

DIABETE

Nds: molti argomenti trattati dalla prof sono stati esaminati poco approfonditamente. Per evitare di allungare molto la sbobina con l'aggiunta di numerosi frammenti provenienti da sbobine degli anni passati, si rimanda per approfondimenti o alle slide della prof, altrimenti alle sbobine:

- *terzo anno primo semestre **le sbobine 4 e 5 di semeiotica** nella cartella di **Barbara** e **la sbobina 5 di patologia clinica**;*
- *terzo anno ma al secondo semestre **la sbobina 13 di farmacologia**,*
- *per ulteriore completezza ci sarebbe anche **la sbobina 5 di MAU** (riguarda principalmente le complicanze renali, che dalla prof.ssa Gambineri non sono state trattate molto approfonditamente).*

Slide

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata da iperglicemia, dovuta ad un difetto assoluto o relativo della secrezione e o dell'azione insulinica e caratterizzata dalla suscettibilità a sviluppare complicanze micro e macro vascolari, metaboliche, neurologiche, ossee ecc. La morbilità e la mortalità generale dovuta al diabete è aumentata.

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata da iperglicemia, dovuta o a difetti di secrezione insulinica, o ad alterazione nella sua azione. Caratteristica del diabete è la conseguente esposizione del paziente ad una serie di complicanze nel breve e nel lungo termine. Queste ultime sono legate ad alterazioni micro e macrovascolari (*tutte le complicanze di cui voi avete tante volte già sentito parlare*).

È noto come la mortalità del paziente diabetico sia maggiore rispetto a quella della popolazione generale. Ad oggi la causa principale di mortalità in questi pazienti rimane la malattia cardiovascolare in senso lato. Non a tutti è noto che studi hanno dimostrato che la morbilità e la mortalità del paziente diabetico sono solo in parte legate al controllo glicemico; quindi, se fino a poco tempo fa per valutare il successo terapeutico in termini di abbassamento della mortalità ci si basava esclusivamente sul controllo dell'emoglobina glicata (HbA1c), che, come è noto, è indice dei livelli glicemici medi del paziente nei due mesi precedenti alla rilevazione, oggi si sa che anche riuscendo a mantenere i livelli di HbA1c al di sotto di un certo livello, comunque i pazienti sono esposti ad un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale. Questo si deve alla presenza di processi flogistici di basso grado, a prescindere dal corretto outcome terapeutico nel controllo glicemico. Perciò, è raccomandabile tentare, nel paziente diabetico, di mantenere i livelli di HbA1c i più bassi possibili, fino a raggiungere valori paragonabili a quelli della popolazione sana, ricordandosi che il rischio di eventi cardiovascolari risulta, anche per valori di HbA1c in range, comunque, più alto rispetto alla normalità.

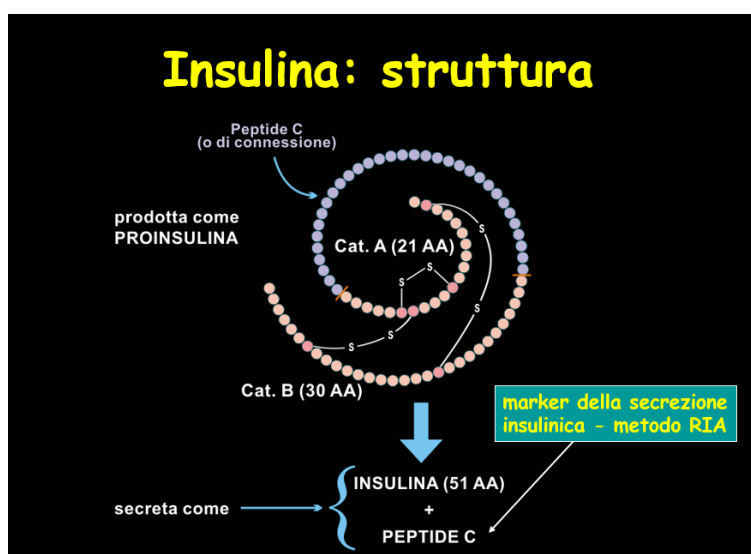
È necessario, per abbassare ulteriormente il rischio cardiovascolare, ridurre al minimo anche gli altri fattori che incidono sull'insorgenza di tali patologie:

- Fumo;
- Dislipidemia;
- Ipertensione;
- Obesità;
- Sedentarietà.

In generale gli interventi possibili, una volta assicuratisi che il controllo della glicemia sia buono, coinvolgono lo stile di vita del paziente. Ai più sono noti gli ormoni implicati nel controllo della glicemia, e come essa stessa sia fondamentale nella regolazione della secrezione di tali ormoni.

Insulina e peptide C

L'insulina è sintetizzata sotto forma di proinsulina, la quale contiene le **due catene peptidiche**, che costituiscono l'insulina vera e propria, **legate da** un terzo peptide di connessione: il **peptide C**. L'insulina e il peptide C vengono cosecreti, aspetto rilevante poiché mentre l'insulina è un ormone dall'emivita brevissima, il peptide C



presenta un'emivita molto più lunga. Si tratta di una molecola inattiva dal punto di vista metabolico, ma grazie ad un metabolismo epatico meno rapido di quello insulinico, può essere sfruttato per rilevare i livelli di secrezione pancreatica di insulina. Dunque, per valutare la secrezione pancreatica o la riserva delle cellule β pancreatiche si dosa a livello laboratoristico non l'insulina, bensì il peptide C. Il dosaggio del peptide C permette di valutare la secrezione endogena del paziente anche durante la terapia insulinica. Infatti, se a seguito di somministrazione esogena di insulina si valutasse l'insulinemia, verrebbero rilevati valori di insulina pressoché pari a quelli somministrati. Col dosaggio del peptide C, che, come la glicemia, viene valutato a digiuno, invece, è possibile avere informazioni sulla funzionalità pancreatica del soggetto in esame.

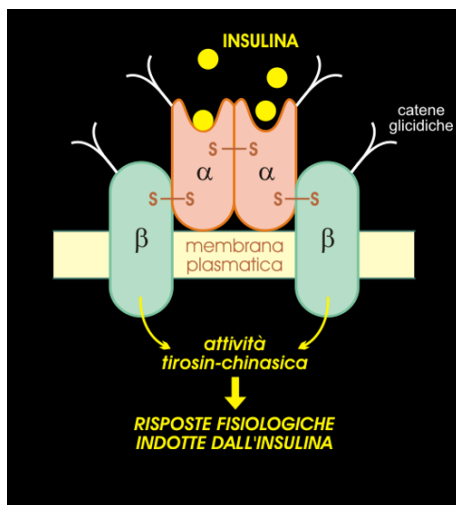
Slide

Il recettore dell'insulina è una **glicoproteina transmembrana tetrameric** composta da:

- **2 subunità α** extracellulari, cui si lega l'insulina;
- **2 subunità β** transmembrana e citoplasmatiche, che posseggono attività tirosin-chinasica nella loro porzione intracitoplasmatica.

chatGPT:

Il legame dell'insulina alle subunità α induce un **riarrangiamento conformazionale** che attiva l'attività tirosin-chinasica delle subunità β , avviando così la cascata di trasduzione intracellulare.



Questo è il recettore dell'insulina. Una proteina che, pur non avendo particolari implicazioni cliniche di per sé, può essere interessata da mutazioni che causano difetti recettoriali. Questi possono coinvolgere la porzione extracellulare, intracellulare o transmembrana della proteina, oppure alterare la cascata di trasduzione del segnale, dando origine a forme di diabete caratterizzate da resistenza insulinica di origine genetica.

Slide

Azioni dell'insulina: metabolismo glucidico

- L'insulina promuove l'utilizzazione del glucosio:
 - ✓ per aumentato ingresso del glucosio nel fegato, in cui stimola la **glicogenosintesi** e inibisce la **glicogenolisi**
 - ✓ per aumentata captazione del glucosio da parte dei muscoli che lo impiegano a fini energetici; l'insulina stimola infatti la **glicolisi** e il **ciclo di Krebs**
 - ✓ per aumentata captazione/utilizzazione del glucosio da parte del **tessuto adiposo**
 - ✓ **attivazione della via dei pentosi** (che produce, fra l'altro, il **NADPH** necessario per alcune biosintesi come quella degli **acidi grassi**)
- L'insulina inibisce la **gluconeogenesi** (sintesi *ex novo* di glucosio)

Tutte queste attività determinano l'effetto ipoglicemizzante

Le funzioni dell'insulina sono legate principalmente al controllo della glicemia, con ruolo ipoglicemizzante mediato da meccanismi esplicitati nella diapositiva. Da non dimenticare sono anche gli effetti dell'insulina sul metabolismo intermedio:

- Promozione della lipogenesi e inibizione della lipolisi a livello del tessuto adiposo;
- Stimolazione della sintesi proteica e riduzione del catabolismo proteico.

Questi effetti hanno ruolo importante nella manifestazione clinica del diabete di tipo 1, o di forme comunque legate ad un difetto insulinico, in quanto la perdita di questi meccanismi determina il tipico dimagrimento che si osserva normalmente all'esordio delle forme appena menzionate. L'altro aspetto clinico su cui incide è l'aumento ponderale conseguente alla decisione di far iniziare ad un paziente la terapia insulinica.

Ciò viene normalmente percepito positivamente dal paziente con diabete di tipo 1 (che esordisce spesso con dimagrimento), o dai suoi genitori, essendo questa una patologia che più frequentemente si manifesta in età giovanile.

Nel paziente con diabete di tipo 2, che è tipicamente associato all'obesità, invece, questo effetto assume ovviamente connotazioni peggiori, ed è dunque necessario avvertire il paziente di tale probabile conseguenza della terapia. Un'altra raccomandazione da fare al paziente che inizia la terapia insulinica è quella di cambiare le zone di somministrazione dell'insulina almeno una volta a settimana in modo da evitare la formazione di aree di lipomatosi nei punti di iniezione. La formazione di lipomi può tra l'altro alterare l'assorbimento dell'insulina stessa per la formazione di una sorta di zona di deposito di farmaco, che ne impedisce il rilascio costante e che talvolta può trattenerlo e rilasciarlo in maniera svincolata dalla somministrazione, portando a risvolti problematici per il trattamento.

Da ricordare riguardo all'insorgenza del diabete di tipo 2 invece è la presenza di una fase di **insulino-resistenza** che può essere:

- Acquisita;
- Congenita;
- Multifattoriale.

Spesso è presente una **predisposizione genetica** per l'insulino-resistenza; non si tratta di mutazioni a carico di un singolo gene, ma più caratteristiche genotipiche concorrono all'insorgenza di tali forme. Da questo si è visto che la familiarità nel diabete incide di più nel diabete di tipo 2 piuttosto che in quello di tipo 1. Il meccanismo di insulino-resistenza implicato nel diabete di tipo 2 coinvolge i GLUT4: trasportatori di membrana che permettono l'entrata del glucosio dall'ambiente extracellulare a quello intracellulare, di fatto aumentando la porosità della membrana cellulare. Questi canali sono sintetizzati dai microsomi (*nds: penso che la prof voglia dire che vengono sintetizzati e inseriti in microsomi, ma nella registrazione questo è il modo in cui l'ha spiegato*) e, in base alla necessità, ovvero nella maggior parte dei casi sotto lo stimolo insulinico, vengono traslocati sulla superficie

cellulare. Spesso l'alterazione dei meccanismi di traslocazione di tali molecole è sottesa da difetti genetici che inficino sulla sintesi, sulla trasduzione, o più in generale sulla funzionalità dei GLUT4; ovviamente poi a livello clinico l'unica caratteristica visibile è l'insulino-resistenza, risultato di uno qualsiasi dei difetti che colpiscono questi trasportatori.

Da ricordare a livello pratico è che l'insulina viene secreta sia in maniera costante nell'arco di una giornata, definendo quella che viene nominata “**secrezione basale insulinica**” e che si attesta intorno ai 25 ng/min/kg, sia a seguito di ogni pasto, in maniera acuta.

Slide

Insulino-resistenza

La resistenza dei tessuti all'azione dell'insulina può essere causata da un difetto:

- ✓ pre-recettoriale
- ✓ recettoriale
- ✓ post-recettoriale

Solitamente sono le alterazioni **post-recettoriali** quelle più comunemente osservate nel **Diabete di tipo 2** e nella **Sindrome Metabolica**.

Slide

- Ai normali valori di glicemia a digiuno, di **80-90 mg/dl**, la secrezione dell'insulina è **minima (livello basale)**, dell'ordine di **25 ng/min/kg di peso corporeo**.

Se, però, la concentrazione del glucosio ematico sale bruscamente a un livello 2–3 volte superiore a quello normale e si mantiene su questi valori, la secrezione aumenta in due fasi distinte:

- Un primo aumento, fino a 10 volte, **si ha entro 3–5 minuti** dal brusco aumento della glicemia ed è dovuto a **insulina preformata** che viene immediatamente immessa in circolo dalle cellule beta. Questo forte aumento iniziale della secrezione ormonale non è durevole e si dimezza nei successivi 5–10 minuti.
- **Dopo circa 15 minuti** la secrezione si innalza una seconda volta, **raggiungendo in 2–3 ore un nuovo plateau**.
Questo aumento è dovuto sia alla liberazione di altra insulina preformata sia all'attivazione del sistema enzimatico che sintetizza l'insulina e ne provoca la liberazione dalle cellule pancreatiche.

- **La risposta bifasica si può chiaramente vedere durante esperimenti di clamp iperglicemico**

- Da questi esperimenti si può notare anche **la linearità della risposta delle cellule beta**: il picco di concentrazione di insulina nella prima fase e il tasso di incremento della seconda fase sono entrambi **proporzionali all'incremento della concentrazione del glucosio plasmatico**.

Curva della secrezione insulinica

La secrezione insulinica postprandiale è descritta da una curva ad andamento bifasico presentante **due picchi**:

- il primo all'incirca 3-5 minuti **dopo l'ingestione del pasto**, dovuto alla secrezione di insulina già sintetizzata e immagazzinata all'interno delle cellule β ;
- il secondo, più tardivo, **comincia a circa 15 minuti dal pasto e si prolunga fino alle due ore successive** ad esso (*è la fase che viene valutata attraverso il test da carico orale di glucosio (OGTT)*).

La latenza che contraddistingue la seconda fase di secrezione è dovuta al fatto che viene rilasciata sia dell'insulina **preformata** e immagazzinata nella cellula, ma soprattutto insulina **neoformata**, che richiede più tempo per essere secreta in quanto viene sintetizzata sul momento dalla cellula β . La sintesi di insulina neoformata permette però di avere una secrezione più cospicua dell'ormone e un miglior controllo glicemico. Questa seconda fase è sotto il controllo delle **incretine GIP e GLP-1**.

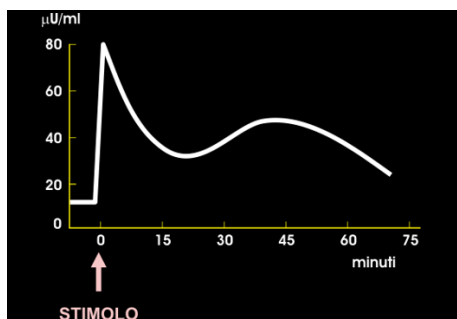
Quindi in pazienti che presentano difetti di secrezione delle incretine si manifesterà anche un'alterazione a livello del maggior contributo alla secrezione insulinica, che di conseguenza porterà ad un deficitario controllo del rialzo glicemico postprandiale.

Si osservi nella diapositiva la curva di secrezione dell'insulina e l'effetto dovuto all'azione incretinica.

Slide

Insulina: secrezione

- La secrezione dell'insulina evocata dal pasto è **tipicamente bifasica** (un picco secretorio iniziale, costituito da **insulina preformata**, seguito dalla secrezione di **insulina sintetizzata de novo**, che inizia **10 min dopo l'inizio del pasto e dura circa 60 min**).



Le incretine: GLP-1 e GIP

- Gli ormoni primariamente responsabili dell'effetto incretinico sono:
 - **Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)**
 - **Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)**
- Gli ormoni incretinici:
 - Sono **rilasciati dalle cellule endocrine dell'intestino tenue** in risposta all'introduzione di nutrienti (glucidi)
 - **Aumentano la secrezione insulinica** in risposta al pasto, interagendo con specifici **recettori a livello pancreatico**
 - Sono **rapidamente (~2–7 minuti) degradati** ad opera dell'enzima **dipeptidil-peptidasi IV (DPP IV)**

Incretine e terapie differenti da quella insulinica

Le incretine sono ormoni con un'emivita molto breve per varie ragioni, tra cui la presenza di un enzima di degradazione: la **dipeptidilpeptidasi IV (DPP-4)**. Conoscendo questo enzima si sono sviluppati due farmaci antidiabetici che agiscono sulla seconda fase secretoria:

- **analoghi del GLP-1;**
- **inibitori della DPP-4.** Questi in particolare determinano un rallentamento nella degradazione del GLP-1 e del GIP endogeni. Sono farmaci sicuramente meno potenti dei primi, inoltre necessitano che la secrezione delle incretine nel paziente sia pressoché preservata.

Valutare il mantenimento della secrezione incretinica è però complicato in quanto queste molecole presentano un'emivita estremamente breve; la valutazione che viene effettuata a seguito della somministrazione di questa terapia è di tipo ex adjuvantibus. Dunque, nel momento in cui si decide di trattare un paziente con gli inibitori di DPP4 ci si può basare esclusivamente sul beneficio clinico. Se il paziente, ad esempio, presenta un'alterata secrezione incretinica perché in una forma avanzata della patologia, non si osserverà nessuna efficacia apportata dalla terapia.

Questi medicinali presentano però un vantaggio rispetto agli analoghi di GLP-1, ovvero la forma di somministrazione orale. Gli analoghi di GLP-1 vengono somministrati esclusivamente per via iniettiva, aspetto che porta il paziente diabetico ad associarli alla terapia insulinica, talvolta anche in casi in cui questo sia stato adeguatamente educato al riguardo prima di iniziare tale trattamento. Ciò può dunque inficiare la compliance terapeutica, che in un paziente come quello diabetico è invece cruciale mantenere.

Benefici secondari all'azione ipoglicemizzante

Un'altra differenza tra le due terapie riguarda i risultati degli studi di fase 4, quindi quelli seguenti la commercializzazione del medicinale, concernenti gli effetti sull'apparato cardiovascolare. Nonostante per i farmaci antidiabetici si valutino molti altri effetti, tra cui quelli di natura nefrologica, comunque la prima preoccupazione riguarda l'eventuale aumento del rischio cardiovascolare nel paziente, in quanto tale evento è il più temuto nel paziente diabetico.

Dunque, considerando sia eventi cardiovascolari maggiori e minori, si valuta in primis che non venga peggiorato il rischio. In secondo luogo, si valuta l'eventuale neutralità, ovvero che non incidano sul rischio cardiovascolare.

Come analisi di terzo livello si valuta invece la presenza di un outcome secondario benefico e protettivo sull'apparato cardiovascolare.

Ebbene, si è visto da un lato che gli **inibitori della DPP4** non hanno alcun effetto in questo contesto, mentre alcuni nuovi **analoghi di GLP-1**, tra cui una forma che a breve verrà immessa sul mercato, presentano una provata protezione cardiovascolare oltre al già garantito controllo glicemico.

L'**SGLT2-inibitore**, un altro medicinale antidiabetico, ha dimostrato, oltre all'azione di riduzione della glicemia tramite l'inibizione del riassorbimento del glucosio a livello del tubulo renale, di essere particolarmente benefico in condizioni di concomitante scompenso cardiaco, mentre gli analoghi di GLP-1 hanno un effetto prevalentemente legato alla riduzione di rischio nell'ictus e nell'infarto.

Il beneficio ottenuto con la terapia con SGLT2-inibitore in termini di prevenzione primaria e secondaria dello scompenso cardiaco è stato tale che al momento i cardiologi hanno iniziato ad utilizzare questa classe di farmaci anche in pazienti con scompenso cardiaco non diabetici ottenendo per giunta un ulteriore vantaggio: la riduzione nell'utilizzo dei diuretici.

Questa classe presenta inoltre anche un'azione preventiva in ambito nefrologico, sia con un'azione benefica nella progressione della malattia diabetica verso l'insufficienza renale, sia con un beneficio nell'insufficienza renale in assenza di diabete.

Quindi nel trattamento del pz diabetico basato sugli outcome secondari ottenuti si hanno tre classi farmacologiche tra cui scegliere (*la prof ne nomina solo due nell'elenco successivo*):

- se il paziente è ad alto rischio cardiovascolare o è già stato soggetto ad un evento cardiovascolare si propende verso un **analogo delle incretine**;
- sia in un paziente con scompenso cardiaco che in uno con insufficienza renale è logico scegliere un **inibitore dell'SGLT2**. Nel secondo caso in realtà si evince dagli studi come al di sotto di un filtrato di 60 ml/min l'effetto di regolazione della glicemia si riduca significativamente. Pur sapendo della riduzione dell'effetto ipoglicemizzante, questo farmaco viene prescritto anche in condizioni di filtrato ridotto anche solo per l'effetto protettivo sul rene.

Ecco questi, secondo me, li dovete ricordare perché sono importantissimi dal pdv clinico.

Slide

Classificazione clinica

Tipo 1 (deficit insulinico per distruzione delle β -cellule con carenza assoluta di insulina: autoimmune; idiopatico; **LADA – Latent Autoimmune Diabetes in Adults**)

Tipo 2 (insulino resistenza + deficit insulinico)

Diabete gestazionale

Diabete geneticamente determinato

- Difetti genetici della secrezione insulinica (β -cellula)

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young)

- Difetti genetici dell'azione insulinica (recettore insulina)

Diabete secondario

- Malattie del pancreas (pancreatite, traumi, infezioni, pancreasectomia, ca. pancreatico, fibrosi cistica, emocromatosi)
- Endocrinopatie (acromegalia, sd. di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, lipodistrofie)
- Farmaci o chimici (glucocorticoidi, diuretici tiazidici, α -interferone, altro...)
- Sindromi genetiche (sd. di Turner, Sd. di Klinefelter, etc...)

Diabete di tipo 1a e LADA

- Dovuto ad una **patologia autoimmune** che distrugge le isole pancreatiche e porta a **deficit di insulina**
- È comune **nei bambini e negli adolescenti**, ma può comparire anche **negli adulti (LADA)**
- **Benché la maggioranza di casi non presenti una storia familiare**, i parenti di 1° grado presentano un rischio aumentato di sviluppare T1DM.
Il **maggior rischio** è presente **nei gemelli omozigoti**
- La **suscettibilità è definita dal sistema genetico di istocompatibilità HLA di classe II**, sito nel **cromosoma 6**, in particolare dagli **HLA-D3 e HLA-D4**
(la maggior parte ha una **eterozigosi DR3-DR4**)
- Anche **fattori ambientali** agiscono da **trigger per la distruzione della beta-cellula** (dieta, infezioni virali, ecc.)

Diabete di tipo 1 e LADA

Questa è una lista con i tipi di diabete. Verranno trattati in maniera piuttosto rapida con particolare riferimento alla clinica.

Il diabete di tipo 1 esordisce con un difetto insulinico e l'esordio clinico tipicamente corrisponde a quella che viene definita fase 3 del diabete di tipo 1: il paziente si presenta all'esordio con un'iperglicemia dovuta alla distruzione delle cellule β pancreatiche pari a circa l'80%. L'eziologia può essere:

- **idiopatica;**
- **autoimmune.** Tra queste forme ve n'è una in particolare che presenta un esordio atipico. Si tratta della forma chiamata **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Questa forma, invece di esordire nell'età più tipica del diabete di tipo 1, ossia quella tra i 5 e i 10 anni, si presenta molto più avanti negli anni. Può capitare nella pratica clinica, ed è importante ricordarlo, che pazienti anche di 30/35 anni affetti da diabete etichettato come un tipo 2 ma che non presentano le tipiche caratteristiche di questi, come obesità o sovrappeso e che anzi siano piuttosto magri, siano in realtà colpiti da una forma alternativa. Non per forza deve trattarsi di LADA, ma comunque è da tenere in considerazione. Da studiare approfonditamente sono anche pazienti senza insulino-resistenza. Si ricorda come il dosaggio dell'insulina non si deve fare al mattino come prelievo singolo, ma acquista senso a seguito del carico orale di glucosio, in quanto stimolo acuto. Si esegue un prelievo sotto stimolo per valutare la risposta secretoria del pancreas. Da considerare è che in una curva da carico l'insulina parte da un valore basale tra 2 e 7 $\mu\text{UI/ml}$, presenta un picco massimo nella curva di risposta di 70 $\mu\text{UI/ml}$. Se in un paziente adulto con diabete a seguito dell'OGTT l'insulina rimane invece più bassa di questo valore, o se il C-peptide è basso, si può pensare ad un LADA. In conclusione, questa forma si sospetta nel caso in cui il paziente adulto abbia caratteristiche all'esordio di insufficiente secrezione insulinica.

Diabete di tipo 2 e diabete gestazionale

Il diabete di tipo 2 è il più frequente e presenta alla base l'insulino-resistenza. La manifestazione clinica si osserva però nel momento in cui si instaura il difetto di secrezione insulinica.

Il **diabete gestazionale** è una forma di diabete che o esordisce o che viene diagnosticata durante la gravidanza. Da ricordare è come questo si differenzi dal diabete di tipo 2 per i cutoff di glicemia utilizzati per fare diagnosi. In particolare, i valori soglia del diabete gestazionale sono più bassi rispetto a quelli della popolazione normale. È quindi importante ricordarsi come la curva da carico di una paziente gravida sia da leggere diversamente rispetto a quella di un soggetto non gravidico, in quanto presenta riferimenti di normalità differenti. È importante diagnosticare tempestivamente e trattare questa forma di diabete poiché quando non trattato si associa ad una serie di complicanze sia materne che fetali e neonatali.

MODY e diabeti secondari

Vi è poi una serie di **diabeti geneticamente determinati**, in cui le mutazioni monogeniche portano a difetti di secrezione insulinica: i **MODY** (Maturity Onset Diabetes of the Young). Ad essere alterati possono essere diversi geni, tra cui quello del recettore insulinico.

Si ha inoltre una lista di diabeti secondari a:

- patologie endocrine;
- farmaci;
- malattie del pancreas.

Ruolo dell'autoimmunità nella diagnosi

Ritornando al diabete di tipo 1, è nota la manifestazione clinica all'esordio (poliuria e conseguenti polidipsia, polifagia e dimagrimento). Solitamente per fare diagnosi di diabete di tipo 1 è sufficiente dosare la glicemia e, secondo le linee guida, in presenza di sintomi rilevare un valore superiore o pari a 200 mg/dl, sia questo a digiuno o postprandiale; anche dosare il peptide C è utile per avere una conferma della ridotta secrezione insulinica, così come è utile il dosaggio dell'autoimmunità.

Nell'identificazione di una forma autoimmune di diabete di tipo 1 sono da considerarsi indicativi per la diagnosi **autoanticorpi**:

- anti-acidoglutammicodecarbossilasi (anti-GAD);
- anti-insula pancreatica;
- anti-insulina;
- anti-tirosin fosfatasi.

Laboratorio nel diabete tipo 1 o LADA

- Glicemia (alta)
- Insulina e C-peptide (ridotti)
- Autoimmunità (può essere positiva):
 - Anticorpi anti GAD (Acido Glutammico decarbossilasi)
 - Anticorpi anti Isola pancreatica
 - Anticorpi anti insulina
 - *Anticorpi anti-tirosin fosfatasi (IA2A)*

I primi tre AC si dosano routinariamente in laboratorio, mentre il quarto non rientra nelle indagini di routine e dunque non è utilizzato per lo screening di massa.

Questi anticorpi erano, fino a qualche tempo fa, considerati molto importanti in quanto completano la diagnosi di diabete e possono dare informazioni ulteriori riguardo alla presenza di predisposizione per altre patologie autoimmuni.

Logicamente a livello clinico non apportano considerevoli differenze. Il paziente affetto da diabete di tipo 1, sia esso positivo o negativo a tali anticorpi, necessita di terapia insulinica. Per di più, considerando che l'esordio di questa forma di diabete è caratterizzato da iperglicemia sottesa dalla massiva distruzione delle cellule β , spesso questi anticorpi si sono già negativizzati e la finestra diagnostica di autoimmunità si è già persa. Per concludere, anche forme di diabete di tipo 1 in cui non vi è conferma laboratoristica di una patogenesi autoimmunitaria, questa può essere comunque responsabile della patologia.

Slide Il DMT1 può attendere! Una nuova speranza per la prevenzione: TEPLIZUMAB

Che cos'è il CD3 e come agisce teplizumab?

Il CD3 (cluster di differenziazione 3) è un complesso proteico formato da quattro catene transmembrana ed esposto selettivamente sulla membrana dei linfociti T maturi. Il CD3 ha un ruolo di **corecettore**, associandosi al recettore di membrana TCR (*T-cell receptor*), insieme al quale determina l'attivazione della risposta immunitaria da parte dei linfociti T (**CD8⁺ citotossici** e **CD4⁺ T-helper**).

Per questi motivi, il CD3 è stato studiato quale bersaglio per le nuove terapie biologiche che mirano a **deprimere la risposta immunitaria**, come nel caso della **prevenzione delle malattie autoimmuni**, oppure a regolarla vantaggiosamente, come nel caso della **lotta contro le cellule tumorali**.

Teplizumab agisce legando il CD3 e inducendo quindi uno stato di **anergia** (neutralizzazione) o **apoptosi** (morte cellulare) dei linfociti T CD8⁺ patologici che attaccano le cellule beta pancreatiche, produttrici di insulina. Inoltre, è stato osservato un effetto del farmaco anche sul rilascio di **citochine regolatorie** e sulla modulazione della risposta dei linfociti T CD4⁺, favorenti l'**immuno-tolleranza**.

Rispetto ad altri anticorpi monoclonali anti-CD3, l'**assenza di affinità per il recettore FcR** delle cellule effettrici consente di **ridurre la tossicità dose-limitante** del trattamento (ipotensione, dispnea, danno epatico e renale).

Teplizumab

L'importanza che assumono questi anticorpi nelle prime fasi dell'esordio è relativa alla futura possibilità di utilizzare il teplizumab, un farmaco iniettivo che a breve sarà immesso sul mercato. Questo agisce regolando il sistema immunitario ed è contraddistinto dal fatto che viene somministrato con un'unica dose. Su questa diapositiva sono descritti più dettagliatamente i meccanismi.

È un **anticorpo anti-CD3** e rallenta l'esordio del diabete in chi è già predisposto all'insorgenza di diabete di tipo 1. La sua importanza è stata confermata e supportata da studi di fase 3 (ancora non è stato commercializzato, nonostante si possa già somministrare) che hanno dimostrato come in pazienti con predisposizione autoimmunitaria, quindi almeno un autoanticorpo positivo, ed uno stato di prediabete, quindi con una glicemia alta ma non sufficientemente per la diagnosi certa di diabete, la somministrazione di teplizumab ritardi di due anni l'insorgenza di diabete. Questo limite temporale per giunta al momento è dettato dal fatto che gli studi pubblicati sono stati iniziati solo due anni fa. La speranza è che, nel momento in cui verranno iniziati gli studi di fase 4 dopo che sarà commercializzato e che si avrà un riscontro anche nella "real life", in alcuni soggetti si abbiano addirittura risultati che lo indichino come farmaco per la prevenzione della comparsa di diabete.

Da qui si intuisce come sia un farmaco di estrema importanza.

Gli effetti collaterali di teplizumab sono pochi, da una leggera leucopenia qualche settimana dopo l'iniezione (che comunque è una sola) che però negli studi disponibili si è vista non suggestiva di aumento di incidenza di infezioni nel soggetto, e rush cutaneo, tipico effetto collaterale dei farmaci. Si segna in questo modo una svolta nel panorama terapeutico del diabete di tipo 1, che ora può essere rallentato anche nella sua progressione in soggetti a rischio (la prevenzione verrà confermata o meno dagli studi che ancora devono essere iniziati), mentre fino ad oggi le opzioni di cura si limitavano esclusivamente al trattamento della forma conclamata.

Nuove formulazioni insuliniche

Questo farmaco si aggiunge alla terapia del diabete di tipo 1 già nota, ovvero la terapia insulinica. Un'altra novità per quanto riguarda le possibilità terapeutiche è rappresentata da una nuova formulazione insulinica che a breve sarà commercializzata e che permetterà un'unica somministrazione settimanale per mantenere il livello insulinico basale durante la settimana. Questo porta un vantaggio al paziente che potrà eseguire un'iniezione settimanale di insulina per mantenere il cosiddetto **basal bolus**, mentre fino ad oggi questo veniva garantito tramite la monosomministrazione giornaliera di insulina.

Domanda: non ho ben capito l'obiettivo di introdurre il teplizumab come farmaco in soggetti predisposti a sviluppare un esordio clinico riconducibile al diabete di tipo 1. Il rischio di sviluppare tale forma in una fase silente o subclinica si stabilisce in base all'aumento di glicemia?

Risposta: come in tutte le malattie di tipo autoimmune, anche nel diabete di tipo 1 se il paziente ha un familiare affetto da diabete di tipo 1 o ha già una malattia autoimmune, questo è indicato allo screening per il diabete di tipo 1 ricercato tramite il dosaggio degli autoanticorpi, da ripetersi ogni 2/3 anni. Se uno dei tre si positivizza si inizia a monitorare la glicemia strettamente e se questa inizia ad alterarsi fino a valori riconducibili ad una IGT, dunque aumentati ma non ancora compatibili con un diabete franco allora si ha indicazione ad iniziare la terapia con teplizumab. Una volta che saranno usciti i risultati degli studi di quarto livello è possibile che le indicazioni cambino.

Domanda: ma può essere indicato anche in alcuni pazienti anche senza familiarità ma con altre malattie autoimmuni?

Risposta: nessuno vieta di monitorare l'autoimmunità. Noi lo facciamo soprattutto in soggetti giovani con una o due malattie come celiachia e tiroidite (frequenti). Si monitora in questi soggetti l'autoimmunità per il diabete. Già sono disponibili alcuni studi riguardanti questo farmaco e il suo utilizzo in quadri di celiachia. È quindi possibile che questa classe di farmaci possa essere utilizzata per il trattamento di altre patologie autoimmuni, quanto meno quelle con meccanismo patogenetico simile.

Domanda: la formulazione insulinica settimanale non permette comunque di interrompere l'utilizzo di insulina somministrata dopo il pasto?

Risposta: comunque si devono dare due tipi di insulina. Quella basale permette il mantenimento costante di insulina, ed è quella che può essere sostituita da questa formulazione. Ovviamente l'efficacia terapeutica non è stata valutata completamente. Comunque, dopo i pasti il paziente dovrà somministrarsi il cosiddetto bolo insulinico con l'insulina ultrarapida.

Diabete di tipo 2

Vi ho già detto tutto quello che dovete sapere, come base di partenza, riguardo il diabete di tipo 2.

La base è una **predisposizione all'insulino-resistenza che poi solitamente viene aggravata e slatentizzata da una situazione ambientale** (da citare assolutamente la condizione di **sovrappeso** e di **obesità**).

Diabete tipo 2: Fisiopatologia

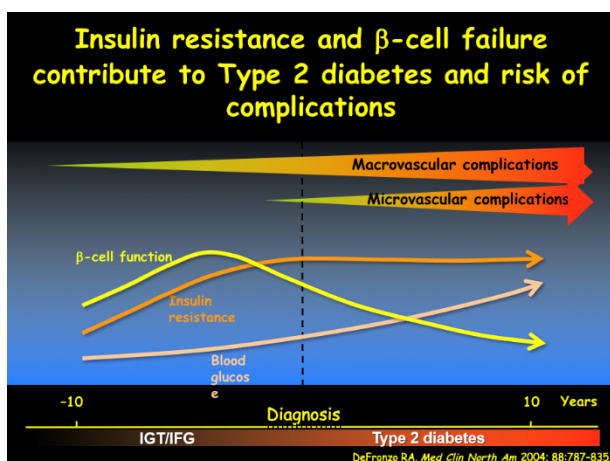
- **Alterata secrezione insulinica**
 - Deficit assoluto o relativo di insulina
- **Alterata azione insulinica (sensibilità)**
 - Insulino resistenza

Questa insulino-resistenza è l'elemento che compare precocemente, e che fino a un certo punto è compensata, per quanto riguarda il controllo glicemico, da un'ipersecrezione insulinica da parte della beta cellula pancreatica.

Questo compenso si può studiare misurando il *c-peptide* in questi soggetti (a digiuno).

Quello che troverete è che solitamente il *c-peptide* è più alto del normale oppure troverete spesso dei valori glicemici alti quando fate una curva da carico.

Noi, per esempio, quando facciamo la curva da carico di glucosio, la facciamo sicuramente con la finalità prima di guardare se c'è o meno il diabete, quindi guardiamo la glicemia.



Dosiamo sempre anche l'insulina e allo stesso tempo la glicemia, per vedere se c'è una ipersecrezione insulinica, perché in questi casi, anche se la glicemia è ancora normale, una ipersecrezione insulinica mi attesta che ho davanti un soggetto in una fase dove la glicemia è ancora controllata nel sangue perché c'è un'ipersecrezione insulinica che compensa la resistenza insulinica.

Se ad un certo punto io non agisco correggendo tutti gli altri elementi, prima di tutto l'obesità (sicuramente la genetica non la posso correggere), questo paziente sarà destinato a esitare nel diabete. Se invece io correggo ciò che posso in questa fase, ho poi la possibilità di ritardare il più possibile l'uso dell'antidiabetico, addirittura di evitarlo.

Ecco, il diabete tipo 2, a differenza del diabete tipo 1, ha un esordio clinicamente molto subdolo; quindi, non troverete praticamente mai un diabete tipo 2 che ha lo stesso esordio clinico del diabete tipo 1, anche quando ha valori di glicemia molto alti.

Spesso si può avere un po' di poliuria e calo ponderale, ma mai quella triade così tipica del diabete di tipo 1, e quell'esordio che è molto facilmente diagnosticabile.

È quindi una malattia subdola e spesso si tratta di pazienti che arrivano al medico dopo diverso tempo in iperglicemia e che vengono diagnosticati tardi; quindi, è molto più facile trovare già le complicanze macro e micro-vascolari alla diagnosi in un diabetico di tipo 2 rispetto a un diabetico di tipo 1.

Quindi il diabete di tipo 1 ha un esordio acuto, valori di glicemia molto alti, una sintomatologia severa, ma non ha mai le complicanze macro e micro vascolari all'esordio, a meno che non sia un LADA, che magari è stato diagnosticato dopo tanto tempo in una forma più tardiva.

Nel diabete invece tipo 2 voi siete tenuti a fare subito un attento screening delle complicanze alla diagnosi, perché è molto probabile che ci siano.

Gli esami che è necessario fare ad un paziente per screenare le complicanze macro e micro-vascolari sono:

- **Doppler delle carotidi**, anche perché la stenosi delle carotidi solitamente non dà sintomi (a differenza della stenosi delle arterie degli arti inferiori che dà come sintomatologia tipica il dolore)
- **Esame del *fundus oculi*** per valutare la retinopatia diabetica
- **Esami per la funzionalità renale**, quindi misurazione della creatinina
- **ECG da sforzo**, se ci sono altri fattori di rischio cardiovascolare per valutare la presenza di un'ischemia inducibile,

Diagnosi di diabete

Potete fare la diagnosi di diabete se:

- 1) Ci sono
 - **i segni e i sintomi** tipici della malattia (che trovate sempre nel diabete di tipo 1, ma trovate mai nel diabete di tipo 2, dal momento che nel tipo 2 non avete sintomatologia clinica)
 - un rilievo di **glicemia** superiore o uguale ai 200 mg/dL
- 2) **Quando devo fare diagnosi di diabete in assenza di sintomi**, devo trovare alterati due dei seguenti parametri, anche uno stesso parametro rilevato in due occasioni
 - glicemia a digiuno (il soggetto non deve aver mangiato nelle 8 ore precedenti) superiore uguale a 126 mg/dL
 - glicemia a 2 ore dalla somministrazione orale di glucosio superiore o uguale ai 200 mg/dL
 - emoglobina glicosilata superiore o uguale a 6,5%

Quindi non potete fare diagnosi del diabete se trovate una sola volta nella curva da carico la glicemia superiore o uguale ai 200 mg/dL, ma dovete avere un'alterazione in più, come una glicemia a digiuno superiore uguale a 126 mg/dL o una emoglobina glicata superiore o uguale al 6,5%.

Oppure: 2 emoglobine glicate superiori o uguali al 6,5% in due occasioni diverse, e così via.

È molto importante ricordarsi di questi criteri, perché se voi diagnosticate a un paziente il diabete con uno solo di questi parametri, siete nel torto e non fate correttamente la diagnosi.

Di questi tre parametri quello sicuramente più attendibile di tutti è la risposta glicemica da carico orale. Può capitare infatti che il paziente vi dica che è a digiuno, ma non lo sia veramente; quindi, magari con la misurazione della glicemia potreste trovare una glicemia aumentata anche in un soggetto non diabetico. L'emoglobina glicata risente dell'emivita del globulo rosso, quindi tutto quello che va a interferire con l'emivita del globulo rosso o le emoglobinopatie possono interferire con la lettura dell'emoglobina glicata.

Quanto deve essere per essere normale l'emoglobina glicosilata? Tra il 3,5 e il 5,8%. Questa è l'assoluta normalità. Come vi dicevo all'inizio, oggi uno degli obiettivi della cura del diabete è quello di portare il più possibile l'emoglobina glicata nel range di normalità.

Cause di Errori nella Determinazione della HbA_{1c}

- Variabilità dosaggio (metodica, laboratorio)
- ↓ Turnover eritrociti (deficit ferro, folati, vitamina B12)
- ↑ Turnover eritrociti (emolisi, inizio Tx con ferro, folati, vitamina B12)
- Emoglobinopatie (HbF, HbS)

Ancora oggi, se voi leggete i libri, trovate che la glicata per essere ben controllata, deve rimanere sotto il 7% o sotto il 6,5% per i pazienti più giovani. In realtà oggi si sa che **più si abbassa verso la normalità, meglio è** per i pazienti.

Pericolosità dell'ipoglicemia

Attenzione a non mandare il paziente in ipoglicemia, perché nel paziente diabetico l'ipoglicemia fa male forse più dell'iperglicemia. L'ipoglicemia è stata messa in relazione ad eventi cardiovascolari: nel paziente diabetico le crisi ipoglicemiche più gravi espongono il paziente allo stesso rischio di eventi cardiovascolari del paziente con iperglicemia. Non solo: sapete a cosa predispone l'ipoglicemia? Dov'è che il glucosio è fondamentale nel nostro corpo? Nel cervello! L'ipoglicemia è stata correlata a tutte le neuropatie degenerative.

Per tutti questi motivi a volte, soprattutto nell'anziano, sarebbe meglio mantenere la glicemia un po' più alta piuttosto che abbassarla troppo, soprattutto nel paziente che magari ha già delle neuropatie degenerative, perché possiamo indurre una progressione rapida della degenerazione neurologica. C'è da tenere a mente anche un altro aspetto: la neuropatia che si può sviluppare dopo anni di diabete può ridurre la percezione da parte del soggetto di tutti quei sintomi dell'ipoglicemia che in un soggetto sano permettono l'attivazione di meccanismi di difesa (come sudorazione fredda, palpitazioni, polso veloce...).

Un diabetico per questi motivi potrebbe non accorgersi di essere in crisi ipoglicemica e quindi addirittura morire a causa di essa, soprattutto quando notturna.

I sulfanilurei, purtroppo ancora molto utilizzati, sono farmaci iperglicemizzanti, che "spremono" il pancreas e causano emissioni di grandissime quantità di insulina. Il paziente in terapia con questi farmaci va spesso in ipoglicemia e, soprattutto quando anziano, può non sentire l'ipoglicemia e può addirittura morire, soprattutto di notte.

Mi ricordo che un luminare della diabetologia internazionale disse “lo non lo darei neanche al mio cane”.

Le linee guida oggi indicano di non somministrare più sulfaniluree. Eventualmente si possono mantenere negli anziani che già le assumono, qualora ci sia una lunga storia di assunzione senza effetti collaterali.

“Pre-diabete” (più correttamente “ridotta tolleranza glucidica”)

Tra la normalità glicemica e il diabete sta quella che viene definita la ridotta tolleranza glucidica o il cosiddetto (erroneamente) *pre-diabete*, che è un termine non proprio felice dal punto di vista endocrinologico-diabetologico.

In ogni caso **chiamiamo pre-diabete la situazione in cui c'è una di queste tre condizioni:**

- 1) una glicemia a digiuno tra i 100 e i 125 mg/dL
- 2) una glicemia a due ore dal carico di glucosio tra 140 e 199 mg/dL
- 3) una emoglobina glicata tra 6% e 6.49%

Questo è uno dei momenti in cui si può iniziare ad agire per prevenire l'esordio della fase iperglicemica.

Tabella 4 – Soggetti ad alto rischio di diabete:

IFG o IGT o pregresso diabete gestazionale o HbA_{1c} 6–6,49% (solo con dosaggio standardizzato secondo raccomandazioni di cui a pag. 30)

Età ≥ 45 anni, specialmente se con **BMI ≥ 25 kg/m²**

Età < 45 anni e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica
 - familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli)
 - appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio
 - ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto
 - bassi livelli di colesterolo HDL (≤ 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (≥ 250 mg/dl)
 - nella donna, parto di un neonato di peso > 4 kg
 - basso peso alla nascita ($< 2,5$ kg)
 - sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'**acanthosis nigricans**
 - evidenza clinica di malattie cardiovascolari
-

Ragazzi/e di età > 10 anni, con **BMI > 85° percentile** e **due tra le seguenti condizioni:**

- familiarità di primo o secondo grado per diabete tipo 2
- madre con diabete gestazionale
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate (ipertensione, dislipidemia, **acanthosis nigricans**, ovaio policistico, basso peso alla nascita)
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio

Come faccio a capire il rischio di esitare in diabete?

Esistono **categorizzazioni di rischio**, che mi servono per capire ogni quanto a questo paziente devo fare un monitoraggio degli esami metabolici, quindi: misurazione della glicemia, curva da carico di glucosio...

E ancora mi servono per capire quanto devo essere attento nel correggergli i fattori ambientali, i fattori di rischio e anche i fattori vascolari.

Se io ho un soggetto di età \geq ai 45 anni con un BMI compatibile con il sovrappeso, questo è già considerato un rischio, quindi questo è un soggetto che devo monitorare.

Il monitoraggio solitamente consiste nel fare un profilo metabolico, quindi la glicemia, la glicata e stare attento a dire al medico di base che, se inizia l'ipertensione, la dislipidemia, gliela deve curare subito e se il paziente fuma lo devo invitare a smettere di fumare.

Ci sono anche delle etnie che sono considerate più a rischio di altre di sviluppare il diabete di tipo 2.

Diabete gestazionale

Slide

IL DIABETE GESTAZIONALE: CRITERI DIAGNOSTICI e Categorie a Rischio

- Se vi sono fattori rischio quali **pregresso diabete gestazionale, BMI pre-gravidico $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, riscontro precedente o a inizio gravidanza di IFG**, si fa **OGTT precoce alla 16–18 settimane**
- Altrimenti, se **età ≥ 35 anni, BMI pre-gravidico $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, macrosomia fetale (peso neonatale $\geq 4,5 \text{ kg}$) in una gravidanza precedente, familiarità di primo grado per T2DM, etnia a rischio** (Asia meridionale, Medio Oriente, Caraibi), **PCOS**, si fa **OGTT tardivo alla 24–28 settimane** (75 g glucosio per os)

PER AVERE IL DIABETE GESTAZIONALE BISOGNA AVERE UN UNICO VALORE SOPRA o UGUALE I SEGUENTI CUT-OFF:

- **0'**: 92 mg/dl
- **60'**: 180 mg/dl
- **120'**: 153 mg/dl

Guardiamo il diabete gestazionale e in particolare i suoi **cut off per la normalità**.

Si usa come criterio anche la risposta glicemica a 60 minuti;

quindi, nel soggetto normale si usa solo la risposta a 120 minuti e il basale, mentre nella gravidanza entra anche questo elemento.

Basta la presenza di uno di questi parametri oltre questo livello per far diagnosi di diabete gestazionale. Quindi la paziente in questo caso viene subito messa in dieta e solitamente anche in terapia insulinica, che oggi è ancora l'unica terapia che trova indicazione nella gravidanza (*non correttamente perché il diabete in gravidanza è comunque un diabete di tipo 2, quindi ha un'insulino resistenza di base! Avrebbe più senso dare un insulino sensibilizzante, come la metformina*).

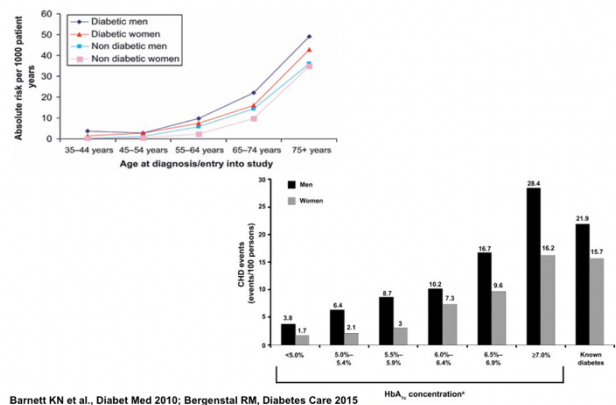
La metformina è un farmaco che per esempio in America si usa per l'intervento gestazionale. Passa attraverso la placenta, quindi ha comunque un effetto fetale e non altera il profilo glicemico del feto. L'unica cosa è che è stata associata ad un aumento di peso e un aumento della circonferenza cranica neonatale, cosa che poi si può riversare anche in un maggiore rischio di sovrappeso/obesità in età pediatrica un pochino più avanzata.

È per questo che in Europa non è ancora somministrato: più precisamente la somministrazione è possibile ma è *off label*, in quanto non c'è l'indicazione perché ci sono ancora i monitoraggi degli effetti collaterali in corso (*non tanto degli effetti materni che più di tanti non ce ne sono, ma quanto più gli effetti sulla parte più ponderale neonatale e dell'età pediatrica*)

Mortalità cardiovascolare e diabete di tipo 2

Ecco, questo è quello che vi volevo far vedere, questi sono dati ormai vecchiotti, ma il concetto è questo: vedete il rischio di mortalità per eventi cardiovascolari maggiori è aumentato nel diabetico, anche quando si hanno valori di emoglobina glicata che sono assolutamente normali. Ovviamente, però, questo rischio aumenta in maniera esponenziale con l'aumento dell'emoglobina glicata e raggiunge un picco già con la glicata dopo il 6.5% e soprattutto dopo il 7%.

Cardiovascular mortality among patients with Type 2 diabetes



Barnett KN et al., Diabet Med 2010; Bergenstal RM, Diabetes Care 2015

Quindi dobbiamo fare in modo che in tutti i soggetti con il diabete l'emoglobina glicata stia almeno sotto il 7%. Meglio ancora se la teniamo sotto il 6,5%, sapendo che tanto più bassa la portiamo, tanto più il rischio cardiaco si riduce (rimanendo però sempre un pochino più alto rispetto a quello di una popolazione non diabetica). Attenzione però all'ipoglicemia! Si tratta di trovare un buon bilancio.

Complicanze del diabete mellito

- **COMPLICANZE MICROANGIOPATICHE**

- Retinopatia
- Neuropatia
- Nefropatia

- **COMPLICANZE MACROANGIOPATICHE**

- Cardiopatia ischemica
- Vasculopatia cerebrale
- Vasculopatia periferica

- **(both?)**

- Disfunzione sessuale nel maschio

La **neuropatia** l'avete fatta, la **retinopatia** l'avete fatta.

Ecco, sicuramente una cosa su cui ci si sofferma sempre poco è la **disfunzione sessuale**, che è presente sia nell'uomo che nella donna con il diabete. Per quanto riguarda la disfunzione sessuale è in realtà problematico per lo più nella popolazione maschile.

Diciamo che la disfunzione sessuale nel diabete della donna è molto legata alla percezione della malattia (quindi è molto interessata la parte, chiamiamola psicologica, della malattia, quindi l'accettazione, il sentirsi diversa, tante cose).

Nell'uomo invece la disfunzione è proprio una malattia organica, tant'è che trovare una disfunzione sessuale nell'uomo diabetico vuol dire che sicuramente verosimilmente c'è un problema anche macro-vascolare; quindi, è una sorta di elemento clinico che ci può identificare un paziente che ha già la patologia, e che ha anche delle complicanze.

Contribuiscono alla disfunzione sicuramente una complicanza vascolare e una complicanza neuropatica.

Mentre la disfunzione sessuale nella diabetica donna non necessariamente ha una base organica, nell'uomo ha sempre una base organica. Il problema è che se noi non glielo chiediamo, i pazienti è difficile che riescano a dirlo spontaneamente: bisogna imparare a chiedere al paziente se ha problemi sessuali. In alternativa oggi esistono anche dei questionari validati molto semplici che possiamo sottoporre al paziente, il quale lo compila e ce lo restituisce, così che noi possiamo poi leggerlo.

Il **piede diabetico** è una patologia multifattoriale, gioca con l'accordo di

- neuropatia,
- vasculopatia
- e sovra infezione batterica.

Dobbiamo sempre abituarci a visitare il piede del paziente con il diabete, perché la prima lesione che si viene a formare in sede plantare il paziente può non percepirla se c'è la neuropatia; quindi, ovviamente queste sono le basi per poi avere la lesione più grave, l'ulcera. I centri del diabete (anche il nostro, ma diciamo ormai tutti i centri) hanno quasi tutti il podologo, e ovunque è sempre previsto anche un ambulatorio dedicato al piede diabetico, perché soprattutto nei pazienti diabetici scompensati di lunga data, è una comorbidità purtroppo abbastanza frequente ed estremamente pericolosa.

Le complicanze vanno controllate molto attentamente, soprattutto tutte quelle che contribuiscono al **rischio cardiovascolare** (ipertensione, dislipidemia, fumo di sigarette e cattivo controllo glicemico).

Terapia

Ovviamente la **dieta** quando c'è un sovrappeso/obesità è importante, soprattutto nella prevenzione delle forme di tipo 2. Quando c'è insulino resistenza è importantissimo, e qui c'è tutto il discorso di conta di carboidrati per i pazienti con diabete tipo 1 che fanno la terapia insulinica, soprattutto in chi fa il microinfusore che è un'altra modalità di infusione insulinica: chi usa questa modalità fa una conta dei carboidrati a pasto.

Il diabete di tipo 1 è una malattia molto complessa per il paziente, ma anche per il medico che lo gestisce: ha bisogno dell'educazione alimentare, dell'educazione all'attività fisica, spesso di uno psicologo per il bambino e per la sua famiglia, e poi ovviamente del medico per parte terapeutica.

Farmaci ipoglicemizzanti orali

- Per quanto riguarda gli ipoglicemizzanti orali abbiamo i **sulfanilurei** di cui abbiamo già parlato, che sono dei secretagoghi, cioè stimolano la secrezione di insulina in maniera massimale, indipendentemente dalla quantità di carboidrati che viene ingerita con l'alimentazione. Qui ci metterei un crocione sopra, anche se purtroppo in alcuni casi vengono ancora usati: costano poco, e per una questione di farmaco-economia spesso vengono prescritti sul territorio. Stimolano una secrezione di insulina, che non è assolutamente legata né al pasto, né alla quantità di carboidrati che ingerisco; quindi, il rischio di ipoglicemia è altissimo.
- Gli **insulino-sensibilizzanti** sono dei farmaci efficaci nel migliorare la resistenza insulinica, e in particolare la **metformina** per la sua efficacia rappresenta ancora oggi la prima linea di terapia dei diabetici di tipo 2. Solitamente i primi mesi di terapia di paziente con un diabete di tipo 2, se non particolarmente scompensato, consistono in dieta e metformina.
- **Analoghi del GLP-1** e gli **inibitori di DDP-4**. Sicuramente sono i farmaci più importanti ad oggi, secondo la professoressa, soprattutto gli analoghi del GLP-1. Sono estremamente efficaci per il controllo della glicemia e poi hanno quel valore aggiunto sulla prevenzione cardiovascolare. Inoltre, hanno anche un'azione importante nel calo ponderale, tant'è che a dosaggi più alti oggi abbiamo anche il farmaco antiobesità della stessa classe di cui abbiamo già parlato (che quindi regola il centro dell'appetito e regola lo svolgimento gastrico).
- L'**inibitore dell'SGLT-2** fondamentale determina la glicosuria, quindi fa perdere il glucosio con le urine. Perdendo il glucosio con le urine ovviamente si migliora la glicemia circolante, ma si perdono anche calorie, per cui questo è un farmaco che comunque aiuta a dimagrire (non ha la stessa potenza sul calo ponderale dell'analogo del GRP1, ma comunque sicuramente non è un farmaco che fa aumentare di peso).

Vedete che oggi **dopo la metformina**, che rimane la prima linea di terapia per il diabete di tipo 2 all'esordio non grave, **gli altri me li trovo tutti alla pari**, cioè io a questo punto non è che ho una scala di scelta, faccio la scelta a seconda del tipo di paziente che ho davanti; quindi, la scelta del medico è libera e dipende dal paziente.

Le ultime parole sono per la **terapia insulinica**. Quand'è che devo dare insulina? Sicuramente in tutte le forme di diabete insulino dipendente, quindi nel diabete di tipo 1, il LADA.

In alcune circostanze devo somministrarla anche nel diabete tipo 2, quando magari mi trovo davanti a diabete tipo 2 che, è iperlatticidemico o in coma chetoacidoso. In questo caso, io sono costretto a somministrare insulina, anche se di per sé questo non è un paziente che necessita di insulina.

L'insulina va sempre somministrata quando ci sono dei diabeti stressogeni acuti: immaginiamo un paziente ricoverato, non troverete mai un paziente ricoverato che mantiene la terapia antidiabetica orale. Nel momento in cui viene ricoverato per qualsiasi cosa, la prima cosa che viene fatta, a meno che non sia un ricovero banale, è passare alla terapia insulinica. Dopo si ripristina l'antidiabetico orale.

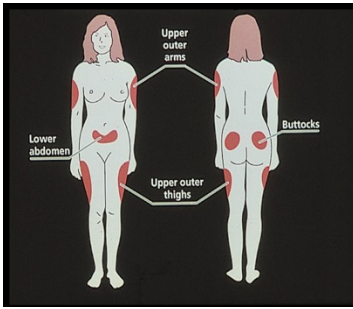
Quando arriva il difetto insulinico, ovviamente, c'è l'indicazione anche nei diabeti tipo 2.

Che insulina possiamo dare? La cosa che voi dovete ricordare è che se noi fisiologicamente abbiamo due tipi di secrezioni insulinica, la basale e quella che risponde ai pasti, il diabetico che è in terapia insulinica deve riprodurre questo nella realtà. Quindi deve avere un'insulina basale e un'insulina ai pasti, quindi una somministrazione che si fa durante il pasto.

Il tipo 1 oggi usa, soprattutto nella pediatria, il microinfusore. Non so se l'avete mai visto, è un macchinino in cui l'aghetto viene posizionato sottocutaneo. Il microinfusore dà primariamente una basalizzazione, quindi dà una secrezione costante di insulina, che è quella dell'insulina basale. E poi, quando il soggetto mangia si fa il bolo. Quindi c'è una sorta di pulsantino dove si quantificano i pasti e il bolo di insulina da farsi, che di solito viene definito in base al tipo di pasto del paziente, in base alla conta dei carboidrati. Il bolo può essere modificato se quella volta il paziente mangia più carboidrati o ne mangia di meno.

Oggi, addirittura (uscirà tra pochissimo) esiste un microinfusore che è collegato direttamente al rilevatore di glicemia. Fino a qualche anno fa l'unico modo da misurarsi la glicemia era a farsi la puntura al dito, oggi abbiamo dei dispositivi che si posizionano sottocute e sono delle specie di bottoncini, vengono collegati anche ai cellulari e scaricano continuamente un monitoraggio glicemico. Il paziente automaticamente, attraverso l'app del cellulare, può regolare l'iniezione di insulina in base alle esigenze.

Questa area di dispositivi di alta tecnologia viene per lo più riservata ai più giovani, mentre per le persone più anziane, vengono usati metodi più classici.



Nel diabetico tipo 2 (tendenzialmente un paziente più anziano) si continua a fare l'insulina basale e la prandiale con le cosiddette penne, cioè delle pennettine che hanno una quantità importante di insulina: il paziente le carica in base alla dose che deve fare, se la inietta a livello sottocutaneo e poi incappuccia la siringa e la tiene per una puntura successiva. L'insulina viene iniettata sottocute e queste sono le zone di iniezione.

Il microinfusore solitamente è localizzato a livello addominale, a livello del braccio c'è il rilevatore nelle 24 ore della glicemia. Chi invece fa insuline giornaliere le somministra sui glutei o sulle cosce, ed è importante cambiare le zone di somministrazione per evitare infiammazioni sottocutanee.