Copiare da un altro autore è un reato che si chiama "plagio". Copiare da più autori, invece, è una opera meritevole che si chiama "ricerca".

Luciano De Crescenzo

Diabete mellito

Prevalenza: 4-5% della popolazione adulta in Italia. Si prevede che nel 2050 sarà maggiore del 10%. 5a causa di morte nei maschi (sono cause cardiocircolatorie per il 60% dei casi, es. infarto, TIA, scompenso). Nei casi di CAD in Italia solo 29% ha una glicemia normale. Il rischio di mortalità cardiovascolare è quasi raddoppiato negli uomini e triplicato nelle donne.

Diabete tipo I (insulino-dipendente o giovanile): autoimmunitario tipico dell'età adolescenziale. Idiopatico. Dovuto ai linfociti T che distruggono il parenchima del pancreas endocrino. 5%

Diabete tipo II (dell'età adulta o non chetonemico o non insulino-dipendente): legato essenzialmente a insulino-resistenza e a deficit di secrezione insulinica. 95%

Il diabete gestazionale è dovuto, oltre al fatto che la donna gravida ingrassa (riserve nutrizionali per madre e feto), agli ormoni (progestinici) che sono anti-insulinici, nel caso in cui la donna sia predisposta. Lo screening del diabete gestazionale si fa in tutte le donne gravide non diabetiche.

Nonostante la patogenesi sia completamente diversa la conseguenza del diabete di tipo I e II è l'iperglicemia e per questo la **diagnosi** si fa dosando la glicemia. Si fa diagnosi di diabete quando la glicemia a digiuno è **>126mg/dL** per due misurazioni effettuate in due giorni non consecutivi. **Tra 100 e 125 mg/dL** si parla di "alterata glicemia a digiuno" (IFG) che può evolvere in diabete conclamato.

Se ci troviamo nella "zona d'ombra" effettuiamo il test della Glicemia dopo carico di 75g di glucosio anidro sciolto in H₂O. Misuriamo dopo 2h : **>200** indica diabete; compresa **tra 140 e 200** indica intolleranza al glucosio; **<140** indica il valore fisiologico.

Quindi, in pratica, si fa diagnosi di diabete quando il soggetto presenta la sintomatologia (poliuria, polidipsia, inspiegabile perdita di peso) e una glicemia casuale superiore a 200mg/dL. Per casuale si intende qualsiasi momento del giorno indipendentemente dai pasti.

Il **sintomo** più frequente nel diabete tipo II è la **poliuria** osmotica, spesso accompagnata da nicturia, **polidipsia**, **astenia** (le cellule non hanno glucosio da metabolizzare). Abbastanza frequenti sono le alterazioni cutanee (atrofia, secchezza) e degli annessi (fragilità peli e unghie), inoltre si rinviene **prurito vaginale** nelle donne in menopausa (dovuto al glucosio che viene perso con le urine che favorisce l'insorgenza di infezioni soprattutto batteriche, candidosi (16%), vulvovaginiti).

L'aumento dell'incidenza del diabete tipo II a partire dagli anni '80 è dovuto al maggior numero di obesi (fattore di slatentizzazione di un difetto genetico della B cellula, infatti non tutti gli obesi divengono diabetici) che ha anche diminuito l'età media di insorgenza; Ciò a sua volta dipende da attività fisica (meno di 3.000 passi al giorno: sedentari) e dall'introito calorico (fattore realmente importante rispetto alla sedentarietà) sedentarietà → introito calorico più elevato del dispendio energetico.

Alcune diete sono più diabetogene rispetto ad altre. Gli **amminoacidi** (Arg, Lys, gly, ala, basici) stimolano la produzione di insulina (sono polari ed entrando nella B cellula la depolarizzano). Il glucosio grazie a GLUT2, entra nella cellula B ed è avviato alla glicolisi dall'enzima glucochinasi (tappa limitante), si produce ATP che fa chiudere i canali per il K⁺

ATP-dipendenti depolarizzando la cellula. Questa depolarizzazione fa aprire i canali Ca^{++} che determinano la secrezione dei granuli di insulina. Gli aminoacidi basici stimolano l'insulina perché hanno carica positiva che, penetrando nelle cellule B attraverso canali (simporto con Na^+ , o carrier specifici), producono la depolarizzazione della membrana. La glicemia comunque non scenderà perché gli aa stimolano anche la secrezione di glucagone. Quindi mangiare carne non altera la glicemia e non provoca né ipoglicemia né iperglicemia. Infatti INSULINA: ipoglicemizza ma permette anche agli aa di essere captati dalle cellule, GLUCAGONE: protegge dall'azione ipoglicemizzante dell'insulina. Ergo, insulina per gli aa, glucagone per l'insulina.

Durante uno **stress fisico** (es. partita di calcetto) la glicemia non scende anche se il glucosio viene utilizzato. Ciò è prevenuto dalle catecolamine liberate ancor prima che l'ipoglicemia vada a stimolare le cellule B. L'adrenalina inibisce la secrezione di insulina, stimola il glucagone ed ha anche un'azione diretta sul metabolismo glucidico.

Il **glicogeno** si trova nel fegato e nel muscolo. Quello del muscolo non è utilizzato per modificare la glicemia (manca la glucosio-6P-fosfatasi). Durante la notte la glicemia è costante grazie all'azione dell'*ipertonìa vagale* che abbassa la secrezione di insulina (non è necessario aumentare la secrezione di glucagone, già l'abbassamento dell'insulina è sufficiente).

GLP-1, GIP: ha un recettore sulla B cellula, viene secreto dopo i pasti, è un potenziatore della risposta all'insulina durante l'iperglicemia. Il GLP-1, infatti, funziona solo in presenza di iperglicemia. E' entrato in uso da poco un analogo del GLP-1 per la cura del diabete. Gli enzimi DDP-4 degradano il GLP-1, questi enzimi vengono inibiti dalla classe dei farmaci delle GLIPTINE.

LADA → diabete latente autoimmune dell'adulto, compare in età avanzata ma è differenziabile dal II dalla mancanza dell'obesità alla diagnosi e alla presenza di ICA nel siero.

MODY 2 (forma più frequente) → diabete dell'adulto insorto nel giovane, sottotipo autosomico dominante di diabete tipo II dovuto ad un difetto del gene della glucocinasi nelle B-Cellule. Provoca la perdita della prima fase di secrezione insulinica.

10/10/11

Ipotesi del Thrifty Genotype (genotipo frugale): il nostro progenitore *homo sapiens di Cromagnon* viveva di caccia e raccolta con grande dispendio energetico (corse). Quindi prima dell'avvento dell'agricoltura (popolazione stanziale per poter immagazzinare), l'uomo era provvisto di un corredo enzimatico che tendeva ad immagazzinare l'energia in periodi di abbondanza e non bruciandola tutta in periodi di digiuno permettendo la sopravvivenza in periodi di carestia. Questo, preservando la massa muscolare aumentando le possibilità di ricerca del cibo. Oggi questo fenotipo è rischioso perché l'accesso al cibo di oggi fa sviluppare a questi individui obesità. Il fulcro di questa ipotesi è rappresentato dagli indiani PIMA (Arizona). Questi presentano la più alta frequenza di diabete II nel mondo (80% dopo i 65 anni) e il 50% di loro sono obesi. Tuttavia questo non si osserva in coloro che hanno mantenuto lo stile di vita tradizionale. Situazione simile si osserva negli aborigeni australiani. Questa ipotesi conferma anche l'elemento genetico che nel diabete tipo II presenta una concordanza nei gemelli omozigoti quasi del 100% mentre nel tipo I è del

40%.

La terapia per il diabete II si concentra su modifiche dello stile di vita. Infatti uno studio ha osservato quante persone bisogna trattare per 3 anni per prevenire un caso di diabete nelle varie terapie ad oggi disponibili → Lifestyle 7pp, Metformina 14pp, Acarbosio 11pp, Rosiglitazone 7pp (ma ritirato dal commercio per effetti collaterali).

Nei casi di intolleranza al glucosio: L'attività fisica di 150min (700kcal)/settimana e una riduzione del peso corporeo del >7% del peso basale riduce del 58% il rischio di sviluppare diabete mellito nei 3 anni successivi.

Complicanze del diabete

Acute:

1. chetoacidosi: diabete I
2. coma iperosmolare: diabete II
3. ipoglicemia: in tutte le forme di diabete
4. Acidosi lattica B (rara)

coma chetoacidotico: non è tanto frequente perché la diagnosi è diventata più facile con l'avvento dei glucometri. Dipende dalla disidratazione dovuta all'iperglicemia (disidratazione intracellulare per liquidi richiamati fuori dalle cellule e diuresi osmotica, prima esce dalle cellule e poi dall'organismo) che causa perdita di sali con conseguenti alterazione dell'equilibrio elettrolitico.

Squilibrio: Insufficiente attività insulinica + elevate concentrazioni di controregolatori → aumento di corpi chetonici nel sangue. Ruolo ormoni: aumentata gluconeogenesi e chetogenesi(+glucagone) e riduzione della captazione del glucosio(-insulina) → iperglicemia.

Glucagone → lipolisi e liberazione acidi grassi dall'adipe → dal muscolo e soprattutto dal fegato questi vengono ossidati a corpi chetonici (Acetoacetato, B-idrossibutirrato) → Acetone formato dall' Acetoacetato (liberato da polmone e vescica) → alito acetico (mela matura). Dall'acidosi (aumento dei protoni nel sangue) dipende la stimolazione del centro del respiro e l'iperventilazione: il respiro di Kussmaul (ulteriore perdita di liquidi).

Chetosi (con disidratazione cell, ipotensione anche dei bulbi oculari)→

chetoacidosi (oltre ai corpi chetonici, esce il potassio dalle cell che si porta con sé gli idrogenioni)→

coma.

A livello del tampone renale si ha diminuzione di HCO_3^- per compenso (il K aumenta perché esce dalle cellule).

Terapia: Quando c'è **iperosmolarità** vascolare il cervello tende ad equilibrare la sua osmolarità con quella vascolare. Somministrando grandi quantità di insulina il soggetto si risveglia ma poco dopo ricade in coma. Infatti la glicemia scende rapidamente facendo diminuire l'osmolarità vascolare ma non quella cerebrale. I liquidi vengono quindi richiamati verso il versante cerebrale (ad osmolarità più elevata visto che è insulino-indipendente e si prende il suo glucosio in ogni caso) determinando edema cerebrale. La glicemia, quindi, deve essere ridotta gradualmente con più dosi di insulina accompagnandole alla reidratazione con soluzione fisiologica. Bisogna anche stare attenti all'**ipopotassiemia** (che si può verificare in seguito alla somministrazione di insulina).

Infatti il potassio era uscito dalle cellule spiazzato dagli idrogenioni (iperpotassiemia all'esordio del coma chetoacidotico) che entrano nelle cellule in corso di acidosi (per gradiente) e molto potassio si era perso con le urine, siamo in una fase di compenso. Quando si somministra insulina quello in circolo rientra nelle cellule e c'è il rischio di ipocaliemia. I *sintomi* si sviluppano nel giro di diversi giorni.

Coma iperosmolare: tipico del diabete II. Non c'è lipolisi e quindi non c'è chetoacidosi ma sono ugualmente presenti disidratazione e aumento dell'osmolarità plasmatica. L'assenza di lipolisi potrebbe dipendere dall'iperosmolarità che la sopprime o ad una ridotta risposta degli ormoni catabolici. Probabilmente la riserva insulinica di questi soggetti riesce solo a inibire la chetogenesi (insufficiente però a indurre captazione glucosio). Porta a morte nel 50% dei casi per shock irreversibile, tubulo-necrosi, ecc.). Si verifica in soggetti anziani, in presenza di una concausa (IMA, infezioni gravi, eccessiva disidratazione, sindrome influenzale infatti si fanno campagne di vaccinazioni gratuite, ecc.). L'anziano beve poco a causa dello stimolo della sete ridotto e se gli si viene somministrato un diuretico per una terapia può essere molto pericoloso. Presenta marcata iperglicemia, disidratazione e uremia pre-renale. La *terapia* è uguale a quella del coma chetoacidotico, evitando, nell'anziano, un'idratazione troppo rapida. I *sintomi* si sviluppano nel giro di alcune settimane, comprendono: poliuria, sete intensa, graduale degradazione del livello di coscienza.

Croniche:

- Microvascolari: 1. retinopatia diabetica 2. neuropatia diabetica 3. nefropatia diabetica
Sono patognomiche dell'iperglicemia e risentono direttamente della terapia. Esistono la nefropatia, la retinopatia e la neuropatia (es. Lue terziaria) anche in altri ambiti ma in nessun caso si hanno le caratteristiche del caso diabetico.

- Macrovascolari (A. coronarie, cerebrali e vertebrali, arterie renali, degli arti inferiori)
Colpiscono i vasi di medio-grande calibro e non sono patognomiche. Dipendono anche da altri fattori e non risentono altrettanto bene della terapia. Una delle cause risiede nell'aumento dei radicali liberi e nella riduzione del NO → accelerazione dell'aterosclerosi. NO viene sequestrato per competizione stechiometrica con l'anione superossido a causa della reazione che porta all'unione dei due per formare perossinitrito. $O_2^- + NO \rightarrow ONOO^-$ → nitrosilazione proteine (possiamo misurare il grado di nitrosilazione con la Nitrosamina).

Retinopatia diabetica: ischemia → vasodilatazione → aneurismi → microemorragie con riassorbimento e formazione di panno cicatriziale.

Presente nel 20% dei casi alla diagnosi, nel 60% dopo i 20 anni. E' la più comune causa di cecità negli adulti in occidente. Prima si pensava che con il controllo glicemico si potesse prevenire ma con la pratica si è visto che è molto difficile controllare così bene la glicemia. Diagnosi con Fluoroangioscopia: oculista osserva il fondo oculare tramite oftalmoscopia previa somministrazione oftalmica di atropina (midriasi) e mezzo di contrasto (fluorescina). Si ottiene una mappatura dei vasi retinici che perdono sangue.

Terapia con Fotocoagulazione Laser (luce monocromatica): il calore della luce monocromatica chiude il capillare che sanguina coagulando il sangue. Questo però, distrugge anche una parte di retina (coni e bastoncelli) ma questo prezzo da pagare ha

permesso la riduzione del 50% della cecità nel diabete. Questo risultato è dovuto anche ai migliori mezzi di prevenzione di cui disponiamo oggi.

Oggi per controllare meglio la glicemia si può usare un *microinfusore* che somministra una dose di insulina all'h (ritmo basale) e in più il pz regola durante i pasti aumentando la somministrazione. Nel futuro disporranno anche di un sensore capace di monitorare costantemente la glicemia nel liquido sottocutaneo. (esistono anche oggi pancreas artificiali ma attualmente sono molto grandi ma capaci di misurare la glicemia e di somministrare insulina).

Un parametro importante che ci da una media della glicemia degli ultimi giorni è l'*emoglobina glicata (HbA1c)* detta pure fast hemoglobin giacché, essendo più carica, migra in elettroforesi più rapidamente della controparte normale. Normalmente il valore è attorno al 4%. Nella normoglicemia è sempre <6% mentre nel diabetico ci si accontenta dell'obbiettivo di <7% (glicemia media 174 mg/dL) per evitare il rischio di ipoglicemia nel difficoltoso controllo della glicemia con gli ipoglicemizzanti attuali.

Nefropatia diabetica: principale causa di Insufficienza Renale terminale, prevalenza di albuminuria intorno al 20% dei diabetici. Non potendo vedere il rene ci serviamo di marcatori. L'aumento della creatinina non è un buon indicatore per la nefropatia diabetica perché si verifica quando il rene è già in uno stato di insufficienza moderata (la misuriamo da 1,5mg/dl in su). Verifichiamo invece la presenza di piccole quantità di ALBUMINA (marcatore precoce) nelle urina: *microalbuminuria*. 30-300mg/24h → rischio di sviluppare nefropatia e necessità di aumentare il controllo. La microalbuminuria si presenta solo in poche condizioni parafisiologiche: Gravidanza, in seguito a intensi sforzi, e in alcune professioni come nei chirurghi (molte ore in ortostatismo). Non si misura con i normali stick dell'esame delle urine che hanno una sensibilità di 500mg/dl (basti pensare che la macroalbuminuria è tra 300-500) ma si usano tecniche ELISA o RID. Perché si presenta la microalbuminuria? Le dimensioni dell'albumina permetterebbero alla stessa di superare il filtro glomerulare che presenta pori più grandi (42Å) della proteina (36Å). Questa però viene respinta dalla carica negativa della membrana basale del glomerulo data dai proteoglicani e glicoproteine. La perdita di carica negativa permette alla proteina di presentarsi nelle urine. Inoltre, un altro fattore che favorisce il suo passaggio è l'aumento della pressione di filtrazione glomerulare che si verifica per la maggiore resistenza offerta dall'arteriola efferente. La terapia consiste in due obiettivi: 1. tenere sotto il 7% l'Hb glicata (controllo glicemico) 2. Preservare i nefroni: Si Agisce sulla P.A. inibendo il sistema renina-angiotensina non permettendo all'angiotensina di contrarre l'arteriola efferente e di aumentare la pressione a livello glomerulare e quindi la VGF. Si è visto che questo preserva i nefroni funzionanti anche nei soggetti non ipertesi → nel D.I. il SSN provvede gratis agli ACE inibitori anche ai pz non ipertesi. Nel D.II si usano i Sartani. 3 Farmaci: 1.ACE inibitori 2.Sartani (antagonisti del recettore dell'Angiotensina II) 3.Inibitori della Renina

Neuropatia diabetica: principale causa di amputazione non traumatica di arti inferiori. 60-70% dei pz diabetici hanno un danno al SN. La forma più frequente è la polineuropatia distale simmetrica sensitiva-motoria centripeta (coinvolge soprattutto gli arti inferiori partendo dai piedi a salire). La neuropatia Focale (mononeuropatia) è dovuta al ridotto

afflusso di sangue attraverso i vasa nervorum che producono ischemia in un nervo o in un gruppo (microangiopatia). Queste mononeuropatie sono meno frequenti (ad es. mononeuropatia del VI paio dei nervi cranici → diplopia per occhi non allineati, vediamo quale non segue bene il nostro dito, lo bendiamo, rassicuriamo che è transitorio e mandiamo da oculista) e sono caratterizzate da esordio improvviso, distribuzione asimmetrica e decorso autolimitante. La neuropatia in generale è dovuta alla compromissione dei vasa nervorum che sfocia in un **danno ipossico-ischemico**. La polineuropatia di solito è centripeta e caratterizzata da esordio insidioso e distribuzione simmetrica. Più lungo è il nervo più è soggetto alla polineuropatia diabetica (i soggetti alti sono più predisposti). Generalmente interessa più le fibre sensitive e può o meno (30% dei casi) accompagnarsi a dolore, parestesia, allodinia (soprattutto di notte). Le forme motorie sono rare. La forma sensitiva sintomatica è caratterizzata da dolore urente, trafittivo, allodinia con possibile esacerbazione notturna (lenzuolo sulle gambe → dolore). In parte la manifestazione sintomatica è positiva perché rappresenta un campanello d'allarme avvisandoci del peggioramento della patologia.

La forma sensitiva non dolorosa (asintomatica) può portare invece al “*piede diabetico*” (macroangiopatia → ridotta perfusione + ridotta propriocezione → microtraumi). Se il soggetto ha una compromissione delle fibre mieliniche di grosso calibro sensitive ha riduzione della sensibilità e modificazioni della postura (dovute al deficit della propriocezione). Poggiando il piede in modo sbagliato si determinano carichi laddove non dovrebbero esserci soprattutto a libello delle teste metatarsali. Il primo evento che si verifica a livello dei punti di iperpressione è l'ipercheratosi (callosità). Se non trattato queste possono fissurarsi, infettarsi, perdita di materiale, **ulcera non dolente**, se l'infezione si trasmette alle ossa → osteomielite, gangrena → amputazione. Il piede spesso non appare pallido ma, anzi, arrossato e caldo per l'apertura degli shunts. Altri segni possono provenire dallo stato degli annessi, onicomicosi, infezioni, atrofia. Il pz neuropatico spesso non si accorge delle ulcere perché non sente dolore. Questo tipo di complicanza (come la nefropatia e la neuropatia) può verificarsi dopo un anno per il diabete di tipo 1 e dopo 5 nel II.

Prevenzione: si usano plantari in base alla podografia, o tutori di vetroresina o plastica per poter scaricare bene il peso. Lo scarico è fondamentale.

Per diagnosi di neuropatia diabetica:

- TATTILE (s.superficiale): Test del microfilamento di nylon (pressione del filamento fino a piegarsi di solito alla testa metatarsale non avvertibile dal pz)
- TERMICO (s.superficiale): oggetto di metallo e di plastica a contatto con la cute (il pz non percepisce la variazione di calore trasmesso)
- Test del diapason (s.profonda) → (non viene percepita la vibrazione sulle superfici ossee, sensibilità vibratoria)
- Podografia (svela i carichi di iperpressione)
- Verifica dei riflessi (soprattutto achilleo)

L'infezione può diffondersi all'osso e al muscolo → osteomielite

L'infezione può essere causa di *disfunzione erettile*. Il segnale per il rilascio di NO che determina vasodilatazione deriva dalle fibre nitrergiche (non adrenergiche non colinergiche) a loro volta attivate a livello centrale in seguito a stimoli provenienti dai sensi. La

prevalenza di disfunzione erettile nel diabetico è di 3 volte superiore a quella dei non diabetici. Il viagra agisce inibendo la fosfodiesterasi tipo V che degrada il cAMP (che è il mediatore dell'NO per la vasodilatazione) mantenendo la vasodilatazione a livello dei corpi cavernosi. Prima del viagra si utilizzavano iniezioni locali intracavernose di vasodilatatori (prostaglandine, papaverina, alfa-bloccanti). Il viagra agisce solo se c'è libido perché attiva meccanismi fisiologici. La libido è data invece dal testosterone.

Esiste anche una neuropatia vegetativa (dei barocettori). La sintomatologia è scarsa o assente ma la sua verifica ha un significato prognostico sfavorevole. Valutare la variabilità della fc (durante la respirazione). Durante l'inspirazione la frequenza diminuisce perché aumenta il ritorno venoso e quindi il precarico. La gittata cardiaca è data da $Gitt.sistolica * Fc$. Se aumenta la prima deve diminuire la seconda → è una spia del sistema vagale. Test del deep breathing: la variabilità della frequenza in un soggetto diabetico è minore o inesistente. Si stabilizza prima il respiro facendo durare insp ed esp 5sec (6 cicli al minuto). Poi misuriamo la differenza di Fc attraverso la distanza R-R del cuore. Il rapporto normale tra frequenza nel test del deep breath e la frequenza basale è di 1,3 – 1,4. Nel soggetto diabetico è di circa 1 (fc quasi uguali). Un test simile è quello dell'accovacciamento (Squatting) che allo stesso modo dell'inspirazione aumenta il ritorno venoso rallentando la Fc.

Macrovascolari: La mortalità per cause cardiovascolari è di 2-4 volte maggiore per i diabetici. Target: Hb glicata: <7% (nei non diabetici <6% → ci accontentiamo) Pressione: <130/80 mmHg (nei non diabetici <140/90mmHg → siamo apprensivi).

Terapia del diabete tipo II

Un pz diabetico di 50aa senza storia di CVD ha una mortalità 6 volte maggiore rispetto ad un controllo non diabetico. Poche sono le certezze nella patogenesi del diabete di tipo II. Un ruolo centrale è senz'altro rappresentato dalla cellula B pancreatiche. Il grasso addominale provoca insulino resistenza per riduzione di uptake di glucosio insulino-mediato. Si capta meno glucosio perché il segnale funziona male. L'insulino resistenza provoca un'iperinsulinemia reattiva compensatoria la quale stressa le cellule B: questo provoca un compenso (pz normoglicemico) ma a lungo andare nei soggetti geneticamente predisposti Diabete (dislipidemie, diabete gestazionale, ecc.). L'insulino resistenza è una condizione necessaria ma non sufficiente per generare diabete. Infatti non tutti i soggetti obesi divengono diabetici!

La prevenzione: popolazione a rischio (intolleranza al glucosio) almeno 30' al giorno di attività fisica e dieta → -50% incidenza futura di insorgenza del diabete.

Faccio screening del diabete e vedo ridotta tolleranza al glucosio e alterata glicemia a digiuno (popolazioni a rischio), dico di stare attento. Se altri fattori di rischio (colesterolo, obesità, trigliceridi, sindrome metabolica, etc.) gli aggiungo anche metformina: Sigla ABC
A: emoglobina glicata **A1** **B:** pressione **C:** colesterolo **D:** dieta **E:** exercise

7%Hb glicata

Pressione $\leq 130-80$ più bassa dell'ipertensione perché è già a rischio più elevato

LDL: <100, se anche infarto <70(solo con statine) nonHDL: <130 trigliceridi <150

Non scordare l'aspirina per prevenzione cardiovascolare, cmq andarci calmi è un FANS →

Solo se >40 anni e altri fattori di rischio (se maschio, se femmina solo quando ipertensione associata).

Dieta: nel tipo I la dieta non deve interferire con il normale accrescimento corporeo. Nel tipo II: dimagrimento e correzione dislipidemia. 3 pasti principali: colazione 20% delle cal totali, restante 80% diviso ugualmente a pranzo e a cena.

Carboidrati	50,00%	A basso indice glicemico da ortaggi, legumi, frutta
Lipidi	30,00%	Poli-insaturi (omega-3), pesce e olio d'oliva
Proteine	20,00%	
Alcol	Due bicchieri di vino/die	Se buon controllo glicemico e no obesità

Attività fisica: 700kcal/settimana, circa 1,6km al giorno. Questi accorgimenti permettono almeno del 50% la progressione da ridotta tolleranza a diabete manifesto.

Inibitori della secrezione di insulina: adrenalina, somatostatina, galanina, insulina.

Potenziatori: GLP-1, glucagone, PACAP.

Dall'ingresso del glucosio nella B cellula, il picco massimo di secrezione si ha dopo 2-5 minuti.

Iperinsulinemia provoca steatosi epatica → riduzione con TZDs, metformina. Il 61% dei diabetici (tipo II) è trattato con ipoglicemizzanti orali, il 17% con insulina, il 14,3% con insulina e ipoglicemizzanti orali. La percentuale restante solo con la dieta.

Lista farmaci

1. Insulina (1921)
2. Sulfaniluree (1946) → insula di Langerans
3. Biguanidi (1957) → Fegato
4. Inibitori dell'alfa-glucosidasi (1995) → intestino
5. Glitazoni → Tessuto adiposo
6. Glinidi → insula di Langerans
7. Agonisti del GLP-1 (incretine) → insula di Langerans
8. Inibitori del DDP4 (gliptine)
9. Inibitori del trasportatore Na/glucosio → Rene

C'è bisogno di tutti questi farmaci perché nonostante diamo tutti questi farmaci, l'Hb glicata tende ad aumentare dopo 3-6 anni. Malattia cronica e progressiva e B-cellula si esaurisce nel tempo, allora si passa ad altri farmaci.

Algoritmo Terapeutico: 1.Diagnosi, 2.intervento su stile di vita, 3.metformina

STEP1: Il primo step della cura del diabete II deve essere costituito da un adesione ad un corretto stile di vita + metformina (farmaco iniziale, inibizione gluconeogenesi). Appartiene alla classe delle **biguanidi** (derivati dalla guanidina) e prima si usava senza conoscere il meccanismo d'azione (empiricamente) ma solo sapendo che inibisce la neoglucogenesi epatica → riduce glicemia a digiuno. Oggi sappiamo che attiva l'enzima AMP-Kinase.

Pregi: Non causa ipoglicemia. Ha un basso costo ed è utilizzata anche come coadiuvante nella terapia antitumorale. Difetto: il 15% dei pz presentano intolleranza con disturbi gastrointestinali (anoressia, nausea, diarrea) comunque transitori. Rischio di acidosi lattica basso (riduzione eliminazione farmaco)

STEP2: Dopo tot anni (es. 5 anni) finisce l'efficacia della Metformina, sale HBa1.

Aggiungiamo: **Sulfonylurea** o in alternativa **Glitazoni**. **Incretine, inibitori ddp4, glinide** → scelgo in base a pregi e difetti.

no glitazone se ematuria o storia di cancro vescicale o rischio di fratture ossee o scompenso cardiaco in atto (fa ingrassare e aumento edema) → inibitori DD4 quelli con meno controindicazioni, solfanilurea invece fa ingrassare (insulina).

Terzo farmaco: se associazione di 2 farmaci inizia ad andare male → **Insulina**. Quando iniziare terapia insulinica? Il medico decide in base al pz quando iniziare, né troppo presto né troppo tardi. Ci sono molte barriere alla terapia: 1.pz non ama la “schiavitù delle iniezioni”, iperglicemia gonfia cristallino cambiando angolo rifrazione, se cambia occhiali, e poi abbassiamo glicemia di nuovo non ci vede → pensano che l'insulina faccia perdere la vista ma pure perchè spesso si usa in pz scompensati che spesso finiscono per perdere la vista (a breve insulina in spray nasale). Si inizia di solito con lo schema più semplice: una iniezione prima di andare a dormire (bed time insuline). Dici: fatti la glicemia del mattino, se è superiore a 150mg/dL aumenti la dose di insulina di 2 unità ogni 2 giorni finquando non scende sotto i 150mg/dL.

Medici generici non possono più somministrare farmaci più costosi (gliptine e incretine) per far risparmiare il SSN ed è necessario un piano terapeutico di uno specialista diabetologo.

Possiamo somministrare glitazone, solfanilurea, glinidi, inibitori alfa-glucosidasi.

Sulfoniluree (*secrezione insulina*): acidi deboli derivati dai sulfamidici (perdono azione antibatterica) agisce sulle B cellule tramite i recettori SUR1 chiudendo i canali del k⁺ (come il glucosio con l'ATP, ma li chiudono dall'esterno) e quindi aumentando la secrezione di insulina. Pregi: non hanno più brevetto e quindi costano poco. Agiscono rapidamente.

Difetti: effetti collaterali il più frequente e pericoloso è l'ipoglicemia dovuta quasi sempre all'accumulo del farmaco, può essere pericoloso anche per le conseguenze della caduta a terra, inoltre il pericolo negli anziani è che “spremendo” le B cell possono anticiparne l'esaurimento. Insulina → - produzione +utilizzo periferico glucosio.

Glitazoni (+utilizzo periferico, -sintesi epatica): attivano il fattore di trascrizione nucleare PPAR gamma (fattori di trascrizione) che regola la sintesi di proteine sensibili all'azione dell'insulina e coinvolte nel metabolismo dei lipidi (in particolare quello degli acidi grassi). PPAR-gamma viene inibito dal TNF-alfa sovraespresso nel tessuto adiposo degli obesi (possibile patogenesi). Diminuiscono la concentrazione degli acidi grassi liberi aumentandone l'esterificazione (intrappolati) a trigliceridi (fanno ingrassare apparentemente non facendoli ossidare nel fegato ma facendoli depositare cambiando la distribuzione del grasso da quello viscerale a quello sottocutaneo riducendo il rischio di malattie cardiovascolari, +n° adipociti e -lipolisi). FFA sono un fattore di insulino resistenza e interferiscono sull'uso del glucosio ostacolandone la captazione da parte dei tessuti periferici e aumentandone la produzione epatica. Il capostipite dei Glitazoni, il troglitazone, è stato ritirato dal commercio perché associato a epatite fulminante. Il Rosiglitazone è stato ritirato

per aumentato rischio CV. *Pioglitazone* unico rimasto in commercio ha dei sospetti di aumentato rischio di carcinoma alla vescica nei maschi. Difetti: il Proglitazone nel 2011 è stato invece associato a carcinoma della vescica quindi se sono presenti ematuria o fattori di rischio del carcinoma alla vescica bisogna evitarlo. Pregi: non possono causare ipoglicemia in quanto non agiscono sulla secrezione dell'insulina. Non sono farmaci di prima scelta, usati solo se intolleranza alla metformina o in abbinamento ad essa se pz non risponde alla monoterapia.

Inibitori dell'alfa-glucosidasi (Acarbosio): C'è una classe di farmaci non assorbibile che inibisce l' alfa-glucosidasi intestinale (trasforma i disaccaridi a monosaccaridi di glucosio) rallentando l'assorbimento del glucosio. Agisce a livello intestinale (non dà effetti sistemici), ha basso costo, riduce il picco post-prandiale da solo non può causare ipoglicemia ma può dare intolleranza intestinale (più carboidrati nel lume intestinale → flatulenze e più motilità intestinale → diarrea). (kilocal)

Glinidi: stimolano le secrezioni di insulina con lo stesso meccanismo delle sulfoniluree ma hanno emivita più breve. Chiudono anch'essi i canali del K

Gli **agonisti del GLP-1** e gli **inibitori delle DPP-4** fanno parte delle incretine → incretin based therapy.

Agonisti del GLP-1 (incretine → il GIP ha effetto simile): il GLP-1 è un ormone peptidico vasointestinale che deriva dal proglucagone, viene secreto dalle cellule intestinali K (ileo) in risposta al cibo e amplifica la secrezione insulinica in risposta al glucosio (agisce solo in caso di iperglicemia) → non può determinare ipoglicemia. Agisce anche sulle A-cellule inibendo la secrezione di glucagone. Il GIP (polipeptide gastro-inibitore) ha gli stessi effetti del GLP-1 oltre che quello di inibire la sensazione di fame. Il GLP-1 non è somministrato come farmaco (emivita di pochi minuti grazie alle DPP4), al suo posto c'è il suo agonista *Exenatide* (scoperto a partire da un peptide nella saliva di una lucertola). - Oggi ci sono due classi farmacologiche usate per la cura del diabete.

Pregi: riduzione Hb glicata, non può dare ipoglicemia da solo, calo ponderale (30-40% dei pz)

Difetti: somministrazione solo per via sottocutanea poiché essendo peptidi verrebbero distrutti per os (due volte al giorno, emivita di 6h) ma in arrivo somministrazione settimanale, costi elevati, non è un farmaco di prima scelta (usato se metformina fallisce) e può prescriberlo solo uno specialista.

Inibitori delle DPP4 (GLIPTINE): Il GLP-1 ha un'emivita di pochi minuti ed azione paracrina poiché è degradato dalle dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4). I farmaci che inibiscono le DPP-4 sono le Gliptine (i nomi finiscono tutti con il suffisso -gliptin).

Pregi: somministrazione orale, maggiore compliance, tra i più sicuri: no ipoglicemia, no aumento di peso (insulina), utilizzo negli anziani.

Difetti: costi elevati, non prescrivibili da medici di medicina generale, sono recenti e quindi possibili effetti collaterali non ben conosciuti.

Insulina: è il farmaco più vecchio a disposizione (1921, studiata sul cane a cui veniva asportato il pancreas e somministrata insulina). Prima veniva usata quella di origine animale (dagli '70 da maiale). Dal 1996 da E. Coli modificati: Insulina umana regolare. Oggi: analoghi dell'insulina ad assorbimento rapido, ovvero insulina umana in cui sono stati

modificati alcuni amminoacidi per modificarne alcuni aspetti farmacocinetici: il *tempo di latenza* dell'insulina umana è di 1/2h (tempo prima di essere attiva sulle cellule, tempo da aspettare prima di mangiare). Invertendo due aa (28lys-29prol della catBeta) → tempo di latenza 10'-15' (analoghi) → analogo rapido.

Analogo lento (16-18h):

Di notte il problema è l'assenza di secrezione basale di insulina da parte del pancreas → Insulina PROTAMINATA (NPH). Questa insulina presenta un assorbimento ritardato che pone rimedio. Oggi è presente anche un analogo che è l'insulina Glargine (LANTUS) con emivita di 16-18h da somministrare prima di andare a letto poiché ha una fase di plateau lunga senza picchi. Quindi la terapia è: 3 somministrazioni insulina rapida + Glargine (lenta) prima di andare a letto (10:30pm) → regime detto BASAL BONUS (4 somministrazioni al giorno).

Come e dove si fa? Si può fare su tutto il corpo. In genere per comodità faccia volare dell'avambraccio, faccia esterna coscia (dove c'è un po' di pannicolo), gluteo, addome. Come: Sottocutanea angolo inclinato di 45° ruotando la sede di iniezione per evitare fenomeni di lipodistrofia o lipoipertrofia localizzati.

L'insulina ad azione rapida (regolare e analoghi) viene iniettata nella sede cutanea di assorbimento più rapido (addome secondo cerchi concentrici attorno l'ombellico cambiando sempre il punto).

L'insulina ritardo (10:30 - 11) viene iniettata nella superficie interna delle cosce (luogo a più lento assorbimento).

Nel diabete tipo I: gli scopi sono l'eliminazione dei sintomi, la prevenzione della chetoacidosi, e la prevenzione dalle complicanze vascolari (soprattutto microvascolari) → terapia "intensificata" per mantenere la glicemia durante la giornata vicino a valori normali. All'esordio terapia aggressiva per indurre una remissione totale o parziale. Dopo alcuni giorni la normalizzazione della glicemia si osserva spesso la fase della *Luna di Miele* in cui è necessaria molta meno insulina per controllare la glicemia. Può durare anche parecchi mesi durante i quali si somministra comunque Insulina (dosi modeste) per preservare il più possibile le riserve endogene delle B-cellule.

Esiste anche il microinfusore: regolato per dare insulina con ritmo basale e in più il pz aumenta la secrezione durante i pasti. I "pancreas artificiali" oggi sono molto grandi ma capaci di monitorare la glicemia e somministrare insulina. Nel diabete tipo II= bed time insuline, insulina a lunga azione serale per controllare meglio la glicemia notturna nell'ambito di una terapia con altri farmaci.

Uno dei pericoli della terapia è l'**ipoglicemia**. Di solito i sintomi compaiono quando <50mg/dl ma c'è molta variabilità soprattutto nei soggetti diabetici di lunga data che hanno avuto molti episodi di ipoglicemia. Nei soggetti che sviluppano questo problema è meglio evitare un controllo troppo meticoloso innalzando l'obiettivo dei livelli glicemici. Terapia: ingestione di carboidrati assorbiti rapidamente contenenti 20g di glucosio in forma di zucchero, miele, caramelle, frutta ecc. Se incosciente: via venosa.

Blocco cotrasporto Na/Glu a livello renale

Trasportatore bloccato: SGLT2. Usciranno dei farmaci in futuro che aumentano la glicosuria riducendo così la glicemia ma anche il bilancio energetico (calorie). Il pericolo è che aumentano le infezioni delle vie urinarie.

Trapianto di pancreas e di insule: il trapianto di insule è semplice ed efficace (infusione di preparato cellulare in corso di angiografia portale) per le poche complicanze, l'anestesia locale. Percentuale di successo pari al 100%. Adatta per soggetti con instabilità metabolica, episodi frequenti di ipoglicemia alternata a chetoacidosi o complicanze in rapida progressione.

Ipoglicemia

Definizione: Condizione caratterizzata da una concentrazione plasmatica di glucosio **<70mg/dl**

E' la complicanza acuta più comunemente associata al diabete e correlata alla terapia con alcuni farmaci (soprattutto insulina e sulfaminuree).

Quando il glucosio è <70mg/dl il cervello diventa neuroglicopenico e viene attivata la risposta neuroendocrina di controregolazione → 1.stimolazione ormoni controregolatori – 2. stimolazione SNA – 3.sintomi neurogenici e neuroglicopenici

La quale ha quali obiettivi: 1.proteggere il cervello, 2.limitare gli effetti sistemici dell'ipoglicemia.

Fattori che alterano la soglia glicemica:

1. Età
2. Elevata frequenza di ipoglicemia
3. Rapida caduta della glicemia
4. Neuropatia autonoma
5. Farmaci (es. β -bloccanti) e alcol
6. Cattivo controllo metabolico
7. Durata della malattia

Normale Glicemia a Digiuno: 72 – 100 mg/dL

Necessità quotidiana di glucosio del cervello: 100gr/die → questo assorbe automaticamente questa quantità di glucosio e ha la priorità sugli altri tessuti/organi.

Ipoglicemia di **breve durata**:

Ormoni a rapida azione: +glucagone, adrenalina → **Fegato** → glicogenolisi, gluconeogenesi e ↓uptake glucosio insulino-indotto (da lattato, FFA, ecc.)

Ipoglicemia di **lunga durata** (60-90 minuti):

Subentrano gli ormoni a lenta azione Cortisolo e GH (dopo 1h, incrementano la lipolisi che libera FFA che rappresentano il principale SUBSTRATO per l'ipoglicemia di lunga durata) e **SN simpatico** (+lipolisi) su

- **Fegato:** +glicogenolisi e gluconeogenesi
- **Muscolo:** +glicolisi e gluconeogenesi, proteolisi, lipolisi e ↓utilizzo glucosio (adrenalina, inibisce anche la secrezione di insulina)

<70mg/dl: controregolazione → <60 sintomi → <50 disf. cognitiva → <30 sopore → <20 coma

Classificazione delle sindromi ipoglicemiche:

- Eta comparsa: infantile – adulta
- Causa patogenetica: ↑ produzione di G - ↓ produzione di G
- Gravità della sintomatologia: asintomatica – sintomatica moderata, grave - coma
- Relazione temporale con il pasto: a digiuno (spontanea, >5h dopo il pasto) – postprandiale (reattiva, <5h dopo il pasto)

Quest'ultima è la più utile in clinica e noi usiamo questa.

Cause ipoglicemia a digiuno: Farmaci (causa più frequente in assoluto da Insulina o solfaniluree), alcune neoplasie (insulinoma)

Cause ipoglicemia post-prandiale: 1. Alimentare, 2. Correlata a chirurgia gastrica, 3. Deficit enzimatici

I **sintomi** si dividono in: Neurogenici (o adrenergici) e Neuroglicopenici.

1. **Neurogenici:** 60-50mg/dL → Ansia, cardiopalmo, sudorazione, irritabilità, tremore
2. **Neuroglicopenici:** <50mg/dL → fame, vertigini, astenia, cefalea, visione offuscata, difficoltà a concentrarsi, amnesia, sonnolenza, stupore, coma.

Modalità di comparsa in base alla velocità di discesa della glicemia:

- **Rapida** → prevalgono sintomi autonomici (soprattutto nella post-prandiale)
- **Lenta** → prevalgono i sintomi neuroglicopenici (soprattutto nella spontanea)

Possibili conseguenze: disfunzioni cerebrali, convulsioni e danni associati alle cadute, alterazioni cognitive nei bambini, alterazioni cardiovascolari negli adulti, possibile causa della “dead in bed syndrome”.

E' possibile anche un' ipoglicemia asintomatica in pz molto abituati che perdono la capacità di riconoscere i sintomi e se ne accorgono solo quando questa è molto severa con la comparsa dei sintomi neuroglicopenici. Frequenze: nel diabete t. I: 20-25% II: 20% (valori sottostimati). Questa forma è pericolosa perchè in grado di mascherare la maggior parte degli episodi ipoglicemici lievi (50-60mg/dL) così che col tempo si può giungere direttamente a danni cognitivi permanenti.

Un'ipoglicemia grave può indurre aumento del rischio di ictus, deficit neurologici focali, TIA, demenza.

E' curioso che le conseguenze dell'ipoglicemia possono sovrapporsi a quelle dell'ipoglicemia: disfunzione endoteliale, infiammazione per liberazione di citochine, anormalità della coagulazione.

Modificazioni emodinamiche: + fc e +Pressione sistolica, -diastolica (+differenziale), +gittata cardiaca, +contrattilità miocardica, -resistenze periferiche

Modificazioni del flusso regionale: +flusso cerebrale, + flusso splancnico, -flusso splenico, -flusso cutaneo (non importante sapere)

DIAGNOSI di ipoglicemia: Triade di Whipple

1. Segni e sintomi di ipoglicemia
2. Ipoglicemia documentata
3. Recupero dell'ipoglicemia dopo somministrazione orale o parenterale di glucosio

Il GRADO riguarda la condizione clinica e non il valore glicemico:

- Lieve → il pz può assumere da solo cibo o zuccheri
- Moderato → se necessita di assistenza esterna
- Grave → il pz non è in grado di assumere zuccheri e/o quando insorgono sintomi gravi come convulsioni e coma.

Il grado di ipoglicemia non sempre è correlato al livello di glucosio nel sangue → variabilità soggettiva del pz.

***Ipo*glicemia spontanea (o a digiuno)**: la causa più frequente è iatrogena (insulina o sulfoniluree)

- **con iperinsulinismo**:

insulina esogena (facile in caso di esercizio fisico se non viene ridotta la dose, in caso di mancata assunzione di un pasto, errore nel dosaggio dell'insulina, aumento della sensibilità all'insulina dopo perdita di peso, erronea iniezione in un vaso o intramuscolo dell'insulina o in zona lipodistrofica → raro oggi con l'utilizzo delle penne, tipo insulina errato)

ipoglicemia da sulfamiluree (ipoglicemizzanti molto usati ed economici, sono più pericolose dell'insulina poiché una volta compensata può recidivare fino a 72h dopo per cui spesso è necessaria l'ospedalizzazione, l'alcool potenzia la loro azione) da insulinoma [può essere associato alle MEN1 (8%) (insorgenza 20-25 anni) o sporadico (40-60anni), nella maggior parte dei casi è benigno (90%), solitario (93%) può essere intrapancreatico (99%) o extrapancreatico, in genere è di piccole dimensioni, può secernere anche altri ormoni (ACTH, ADH, PTH, ecc). Clinica: esordio subdolo e aspecifico, sintomatologia neuroglicopenica per abitudine all'ipoglicemia, e si manifesta maggiormente con l'esercizio fisico o il digiuno, nel 20% dei casi si ha aumento di peso (assumono molto cibo per contrastare l'ipoglicemia). Diagnosi: si sottopone il pz al *Test al Digiuno di 72h* max per 72h fino a quando non inizia a presentare sintomi (solitamente entro le 24h, si effettua in ospedale monitorando i parametri). E'importante valutare il *rapporto glicemia/insulinemia* : normalmente è <0,4. glic<45mg/dl → insulina>6-10μU/ml → c-pep >0,9-1,5ng/ml. Quindi questi ultimi due non sono alti di per sé ma in rapporto alla glicemia. Diagnosi Strumentale: ha un ruolo importante per: 1.identificare la sede (pancreatica o extrap.) 2. dimostrare la natura maligna (metastasi) → TAC, eco, RMN, ecc.].

Terapia: si divide in chirurgica (trattamento d'elezione) e medica. Chirurgica: rimozione Medica: diazossido (ritarda apertura canali Na/K inibendo la secrezione di insulina), Octreotide, Altri (B bloccanti).

ipoglicemia autoimmune

- **senza iperinsulinismo** (da tumore extra-pancreatico ecc.)

Ipoglicemia reattiva (postprandiale): prevalenza della sintomatologia adrenergica

- Alimentare: pz. Sottoposti a gastrectomia e gastrodigiunostomia, vagotomia → accelerato transito intestinale → rapido assorbimento glucosio → ipersecrezione insulina → ipoglicemia
- Funzionale (reattiva idiopatica): etiologia sconosciuta. Si osserva maggiore sensibilità recettoriale all'insulina e minore al glucagone. L'assunzione di modeste quantità di glucosio (pasti piccoli e frequenti) determina la scomparsa dei sintomi. Terapia: acarbosio per rallentare l'assorbimento.
- Da deficit enzimatici

Terapia:

- **Sintomatica o aspecifica:** 1.GLUCOSIO:se il pz è cosciente succo di frutta, bevanda zuccherata, caramelle, ecc (v. regola del 15). Se pz NON cosciente (non somministrare niente per bocca, rischio soffocamento): 20-30ml di soluzione glucosata al 33-45%, poi si continua con glucosata al 15% fino a che il pz non è in grado di alimentarsi.
2.GLUCAGONE → 1mg per via i.m. o e.v. (da portare sempre in borsa medica, poco efficace se ha fatto uso di alcool o è malnutrito)
3.ADRENALINA → 0,5-1mg s.c. Ripetibile dopo 1-2h

Nel pz cosciente *Regola del 15*: 15g di carboidrati a rapido assorbimento (3-4 zollette di z., mezzo bicchiere di succo di frutta, 200ml di coca-cola) → dopo 15' ricontrollo glicemia e se salita a >50mg/dL → se pasto successivo >1h 15 grammi di carboidrati complessi + piccole quantità di grassi e proteine (panino con formaggio e prosciutto). Se pasto succ a <1h si lascia andare.

- **Trattamento etiologico o specifico:** dieta (pasti piccoli e frequenti), diazossido (insulinoma), stz (carcinomi inoperabili o con metastasi), octreotide, acarbosio (reattiva o da acc. transito), ansiolitici, chirurgica (rimozione insulinoma).

Dislipidemie (sempre iperlipidemie tranne nell'ipoalfalipidemia isolata)

Obiettivi:

caratteristiche lipidi e lipoproteine circolanti

Classificazione dislipidemie: fenotipica, genetico-metabolica

Dislipidemie e rischio CV

Terapia

Ipercolesterolemia

Iter diagnostico

Le dislipidemie sono definite dalla presenza di concentrazioni di colesterolo e/o trigliceridi al di sopra dei livelli desiderabili.

Sono il risultato di un'aumentata concentrazione di 1 o più classi di lipoproteine.

Composti scarsamente solubili in H₂O:

Trigliceridi



Conservazione e produzione di energia

Colesterolo



Membrane cellulari
Sintesi steroidi
Acidi Biliari

Principali lipidi:

Trigliceridi: 3 acidi grassi esterificati con 1 glicerolo

Fosfolipidi: 2 acidi grassi + 1 fosfato + 1 glicerolo : anfoteri

Colesterolo: in forma libera o esterificato con 1 acido grasso

Le lipoproteine sono dei complessi globulari di elevato peso molecolare che hanno il compito di trasportare, attraverso i fluidi corporei, i lipidi che essendo non polari (cioè privi di cariche elettriche) non sarebbero altrimenti miscibili nel plasma. Quindi sono dei vettori. A tale scopo sono associati alle apolipoproteine. Apolipoproteine, fosfolipidi e colesterolo libero costituiscono il guscio idrosolubile che riveste il "core" idrofobico lipidico.

Le lipoproteine vengono separate e classificate in base alla loro densità dall'ultracentrifugazione in:

Chilomicroni, VLDL, IDL, LDL, HDL₂, HDL₃

Meno dense: maggiori dimensioni e ricche di colesterolo esterificato e TG

Più dense: prevale la componente proteica (hanno perso lipidi).

Esiste anche la Lipoproteina (a) [**Lp(a)**] che è una LDL legata covalentemente ad una apoproteina (a).

Metabolismo endogeno dei lipidi esogeni (non necessario sapere tutte le tappe)

Trigliceridi nel lume intestinale → Lipasi pancreatici → Glicerolo + acidi grassi a catena corta e lunga.

Glicerolo + Ac.grassi a Corta Catena → assorbiti come tali, legati dall'albumina in circolo → Fegato

Ac.Grassi a lunga catena → entrano nell'enterocita → riesterificazione a TG → inclusi

all'interno dei **Chilomicroni** nascenti (ApoB48-CII-E) → in circolo cedono al Tessuto ADIPOSO e MUSCOLARE i TG per mezzo della LPL (lipasi lipoproteica) legata all'endotelio attivata da ApoCII. Le altre componenti invece, apolipoproteine, colesterolo libero e fosfolipidi → progressivamente trasferiti ad altre lipoproteine → soprattutto alle HDL che da piccole e dense (HDL₃ povere di TG e CE) → HDL mature (HDL₂)
I residui dei chilomicroni "**remnants**" tornano al fegato grazie al legame tra ApoE e il suo recettore.

Metabolismo dei lipidi endogeni

Iperafflusso acidi grassi post-prandiale → ↑ Sintesi TG epatica e uso per assemblaggio di VLDL

VLDL → TG: cede per mezzo della LPL (ApoCII) CL, Apop.: Cede ad HDL CE: prende da LDL e HDL → nella fase finale della lipolisi Cede ApoC alle HDL → 50% viene ricaptato dal fegato

Una parte sotto l'azione della LPL diviene **IDL** → una parte captata dal fegato
→ la restante parte subisce un'ulteriore perdita di TG e acquisizione di CE, perdita di tutte le apop. Tranne B100 → **LDL** → T. Periferici

Ricordiamo infatti che per aumentare di densità è necessaria la perdita di TG, l'acquisizione di CE e l'aumento delle apolipoproteine.

Le LDL distribuiscono il colesterolo ai tessuti periferici come ghiandole steroidee, fegato, adipe, muscolo liscio ecc. grazie al recettore dell'apolipoproteine B100 inibendo la sintesi ex-novo di colesterolo. Oltre che da questi tessuti, le LDL possono venir fagocitate anche dai macrofagi nei quali però non inducono la riduzione della sintesi di colesterolo né dei recettori → accumulo progressivo di colesterolo esterificato sotto forma di vescicole simili a schiuma → cellule schiumose

Una quota di colesterolo a livello epatico viene escreto nella bile come colesterolo o acidi biliari, di questo una parte è riassorbita e una parte escreta con le feci.

HDL: sono responsabili del *trasporto inverso del colesterolo*. L'eccesso di colesterolo libero nei tessuti periferici viene incorporato nelle HDL, esterificato dalla LCAT, e trasportato al fegato → bile → AZIONE ANTIATEROGENA

V.N. (Beta+preBeta)/Alfa= 1,5-4

LDL: quando in eccesso vanno a depositarsi nelle placche aterosclerotiche che quando divengono instabili (superano la lamina) divengono particolarmente pericolose per il rischio di rottura → trombo → ischemia.

V.N. (50-130mg/dL)

Le LDL presenti nel sangue si misurano con la formula di Friedewald = ColesteroloTOT – HDL – $\frac{1}{5}$ TG

Formula non valida per trigliceridi >400mg/dL.

Colesterolo TOT = 125-200mg/dL

Dislipidemie

Sono classificate secondo la patogenesi in primitive (genetiche) e secondarie (dabete, ipotiroidismo, malattie epatica ostruttiva, insufficienza renale cronica, farmaci che alzano LDL e riducono HDL).

Dislipidemie primitive (sapere: II a, II b, IV, V)

Tipo I: ipertrigliceridemia familiare da deficit di LPL o di ApoC-II (Iperchilomicronemia)

Malattia rara autosomica recessiva.

Deficit di attività della LPL o assenza o alterazioni della ApoCII che attiva la LPL. Si presenta con episodi di dolore addominale acuto (pancreatite acuta), xantomatosi eruttiva, lipemia retinalis. Non si associa a lesioni aterosclerotiche precoci.

Diagnosi: plasma torbido e dosaggio dei lipidi (i chilomicroni normalmente sono assenti nel plasma). La natura del deficit si comprende misurando l'attività della LPL. DIETA limitando gli acidi grassi a lunga catena i quali sono trasferiti direttamente al circolo portale senza essere incorporati nei chilomicroni

Tipo IIa: Ipercolesterolemia familiare (recettore delle LDL)

Malattia autosomica dominante 1/500eterozigote – 1/1M omozigote.

Le cause sono imputabili a mutazioni del recettore delle LDL. Queste possono essere più o meno grossolane e la gravità della malattia è proporzionale al livello del danno.

Colesterolemia aumentata, trigliceridi nella norma.

Manifestazioni: accumulo progressivo di colesterolo esterificato in diversi organi e tessuti, soprattutto intime e media delle arterie di medio-grosso calibro, nella cute, cornea e tendini → xantomi tendinei, xantelasmi, arco corneale, ischemia d'organo (miocardio, cervello, arti inf.), morte improvvisa anche in giovanissima età.

Tipo IIb: Iperlipidemia combinata familiare (varia e frequente)

Malattia di frequente osservazione nella popolazione generale 1:100 – 1:200.

Difetto responsabile non chiaro ma vi è un aumento della sintesi di ApoB.

Presenta fenotipi multipli e variabili nel tempo nello stesso paziente e tra i familiari di 1° grado.

Infatti possiamo riscontrare: ipercolesterolemia isolata, ipertrigliceridemia isolata → o entrambi contemporaneamente.

Si osserva in genere dopo i 40 anni e configura una sindrome plurimetabolica (iperuricemia, obesità, ipertensione arteriosa, diabete tipo II). E' fortemente associata ad aterosclerosi grave e precoce, mentre non sono presenti xantomi.

Tipo III: Iperlipidemia familiare tipo III (disbetalipoproteinemia) (ApoE)

Rara iperlipidemia mista che comporta un aumento sia dei remnants dei chilomicroni che delle VLDL.

Clinica: dopo i 20 anni. Xantomi palmari e tuberosi (es.gomito), precoce manifestazione di aterosclerosi polidistrettuale, condizioni favorevoli la loro manifestazione: obesità, sedentarietà, diabete, ipotiroidismo → importanti per la comparsa della malattia.

Difetto responsabile è a livello dell'apoE (minore affinità per il recettore epatico) → riduzione clearance dei REMNANTS e permanenza in circolo delle VLDL con formazione di particelle più ricche in colesterolo esterificato e apoB (β-VLDL).

↓LDL= Minore conversione VLDL piccole e IDL, e maggiore captazione epatica che aumenta il n° di recettori per *up-regulation* sugli epatociti.

Diagnosi: Siero torbido – rapporto COLESTEROLO/TRIGLICERIDI>0,42 - studio genotipo ApoE

Tipo IV:

Tipo V: Ipertrigliceridemia familiare

CONTROLLA IV e V: vedile sul libro

Dislipidemie secondarie

Il riconoscimento della natura secondaria della dislipidemia aiuta a indirizzare la terapia verso la causa principale. Se ciò non dovesse bastare si deve tener conto che potrebbero coesistere cause primarie e secondarie.

Diabete mellito insulino-resistenza determina:

↑trigliceridemia in VLDL nel fegato per: 1.aumentato afflusso di trigliceridi e glucosio +
2.rallentato catabolismo VLDL per ridotta attività LPL
e ↓HDL

ipotiroidismo: riduzione captazione recettoriale LDL (↓clearance)

alcol: se in quantità elevate: ↑trigliceridemia per aumentata secrezione epatica di VLDL e ritardata rimozione dal plasma delle lipoproteine ricche in trigliceridi dal plasma. Se quantità moderate: ↑HDL

obesità: quadro tipico con ↑trigliceridi e ↓HDL

gravidanza in genere comporta ↑trigliceridemia quasi triplicata e ↑colesterolemia. Pertanto può aggravare una preesistente ipertrigliceridemia familiare.

colestasi (mal.epatiche): ipercolesterolemia per accumulo di una strana lipoproteina LP(x) che non ha ApoB pur avendo una densità simile alle LDL → non interagisce con i recettori per le LDL.

Nefropatie: Grave insufficienza renale: ipertrigliceridemia, HDL basse, LDL più ricche di trigliceridi. Per ridotto catabolismo dei trigliceridi per ↓attività LPL

farmaci: con struttura steroidea (cortisone, estroprogestinici, ecc) se a pz già iperlipidemici → grave ipertrigliceridemia

AIDS

anoressia nervosa: ipercolesterolemia per riduzione del turn-over del colesterolo e degli acidi biliari in conseguenza della ridotta assunzione calorica.

Terapia in caso di eterozigosi spesso sono sufficienti cambiamenti terapeutici di vita mentre in caso di omozigosi è necessaria una terapia immediata anche farmacologica.

Dieta: ridotto introito di lipidi, ↑pesce azzurro: acidi grassi ω-3

Una dieta bilanciata è

Grassi saturi	<7% delle cal. tot
Grassi polinsaturi	<10%
Grassi monoinsaturi	<20%
Grassi totali	<20-30%
Carboidrati	≥55%
Fibre	20-30g/die
Proteine	15,00%
Alcool	2 bicchieri di vino rosso al die per i maschi
Calorie Tot	Equilibrio tra assunzione e dispendio per mantenere il giusto peso.

Attività fisica

Farmaci:

- ***Ipocolesterolemizzanti***

STATINE: farmaci rivoluzionari. Inibiscono la *HMG-coA reduttasi* enzima chiave nella sintesi del colesterolo → riduzione della sintesi ex-novo intracellulare di colesterolo → up-regulation dei recettori per le LDL esposti → accelerata clearance delle LDL dal circolo. Azione anche ipotriglicerizzante.

RESINE A SCAMBIO IONICO: La colestiramina è attualmente l'unica resina disponibile in Italia. La sua azione è quella di legare a livello intestinale i sali biliari in scambio con ioni Cl^- così da ridurre il pool di acidi biliari e dunque indurre una loro aumentata sintesi a livello epatico a partire dal colesterolo. Attenzione: può indurre ipertrigliceridemia in pz con già alti livelli di trigliceridi.

- ***Ipotrigliceridemizzanti***

FIBRATI: agiscono sui recettori nucleari PPAR alterando la trascrizione di diversi geni codificanti per enzimi e proteine chiave nel metabolismo lipoproteico. ↓ Trigliceridi: stimolazione da parte di PPAR γ della LPL. Inoltre ↓ VLDL per inibizione della apoCIII che rallenta il loro catabolismo.

↑ HDL per stimolazione sintesi di apoA1.

ACIDI GRASSI polinsaturi ω -3: contenuti soprattutto nell'olio di pesce. Riduzione di Trigliceridi del 25% in pz con ipertrigliceridemia. Riducono la sintesi epatica di trigliceridi. Aumento delle LDL per un meccanismo secondario ad un'accelerata cascata lipolitica. Utili anche in prevenzione secondaria.

FITOSTEROLI: sono contenuti nella frazione liposolubile delle piante ed, essendo chimicamente simili al colesterolo, vengono utilizzati per la preparazione delle margarine. Inoltre competono con esso nella formazione delle micelle nell'intestino riducendone l'assorbimento intestinale.

A dosi adeguate: ↓ ColesteroloTOT e ↓ LDL.

ACIDO NICOTINICO E SUOI ANALOGHI

E' importante seguire la glicemia poiché va di pari passo con i TG → spesso questi slatentizzano l'intolleranza al glucosio.

Pz con LDL>130: life style + statina

Pz con LDL compreso tra 100-129: controllo della dieta o statina

Pz con alterate tutte le frazioni lipidiche: statine+fibrato

Obesità

Definizione: eccesso di peso corporeo, con influenza negativa sulla salute, attribuibile ad un aumento dell'accumulo di adipe e determinato da:

- Incremento dell'**introito calorico** non proporzionato alle necessità energetiche corporee
- Assenza di concomitante variazione del **dispendio energetico**

dipende quindi da un disequilibrio tra le calorie assunte e quelle bruciate.

Prevalenza: è diventata una condizione epidemica in aumento sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo:

- USA: >50% sopra i 30 anni è in sovrappeso o obesa
- UK: 8%(1980) → 15% (1995) di obesi
- Cina: 1% → 2%
- Italia: 40% (M), 25% (F) sovrappeso o obesi

La pandemia è imputabile ad un incremento di peso individuale di 500-1500g l'anno che col tempo si trasforma gradualmente in obesità. Una buona abitudine per prevenire questo incremento è un'attività fisica di almeno 30' al giorno, anche suddivisa in 10' (passeggiate).

L'indice antropometrico per classificare l'obesità è il Body Mass Index.

BMI: PESO CORPOREO (Kg)/ ALTEZZA² (m²)

Il limite di questa formula è che tende a sovrastimare gli atleti (muscolosi) e a sottostimare gli anziani con ridotta massa muscolare (sarcopenici). Infatti il BMI non distingue tra massa magra e massa grassa né permette di ottenere informazioni sulla dislocazione del grasso corporeo.

Classificazione: <18,5: sottopeso - 18,5-24,9 Normopeso - 25-29,9 Sovrappeso - >30 obesità

Obesità:

- **I Grado: 30-34,9**
- **II Grado: 35-39,9**
- **III Grado: >40**

Un ottimo surrogato per valutare il rischio CV è la **circonferenza vita** che è esente dal difetto di non tenere conto di massa grassa e massa magra mentre misura specificamente il grasso addominale, principale imputato nel rischio CV da obesità.

Ricordiamo i **principali fattori di rischio coronarico**:

Non trattabili: Età, familiarità, "x Chd", sesso maschile

Trattabili: Fumo di sigaretta, inattività fisica, ipercolesterolemia, bassi livelli di HDL, ipertrigliceridemia, ipertensione, diabete e insulino-resistenza.

Tipi di obesità: Il grasso non è tutto uguale, in base alla sua distribuzione l'obesità può essere centrale e periferica.

Nell'obesità **centrale** il grasso è viscerale, ovvero addominale, e avvolge gli organi interni → associata a maggiore rischio cardio-metabolico (diabete, malattia coronarica) → aumento infiammazione da citochine Il-6 – TNF α – Il-18: ↓ adiponectina → ↓ sensibilità all'insulina. Il TNF α : lega il recettore per l'insulina IRS1 e anziché fosforilarlo in tirosina lo fa in serina inibendo il suo legame con l'insulina e così inibendo la via metabolica da esso indotta. Questo provoca

squilibrio tra fattori pro e anti-infiammatori.

Il-18 invece è un marker che compare in presenza di instabilità di placche ateromasiche e indicano che il soggetto è a rischio di infarto.

Nell'obesità **periferica** il grasso è sottocutaneo (o femoro-gluteo). La distribuzione di tipo ginoide (ai fianchi) è ritenuta protettiva, ecco forse come mai le donne vivono di più.

Il rischio CV quindi, non è correlato tanto al BMI, ma piuttosto alla **circonferenza vita** che anche da sola sembra essere un valido marker di rischio per valori (ottimo surrogato di rischio CV). Si misura in piedi all'ombellicale trasversa. Permette di valutare il grasso addominale. Ad alto rischio sono considerati gli uomini con **>102cm** e le donne con **>88cm**.

La distinzione clinica tra *obesità centrale e periferica* è relativamente agevole e si basa sulla misurazione del **rapporto** fra la **circonferenza vita e i fianchi (WHR)**: rischio è elevato per WHR

- **>0,9** uomini
- **>0,85** donne

Si è visto che questo rapporto è correlato alla gittata cardiaca e alle resistenze periferiche

Altre **misurazioni strumentali** sono: Densitometria, Assorbimetria a raggi X, TC, RM → usati solo in casi particolari. La bioimpedenziometria invece è più utile per la gestione delle variazioni di peso permettendo un follow-up durante la terapia. (distingue la massa magra dalla grassa e ci informa che tipo di tessuto stiamo riducendo).

Cuore e polmoni

Uno dei rischi dell'obesità è dato dall'aumento di consumo di O₂ il che va ad affaticare il cuore che si trova a dover lavorare in condizioni di pre e post-carico aumentati, ad ipertrofizzarsi e infine a scompensarsi.

Molti pazienti obesi durante il sonno sono soggetti ad apnee notturne e ad altri problemi respiratori (spesso russano). Questo è dovuto al fatto che in posizione distesa vi è una riduzione del volume polmonare che porta ad una *ipoventilazione* e ad *apnee* → ipossia con ipercapnia → risvegli notturni (alterazioni del sonno) → ipertensione polmonare → scompenso cardiaco o insufficienza polmonare.

Classificazioni dell'obesità:

- Eziologica: primaria (stragrande maggioranza) e secondaria [s. genetiche come Prader-Willi, Ahlstrom, di Laurence-Moon-Biedl, da disfunzioni ipotalamiche o a malattie endocrine (Cushing, ipotiroidismo, ecc.)]
- Istologica: O. ipertrofica, O. iperplastica
- Distribuzione grasso: O. Androide/ginoide (a pera) - sottocutanea/viscerale
- Cause genetiche

Eziologia: L'obesità può essere considerata come il risultato dell'interazione di fattori ambientali con il substrato genetico dell'individuo. In alcune sindromi il ruolo genetico è determinante (alcune obesità secondarie) come nella S. di Prader-Willi e S. di Laurence-Moon-Biedl.

In altri casi il ruolo dei geni può solo predisporre allo sviluppo dell'obesità ma non è determinante. Tale suscettibilità è infatti multigenica e interagisce con i fattori ambientali.

Sono stati clonati 4 geni le cui mutazioni danno obesità negli animali e probabilmente nell'uomo

- **Gene della Leptina**: espresso solo nel t. adiposo. Troncato in entrambi gli alleli per un

codone di STOP nei topi *ob/ob* : obesità ereditaria recessiva. Sia i livelli di mRNA negli adipociti, sia i livelli di proteina in circolo sono aumentati nei soggetti obesi (adipostato)

- **Difetto genetico *tub***: fosfatasi difettosa → retinite pigmentosa ed obesità nei topi, situazione analoga alla s. di Laurence-Moon-Biedl nell'uomo.
- **Geni per recettori β 3-adrenergici** (noradrenalina → lipolisi e termogenesi), per il **TNF α** (↑ della via proliferativa) e per la **lipoprotein-lipasi (LPL)**.
- **Geni implicati nella regolazione dell'omeostasi energetica: *Proteine disaccoppianti e PPAR***

Il contributo all'insorgenza dell'obesità di questi geni è complessivamente modesto.

Questi genotipi si sono selezionati e sono giunti fino a noi perché conferiscono la capacità di conservare meglio l'energia sotto forma di grasso e questo era un vantaggio evolutivo in condizioni ambientali sfavorevoli (ipotesi del *Thrifty Genotype: genotipo economo*). Questi geni, un tempo utili al cacciatore/raccoglitore, oggi si rivelano nocivi in una società caratterizzata da sedentarietà e iperalimentazione.

I fattori ambientali interagiscono con la predisposizione genetica.

- **Danni ipotalamici**: da traumi, iatrogeni e lesioni distruttive nella regione dei nuclei ventromediale e paraventricolare. → determinano i 2 principali fattori caratteristici dell'obesità ipotalamica: 1. iperfagia (aumentata secrezione neuropeptide Y) 2. Disturbo autonomico: ↑attività parasimpatica ↓attività ortosimpatica.
- **Squilibrio tra introito calorico e spesa energetica**: è la condizione necessaria in ogni caso. ↑Introito calorico: cibi ad elevato contenuto di grassi, a basso costo (fast food, junk food), porzioni abbondanti - ↓spesa energetica: comportamento sedentario, diminuzione dei lavori ad elevato dispendio energetico, ambiente competitivo → scarso tempo dedicato alla cura del corpo.

In generale, il determinarsi dell'obesità è imperniata sul concetto dell'**adipostato**: l'organismo disporrebbe di un "set point" interno in grado di conoscere costantemente la quantità dei depositi e regolare conseguentemente il consumo calorico, l'attività fisica e la termogenesi. Disporrebbe di un braccio afferente e un braccio efferente:

Il **braccio afferente** è costituito da fattori ormonali secreti dagli adipociti in modo proporzionale alla loro quantità (leptina) in grado di interagire con specifici recettori ipotalamici

Il **braccio efferente** è dato dalle azioni della leptina sull'ipotalamo: ↓ stimoli orezzizzanti (NPY), ↑attività simpatica, ↓asse ipotalamo-ipofisi-surrene e ↑dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.

Il T.adiposo è da considerarsi come un vero organo endocrino e, oltre alla leptina, secerne un gran numero di altri fattori detti **Adipocitochine**: TNF α (resistina, iperglicemizzante), Adiponectina (ipoglicemizzante, buona, scende negli obesi, ↓infiammazione vascolare, ↓meccanismi di insulino-resistenza, sensibilità all'insulina, riduzione adesione macrofagi e loro trasformazione in cellule schiumose), Fattori C3 e B del complemento, PAI-1, Estrogeni, ecc.

Ricordare: **TNF α , Leptina, Adiponectina, Il-6, Il-18.**

Patogenesi obesità = **sbilancio energetico** + **alterato flusso di substrati** (usati + lipidi o carboidrati)

Squilibrio energetico: si eccede il proprio **fabbisogno calorico** di mantenimento, costituito da Metabolismo a riposo (basale) + esercizio muscolare + termogenesi indotta da alimenti.

- Metabolismo a riposo: direttamente proporzionale alla massa magra dell'organismo e alla disponibilità alimentare; è una funzione essenziale per la vita e corrisponde al consumo dell'organismo per mantenere le funzioni vitali in assenza di qualsiasi attività fisica. (Calorimetria indiretta)
- Consumo calorico da attività: dipende dallo stile di vita del soggetto (tipo di lavoro, attività fisica eventualmente svolta, ecc.)
- Termogenesi indotta dagli alimenti: comprende due classi: **OBBLIGATORIA**: consumo calorico necessario alle funzioni enzimatiche della digestione, assorbimento e metabolizzazione dei nutrienti. **FACOLTATIVA**: collegata alla capacità di ossidare l'eccesso di calorie in condizioni di iperalimentazione; sembra collegata ad una maggior attività simpatica → dopo l'attività fisica il metabolismo aumenta. Una percentuale di obesi si è vista essere meno capace di ossidare alcuni substrati come i lipidi accumulandoli più facilmente → riduzione del dispendio energetico.

Il sistema di controllo delle riserve energetiche è composto da molte vie e per questo è difficile regolarlo: Leptina, Neuropeptide Y, Oppioidi, Melanocortina, Sistema Serotoninergico.

Alterato flusso metabolico:

1. **Resistenza insulinica**: ↓adiponectina → ↓sensibilità insulinica - $\text{TNF}\alpha$ → $\text{IKK-}\beta$ → fosforilazione in serina di IRS1 → blocco della via metabolica dell'INSR con blocco di GLUT4
2. Scarsa sensibilità degli isozimi adipocitari della **LPL** all'insulina – elevata sensibilità della lipasi adipocitaria ormonosensibile agli ormoni contro-regolatori → scarsa entrata di FFA e massiccia liberazione questi in circolo.
3. Fegato riceve l'eccesso di FFA e sintetizza grandi quantità di VLDL ricche di TG → l'eccesso di TG nelle VLDL ed IDL provoca l'attivazione dell'enzima CETP con trasferimento di ApoE alle VLDL e di TG alle LDL e HDL → LDL povere in colesterolo diventano di tipo2 (piccole e dense) → questo determina che non vengono più riconosciute efficacemente dal LDLr aumentando l'emivita in circolo, e che passano più facilmente nel sottoendotelio dove vengono ossidate → **aumento rischio aterogeno**.
HDL povere in colesterolo sono meno efficienti nel trasporto inverso del colesterolo e sono più facilmente eliminate dal fegato.
4. **“Triade lipidica”** o dislipidemia da obesità o aterogena:
↑ TG (VLDL) - ±LDL tipo2 - ↓HDL → aumento ApoB (aterogene)= Tot. - HDL

Patologie associate all'obesità: insulino resistenza, intolleranza al glucosio, diabete mellito tipoII, malattie cardiovascolari: cardiopatia ischemica acuta e cronica, scompenso cardiaco, ictus, ipertensione, disfunzione endoteliale, dislipidemia aterogena, trombosi (↑di PAI e fibrinogeno)
endocrinopatie: ↓secr.GH e ↑ di IGF-1 libero per diminuzione di IGFBP, ↓testosterone totale e della SHBP mentre i livello di testosterone liberi sono normali o aumentati per inibizione da parte dell'iperinsulinemia della produzione epatica di SHBP, nelle donne obesità addominale: ↑testosterone, invece se obesità gluteo-femorale: ↑estrone → inizio precoce del menarca, cicli irregolari o anovulatori, menopausa precoce)
disturbi articolari
disturbi dermatologici: pseudo-acanthosis nigricans → colorazione marcata delle pieghe cutanee del collo, dei gomiti e degli spazi interfalangei dorsali, aumento del turgore e della friabilità della cute, ↑rischio di infezione fungina

stasi venosa

Disturbi respiratori: sindrome di Pickwick (nel grande obeso) caratterizzata da sonnolenza diurna espressione della carenza cronica di sonno notturno secondaria alle APNEE ostruttive (da depositi di grasso in zona faringo-tracheale, condizione aggravata dall'assunzione di alcol e/o ipnotici. Ipossia, ipercapnia) → se non corretta si può arrivare ad insufficienza cardiaca destra (v. sopra).

Malattie della colecisti

Neoplasie: l'obesità è un importante fattore di rischio per: CA mammella, colon, endometrio

Obesità secondarie:

1. sindromi genetiche (v. sopra)
2. Nell'ambito di disendocrinopatie: Cushing, ipotiroidismo, sindrome dell'ovaio policistico, pseudoipoparatiroidismo, ipogonadismo, insulinoma.
3. Obesità da farmaci

Terapia:

1. Norme comportamentali: riduzione del peso corporeo del 10% in un tempo ragionevole (circa 6 mesi) → DIETA: prevedendo un taglio calorico di 500-1000kcal rispetto al consumo di partenza. Perdita max di 1kg per settimana → ATTIVITA' FISICA: correlata alle possibilità del soggetto (obiettivo iniziale è di perdere 5kg, dare piccoli target per volta).
3.000 passi/die= si è considerati sedentari
6.000 passi/die= attività fisica moderata → mantenimento peso
12.000passi/die= indicati per perdere peso
2. Terapia Farmacologica solo se: associata alle norme comportamentali, ben tollerata e con scarsi/transitori effetti collaterali (Long-Time therapy), senza effetti di dipendenza, SOLO PER BMI \geq 30 o in pz a elevato rischio complicanze.
Attualmente è presente un solo farmaco detto Orlistat:

- **Orlistat**: inibisce la lipasi pancreatica → riduzione del 30% del grasso assorbito. Effetti indesiderati: riduzione assorbimento anche delle vitamine liposolubili DEKA (fino ad ora nessun caso di carenza); steatorrea → disturbi intestinali (meteorismo, feci rancide, diarrea). Questo è anche un pregio giacché i disturbi intestinali sono proporzionali alla quota di lipidi assunta → educazione alimentare → se mangi troppi grassi stai male! - Altro vantaggio è la riduzione del COLESTEROLO TOT e delle LDL superiore a quella che ci si aspetterebbe dal solo dimagrimento. Utile soprattutto laddove vi è un buon consumo di grassi come negli USA.

Prima era possibile somministrare:

- **Sibutramina**: potente inibitore della ricaptazione della serotonina e noredralina → ↑attività simpatica → effetto anoressizzante significativo + moderato effetto termogenico. Effetti indesiderati: ↑FC, PA

3. Terapia Chirurgica: Solo se: età 18-60, obesità da più di 5 anni, BMI>40 e FALLIMENTO dei precedenti tentativi non chirurgici.

1. Restrittiva: Bendaggio Gastrico
2. Malassorbitiva : Bypass Gastrico (successo a lungo termine più variabile)

Magrezze

Definizione: spiccata riduzione della massa grassa (a meno del 5% della massa corporea globale) o riduzione del peso corporeo di oltre il 10% rispetto a quello ideale.

Principio generale di genesi della magrezza: protrarsi di un bilancio energetico negativo

- Insufficiente apporto calorico con l'alimentazione volontario o per ridotto assorbimento di nutrienti
- Aumentato consumo energetico
- Alterata utilizzazione energetica

Classificazione: in primitive e secondarie.

Primitive:

- Magrezza costituzionale: spiccata riduzione della massa adiposa SENZA concomitante riduzione della massa magra; non costituisce un quadro patologico.
Meccanismi coinvolti → Accentuata termogenesi, eccesso sostanze lipomobilizzanti ipotalamiche, elevata lipolisi da ipertono adrenergico (ipotesi non dimostrate)
Condizioni associate: astenia, ipotensione ortostatica, disturbi vasomotori alle estremità
- Magrezza nel diabete lipoatrofico (lipodistrofia generalizzata): sono forme geneticamente trasmesse caratterizzate da: parziale o totale atrofia del tessuto adiposo, iperlipidemia, diabete insulino-resistente, mancanza di cheto-acidosi, epatomegalia, elevato metabolismo basale, senza ipertiroidismo

Secondarie: il calo ponderale è accompagnato da cospicua perdita di massa magra ed eventualmente da demineralizzazione ossea.

Rientrano in queste i **DISTURBI DELL'ALIMENTAZIONE** (Anoressia Nervosa, Bulimia Nervosa, BED.)

- **Anoressia Nervosa**: disturbo del comportamento alimentare caratterizzato da rifiuto del cibo da parte della persona e paura ossessiva di ingrassare.
Classificata in Restrittiva (assunzione calorica continuativamente molto ridotta) e Bulimica (alternanza di periodi di semidigiuno con altri in cui il controllo del peso viene effettuato tramite meccanismi di compenso (vomito autoindotto, abuso di lassativi e/o diuretici).
Criteri di diagnosi: Rapida **perdita di peso** (peso <85% di quello ritenuto normale per l'età), **fobia** di ingrassare, distorsione dell'immagine corporea e **negazione** della grave emaciazione presente, **rifiuto** di mantenere un peso "normale" per taglia ed età, **amenorrea** da almeno 3 mesi nelle donne sessualmente mature.

Quadro clinico: sintomi classici → disturbi del sonno, intolleranza al freddo sino all'ipotermia, aspetto cachettico, pelle secca-desquamata e giallastra (ipercarotenemia), peli corporei aumentati (peluria fine, ma talora irsutismo).

Patologie associate:

1. Sistema endocrino: Amenorrea (↓GnRh), Alterazioni funzione tiroidea (lieve↓T3, ↑RT3per iperattività deiosidasi epatica (TSHnormale), surrenalica (↑cortisolemia), ↓IGF (con GH normale), ↓insulinemia, ↓↓leptina
2. Funzione renale: ipotensione, aumento relativo funzione cardiaca in ortostatismo, brusca riduzione di Hb ed Hct per emodiluizione all'inizio del trattamento
3. Apparato gastrointestinale: ridotta motilità intestinale (stipsi, ritardato svuotamento gastrico, precoce senso di pienezza gastrica, dolori addominali), steatosi epatica, ipertransaminasemia

4. Sistema CV (negli stati avanzati): bradicardia, aritmie, anomalie della fase di ripolarizzazione, disfunzione ventricolare sinistra con prolasso della mitrale, riduzione della gittata cardiaca.

Anomalie biochimiche: anemia, leucopenia, trombocitopenia, ↓VES, ipofibrinogenemia, ipoalbuminemia, ipercolesterolemia lieve con aumento LDL, ↓difese immunitarie (infezioni frequenti, ipogammaglobulinemia)

Complicanze: Morte improvvisa per tachiaritmie: rischio rilevante quando si scende sotto il 35% del peso corporeo ideale, osteoporosi diffusa

Prognosi: 50% riacquisizione del peso normale 44% persistenza della magrezza 6% morte

Terapia: è necessario un approccio diagnostico-terapeutico integrato medico-psichiatrico.

Non esiste un trattamento specifico per l'anoressia, tuttavia l'approccio integrato si avvale dell'intervento clinico-nutrizionale e psichiatrico:

1. Psicoterapia individuale, familiare o di gruppo, terapia occupazionale
2. Interventi nell'ambito della: Nutrizione= fase iniziale: pz sotto controllo ad ogni pasto, preferibilmente sempre dalla medesima persona; mai lasciare solo il pz!
Raramente è necessaria la nutrizione totalmente *parenterale*. Nei pz con meccanismi di compenso (AN-B: vomito, lassativi) è utile la somministrazione di potassio.

- **Bulimia Nervosa (BN)**: disturbo del comportamento alimentare caratterizzato da crisi improvvise di rapida, eccessiva ed incontrollata assunzione di cibo.

Il soggetto mangia più cibo di quello che un altro soggetto mangerebbe nella stessa situazione. Può essere presente o meno fase di eliminazione (con diuretici, lassativi o vomito autoindotto).

Prevalente nel *sesso femminile*, spesso sono presenti meccanismi di compenso come l'ingestione di grande quantità di cibo dopo una dieta.

Criteri necessari per la diagnosi di BN:

- Peso pressoché normale per taglia, sesso ed età (compreso tra un modesto sottopeso e un modesto sovrappeso)
- Paura di ingrassare
- Episodi di iperalimentazione compulsiva con perdita di controllo, caratterizzata dall'assunzione di quantità di cibo di gran lunga superiore a quella generalmente assunta da soggetti normali nello stesso arco di tempo
- Comportamenti compensatori
- Episodi di iperalimentazione devono ripetersi almeno 3 volte a settimana per un periodo continuativo di almeno 3 mesi

La prognosi è peggiore rispetto all'AN per la maggiore gravità dei disturbi psichici e la più elevata frequenza dei suicidi.

Complicazioni più gravi: squilibri idroelettrici, gastro-esofagee, cardiovascolari, renali. Quelle gastro-esofagee si dividono in “secondarie al vomito” e “secondarie ad abuso di lassativi”.

secondarie a vomito: squilibri idroelettrici, lacerazioni gastriche, esofagee o pancreatiche. Ipertrofia delle ghiandole salivari (e aumento sierico dell'amilasi salivare di tipo S), erosione dello smalto dentale, gengiviti, esofagiti.

Secondarie all'abuso di lassativi (solo gastro-intestinali): atonia e rallentamento del transito, alterazioni coliche.

La terapia come per l'AN è multidisciplinare.

- **BED (binge eating disorder)**: disturbo da alimentazione incontrollata. (leggere)

Prevalenza: 0,7/4% nelle donne in preadolescenza o intorno ai 30 anni.

E' caratterizzata da episodi di alimentazione incontrollata: 1. ingestione di grandi quantità di cibo
2. sensazione di perdita di controllo nel mangiare.

E' simile alla bulimia ma mancano i meccanismi compensatori, il soggetto mangia anche senza fame, fino al disgusto, in genere da soli per vergogna e imbarazzo.

Diagnosi: 3 abbuffate alla settimana per almeno 6 mesi. Con fenotipo generalmente obeso

Complicanze: se associato ad obesità sono le stesse della BN senza eliminazione. Inoltre:

1. Diabete mellito tipo II 2. Patologie cardiovascolari 3. Insufficienza respiratoria
4. Neoplasie 5. Osteoartrosi

Sindrome Metabolica

E' un cluster (costellazione) di fattori di rischio cardio-vascolari. In America ha una prevalenza del 34% della popolazione totale. In Italia 25%.

Prima era detta Sindrome X associata ad insulino resistenza, oggi è ben definita e detta sindrome metabolica. Nasce per identificare quei soggetti con insulino resistenza e quindi alterazioni metaboliche-ematiche-coagulative che li sottopongono a maggiori rischi cardiovascolari.

La diagnosi si basa sulla presenza di almeno 3 fattori di rischio tra :

- Obesità addominale con circonferenza addominale $\geq 102\text{cm}$ (M) o $\geq 88\text{cm}$ (F) con le dovute variazioni "etnia-specifiche".
- Trigliceridi $\geq 150\text{mg/dl}$
- HDL $< 40\text{mg/dl}$ nei maschi, $< 50\text{mg/dl}$ (femmine)
- Pressione arteriosa $\geq 130 - \geq 85$ mmHg
- Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl – oggi si considera $> 100\text{mg/dl}$ (NB, non è diabete ma ridotta tolleranza al glucosio)

si ricorre alla misurazione della circonferenza addominale (e non al BMI) poiché si è osservata l'importanza del grasso viscerale nella genesi del rischio CV. Ovviamente la Tc sarebbe un modo più accurato nella misurazione di questo tipo di grasso, peccato che sia troppo costoso uno screening di questo tipo.

Gli FFA aumentati sono correlati all'obesità viscerale e provocano:

- Dislipidemia: \downarrow HDL \uparrow TG delle VLDL \uparrow LDL (le ultime due sono riassunte in un aumento delle ApoB)
- Iperglicemia: \uparrow produzione glucosio epatico \downarrow funzionalità della B-Cellula
- Infiammazione: Il-6, CRP, TNF α \rightarrow Milieu infiammatorio
- Aterosclerosi
- Disfunzione endoteliale: \downarrow NO

Il rischio concreto nella sindrome metabolica è \rightarrow 1.Sviluppare Diabete Mellito tipo II

\downarrow

2. Contrarre malattie CardioVascolari

\downarrow

N.B. Il rischio Cv aumenta in maniera esponenziale al n° di criteri ai quali un soggetto è positivo. Dunque un soggetto con 3 criteri su 5 ha molto meno rischio di uno con 4/5.

Trattamento: Life style il quale riesce a ridurre più di ogni altra terapia farmacologica tutti i criteri adoperati per la diagnosi di SM.

Uno studio condotto dai professori indica che la dieta mediterranea riesce a far guarire il 50% dei soggetti mentre l'altro 50% presenta un miglioramento dei parametri.

Raccomandati: frutta, ortaggi, verdura, pane e cereali integrali, olio d'oliva ed oli vegetali ricchi in acido alfa-linolenico, noci e semi.

Per orientarsi si può far riferimento alla piramide alimentare che pone in alto la carne rossa, ricca di grassi, più in basso la bianca, poi il pesce e scendendo verso la base frutta e verdure in quantità.

Oggi per facilitare si è ricorsi invece al "piatto" suddiviso a seconda dei componenti fondamentali di un pasto equilibrato.



GOTTA (malattia dei ricchi o dell'abbondanza)

Gotta da “goccia” → credenza che gocce di veleno arrivassero ai piedi.

In realtà, con questo termine si indica sia una malattia metabolica che provoca espansione del pool di acido urico, sia una sindrome clinica caratterizzata da episodi occasionali di flogosi articolare.

Epidemiologia: Prevalenza: 2-3% della popolazione occidentale. Incidenza: 0,30% l'anno

Comprende un insieme di alterazioni eterogeneo, genetiche ed acquisite del metabolismo delle purine che sfocia in una sindrome composta da elevazione dell'uricemia oltre al limite di solubilità dell'acido urico, la precipitazione di cristalli di urato monosodico nelle varie sedi corporee (articolazioni, sottocutaneo, tubuli renali) con episodi occasionali di flogosi articolari.

Pertanto la gotta si manifesta come:

- **Gotta acuta**
- **Gotta cronica: malattia tofacea**
- **Urolitiasi uratica**
- **Nefropatia ostruttiva acuta**
- **Nefropatia interstiziale cronica**

Acido Urico (domanda frequente, non sapere tutte le tappe ma v.libro)

Prodotto terminale (di rifiuto) del metabolismo purinico. Se in eccesso si precipita formando dei cristalli aghiformi nella cute, nelle articolazioni, tendini e reni.

Uomo: <7mg/dl a 37° e Ph7,4 Donna: <6mg/dl

Superati questi limiti cominciamo ad avere dei problemi con la sua solubilità

La sua concentrazione plasmatica varia in base a: fattori genetici, sesso, età (maggiore negli uomini di età avanzata), alimentazione, obesità.

Il suo accumulo può essere causato da:

- Aumento del suo apporto alimentare
- Aumento biosintesi basi puriniche
- Ridotta escrezione urinaria (es. insufficienza renale)

Evoluzione: la gotta evolve in fasi che comprendono

1. **Iperuricemia** (condizione necessaria ma non sufficiente a determinare il quadro clinico)
2. **Attacchi artritici acuti**
3. **intervalli “intercritici”**
4. **gotta cronica tofacea** con poliartrite e nefropatia

Classificazione:

Gotta primaria: su base genetica ed ambientale

- a. deficit di ipoxantina-guanina fosforibosiltrasferasi.
- b. difetto congenito X-linked enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltrasferasi → sindrome di Lesch Nyhan → colpisce i maschi. Difettosa sintesi acidi nucleici (riciclo) con accumulo di PRPP al livello del SNC e aumento di uricemia per aumento della sintesi purinica indotto dal PRPP → ritardo mentale avanzato, automutilazioni, movimenti coreici, ecc..

Gotta secondaria: alcolismo, dieta ricca in fruttosio e glucosio e grassi, farmaci, anemie emolitiche (mieloproliferazione, come anche nei tumori), psoriasi, ridotta escrezione renale.

Forme della gotta: 1. Artrite gottosa 2. Formazione di tofi [nella cute, nel padiglione auricolare (cartilagini), ai gomiti, alluci, tendini] 3. Calcoli renali 4. Insufficienza renale.

Patogenesi:

Attacco gottoso: spesso il FATTORE SCATENANTE è rappresentato da un pasto copioso specie se ricco in grassi e alcool. I FATTORI PRECIPITANTI sono rappresentati da traumi anche lievi (deambulazione protratta), stress fisico o psichico.

Precipitazione sali di urato monosodico nella cavità articolare → attivazione del processo infiammatorio che si espande con accumulo di neutrofili, fagocitosi dei cristalli, attivazione complemento e della coagulazione, citochine proinfiammatorie. (Alcool → ↑Ac.Lattico → riduce la secrezione tubulare di a.u. e ↑del Ph → attacco gottoso)

Distinguiamo

Fase Acuta – Fase intercritica – Fase Cronica

Fase acuta: evento drammatico con dolori lancinanti, dopo alcool o pasto copioso. In genere è un dolore acuto all'alluce (50%), gomito, caviglia, tallone. Viene riferito un dolore urente esagerato, come se acqua fredda venisse versata, iperemia, tumefazione ed aumento locale della temperatura, brividi e febbre.

Periodi intercritici: trascorsi 10 giorni il dolore termina. Passato l'attacco acuto questo può rimanere isolato (raro), specie se si evitano le cause scatenanti. Tra un episodio e l'altro si hanno i periodi intercritici che nella maggior parte dei casi divengono sempre più brevi fino a quando questi periodi praticamente scompaiono.

Fase Cronica: Nel frattempo è interessato sempre un maggior numero di articolazioni finché non si configura il quadro di Gotta Cronica con interessamento poliarticolare e persistente. Il dolore diviene interarticolare sordo e profondo con rigidità e tende alla cronicizzazione.. Si possono osservare alla radiografia erosioni ossee simili a quelle dell'artrite reumatoide.

Nella gotta cronica il deposito di urato si può avere anche nelle viscere → **Gotta Viscerale**.

L'organo più colpito è il rene → *Nefropatia gottosa* per deposizione di urato sia nell'interstizio che nei tubuli → a lungo andare: grave insufficienza renale cronica complicata da un'ipertensione arteriosa. Se gli urati precipitano nelle vie escrettrici possiamo avere *Litiasi renale*, cioè acido urico che forma calcoli.

Clinica: L'attacco acuto è facilmente diagnosticabile per alcune peculiarità della sintomatologia. Risveglio notturno, calore, gonfiore, rossore all'alluce. Allodinia (il peso delle lenzuola talvolta è sufficiente ad arrecare dolore), aumento del termotatto alle articolazioni, specie alla metatarso-falangea dell'alluce. Oltre ai sintomi locali sono presenti alcuni segni GENERALI come: irritabilità, insonnia, cefalea, dispepsia, disuria, pollachiuria con emissione di sabbia uratica.

Fattori di rischio:

-*Fattori familiari:* genetici. Familiari di 1° grado hanno valori di uricemia superiori alla norma.

-*Sesso ed Età:* Uricemia uguale nei due sessi prima della pubertà e dopo la menopausa nella donna. Maggiore prevalenza negli uomini (30-50anni).

-*Stile di vita:* Alcool (birra in particolare) ed obesità. Maggiore prevalenza nelle classi sociali più agiate.

-*Malattie e medicine:* Ipertensione, diabete, iperlipidemia, aterosclerosi, lunga degenza a letto, chemioterapici

Diagnosi: Iperuricemia e gotta non sono sinonimi → necessario rinvenire cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale, cartilagini e tofi.

-Test delle urine (per valutare la quantità di urato escreto)

-Analisi del sangue: spesso si riscontra oltre all'iperuricemia: ↑colesterolo trigliceridi e glicemia

-Laboratorio: Leucocitosi (>10.000cellule/mm³, VES elevata, uricemia>7mg/dl,

-fasi avanzate: RX con ipertrasparenza ossea, osteoporosi locale, possibile riscontro di "geoidi" alle mani e ai piedi e immagine radiografica definita ad "alambarda".

Terapia

Attacco acuto: FANS (indometacina), colchicina, corticosteroidi, acido ascorbico in compresse 4g/die (frutta no), ↑uricurìa

Attacco cronico: correzione iperuricemia → ↑escrezione renale + ↓inibizione sintesi

URICOSURICI: probenecid, sulfinpirazone

URICOINIBITORI: Allopurinolo → blocca la xantino-ossidasi e per feedback la produzione di acido urico per accumulo del metabolita a monte.

Dietoterapia: 0,8-0,9 g/kg di proteine, limitare grassi (corpi chetonici riducono l'escrezione di a.u.), NO: zuccheri frutta: fruttosio, sorbitolo, xilitolo, Alcool (↓seceztubulare), caffè, the, cioccolato (queste ultime 3 contengono troppe metilxantine).

Dieta Apurinica

Molta H₂O: 1,5-2L al dì (per favorire l'escrezione renale)

Disordini Sessuali

Secondo l'OMS la vita sessuale è un diritto dell'individuo. Tuttavia il 63% dei pz dichiara che il loro medico non ha mai investigato sulla loro vita sessuale. La vita sessuale invece, è un importante indicatore della funzionalità CV dell'individuo e va sempre investigata. Metà degli italiani crede nella validità dei cibi afrodisiaci. L'unico alimento che regolarizza la pressione arteriosa aumentando la produzione di NO è il cioccolato fondente ricco di polifenoli, antiossidanti, (ecc.) che riduce il rischio CV → per avere benefici dal punto di vista sessuale sarebbero presenti grandi quantità, tuttavia un uso abituale migliora il tono coronarico e riduce la reattività piastrinica. Comunque, gli effetti sono a lungo termine.

Disfunzione erettile: Chiamata in passato "impotenza", è l'incapacità del soggetto di sesso maschile di raggiungere e/o mantenere un'erezione sufficiente a favorire la penetrazione e un rapporto di durata soddisfacente.

Nel 1995, 152Milioni di uomini al mondo erano affetti da disfunzione erettile. Nel 2025 saranno 500Milioni. La frequenza è 3 volte superiore nei maschi diabetici.

La funzionalità sessuale maschile comprende: l'impulso sessuale, l'eccitazione, l'erezione e il coito. Nella disfunzione sessuale vengono a mancare le ultime due condizioni.

Attraverso i 5 sensi, il sistema limbico attiva il sistema NANC che produce NO, il quale agisce sulle cellule endoteliali aumentando la concentrazione di cGMP che provoca vasodilatazione. Il sangue rimane intrappolato nei sinusoidi in espansione dei corpi cavernosi. L'intero sistema comprime le venule contro la tunica albuginea del pene che è relativamente non espansibile ed elastica, riducendo così al minimo la fuga venosa. Delle fosfodiesterasi specifiche degradano il cGMP e riducono l'erezione.

Fattori di rischio per la disfunzione erettile (DE):

- **Alimentazione:** i cibi "pattern" occidentali (McDonalds, bibite gassose ecc.) prolungano l'iperglicemia e l'iperlipidemia (FFA) (fase post-prandiale) → aumentano le citochine proinfiammatorie (Il-6, TNF α , Il-18) e lo stress ossidativo → -NO (legato ad altri radicali) → Disfunzione endotelio → Disfunzione erettile. Mentre la perdita di peso in soggetti obesi fa rientrare la DE
- **Fumo di sigaretta** (esempio di pubblicità con sigaretta afflosciata)
- **Alcool**

1980 → si pensava che fosse solo un problema dell'asse ipotalamo ipofisario

1990 → scoperta (Ignarro) dell'ossido nitrico (NO) e si inizia a pensare al problema endoteliale

1997 → si considera il problema come un'alterazione Neuropsicoendocrina (con coinvolgimento di diversi sistemi)

Il 63% dei pz dichiara che il loro medico non ha mai investigato sulla sua vita sessuale. Un modo valido per seguire i pazienti e poter comprendere eventuali disfunzioni è dato dal **IIEF**: questionario di 15 domande, validato scientificamente, che valuta la funzione sessuale maschile delle ultime 4 settimane. Utile anche per il follow up per il quale

bastano solo 4 domande.

E' stato dimostrato che la dieta mediterranea è utile nella remissione dei sintomi della disfunzione erettile. Dei pazienti obesi che hanno perso 10Kg in 2 anni, 1/3 ha ottenuto il ripristino dell'attività sessuale e 2/3 ha ottenuto una riduzione della disfunzione.

Le indicazioni seguite erano: perdita di peso >5% del peso di partenza associata alla riduzione nella dieta dei grassi saturi <10%, aumento dei grassi monoinsaturi >10% e un introito di fibre >15g/1000Kcal, attività fisica >30min/die → -60% disfunzione erettile

La disfunzione erettile è da considerarsi come un campanello d'allarme del rischio CV e di diabete: come un canarino in una miniera, può essere spia di un pericolo imminente → Per questo motivo è importante indagare la vita sessuale del paziente. La disfunzione erettile infatti, è una complicanza del diabete mellito (tipo I e II): è il sintomo della disfunzione endoteliale e permette di identificare i rischi cardiovascolari.

Frutta (fragole, the verde, mirtilli, frutti di bosco, vino rosso, mirtilli) →

→ Antiossidanti, citrullina, acido folico, calcio, omega3, cioccolato extrafondente →

→ +L-Arginina → +NO

Male hypogonadism and ED → Riduzione NO e sindrome metabolica

Terapia: farmaci come il VIAGRA (sildenafil) sono inibitori della 5 fosfo-diesterasi → rapporti sessuali senza problemi di penetrazione.

Il 50% dei diabetici non risponde alla terapia con viagra (sildenafil) o affini. Si utilizzano soluzioni alternative come protesi peniene impiantate al posto dei corpi cavernosi o iniettando farmaco-protesi in uno o entrambi i corpi cavernosi: negli anni '70 si usavano papaverina e α -bloccanti, dagli anni '90 si usano le prostaglandine, in particolare la E1.

Disfunzione sessuale femminile :

Dal 2004 la definizione di disfunzione sessuale femminile è:

Definizione: alterazione dei processi psicofisiologici che sottendono il ciclo delle risposte sessuali nelle donne, con il risultato di un significativo distress o disagio psicologico.

Cause (fattori nella sessualità):

- **Fattori fisiologici:** neurologici, cardiovascolari, ecc.
- **Fattori psicologici:** depressione, stress, abusi sessuali
- **Fattori interpersonali:** disfunzione del partner, conflitti relazionali, mancanza di privacy
- **Fattori socio-culturali:** Tabù religiosi, familiari e sociali
- **Farmacologici**
- **Dolore**

La difficoltà nel fare diagnosi sono date dalla mancanza di specifiche metodiche

diagnostiche e da barriere come: tabù, la mancata figura professionale e la carenza di farmaci.

La funzionalità sessuale femminile è composta da vari domini:

1.Desiderio, 2.Eccitazione, 3.Lubrificazione, 4.Orgasmo, 5.Soddisfazione sessuale

I sintomi sono rappresentati da 4 tipi di disturbi:

- **Disturbi del desiderio:**
 - Disturbi del desiderio ipoattivo
 - Avversione sessuale
- **D. dell'eccitazione**
- **D. dell'orgasmo**
- **D. legati al dolore:** non fa parte dei domini ma può essere presente e prende il nome di *dispaurenia* (dolore durante il rapporto) o *vaginismo* (contrazione riflessa e involontaria dei muscoli del perineo, della vulva, dell'orifizio vaginale tale da impedire la penetrazione e spesso anche l'esame ginecologico).

I fattori che influenzano questi disturbi sono fisiologici, psicologici, interpersonali, socio-culturali e farmacologici.

Analogamente al sesso maschile, anche per il femminile abbiamo un questionario per indagare la funzione sessuale: **FSFI= indice di funzione sessuale femminile**.

Questionario composto da 19 domande validato scientificamente che valuta tutti i domini della funzionalità femminile delle ultime 4 settimane. Le domande però sono molto complesse e si è deciso utilizzare una variante, sempre validata scientificamente, che prevede solo 6 domande (FSFI6). Tratta i seguenti argomenti: Desiderio sessuale, eccitazione sessuale, lubrificazione vaginale, orgasmo, soddisfazione emozionale, relazionale, sessuale e dolore vaginale.

Il punteggio: ≥ 30 Buona - ≤ 23 disfunzione.

La prevalenza della disfunzione sessuale nelle donne è maggiore che nell'uomo perché non esiste un farmaco risolutore. Nell'area mediterranea (Italia, Francia, Spagna) :

- 30% delle donne ha un basso desiderio sessuale
- 22% dichiara di consumare rapporti senza piacere
- 24% ha incapacità di arrivare all'orgasmo

La **patogenesi** è varia e comprende cause: iatrogene, socio-relazionali, dismetaboliche, psicologiche

Per quanto riguarda il ruolo delle condizioni **dismetaboliche** annoveriamo: obesità, diabete, sindrome metabolica, bassi livelli di HDL, ipertrigliceridemia le quali peggiorano o causano la disfunzione sessuale femminile → L'unica terapia, oltre a quella psicologica, risiede nello stile di vita:

E' suggerita una **dieta mediterranea** che migliora anche nel sesso femminile la f. sessuale.

- Frutta e verdura: almeno 5 porzioni/die
- Cereali integrali (pane) e legumi (ogni giorno)
- Grassi mono insaturi
- Noci, pesce azzurro: 4-5 porzioni a settimana (omega-3)
- Moderato consumo di vino: ½ bicchiere/die (polifenoli)
- Basso consumo di carne rossa: 4-5 porzioni al mese
- Formaggi magri

+ esercizio fisico (+HDL)

Dieta salutare → +Adiponectina e -citochine proinfiammatorie (CRP, Il-6, TNFalfa, Il-18) →
-flogosi → + insulino sensibilità e funzione endoteliale → -DM, DSF/DE, SM