

**SBOBBINATURE DEL CORSO DI
MALATTIE DEL METABOLISMO** *(Canale L-Z)*

A.A 2013/1014

Lezione 1

Professor Giugliano

16/10/13

DIABETE MELLITO

35 milioni di persone all'anno muoiono per malattie croniche, cioè malattie non comunicabili e trasmissibili a differenza delle malattie trasmissibili da vettori. Il diabete è una malattia cronica evolutiva e peggiorativa perché la beta cellula pancreatica si esaurisce, più lunga è la convivenza più tempo si ha per avere complicazioni. Esistono diverse forme di diabete mellito: Tipo 1 e Tipo 2 che hanno sostituito le vecchie definizioni di insulino dipendente e non insulino dipendente. Il cambiamento è dovuto al fatto che prima si faceva una diagnosi clinica mentre oggi è eziopatogenetica. Si tratta di due patologie diverse: tipo 1 malattia da distruzione autoimmune mediata delle beta cellule del pancreas, HLA DR3 DR4 che facilita e altre definizioni di patologia generale che non definisce ma che chiede all'esame.

Tipo 2: il vecchio diabete, grasso, non tendente alla chetosi, di età matura, non insulino dipendente. Tutte e 2 le malattie sono accomunate dall'iperglicemia. Noi facciamo diagnosi di diabete vedendo la glicemia non il fenotipo. Il diabete di tipo 1 rappresenta la forma meno frequente (5% di tutti i diabetici) tranne che in Sardegna dove a causa di predisposizioni genetiche dovute all'isolamento della popolazione hanno tendenza maggiore a sviluppare diabete di tipo 1. Esiste un gradiente di latitudine, man mano che ci si avvicina all'equatore la tendenza a sviluppare diabete di tipo 1 si abbassa, quindi è maggiore nei paesi nordici (unica eccezione è la Sardegna). Il diabete di tipo 1 insorge in età giovanile, adolescenziale o puberale ed in modo "acuto". La mamma del bambino riferisce che ha ricominciato a fare pipì a letto, la maestra che è svogliato in classe mentre prima era attento, oppure è stanco, dimagrisce ma mangia, beve spesso. Questi sintomi hanno una storia di progressiva distruzione delle beta cellule che non avviene da un giorno all'altro ma ha bisogno di anni (4-5), infatti i sintomi compaiono quando più del 90% della massa di beta cellule è distrutta, cioè quando l'organismo non riesce più a sopperire.

Il tipo 2 invece è un'altra malattia: ha una maggiore carica genetica, se voi prendete gemelli monozigoti (identici dal punto di vista cromosomico) il primo con diabete di tipo 1 e il secondo con diabete di tipo 2, negli anni successivi solo il 50% svilupperà il tipo 1 mentre il 100% il tipo 2. Il diabete di tipo 2 riconosce due momenti fisiopatogenici fondamentali: da una parte la scarsa produzione beta insulare, dall'altra l'insulino resistenza periferica (una serie di eventi post recettoriali in seguito al legame dell'insulina con il suo recettore che porta un deficit di utilizzo del glucosio dal punto di vista cellulare sia come sintesi di glicogeno che per la glicolisi), non tutti i diabetici di tipo 2 sono uguali perché può prevalere uno dei due fattori. Ciò che distingue il soggetto insulino resistente puro dal diabetico di tipo 2 è la capacità di adattamento delle beta cellule.

Esempio: prendiamo due soggetti obesi (l'epidemia di obesità avanza di pari passo con quella di diabete perché l'obeso è un soggetto insulino resistente). Solo uno dei due diventerà diabetico pur avendo la stessa conformazione, lo stesso BMI, grasso addominale, ciò che li rende differenti è la capacità di adattamento della beta cellula che deve compensare la resistenza (per questo l'obeso presenta insulinemia). Ovviamente chi ha anche un difetto delle beta cellule non riesce a compensare a lungo termine e si scompensa. La conditio sine qua non è l'incapacità della beta cellula di reagire (assoluta nel tipo 1 e relativa nel tipo 2).

Caratteristiche fenotipiche del diabete di tipo 2:

- inizio in età matura (30-40 anni) ma non sono esclusi gli adolescenti, non bisogna etichettare un diabete di tipo 1 in base all'età specialmente se il bambino è obeso. Caso tipico: adolescente di 11 anni, florido, mamma diabetica di tipo 1 deceduta, nonna diabetica, per fare la diagnosi di certezza di diabete tipo 1 bisogna ricercare anticorpi anti-GAD, anti insulina che in questo caso risultano negativi, in realtà si tratta di un diabete di tipo 2 oppure un diabete MODY.
- Associato a sovrappeso

- Asintomatico.
- Diabete gestazionale: non si tratta di donne con diabete conclamato che hanno una gravidanza(in tal caso parliamo soprattutto di diabete 1 perché sono giovani e la gravidanza deve essere programmata cioè si sceglie la fase in cui il compenso glicemico è ottimale in quanto nei primi 2 mesi possono subire malformazioni fetali dovute all'iperglicemia).Il diabete gestazionale invece insorge nel corso di gravidanza perché si accompagna ad insulino resistenza accentuata dovuta al progesterone.Quindi a rischio sono donne suscettibili, che hanno avuto un feto macrosomico nella precedente gravidanza (5-8 chili) dovuto al diabete. Il bambino cresce a causa dell'iperglicemia della madre che attraversando la placenta stimola il pancreas del bambino (l'insulina è per definizione un ormone anabolico), ancora sono a rischio donne che entrano in gravidanza da obese, donne con storia familiare di diabete.
Per questo bisogna far fare a tutte le donne in gravidanza un test di tolleranza al glucosio, inoltre spostandosi in avanti l'età della seconda gravidanza aumentano i fattori di rischio.
- Diabete MODY: forme genetiche monozigoti abbastanza rare, bisogna sapere solo che esistono.
- Diabete secondario a pancreatite,tumore,sostanze tossiche. A sua volta il diabete è un fattore di rischio per il tumore al Pancreas.

Nelle donne con diabete 2 ci può essere una maggiore suscettibilità ad infezioni vaginali o uretrali (candidosi) a causa dell'ambiente creato dalla glicosuria e dal fatto che l'uretra delle donne è più piccola di quella del maschio, si può avere astenia sia nel maschio che nella donna.

Diagnosi di laboratorio

La diagnosi di diabete si fa valutando la glicemia a digiuno.

-Dopo digiuno notturno di almeno 8 ore e in più di 2 occasioni in due giorni non consecutivi bisogna avere una glicemia superiore a 126 mg/dl.

Perché proprio 126?

Perché il 126 rappresenta l'equivalente della trasformazione in millimoli/litro: 7 millimoli=126mg. Una persona con 122 mg/dl entra nella fascia di alterata glicemia a digiuno(110-125 mg/dl). Si tratta di un campanello di allarme dove bisogna prendere misure preventive.

- Curva di carico del glucosio: si beve 75 g di glucosio anidro in 300 ml di acqua e limone. Si misura la glicemia prima e dopo 2 ore dall'ingestione. 3 sono le possibilità: 1)glicemia a 2 ore superiore a 200 quindi il pz è diabetico pur avendo glicemia a digiuno normale. 2) glicemia a 185 (intollerante al glucosio perché è tra 140-200) 3) inferiore a 140 quindi non ha il diabete.

- Glicemia in qualsiasi momento e indipendente dai pasti (random), se è superiore a 200 con sintomi= diagnosi di diabete.

- Emoglobina glicosilata: è una variante della nostra emoglobina tra il 4-4,5 %, si chiama anche fast hemoglobin per la rapidità di migrazione in elettroforesi.

È espressione della glicosilazione non enzimatica dell'emoglobina: il gruppo CO del glucosio reagisce con il gruppo NH della lisina in particolare e ciò dipende dalla quantità di glucosio non essendo una reazione enzimatica.

La glicemia non ti dice cosa succede nelle 24 ore ma solo il livello in quel particolare momento quindi l'emoglobina glicosilata riesce a cogliere tutta la media delle glicemie nelle 24 ore, ma anche nei 3 mesi precedenti (tempo di vita dei globuli rossi).

Ricapitolando,domanda di esame: come fai la diagnosi di diabete?

In molti modi: 1)glicemia a digiuno 2) curva di carico del glucosio, soprattutto nei soggetti più a rischio (obesi,gravide) 3) glicemia random 4) emoglobina glicosilata (> di 6,5%).

1 punto di emoglobina glicata corrisponde a 30-35 mg di glucosio (non solo l'emoglobina ma anche le altre proteine subiscono la glicazione alterando la loro funzione ad esempio la mielina oppure gli AGE: prodotti avanzati di glicazione proteica, sono uno dei meccanismi pensati di entrare nel processo di invecchiamento e morte cellulare.)

Fisiologia dell'omeostasi glicemica

La nostra glicemia nel corso della giornata oscilla sempre tra 70-120 mg/dl perché l'organismo deve difendersi sia dall'ipoglicemia che dall'iperglicemia.

L'ipoglicemia è dannosa perché il cervello estrae 100g al giorno di glucosio, non è sensibile all'azione dell'insulina.

Quando mangiamo abbiamo delle modificazioni che tendono a conservare o utilizzare l'energia.

- **Carboidrati:** nello stomaco vengono scissi, si riforma glucosio che viene assorbito, l'aumento della glicemia attraverso il trasportatore cellulare del glucosio GLUT2 stimola la beta cellula, si ha glicolisi quindi si produce ATP con chiusura dei canali per il K che è positivo, depolarizzazione, stimolo per l'ingresso cellulare del Ca così si libera insulina. Tessuti insulina sensibili sono: fegato, muscolo, tessuto adiposo. Il glicogeno dura poco e le riserve sono minime, si preferisce il grasso come deposito di energia. Dopo un digiuno prolungato la glicemia non scende perché il glucosio viene preso dalla neoglucogenesi attivata dalla diminuzione di insulina e aumento del glucagone attraverso un sistema di regolazione paracrino (alfa e beta cellule pancreatiche sono vicine).
- **Proteine:** vengono assorbite come a.a. che vengono a loro volta convogliati sotto l'azione di ormoni (insulina) principalmente valina, leucina, arginina tutti carichi positivamente e stimolano l'insulina. Anche il glucagone viene stimolato per impedire l'ipoglicemia.
- **Acidi grassi:** vengono convogliati nel fegato per la beta ossidazione se c'è bisogno, altrimenti vanno nel tessuto adiposo.
- **Esercizio fisico:** il sistema adrenergico svolge 2 funzioni importanti: 1) aumenta la ventilazione, il battito cardiaco e la quantità di sangue che va in periferia 2) ha effetti metabolici attivando la glicogenolisi e inibendo l'insulina.

Il glucosio giunge al muscolo tramite l'aumento del flusso ematico, inoltre il G6P non esce dal muscolo perché non c'è l'enzima ed è per questo che si accumula acido lattico. Il fegato diventa produttore di glucosio attraverso adrenalina e glucagone.

Lezione 2

Professor Giugliano

22/10/13

Il diabete e le sue complicanze microvascolari

Nel 2005 l'OMS chiese ai medici e a coloro che si interessavano della salute pubblica se erano a conoscenza che ogni anno nel mondo muoiono 35 milioni di persone per malattie croniche e che questo numero rappresenta il 60% delle cause di morte. Le malattie croniche sono di origine :

- cardiovascolare, come infarto e malattie cardiache,
- cancro
- malattie croniche respiratorie
- diabete

Il diabete è un'importante causa di morte, secondo alcuni dati nel 2011 si stimavano 366.2 milioni di persone affette da diabete nel mondo e questo numero è destinato a crescere nel corso dei prossimi anni, addirittura si pensa che la popolazione diabetica raddoppierà a causa dell'allungamento di vita della popolazione, della maggiore longevità delle persone, al manifestarsi del diabete in età avanzata, al modificarsi dello stile di vita. Le principali cause di aumentato rischio di diabete sono:

- l'età,
- la storia familiare,
- la mancanza dell'esercizio fisico,
- le diete incongrue
- l'obesità

Le complicanze del diabete si dividono in acute e croniche. Quelle acute oggi sono meno frequenti del passato e tra esse c'è principalmente il Coma chetoacidotico, che un tempo rappresentava a volte l'esordio del diabete di tipo 1 (DM1), mentre oggi è un'evenienza rara. Tale coma è legato al deficit assoluto della secrezione di insulina. Oggigiorno più frequentemente la mamma si rivolge ad un medico a causa dei disturbi comportamentali del figlio e della poliuria. Il coma chetoacidotico è l'espressione massima della sintomatologia dovuta al deficit di insulina ed è caratterizzato dalla perdita della coscienza da chetoacidosi: cioè una chetosi che altera il pH. Il primo momento va ricercato nel deficit assoluto di insulina che facilita l'iperglicemia ed un'accentuata lipolisi, in cui tutti i depositi di grasso del tessuto sottocutaneo e non solo sono dismessi. I trigliceridi si scindono per la lipasi ormone-sensibile (sensibile al glucagone, alle catecolamine) che l'insulina non riesce a bloccare, gli acidi grassi vengono scissi e vanno al fegato dove per l'assenza dell'insulina prevale l'azione del glucagone e pertanto si realizza la beta-ossidazione degli acidi grassi e si forma l'acetilcoA, che è il crocevia del metabolismo lipidico, glucidico e proteico. A sua volta il destino dell'acetilcoA è influenzato dall'insulina ed allora se non c'è insulina e prevale l'attività del glucagone e delle catecolamine si ha la formazione dei corpi chetonici prima il beta-butilirato e poi l'acetoacetato ma non l'acetone (sono gli unici due corpi chetonici di origine epatica, mentre l'acetone si forma altrove). I corpi chetonici essendo carichi dal punto di vista anionico determinano un abbassamento del pH che può portare all'acidosi o più precisamente ad una chetoacidosi (così definita perché dovuta ai corpi chetonici) che è di origine metabolica e non respiratoria. L'organismo quando prevale l'abbassamento del pH va in acidosi e pertanto mette in atto delle misure come i sistemi tampone, principalmente quello a livello renale in cui si ha la deplezione dei bicarbonati e quello respiratorio ove si aumentano gli atti respiratori nel tentativo di espellere più CO₂ e ciò spiega il respiro di Kussmaul (dal medico che lo descrisse. Allora il coma chetoacidotico era molto frequente nel pz con DM1 che moriva perché non c'era ancora l'insulina). L'insulina fu scoperta e commercializzata nel 1922. Il respiro di Kussmaul è stertoroso, cioè russante e gorgogliante, e cerca di eliminare la CO₂ in eccesso che ha valenza acida. Se i due sistemi tampone falliscono o non sono sufficienti ad eliminare l'eccesso di idrogenioni incomincia lo stato soporoso. Il tutto (cioè le condizioni che portano al coma) inizia con una poliuria osmotica, che è il primo

evento dovuta alla glicosuria che richiama acqua e comporta disidratazione, poi si verifica l'ipotensione perché si riduce il volume circolante, poi la letargia che può arrivare fino al coma che è secondario sia alla disidratazione cerebrale che all'acidosi. Il coma chetoacidotico è ricollegabile alla mancata secrezione di insulina. Di solito è frequente negli adolescenti o nell'omissione della dose di insulina. Molti adolescenti, principalmente ragazze associano l'insulina alla percezione alterata del corpo perché l'insulina essendo un ormone anabolizzante determina un accumulo di lipidi nel corpo e quindi fa ingrassare e perciò non la assumono, ciò è frequente in quella fase in cui la malattia non è stata ancora accettata. Un adolescente può convivere con il suo DM1 anche 60/70 anni. Una malattia cronica presenta diverse fasi: la fase di depressione (che è iniziale), una di ribellione (in cui il pz non accetta le cure o prescrizione medica) ed una di accettazione. L'insulina rapida ha effetti che durano massimo 3 ore. Se il pz diabetico non assume l'insulina ritarda e fa dei movimenti o attività fisica, può avere un aumento improvviso della glicemia e chetonemia e se questa situazione persiste si può avere un accenno di coma chetoacidotico. Come si cura questo tipo di coma? Con l'insulina, in realtà la prima cosa da somministrare sono i liquidi in quanto il pz è molto disidratato e molta dell'iperglicemia è dipendente dalla concentrazione ematica. Il plasma è costituito da una parte corpuscolata ed una liquida, se viene meno quest'ultima si concentra di più la parte corpuscolata e parte dell'iperglicemia è dovuta proprio alla riduzione dei liquidi nell'organismo. Essendo soggetti giovani si possono dare 2 litri in un'ora, 2 litri in 2 ore senza avere paura di provocare uno scompenso cardiaco da overload (sovraccarico). L'insulina si somministra in dosi piccole e frequenti. Prima si era soliti nel coma chetoacidotico, dare dosi alte di insulina, anche 50 unità in un'unica somministrazione endovena o per via sottocutanea, ma ciò può esporre il pz al rischio di ipoglicemia, perché se la glicemia si riduce a 300 mg/dl ed al pz si somministrano altri liquidi ed insulina la glicemia continua ancora a scendere e si ha ipoglicemia, che può essere controllata, però nel contempo il pz è esposto al rischio di edema cerebrale che è una delle principali cause di morti in queste situazioni. Cosa accade? Quando il soggetto è in iperglicemia cronica visto che la BEE non è permeabile a tutti i soluti fa sì che l'iperosmolarità vigente a livello plasmatico non venga percepita a livello del cervello e si può allora incorrere nel rischio di disidratazione cerebrale. A livello cerebrale si formano degli osmoli endogeni, cioè dei meccanismi di compenso, che cercano di ripristinare l'osmolarità nel sistema, il quale raggiunge però l'equilibrio o stadystate solo dopo alcuni giorni. Se ad un pz che si trova in queste condizioni si somministrano 50 unità di insulina, si riduce la glicemia molto velocemente tanto da raggiungere in meno di 3 ore una condizione normoglicemica, ed allora si avrà una normosmolarità a livello extracellulare o plasmatico mentre il cervello sarà iperosmolare per la presenza degli osmoli endogeni. Questi ultimi sono riciclati in un tempo maggiore della glicemia, in quanto sono prodotti biochimici, sintetizzati dal cervello per frenare la differenza di osmolarità. Per la persistenza e presenza di tali osmoli il cervello può richiamare acqua e si ha così edema cerebrale. Per evitare la morte del pz che era in un apparente stato di salute e con glicemia normale per l'edema cerebrale da 30 anni fa si danno piccole dosi di insulina – 10 unità- ogni 2 ore endovena o intramuscolo facendoci guidare dalla glicemia e fermandoci al raggiungimento di una glicemia al di sotto di 200 mg/dl. Si lascia il pz in questo stato di elevata glicemia perché lo si vuole sottrarre dal coma evitando il rischio di procurargli un nuovo coma da edema cerebrale. L'osmolarità è data dai soluti, dal sodio, dal potassio, dalla glicemia e da ciò che c'è dentro.

La complicanza acuta del DM2, che è la forma di diabete più diffusa, è il Coma iperosmolare. Nel DM2 si ha non il deficit assoluto della secrezione di insulina ma una sintesi parziale che non riesce a compensare per l'insulinoreistenza periferica. L'insulina anche in piccole dosi blocca in questo caso la lipolisi che è più sensibile all'insulina dell'uptake del glucosio, riduce la produzione di acidi grassi (come gli FFA) e il loro arrivo al fegato e la loro successiva beta-ossidazione, diminuisce anche l'eccesso di glucagone (tipico del DM1) e non si ha così la chetosi e la chetoacidosi e si ha solo l'iperosmolarità dovuta all'iperglicemia e perciò si parla di coma iperosmolare. Il coma iperosmolare è molto più pericoloso perché il pz è anziano o defedato o ha avuto un evento importante per la sua salute. Il coma iperosmolare non capita a tutti ci sono condizioni predisponenti e favorevoli. Tra le condizioni predisponenti c'è l'età avanzata, il vivere solo ma

principalmente la disidratazione, pensate che un soggetto anziano per sua natura beve molto di meno di un soggetto giovane o di un bambino (che beve sempre) perché il suo centro della sete aumenta la soglia, cioè occorrono più stimoli per ottenere la sensazione di sete anche per le modificazioni corporee (perciò è buona norma far bere gli anziani, che sono di per sé soggetti a rischio). Se un pz anziano è diabetico ed ha delle condizioni favorevoli come l'assunzione dei diuretici farmaci che eliminano il Na e l'acqua per l'ipertensione e che inducono uno stato di disidratazione, ha una sindrome influenzale acuta o una broncopolmonite (per la quale è stato ricoverato in ospedale) con febbre a 40° avrà allora l'apoptosi dell'insulino-resistenza ed aumenteranno i suoi fabbisogni di insulina. Questo perché ogni situazione di stress, febbre compresa, induce l'attivazione degli ormoni controinsulari e quindi determina una ridotta azione dell'insulina (che nel pz con DM2 è già ridotta di base) ed ecco perché in questi soggetti le dosi di farmaci che prima delle situazioni di stress contenevano la glicemia, non bastano più e la glicemia schizza da 140 fino a 220 mg/dl, per poi ritornare a valori normali quando sarà passata la fase acuta. Allora un pz diabetico, con broncopolmonite, febbre acuta disidratato e che non beve può incorrere nell'insorgenza di un coma iperglicemico, che è dato da un'alta osmolarità e può dare varie conseguenze nei tessuti più sensibili. In questa forma di coma la mortalità è elevata, è più del 50% perché si tratta di soggetti defedati, con ictus, infarto in atto o pregresso, con broncopolmonite e pertanto già a rischio. La terapia è la stessa del coma chetoacidotico o chetogenetico però l'idratazione non può essere così spinta ed immediata, perché il soggetto è anziano e se gli si dà un carico (overload) di liquidi nell'atrio destro, il soggetto può andare incontro a scompenso cardiaco acuto (perché in un ventricolo destro già alterato dal diabete e dall'età e si dovrebbero immettere più liquidi che esso non riesce a smaltire). Pertanto bisogna fare attenzione al sovraccarico di liquidi e bisogna sempre somministrare insulina in piccole dosi, unità (di insulina pronto) ogni ore. Esistono molte formulazioni di insulina.

Delle complicanze acute del diabete si muore poco. Ciò che interessa sono le complicanze croniche, che sono apparse quando più a lungo vive il diabetico, cioè avendo prolungato la vita del diabetico con l'insulina (che è stato il capostipite dei farmaci del DM) ed altri farmaci ed è aumentato il tempo per lo sviluppo delle complicanze croniche. Esistono soggetti che sviluppano le complicanze croniche ed altri che non le sviluppano e ciò dipende da tanti fattori sia genetici che ambientali principalmente.

Le complicanze del diabete sono macrovascolari e microvascolari, queste ultime sono a livello dei vasi di piccolo calibro che sono ovunque come quelli che portano il sangue alla cute, però quelli più sensibili per la loro funzione specifica sono i vasi retinici, glomerulari, ed anergorum. Questi piccoli vasi portano il sangue agli organi sensoriali e pertanto importanti in fisiologia.

Complicanze microvascolari:

1. **retinopatia:** presente nel 20% dei pz alla diagnosi e nel 50% dopo 20 anni. È la più comune causa di cecità tra gli adulti in età da lavoro, la quale altera la vita relazione del pz. A livello della retina ci sono i vasi più piccoli. La retina è una membrana con dei capillari, con fotorecettori (coni e bastoncelli) utili alla trasduzione del segnale. Il tutto inizia con delle piccole aree di ischemia dovute al mancato apporto di sangue e quindi di ossigeno. La lesione principale delle microvasculopatie diabetiche è l'ischemia. A livello retinico oggi un oculista bravo può individuare l'ischemia prima che questa faccia dei danni, la quale però può essere causa di tutta una serie di eventi. Prima si credeva che non era l'ischemia la principale causa di tutto ma la vasodilatazione, ed infatti si vedevano i microaneurismi, cioè quando l'oculista faceva l'oftalmoscopia, che è il metodo per analizzare il fondo oculare dopo dilatazione della pupilla, osservava la presenza dei microaneurismi (cioè delle dilatazioni sacciformi) all'interno dei capillari, che sono vasi molto piccoli dell'ordine dei micron, ed allora si pensava che il tutto fosse dovuto ad un'eccessiva vasodilatazione. Oggi si sa che la lesione principale è l'ischemia e che la vasodilatazione è un fenomeno compensatorio post-ischemico che in alcuni punti si può trasformare in microaneurismi. Il problema insorge quando i microaneurismi si rompono. Il problema fondamentale della retinopatia diabetica è la formazione di tessuto cicatriziale, perché quando si rompe un

piccolo vaso si perdono delle piccole gocce di sangue, che a lungo andare possono determinare la proliferazione di un tessuto connettivo di riparazione e si forma così il “panno”, quel tessuto bianco di granulazione che si pone davanti danneggiando così la visione di coni e bastoncelli. Noi o l’oculista interveniamo laddove ci sono delle emorragie e delle aree ischemiche, perché se l’area ischemia è la conditio necessaria per avere le emorragie ed i microaneurismi, noi possiamo intervenire o sul microaneurisma o sull’area ischemica. Negli ultimi 20-25 anni si è riuscito a bloccare del 50% l’avanzare della cecità, cioè si sono dimezzate le cause di cecità da retinopatia diabetica. Come ci siamo riusciti? I ricercatori hanno detto ma se il problema è il panno cicatriziale, noi non potendo intervenire dopo la sua formazione, potremmo intervenire prima; e visto che si forma dall’emorragia potremmo chiudere l’emorragia. Questa modalità risulta complicata dal fatto che la retina non supera i 2 mm² ed allora come ci si arriva? Qualcuno pensò di utilizzare la *fotocoagulazione*, che è una tecnica che coagula un vaso con calore e con colore, ed allora si pensò al raggio laser. Il raggio laser emette una luce monocromatica ed ad alte energie e sviluppa calore e può chiudere così il vaso (si parla anche di diatermocoagulazione laser). Ma visto che l’aneurisma sacciforme è più piccolo di ciò che si riesce a centrare con la luce laser, non c’è il rischio che noi andiamo a beccare anche qualche parte limitrofa che funziona ancora? Sì, perché il raggio non è molto sottile ed è dell’ordine di micron, ma il rapporto rischio/beneficio è favorevole al beneficio ed anche se si distrugge qualche cono, bastoncello, un po’ di retina buona, si fa tale intervento. Prima di fare la laser-terapia bisogna osservare con l’oftalmoscopio e la fluorangiografia retinica (che è la somministrazione di un mezzo di contrasto: la fluoresceina, che ha un colore verde-giallo, più tendente al verde e che si distribuisce nei vasi sanguigni, e poi si va a fare una foto del fondo oculare dell’occhio) per sapere la struttura dell’albero vascolare e la posizione dei microaneurismi e si procede ove è possibile a sparare i laser. Si dice fluoroangiografia perché il termine fluoro indica la presenza di fluoro, angio per i vasi, grafia perché mostra un’immagine, è una sorta di coronografia retinica che fa vedere i vari vasi e distretti. L’oculista aiuta il medico che cura il pz diabetico nello studio della malattia e a stadiare la retinopatia e a mostrare possibili interventi. L’esame del fondo oculare nei pz con DM2 si fa ogni anno e alla diagnosi, nel DM1 si fa alla diagnosi e dopo 5 anni. Tale differenza è dovuta al fatto che nel DM1 si è sicuri che l’età di insorgenza del diabete sia quella in cui si manifestano i sintomi, nel DM2 vi può essere stata una lunga storia asintomatica e perciò spesso si scopre il DM2, quando questo ha già una retinopatia. Il soggetto diabetico con retinopatia deve controllare la glicemia perché le complicanze microvascolari sono legate all’iperglicemia. Infatti esiste un rapporto causa/effetto tra iperglicemia e sviluppo di complicanze microvascolari. Il pz deve stare attento all’Hb glicata e alle puntate iperglicemia. Non esiste retinopatia diabetica al di fuori del diabete o della iperglicemia ad essa associata. Sulla retinopatia non incide l’esposizione alle fonti luminose (che ha un certo margine di rischio per tutti, il pz diabetico ha problemi vasali e della macula) ma il fumo di sigaretta. Perciò bisogna invitare il pz con DM1 e retinopatia che fuma a non fumare per non aggravare questa situazione e a controllare anche la sua pressione arteriosa, perché anche l’ipertensione arteriosa incide e da luogo a retinopatia ipertensiva. La retinopatia ipertensiva è diversa da quella diabetica perché essendo dovuta ad un aumento della pressione non da problemi e da luogo ad un riarrangiamento del capillare che diviene più rigido a livello della parete e non da microaneurismi e paradossalmente protegge da tali microaneurismi. Un pz diabetico iperteso ha retinopatia diabetica ed ipertensiva, e se quest’ultima prevale il pz è meno sfortunato. Oggi la fluorangiografia è stata quasi abbandonata, perché esistono dei retinografi, che ci fanno fotografare il fondo oculare direttamente eliminando qualsiasi dato o errore soggettivo come nella fluorangiografia e si usa nello screening dei pz diabetici. Nonostante con la fotocoagulazione si blocchi e non si apporti più il sangue in alcune aree e vi è il rischio di sviluppare danni, il rapporto rischio/beneficio della fotocoagulazione è sempre a favore del beneficio e perciò si effettua.

2. **Nefropatia:** prevalenza di microalbuminuria intorno al 20%; tra il 25 ed il 40% si sviluppa nefropatia clinicamente accettata; è la principale causa di insufficienza renale terminale (è la 1° causa). Non tutti i pz diabetici sviluppano nefropatia, però alcuni si o sono a rischio di svilupparla. Se si aspetta di fare diagnosi di nefropatia diabetica servendosi del dosaggio della creatinina e dell'azotemia è sbagliato, perché questi 2 valori si usano per valutare lo stato di salute del rene, quando aumentano anche se di poco indicano un'alterazione renale. Sono infatti, degli indici molto tardivi di compromissione renale, e non si può pertanto valutare lo stato di funzionalità renale di un pz diabetico valutando tali valori, che sono di solito valutati nei pz con insufficienza renale o con diabete ed insufficienza renale. Pertanto nel pz diabetico si valuta il rischio di sviluppare una nefropatia diabetica mediante il dosaggio dell'albuminuria, perché di solito essa è assente nelle urine, tranne che nella gravida all'ottavo mese per compressione della pancia sul rene, o nel caso di uno sforzo fisico violento ed esasperato, di un chirurgo che sta 9 ore in piedi, però in tal caso l'albuminuria è transitoria e non è la regola. Quindi, normalmente non abbiamo albuminuria perché l'albumina non viene filtrata, è una proteina con un PM (peso molecolare) di circa 60-55 mila dalton (e perciò non è grande, è più grande l'HB come proteina) e perciò non si ritrova nelle urine. Non viene filtrata non perché i pori della membrana basale glomerulare non ce la fanno a prenderla, essi infatti hanno il diametro sufficiente per il suo passaggio (sono più di 60-70 Å), ma perché viene respinta dalle cariche negative della membrana basale dovute agli glicosamminoglicani che ricoprono la membrana ed essendo carichi negativamente respingono l'albumina, anch'essa carica negativamente (repulsione elettrostatica). Sembra che il diabete o il diabetico abbia una particolare vulnerabilità alla sintesi o all'aumentata degradazione di questi glicosamminoglicani di membrana, per cui si perdono cariche negative a livello della membrana basale e pertanto l'albumina riesce a passare nelle urine perché manca la barriera elettrostatica. I nefrologi hanno sviluppato negli ultimi decenni una teoria di funzionalità renale che vede nel traffico delle proteine uno dei meccanismi importanti di causa di mancata funzione renale, quanto più traffico di proteine c'è a livello del glomerulo sembra che peggio vada la funzionalità renale. Quando noi troviamo microalbuminuria, che non significa emissione di albumina più piccola, ma è l'emissione di piccole quantità di albumina, che varia dai 30 ai 300 mg nelle 24 ore, vuol dire che questo paziente diabetico svilupperà più facilmente la nefropatia diabetica. Noi cercavamo un marcatore precoce della nefropatia diabetica perché la creatinina è tardiva e l'abbiamo trovato nell'albuminuria. Quindi il dosaggio della microalbuminuria non dovrebbe mai mancare nel soggetto diabetico per escludere o per includere i "sorvegliati speciali", cioè quelli più a rischio di nefropatia diabetica. Non ci si può servire delle striscette che si mettono nelle urine? No. L'analisi delle urine normali si fa immergendo una striscia di plastica con 10 aree reattive (sono dei quadratini di circa mezzo cm di lato) per 30 secondi nelle urine e si va poi a confrontare la colorazione ottenuta con quella di una striscia identica sul contenitore e si valuta se la colorazione è normale o no. Questa è un'analisi qualitativa piuttosto che quantitativa. In questa striscia c'è anche un'area relativa alle proteine e se tale area risulta positiva significa che le proteine sono più di 0.50 gr nelle 24 ore ed allora anche questa è tardiva, e perciò bisogna chiedere specificamente l'albuminuria. Per macroalbuminuria si parla tra 300 e 500 mg/24 ore e dopo i 500 mg si parla di proteinuria franca che si misura con la striscia dalle aree reattive. Se si individua un soggetto con microalbuminuria allora bisognerà invitarlo a controllare la glicemia e la pressione arteriosa. Il fattore di rischio dopo l'iperglicemia è l'ipertensione. Il rene è un organo bersaglio ed anche una causa dell'ipertensione, per cui bisogna controllare oltre che la glicemia anche la pressione. Esistono diverse classi di farmaci antipertensivi: i diuretici, gli antiadrenergici che comprendono i betabloccanti e gli alfaantagonisti, i calcio antagonisti, gli inibitori del sistema renina-angiotensina cioè gli ace-inibitori, i sartani. Si è visto che il pz diabetico dovrebbe assumere almeno un farmaco bloccante il sistema renina-angiotensina, uno o uno in associazione con altri se non si riesce a controllare bene la

pressione, perché l'angiotensina2 costringe l'arteriola efferente del glomerulo renale ed aumenta la pressione di filtrazione ed allora per un motivo idrodinamico più proteine possono lasciare la membrana basale e quindi aumenta il traffico proteico che sembra deleterio per la funzionalità renale. Pertanto noi dobbiamo ridurre la pressione di filtrazione glomerulare andando ad intervenire sull'angiotensina2. Per tale motivo possiamo usare gli ace-inibitori che inibiscono l'enzima ACE: l'enzima di conversione dell'angiotensina, o i sartani che bloccano i recettori dell'angiotensina2 e l'aliskiren che è un farmaco antirenina, quindi abbiamo 3 punti di attacco: renina, enzima e recettore. Nel DM1 gli ace-inibitori possono essere prescritti dal medico anche in assenza di ipertensione perché riducono la pressione di filtrazione e la perfusione renale e perciò rallentano il deterioramento della funzione renale, tutto ciò è previsto anche dal legislatore. Nel DM2 si usano i sartani. Gli ace-inibitori non sono più sotto protezione del brevetto o brand, come sartani e buona parte delle statine e pertanto sono poco costosi. Il brevetto dura da 10 a 20 anni a secondo della nazione. Il pz con DM1 o DM2 e microalbuminuria deve controllare la glicemia e la pressione arteriosa. Il soggetto diabetico è un possibile candidato all'insufficienza renale terminale.

3. **Neuropatia:** il 60-70% dei pz diabetici hanno un danno al sistema nervoso. È la principale causa di amputazione non traumatica del piede. Se il pz diabetico diventa cieco e ha amputazione del piede avrà una ridotta qualità di vita. La prevenzione è la migliore cura. Esistono i nervi cranici, spinali e quelli del sistema vegetativo. Un pz diabetico potrebbe vedere doppio al risveglio (diplopia). La causa acquisita e non congenita della diplopia potrebbe essere il diabete, in cui si verifica una lesione o paresi conseguente ad un deficit di irrorazione di uno dei 3 nervi cranici che innervano l'occhio: l'oculomotore (III), il trocleare (IV) e l'abducente (VI) ed in particolare il VI. In tal caso si benda l'occhio del pz, lo si rassicura che prestò starà bene e lo si invita a controllare il diabete, ed infatti dopo 1 mese circa il pz recupererà la visione. Questa è una mononeuropatia funzionale diabetica, perché colpisce un solo nervo, è reversibile ed è secondaria al cattivo compenso glicemico e a possibili predisposizioni. Infatti non tutti i pz con cattivo controllo glicemico avranno tale neuropatia. La neuropatia può essere a livello del facciale anche, però è più frequente quella a carico dei nervi che innervano i muscoli estrinseci degli occhi. Le mononeuropatie non sono le più frequenti. Sono più frequenti le polineuropatie, in cui c'è la compromissione di più nervi. La principale complicanza microvascolare dei nervi nel pz diabetico è rappresentata dalla polineuropatia che può essere:

- Centripeta, cioè inizia dalla periferia e va verso il centro,
- Sensitiva o motoria a seconda delle fibre colpisce, i nervi sono misti e mai tutti motori o sensitivi
- Cronica e
- Graduale.

La polineuropatia decorre del tutto asintomatica. Infatti solo nel 20% dei pz diabetici si hanno dei sintomi, come il dolore e perciò il pz si rivolge al medico che farà diagnosi solo se porrà delle domande. Vediamo ora i due estremi, nel primo caso il pz ha dolore, parestesie (è il formicolio o la sensazione di corrente elettrica) che è una sensazione abnorme dovuta ad una scarica elettrica (secondaria se è a livello del gomito ad un'azione a livello del nervo mediano o a livello degli arti inferiori ad una a livello del popliteo o del femorale), crampi muscolari, piede freddo, bruciore, corrente elettrica nei piedi, mal di denti nei piedi, nel polpaccio o nello stinco (il mal di denti è il più doloroso, così il pz riferisce che il dolore è molto intenso), formicolio alle gambe. Questa è una neuropatia dolorosa perché c'è il firing dei neuroni che scaricano e fanno apparire sensitivamente qualcosa che non c'è, è come se ci fosse un danno, qualcosa che dà il bruciore ma non c'è nulla e sono solo i neuroni che scaricano. Questa neuropatia si cura non con i comuni analgesici, ma con dei farmaci antiepilettici perché tali farmaci abbassano il firing dei neuroni (si ricordano il gabapentin o la fluoxetina che è un antidepressivo tricyclico, che si usano nella cura del dolore

neuropatico). Nel 70% dei pz la neuropatia si presenta in maniera asintomatica e priva di dolore ed allora questi soggetti sono più a rischio perché non avvertono nulla e pertanto essa sarà trattata tardivamente e la patologia progredisce. L'ulcera diabetica è indolente. Quando noi camminiamo scalzi si avverte la freddezza del pavimento, la presenza di asperità, piccoli granelli presenti sul pavimento, tutto ciò fa parte del nostro sistema dell'equilibrio e perciò è fondamentale per camminare la propriocezione legata alla pianta del piede. L'apprendimento del camminare è molto lento. Si immagina che un pz abbia una neuropatia sensitiva a livello del piede che colpisce le fibre mieliniche, che sono le più grandi e portano le sensazioni propriocettive, ed allora quando chiederemo al nostro pz se è stabile quando cammina, egli ci dirà di avere la sensazione di camminare sulla moquette o sul cotone, cioè su un qualcosa di soffice e ciò indicherà l'esistenza di un'alterazione a livello della pianta del piede per cui le sensazioni propriocettive non sono ben captate e perciò il pz ha una sensazione di instabilità, ma non cade o perde l'equilibrio. Quindi in questo pz è alterata la distribuzione del peso corporeo. Quando noi camminiamo vediamo bene dove poggiamo i piedi ed ispezioniamo la superficie con la pianta del piede, che diventa il nostro secondo occhio sensitivo. Un pz diabetico con tale neuropatia non avvertirà né la presenza di una pietra nella scarpa, né come distribuisce il piede. Normalmente noi dovremmo lasciare sulla sabbia un'impronta che indica il nostro appoggio plantare, e che si compone di calcagno, parte esterna dell'avampiede, metatarsi e dita. Se noi non sappiamo involontariamente ciò che accade sotto la nostra pianta del piede possiamo poggiare male i piedi e spostare perciò i punti di pressione. Spostando i punti di pressione facciamo sì che nei posti ove non normalmente non dovrebbe esserci un'elevata pressione essa ci sia. Quali sono i punti di pressione? La testa del metatarso, su cui di solito non poggiamo o poggiamo poco, invece si può avere tale appoggio nel diabetico per un'erronea distribuzione del peso corporeo e per una contrattura dei flessori per cui il piede avrà le dita ad artiglio e poggerà sul metatarso e sul calcagno. Se ciò perdura nel tempo si avranno delle callosità (cioè delle ipercheratosi) nei punti di iperpressione (sul 3°-4° e 5° dito ci sono dei calletti per le scarpe) e se non si toglie l'iperappoggio la callosità si può fessurare e ciò può favorire un processo infettivo e condurre alla genesi dell'ulcera plantare, che nel diabetico è indolente, che è foriera delle amputazioni. Nel diabetico si hanno le amputazioni perché si infetta il piede, che va poi incontro a gangrena umida ed infetta e non secca. La gangrena secca è secondaria all'occlusione di un'arteria e all'arresto del flusso del sangue ed in essa si demarca la ferita. La gangrena umida è più pericolosa perché si possono provocare osteomieliti all'interno del piede. Il piede diabetico è a rischio di amputazione, neuropatia, di ulcera neuropatica indolente nei punti di pressione. L'ulcera vascolare è molto dolente. Individuata la presenza di una callosità si può prevenire lo sviluppo dell'ulcera neuropatica utilizzando dei particolari tutori nelle scarpe, che riducono la pressione in alcuni punti o delle scarpe particolari che spostano il peso altrove. La vera prevenzione dell'ulcera è data dal controllo glicemico e dalla rimozione della causa, che è l'aumento di pressione localizzato in determinati punti. La podografia, è un esame, in cui si rilevano i punti di appoggio del pz facendolo salire su una pedana, questi saranno rossi se l'appoggio è maggiore e blu se minore. I piedi non vanno mai trascurati e vanno visti almeno una volta all'anno soprattutto nel pz diabetico, pertanto i pz devono togliere scarpe e calzini, e qualora il pz mostri pudore del pz nel dover mostrare i piedi gli si può dire che essi saranno visionati la prossima volta. Ricapitolando le complicanze microvascolari del diabete sono strettamente legate all'iperglicemia, sulla quale bisogna agire per ridurre e far regredire tali complicanze.

Lezione 3

Professoressa Esposito

24/10/13

Ipoglicemia

Nell'ambito del metabolismo sta assumendo grande importanza il ruolo dell'ipoglicemia, anche in seguito alla commercializzazione di nuovi farmaci. Oggi l'attenzione dei diabetologi si focalizza anche sull'ipoglicemia, e non solo sull'iperipoglicemia.

L'**ipoglicemia** si verifica quando la **concentrazione plasmatica del glucosio è al di sotto dei 70 mg/dl**, la glicemia quindi deve assestarsi al di sopra di questa soglia, in caso contrario il cervello diverrà neuroglicopenico, si attiva la risposta neuroendocrina e entra in funzione la risposta controregolatoria: ormoni, stimolazione del sistema nervoso autonomo, queste reazioni servono a proteggere il cervello e limitare i danni sistemici dell'ipoglicemia.

I fattori di rischio per l'ipoglicemia sono:

l'età, il numero degli episodi di ipoglicemia, una neuropatia autonoma, farmaci (beta-bloccanti), alcolici, durata della malattia.

Durante la giornata, in seguito ai pasti, aumenta la glicemia e si verificano dei picchi di insulina. Normalmente durante l'omeostasi glicemica (*nds: ripeterla per sommi capi ai fini dell'esame*) il glucosio viene dirottato verso il cervello, soprattutto in caso di digiuno, non a digiuno invece viene dirottato in periferia.

L'omeostasi del glucosio è regolata dalla produzione del glucosio e dalla sua utilizzazione attraverso l'azione di ormoni quali adrenalina, insulina, glucagone, cortisolo, ormone della crescita e una serie di altri neurotrasmettitori. In realtà anche gli acidi grassi sono importanti protagonisti dell'ipoglicemia, poiché assicurano una riserva energetica del 25% circa. La glicemia plasmatica varia a seconda dello stato di digiuno, in questa situazione infatti il glucosio passerà dall'intestino al fegato e da questo al cervello, poiché prioritaria è la riserva glucidica del cervello (almeno 100 mg/dl), per la glicemia postprandiale invece il glucosio dall'intestino va verso il cervello, il fegato e verso i muscoli. A livello biochimico nel momento di ipoglicemia vengono prima mobilizzati i depositi di glicogeno epatici, nell'omeostasi oltre i classici insulina e glucagone sono coinvolti glicocorticoidi, adrenalina, gh (*nds ripetersi per sommi capi gluco-genesi e glicogenolisi*).

L'ipoglicemia è un fenomeno che avviene rapidamente, i primi ormoni ad agire sono glucagone e adrenalina, quando si sostiene una ipoglicemia a lungo entrano in gioco i suddetti neurotrasmettitori, in particolare il GH, adrenalina, cortisolo e anche la lipolisi.

Ricapitolando:

Glucagone/adrenalina → fase iniziale dell'ipoglicemia

Glucagone, adrenalina, cortisolo gh → ipoglicemia prolungata

glicogenesi e gluconeogenesi vengono stimulate in maniera da mobilizzare i depositi muscolari ed epatici e rifornire il cervello.

Un paziente che ha ipoglicemia dopo la prima fase di compenso con gli ormai noti meccanismi ormonali successivamente va incontro alla fase sintomatologica (autonomica, neuroglicopenica, alterazioni comportamentali, disfunzione neurocognitiva e infine coma.) A proposito del rapporto strettissimo tra patologie metaboliche e patologie neurodegenerative, alcuni studiosi hanno avanzato l'ipotesi di considerare l'Alzheimer come un diabete di tipo III.

La sindrome ipoglicemica si classifica a seconda che l'ipoglicemia sia postprandiale (o reattiva entro cinque ore dal pasto) e a digiuno (a cinque ore dopo il pasto).

Nell'ambito delle ipoglicemie da farmaci abbiamo quella da insulina e sulfaminuria, da

insufficienza d'organo, da neoplasia (insulinoma)

Nell'ambito delle ipoglicemia postprandiale abbiamo le idiopatiche o le alimentari e ancora quelle in pazienti provenienti dalla chirurgia gastrica.

I sintomi possono essere:

Neurogenici (adrenergici): ansia, cardiopalmo, sudorazione, tremore, irritabilità

Neuroglicopenici: (si verificano quando glicemia al di sotto di 50 mg/dl): fame, vertigini, astenia, cefalea, disturbi visivi, amnesia, stupore coma.

La clinica

Quando la riduzione della glicemia è rapida prevalgono i sintomi autonomici, quindi devo sospettare una glicemia postprandiale, mentre quando la riduzione della glicemia è lenta prevalgono i sintomi neuroglicopenici, per cui sospetto una ipoglicemia a digiuno.

Chi ha ipoglicemia refrattaria non ha percezione della ipoglicemia, il diabetico non avverte l'iperglicemia, ma avverte immediatamente l'ipoglicemia. Nel caso della ipoglicemia refrattaria bisogna effettuare un controllo glicemico più serrato, poiché a 50 mg/dl di glicemia iniziano i danni. In questo caso possiamo monitorare la glicemia con un holter glicemico, in modo da studiarla continuamente e pianificare una terapia specifica. Le conseguenze di una ipoglicemia non trattata sono principalmente: disfunzioni cerebrali, fratture (se il paziente perde la coscienza e cade, accade spesso nell'anziano), danni vascolari.

Il paziente si accorge dell'ipoglicemia quando i valori glicemici sono molto bassi, questo tuttavia non li rende esente dal danno maturato, inoltre quando l'ipoglicemia si ripete la soglia per il raggiungimento della condizione sintomatica, mascherando i sintomi che possono manifestarsi tra valori tra 60 e 40 mg/dl

L'ipoglicemia è legata a disturbi neurologici, aumento del rischio di ictus, TIA, disturbi focali, predisposizione alla demenza nel diabete di tipo II.

Nel corso di ipoglicemia avvengono importanti modificazioni emodinamiche, specie per quanto riguarda i flussi ematici regionali. L'ipoglicemia stranamente attiva gli stessi meccanismi di danno dell'iperglicemia, soprattutto a livello vascolare.

Un dato molto interessante è che piuttosto che l'iperglicemia, è proprio l'ipoglicemia che comporta la maggiore spesa e ospitalizzazione per quanto riguarda i pazienti diabetici

La diagnosi

la diagnosi si fa basandosi su 3 segni e sintomi: Ipoglicemia documentata, recupero della ipoglicemia dopo somministrazione orale o parenterale di glucosio.

Per quanto riguarda la gravità riconosciamo una forma lieve, una moderata se necessita di assistenza esterna, grave quando non può assumere zucchero o ci sono sintomi gravi come coma e convulsioni. Va infine ricordato che la sintomatologia non è direttamente proporzionale al tasso glicemico, esistono individui con ipersintomatologia e glicemia di poco al disotto dei 70 mg/dl

Le ipoglicemia possono essere spontanee o a digiuno (da insulina esogena, sulfaminuria, insulinoma, tumori extraepatici), postprandiali (alimentari, da deficit enzimatico, funzionali).

Le sulfaminurie vanno utilizzate con cautela, deve essere effettuata la basalizzazione, e la personalizzazione della terapia, facendo particolare attenzione al dosaggio, e considerando fattori quali alimentazione o attività sportiva.

Una comune causa di ipoglicemia è la somministrazione di insulina non seguita da un pasto, specialmente nell'anziano con deficit di memoria, aumento della sensibilità di insulina da perdita di peso, dosaggi errati, vomito, nausea, insufficienza renale, iniezione effettuata in sede sottoposta a sforzo muscolare

Nell'ipoglicemie da sulfaminuria è possibile una ricaduta dopo 72 ore, per cui il paziente va controllato entro questo periodo.

Quando ci troviamo davanti una ipoglicemia ci troviamo davanti una serie di possibilità, per prima cosa dobbiamo chiedere se il paziente è diabetico, verificare la distanza dai pasti, controllare il rapporto insulina peptide C, se il rapporto è superiore a 4 non c'è il sospetto di insulinoma, se è inferiore a 4 va fatto il test del digiuno (si ricovera il paziente e si aspetta che il paziente vada in ipoglicemia, si effettua un prelievo e poi si bilancia la glicemia.)

Inoltre vanno considerati i deficit della controregolazione, in questo caso però si dovrebbero andare a studiare gli ormoni e il loro effetto a livello recettoriale. L'ipoglicemia ovviamente non è ad esclusivo appannaggio del diabetico, si può infatti manifestare in soggetti non affetti da diabete .

La terapia

Trattamento o sintomatologico o eziologico, nel caso in cui si conosca l'origine dell'ipoglicemia.

Trattamento sintomatico o aspecifico (tratto il sintomo):

se il paziente è cosciente succo di frutta, bevanda zuccherata, coca cola, caramella, altre sostanze contenenti zuccheri

se il paziente è incosciente 20-30 ml di soluzione glucosata
(non somministrare nulla per via orale)

Regola del 15: possiamo somministrare 15 grammi di carboidrati a rapido assorbimento, 15 minuti dopo controlliamo la glicemia e vediamo se ha superato il 50 mg/dl di glicemia, a questo punto se il paziente entro un ora deve mangiare ci fermiamo qui, in caso contrario 15-20 grammi di carboidrati complessi e un po' di proteine (più semplicemente, un sandwich)

L'emoglobina glicata deve essere possibilmente inferiore a 7, tuttavia una condizione del genere diventa pericolosa nell'anziano, predisponendolo all'ipoglicemia, per cui nell'anziano è preferibile portarla al disotto di 8 mentre nel giovane si può tranquillamente portarla al disotto di 7.

Le nuove terapie sono meno aggressive, in particolare si tende ad una terapia per fenotipizzazione in modo da fare una terapia personalizzata.

Studio ADVANCED ed ACCORD.

Pazienti trattati con una terapia molto aggressiva e a dosaggi elevati, hanno dovuto sospendere lo studio a causa dell'alta mortalità principalmente dovuta a ipoglicemia

La professoressa sostiene che è inutile valutare l'assetto del paziente diabetico attraverso l'emoglobina glicosilata, poiché non permette di valutare la glicemia a digiuno e postprandiale, inoltre non permette di valutare il fenomeno più pericoloso, ovvero gli spike glicemici.

E' stato inoltre evidenziato che i pz ricoverati per ipoglicemia hanno una mortalità più elevata, in particolare nell'anziano con comorbidità, per questo è fondamentale istruire il paziente sulla patologia, effettuare misurazioni della glicemia a domicilio, prescrivere un glicometro di qualità

Lezione 4

Professor Giugliano

29/10/13

NEUROPATIA AUTONOMICA

Si parla di Neuropatia Autonoma perchè può colpire anche il sistema nervoso autonomo. Si tratta dello stesso meccanismo col quale possono essere colpiti i nervi sensitivo-motori, la cui manifestazione esterna è più facilmente apprezzabile, perchè sono quelli usati nelle nostre azioni coscienti o incoscienti, nel contatto con l'esterno.

Questo sistema sfugge al nostro controllo perchè è controllato autonomamente, come dice il nome. E' importante conoscerlo perchè ci si è resi conto che i pazienti diabetici affetti da cardiopatia autonoma sono più esposti a rischio di morte improvvisa.

In seguito ad un' inspirazione profonda la frequenza cardiaca si abbassa.

Quando inspiro profondamente aumenta il ritorno venoso al cuore, perchè la pressione intratoracica diventa più negativa determinando un flusso di sangue dalle Cave all'Atrio. Nell'atrio ci sono dei recettori di volume e dei barocettori(?), che fanno sì che la frequenza diminuisca, perchè se è vero che la gittata deve mantenersi costante e che il ritorno di sangue è aumentato, la frequenza deve diminuire.

Caso: Una ventenne non atleta, non sportiva, che non ha utilizzato farmaci beta-bloccanti e via dicendo, ma ha assunto ipertensivanti ha una bradicardia di 40-35. Aumentando le resistenze periferiche, aumenta la pressione, cioè il precarico, quindi la diminuzione della frequenza è stata compensatoria.

Questo significa che possiamo valutare la sensibilità dei barocettori, o meglio il funzionamento del nostro sistema autonomo-cardiovascolare con dei semplici test, come il test della respirazione profonda, detto anche deep breathing. Si può fare anche a casa, bisogna stare sdraiati e imparare a respirare a sei cicli al minuto. Normalmente nei maschi gli atti sono 17-19, nella corsa 24-25 fino a 54 nella donna isterica. Per allenarsi a fare 6 atti respiratori al minuto, significa portare la durata di ogni atto respiratorio a 10 sec, 5 per l'inspirazione e 5 per l'espiazione. Abituatisi a questa respirazione per 2-3 minuti, si può misurare la frequenza, prima basale, poi all'acme dell'inspirazione, quindi di nuovo all'espiazione. Quanto più variabilità di frequenza esiste tanto più il cuore funziona bene, eccezion fatta per gli atleti, che fanno esercizi di durata, per i quali non si bada a questi test, data la bradicardia sinusale. Dal punto di vista medico basta una traccia elettrocardiografica. Valutando, infatti, l'intervallo R-R che misura la frequenza cardiaca, avere durante l'inspirazione un allungamento dell'intervallo, significa che si è abbassata la frequenza. Il rapporto tra l'R-R all'acme dell'inspirazione e quello basale deve essere superiore ad 1. Nel soggetto diabetico che soffre di cardiopatia autonoma il rapporto rimane fisso ad 1, perchè è come se il cuore fosse denervato e non sentisse più gli effetti del sistema nervoso simpatico e parasimpatico.

Oltre questa manovra, che è la più semplice, ne esistono altre che valutano più specificamente il simpatico, come la manovra di Valsalva, che consiste in un'espiazione forzata a glottide chiusa,, oppure l'hand grip, che è un sistema a mano per esercitare i muscoli dell'avambraccio, premendo il quale sale subito la frequenza(in questo caso si tratta di un'attivazione del simpatico da sforzo), ma anche la pressione sale, o ancora il test da freddo, secondo il quale immergendo la mano in una bacinella piena di ghiaccio, aumenta anche qui il tono simpatico.

Ma il test più utilizzato è quello della respirazione profonda, perchè è quello più standardizzato e utilizzando una macchina elettrocardiografica che fa il tracciato in memoria, si risparmia anche carta elettrocardiografica. Lo stesso vale per quello messo a punto nel nostro istituto, che è il sistema dell'accovacciamento, o squat test ed è da ricordare che nella tetralogia di Fallot la posizione di squatting assunta dall'infante è un meccanismo compensatorio che mitiga la cianosi.

Quando ci si accovaccia, per lo stesso concetto insito nell'inspirazione profonda, la frequenza si abbassa, perchè aumenta il ritorno venoso, dato che si "taglia" il sangue che va in periferia e ritorna più facilmente al cuore. La pressione, o meglio, la frequenza si misura in posizione eretta, poi quando il paziente è accovacciato, evento non sempre semplice per le persone in sovrappeso, che sono invitati perciò a sedersi su uno sgabellino; quindi il problema è piegare le cosce.

("L'accovacciamento stimola proprio quando si ha una piegatura importante del ginocchio, proprio perchè l'accovacciamento dà il peso sull'articolazione del ginocchio").

E ovviamente si può stimolare anche il sistema simpatico, perchè quando il soggetto si alza dallo squatting succede l'inverso, ossia la frequenza aumenta. Quindi nello stesso test si può valutare sia la componente simpatica che parasimpatica.

Anche la diagnosi della neuropatia diabetica è molto semplice, utilizzando un kit che consiste in un diapason, una forchetta che messa su un osso dà una vibrazione caratteristica profonda e valuta le fibre mieliniche grandi che portano la sensibilità pallestesica. Poi c'è il famoso batuffolo di cotone per la sensibilità tattile, per quella termica ci si serve di un' asta, che da una parte ha un metallo e dall'altra ha la plastica, dando così la sensazione rispettivamente di freddo e di caldo. In questo modo possiamo valutare le sensibilità superficiale e profonda e attribuire già un punteggio che diagnostichi o meno la neuropatia.

In definitiva parliamo di una Neuropatia Autonoma Non Sintomatica, ma Predittiva di Eventi Cardiovascolari, principalmente di Morte Improvvisa in Soggetti Diabetici.

Ci sarebbe da obiettare perchè il sistema simpatico e il sistema parasimpatico, che innervano quasi tutti gli organi cavi, non diano altra manifestazione di sé. Per l'appunto esiste la Gastroparesis Diabeticorum, ma si tratta di una di alcune complicanze fortunatamente molto rare, quindi non danno segno di sé la maggior parte delle alterazioni neurovegetative, a differenza della cardiopatia autonoma che riesce ad essere svelata da questi semplici e pratici esercizi.

Disfunzione Erettile

Nel completare la trattazione della neuropatia bisogna parlare della Disfunzione Erettile, un tempo detta impotenza, termine che poteva suonare offensivo. - "Uccide più la penna che le schioppettate" o come dicevano i latini..."Absit iniuria verbis", cioè al di là dell'ingiuria che può provocare la parola-

Definizione

Incapacità di ottenere o mantenere un'erezione in grado di portare a termine un rapporto soddisfacente. Questo arreca problemi nei rapporti interpersonali. Il soggetto diabetico ha una prevalenza tre volte superiore rispetto ad un soggetto non diabetico di pari età, che significa tanto dato che la disfunzione erettile è fisiologicamente una malattia età-dipendente e che i diabetici sono spostati in età matura.

Fisiologia

L'erezione è un complesso evento neuro-endocrino-vascolare, perchè entrano in gioco molti meccanismi. "Tutto parte dalla testa", diceva qualcuno, e quindi questo la dice lunga su come gli stimoli visivi, olfattivi, uditivi, gustativi possano innescare meccanismi a livello limbico, che si integrano e vanno poi attraverso delle vie nervose particolari a stimolare l'erezione. L'erezione finale in sé non è altro che una vasodilatazione locale, che ha come mediatore il monossido di azoto(-e non ossido nitrico, erronea traduzione del termine nitric oxide-) rilasciato dalle terminazioni nitrergiche(un tempo NANC perchè non si conosceva il mediatore) e dall'endotelio dei vasi, di cui sono ricchi i copri cavernosi. La vasodilatazione determina la compressione dell'albuginea, quindi delle vene di scarico e questo difficoltà deflusso di sangue viene automantenuto durante tutta l'erezione. Quando poi prevale la fase adrenergica c'è una vasocostrizione, quindi la detumescenza.

Il diabetico ha aumentata prevalenza di disfunzione erettile(o erettiva) per una compromissione sia dei nervi che dei vasi.

Terapia

Solo alla fine degli anni '80, avendo scoperto di poter intervenire farmacologicamente nei confronti della disfunzione, incominciarono a parlare di più del problema sia il paziente, non venendone più

nuociuta la sua autostima, che il medico, che poteva prescrivere il farmaco. Si scoprì, infatti, che la PGE1 (Prostaglandina E1) se iniettata nel corpo cavernoso dava vasodilatazione e quindi erezione. Aveva effetto duraturo e specifico, agendo direttamente sulla muscolatura, senza l'ausilio di intermediari. Il problema è che il soggetto poteva avere erezione anche in assenza di eccitazione, divenendo un fatto idraulico, sdoppiando il meccanismo fisiologico della libido dall'effettore finale. Al contrario, così come la teofillina data al soggetto asmatico, prolunga l'effetto dell' AMPc , il Sildenafil (commercialmente viagra) è, come da classe farmacologica, un bloccante della Fosfodiesterasi tipo 5 e mantiene alta la concentrazione di GMPc, il quale può essere stimolato dal monossido di azoto. Questo farmaco, perciò, non agisce come la PGE1 ma è intimamente legato al processo eccitativo, perchè bisogna che venga liberato il monossido di azoto.

-Quindi qui ci vuole il ...partner! Infatti il mio amico geriatra auspicava che uscisse anche il partner dalla confezione del viagra!-

La disfunzione erettile può essere svelata nell'uomo più facilmente che nella donna, la quale può anche fingere un orgasmo esorbitante.

S: -Professore...-

P: -No, non vedo viagra io! In Internet ne puoi trovare quanto vuoi...-

S: -Al momento va bene così!-

P: -E questo lo dici tu...!...Un vecchio proverbio che mi è stato insegnato dice: "Sono molto se mi considero, sono poco se mi confronto". Quindi la tua immagine del sé potrebbe essere falsata in senso di...diminuito, potrebbe essere anche maggiore...-

S: -Professore volevo sapere se è vero l'aneddoto secondo il quale fu scoperto il Viagra durante studi per trovare un farmaco che dovesse abbassare la pressione-

P: -Serendipity! Cioè quando ti imbatti in quella cosa, non cercandola. Mi pare fosse nei viaggi di Gulliver di Jonathan Swift. Quando il monossido di azoto venne eletto da "Science" come "molecola dell'anno", tutti si misero a cercare di poterlo calcolare, essendo il più potente agente antiaterosclerotico e vasodilatante a disposizione, stimolato dallo shear stress di parete, dato dall'onda d'urto della sistole, per bilanciare momento per momento la nostra tensione di parete. E' quindi probabile che la ricerca di un ipotensivante abbia portato alla scoperta del farmaco e che l'aneddoto sia vero.

A proposito di aneddoti, non vi ho mai parlato dell'epidemia da ipoglicemia in Singapore, la cui notizia è stata riportata l'anno scorso su The New England Journal of Medicine, il più autorevole giornale di medicina nel mondo. Il caso si riferisce a 100 soggetti che vennero ricoverati, di cui 4 morti, per ipoglicemia e non erano affetti da diabete. Gli epidemiologi scoprirono che tutti avevano in comune l'aver ingurgitato una compressa di viagra appartenente allo stesso lotto. Questa compressa conteneva oltre al classico sildenafil anche una dose di glibenacamide (un farmaco stimolante la secrezione di insulina utilizzato per la cura del diabete) pari a 100 mg, cioè a 20 compresse di glibenclamide. Al fine di scoprire la causa dell'accaduto potremmo ipotizzare che si sia trattato di una contaminazione, dato che l'azienda trattava più lotti, oppure è stata voluta la presenza del glicemizzante per attivare il sistema adrenergico.

Ai farmaci contraffatti si affiancano quelli falsi. Sempre su The New England Journal of Medicine uscì un articolo che prendeva in considerazione un farmaco molto venduto negli Stati Uniti, cioè il Zopec(?) che permette di ridare vigore sessuale. Si diceva che questo farmaco contenesse delle erbe, dei prodotti vegetali, un po' come gli integratori, il che rassicurava dal punto di vista psicologico gli acquirenti. In realtà in questo farmaco c'era un analogo del sildenafil, mai testato in clinica; si trattava perciò di una vera frode, dato che si metteva un farmaco mai testato in studi clinici ma di cui si sa la potenza di azione sulla vasodilatazione peniena e lo si vendeva come se fosse un' erba. Il giro di affari intorno al sistema degli integratori in Italia è di un miliardo di euro l'anno.

Immaginarsi a quanto ammonta negli Stati Uniti, dove i drug stores, che non sono le farmacie nostre, vendono grandi contenitori di vitamine, integratori che si possono comprare senza ricetta né prescrizione medica, perchè, infatti, gli integratori non sono soggetti al vincolo della prescrizione medica né del controllo da parte di agenzie sanitarie.

Ultimo caso clinico: poliziotto latino-americano statunitense abbastanza ciccione, doveva dimagrire

come gli aveva consigliato il medico che gli aveva diagnosticato una sindrome metabolica e prese un integratore che prometteva bellissime cose, che era pieno di erbe e quindi innocuo, dal punto di vista...suo. Ottenne dei piccoli risultati dal punto di vista del peso, ma in occasione dell'esame cadenzato che spetta ad ogni dipendente pubblico, trovarono all'esame delle urine positività alle anfetamine e fu licenziato, perchè accusato di fare uso di sostanze not-permitted.

In quella compressa c'era un derivato dell'anfetamina, che è un attivatore del sistema simpatico, usato dagli studenti negli anni sessanta-settanta per rimanere svegli tutta la notte, perchè appunto portava insonnia attivando il simpatico, usato anche come dimagrante, prima che si scoprisse la sua pericolosità, come coadiuvante delle diete, perchè attiva il sistema simpatico e quindi il metabolismo basale. Morale della favola: non si sa mai cosa si ingurgita se si prende un integratore alimentare. Un integratore dovrebbe almeno avere alle spalle una tradizione di prodotti farmaceutici importanti, altrimenti si va incontro alla delegittimazione più totale.

Oggi il diabetico con disfunzione erettile può avere anche il Vardenafil, il Taladafil, o pillola del weekend, perchè la prendi il venerdì e finisci di scopare la domenica, e adesso arriverà anche la Rafanil.

Il problema è che oggi molti giovani si avvicinano al viagra per potenziare le loro prestazioni, lo comprano senza ricetta da internet, quindi, non per cura, il che non va bene perchè a lungo andare potrebbero avere un effetto opposto da questo punto di vista.-

COMPLICANZE MACROVASCOLARI

Le complicanze macroangiopatiche nel soggetto diabetico non sono legate strettamente all'iperglicemia e diversamente, quindi, dalle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) non c'è prova che regrediscono o si arrestino curando l'iperglicemia.

Le complicanze macrovascolari sono appannaggio anche della popolazione non diabetica, perchè appunto, non sono strettamente legate all'iperglicemia e risentono anche di altri fattori di rischio, quali l'età, il sesso e la storia familiare (fattori cardiovascolari maggiori non modificabili) e il diabete, di cui stiamo parlando, la dislipidemia, l'ipertensione, il fumo da sigaretta e l'obesità (fattori cardiovascolari maggiori modificabili). Su questi ultimi noi possiamo intervenire.

Già abbiamo detto che il soggetto con diabete tipo 2 e in parte il soggetto con diabete tipo 1 hanno una maggiore probabilità di avere la coesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare. Infatti il soggetto con diabete tipo 2 nel 90% dei casi è in sovrappeso, nel 70% è iperteso, nell'85% è dislipidemico, -quindi almeno un altro fattore di rischio ce l'ha...se fuma, beh questa è una sua scelta...e anche le altre.-

Questo spiega perchè il soggetto diabetico ha una predisposizione importante alle malattie cardiovascolari, che sono principalmente l'INFARTO DEL MIOCARDIO nelle sue varianti, nell'angina instabile...(-in tutte quelle che volete, poi lo studierete in cardiologia-), l'ICTUS CEREBRALE e la VASCULOPATIA PERIFERICA AGLI ARTI INFERIORI. In genere si dice che le complicanze cardiovascolari sono più frequenti di due volte e mezzo in un soggetto diabetico, rispetto a un pari grado non diabetico.

La cura della macro-angiopatia diabetica, se così la vogliamo chiamare, è un po' più complessa perchè non basta cercare solamente di curare la glicemia in questo soggetto, dato che i vari fattori di rischio sinergizzano tra di loro. Quindi dobbiamo intervenire sulla PRESSIONE e sui LIPIDI oltre che sulla GLICEMIA.

Dislipidemia. Accenni.

La più frequente dislipidemia nel soggetto diabetico non è l'ipercolesterolemia, ma una dislipidemia mista che è dovuta ad un aumento del valore dei trigliceridi e ad una diminuzione del colesterolo HDL. (Il colesterolo totale è un insieme di più frazioni di colesterolo, cioè il colesterolo HDL, poi quello legato alle VLDL che portano i trigliceridi, e il colesterolo LDL. Per questo la valutazione del colesterolo totale non ci soddisfa, visto che possiamo anche trovarci dinanzi ad una donna con colesterolo totale di 220, ma 80 di HDL e quindi dire che il suo colesterolo va ancora bene; tutto ciò non è infrequente dato che ci sono molte donne che hanno valori proprio di 70-90 HDL nel loro

periodo fertile.)

Dobbiamo prendere in considerazione il colesterolo LDL, che è quello che veicola il colesterolo dal fegato ai tessuti, quindi quello che avrebbe proprietà più aterogenetiche. Per calcolarlo usiamo la formula di Friedewald, secondo la quale

$$\text{Colesterolo LDL} = \text{Colesterolo Totale} - \text{Colesterolo HDL} - \text{Trigliceridi} / 5$$

Questa formula con buona approssimazione dà il valore del colesterolo LDL e non è adatta per valori di Trigliceridi superiore a 400, perchè qualora avessimo 500 di Trigliceridi, dato che $500/5=100$ noi toglieremmo una grossa fetta dal Colesterolo Totale e avremmo un valore del Colesterolo LDL falsato. In un soggetto diabetico tipo 2 il Colesterolo LDL dovrebbe avere un valore inferiore a 100 mg/dl per ridurre il suo rischio cardiovascolare.

Ci sarebbe un modo anche più semplice per calcolare il Colesterolo LDL, cioè considerare quello non HDL, -però non vorrei affollarvi la mente-.

Pressione arteriosa

Obiettivo: Fino a poco fa si diceva che il soggetto diabetico dovrebbe avere una pressione un po' più bassa del soggetto non diabetico, in modo da rispondere meglio dal punto di vista di riduzione degli eventi cardiovascolari. Quindi, mentre nel soggetto non diabetico l'obiettivo doveva essere inferiore a 140-90, nel soggetto diabetico inferiore a 130-80. Per anni siamo andati avanti con questa litania e non era facile, soprattutto, mantenere negli anziani una pressione inferiore a 130-80.

Successivamente fu fondato dai NIG(National Institute Government) americani lo studio ACCORD(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), preparato e programmato per vedere se il controllo glicemico più spinto, ad esempio Hb 6.5, nei soggetti con diabete tipo2 avesse qualche vantaggio rispetto al trattamento convenzionale, come si pensava almeno dal punto di vista teorico.

Uno studio del genere era danaroso, quindi si adoperò un disegno multifattoriale e vennero messi anche altri bracci. Si vide se sarebbe convenuto scendere LDL sotto i 100 aggiungendo un fibrato alla statina e se sarebbe convenuto scegliere un trattamento aggressivo della pressione sotto i 130 rispetto ad uno convenzionale. Lo studio fu interrotto precocemente perchè i soggetti sottoposti ad un trattamento più spinto della glicemia morivano di più(nonostante lo studio fosse stato disegnato per verificare l'opposto, cioè una riduzione degli eventi cardiovascolari per chi aderisse al trattamento aggressivo della glicemia) dato che si trattava di persone ad alto rischio cardiovascolare (-per dimostrare qualche effetto sull'evento bisogna prendere soggetti più predisposti all'evento, visto che quell'evento si verificherà prima in quella popolazione di studio-.)

Ma allora abbassare l'Hb glicata a 6.5 piuttosto che tenerla a 7.5 fa morire di più?

Probabilmente quei soggetti che erano più vulnerabili, essendo a più alto rischio cardiovascolare, avevano risentito più degli effetti collaterali del trattamento farmacologico per abbassare l'Hb glicata e meno del beneficio della riduzione dell'Hb glicata stessa. Dovendo abbassare la glicemia a 6.5 di Hb glicata, si spinge l'acceleratore sui farmaci come l'insulina, i secretagoghi e trattandosi di soggetti già a rischio cardiovascolare di base sono più predisposti agli effetti farmacologici.

Ecco che da questo ed altri studi è nato il concetto di FLESSIBILITA' DELL' OBIETTIVO, vale a dire che non a tutti i soggetti diabetici va bene il target di Hb 7%, ma ad esempio nei soggetti con diabete tipo1 la lunga aspettativa di vita ci consiglia di abbassare il target a 6.5 o anche a 6, laddove lo sopportino senza fastidiosa ipoglicemia, mentre nei soggetti più anziani a rischio cardiovascolare possiamo alzare il target anche 7.5 di Hb glicata, perchè il gioco non vale la candela, soprattutto se ha già avuto, appunto, una lunga durata del diabete, ha già una complicanza vascolare, vive da solo. (-non bisogna esporlo a rischio quando non è dimostrato che a quel soggetto abbassando l'Hb a 7 campa di più, anzi il contrario-.)

Lo stesso ragionamento vale anche per la pressione. L'American Diabetes Association nel 2013 ha alzato a 140 il limite della pressione arteriosa, specificando con un asterisco che per le persone più giovani e/o che sopportano di più è possibile anche un obiettivo con un valore più basso, ma questo è da verificare sul campo.

In conclusione **PRESSIONE ARTERIOSA**, **COLESTEROLO LDL** e **Hb GLICATA** devono essere un trio con cui verificare la concretezza delle nostre prescrizioni in questi soggetti.

TERAPIA DEL DIABETE

Per il Diabete Tipo1 c'è la terapia insulinica -e poi ne parleremo-.

Per il Diabete Tipo2 non è così o comunque non è solo così ed è opportuno perciò ricordare i principali fattori di rischio (obesità e sedentarietà) legati allo stile di vita del soggetto. Questo vuole dire che se riusciamo a far dimagrire e a far muovere di più o entrambe le cose è probabile che possiamo incidere sulla storia naturale del diabete, perchè aggrediamo gli elementi fisiopatologici di base.

Alcuni studi (vd slide) si sono prefissati di andare a dimostrare se le modifiche dello stile di vita potessero ritardare l'insorgenza del diabete tipo2. Stesso discorso affrontato nella ricerca dei soggetti per lo studio ACCORD, cioè andiamo a considerare dei soggetti che sono più a rischio nel diventare diabetici, cioè quelli che hanno intolleranza al glucosio, alterata glicemia a digiuno, oppure quelli che hanno avuto diabete gestazionale, gli obesi, i soggetti che hanno elevata familiarità per diabete tipo2 . Se venivano aiutati a dimagrire in media 5-7 chili, educati a cambiare il loro stile di vita con almeno 30 minuti al giorno di attività fisica i soggetti avevano questa riduzione del rischio, procrastinando l'inizio della malattia.

-La statina non ti rende immortale; anche se è vero che riduce del 20% il rischio di morte cardiovascolare, ma non è che non muori mai, ma muori più in là-

Quindi il primo argomento da trattare con un soggetto diabetico di tipo2 è la modificazione dello stile di vita, e nonostante possa essere difficile, bisogna trasmettere al paziente la possibilità di riuscita, -altrimenti si perde in partenza- e il farmaco rischia di dicentare l'alibi per non aderire al cambiamento del proprio stile di vita.

-Come quando Zia Pasqualina dice: "Io mi devo pigliare la compressa,perchè devo mangiare". Non mangiare e non ti pigli la compressa!-

La mentalità delle persone quando ha a che fare con l'alimentazione, diventa complicata, non semplice da gestire e ancora una volta il farmaco diventa l'alibi per trasgredire.

-Ci sono molti tipi di diete per campare più a lungo e meglio.-

Con l'alimentazione abbiamo a che fare a causa dell'inflazionato marketing pubblicitario molte volte al giorno e circolano molti miti al riguardo, soprattutto -considerando questi grandi nutrizionisti che escono in televisione o scrivono sui giornali e che non hanno mai pubblicato nulla di concreto o di specifico, da poter vedere sul sito puntomed, uno dei più grandi archivi di riviste scientifiche.

L'Italia è l'unico paese al mondo dove vedete degli incompetenti che vi dicono cosa fare-

L'alimentazione è una ricetta magica con cui decidiamo della nostra vita futura per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari, il cancro e il diabete, che rappresentano il 70-80% di cause di morte del nostro mondo occidentale.

Gli Avventisti del Settimo Giorno per scelta ideologica, filosofica e religiosa non mangiano carne e in generale i vegetariani hanno una ridotta mortalità cardiovascolare, addirittura del 20-15% ,ma in realtà anche la dieta mediterranea ha dimostrato questo, anche la dieta giapponese. Allora c'è qualcosa che accomuna queste diete salutari, nonostante siano distanti sia dal punto di vista culinario che dal punto di vista della disponibilità del cibo, cioè tutti gli elementi legati al mondo vegetale. Una dieta salutare qualunque essa sia deve contenere almeno il 70-80% di origine vegetale.

-Noi mangiamo pane, pasta, olio,cereali,frutta, verdure, quindi ...che ci manca?Esattamente le cose che dovremmo mangiare con più parsimonia, cioè i prodotti animali.-

Non siamo grandi consumatori di pesce, nonostante i 6000 km di coste, al contrario dei Portoghesi, primi consumatori e ghiotti di baccalà, dei Greci e degli Spagnoli, ma abbiamo il più grande introito di carboidrati del Mediterraneo dato che la pasta è un elemento essenziale della nostra dieta, mentre gli Spagnoli hanno aumentata introduzione di olio di oliva, come i Greci d'altronde.

Il problema rimane principalmente nell'utilizzo delle farine, quelle di oggi tipo 00,-quelle della Mulino Bianco per intenderci-, che non hanno più nulla del cereale, del grano che c'era prima.

La raffinazione delle farine è diventata talmente esasperata che tutti i prodotti del cereale integrale, del chicco di grano, che consistevano in minerali, antiossidanti, vitamine è tutto buttato e quello che ci rimane è solo amido.

Il primo consiglio salutistico pratico prima per noi e quindi per i pazienti è quello di usare il pane integrale o semi-integrale e poi – mai dare al soggetto diabetico una pizza (la sola marinara è di 700Kcal) che è micidiale, a causa della farina di tipo00 che è molto facilmente assimilabile e fa sbalzare i valori della glicemia-. Esistono delle aziende che hanno provato con la pasta integrale, ma la cottura non è buona come quella della pasta normale, allora si consiglia di non far scuocere la pasta normale, ma di mangiarla al dente, perchè non solo è il tipo di carboidrato presente nella pasta che determina il picco glicemico, ma anche la cottura. Se si cuoce di più, si scioglie prima l'amido presente e quindi si ha un picco glicemico più alto.

Introduciamo il significato di INDICE GLICEMICO di un alimento, cioè la capacità di un alimento di far aumentare la glicemia nel periodo post-prandiale in rapporto ad un alimento standard, che è il pane bianco (che per definizione ha indice glicemico pari a 100). Tutto quello che ha indice glicemico superiore a 100 fa più male del pane bianco, come le patate, al contrario i diabetici dovrebbero mangiare riso, spaghetti, cereali integrali. Gli alimenti più salutistici sono quelli che rispecchiano determinate situazioni, che sono più ricchi in fibre, minerali e antiossidanti naturali, sia più associati a minor indice glicemico che associati ad una migliore aspettativa di salute cardiovascolare.

Nel 1994 tre società americane (American Cancer Society, American Diabetes Association, American Heart Association) fecero un documento congiunto scrivendo questa frase:

“CHI AVREBBE MAI POTUTO IMMAGINARE CHE NOI POTEVAMO COMBATTERE LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI, IL CANCRO E IL DIABETE CON UNA FORCHETTA”

Questo è lo slogan che presero a modello per dire quanto l'alimentazione potesse incidere nello sviluppo futuro di malattie cardiovascolari, cancro e diabete.

Lezione 5

Professor Giugliano

31/10/13

MALATTIE DEL METABOLISMO:

Terapia DIABETE: Iniziamo dicendo che il Diabete è una patologia facile da diagnosticare MA difficile da trattare. La scorsa lezione abbiamo terminato parlando dell'importanza delle modifiche dello stile di vita attraverso un'adeguata alimentazione. Queste modifiche dello stile di vita, comunque, sono importanti non solo per prevenire ma anche per curare il diabete stesso. Il diabete è una malattia cronica e non è sempre uguale la sua evoluzione, nel senso che ha delle fasi che sono caratterizzate, a lungo termine, dal progressivo esaurimento delle β cellule. \rightarrow questo è indotto dal fatto che la β cellule non riesce a compensare l'insulino resistenza \rightarrow si ha iperglicemia \rightarrow con il passare del tempo si ha un progressivo deterioramento della β cellula \rightarrow tutto ciò può portare a comparsa di condizioni di vita peggiori nel malato (che inizialmente non manifestava). Quindi, differentemente dalla terapia per l'ipoglicemia (che è sempre fissa), la terapia per il diabete può perdere di efficacia nel corso del tempo e essere differente a seconda della tolleranza del singolo paziente. Ripetiamo allora che l'aumentata insulino resistenza e il progressivo esaurimento delle β cellule sono due fattori che possono dialogare insieme. Un esempio di ciò è l'iperglicemia cronica del diabete che può essere considerata conseguenza ma anche una causa del diabete inducendo un meccanismo di danno della β cellula chiamato glucotossicità \rightarrow In questo caso si instaura un circolo vizioso dove sia la deficitaria secrezione insulinica che l'insulino resistenza causano un danno sia al parenchima pancreatico che ai tessuti presentanti recettori per l'insulina. Oggi in Italia, abbiamo più di 8 classi di farmaci per curare il diabete (*curiosità: sono tantissimi se consideriamo che per la cura dell'ipertensione arteriosa abbiamo "solo" 4 classi di farmaci). La ragione per cui abbiamo tutti questi farmaci è dato dal fatto che, essendo il diabete una malattia in continua evoluzione, nel corso del tempo alcuni di questi possano iniziare a diventare inefficaci e quindi si deve cambiare la terapia. L'obiettivo terapeutico del paziente diabetico è di raggiungere un valore di emoglobina glicata (che rappresenta una misura integrata della glicemia negli ultimi 3 mesi) inferiore di 7. Ma 7 non è la normalità, dato che questo valore corrisponde a una glicemia media di 145 che comunque non è la normalità. Quindi, fissare come valore di riferimento emoglobina glicata inferiore di 7 significa due cose: 1) che è già difficile per il paziente raggiungere una glicemia normale e 2) che questo target non è uguale per tutti \rightarrow Ovvero un paziente di 80 anni con complicanze per raggiungere questo valore potrebbe andare incontro a seri eventi avversi, dato che comunque la sua condizione non gli permette di eseguire degli sforzi tali per raggiungere questo obiettivo (e tutto ciò è anche inutile considerano la sua aspettativa di vita bassa). Se invece il paziente è giovane e senza complicanze, io devo dare un obiettivo più basso quindi posso chiedere di più e abbassare il target intorno a 6,5. Quando nonostante il cambiamento delle abitudini di vita, il paziente non riesce a raggiungere il target si danno dei farmaci specifici. **Farmaci :**

Il grafico nasce da una constatazione personale, e si prefigge lo scopo di facilitare la memorizzazione delle classi farmaceutiche così come sono state cronologicamente elencate a lezione, e NON rappresenta l'effettivo ordine con cui vengono somministrate in terapia.



1) Met-Formina:

-Appartiene alla famiglia delle biguanidi ed è una molecola a basso costo(perché è stata introdotta negli anni 50 quindi è una molecola senza “brand”). - Si inizia ogni terapia del diabete con questo farmaco(farmaco di scelta), perché è un farmaco che abbassa la glicemia, efficace e sicuro(come tutti gli antidiabetici che devono essere usati in terapie croniche).

- Funzione Metformina: *riduce la resistenza insulinica* Meccanismo d’azione: Agisce a livello epatico inibendo la neoglucogenesi, cioè inibisce la maggiore produzione epatica di glucosio . Grazie a questo meccanismo quindi agisce principalmente sulla iperglicemia a digiuno,che sappiamo utilizza come principale processo proprio la neoglucogenesi. Per ciò che riguarda la diminuita gluconeogenesi epatica, si suppone che la metformina alteri i substrati del complesso I della catena respiratoria mitocondriale.

Vantaggi Metformina:

Non produce ipoglicemia;

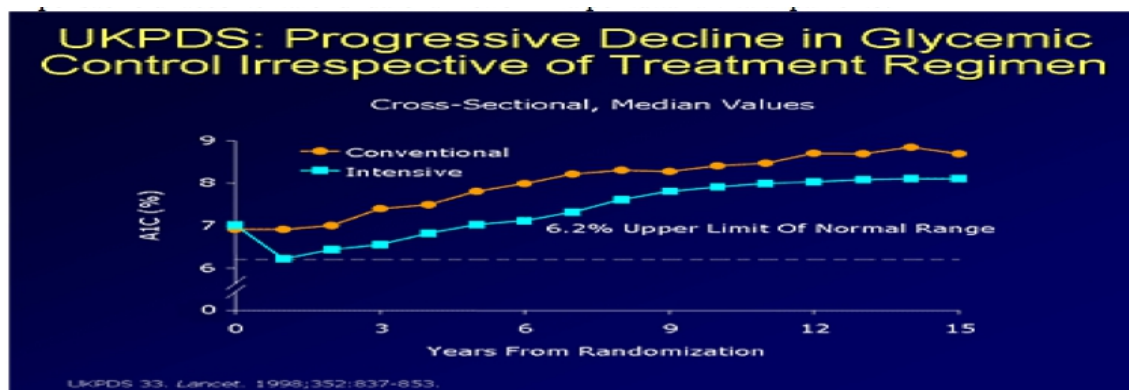
Non fa ingrassare o non fa ulteriormente ingrassare (ricorda che il soggetto diabetico è quasi sempre obeso);

Potrebbe avere un effetto positivo su rischio cardiovascolare (effetto aggiuntivo ipotetico);

Ha un basso costo.

Svantaggi Metformina:

- In un 10% dei pazienti non viene tollerata e può indurre complicanze gastrointestinali come nausea, sensazione di bocca metallica, diarrea. -Considerando che non è possibile conoscere i pazienti che non tollerano la metformina Ma partendo dal presupposto che la metformina è il principale farmaco di scelta per la cura Diabete di tipo II , dobbiamo iniziare a dare a ogni paziente una dose minima di metformina per poi via via aumentarla fino alla dose standard ,se si riscontra che questa è tollerata dall’individuo. - La metformina , come qualsiasi farmaco dato a soggetto diabetico, prima o poi fallisce ovvero induce a lungo termine un ritorno dei livelli di emoglobina glicata a valori alti. Quindi è impensabile di accontentarci di dare la metformina per tutta la vita al paziente!



Per favorire una maggiore azione, alla Metformina si è soliti accoppiarla a Sulfaminuree. Questo è confermato dal riscontro che una agisce sulla insulino resistenza e l’altro agisce sulla beta cellula, quindi si potenziano a vicenda e inducono un effetto complementare. (*curiosità: l’industria farmaceutica italiana aveva ben chiaro questo concetto, tant’è vero che già negli anni 70 esisteva la combinazione metformina+sulfaminuree nella stessa compressa. Quindi sono stati intelligenti perché permettevano di risparmiare pillole al diabetico).

2) Sulfaminuree:

-Nel 1946, studiando i Sulfamidici e iniettandoli nelle persone normali, ci si accorse che questi davano Ipoglicemia stimolando le β cellule. Così entrarono in commercio come farmaci antidiabetici con il nome di **sulfaminuree**. → Meccanismo d'azione: Le sulfaminuree si legano ai propri recettori specifici. → Questi recettori sono accoppiati a canali per il potassio che, una volta che il farmaco si è legato, si chiudono. → Ciò induce secrezione insulinica. (Questi sono i primi farmaci ad essere entrati in commercio).

Vantaggi sulfaminuree:

Funzionano bene: stimolano la secrezione di insulina

Ha bassi costi

-Svantaggi sulfaminuree:

Può causare ipoglicemia → stimolando l'insulina endogena, se il paziente non adatta la sua alimentazione alla compressa e consuma più glucosio c'è rischio di ipoglicemia.

Aumento ponderale → perché induce rilascio insulina che è un ormone che induce aumento del grasso corporeo

Ovviamente questo succedeva fino agli anni Novanta. Alla fine degli anni Novanta si sono affacciati sul mercato delle classi farmacologiche nuove.

3) Troglitazone, Rosiglitazone e Pioglitazone

- Appartengono alla classe dei Tiazolidindioni o Glitazoni. Il primo di questi fu introdotto in commercio alla fine anni Novanta negli Stati Uniti si chiamava **Troglitazone**. *Meccanismo d'azione:* Il Troglitazone va ad impattare con i PPAR γ , trascrittori nucleari che vanno poi ad interferire principalmente sul metabolismo dei lipidi, in quanto l'aumento degli FFA circolanti può determinare o può aggravare insulino resistenza. Quindi stimolando i PPAR γ , attivano la triglicerido lipasi e, aumentando la sintesi di trigliceridi, sottraggono FFA al circolo. Quindi l'ipoglicemia, la diminuzione del glucosio è un effetto collaterale di questi farmaci. *Curiosità:* Questo fu appurato negli USA, quando entrò in commercio, succede sempre così, un farmaco entra prima negli USA, tranne la Met-Formina (è un paradosso). Infatti la Met-Formina entrò nel '56 da noi, negli USA è entrata nel 1995. Loro non prendevano la Met-Formina; poi l'hanno scoperta loro, nel senso che hanno pubblicato studi importanti, cosa che mancava in Europa ed è come se l'avessero scoperta loro e quindi l'hanno immessa sul mercato americano.

Vantaggi Troglitazone: sembrava migliorare l'outlook cardiovascolare, perché riducevano l'infiammazione subclinica, le citochine plasmatiche ecc;

Svantaggi Troglitazone: sembrava indurre morte epatica fulminante (per questo alla fine degli anni '90 fu stato ritirato dal commercio). Ovviamente una malattia cronica, come il diabete, non può avere un effetto collaterale così importante in milioni di persone.

Ne rimasero due, il **Rosiglitazone** e il **Pioglitazone**. Nel 2007 fu ritirato anche il Rosiglitazone perché sembrava aumentasse il rischio cardiovascolare, cosa impensabile per un farmaco anti-diabetico, visto che il rischio cardiovascolare è già alto nel soggetto diabetico. Oggi in Italia rimane solo il Pioglitazone, che avendo perso il brevetto ha un costo più basso.

Indicazioni: Lo dovremmo usare in soggetti che sono più insulino-resistenti, anche perché potenzia l'effetto della Met-Formina. Infatti sono presenti sul mercato associazioni Met-Formina + Pioglitazone nella stessa compressa.

Vantaggi Glitazoni:

migliorano la resistenza insulinica e di abbassare la glicemia;

sembravano migliorare il rischio cardiovascolare;

Svantaggi Glitazoni:

fanno aumentare di peso perchè da una parte, stimolando la lipogenesi, aumentano il grasso sottocutaneo, dall'altro perchè il meccanismo d'azione è legato anche al riassorbimento del sodio a livello renale (curiosità: nel foglietto illustrativo c'è scritto: "Attenzione ai casi di scompenso cardiaco", perchè aumentando il riassorbimento idrico lo possono peggiorare).

determinano una rarefazione ossea a livello del polso nelle donne. **4) Glimidi**

- Farmaci che assomigliano alle sulfaminuree, stimolano la secrezione insulinica sulla β -cellula,

5) Analoghi del GLP-1

Negli anni '60, fecero un esperimento in soggetti normali: fecero ingerire una piccola quantità di Glucosio (50 grammi per esempio) e andarono a valutare la loro glicemia. I ricercatori agli stessi soggetti poi somministrano glucosio per via endovenosa, in modo da eguagliare i livelli di glicemia che si erano ottenuti con il glucosio per via orale. Andando a misurare l'insulina plasmatica al tempo in cui misuriamo la glicemia, videro che durante la prima prova, cioè il test da carico orale, i livelli di insulina erano più del doppio rispetto a quando la prova era stata fatta per via endovenosa. Ma alla cosa non fu dato particolare significato. Con il senno del poi ovviamente si capì a cosa era dovuto. Negli anni Ottanta fu ripetuto questo esperimento, e si incominciò a parlare di Incretine, sostanze liberate dall'apparato gastrointestinale che potenziavano l'azione dell'Insulina. Si è scoperto poi che il GLP-1 (Glucagon-like peptide-1), ormone gastrointestinale, e il GIP (peptide gastro-inibitore), sono delle sostanze coinvolte in questo effetto di amplificazione della risposta. In altri termini sembra che il cibo introdotto nell'intestino vada ad amplificare la risposta insulinica al glucosio. Tutto ciò ha un substrato fisiologico: visto che la glicemia deve essere ben mantenuta a livelli fisiologici, sia per evitare l'iperglicemia (che danneggia le proteine attraverso il sistema dell'ossidazione delle proteine), sia evitare l'ipoglicemia, l'organismo ha bisogno di amplificatori della risposta, in modo che anche piccole modificazioni della glicemia possono dare una secrezione insulinica soddisfacente.

Ovviamente il GIP e il GLP-1 sono poi degradati laddove sono prodotti, quindi agiscono per via paracrina anche se una parte di questi sfugge e solo una piccola parte è presente in circolo. Quindi per usare questo GLP-1 come farmaco ci si trova di fronte a due problemi fondamentali:

- 1) non è una sostanza che si può usare per via orale (è un peptide), e quindi lo si deve iniettare per via sottocutanea o per via endovenosa (meglio la via sottocutanea, l'insulina ne è un esempio);
- 2) ha un'emivita molto breve (2 minuti), cosa che rende impossibili somministrazioni ripetute.

Nel tentativo di risolvere questi due problemi, andando a curiosare nelle banche dati delle proteine, si è scoperto che una proteina esistente nella saliva di una lucertola dell'Arizona, la *Gila Monster*, aveva un'omologia d'azione del 50% con il GLP-1. Questa proteina, Exedin 4 è stata poi la base per arrivare all'Exenatide (primo farmaco analogo del GLP-1 messo in commercio). La caratteristica fondamentale è che risulta resistente alla degradazione, o almeno non si degrada così facilmente come GLP-1 nativo, e quindi si può somministrare sottocutanea 2 volte al dì. *Vantaggi Exenatide:*

fanno perdere peso;

non danno ipoglicemia, perchè non essendo dei secretagoghi, ma dei potenziatori, agiscono fin quando l'iperglicemia è alta; quando la glicemia è normale, non agiscono (quindi è

inutile una fiala di GLP-1 a scopo suicida);
agiscono sul glucagone, inibendolo.

Svantaggi Exenatide

- bisogna somministrarlo 2 volte al dì sottocutaneo, perchè l'emivita non va oltre le 8-12 h;

prezzo elevato; per questo l'AIFA decise all'inizio di mettere un piano terapeutico online (come per i farmaci anti-tumorali), nel senso che solo gli specialisti potevano prescrivere questi farmaci; inoltre bisognava collegarsi al Ministero online per immettere i dati del paziente. Ovviamente questo ha frenato molto l'utilizzo di questi farmaci;

essendo un ormone gastrointestinale in alcuni pazienti poteva provocare disturbi gastrointestinali, principalmente nausea e vomito, a volte diarrea; quindi il dimagrimento fu imputato proprio alla nausea e al vomito, in quanto il paziente non ha appetito e non mangia (anche se ci sono studi che dicono che è indipendente dalla nausea).

segnalazioni di un aumento dei casi di pancreatite. Le Incretine oggi in commercio sono l'Exenatide (nome commerciale *Byetta*) e la **Liraglutide** (nome commerciale *Victoza*), che si fa in una somministrazione giornaliera; l'anno prossimo entrerà in commercio la **Lixisenatide**, e sarà anch'essa a singola somministrazione giornaliera.

6) Inibitori del DPP

Il GLP-1 presenta un meccanismo di degradazione: viene degradato dal DPP-4, una dipeptidasi specifica che si trova in alcune zone del corpo. *Meccanismo d'azione*: inibiscono il DPP-4 con aumento dei livelli plasmatici di GLP-1, per sfruttare le sue doti fisiologiche. Quindi sono nati gli inibitori degli inibitori, che si chiamano **Gliptine**. Il primo fu il **Sitagliptil** (2006), però in Italia ce ne sono già quattro (**Sitagliptil**, **Vildagliptin**, **Saxagliptin**, **Linagliptin** e l'anno prossimo arriverà **l'Alogliptin**).

Vantaggi Gliptine:

attivo per via orale, con una sola somministrazione giornaliera a volte (3 su 4);

non danno ipoglicemia;

non interferiscono sul peso corporeo (non sono come gli altri che possono far lo abbassare, perchè non danno molta nausea). *Svantaggi Gliptine*:

prezzo elevato;

hanno una potenza minore delle sulfaminuree;

potrebbero avere un effetto cardiovascolare.

Quindi dopo la Met-Formina abbiamo a disposizione 4 classi farmacologiche: Sulfaminuree e Glimidi che stimolano la secrezione insulinica; il Pioglitazone che migliora la sensibilità insulinica; la classe delle incretine, che dividiamo in analoghi del GLP-1 o inibitori della DPP-4, che potenziano la secrezione insulinica in base alla glicemia.

7) Glifozine

Verranno immesse in commercio l'anno prossimo. *Meccanismo d'azione*: aumentano la glicosuria. *Svantaggi Glifozine*:

nella donna aumentano le infezioni vaginali, per la fermentazione del glucosio: infatti la donna diabetica può soffrire di Candidosi più frequentemente di donne non diabetiche, così come di cistiti. Infatti una donna con anamnesi positiva di Candidosi ricorrenti non è certo l'ideale per questi farmaci;

determina anche allontanamento del sodio (controindicati nel paziente anziano).

8) Insulina

Rimane a tutt'oggi il più potente farmaco ipoglicemizzante che esista, da utilizzare sia nel tipo I che nel tipo II: infatti in Italia quasi il 25-30 % dei diabetici di tipo II sono in trattamento insulinico. Ciò

perchè ovviamente a lungo andare, nonostante si utilizzino tanti farmaci orali, alla fine la deficitaria secrezione insulinica ti chiederà l'intervento con insulina esogena. Le prime insuline erano animali, cioè erano estratte dagli animali: negli anni Ottanta incominciarono ad essere insuline porcine, monocomponenti, perchè quella porcina ha la stessa struttura primaria di quella umana (tranne che per un AA); ancora prima c'erano quelle di cavallo e di bue, che però erano immunogene, essendo proteine estranee. Inoltre c'erano anche altri problemi, come l'estrazione dei pancreas dagli animali e la successiva purificazione. La rivoluzione fu negli anni Novanta, con la terapia a base di Insulina umana, fabbricata con la tecnica di DNA ricombinante attraverso colonie di E. coli. In questo modo noi avevamo un'insulina identica in tutto e per tutto a quella umana, e così la potevamo iniettare sottocute.

Insulina nel Diabete di tipo I

Questi soggetti, essendo insulino-privi, bisogna per forza trattarli con terapia insulinica, pena la morte. Con la terapia insulinica si cerca di mimare la secrezione insulinica fisiologica. Ogni volta che noi mangiamo (ad es. 3 volte al giorno) abbiamo bisogno di un picco di secrezione insulinica in modo che l'iperglicemia ritorni normale; poi c'è bisogno che durante la notte si abbia una copertura insulinica, a bassi livelli (basale). Quindi immaginiamo un soggetto diabetico che deve mangiare: il paziente calcola mentalmente la dose di insulina (ad es. 10 unità sottocute) e deve farsela 30 min prima di mangiare, in modo da dare il tempo all'insulina di assorbirsi per essere in coincidenza con il picco della glicemia (si verifica in genere già 30 min dopo), e non causare un ulteriore aumento della glicemia. Quindi già questo è un "problema": il soggetto si deve ricordare che tra 20-25 min mangerà e si deve fare l'insulina. Quest'insulina non dura molto, infatti ha un picco che va dopo 2 h, ma dopo 4-6 h ce n'è poca in circolo, ma finché sono 3 pasti al giorno va bene. Tuttavia di notte sorge un problema: se facciamo le tre somministrazioni di Insulina ai pasti, poi di notte bisognerebbe coprirlo. Dovremmo fargli un'altra iniezione di insulina pronta e farlo mangiare un'altra volta, per evitare il rischio di ipoglicemia. Si pensò allora di legare l'insulina alla protamina, un'altra proteina, che ha la capacità di legare l'insulina tramite atomi di zinco, e quindi di rilasciarla più lentamente in circolo. E questa è la proteina **NPH**, dove P sta per Protamina, H sta per il nome dell'inventore che scoprì questa cosa (nds Hagedorn) [nds *N sta per Neutral*]. Ovviamente la cinetica è differente, ed arriva addirittura a 18 h.

Quindi prima, l'ideale per il soggetto diabetico era: insulina pronta a colazione, a pranzo e a cena, e a cena prendeva pure l'NPH insieme ad una pronta (se poteva essere miscelata) o più tardi, e così copriva anche la notte, mimando in altri termini quello che poteva succedere in fisiologia.



Però l'NPH ha anche un picco, che si situa intorno alle 6-8-10 h, quindi se noi la facciamo

l'iniezione alle 8-9 di sera, alle 3 di notte il soggetto può andare in ipoglicemia (frequente evenienza nel diabete di tipo I).

L'industria farmaceutica non si ferma mai, e hanno creato gli analoghi dell'insulina, cioè hanno manipolato la struttura primaria dell'insulina, cioè gli AA, visto che l'insulina ha solo 51 AA. Il primo analogo, alla fine degli anni 90 (1996-97) fu la **Lispro** (Lisina sostituito con una prolina). Questa sostituzione ha cambiato la farmacinetica.

Vantaggi Lispro: • si assorbe molto più velocemente, quindi non c'è più il problema di anticipare i 20 min.

Questo si riflette anche sulla qualità di vita (il paziente non ha più l'ansia di doversi ricordare di mangiare subito).

Svantaggi Lispro:

- l'azione finisce prima. Tuttavia la ricerca è continuata, infatti sono stati creati altri analoghi, ma lenti, come la **Glargina**. Nella Glargina hanno aggiunto due molecole di Arginina al residuo B30 dell'insulina e l'hanno fatta diventare più acido (per l'Arg carica positivamente), per cui nei microgranuli sottocutanei si libera più difficilmente per problemi di pH locale. La sua cinetica è migliore di quella dell'NPH, perchè è più bassa e quindi è più indicata per mantenere il profilo basale. Quindi per quanto riguarda il tipo I il paziente fa quel regime insulinico detto **Basal Bonus**: 3 somministrazioni di analoghi rapidi (Lispro, aspart) a colazione, pranzo e cena [Bonus], e in genere fa la Gliargina (nome commerciale *Lantus*) [Basal] di sera prima di andare a letto (la Lantus non si può mischiare con una somministrazione rapida, per problemi di precipitazione). Molti ritengono che la terapia insulinica vada fatta da un infermiere, niente di più sbagliato! Il soggetto deve imparare ad autoinietarsi l'insulina, perchè non può essere schiavo 4 volte al giorno di un'altra persona, come deve imparare a eseguire l'automonitoraggio della glicemia. Quindi il soggetto diabetico di tipo I, ma anche di tipo II va educato, cioè l'educazione terapeutica significa che bisogna educarlo a gestire da sé la sua malattia, il suo dosaggio insulinico, il rapporto con i pasti, il rapporto con l'attività fisica e il rapporto con l'iperglicemia. Fortunatamente ci sono venuti in aiuto i **Glucometri**, piccole macchinette che danno la glicemia in 3-4 sec. Il soggetto diabetico fa una sua valutazione della glicemia insieme al medico, e poi la porta al medico, la può scaricare anche elettronicamente e il soggetto può mandare questa valutazione anche via mail al suo medico. Il futuro del diabete di tipo I ovviamente è il trapianto di pancreas, che già si fa da molti anni anche con risultati discreti, ma comunque c'è bisogno di immunosoppressione per tutta la vita, che rappresenta il principale dei limiti a tale procedura. Infatti l'immunosoppressione ha un costo, sia dal punto di vista economico, sia dal punto di vista medico che dal punto di vista degli effetti collaterali; c'è anche il trapianto di insulae che si fa direttamente nel fegato, che tuttavia non è applicabile a tutti i soggetti con diabete di tipo I. Quello che è più a breve termine invece sono le apparecchiature elettroniche applicate al diabete di tipo I, ad esempio l'Holter **glicemico** (come l'Holter pressorio), che misura la glicemia per 24 h. Questo perchè la glicemia, anche se misurata 4 volte al giorno, di mattina, dopo mangiato a pranzo, dopo mangiato a cena, oppure prima di andare a letto o durante la notte, è espressione di soli quattro momenti della giornata, ma ce ne sono tantissimi altri. Quindi si è vista la necessità di monitorare i diabetici che non sono stabili, che hanno un *rhythm diabetes*, cioè che hanno variazioni glicemiche molto elevate. Questo apparecchio si applica, e con un sistema di adesivo misura la glicemia a livello del liquido interstiziale, e non la glicemia plasmatica; ovviamente c'è bisogno di calibrarle, perchè bisogna sapere se la glicemia che state misurando è qualcosa di reale, e se corrisponde a quella che in quel momento ha il soggetto nel plasma. Un'altra innovazione nel trattamento del diabete di tipo I è microinfusore, che non è altro che un sistema computerizzato di somministrazione di insulina. In altri termini, il soggetto diabetico invece di somministrarsi 4 volte al giorno l'insulina, inserisce sotto la cute dell'addome un piccolo cateterino di gomma o di silicone a cui viene applicato un microinfusore. Questo non è altro che una pompa insulinica o una siringa di insulina miniaturizzata, che il soggetto applica alla cintura e che si programma: ad esempio al paziente servono 1 unità di insulina per ora come basale (in realtà

dovrebbe essere 0,65), e questo apparecchio infonde la dose programmata; in più, quando il paziente mangia può impostare che ha bisogno di triplicare o di quadruplicare la somministrazione di insulina. Questo sistema sembra non solo giovare alla qualità della vita del diabetico di tipo I, ma sembra che migliori anche l'Hb glicata (almeno in determinate condizioni). L'evoluzione futura sarà il dialogo tra l'apparecchio che monitorizza la glicemia e l'apparecchio che infonde l'insulina, perchè se si riuscisse a chiudere il loop, si potrebbe costruire un vero e proprio pancreas artificiale: ad esempio un soggetto ha questo rilevatore glicemico continuo; quando ha un iperglicemia, lo dice al microinfusore e questo aumenta la velocità di somministrazione dell'insulina, oppure la diminuisce se succede il contrario. Attualmente ci sono dei microinfusori dotati del sistema di arresto della somministrazione di insulina quando c'è un campanello d'allarme.

Svantaggi insulina:

l'incremento ponderale (l'insulina è un ormone anabolico);

possibilità di un aumentato rischio di cancro in soggetti che fanno insulina da lungo tempo:

in teoria potrebbe stimolare le cellule cancerose, perchè è analogo all'IGF-1, fattori di crescita che stimolano le cellule. Alla fine però si è raggiunto l'accordo che i dati sono insufficienti, e per adesso i benefici prevalgono sui rischi,

Insulina nel Diabete di tipo II

Essendo un farmaco ipoglicemizzante perchè non usarlo anche nel tipo II. Alcuni preferiscono aggiungere la terapia insulinica dopo il secondo farmaco anti-diabetico orale: ad esempio se un soggetto ha fatto la Met-Formina, poi ha fatto la Sulfaminurea insieme alla Met-Formina, e nonostante questo la sua Hb (glicata) diventa 7,5/8/8,5, fermo restando che il suo obiettivo sia inferiore a 7 posso aggiungergli l'Incretina e anche l'insulina. Molto semplicemente si aggiunge, al suo trattamento che sta già facendo (es. Met-Formina, Sulfaminurea) solo insulina basale. Questo perchè il soggetto con diabete di tipo II quando parte con una glicemia al mattino, diciamo 200, per tutta la giornata avrà sempre quella glicemia basale, oltre ai picchi dell'alimentazione. Quindi più la glicemia basale è alta, più la sua glicemia basale nel corso della giornata sarà mantenuta a questo livello. Allora, se si abbassa la sua glicemia basale, si avrà che i picchi di glicemia postprandiale, non modificati dall'insulina basale, saranno più bassi perchè partiranno da una base più bassa. Ad esempio, se il soggetto ha 200 di glicemia basale, questa arriva a 280 quando fa colazione, per poi riscendere di nuovo a 200 prima di pranzo. Se io lo faccio partire da 120, lui avrà sempre i suoi 80 di glicemia postprandiale, ma arriva a 200. Allora se io fisso la sua glicemia basale a livelli più bassi, io gli risparmio parecchia iperglicemia nel corso della giornata. La glicemia basale dipende dall'iperglicemia a digiuno, che dipende dalla neoglucogenesi epatica; quindi il miglior farmaco che inibisce la neoglucogenesi epatica non è altri che l'insulina. E allora io gli somministro l'insulina di sera prima di andare a letto (ad es. alle 10), ovviamente l'insulina a lunga durata d'azione, cioè la Gliargina, in modo da assicurarmi una glicemia al mattino più confortevole. Quante dosi devo usare? Mi conviene partire da una dose minima di 10 unità, e ogni 3-4 giorni fargli fare la glicemia a digiuno e aumentare di 2 unità fin quando la glicemia basale non arriva al di sotto dei 120. Quindi si danno 10 unità di sera, si va a controllare la glicemia alle 7-8, a digiuno: se la glicemia è 150 bisogna aumentare a 2 unità. Si fanno passare 3 giorni, si rimisura la glicemia, e se è 140 si aumenta di altre 2 unità, fin quando la glicemia non scende sui 120. Quindi questa insulinizzazione basale è diventata molto "di moda", perchè funziona nel soggetto diabetico di tipo II che fa 2 o anche 3 farmaci orali; quindi esistono anche soggetti diabetici che fanno 4 farmaci per il diabete (Met- Formina, Sulfaminurea, DPP-4 e insulina).

Inibitori dell' α glucosidasi:

-Si usano nei soggetti diabetici che hanno un elevato incremento glicemico postprandiale indipendente o scarsamente dipendente da quello che mangiano. - L' α glicosidasi è quell'enzima che scinde i disaccaridi in monosaccaridi - Sono dei farmaci che diminuiscono l'iperglicemia postprandiale andando a inibire l'assorbimento del glucosio, dato che il disaccaride non può essere assorbito come tale.

- Non inibiscono completamente l'iperglicemia (fortunatamente) ma la rendono più bassa perché permettono un diminuito assorbimento di glucosio fino a un certo punto poi si fermano. - *Effetti collaterali:*

- Inducono Fermentazione intestinale(meteorismo, flatulenze, intestino irritabile)

L'obesità

Obiettivi didattici: epidemiologia (non è una patologia rara); definizione; patogenesi; clinica; diagnosi; terapia.

L'obesità è una pandemia, c'è stato un aumento esponenziale negli States e attualmente anche nei paesi asiatici insieme al diabete.

NB Principali fattori di rischio cardiovascolare: *trattabili* legati allo stile di vita; *non trattabili* età, sesso (le donne in età fertile sono protette), familiarità.

L'obesità è una patologia difficile da combattere, foriera di grandi complicanze e gli obesi vanno trattati con rispetto, soprattutto per i bambini che ricevono maltrattamenti dai coetanei stessi: "L'obesità influenza la qualità di vita dei bambini così negativamente quanto il cancro".

E' molto legata all'alimentazione, è dovuto a uno squilibrio tra quello che mangiamo e non consumiamo: mangiamo male (poca frutta e verdura) e non ci muoviamo! Tra i fattori che guidano le morti nel mondo ci sono anche l'obesità e la mancanza di attività fisica (intesa come movimento diversa dall'esercizio fisico che è l'attività fisica strutturata). Sicuramente c'è una familiarità ma l'impatto ambientale la slantizza. Quindi l'impatto ambientale è stato distruttivo sui nostri geni (fenotipo economy) e la grande obesità sta aumentando anche in Italia (siamo al 1° posto in Europa per l'obesità infantile). L'epidemia dell'obesità è dovuta ad un aumento di peso di 500/1500g l'anno: basta un biscotto in più al giorno per portarci all'obesità!

Cosa ci porta alla diagnosi di obesità? **BMI** (indice di massa corporea peso in kg / altezza in m²) maggiore uguale a 30. Ma il BMI ha dei limiti in quanto non discrimina tra massa magra e massa grassa, ma comunque risulta un metodo pratico e rapido. Per il rischio cardiovascolare risulta poco affidabile quindi viene utilizzata la misura della **circonferenza vita** (definita ottimo surrogato di rischio cardiovascolare): i parametri sono 92 o 102 per l'uomo 88 per la donna. In passato si utilizzava molto il **rapporto vita\fianchi** adesso poco in uso.

Perché l'obesità è correlata al rischio cardiovascolare? Perché è legata alla disfunzione dell'endotelio, all'insulino resistenza fino ad arrivare al diabete di tipo 2, porta alla pro trombosi, ipertensione e dislipidemia. Questo ovviamente vale per l'obesità viscerale: il tessuto adiposo non è tutto uguale! E' un organo endocrino perché secerne tantissime citochine infiammatorie, mediatori che danneggiano il sistema cardiovascolare. Invece è stato visto recentemente che il grasso dei fianchi, tipico dell'obesità a pera (ginoide), non fa male al cuore ma anzi pare possa essere protettivo. Quindi chi accumula grasso all'addome (obesità a mela/androide), calcolabile con la circonferenza vita, che corrisponde all'obesità viscerale è un surrogato di rischio cardiovascolare e aumenta il rischio indipendentemente dal BMI. Quando vi trovate di fronte ad un obeso di 3° grado (classificato secondo il BMI) non prendete la circonferenza vita perché dal 3° grado in poi il rischio cardiovascolare è amplificato e quindi mettereste inutilmente il paziente in imbarazzo.

[Mostra uno schema che correla l'obesità allo scompenso cardiaco] Quando un soggetto è obeso aumentano le resistenze vascolari sistemiche, aumento della PA, aumento del consumo di ossigeno che porta ad un aumento della gittata cardiaca, del volume ematico, del precarico che si associano ad una disfunzione sistolica e quindi allo scompenso cardiaco.

L'obesità oltre al rischio cardiovascolare comporta anche il rischio di apnee notturne [mostra schema]: perché diminuisce il volume polmonare per l'alterata ventilazione abbiamo possibile con ipoventilazione (c'è un forte russamento), ipossia, ipercapnia, scarsa qualità del sonno con risvegli frequenti e sonnolenza diurna. Importante è l'ipercapnia che si associa a ipertensione polmonare, scompenso cardiaco e insufficienza polmonare. La sintomatologia è ancora più evidente in un obeso con accumulo di adiposità al collo con sintomi da schiacciamento.

I "cattivi compagni" dell'obesità sono l'aumentato rischio cardiovascolare, diabete, apnee notturne e molte altre patologie come l'osteoporosi, la sindrome metabolica e cancro (sia l'obesità che la sindrome metabolica sono correlati al cancro). C'è un forte legame tra l'obesità e la sindrome metabolica e il diabete perché attraverso i suoi ormoni porta ad uno squilibrio energetico, ma cosa

più importante si crea un'alterata lipogenesi con insulino-resistenza: il trade d'union tra le malattie metaboliche e le malattie cardiovascolari è l'insulino-resistenza che purtroppo non possiamo quantizzare in modo specifico ma ci sono dei surrogati come alcune formule che ci permettono di valutarla. Quello che lega l'obesità all'insulino resistenza sono gli acidi grassi liberi: l'obesità soprattutto viscerale attraverso la lipolisi aumenta gli FFA motivo per cui a livello della beta-cellula avremo una diminuita secrezione insulinica, a livello muscolare avremo un ridotto uptake di glucosio, a livello del fegato un'umentata produzione di glucosio una minore clearance dell'insulina e un'umentata sintesi delle VLDL.

Le citochine sono distinte in infiammatorie e non infiammatorie(buone): le prime protagoniste nel meccanismo infiammatorio che aumenta molto con l'obesità viscerale sono Il-6, TNFalfa, Il-18 che crea una destabilizzazione della placca aterosclerotica che quindi si rompe; le seconde invece diminuiscono con l'obesità e sono Il-10 e l'adiponectina. La PCR prodotta a livello epatico è un marcatore molto importante perché diventa il grilletto che fa scattare tutta l'infiammazione. La cellula adiposa quindi è una cellula endocrina che secreta adipocitochine, TNFalfa, l'adiponectina, la resistina...

Se chiedo come mai l'obesità porta anche ad insulino-resistenza? Perché aumenta il TNFalfa che va a fosforilare in serina l'IRS1 (a valle del recettore insulinico) che invece dovrebbe essere fosforilato in tirosina e quindi si blocca la trasduzione (riguardare velocemente il recettore insulinico).L'adiponectina che diminuisce nell'obesità fa aumentare l'ossidazione degli FFA e quindi migliora l'insulino-sensibilità, agisce a livello epatico, a livello muscolare, è un ottimo mediatore perché spegne l'insulino-resistenza aumentandone la sensibilità e spegne l'infiammazione.

Obiettivi clinici-psicologici-sociali nella cura dell'obesità: migliorare la consapevolezza, ridurre in modo accettabile il peso corporeo, ristabilire la situazione di compenso metabolico, ridurre i fattori cardiovascolari... Importante è che l'obiettivo deve essere a tappe a breve termine per ridurre il peso corporeo, evitando di avvilitare il paziente, il primo obiettivo deve essere di 5kg perché una tale perdita di peso migliora i parametri glico-metabolici. Una riduzione ponderale del 5% del peso corporeo se mantenuta nel tempo determina importanti effetti e benefici sulla salute: riduzione del grasso addominale, miglioramento del controllo glicometabolico, riduzione della PA, del colesterolo LDL, dei trigliceridi, delle terapie concomitanti. Partire con un peso più basso prima di una terapia insulina in un obeso diabetico può essere un valore aggiunto. L'approccio è multidisciplinare nell'obesità.

La **impedenziometria** permette di quantizzare la massa grassa e massa magra e ci dà anche un'idea della distribuzione dei liquidi. La **calorimetria indiretta** valuta il metabolismo basale in un paziente steso su un letto, sveglio e si valutano le reazioni ossidative del nostro metabolismo.

L'**esercizio fisico** fa bene perché favorisce il calo ponderale preservando la massa magra, esercita un'azione positiva sull'insulino-resistenza, iperlipidemia, ipertensione arteriosa, induce benessere psichico, aumenta il colesterolo HDL. Quindi si consigliava di fare 30m di passeggiata al giorno, poi siamo scesi a 20m, adesso addirittura 10m bastano purchè si facciano consecutivi. Si definisce sedentario un soggetto che fa 3000 passi al giorno, attività moderata per mantenere il peso corporeo circa: 6000 passi al dì, attività associata a perdita di peso: 12000 passi al dì.

Terapia farmacologica

Ci sono dei preparati ancora oggi in commercio "osceni": con ormoni tiroidei, la metformina (il male minore)... Sono preparazioni galeniche non bloccate in quanto vengono usate dosi al di sotto dei limiti permessi, viste come erbe. Molti hanno utilizzato il Fucus ma una brava erboristeria deve consigliare un dosaggio nei limiti massimi, una dose maggiore è altamente lesiva per la tiroide. Per questi prodotti, come alcuni anticellulite che contengono ormoni tiroidei, oggi noi vediamo molti disturbi alla tiroide, per i quali però non si può più tornare indietro. I farmaci autorizzati sono:

orlistat che inibisce la lipasi pancreatica (fa defecare grassi "steatorrea" ma va poco bene in Italia dove l'alimentazione è povera di grassi ma ricca di carboidrati, più efficace negli Stati Uniti dove ha ridotto anche il diabete), la sibutramina (non veniva somministrata negli ipertesi non bilanciata) che attivava il metabolismo è stata eliminata dal commercio, perché si associava ad un incremento del rischio cardiovascolare, ma si può ritrovare in composti galenici. La dieta è il miglior intervento

terapeutico. Ci sono anche sostanze con attività diuretica, anoressizzante, sul metabolismo energetico: il fucus stimola il metabolismo(altera la tiroide), il caffè la termogenesi...C'è un'ottima chirurgia per l'obesità, la bariatrica è molto forte negli USA poco in Italia ma bisogna selezionare attentamente i candidati: dove ci sono dei disturbi psichiatrici non va fatta perché dopo non puoi fare il processo educativo dopo (non c'è intervento chirurgico che non metta a dieta il paziente) e quindi l'intervento è destinato al fallimento.

La Gotta

E' una patologia metabolica, sebbene non è diffusa come il diabete ancora adesso noi vediamo casi di gotta. E' stata definita in passato la malattia dei ricchi o dell'abbondanza perché è legata ad un'alimentazione iperproteica in passato esclusiva dei ceti sociali elevati. Il termine Gotta deriva dalla parola goccia e conosciuta sin dai tempi dei romani questa patologia veniva considerata associata alla presenza di gocce di veleno nel sangue dei malati che giungevano sino ai piedi scatenando la sintomatologia caratteristica. Attualmente si sa che è dovuta ad un'aumentata produzione di ac. urico. La prevalenza nella popolazione generale si colloca intorno al 2-3% con un'incidenza allo 0.3 % (ricordare che l'incidenza si riferisce ai nuovi casi che si sviluppano ogni anno, la prevalenza ai casi presenti nella popolazione). Il termine gotta comprende un insieme di alterazioni eterogenee congenite o acquisite del metabolismo purinico.

I disturbi comprendono l'elevazione dei livelli uricemici oltre il limite di solubilità dell'ac. urico, la precipitazione di cristalli di urato monosodico monoidrato in varie sedi corporee in particolare sottocutaneo, articolazioni e tubuli renali. Le manifestazioni associate sono: gotta acuta (artrite gottosa), gotta cronica, nefropatia ostruttiva acuta, nefropatia interstiziale, urolitiasi uratica.

L'ac. urico nella norma è inferiore a 7mg/dl. E' un prodotto di rifiuto dal metabolismo purinico ed escreto con le urine, ma se la quantità ematica di questo acido supera la capacità di smaltimento renale si accumula e precipita sotto forma di cristalli. Un aumento di ac. urico può derivare da un aumentato apporto alimentare tramite precursori purinici, un aumento della biosintesi delle basi puriniche, una riduzione dell'escrezione renale.

Classificazione:

- Gotta primaria: deficit di ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi (il difetto completo dell'enzima è raro);
- Gotta secondaria: da farmaci, alcolismo, dieta ricca di fruttosio.

Gli **aspetti clinici** sono associati soprattutto al metabolismo delle purine e sono associati all'iperuricemia: se non c'è iperuricemia non c'è malattia ma non il contrario (un lieve aumento non si associa a gotta ma è necessario un elevato aumento di questo). L'iperuricemia si associa a deposizione di cristalli soprattutto in particolari articolazioni e a livello renale e dà dolore, all'alluce in particolare è caratteristico anche il rossore. Le manifestazioni cliniche di gotta sono: artrite gottosa, formazione di tofi, calcoli renali, insufficienza renale. I segni clinici hanno una localizzazione così tipica che permette di fare diagnosi facilmente, invece difficile è il controllo dell'iperuricemia. Per quanto concerne la patogenesi l'attacco acuto gottoso è dato dalla precipitazione di cristalli di urato monosodico nella cavità articolare, a seguito di un evento traumatico che libera i cristalli nel liquido sinoviale dove la cartilagine ha grande affinità per gli urati, da qui il richiamo di PMN, fagocitosi e tutta l'attivazione della cascata infiammatoria che si amplifica. Dura da 10 a più giorni l'attacco gottoso acuto. Scatenano un attacco acuto anche un pasto copioso o un abuso di alcol. La classica descrizione si caratterizza per dolore all'alluce, al tallone, alla cavaglia come se acqua fredda fosse versata con brividi e febbre. *“Ti svegli nel mezzo della notte il tuo alluce sembra andare a fuoco, è caldo e gonfio e così sensibile che il solo peso delle lenzuola diventa quasi insopportabile...”* Anche nella neuropatia diabetica il lenzuolo può risultare fastidioso ma in questo caso non avremo il classico gonfiore e rossore tipico della gotta. La VES impenna e si riscontra una leucocitosi. Vengono colpite tipicamente le articolazioni metatarso falangee (1a), il piede e la cavaglia. La patologia tende a cronicizzare si parla quindi di gotta cronica: la deposizione dei cristalli si associa a degenerazione condrale con formazione di tofi che

iniziano a rendere la malattia più invalidante con problematiche di deambulazione anche (si depositano gli urati a livello soprattutto dell'elice, mani e piedi). Si può avere una gotta viscerale con interessamento renale: nefropatia gottosa, nefrolitiasi con acido urico che forma calcoli, processo favorito anche dal pH renale che tende all'acidità.

Fattori di rischio:

- Familiarità: 1 su 4 ha una storia familiare di gotta;
- Età e sesso: si manifesta più spesso negli uomini rispetto alle donne, che tendono ad avere livelli uremici più bassi fino alla menopausa. Gli uomini hanno più possibilità di sviluppare la malattia precocemente tra i 30\50 anni, le donne dopo la menopausa.
- Stile di vita: eccesso di alcol (2 bevande alcoliche al giorno per l'uomo, 1 per le donne), obesità;
- Iperensione, diabete, iperlipidemia;
- Farmaci: alcuni aumentano il rischio ma sempre in presenza di un substrato genetico.

Diagnosi:

- Test delle urine: quantità di acido urico escreto;
- Analisi del sangue: valutare uricemia;
- Esami di laboratorio: VES, Leucocitosi;
- RX (si effettua in un secondo momento se c'è iperuricemia): aree di ipertrasparenza ossea con aspetto a geode per accumulo sub condrale di urato monosodico e deposizioni tofacee nelle mani.

Terapia:

- Attacco acuto: di solito si dà l'indometacina, colchicina, corticosteroidi, ac. ascorbico o la dietoterapia (dieta priva di purine: proteine limitate 0.8\0.9 g\Kg, grassi ridotti, glucosio saccarosio e galattosio non influenzano l'iperuricemia diversamente dal fruttosio xilitolo sorbitolo, abolire alcoli caffè the cioccolato, e bere molto per il problema renale);
- Attacco cronico: Probenicid o Allopurinolo (non sono importanti i dosaggi).

Disfunzione erettile

E' importante conoscere le disfunzioni sessuali perché nel 1972 e poi nel '74 LOMS ha dichiarato che *"la salute sessuale è parte integrante della salute dell'individuo"*.

Le sessuopatie maschili sono: disfunzione erettile, patologie dell'eiaculazione (per l'eiaculazione precoce, patologia molto diffusa, c'è un farmaco), desiderio sessuale ipoattivo...

Le sessuopatie femminili sono: desiderio sessuale ipoattivo, infezioni vaginali, anorgasmia, ipolubrificazione...

La disfunzione erettile è la persistente o ricorrente incapacità di ottenere o mantenere un'erezione peniena adeguata per il completamento dell'attività sessuale. Il 43 % delle donne negli USA soffre di disfunzione sessuale ma l'attenzione è stata da sempre riversata sulla disfunzione erettile maschile che invece caratterizza solo il 5% della popolazione maschile. Questo quadro è simile anche a livello mondiale e l'attenzione alle problematiche maschili è prevalentemente dovuta alla presenza del farmaco specifico che ha slantizzato la patologia, per le donne non c'è.

Solo il 15% della popolazione sa di essere affetto da disfunzione erettile, la restante parte non lo sa perché magari non lo dice e non slantizza il suo problema. Le previsioni per il futuro sono drammatiche si prevede infatti un sempre maggiore numero di pazienti affetti. La prevalenza in Italia è in funzione dell'età.

Nel 1980 si credeva che il problema dell'erezione fosse imputabile solo a meccanismi psicologici, nel '90 si pensava invece fosse una problematica esclusivamente periferica con la scoperta dell'NO come mediatore locale, dal '97 invece sappiamo che la disfunzione erettile è un problema

psiconeuroendocrino, quindi dipende dall'NO ma anche da stimoli psicogeni. L'erezione è un evento vascolare e il pene è un organo vascolare, affinché si verifichi l'erezione è necessaria l'integrità dell'endotelio. La disfunzione erettile è legata a disfunzione endoteliale e quindi associata a patologie cardiovascolari. **La disfunzione erettile è marcatore e sentinella di allarme cardiovascolare.** È un marcatore molto precoce. La prevalenza della patologia è più alta nel diabetico. Campanelli d'allarme in un diabetico sono: calo del desiderio, deficit erettile, androgenizzazione ridotta. È anche associata alla sindrome metabolica e all'ipogonadismo. Chi sono i soggetti più a rischio tra i diabetici: soprattutto nel tipo 2, quando la patologia è diagnosticata da molti anni, quando il controllo glicometabolico è maggiore, quando sono obesi. Sono a rischio anche i pazienti con sindrome metabolica (è un insieme di fattori di rischio cardiovascolare) e quindi lo stile di vita (sigarette, sedentarietà, alto glucosio, obesità, stress psicologici) può incrementare lo stress ossidativo causando danno endoteliale, se c'è un controllo glicometabolico alterato si formano radicali quali il perossinitrito (superossido + ossido nitrico) riducono i livelli di NO che non è più disponibile con conseguenze sull'erezione. Il fumo di sigaretta si associa a disfunzione erettile. È possibile sottoporre al paziente generico questionari specifici che ci permettono di valutare la funzione erettile e quindi le complicanze associate: prima erano basati su 15 domande che si riferiscono all'ultimo mese, oggi ridotto a sole 5 (IEF: 4 sulla funzione erettile 1 sulla soddisfazione sessuale). Ci sono state e ci sono campagne di sensibilizzazione volte anche a consigliare al paziente tutti quei cibi che prevengono la patologia che caratterizzano la nostra dieta mediterranea e che si associano inevitabilmente anche a protezione cardiovascolare. Un'alimentazione inadeguata (McDonald) si associa all'iperlipidemia iperglicemia con innesco di un pathway infiammatorio con disfunzione dell'endotelio e quindi disfunzione erettile: la salute sessuale si decide a tavola!

Sono utilizzati farmaci : iniettati direttamente sul pene o per via orale come il viagra, vardenafil inibitori delle fosfodiesterasi e agiscono a livello periferico, in caso di ipogonadismo è utile il testosterone. Utile a scopo diagnostico è l'ecocolordoppler penieno: si inietta il farmaco e se avviene l'erezione si va a controllare l'asse vascolare. Si può effettuare l'esame obiettivo sulle gonadi, test dei livelli di testosterone (nella norma >350 ng\dl) e della prolattina.

Lezione 7

Professor Bellastella

28/11/13

OBESITA'

Sicuramente vi è capitato di sentir dire: "quella persona è obesa, ha sicuramente una disfunzione ormonale, un problema genetico" e non sentite mai dire "quello è obeso perché mangia, perché ha uno scorretto stile di vita", in realtà in tutti questi modi di dire c'è qualcosa di vero e niente di vero. Se vogliamo attenerci alla classificazione (il prof dice che le classificazioni sono importanti perché ci consentono la diagnosi differenziale, di esclusione) di obesità, abbiamo una obesità primaria e una secondaria. L'obesità primaria è dovuta ad un aumentato introito alimentare (e introito di cibi non corretti), ad un disordine del comportamento alimentare, ad un ridotto consumo energetico per ridotta attività fisica, fattori genetici, disturbi dell'ansia e dell'umore e cioè disturbi di tipo psicologico e sicuramente uno stile di vita sedentario, infatti oggi si parla di genotipo economo, in passato non era assolutamente così.

L'obesità secondaria è data da malattie genetiche, malattie endocrine, malattie neurologiche (*).

Un soggetto obeso lo classifichiamo in base al BMI, dato dal rapporto tra peso e altezza in metri al quadrato. Parliamo di obesità con un BMI superiore a 30 e in particolare fino a 34.9 è di I classe, da 35 a 39.9 è di II classe (severa) e da 40 in poi è di III classe (patologica) quella a cui si legano complicanze gravi, superiore a 50 parliamo di superobesità e superiore a 70 si parla di super super obesità. Oggi l'obesità viene considerata una pandemia, cioè una problematica di estensione immane, soprattutto tra i giovanissimi. Molti fattori intervengono nella regolazione del tessuto adiposo, in particolare consideriamo il centro dell'appetito che si trova a livello ipotalamico dove abbiamo un'area inibitoria dove agiscono peptidi come la POMC e il peptide (*) poi un'area stimolatoria dove agiscono il neuropeptide y e il neuro peptide (*).

Il tessuto adiposo oggi è considerato un organo endocrino a causa della produzione di ormoni e citochine. Un ruolo fondamentale è sicuramente quello della leptina, prima si pensava che la carenza della leptina fosse responsabile dell'obesità, si è visto in realtà che la leptina è alta con aumento dei depositi di grasso e invece è bassa nel digiuno, quindi la leptina non è direttamente causa della obesità, è stata associata al rischio cardiovascolare perché aumenta problematiche della coagulazione, un aumento della leptina è direttamente proporzionale al PAI -1 cioè l'inibitore del plasminogeno.

L'obesità, le malattie metaboliche e il diabete sono dei fattori di rischio cardiovascolari, la maggior parte dei soggetti che vengono ospedalizzati per patologia coronarica, una stragrande maggioranza ha già diabete o prediabete, e di questi alcuni hanno già avuto una diagnosi mentre altri scoprono proprio in questa occasione di avere il diabete.

Epidemiologia: negli USA almeno un 60 % della popolazione dopo i 60 anni si trova in sovrappeso oppure è obesa.

Principali fattori di rischio coronarico: non trattabili (età, sesso, familiarità) trattabili (fumo, attività fisica e ipertensione e diabete che possono essere corretti).

In Europa un aumento del BMI si trovava al quarto posto tra le cause di morte.

Il grasso viscerale, cioè il grasso che si deposita nell'addome, si può quantificare e il sistema più semplice è quello di utilizzare un metro a livello della ombelicale trasversa e si considera aumentato un girovita superiore a 88 nella donna e superiore a 102 nell'uomo, anche se sono stati proposti livelli più bassi dall'OMS.

Il grasso viscerale è tipico dell'uomo, mentre la donna tende ad avere grasso depositato sui fianchi (obesità ginoide), il grasso viscerale è associato al rischio cardiovascolare.

Il soggetto obeso ha ipertensione, dislipidemia con aumento del colesterolo totale, dei trigliceridi, dell'LDL e riduzione dell'HDL, l'obesità predispone ad insulino-resistenza, aumentato rischio trombotico, aumenta il fibrinogeno e aumenta l'inibitore del plasminogeno di tipo 1 e tutto ciò si può sintetizzare con la disfunzione endoteliale, che è alla base dell'aterosclerosi e del rischio cardiovascolare e il primo sintomo della disfunzione endoteliale può essere la disfunzione erettile perché è dovuta ad una riduzione dell'afflusso di sangue al pene, quindi se c'è aterosclerosi delle arterie peniene il sangue arriverà di meno. Oggi c'è una ipotesi e cioè che quello che avviene nelle

arterie peniene avviene dopo due anni nelle arterie coronarie, per motivi di calibro, e quindi ciò che si manifesta come disfunzione erettile poi si manifesta come infarto.

Le problematiche dal punto di vista cardiovascolare più importanti sono: ipertensione, aumento delle resistenze vascolari, aumento di consumo di ossigeno e questo richiede aumento del volume ematico, aumentata gittata cardiaca ma tutto ciò può portare a scompenso cardiaco.

Una delle complicanze più importanti è quella che riguarda le problematiche respiratorie, in particolare l'insufficienza polmonare, il soggetto obeso, soprattutto in posizione supina, comincia ad avere una importante compressione sui polmoni che non riescono ad espandersi, nei casi più gravi abbiamo anche compressione della trachea e del laringe e questo comporta che durante la notte il soggetto russa. Disturbi si possono verificare anche nelle ore diurne, il soggetto comincia a respirare male, va in deficit di ossigeno, aumenta l'anidride carbonica e aumenta l'ipercapnia. Questi disturbi si manifestano con la tendenza ad addormentarsi nelle ore diurne anche quando stanno seduti perché cominciano disturbi della ventilazione e ciò viene etichettato con la sindrome di Pickwick. Uno dei problemi più importanti che si lega all'obesità è l'insulino-resistenza. Il tessuto adiposo produce vari ormoni e citochine, in particolare androgeni, infatti la donna obesa tende ad essere irsuta, nel maschio invece nel tessuto adiposo c'è una maggiore attività aromatasica e quindi il testosterone viene convertito in estrogeni che può comportare ginecomastia vera cioè aumento del tessuto ghiandolare e poi calo della libido e disfunzione erettile.

L'insulino resistenza è dovuta alla produzione di citochine e al rilascio di acidi grassi da parte del tessuto adiposo che è un tessuto dove avviene continuamente lipolisi. Una citochina molto importante nella patogenesi della insulino resistenza è il TNF alfa che si lega alla sub unità IRS-1 del recettore insulinico alterandone il meccanismo, questo recettore viene normalmente fosforilato, ma con il legame del TNF alfa non viene fosforilato in tirosina ma in serina e questo comporta un malfunzionamento del recettore e quindi insulino resistenza. All'inizio tratteremo i pazienti obesi con diabete con farmaci insulino sensibilizzanti (metformina), poi con insulina perché la beta cellula pancreatica si esaurisce a lungo andare con quantità sempre maggiori di insulina, prima però bisognerebbe cercare di ridurre il peso corporeo del paziente e ciò che può aiutare maggiormente è l'attività fisica che aumenta la sensibilità all'insulina.

Anche nell'obesità primaria possono esserci alterazioni endocrine, ma come conseguenza, ad esempio una ridotta funzione dell'ormone della crescita, il GH, che è estremamente sensibile al glucosio, il soggetto obeso che tende ad avere livelli elevati di glicemia tende ad inibire la produzione endogena del GH. Il test da carico di glucosio è il test di inibizione per l'ormone della crescita e si fa in soggetti in cui sospettiamo acromegalia, dovuta in genere ad adenoma ipofisario GH secernente, se vogliamo essere sicuri che ci sia un adenoma, prima di fare una risonanza magnetica dell'ipofisi facciamo un test da carico di glucosio che si fa anche per la diagnosi di diabete. Se il GH si inibisce al 90 % non c'è l'adenoma, se non si inibisce al 99% il soggetto ha un adenoma ipofisario GH secernente. Quindi nel soggetto obeso con iperglicemia il GH tende ad essere piuttosto basso, la funzione tiroidea è generalmente normale anche se questi soggetti sono più esposti alle tiroiditi (ad esempio per diete fatte con prodotti di erboristeria), il cortisolo tende ad essere aumentato lievemente, aumento dell'estradiolo e alterazione dell'asse ipotalamo ipofisi ovario che nella donna comporta amenorrea che si distingue in primaria e secondaria (assenza di ciclo per almeno 3 mesi consecutivi). Il tessuto adiposo produce leptina che è implicata nella regolazione del rilascio del GnRH che è il neuroormone che regola il rilascio di gonadotropine ed è rilasciato in maniera pulsatile, cioè ogni 10-20 minuti si ha una scarica di GnRH. Ogni ormone ha un suo ritmo, i ritmi più comuni sono quelli circadiani che si svolgono nelle 24 ore, ritmi infradiani, al di sopra delle 24 ore e ritmi ultradiani al di sotto delle 24 ore quindi il ritmo pulsatile è ultradiano. Il ciclo mestruale della donna che si svolge nell'arco di 30 giorni invece ha un ritmo infradiano, nell'arco di quei 28 giorni succedono ritmicamente più eventi: parte l'FSH, aumento di estrogeni, al 14 giorno si ha il picco di LH, poi l'LH scende e aumenta il progesterone al 21 giorno poi diminuisce e riparte di nuovo l'FSH, l'evento più importante è il picco di LH che fa avvenire l'ovulazione, che può avvenire anche in ritardo quindi fino al 28 o 19 giorno la donna è fertile.

La leptina controlla il neuropeptide Y che a sua volta controlla il GnRH quindi squilibri possono causare il blocco della produzione di GnRH e quindi amenorrea ipotalamica ipogonadotropica. Nell'anoressia abbiamo carenza del tessuto adiposo quindi carenza di leptina che non va a stimolare il GnRH. Nei maschi obesi si può verificare un ipogonadismo ipogonadotropo e per accorgercene chiediamo i livelli di testosterone, che sarà basso e l'FSH e l'LH pure, nella donna invece valutiamo FSH, LH ed estradiolo. Nel maschio sono state fatte più ipotesi per l'ipogonadismo ipogonadotropo e una si basa sulla trasformazione di testosterone in estradiolo che aumentando va a inibire FSH e LH e quindi ridotta produzione di testosterone da parte del testicolo che non viene più stimolato.

Qual è la causa più comune di amenorrea primaria? Sindrome di Turner, tipo 45 X0, qui invece parliamo di una amenorrea di tipo secondario.

Tra le malattie genetiche che causano obesità abbiamo la sindrome di Prader Willi dove c'è iperplasia, bassa statura, deficit di GH, ipogonadismo, ritardo mentale, obesità, polidattilia postassiale (cioè dopo il mignolo, mentre preassiale si ha quando il dito si trova prima del pollice, interassiale se si trova tra le dita nel mezzo).

Bisogna controllare la mano perché ad esempio nella sindrome di Turner abbiamo brevità del 4 metacarpo.

L'obesità può essere anche dovuta all'assunzione di farmaci come gli antinfiammatori steroidei, antistaminici, alcuni ipoglicemizzanti come l'insulina, estrogeni e progestinici, antidepressivi. Nell'ipotiroidismo possiamo avere aumento del peso corporeo per rallentamento del metabolismo. Cosa ci fa pensare che un soggetto è ipotiroidico? Astenia, lieve aumento del peso, intolleranza al freddo, caduta di capelli.

Iodio, elemento essenziale per la tiroide, lo introduciamo con la dieta, dose giornaliera di 150 microgrammi, mentre in gravidanza e allattamento il dosaggio deve aumentare fino a 200. Questo in soggetti eutiroidei. Il sale che utilizziamo è sale iodato. Nonostante l'Italia sia un paese con molto mare, eravamo una regione a carenza iodica, con prevalenza di gozzo endemico, quindi grazie all'alimentazione la situazione è migliorata. Come monitoriamo una corretta introduzione di iodio? Con la ioduria, perché lo iodio che eliminiamo è una spia attendibile di quello che introduciamo. Lo iodio non deve però essere in eccesso, ci sono farmaci salvavita come l'amiodarone che contengono grandissime quantità di iodio e può portare a problematiche tiroidee. Se il soggetto ha già un nodulo l'eccesso di iodio può far aumentare la funzione del nodulo e provocare ipertiroidismo. Se il soggetto senza nessuna patologia tiroidea e assume per un lungo periodo l'amiodarone può sviluppare una tiroidite distruttiva, cioè con rottura dei follicoli tiroidei con aumento di ormoni in circolo e sintomatologia da tireotossicosi. Differenza tra ipertiroidismo e tireotossicosi:

l'ipertiroidismo consiste in un aumento della funzione tiroidea, la tireotossicosi invece consiste solo in un aumento degli ormoni tiroidei in circolo senza iperfunzione.

Nelle tiroiditi subacute in genere di origine virale il paziente riferisce dolore al collo che a volte si irradia all'orecchio, la VES è elevata e si ha aumento dei globuli bianchi e questa è l'unica forma di tiroidite che si tratta con antinfiammatori, la tiroidite cronica non si tratta con cortisonici, mentre la subacuta si.

Un'altra categoria di soggetti che può avere obesità secondaria è quella in cui abbiamo il Cushing. Osserviamo la facies che è a luna piena, colorito rossiccio, irsutismo di grado medio, fragilità dei capelli, le strie rubre disposte a candelabro sull'addome, assottigliamento degli arti per atrofia muscolare e il gibbo di bufalo.

Nell'obesità di parla di sindrome dello yoyo a causa delle diete, poiché perde peso in pochissimo tempo e poi riprende più peso di quello che ha perso per più cicli, quindi notiamo smagliamenti che sono diverse da quelle del Cushing, più corte.

Nel sospetto di ipercortisolismo dosiamo il cortisolo urinario e poi il test di inibizione del desametasone. L'esame più semplice consiste in due prelievi, uno al mattino e uno la sera, che ci consente di stabilire se c'è il ritmo del cortisolo, tra il prelievo del mattino e della sera deve esserci una differenza almeno del 50%, il valore della sera deve ridursi di almeno il 50% rispetto a quello

mattutino, se non è così possiamo pensare che c'è un ipercortisolismo e facciamo poi il test di inibizione, cioè desametasone a basse dosi a mezzanotte, si utilizzano in genere 4 compresse da 0.5 e alle otto del mattino si fa il prelievo e in quell'occasione il cortisolo deve essere basso, se non si inibisce e il cortisolo è alto probabilmente siamo di fronte ad una sindrome di Cushing che può essere dovuta ad un adenoma surrenalico o ipofisario ACTH secernente, quindi valutiamo l'ACTH e consideriamo come cut-off 10, se è superiore a 10 siamo di fronte ad una condizione ipofisaria, se inferiore a 10 ad una condizione surrenalica.

Sindrome metabolica o sindrome X è un insieme di fattori di rischio cardiovascolare, quindi ci permettono di parlare di sindrome metabolica ipertensione, aumento di trigliceridi, aumento del giro vita, iperglicemia, diabete. La presenza di almeno tre di questi fattori ci consente di fare diagnosi di sindrome metabolica. Valori di riferimento:

glicemia > 100

trigliceridi > 150

HDL < 40 per la donna e HDL < 40 per l'uomo

PA > 130/85 mmHg

La classificazione ATP tipo III ha stabilito questi criteri.

Un soggetto con sindrome metabolica è a rischio cardiovascolare, quindi interveniamo sullo stile di vita introducendo una dieta ipocalorica, preservare i carboidrati anche nel diabetico, preferire pasta e pane, cioè i carboidrati complessi, evitare le carni rosse che sono quelle più processate e che contengono grassi saturi, preferire carni bianche e pesce che contiene gli omega tre che hanno conseguenze positive sul profilo lipidico del soggetto, evitare però troppo le carni bianche che sono ricche di estrogeni soprattutto per i maschi che possono presentare calo della libido e ginecomastia, preferire il pesce azzurro (alici, sogliola, merluzzo).

Il problema principale del soggetto con sindrome metabolica è che è un soggetto predisposto all'insulino resistenza poiché si tratta di un soggetto con uno stato infiammatorio cronico con aumento delle citochine di cui parlavamo prima. L'adiponectina nel soggetto obeso tende a diminuire e questa diminuzione è inversamente proporzionale all'insulino resistenza. L'aumento delle altre citochine come il TNF è direttamente proporzionale all'insulino resistenza.

Nelle modifiche sullo stile di vita oltre a migliorare la dieta dobbiamo incrementare l'attività fisica, camminare in salita (fa bruciare più calorie), ballare, giocare a tennis.

Sedentario: compie meno di 3000 passi al giorno

Mantenimento del peso: circa 6000 passi al giorno

Perdita di peso: più di 12000 passi al giorno

Terapia dell'obesità: unico farmaco disponibile è l'Orlistat che riduce l'assorbimento intestinale dei grassi, ma non è privo di effetti collaterali che possono essere steatorrea, crampi addominali, flatulenza e nausea.

E' stata utilizzata anche la Sibutramina ma poi è stata sospesa dal commercio.