

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE E BIOTECNOLOGICHE
CORSO DI DOTTORATO IN BASIC AND APPLIED BIOMEDICAL SCIENCES

MARIA CRISTINA PETRALIA

*Diabete di Tipo 2:
relazioni reciproche tra sintomi cognitivi ed emotivi della
depressione, personalità e correlati biologici in pazienti con
sindrome metabolica*

TESI DI DOTTORATO

Tutor:

Chiar.mo Prof. Santo Di Nuovo

Anno 2019

INDICE

Introduzione	Pag. 3
CAPITOLO 1	
IL DIABETE MELLITO	Pag. 5
1.1 Eziopatogenesi del Diabete Mellito	Pag. 5
• 1.1.1 Diabete Tipo 1	Pag. 5
• 1.1.2 Diabete tipo 2	Pag. 7
• 1.1.3 Diabete gestazionale	Pag. 8
• 1.1.4 Altre forme specifiche di Diabete	Pag. 8
1.2 Criteri diagnostici	Pag. 9
1.3 Dati epidemiologici	Pag. 10
1.4 Le complicanze nel diabete	Pag. 11
• 1.4.1 Complicanze acute	Pag. 12
• 1.4.2 Complicanze croniche microangiopatiche	Pag. 13
• 1.4.3 Complicanze croniche macroangiopatiche	Pag. 15
1.5 La cura del diabete	Pag. 16
1.6 Diabete e sindrome metabolica	Pag. 18
CAPITOLO 2	
IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE	Pag. 25
2.1 Sintomi della depressione	Pag. 27
• 2.1.1 Sintomi affettivi	Pag. 27
• 2.1.2 Sintomi cognitivi	Pag. 28
• 2.1.3 Sintomi comportamentali	Pag. 33
• 2.1.4 Sintomi somatici	Pag. 33
2.2 Dati epidemiologici	Pag. 34
2.3 Terapia della depressione	Pag. 35
CAPITOLO 3	

DIABETE E DEPRESSIONE	Pag. 37
3.1. Il costrutto dell'Anedonia	Pag. 39
3.2 Cambiamenti neurobiologici del diabete di tipo 2	Pag. 40
3.3 Cambiamenti neurochimici e immunoinfiammazione disregolata nel diabete di tipo 2	Pag. 40
3.4. Correlati clinici	Pag. 43
3.5. Implicazioni per la ricerca e l'assistenza	Pag. 44
3.6. Trattare i sintomi affettivi nel paziente con diabete di tipo 2	Pag. 45
3.7 Potenziali approcci farmacologici	Pag. 45
CAPITOLO 4	
LO STUDIO	Pag. 50
4.1 Obiettivi	Pag. 50
4.2 Campione	Pag. 50
4.3 Materiali e metodi	Pag. 51
4.4 Risultati	Pag. 55
Discussione	Pag. 66
Conclusione	Pag. 70
Bibliografia	Pag. 72
Sitografia	Pag. 83

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Depressione è la principale causa di malessere e disabilità in tutto il mondo.

Più di 300 milioni di persone soffrono di depressione e l'incremento è esponenziale se si considera che tra il 2005 e il 2015 vi è stato un aumento di oltre il 18% di individui che ne soffrono¹. Inoltre, sempre secondo l'OMS, 7 persone su 10 nel mondo muoiono a causa malattie croniche, tra queste il Diabete è una delle patologie più diffuse. Secondo stime attuali infatti, sono 422 milioni i soggetti affetti da Diabete Mellito e questo numero è destinato ad aumentare a 642 milioni nel 2040².

Diabete e Depressione sono pertanto due emergenze da non sottovalutare specie se queste, come mostrano numerosi studi, possono essere spesso correlate.

Il Diabete Mellito è una affezione dalla patogenesi particolarmente complessa, all'esordio della quale convergono sia fattori genetici che ambientali e quindi comportamentali. Trattasi di un disordine metabolico dalla eziologia multipla, caratterizzato da uno stato di iperglicemia cronico, dovuto a disturbi del metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine, che fanno capo: a un'alterazione della secrezione dell'insulina, come nel caso del diabete di Tipo 1; a una scarsa capacità dei tessuti di utilizzare l'insulina, come nel caso diabete di Tipo 2; o ad entrambe le cause.

Il diabete, inoltre, porta con sé numerose complicanze: riduzione della vista sino alla cecità (retinopatia diabetica); la neuropatia con ulcere e gangrene degli arti inferiori; malattie cardio e cerebro vascolari; insufficienza renale cronica fin al trattamento sostitutivo dialitico. Tali gravi complicanze si traducono in una peggiore qualità di vita e, in alcuni casi, a una sua ridotta aspettativa.

L'interesse dei medici oggi è prevalentemente orientato alla prevenzione delle complicanze fisiche attraverso le visite e gli esami di controllo, i riscontri alimentari e farmacologici e l'attività fisica. Sono invece ancora trascurate le complicanze psicologiche.

Studi recenti mostrano che persone con diabete presentano un rischio maggiore di sviluppare disturbi psichici.

È dimostrato che convivere ogni giorno con le preoccupazioni dovute a una malattia cronica come il diabete, comporta un disagio psicologico che può assumere nel tempo le caratteristiche di un vero e proprio disturbo d'ansia o disturbo dell'umore.

La depressione è causa di una compromissione rilevante della qualità di vita, soprattutto nell'aspetto sociale e relazionale. Il disagio psichico si riflette inoltre sulla gestione della malattia, che richiede un buon equilibrio comportamentale del paziente e dei familiari.

Studi epidemiologici e clinici dimostrano che i diabetici depressi rischiano una scarsa adesione alla terapia e alla dieta, un minore controllo glicemico e tassi più elevati di complicanze e ospedalizzazioni, con conseguenti maggiori costi socio-sanitari.

La relazione tra diabete e depressione si potrebbe presentare dunque secondo un'ottica circolare: la depressione potrebbe inficiare l'aderenza alle cure predisponendo così il paziente alle complicanze, mentre il diabete, specie se presenta difficoltà di controllo, potrebbe costituire un fattore di rischio di depressione. Anche i disturbi dell'umore sotto soglia (o sub sindromici) sono frequenti: si tratta di sintomi depressivi di minore entità, ma più tendenti alla persistenza a causa della mancanza di una diagnosi specifica e una conseguente assenza di trattamento.

CAPITOLO 1.

IL DIABETE MELLITO

1.1 Eziopatogenesi del Diabete Mellito

Sulla base della sua eziopatogenesi il Diabete Mellito viene classificato in diverse tipologie:

1. Diabete di Tipo 1;
2. Diabete di Tipo 2;
3. Diabete gestazionale;
4. Altre forme specifiche a causa di difetti genetici, endocrinopatie, infezioni e induzione da farmaci;

1.1.1 Diabete Tipo 1

Il diabete di Tipo 1 è quella condizione eziopatologica legata alla distruzione delle β -cellule pancreatiche. In questi casi la somministrazione di insulina esogena è essenziale per la sopravvivenza dell'individuo poiché essa previene lo sviluppo di coma cheto-acidosico e dunque la morte.

Nell'insorgenza del diabete di Tipo 1, su un substrato predisposto geneticamente, legato ai fattori HLA, operano fattori ambientali e comportamentali come le malattie virali o il contatto con sostanze tossiche che innescano eventi autoimmunitari che portano alla progressiva distruzione delle β cellule. Nel momento in cui il 90% delle β cellule viene distrutto la patologia insorge (Rajaei, 2019).

Il diabete tipo 1, conosciuto anche come *diabete insulino-dipendente* o *diabete giovanile*, presenta solitamente il suo esordio prima dei trent'anni. Sebbene esistano

forme con inizio in età adulta, esso si configura pertanto come una patologia dell'età evolutiva. I pazienti sono fenotipicamente magri, anche se con l'aumento dell'obesità infantile, è possibile incontrare il diabete di tipo 1 in bambini obesi.

L'insorgenza della patologia subacuta si manifesta con poliuria, polidipsia, dimagrimento, mentre in acuto assistiamo alla comparsa di cheto-acidosi in associazione a carenza insulinica e iperproduzione di glucagone. La carenza insulinica determina l'impossibilità delle cellule, in particolare adipose e muscolari, di usufruire del glucosio, il che comporta: accumulo di glucosio nel plasma con conseguente iperglicemia; il superamento della soglia renale di riassorbimento; glicosuria; poliuria; polidipsia e utilizzo delle riserve lipidiche e proteiche invece che degli zuccheri col risultato di un'evidente perdita di massa grassa e perdita di massa muscolare. Inoltre il glucagone favorisce la beta-ossidazione degli acidi grassi a livello epatico, vengono prodotti così i corpi chetonici che sono a loro volta liberati nel circolo ematico (chetosi) ed eliminati nelle urine (chetonuria).

Il decorso clinico post diagnostico prevede la somministrazione di insulina esogena. La risposta iniziale alla terapia viene chiamata *Luna di Miele* poiché si assiste a un recupero della sintomatologia e della secrezione insulinica data dalla messa a riposo della attività pancreatica. Tale recupero funzionale tuttavia è destinato a durare solitamente pochi mesi (Zhong, 2019).

Il paziente dovrà assumere l'insulina esogena per il resto della sua vita nelle modalità e nelle dosi ad egli più congeniali secondo il parere dello specialista.

1.1.2 Diabete tipo 2

I pazienti con Diabete Mellito di tipo 2 sono il 95% di tutti i diabetici. La prevalenza è di circa il 4% dell'intera popolazione, oltre i 65 anni la prevalenza sale all'8-10 %³.

La sintomatologia è generalmente assente o comunque discreta. Solitamente si presenta in soggetti con età superiore ai quarant'anni, con eccesso di peso e con in circolo una quantità di insulina normale aumentata.

La causa del diabete di tipo 2 è un deficit parziale di secrezione dell'ormone insulina, che abitualmente, nel tempo progredisce senza tuttavia arrivare ad una carenza totale. Tale deficit si installa su una condizione più o meno grave di insulino-resistenza mediata da numerosi fattori.

Generalmente entrambe le alterazioni, deficit della produzione di insulina e insulino-resistenza, sono presenti al momento della manifestazione clinica della malattia. Negli stadi finali il deficit di secrezione dell'ormone in questione diventa sempre maggiore tanto che la terapia insulinica esogena può divenire necessaria⁴.

L'insulino-resistenza è spesso indotta da sedentarietà e sovrappeso. In questi casi si assiste a una riduzione dell'*uptake* di glucosio nei muscoli, un aumento della formazione di glucosio nel fegato con una conseguente iperglicemia che porta anche una eccessiva lipolisi. Le β -cellule operano così in eccesso di tossicità e diventano meno efficaci a produrre insulina.

Nondimeno dall'insulino-resistenza e dal deficit di secrezione insulinica, sono coinvolti nella patogenesi del diabete di Tipo 2 anche altri importanti fattori, tra i quali l'aumento della secrezione del glucagone (ormone dall'azione iperglicemizzante)

legato alla mancanza dell'inibizione della secrezione di questo ormone da parte dell'incrina GLP-1 (un ormone prodotto a livello gastrointestinale detto appunto glucagon-like peptide 1).

Nei pazienti con Diabete Mellito di Tipo 2 i farmaci di prima scelta sono gli *ipoglicemizzanti orali*, l'insulina in questi pazienti viene usata quando vi è il fallimento nel controllo glicemico mediante i suddetti ipoglicemizzanti o in associazione a tali farmaci per un miglior controllo dei livelli di glucosio.

1.1.3 Diabete gestazionale

Il diabete gestazionale viene solitamente diagnosticato nel secondo o nel terzo trimestre di gravidanza. Causato da difetti funzionali simili a quelli del diabete Tipo 2, in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi, spesso a distanza di tempo, con le caratteristiche del diabete tipo 2.

1.1.4 Altre forme specifiche di Diabete

Tra le altre forme specifiche di diabete è possibile differenziare il *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA) che affligge circa il 5% dei pazienti inizialmente diagnosticati come diabetici di Tipo 2 ma che in realtà presentano una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza; le forme che presentano *difetti genetici della funzione della β cellula*; la variante *Mody*: forma di diabete che si manifesta nel soggetto giovane (<25 anni) presentando però le peculiarità del diabete dell'adulto; il *Diabete mitocondriale* e il diabete dipendente da *Difetti genetici dell'azione dell'insulina*.

Una appropriata diagnosi differenziale tra le tipologie di diabete è importante per una corretta impostazione della terapia. L'inquadramento diagnostico del diabete

ha importanti implicazioni prognostiche al fine di pianificare un intervento che riduca il rischio di insorgenza delle complicanze. Diventa quindi indispensabile ricercare la presenza di eventuali fattori di rischio e di protezione per, rispettivamente, arginarli e fare leva su di essi.

Il diabete inoltre, va ricercato con attenzione in tutte le persone con sindrome metabolica, condizione caratterizzata da un elevato rischio di sviluppare la malattia.

1.2 Criteri diagnostici

Nei casi in cui vi siano i tipici sintomi della malattia quali: la poliuria; polidipsia; calo ponderale, la diagnosi di diabete è posta con la corrispondenza, anche se in un'unica occasione, di glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (senza che questa dipenda dall'assunzione di cibo o meno).

Se ci si trova invece in assenza sintomi tipici, l'accertamento della patologia deve essere posta in essere confermando in almeno due differenti occasioni le seguenti misure:

- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo);
- Glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo il carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)
- HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6.5%), a condizione che il dosaggio dell'HbA1c sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possano interferire con il dosaggio.

Oltre al diabete esistono altri stati di *disglicemia* che si pongono come fattori di rischio per lo sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari:

- Glicemia a digiuno con valori di 100-125 mg/dl: alterata glicemia a digiuno o impaired fasting glucose, IFG);

- Glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio con valori di 140-199 mg/dl: ridotta tolleranza al glucosio o impaired glucose tolerance, IGT);

- HbA1c 42-48 mmol/mol (6,00-6,49% - solo con dosaggio allineato IFCC) (Khan 2019).

1.3 Dati epidemiologici

Il diabete di tipo 1 e tipo 2 rappresentano le due forme di diabete che più comunemente si riscontrano nella pratica clinica. In Italia, i dati rilevati dall'osservatorio ARNO hanno accertato circa 640.000 persone con diabete, il 6,34% della popolazione, un dato che si è quasi raddoppiato rispetto a 20 anni fa e il dato sembra addirittura essere sottostimato.

Quasi il 65% delle persone affetti da diabete ha una età pari o superiore ai 65 anni. Il 2% circa dei pazienti ha un'età inferiore ai 20 anni, mentre il 35% dei soggetti si trova in piena attività lavorativa (dai 20 ai 64 anni). Inoltre indagini relative al genere mostrano che fra i 20 e i 49 anni la malattia colpisce di più il genere femminile, mentre fra i 50 e gli 80 anni sono i soggetti di sesso maschile ad esserne maggiormente affetti⁵.

Sempre da un rapporto ARNO, si evince che negli ultimi 20 è stato messo in evidenza un accrescimento dei casi noti di diabete di circa il 70%⁶.

Studi condotti a Cremona e Brunico negli anni '90 su di un campione di popolazione con età compresa fra 40 e 80 anni al quale è stato eseguito un OGTT, hanno mostrato che esiste un soggetto con diabete non acclarato ogni due casi di diabete conosciuto. Tale rapporto, se valido ancora oggi, permette di stimare che il totale dei soggetti con diabete in Italia arrivi a circa 5,2 milioni.

In Italia il diabete tipo 1 descrive all'incirca il 2-3% di tutti i casi di diabete noto mentre il tipo 2 segna oltre il 90% dei casi. L'incidenza del diabete tipo 1 è intorno al 10-11 per 100.000 persone per anno, con tassi 3-4 volte superiori alla media nazionale in Sardegna (20). Anche l'incidenza di diabete tipo 1 è in aumento sia in Italia sia negli altri paesi⁷.

1.4 Le complicanze nel diabete

È possibile distinguere le complicanze del diabete in acute e croniche.

Tra quelle acute si annoverano:

1. L'ipoglicemia;
2. la chetoacidosi diabetica;
3. il coma iperglicemico iperosmolare.

Le complicanze croniche si dividono invece in:

- microangiopatiche: retinopatia, nefropatia e neuropatia;
- macroangiopatiche: arteriopatia periferica, cardiopatia e ischemica.

1.4.1 Complicanze acute

Ipoglicemia

L' ipoglicemia è un repentino abbassamento della quantità di glucosio nel sangue al di sotto dei valori soglia di normalità. Essa può più frequentemente manifestarsi nell' arco di tempo che intercorre tra i pasti e/o nelle ore notturne, le cause di tale complicanza possono andare da un'eccessiva somministrazione di insulina, a uno sforzo fisico troppo intenso e duraturo, a un ristretto apporto calorico.

Vi sono tre gradi di ipoglicemia: il grado lieve, in cui sono presenti solo sintomi di tipo neurogenico (tremori, palpitazione e sudorazione); il grado moderato, in cui ai suddetti sintomi si sommano sintomi neuroglicopenici (come confusione, debolezza); il grado grave, in cui l'individuo presenta uno stato di percezione alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per gestire il proprio stato.

Episodi ricorrenti di ipoglicemia sono associati a deficit di tipo cognitivo, a un peggioramento della qualità di vita, all'incremento della ospedalizzazione e all'aumento dei costi di gestione del paziente, oltre agli ai possibili scompensi cardiovascolari per i pazienti con Diabete Tipo 2 (Kitabchi, 2018).

Chetocidosi Diabetica

Nella chetoacidosi diabetica, che rappresenta una possibile complicanza acuta del diabete di tipo 1, si è soliti notare condizioni di iperglicemia, iperchetonemia e acidosi metabolica. Essa si presenta clinicamente quando i livelli dell'ormone insulinico non sono capaci di assolvere le istanze metaboliche necessarie al funzionamento del corpo umano. Si manifesta principalmente nel diabete mellito di tipo 1 e nemma maggior parte dei casi è proprio il primo sintomo clinico. Provoca

nausea, vomito e dolori addominali, oltre ai sintomi dell'iperglicemia, sopra esposti, e può progredire fino all'edema cerebrale, al coma e al decesso⁸.

I sintomi più facilmente riscontrabili in uno scompenso più grave sono la letargia e la sonnolenza. I pazienti possono risultare ipotetici e presentare tachicardia a causa della disidratazione e dell'acidosi, inoltre, al fine di equilibrare l'acidosi, possono mostrare il cosiddetto respiro di Kussmaul, ovvero una respirazione caratterizzata da frequenti e profonde inspirazioni ed espirazioni. In assenza di un trattamento appropriato e tempestivo, la chetoacidosi diabetica progredisce fino al coma e al decesso (Usher-Smith, 2011).

Coma iperosmolare

Il coma iperglicemico-iperosmolare non chetosico (NonKetotic Hyperglycemic-Hyperosmolar Coma, NKHHC) insorge genericamente dopo un periodo di iperglicemia sintomatica, durante il quale l'apporto di liquidi non basta a prevenire la gravissima disidratazione causata dalla diuresi iperglicemica. Questa complicanza clinica è maggiormente frequente nell'anziano e spesso è accompagnata o precipitata da un'infezione acuta. Esso provoca una disfunzione del sistema nervoso centrale (SNC) e la comparsa di sintomi e segni di disidratazione.

1.4.2 Complicanze croniche microangiopatiche

Retinopatia Diabetica

La retinopatia diabetica (RD) è la più rilevante complicanza oculare del diabete mellito e costituisce nei paesi industrializzati la principale causa di cecità tra i soggetti in età lavorativa. I sintomi clinici ad essa connessi generalmente si presentano

tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate, e ciò dunque ne limita l'efficacia di qualsivoglia tipo di trattamento.

Il grado di retinopatia correla fortemente con gli anni di malattia, con i livelli di glucosio, con la pressione arteriosa e la gravidanza.

Esistono due tipi di retinopatia: la retinopatia detta “non proliferante” (conosciuta anche come retinopatia background) che si sviluppa in stadio precoce di malattia e la retinopatia detta “proliferante” che si sviluppa invece dopo la retinopatia “non proliferante” ed è più grave; inoltre può presentarsi in forma clinicamente significativa anche *l'edema maculare* che può essere connesso sia alla retinopatia non proliferante che a quella proliferante ed è la causa più frequente di perdita della funzione visiva da retinopatia diabetica (Khan, 2019).

Nefropatia Diabetica

La nefropatia diabetica presenta un quadro di sclerosi e fibrosi glomerulari dovute a modificazioni di tipo metabolico ed emodinamiche causate dal del diabete mellito. La diagnosi si basa principalmente sull'analisi delle urine considerando il rapporto esistente tra albumina e creatinina urinaria⁹.

L'incidenza di nefropatia è più o meno equivalente sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2.

La Renal Pathology Society ha sviluppato una classificazione della nefropatia diabetica e ha definito quattro classi di lesioni glomerulari sulla base della gravità delle lesioni.

Neuropatia Diabetica

La neuropatia diabetica coinvolge principalmente il sistema nervoso periferico ed è forse la più comune complicanza del diabete.

I sintomi variano in base al tipo di neuropatia e dai nervi interessati. L'insorgenza dei sintomi è generalmente lenta, ma in alcune forme, in particolare la neuropatia focale, è improvvisa e di elevata intensità. E' possibile distinguere la *neuropatia periferica sensitivo-motoria*, che interessa principalmente la mobilità e la sensibilità degli arti inferiori i cui sintomi sono: dolore e parestesie, da quella chiamata *artropatia neuropatica o piede di Charcot*, in cui il soggetto perde la sensazione dolorosa a livello dell'articolazione e la propriocettività, esponendosi in maniera significativa a traumi, inoltre, la ridotta circolazione sanguigna non fornisce un sufficiente nutrimento all'articolazione che ne risulta seriamente danneggiata anche da una progressiva rotazione verso l'esterno e da una deformazione significativa e nei casi peggiori diventa necessaria l'amputazione delle dita¹⁰.

La neuropatia diabetica può interessare anche i nervi cranici e i nervi del torace

Nei casi di neuropatia vegetativa, i sintomi possono essere di tipo gastrodigestivi come gonfiore, eruttazione, rallentato svuotamento dello stomaco, nausea e vomito, diarrea spesso alternata a stitichezza, dolore addominale.

1.4.3 Complicanze croniche macroangiopatiche

Le macroangiopatie sono le alterazioni a carico delle arterie di medio e grosso calibro, come le coronarie e i vasi sanguigni degli arti inferiori.

Tali complicanze espongono a un rischio maggiore di eventi cardiovascolari.

Le pareti arteriose vanno incontro a progressivo irrigidimento e le cellule che le rivestono internamente si danneggiano, aumentando il pericolo di infarto, ictus ed arteriopatia periferica (Maggini, 2003).

1.5 La cura del diabete

Nei pazienti con diabete tipo 1 e 2 è importante raggiungere degli obiettivi terapeutici:

1. HbA1c < 7% (ma inferiore a 6,5% in alcuni pazienti);
2. Glicemia a digiuno e pre-prandiale tra 90 e 130 mg/dl;
3. Glicemia post-prandiale misurata 2 ore dopo l'inizio del pasto < 180 mg/dl.

Tuttavia si tende sempre di più a mantenere livelli glicemici bassi in quanto il diabete viene sempre di più trattato nel contesto di una sindrome metabolica e quindi risultati migliori si hanno con un controllo della durata di 24 ore della glicemia e con un controllo a valori un po' più bassi.

La terapia dunque sarà più aggressiva in presenza di altre condizioni di rischio cardiovascolare.

Per raggiungere tali obiettivi possiamo basarci su tre terapie fondamentali:

1. Terapia alimentare
2. Terapia fisica
3. Terapia farmacologica

Al momento della diagnosi le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione del diabete. L'educazione all'autogestione del diabete

(DSME, Diabetes self-management education) si pone l'obiettivo di sviluppare capacità di prendere decisioni, comprendere e gestire le criticità, inoltre è importante che egli entri a far parte a tutti gli effetti del team di cura, con cui dovrà condividere gli obiettivi di miglioramento dei risultati clinici, dello stato di salute e della qualità di vita.

Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete si associa a: riduzione dell'HbA1c, calo ponderale, riduzione delle complicanze e miglioramento della qualità della vita, attraverso l'adozione di uno stile di vita attento alle scelte nutrizionali e all'implementazione dell'attività fisica, la corretta gestione della terapia farmacologica, l'automonitoraggio della glicemia.

Particolarmente efficaci si sono dimostrati quei programmi, che oltre a migliorare la comprensione e l'autogestione della patologia, favoriscono il confronto tra operatori sanitari e gruppi di pazienti con possibilità di scambio di esperienze su problematiche comuni per i pazienti, e per gli operatori possibilità di confronto con la persona malata e non solo con la malattia.

In Italia, il modello clinico educativo "Group Care", ha dimostrato di favorire il miglioramento del quadro clinico e l'assessment psicologico sia in persone con diabete tipo 2 che tipo 1, ottimizzando le risorse di personale e il tempo dedicato al paziente. Dalle successive analisi il modello è risultato essere "costo-efficace"¹².

1.6 Diabete e sindrome metabolica

La sindrome metabolica è un insieme di alterazioni metaboliche che portano principalmente a un marcato aumento delle malattie cardiovascolari, ma non solo, si tratta infatti di una condizione che implica risvolti negativi in diversi ambiti.

A partire dalla sua descrizione iniziale come “sindrome dell’obesità androide” da parte di Vague nel 1956, la sindrome ha assunto diversi nomi, comprendenti “sindrome dell’ipertensione dislipidemia” (Williams nel 1988), “sindrome X” (Reaven nel 1988), “sindrome da insulinoresistenza” (De Fronzo nel 1991), “sindrome dismetabolica” (OMS nel 1998) e “sindrome plurimetabolica”. Risale sempre al 2001 la definizione formulata dall’Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program (NCEP), secondo la quale la diagnosi viene posta quando sono presenti almeno i 3 dei seguenti fattori di rischio:

- circonferenza dei fianchi negli uomini >102 cm e nelle donne >88 cm;
- trigliceridemia >150 mg/dl, HDL-C negli uomini 130/85 mmHg:
- glicemia a digiuno > 110 mg/dl . (47)

La principale conseguenza della sindrome metabolica sono le patologie cardiovascolari aterosclerotiche, e diverse componenti della sindrome rappresentano noti fattori di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi.

I fattori di rischio associati alla sindrome metabolica, non compresi nei criteri del NCEP Adult Treatment Panel III, sono markers dell’inflammation [proteina C-reattiva, fibrinogeno, citochine (IL-6, IL-10, TNF- α), molecole di adesione (ICAM-1, VCAM)], della protrombosi [PAI-1, D-dimero, fibrino peptide A] e dello stress ossidativo [LDL-C ossidate, perossidi lipidici].

I più recenti criteri per la diagnosi di sindrome metabolica sono stati proposti dall'International Diabetes Federation (IDF) nel 2009 e richiedono la presenza di obesità addominale che viene definita con diversi cut-off di circonferenza addominale a seconda dell'etnia di appartenenza (per gli europei: >94 cm nei maschi e >80 cm nelle femmine) e la presenza di almeno due tra i seguenti criteri:

- trigliceridi >150 mg/dl,
 - colesterolemia HDL < 40 mg/dl M e < 50 mg/dl F o in trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti
 - pressione arteriosa > 130/85 mmHg o terapia antiipertensiva
 - glicemia a digiuno >100 mg/dl o pregressa diagnosi di diabete mellito tipo 2
- (Abdulbari2018).

La circonferenza addominale, criterio chiave in entrambe le definizioni, è predittiva di rischio cardiovascolare: ogni 5 cm di incremento si associa, infatti, a un aumento dell'11.9% del rischio di decesso per malattia cardiovascolare.

In conclusione, l'identificazione dei soggetti con sindrome metabolica trova la sua utilità clinica nella necessità, in un paziente con un fattore di rischio cardiovascolare, di ricercarne altri. Si tratta quindi di uno strumento utile e facilmente applicabile nella pratica clinica per identificare precocemente i pazienti a rischio al fine di impostare un appropriato monitoraggio e adeguate strategie terapeutiche.

La patogenesi della sindrome metabolica è multifattoriale, comprende cause sia genetiche sia ambientali. La difficoltà nel definire i meccanismi patogenetici è giustificata dalla eterogeneità dei fenotipi, determinati dalla diversa combinazione dei fattori indicati come diagnostici nelle differenti definizioni riportate in letteratura. Tuttavia, l'insulinoresistenza viene vista come il possibile meccanismo patogenetico

comune alla base della sindrome metabolica. Il termine di insulinoresistenza descrive uno stato di disregolazione dell'omeostasi tra glucosio e insulina caratterizzata da una ridotta capacità dell'insulina nello stimolare le sue azioni a livello epatico, muscolare e del tessuto adiposo. Quest'ultimo aspetto è interessante alla luce dell'associazione fra obesità e insulinoresistenza, anche se non è ben chiarita quale sia la relazione causa-effetto tra tali condizioni. Il ruolo, evidenziato negli ultimi anni, del tessuto adiposo come organo con funzioni immuno-metaboliche-endocrine potrebbe spiegare un'azione diretta dell'obesità nel determinare la sindrome metabolica. È stato evidenziato che il tessuto adiposo viscerale è in grado di interferire con l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, di produrre adipochine (tra cui leptina, resistina, visfatina), di produrre molecole protrombotiche come il PAI-1 e di secernere citochine proinfiammatorie come il TNF-alfa, IL-1 e IL-6. Altri studi evidenziano invece il ruolo della disfunzione endoteliale, ma anche in questo caso non è ben chiaro se essa sia il meccanismo che dà inizio alla sindrome o se sia essa stessa conseguenza di uno dei diversi fattori della sindrome metabolica, in particolare della ipertensione arteriosa. L'insulinoresistenza si esplica infatti anche a livello della cellula endoteliale: in condizioni fisiologiche l'insulina induce la produzione dell'enzima ossido nitrico sintetasi da parte della cellula endoteliale; in caso di insulinoresistenza si ha una riduzione della produzione di questo enzima con conseguente riduzione della produzione di ossido nitrico, importante molecola con azione protettiva (poiché regola le resistenze vascolari determinando vasodilatazione arteriosa e venosa), antiaterogena e antitrombotica nei confronti dell'endotelio vascolare (inoltre si verifica un aumento di produzione di endotelina, ad opera delle cellule endoteliali danneggiate, che ha un alto potere vasocostrittore). Secondo altre ipotesi patogenetiche, la sindrome metabolica sarebbe conseguenza di una alterata funzione neuroendocrina caratterizzata da iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente

ipercortisolemia: tale alterazione porterebbe all'aumento del tessuto adiposo viscerale ed alla mobilizzazione di acidi grassi liberi mediante l'attivazione della lipoproteinlipasi. Altri studi avanzano l'ipotesi di una alterazione del metabolismo periferico del cortisolo con alterazione dei sistemi enzimatici dell'11-b-idrossisteroidodeidrogenasi di tipo 1 e della 5-alfa-reduttasi con conseguente aumento della quantità biologicamente attiva del cortisolo a livello del tessuto adiposo (Engin, 2017 a, b).

L'obesità è un importante fattore di rischio per il diabete di tipo 2 e le patologie cardiovascolari. Il tessuto adiposo viscerale è stato proposto come la principale sede di deposizione lipidica associata alle conseguenze metaboliche dell'obesità. Si ritiene che l'adiposità viscerale, o centrale, rappresenti l'evento iniziale che conduce allo sviluppo di insulinoresistenza, attraverso un aumento del flusso di acidi grassi liberi nel circolo portale e nel circolo sistemico. Il tessuto adiposo viscerale può anche contribuire allo sviluppo di altre cause di aumento del rischio aterosclerotico, comprendenti fattori infiammatori, protrombotici e fibrinolitici.

Alterazioni del metabolismo lipidico

Le caratteristiche alterazioni del metabolismo lipidico descritte nella sindrome metabolica sono l'ipertrigliceridemia, la presenza di bassi livelli di HDLC (responsabili della rimozione di colesterolo dalla parete vasale) e di livelli elevati (o spesso normali) di LDL-C (che favoriscono l'accumulo di colesterolo nella parete vasale), anche se in questi pazienti le particelle di LDL-C sono tipicamente di dimensioni più piccole e più dense del solito. La dislipidemia della sindrome metabolica può essere causalmente correlata allo stato di insulinoresistenza e ad un aumento del flusso di acidi grassi liberi, che facilita la produzione a livello epatico di colesterolo legato alle VLDL.

L'ipertensione è un'importante caratteristica della sindrome metabolica. Un aumento del peso in età giovanile o durante la mezza età risulta positivamente correlato ai livelli di pressione arteriosa; inoltre, nei pazienti ipertesi ed in sovrappeso il calo ponderale può efficacemente ridurre la pressione arteriosa. Questo scenario dimostra ancora una volta l'esistenza di una sovrapposizione tra le componenti individuali della sindrome metabolica. Inoltre, la concentrazione plasmatica di insulina risulta fortemente correlata alla pressione arteriosa; i figli normotesi di genitori ipertesi sono più insulinoresistenti rispetto ai figli di genitori normotesi. Il meccanismo alla base dell'associazione tra insulinoresistenza e ipertensione non è chiaro. Quando viene somministrata mediante infusione di breve durata, l'insulina agisce come un vasodilatatore diretto, ma determina anche un aumento del tono simpatico e del riassorbimento renale di sodio. Questi ultimi due meccanismi potrebbero contrastare l'effetto di vasodilatazione, e determinare, in una condizione di insulinoresistenza, un'elevazione della pressione arteriosa. È stata dimostrata infine l'importanza critica del controllo pressorio nella riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti diabetici.

Livelli elevati di glicemia a digiuno

La presenza di livelli elevati di glicemia a digiuno rappresenta un'importante caratteristica della sindrome metabolica¹¹.

L'insulinoresistenza è associata ad un aumento del rischio di diabete di tipo 2, ed un diabete franco si sviluppa in molti soggetti affetti da sindrome metabolica. Risulta comprovato da numerose evidenze che alterazioni della glicemia a digiuno ed alterazioni della tolleranza glucidica rappresentino degli stadi intermedi nella progressione da sindrome metabolica a diabete di tipo 2. Un'alterata tolleranza glucidica è stata associata allo sviluppo di coronaropatie aterosclerotiche e di ictus anche prima della sua progressione in un franco diabete.

Approccio terapeutico

La diagnosi precoce e l'impostazione di una terapia appropriata sono da considerare di estrema importanza per prevenire gli eventi cardiovascolari dipendenti dalla sindrome metabolica. Nella lunga storia naturale della malattia cardiovascolare esiste un aspetto di intervento preventivo che riguarda settori non determinati dalla attività medica come, ad esempio, l'industria alimentare e che precede i processi di identificazione precoce e di appropriata terapia. Di fatto, il punto di partenza fondamentale è la modificazione dello stile di vita e delle abitudini alimentari. Tutte le componenti della sindrome metabolica traggono beneficio dal calo ponderale, anche se modesto ma mantenuto nel tempo, ottenuto tramite restrizione calorica ed attività fisica e/o terapia farmacologica¹⁶.

È quindi importante educare il paziente a modificare lo stile di vita alimentare in termini sia quantitativi che qualitativi e a svolgere una regolare attività fisica di tipo aerobico e della durata di almeno trenta minuti giornalieri. In alcuni pazienti, sempre al fine di ottenere una riduzione del peso corporeo, si può utilizzare una terapia farmacologica con inibitori della lipasi intestinale (orlistat)¹³. Se il cambiamento dello stile di vita è il primo approccio terapeutico, una terapia farmacologica per il trattamento dei singoli componenti della sindrome metabolica può essere necessaria in molti pazienti per cercare di ridurre il rischio cardiovascolare. Le classi di farmaci da considerare sono ovviamente gli antiipertensivi (ACE-inibitori, sartani), gli ipolipemizzanti (statine, fibrati, acido nicotinico) e gli ipoglicemizzanti (metformina, incretino-mimetici, glinidi, glitazoni).

In conclusione, la sindrome metabolica rappresenta un insieme di fattori di rischio cardiovascolare, legati tra loro attraverso l'associazione con l'insulinoresistenza. Dal momento che l'insulinoresistenza rappresenta un fattore di

rischio indipendente per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, la sua presenza può condurre a complicanze macrovascolari anche molto tempo prima che altre caratteristiche della sindrome metabolica diventino evidenti. Le sfide che rimangono, nell'identificazione dei soggetti ad alto rischio, comprendono l'introduzione di marker clinici di insulinoresistenza, l'integrazione dei risultati dei test da carico glucidico e dei livelli di lipidemia, nonché una migliore definizione del ruolo esercitato da fattori infiammatori, protrombotici e genetici¹⁴.

Capitolo 2

IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

La depressione maggiore, detta anche depressione endogena o depressione unipolare, è un disturbo dell'umore caratterizzato da sintomi come profonda tristezza, calo della spinta vitale, perdita di interesse verso le normali attività, pensieri negativi e pessimistici. L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) valuta la depressione maggiore come uno dei disturbi più invalidanti al mondo con un costo sociale elevatissimo. Il disturbo depressivo maggiore è stato inserito nel 1980 all'interno del DSM-III, il manuale statistico e diagnostico dei disturbi mentali che oggi è alla sua quinta edizione (DSM-5)

Nel DSM-5 i criteri per poter fare diagnosi di depressione maggiore sono cinque e sono contrassegnati ognuno da una lettera. I primi tre criteri (A-B-C) definiscono un episodio depressivo, la presenza di ripetuti episodi depressivi consente la diagnosi di disturbo depressivo maggiore. Secondo il DSM-5 i criteri per poter fare diagnosi sono:

A – La presenza di cinque o più tra i sintomi seguenti per un periodo di almeno due settimane con significativa alterazione del normale funzionamento dell'individuo. Almeno uno dei sintomi deve essere l'umore depresso o la perdita di interesse e piacere nel fare le cose:

- Umore depresso per la maggior parte del giorno, per la maggior parte dei giorni (es. sentirsi triste, vuoto, senza speranza). Nei bambini e negli adolescenti l'umore può essere irritabile;

- Marcata diminuzione dell'interesse o del piacere nel fare qualsiasi cosa, per la maggior parte della giornata, per la maggior parte dei giorni;

- Significativa perdita di peso o aumento di peso, perdita o aumento dell'appetito nella quasi totalità dei giorni;

- Agitazione psicomotoria o rallentamento psicomotorio con frequenza quasi giornaliera (l'alterazione della motricità deve poter essere osservata dagli altri, non è sufficiente la sensazione soggettiva di agitazione o rallentamento);

- Fatica e perdita delle energie per la maggior parte dei giorni;

- Sentimenti di indegnità o sensi di colpa eccessivi o inappropriati per la maggior parte dei giorni;

- Maggior difficoltà nel pensare e restare concentrati, oppure patologica indecisione, per la maggior parte dei giorni;

- Ricorrenti pensieri di morte (non solo paura di morire), ricorrenti ideazioni suicidarie senza una programmazione specifica, oppure tentativi di suicidio o piani precisi per commettere il suicidio;

B – I sintomi causano una significativa sofferenza o comunque problematiche nell'area sociale, occupazionale o altre aree o funzioni significative.

C – L'episodio non è collegabile ad effetti psicoattivi di sostanze o farmaci

D – L'evento depressivo maggiore non è meglio spiegato da altri disturbi come: disturbo schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante o altri specifici o aspecifici disturbi dello spettro psicotico.

E – Non si è mai verificato un episodio di mania o ipomania. Questo criterio non si applica agli episodi di mania o ipomania la cui causa è effetto di sostanze, farmaci o altre condizioni mediche.

2.1 Sintomi della depressione

È possibile suddividere i sintomi del DDM in quattro macroaree: sintomi affettivi, cognitivi, comportamentali e corporei.

2.1.1 Sintomi affettivi

Tra i sintomi affettivi, quello della profonda tristezza è centrale nella depressione maggiore: presente per quasi tutto l'arco della giornata è insensibile ad eventuali eventi positivi. La tristezza patologica è diversa rispetto alla comune tristezza. La tristezza non patologica ma situazionale, legata ad alcuni momenti, e non pervade l'intera vita dell'individuo. Chi soffre di depressione maggiore invece lamenta una tristezza profonda quotidiana che non si modifica nemmeno a fronte di eventi piacevoli e gioiosi. Altri sintomi affettivi della depressione sono:

- Angoscia
- Senso di colpa
- Sensazione di vuoto interiore
- Disperazione per sé stessi e per il proprio futuro
- Perdita dell'interesse per le attività quotidiane
- Ansia
- Indecisione cronica
- Assenza di sentimento (si pensa di non provare più amore per i propri cari)

2.1.2 Sintomi cognitivi

La depressione maggiore, oltre a colpire l'area delle emozioni e dell'umore (area affettiva) ha delle importanti applicazioni nell'ambito cognitivo. Si parla quindi di sintomi cognitivi della depressione maggiore. I sintomi cognitivi riguardano da una parte il contenuto dei pensieri, dall'altra le funzioni esecutive.

I deficit cognitivi sono parte costituente del quadro clinico della depressione, ma spesso non gli si attribuisce sufficiente importanza considerandoli secondari ai tipici sintomi depressivi. In realtà la compromissione delle abilità cognitive nella maggior parte dei casi sembrerebbe costituire il principale fattore di malessere nei pazienti depressi.

Per "disturbo cognitivo" si intende qualsiasi condizione determinata da cause organiche che danneggiano l'equilibrato funzionamento delle funzioni cosiddette "razionali" della psiche quali memoria, attenzione, percezione e pensiero. I soggetti che soffrono di DDM riferiscono di aver difficoltà nel pensare, i caregivers spesso segnalano povertà di tematiche e sovente vi è una lentezza del flusso ideativo. Anche la concentrazione è compromessa, gli individui appaiono facilmente distraibili, hanno difficoltà a partecipare a una discussione o semplicemente a guardare una trasmissione televisiva. I pazienti lamentano problematiche mnemoniche che si manifestano anche nel non riuscire a ricordare avvenimenti accaduti poche ore prima. (BuistBouwman et al. 2008).

Sembrerebbe, inoltre, che tali deficit cognitivi si presentino in modo più marcato in caso di esordio tardivo della patologia; in questo caso, particolarmente compromessi risultano essere la memoria verbale, la velocità di elaborazione delle informazioni ed

alcune funzioni esecutive. Ciò suggerisce, pertanto, il coinvolgimento di possibili fattori vascolari e neurodegenerativi in un numero sostanziale di questi pazienti. In alcuni casi, i disturbi della memoria negli anziani, possono portare anche a degli errori nella diagnosi in quanto vengono considerati solo come primi segni di una demenza altrimenti detta pseudodemenza.

Risulta, a questo punto, essenziale valutare nella relazione tra alterazioni cognitive e disturbo depressivo se:

1) i sintomi cognitivi, già esistenti prima dei sintomi affettivi, perdurano nel corso del disturbo depressivo influenzando sul rischio di ricaduta o ricorrenza;

2) i molteplici episodi depressivi causino deterioramento del funzionamento cognitivo;

3) esiste una relazione tra quoziente intellettivo (QI) e alterazioni cognitive.

In letteratura vengono formulate diverse ipotesi a tal proposito: alcuni autori ritengono che tali deficit cognitivi perdurino nonostante la scomparsa dei sintomi affettivi, ciò implicherebbe un conseguente peggioramento della qualità della vita dell'individuo che, più facilmente, andrà incontro a ricadute o a nuovi episodi depressivi; altri studi ritengono invece che siano i molteplici episodi depressivi a causare deficit nel funzionamento cognitivo, per cui alcuni sintomi della malattia depressiva come il ritardo psicomotorio, l'anedonia, l'astenia e l'insonnia, possono operare come mediatori della disfunzione cognitiva. Infine Elgaman et al. (2010) hanno mostrato che il quoziente intellettivo precedente alla malattia e la gravità della malattia stessa, nel senso della durata della malattia e del numero dei ricoveri, possono essere predittori di alterazione del funzionamento cognitivo nei pazienti con depressione maggiore. Sembrerebbe pertanto che un basso QI contribuire al declino

delle abilità cognitive. In ogni caso, i deficit cognitivi possono essere considerati i principali sintomi che caratterizzano gli episodi acuti depressivi e riguardano, per lo più, le funzioni esecutive, il problem solving, l'attenzione, la memoria a breve termine e di lavoro, l'apprendimento verbale e non verbale, la velocità di elaborazione visiva ed uditiva ed il funzionamento motorio.

Per quanto riguarda le funzioni esecutive, si è soliti definirle come elaborazioni cognitive complesse che richiedono il coordinamento di numerosi processi secondari per raggiungere un particolare obiettivo. Di conseguenza, particolarmente correlata al deficit delle funzioni esecutive, risulta essere l'attenzione, che viene, a sua volta, distinta in attenzione selettiva-volontaria e automatica. (Elliott 2003)

Diversi studi, negli ultimi 10 anni, hanno messo in evidenza la presenza di una severa compromissione delle Funzioni Esecutive nella fase acuta della depressione e in particolare risulta essere maggiormente compromessa la set-shifting task, ovvero la flessibilità cognitiva che permette al soggetto di spostare l'attenzione tra compiti diversi. Questa capacità, quindi, aiuterebbe il soggetto ad affrontare in modo efficace ogni tipo di situazione nuova ed inusuale, aumentandone le capacità di adattamento e semplificherebbe l'adattamento del soggetto a nuove ed inusuali situazioni in modo rapido ed efficiente.

Alcuni autori hanno dimostrato che pazienti con DDM presentano prestazioni deficitarie in compiti di attenzione selettiva e prestazioni nella norma in compiti di attenzione automatica; altri autori, invece, sono giunti a conclusioni opposte. Probabilmente tale divergenza nei risultati può essere ascritta all'utilizzo di un modello troppo semplice di attenzione che non distingue tra velocità di elaborazione da una parte e la capacità di selezionare gli stimoli pertinenti e di resistere alla distrazione dall'altra (Engeland et al. 2003). Infine, altri studi non riportano alcun deficit di

attenzione in pazienti affetti da depressione lieve o moderata. In ogni caso, l'alterazione dell'attenzione influisce negativamente sul funzionamento quotidiano della persona.

Per quanto riguarda il deficit di memoria, non risulta ancora del tutto chiara la natura della relazione tra tale deficit ed il DDM, ovvero il deficit di memoria è frequentemente riportato nella fase acuta del DDM, tuttavia la natura ed i meccanismi alla base di tale disturbo è alquanto incerta. Vari metodi neuropsicologici vengono utilizzati quando diversi processi di memoria devono essere indagati, si distinguono, infatti, memoria episodica e semantica, implicita ed esplicita, visiva e verbale, quest'ultime particolarmente alterate nei pazienti depressi, anche se i risultati inerenti la memoria verbale sembrerebbero incoerenti. Alcuni studi hanno anche rilevato un legame tra DDM e disabilità di apprendimento non verbale, ovvero deficit nella percezione tattile, nella coordinazione psicomotoria, nell'organizzazione visuo-spaziale, nelle abilità d'interazione sociale.

Tuttavia, si può concludere affermando che, nonostante vi siano numerosi studi che indagano il funzionamento cognitivo nel DDM, non vi è un accordo su un profilo neuropsicologico conclusivo caratterizzante la depressione. In particolare sono state postulate tre ipotesi:

1) i pazienti con DDM mostrano un deterioramento rispetto ad una serie di domini cognitivi (Veiel, 1997; Landro et al 2001);

2) il deterioramento riguarda domini cognitivi specifici, in particolare FE e memoria (Austin et al, 2001; Elliott, 2002);

3) indipendentemente dal dominio i pazienti con DDM mostrano un funzionamento deficitario in attività che richiedono uno sforzo ed un funzionamento normale in compiti automatici (Hasher e Zacks, 1979; Hammar et al., 2003).

La ricerca negli ultimi dieci anni ha confermato che non vi è un'unica funzione cognitiva deficitaria che caratterizza tutti i pazienti depressi e non in tutti i pazienti depressi le funzioni cognitive sono alterate nella stessa misura. Tuttavia, in tutti i casi di depressione è confermata la presenza di alterazione cognitiva nella fase acuta del disturbo. Per quanto riguarda la correlazione tra disfunzioni cognitive e funzionamento psicosociale nel disturbo depressivo, si può dire che questa “risulta complessa e di difficile comprensione a causa dell'eterogeneità dei sintomi e degli episodi depressivi, delle capacità cognitive e dei domini di funzionamento psicosociale. Per esempio, valutazioni oggettive delle prestazioni cognitive suggeriscono che i pazienti con depressione melanconica abbiano una compromissione significativamente maggiore della memoria e delle funzioni esecutive rispetto ai pazienti con depressione non melanconica. Inoltre, la gravità della sintomatologia depressiva, la durata cumulativa degli episodi, e la presenza di comorbidità sono indipendentemente e negativamente correlate con le performance cognitive”. La presenza di deterioramento cognitivo nella fase acuta del DDM, dunque, è ben documentata, tuttavia, la conoscenza di come le menomazioni si sviluppino in una prospettiva a lungo termine è scarsa. Una domanda importante da porsi è, quindi, se il deterioramento cognitivo che si manifesta durante i periodi di depressione sia di lunga durata o possa migliorare durante la remissione. L'ipotesi che il deterioramento cognitivo si risolva una volta "guariti" dalla depressione è stata messa in discussione negli ultimi dieci anni. L'associazione tra funzioni cognitive e DDM è stata raramente indagata in una prospettiva a lungo termine, e sono ancora numerose le domande su come le funzioni cognitive si evolvano in relazione alla riduzione dei sintomi e alla remissione; gli studi longitudinali su questo argomento sono pochi e i risultati spesso divergenti, tuttavia, vi sono indicazioni sempre più crescenti nella letteratura che dimostrano che ad una riduzione dei sintomi depressivi non segua un miglioramento

cognitivo dello stesso livello. Il solo trattamento dei sintomi affettivi, quindi, non sembra essere sufficiente a modificare le disabilità funzionali del paziente depresso e, per tale motivo, il miglioramento dei sintomi cognitivi diviene fondamentale per un sostanziale miglioramento del funzionamento globale del soggetto e per ridurre la probabilità di ricaduta depressiva. A questo punto, diviene essenziale utilizzare strumenti di valutazione più appropriati e sensibili per eseguire migliori valutazioni delle disfunzioni cognitive presenti in corso di disturbo depressivo maggiore.

2.1.3 Sintomi comportamentali

Tra i sintomi comportamentali più evidenti della depressione maggiore troviamo la riduzione delle attività quotidiane. La perdita di piacere nel fare qualsiasi cosa (anedonia), la perdita di interesse (apatia) unite alla sensazione di stanchezza cronica portano il soggetto a ridurre gradualmente tutte le attività quotidiane, a ridurre i contatti sociali, chiudendosi così al mondo e alla vita. La riduzione progressiva e costante della attività quotidiane porta a disabilità percepita (“non sono più in grado di fare le mie cose”) e reale.

In generale si assiste ad un progressivo e graduale abbandono di tutte le attività sociali con il risultato di un peggioramento della depressione maggiore.

2.1.4 Sintomi somatici

La depressione maggiore non colpisce solo “la mente” ma anche il corpo facendo sperimentare e vivere una molteplicità di sintomi somatici. A volte alcuni pazienti tendono a comunicare poco i sintomi emotivi e affettivi (tristezza profonda e ideazioni negative) concentrandosi maggiormente su particolari sintomi somatici (stanchezza cronica, dolori diffusi, problemi gastro-intestinali). In alcuni casi pazienti affetti da

depressione maggiore possono negare il disturbo dell'umore preoccupandosi solamente dei sintomi fisici, fino a manifestare veri e propri deliri ipocondriaci.

Oltre a manifestazioni somatiche un disturbo depressivo può manifestarsi attraverso un'alterazione del ritmo sonno-veglia, l'aumento o la diminuzione del sonno notturno, variazioni nelle abitudini alimentari (con aumento o diminuzione dell'appetito), riduzione del desiderio sessuale e altre problematiche relative alla sfera sessuale. In casi di depressione molto profonda possiamo osservare un rallentamento generale della motricità del paziente (rallentamento psicomotorio).

2.2 Dati epidemiologici

Secondo l'Istituto superiore della sanità, in Italia nel 2012, la prevalenza dei sintomi depressivi tra gli adulti di età compresa tra 18 e 64 anni è del 6,3%.

Studi epidemiologici condotti nel tempo riportano come la distribuzione dei sintomi depressivi vari nei differenti gruppi di popolazione: ad esempio nelle donne la percentuale è dell'8,0%; tra anziani è dell'8,4%; sale in chi è divorziato o vedovo (rispettivamente 9,9% e 13,8%) e tra gli intervistati con un livello di istruzione elementare o senza alcun titolo di studio (13,8%), è interessante notare l'incidenza di sintomi depressivi anche tra coloro che dichiarano di arrivare a fine mese con molte difficoltà economiche (14,6%), nei disoccupati (9,2%), nelle persone con almeno una patologia cronica (13,4%) e negli obesi (9,4%).

Risulta evidente quindi come le difficoltà economiche rappresentino la condizione più frequentemente associata ai sintomi depressivi con una probabilità quasi quattro volte maggiore rispetto a coloro che non presentano difficoltà

economiche. La seconda condizione più frequentemente associata ai sintomi depressivi è la presenza di patologie croniche: chi è affetto da almeno una malattia cronica riporta più del doppio la presenza di disturbo nella sfera affettiva. Altri fattori, come: sesso, età, stato civile, livello di istruzione, stato lavorativo, area di residenza e obesità, sono associati in maniera statisticamente significativa con i sintomi di depressione, ma con una minore frequenza¹⁵.

2.3 Terapia della depressione

Un'adeguata diagnosi di depressione non può prescindere dall'ascolto del paziente, da un'accurata anamnesi e dalla valutazione di globale del funzionamento della persona. Tutto ciò pone le basi per intraprendere una corretta terapia per il paziente depresso. Nei casi più lievi, solitamente determinati da risposte reattive a lutti e cambiamenti importanti nella vita dell'individuo, potrebbe bastare una psicoterapia, ma nei casi più gravi e complessi diventa necessario un approccio integrato che, alla psicoterapia integri un'adeguata cura farmacologica e anche un training cognitivo.

I farmaci antidepressivi fanno capo a diverse classi, le più utilizzate sono quelle dei triciclici e tetraciclici (es desipramina, nortriptilina, maprotilina, clorimipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina); degli agonisti multisistemici Noradrenalina-Serotonina (es venlafaxina, trazodone); benzamidi sostituite (es amisulpiride); degli agonisti del sistema noradrenergico (es mianserina, mirtazapina, reboxetina); degli inibitori del reuptake della serotonina – SSRI – (es fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, buspirone); ed in fine dei donatori di gruppi metilici (S-adenosil-L-metionina). Tutte le classi di farmaci si sono mostrate di una certa efficacia nel trattamento. Generalmente, per le forme resistenti vengono

utilizzate in associazioni con stabilizzanti dell'umore (es litio, valproato, carbamazepina, oxcarbamazepina, gabapentin) e in alcuni casi con ormoni tiroidei. L'uso di antipsicotici, in associazione agli antidepressivi, è giustificata nei casi in cui il quadro depressivo si presenta con sintomi psicotici¹⁷.

Capitolo 3

DIABETE E DEPRESSIONE

Evidenze epidemiologiche indicano che il diabete è associato ad un aumentato rischio di depressione (Nouwen et al., 2010) e che la depressione è associata ad un aumentato rischio di sviluppare diabete (Rotella e Mannucci, 2013). In effetti, il diabete e la depressione hanno almeno il doppio delle probabilità di verificarsi contemporaneamente (Mommersteeg et al., 2013), inoltre significativi sintomi depressivi colpiscono almeno un quarto delle persone con diabete di tipo 2 (Holt et al., 2014).

La depressione è associata a cambiamenti comportamentali come bassa attività fisica, comportamento sedentario e cattive abitudini alimentari, che possono portare a uno scarso smaltimento del glucosio, ad iperinsulinemia, e trigliceridi elevati, perturbando così il metabolismo degli acidi grassi con la conseguente predisposizione all'obesità, all'insulino-resistenza e allo sviluppo del diabete Tipo 2. La depressione è associata, nei pazienti con diabete di Tipo 2, anche a un controllo glicemico meno accurato, con conseguenti misurazioni che vanno da scarse a moderate (Lustman et al., 2000a). Mentre la depressione non necessariamente peggiora direttamente il controllo glicemico (Aikens et al., 2009 e Palta et al., 2014), un tale effetto può verificarsi a causa di fattori comportamentali correlati.

Vi sono studi che mostrano come i sintomi depressivi possono, non solo predisporre il diabete di tipo 2 a causa dei suddetti fattori comportamentali, ma emergere come conseguenza degli effetti neurobiologici della malattia. In particolare, questi cambiamenti comportamentali associati alla depressione e agli effetti neurobiologici innescati possono porre il paziente con diabete di tipo 2 a sviluppare

una forma più grave di malattia associata a infiammazione di basso grado e sindrome metabolica, condizione caratterizzata da adiposità viscerale, insulino-resistenza, ipertensione, trigliceridi elevati e colesterolo lipoproteico ad alta densità; tutto ciò aumenta il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari (Ndumele et al., 2006)

Pertanto, l'identificazione precoce dei fattori di rischio che predispongono ai disturbi dell'umore può essere importante per affrontare quest'ultimi adeguatamente attraverso un'appropriata consulenza psicologica e / o intervento psicofarmacologico.

Vi sono studi che dimostrano come i cosiddetti “sintomi depressivi sotto soglia” (Hermanns et al., 2013) e le sensazioni di angoscia, piuttosto che depressione maggiore in sé, possono influenzare gli esiti metabolici nella maggior parte delle persone con diabete di tipo 2 (Fisher et al., 2014).

Non sono ancora chiare le modalità per selezionare e trattare tali sintomi. I primi rapporti suggeriscono che la dimensione dei sintomi dell'anedonia potrebbero essere di particolare rilevanza nel contesto di questa malattia. In effetti, uno studio su 5772 partecipanti con diabete di tipo 2 ha scoperto che l'anedonia, misurata utilizzando una subscale della scala di depressione di Edimburgo, era associata ad una maggiore probabilità del 33% di controllo glicemico subottimale ($HbA1c \geq 7\%$) (Nefs et al., 2012). Questa relazione si collega anche ad altri sintomi dell'umore e dell'ansia, che a precedentemente non erano associati al controllo glicemico. Pertanto, l'esplorazione dei sintomi anedonici nel diabete di tipo 2 può portare specificamente a nuovi approcci di gestione clinica.

3.1. Il costrutto dell'anedonia

L'anedonia è un sintomo cardinale degli episodi depressivi, definito nel DSM-5 come una "mancanza di godimento, coinvolgimento o energia per le esperienze della vita; deficit nella capacità di provare piacere o interessarsi alle cose" (American Psychiatric Association, 2013). Tuttavia, l'anedonia può anche presentarsi da sola in una certa misura come un tratto di personalità, come uno stato associato alla malattia o nel contesto di malattie neurologiche.

Negli ultimi decenni, i deficit nel volere e nel gradire l'anedonia sottostante sono diventati essi stessi ulteriormente intesi come costrutti multidimensionali, che abbracciano diversi domini di funzioni strettamente correlati a comportamenti orientati alla ricompensa. Alcune dimensioni proposte includono una ridotta motivazione a raggiungere la ricompensa, definita "anedonia passionale", o un alterato processo decisionale relativo al conseguimento di ricompense, oltre alla ridotta capacità di anticipare mentalmente l'esperienza di piacere (Der-Avakian e Markou, 2012 e Treadway e Zald, 2011). Queste dimensioni sono subordinate a reti altamente integrate di substrati neurali.

3.2. Cambiamenti neurobiologici nel diabete di tipo 2

Studi in letteratura suggeriscono che i cambiamenti strutturali e funzionali del cervello legati al diabete possono esacerbare, predisporre o indurre diversi sintomi anedonici e depressivi in generale. Gli studi di imaging del cervello hanno documentato la perdita di sostanza grigia in importanti nodi dei circuiti di ricompensa tra cui regioni corticali mediali temporali, cingolate anteriori e mediali frontali e perdita di sostanza bianca nelle corteccie frontali e temporali (Moran et al., 2013). Le lesioni anatomiche alla sostanza bianca sono comuni nel diabete di tipo 2 a causa del

danno microvascolare (Moran et al., 2013) e queste lesioni cerebrovascolari sono state associate a sintomi anedonici successivamente sviluppati (Lavretsky et al., 2008). I deficit nell'integrità microstrutturale della sostanza bianca correlata al diabete di tipo 2 sono stati descritti anche in studi di imaging tensoriale di diffusione (Hoogenboom et al., 2014), che insieme alle lesioni della sostanza bianca, possono interferire con la connettività tra le strutture del sistema di ricompensa dopaminergico. Inoltre è stata dimostrata un'alterata connettività tra le regioni del cervello attraverso studi effettuati con risonanza magnetica funzionale (Musen et al., 2012).

Inoltre l'insulino-resistenza contribuirebbe allo sviluppo di deficit funzionali a causa della diffusa compromissione dell'assorbimento di glucosio da parte del cervello, con effetti particolarmente ampi nelle regioni temporali frontali, laterali e mediali (Willette et al., 2015). Negli adulti di mezza età, la ridotta connettività tra lo striato ventrale e il cingolato anteriore media la relazione tra insulino-resistenza e sintomi depressivi (Ryan et al., 2012). Pertanto, nel loro insieme, questi risultati suggeriscono una base neuroanatomica per i cambiamenti comportamentali associati al diabete di tipo 2, che si trova ampiamente nei circuiti di ricompensa del cervello.

3.3. Cambiamenti neurochimici e immunoinfiammazione disregolata nel diabete di tipo 2

Prove sperimentali suggeriscono che la resistenza all'insulina cerebrale riduca la dopamina e porti a cambiamenti comportamentali. I topi geneticamente carenti per il recettore dell'insulina nelle cellule cerebrali hanno una maggiore espressione delle monoaminossidasi, con conseguente aumento della degradazione della dopamina nello striato e nel nucleo accumbens (Kleinriders et al., 2015). In queste strutture cerebrali

sono stati osservati anche alterato metabolismo cellulare, aumento della generazione di specie reattive dell'ossigeno e conseguente ossidazione di lipidi e proteine. In conseguenza a ciò i topi hanno sviluppato, col tempo, ansia e comportamenti depressivi.

Spranger et al hanno descritto i meccanismi che collegano la disfunzione metabolica alle carenze di dopamina, che coinvolgono lo stress ossidativo e l'infiammazione, che sono associati allo sviluppo del diabete di tipo 2 (Spranger et al., 2003).

Lo stress ossidativo può inibire la sintesi di dopamina inattivando la tetraidrobiopterina (BH4), un cofattore necessario per convertire la fenilalanina in tirosina e la tirosina in dopamina (Widner et al., 2000). Lo stress ossidativo promuove anche l'assemblaggio dell'inflammasoma NLRP3, che rileva lo stress metabolico e favorisce la maturazione dell'interleuchina-1 β (IL-1 β) (Grant e Dixit, 2013 e Masters et al., 2011). Di conseguenza, nel modello murino resistente alla leptina (db / db) del diabete di tipo 2, i macrofagi hanno prodotto più IL-1 β in risposta alla stimolazione con il lipopolisaccaride, un potente stimolo pro-infiammatorio (O'Connor et al., 2005). Rispetto ai topi db / +, i topi db / db hanno mostrato maggiori cambiamenti comportamentali in risposta al lipopolisaccaride o in risposta alla somministrazione di IL-1 β , dimostrando che la disfunzione metabolica conferisce vulnerabilità neuronale all'infiammazione. Diverse linee di evidenza suggeriscono che l'infiammazione può influire sui circuiti di ricompensa della dopamina, inclusa l'alterazione del metabolismo nei gangli della base in seguito alla somministrazione di interferone- α come trattamento per l'epatite C e la ridotta attivazione dello striato ventrale in risposta ai segnali di ricompensa (Capuron et al., 2007 e Eisenberger et al., 2010).

L'infiammazione di basso grado è un componente chiave nella fisiopatologia del diabete di tipo 2, in particolare nello sviluppo dell'insulino-resistenza e della sindrome metabolica correlate all'obesità. L'obesità aumenta il numero di macrofagi nel tessuto adiposo e upregola la produzione di fattori infiammatori. Nei pazienti con diabete di tipo 2, è stato dimostrato che il trattamento con un antagonista del recettore IL-1 e salsalato (una forma non acetilata di salicilato) migliora il controllo glicemico e / o la funzione secretoria delle cellule beta. Pazienti con malattie infiammatorie, croniche come l'artrite reumatoide e la psoriasi, presentano infatti un aumento del rischio di sviluppare diabete e insulino-resistenza. Il trattamento di queste condizioni con anti-TNF- α bloccanti migliora l'attività della malattia, i mediatori infiammatori e la resistenza all'insulina (rivisto da Ballak et al. 2015; Wieser et al., 2013).

Gli effetti neurochimici dell'infiammazione e dello stress ossidativo sui circuiti di ricompensa dopaminergica nei modelli animali di diabete di tipo 2, insieme a dimostrazioni di attività infiammatoria nel diabete di tipo 2 e squilibrio infiammatorio dei centri di ricompensa nelle persone, suggeriscono che i sintomi anedonici e depressivi possono derivare dall'attività infiammatoria del diabete di tipo 2. I risultati suggeriscono la necessità di studi clinici per determinare se l'associazione tra sintomi anedonici/depressivi e diabete di tipo 2 possa essere mediata da biomarcatori infiammatori e ossidativi (Moulton et al., 2015). Altri biomarcatori potenzialmente utili possono includere gli ormoni disregolati nel diabete di tipo 2, come la leptina e l'insulina.

Sulla base di quanto sopra detto, diventerebbe di particolare importanza valutare se i sintomi dell'umore e l'anedonia siano più frequenti in un sottogruppo di pazienti diabetici di tipo 2 con sindrome metabolica e obesità che sono caratterizzati da infiammazione cronica come rivelato dall'aumento dei livelli di c reattivo proteine e

IL-6. Se il legame bidirezionale tra infiammazione e sintomi dell'umore nel diabete di tipo 2 è corretto, questi individui presenteranno gradi più gravi di sintomi dell'umore e anedonia rispetto ai pazienti diabetici di tipo 2 senza sindrome metabolica. Ciò può fornire una logica per la consulenza psicologica di routine di questo sottogruppo di pazienti con diabete di tipo 2 che presentano un rischio più elevato di malattie cardiovascolari e una cattiva gestione del diabete di tipo 2.

3.4. Correlati clinici

Nefs et al. (2012) hanno scoperto che la correlazione trasversale tra sintomi depressivi e controllo glicemico è specifica per i sintomi anedonici. Lo studio ha anche valutato lo stile di vita mostrando che il consumo di alcol e l'attività fisica sono mediatori significativi (nello specifico l'attività fisica risulta essere un mediatore positivo che arriva ad attenuare l'anedonia del 22,8%). La correlazione risulta in parte anche connessa alla durata del diabete, in linea con l'ipotesi che l'anedonia e i sintomi depressivi peggiorino man mano che i cambiamenti neuroendocrini, neurotrasmettitori e microangiopatici progrediscono nel tempo. È possibile quindi aspettarsi che i sintomi di scarsa motivazione e decisione, associati all'anedonia, causino una cattiva autogestione del diabete e una minore aderenza agli interventi comportamentali, dietetici e medici.

Il diabete e i sintomi anedonici insieme sono un fattore di rischio anche per le malattie cardiache e l'ictus che risultano più gravi in tali condizioni (Wilson et al., 1998). In uno studio condotto su 874 pazienti sottoposti a stent coronarico, la probabilità di morte 6 mesi dopo l'impianto di stent risulta maggiore di 2,8 volte nei soggetti con diabete o anedonia e maggiore di 5,6 volte nei soggetti con diabete e

anedonia (Denollet et al., 2008). In questo studio, il rischio risulta specifico per i sintomi anedonici, indipendentemente da altri sintomi di depressione e ansia misurati dalla scala dell'ansia e della depressione dell'ospedale. Sebbene la scoperta confermi l'importanza clinica specifica dell'anedonia, resta da identificare i fattori biologici che possono essere alla base di questo rischio, come i fattori comportamentali e / o ossidativi e infiammatori.

3.5. Implicazioni per la ricerca e l'assistenza

Considerando che i disturbi dell'umore sono costrutti clinici diagnosticati categoricamente dalle combinazioni di alcuni sintomi in una certa popolazione di soggetti con diabete di tipo 2, questi sintomi possono essere valutati individualmente come tratti continui che colpiscono in una certa misura la maggior parte dei pazienti. L'idea è in accordo con quella del National Institute of Mental Health (NIMH) Research Domain Criteria, che favorisce il passaggio dalle diagnosi categoriali a un approccio dimensionale basato su risultati neurobiologici (NIMH, 2011). Ciò può essere particolarmente utile nel contesto di malattie mediche poiché i disturbi dell'umore mostrano una sostanziale eterogeneità tra le presentazioni e alcuni sintomi possono essere clinicamente più importanti di altri. I deficit nel sistema di ricompensa dopaminergica sono ben stabiliti nei disturbi dell'umore (Russo e Nestler, 2013), tuttavia i percorsi diagnostici per gli interventi clinici possono non essere individuati quando gli strumenti e i trattamenti di screening sono focalizzati solo sul quadro del disturbo depressivo maggiore. Sebbene vi siano dei sintomi insufficienti per soddisfare i criteri per la diagnosi della depressione maggiore, questi sono molto importanti dal punto di vista clinico per i soggetti affetti da diabete di tipo 2 (Swardfager et al., 2016)

e per questo diventa fondamentale, in un approccio integrato, riuscire a coglierli indipendentemente dalla diagnosi di DDM.

3.6. Trattare i sintomi affettivi nel paziente con diabete di tipo 2

Nei soggetti con diabete di tipo 2 e depressione maggiore, farmaci antidepressivi come inibitori selettivi del reuptake della serotonina (Lustman et al., 2000b), terapia cognitivo comportamentale (Lustman et al., 1998), psicoterapia (Simson et al., 2008) e l'assistenza collaborativa (Katon et al., 2004) migliorano i sintomi depressivi e il controllo glicemico, sebbene con maggiori benefici per l'umore rispetto al controllo glicemico (van der Feltz-Cornelis et al., 2010). Tuttavia, la migliore comprensione del fatto che la gestione del diabete di tipo 2 non ottimale sia correlata a sintomi depressivi subsindromici (Swardfager et al., 2016), sintomi psicologici non correlati al costrutto della depressione maggiore (Fisher et al., 2012), e sintomi anedonici in particolare (Nefs et al., 2012) suggerisce la necessità di approcci alternativi per affrontare le barriere comportamentali. Mirando agli aspetti motivazionali e decisionali dell'Anedonia, principalmente gli agenti dopaminergici possono aiutare a supportare scelte di vita più sane, aderenza all'esercizio fisico e consigli dietetici e l'uso di altri farmaci prescritti.

3.7 Potenziali approcci farmacologici

Le opzioni dopaminergiche comprendono farmaci stimolanti, agonisti della dopamina ad azione diretta come la bromocriptina, il pramipexolo (Lemke et al., 2006) anche il bupropione antidepressivo viene ampiamente usato. Il bupropione e il suo

principale metabolita, il 6-idrossibupropione, infatti possono influenzare i sistemi di ricompensa attraverso una serie di azioni, tra cui una lieve inibizione della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina, una lieve stimolazione del rilascio di dopamina e noradrenalina e attività sui recettori dell'acetilcolina nicotinic (Damaj et al., 2004 e Tomarken et al., 2004). Negli studi sugli animali, il bupropione ha ridotto il tempo di immobilità nei test di nuotata forzata e sospensione della coda (Cryan et al., 2004). Gli animali trattati con bupropione mostrano una maggiore disponibilità a usare energia per ottenere ricompense, coerentemente con i benefici sull'anedonia decisionale (Bruijnzeel e Markou, 2003). Negli animali, il bupropione ha migliorato le proprietà rinforzanti degli stimoli condizionati (Palmatier et al., 2009) ma ha diminuito le proprietà rinforzanti del saccarosio (Reichel et al., 2008), confermando un riequilibrio dei sistemi di ricompensa che favorisce un minore apporto calorico. Questo profilo comportamentale farmacologico e preclinico ha suggerito che il bupropione possa essere particolarmente efficace nelle persone che presentano sintomi di diminuzione del piacere, dell'interesse e dell'energia (Jefferson et al., 2006, Nutt et al., 2007 e Tomarken et al., 2004). Di conseguenza, alcuni studi clinici hanno suggerito che il bupropione possa migliorare le perdite di interesse, energia e libido (Bodkin et al., 1997 e Tomarken et al., 2004). Tra i soggetti con diabete di tipo 2, il bupropione è generalmente sicuro, efficace e ben tollerato, con benefici corollari osservati sul controllo glicemico (Hollander et al., 2013 e Lustman et al., 2007).

Gli antidepressivi serotoninergici e norepinefrinergici possono affrontare in una certa misura i sintomi anedonici nel contesto della depressione maggiore (Dunlop e Nemeroff, 2007 e Shelton e Tomarken, 2001), ma possono essere meno benefici nel contesto dei sintomi dell'umore associati al diabete di tipo 2. In un confronto tra due studi, uno dei quali ha utilizzato il bupropione e l'altro la sertralina, i partecipanti con

diabete di tipo 2 trattati con bupropione avevano maggiori probabilità di rispondere e migliorare, anche se sarebbe necessario uno studio “head to head” per dimostrarne la superiorità (Anderson et al., 2010). Alcuni antidepressivi serotoninergici possono interferire con aspetti della funzione edonica, tra cui una riduzione del desiderio o della funzione sessuale, mentre il bupropione viene talvolta aggiunto a questi farmaci per compensare questi sintomi (Bodkin et al., 1997 e Nutt et al., 2007). Alcuni agenti serotoninergici hanno anche maggiori probabilità di causare aumento di peso, ritardo psicomotorio e disturbi metabolici e di aggravare i deficit nella reattività alla ricompensa (Price et al., 2009), che potrebbero non favorire l'ottimizzazione della gestione metabolica. Al contrario, il bupropione ha generalmente dimostrato effetti di peso neutro (Serretti e Mandelli, 2010).

Due studi clinici condotti utilizzando il bupropione hanno suggerito benefici nel diabete di tipo 2. Come monoterapia in pazienti con depressione maggiore e diabete di tipo 2, uno studio in aperto ha mostrato miglioramenti dell'umore, del controllo glicemico e della composizione corporea (Lustman et al., 2007). Uno studio randomizzato controllato con placebo su pazienti in sovrappeso e obesi con diabete di tipo 2 ha mostrato che il bupropione in combinazione con il naltrexone antagonista oppioide ha portato a maggiori riduzioni del peso corporeo, dell'HbA1c e dei trigliceridi rispetto al placebo (Hollander et al., 2013). Negli adulti obesi o in sovrappeso, due studi hanno scoperto che la circonferenza della vita, l'insulino-resistenza e i livelli lipidici miglioravano in seguito a trattamento con bupropione più naltrexone, da soli o in combinazione con modificazioni comportamentali (Greenway et al., 2010 e Wadden et al., 2011). L'efficacia di aumentare leggermente la dopamina con il bupropione bloccando la segnalazione di oppiacei iperattivi con il naltrexone, suggerisce l'impegno con aspetti motivazionali e di consumo dell'anedonia. Il

bupropione stimola e il naltrexone allevia l'inibizione dei neuroni POMC anoretici, che attivano i sistemi mesolimbici di dopamina e aumentano il dispendio energetico (Masaoka, 1988). Pertanto, la combinazione può aumentare la spinta verso comportamenti di autogestione orientati agli obiettivi mentre reprime la proprietà gratificante del consumo di cibo.

La bromocriptina è un derivato dell'ergotamina usato nel diabete di tipo 2, che in combinazione con altri trattamenti antidiabetici, può ridurre l'HbA1c, i trigliceridi plasmatici e le concentrazioni di acidi grassi liberi, con potenziali benefici cardioprotettivi (DeFronzo, 2011). La bromocriptina ha una bassa affinità nanomolare per il recettore della dopamina D2, che si ritiene sia l'obiettivo clinico. I recettori D2 nello striato sono down-regolati nei ratti obesi e il knockdown di questi recettori porta a deficit di ricompensa simili alla dipendenza e ad una maggiore ricerca di cibo appetibile ad alto contenuto di grassi (Johnson e Kenny, 2010), che può essere corretto con la bromocriptina (Davis et al., 2009). L'impegno della bromocriptina con il sistema di ricompensa è stato dimostrato negli animali (Hoffman et al., 1988 e Wise et al., 1990). Sebbene non sia stato stabilito il preciso meccanismo attraverso il quale la bromocriptina porti a miglioramenti metabolici, si ritiene che la soppressione aumentata della produzione di glucosio epatico e la riduzione dei livelli di glucosio post-prandiale siano correlati al riequilibrio del tono dopaminergico in più circuiti cerebrali. Studi prospettici con esiti psicometrici sarebbero istruttivi nelle persone con diabete di tipo 2.

Un importante corollario dell'ipotesi che i cambiamenti endocrini possano influire sul tono edonico è che i trattamenti antidiabetici che ripristinano determinati aspetti della funzione ormonale possono anche alleviare gli effetti del diabete di tipo 2 sul sistema di ricompensa. Il peptide 1 simile al glucagone (GLP-1) è un ormone

incretinico rilasciato nell'intestino e nel cervello dopo l'assunzione di cibo per controllare la secrezione di insulina e glucagone e regolare la sazietà. I neuroni che contengono GLP-1 sono compresi dal nucleo del tratto solitario a più strutture che regolano comportamenti legati alla ricompensa, tra cui la corteccia temporale, l'amigdala, il nucleo accumbens, l'ipotalamo e l'area tegmentale ventrale (Merchenthaler et al., 1999). Di conseguenza, gli analoghi del GLP-1 possono modulare il nucleo accumbens le risposte della dopamina e le proprietà gratificanti dei farmaci che creano dipendenza. In uno studio di risonanza magnetica funzionale, Exenatide, un agonista del recettore del GLP-1, ha ridotto le risposte neurali in previsione del latte al cioccolato, ma ha aumentato le risposte cerebrali dopo il consumo (van Bloemendaal et al., 2015). Sarà interessante monitorare gli effetti clinici degli analoghi del GLP-1 e altri trattamenti antidiabetici su aspetti della ricompensa oltre a quelli direttamente correlati ai comportamenti alimentari.

Capitolo 4

LO STUDIO

4.1 Obiettivi

L'obiettivo del presente lavoro è stato indagare la presenza di sintomi cognitivi ed emotivi della depressione in pazienti con diabete di tipo 2 e valutare l'eventuale correlazione della loro frequenza e gravità nei pazienti diabetici di tipo 2 con sindrome metabolica confrontandoli con pazienti diabetici di tipo 2 senza sindrome metabolica.

Lo studio è stato condotto in collaborazione con il centro clinico Diabetologico UOC Andrologia ed Endocrinologia (Sez. Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna) dell'università di Catania - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Vittorio Emanuele, "G. Rodolico" Catania. I pazienti che si sono sottoposti allo studio hanno firmato il consenso informato di partecipazione volontaria consapevoli che i dati sarebbero stati trattati nel rispetto delle normative vigenti sulla privacy.

4.2 Campione

Il campione è composto da 30 pazienti (16 maschi e 14 femmine), di età compresa tra 42 e 65 anni e con diagnosi di diabete di tipo 2.

Ai fini dello studio il campione è stato suddiviso in due sottogruppi (15 ciascuno) comparabili per sesso e durata della malattia. Un primo gruppo composto da pazienti affetti da diabete di tipo 2 con diagnosi di disturbi metabolici (sindrome metabolica), un secondo gruppo costituito da pazienti diabetici di tipo 2 senza complicanza metaboliche.

La diagnosi di sindrome metabolica è stata fatta secondo i criteri proposti dall'International Diabetes Federation (IDF) nel 2009 considerando: la presenza di obesità addominale, circonferenza vita >94 cm nei maschi e >80 cm nelle femmine, e la presenza di almeno due tra i seguenti criteri:

- trigliceridi >150 mg/dl,
- colesterolemia HDL < 40 mg/dl M e < 50 mg/dl F o in trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti
- pressione arteriosa > 130/85 mmHg o terapia antiipertensiva
- Glicemia \geq 100 o precedente diagnosi di diabete di tipo 2

I parametri biologici per la diagnosi di sindrome metabolica sono stati raccolti direttamente dalle cartelle cliniche.

Criteri di esclusione: pazienti con importanti comorbidità come eventi cardiovascolari, tumori e malattie autoimmuni; pazienti che fanno uso di steroidi o psicofarmaci; pazienti con diagnosi di diabete di tipo 1

4.3 Materiali e metodi

Sono stati utilizzate tre tipologie di strumenti psicologici: test cognitivi, scale cliniche e test:

Tra gli strumenti cognitivi sono stati utilizzati:

Il Rey Auditory Verbal Learning Test (Test delle 15 parole di Rey): test valuta un'ampia varietà di funzioni: memoria uditiva-verbale a breve termine, velocità di apprendimento, strategie di apprendimento, interferenza retroattiva e proattiva,

presenza di confabulazione di confusione nei processi di memoria, conservazione delle informazioni, e differenze tra apprendimento e recupero.

Ai partecipanti viene fornito verbalmente un elenco di 15 parole non correlate tra loro, ripetute in cinque diverse prove e viene chiesto di ripetere le parole ricordate. Dopo 15 minuti dall'ultima ripetizione viene nuovamente chiesta la lista di parole precedentemente appresa. È così possibile valutare la memoria verbale immediata e differita. (Rey 1958).

Digit SPAN

il Digit-span numerico viene utilizzato per misurare la capacità di memorizzazione dei numeri della memoria di lavoro. I partecipanti ricevono una serie di cifre e devono ripeterle immediatamente. Se lo fanno correttamente, viene loro fornito un elenco più lungo. La lunghezza dell'elenco più lungo che una persona può ricordare è lo SPAN, ovvero l'intervallo di cifre, di quella persona. La prova si svolge chiedendo prima di ripetere le cifre le cifre nell'ordine in cui vengono proposte verbalmente (Span avanti), successivamente viene chiesto di ripetere cifre all'indietro, invertendo l'ordine dei numeri dall'ultimo al primo. La prova permette di valutare la capienza di memoria di cifre e la memoria di lavoro. (Wechsler, 1987).

Block-tapping Test (test di Corsi): test per la valutazione della memoria visuo-spaziale costituito da una tavoletta con sopra dei cubi. L'operatore compie delle sequenze toccando uno alla volta i cubi in un ordine prestabilito e il soggetto deve ripetere la sequenza esattamente nell'ordine in cui gli è stata mostrata (Corsi avanti), successivamente l'operatore tocca i cubi sempre seguendo una sequenza prestabilita ma in questo caso il soggetto deve proporla all'incontrario (dall'ultimo cubetto toccato dall'operatore al primo). Ad ogni sequenza eseguita correttamente si passa ad una

sequenza più lunga. Il numero di cubi che il soggetto riesce a riproporre nella corretta sequenza risulta essere lo span visuo-spaziale del soggetto. (Corsi 1972):

Minimental State Examination (MMSE o minimental): Test utilizzato per valutare la presenza di deterioramento cognitivo, le aree indagate sono: l'orientamento, la memoria, l'attenzione e il calcolo, il richiamo, il linguaggio e le abilità prassiche. (Folstein et al., 1975)

Tra le scale di valutazione dei sintomi emotivi sono stati utilizzati:

La Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS): la scala di valutazione della depressione di Hamilton è la scala di interviste più utilizzata, sviluppata nel 1967 per misurare la gravità della depressione. (Hamilton, 1967).

La versione utilizzata è stata quella a 21 items che valutano:

Umore depresso, sentimenti di colpa, pensieri suicidari, insonnia, lavoro e attività, ritardo psicomotorio, agitazione psicomotoria, ansia fisica e somatica, Sintomi gastrointestinali, sintomi somatici in generale, sintomi genitali, ipocondria, perdita di interesse, variazioni dell'umore, sintomi paranoici e disturbi ossessivo/compulsivi.

Il Beck Depression Inventory – II (BDI- II, Beck, 1961) è la scala di autovalutazione più utilizzata, sviluppata nel 1961 da Aaron Beck sulla base di sintomi che ha osservato essere comuni tra i pazienti depressi. È costituita da 21 elementi di sintomi emotivi, comportamentali e somatici che richiedono 5-10 minuti per la somministrazione. Gli articoli sono valutati da 0 a 3 e misurano umore, pessimismo, senso di fallimento, mancanza di soddisfazione, sentimenti di colpa, senso di punizione, odio per se stessi, accuse di sé, desideri auto-punitivi, incantesimi piangenti, irritabilità, ritiro sociale, indecisione, immagine corporea, inibizione del lavoro,

disturbi del sonno, affaticabilità, perdita di appetito, perdita di peso, preoccupazione somatica e perdita della libido.

Snaith-Hamilton pleasure scale

La scala del piacere Snaith-Hamilton (SHPS o SH APS) utilizzata per valutare la presenza e la gravità dell'anedonia. (Snaith et al, 1995)

Mensure du Stress Psychologique (MSP)

Questa scala è stata sviluppata appositamente per attingere ai livelli di stress della popolazione non clinica. Nella sua forma originale, il PSM49 (Lemyre, 1987; Lemyre & Tessier, 1988) è un questionario autosomministrato in carta e matita con 49 items in lingua francese. Da allora è stato tradotto e validato in italiano (Santo Di Nuovo, Luciano Rispoli, Emilia Genta, 2000). Gli elementi sono costituiti da affermazioni che riflettono indici somatici, comportamentali e cognitivo-affettivi dello stato psicologico di stress. Utilizzando una scala di tipo Likert a 4 punti (1 = "Niente affatto"; 4 = "Estremamente"), gli intervistati valutano il grado in cui si verificano ogni sintomo.

Tra i test proiettivi e di personalità è stato utilizzato il:

Test di Rorschach: noto anche come test delle macchie d'inchiostro di Rorschach, è un test psicologico di personalità di tipo proiettivo, in cui le percezioni dei soggetti delle macchie di inchiostro vengono registrate e quindi analizzate utilizzando l'interpretazione psicologica, algoritmi complessi o entrambi. Alcuni psicologi usano questo test per esaminare le caratteristiche della personalità e il funzionamento emotivo di una persona. È stato impiegato per rilevare il disturbo del

pensiero di fondo, specialmente nei casi in cui i pazienti sono riluttanti a descrivere apertamente i loro processi di pensiero. Il test prende il nome dal suo creatore, lo psicologo svizzero Hermann Rorschach. Il test è stato somministrato e siglato secondo il Sistema comprensivo di Exner, considerando gli indici cognitivi ed emotivi con elevata affidabilità psicometrica. (Lis et al., 2007)

Al soggetto vengono presentate, una alla volta, 10 tavole con delle macchie sovraimpresse e gli viene chiesto dire a cosa la macchia potrebbe somigliare o cosa potrebbe, per lui, rappresentare. La siglatura del test viene effettuata sulla base delle risposte del soggetto alla somministrazione e all'inchiesta.

I pazienti sono stati reclutati tra coloro che giornalmente si recavano in ambulatorio per le consuete visite di controllo. Tutti i partecipanti hanno firmato il consenso informato.

La somministrazione individuale dei test, dato l'elevato numero di prove, è stata effettuata in due giorni differenti a distanza di una settimana l'uno dall'altro. Il primo giorno sono state somministrate le prove cognitive e le scale HDRS e MSP, mentre ad una settimana di distanza sono stati somministrati il test di Rorschach e la scala BDI-II.

4.4 Risultati

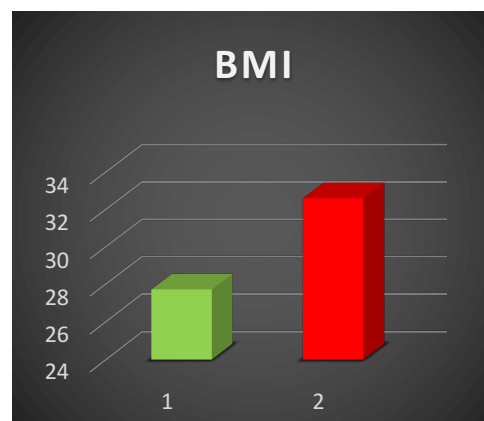
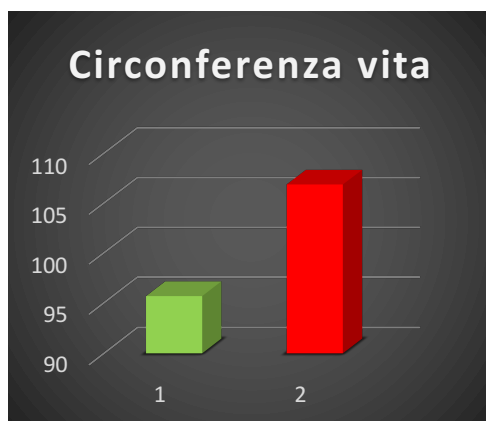
Per l'analisi dei dati è stato utilizzato Systat Software. Il t-test conferma l'assenza di differenze significative nel campione nella composizione dei gruppi per ciò che concerne le variabili di sesso, età e anni di malattia.

Gruppo	nr	sesso			età			Anni mal		
		m	f	p-value	M	ds	p-value	M	ds	p-value
NoSM	15	7	8	0,46	59,73	3,88	0,40	11	7,9	0,50
SM	15	9	6		58,20	5,72		9,13	7,2	
tot	30	16	14							

Tabella 1: Descrittive. Differenze statisticamente significative con $p < .05$

Sono presenti invece differenze statisticamente significative, riguardo i parametri biologici dei due gruppi: il gruppo NoSM presenta un valore medio di BMI di 27,71 (ds 4,80) e una media di circonferenza vita di 95,67 (ds 11,92) contro un valore medio di 32,59 (ds 4,32) di BMI e 106 cm di circonferenza vita (ds 9,70)

del gruppo SM.



 Gruppo NoSM

 Gruppo SM

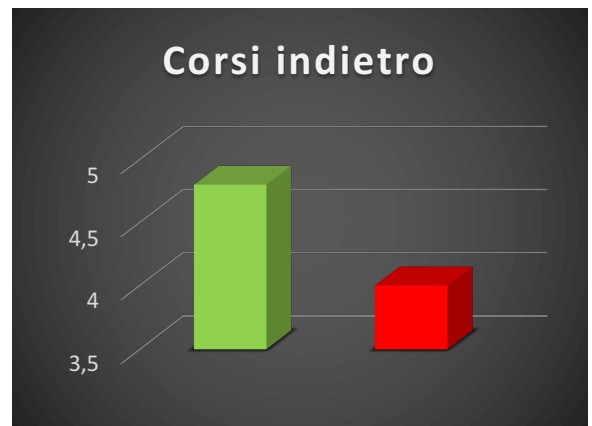
Test cognitivi

Nelle prove cognitive si riscontrano differenze statisticamente significative nel test di Corsi, relativamente alla prova “indietro”: il gruppo NoSM mostra una media di performance di 4,80 (ds 1,01) contro una media di 4,00 (ds 1,07) del gruppo SM, p-value 0,04.

Nel test delle 15 parole di Rey immediato e nello Span numerico indietro possiamo notare dei trend di differenza tra i gruppi (rispettivamente 45,11 nel gruppo NoSM e 40,75 nel gruppo SM)

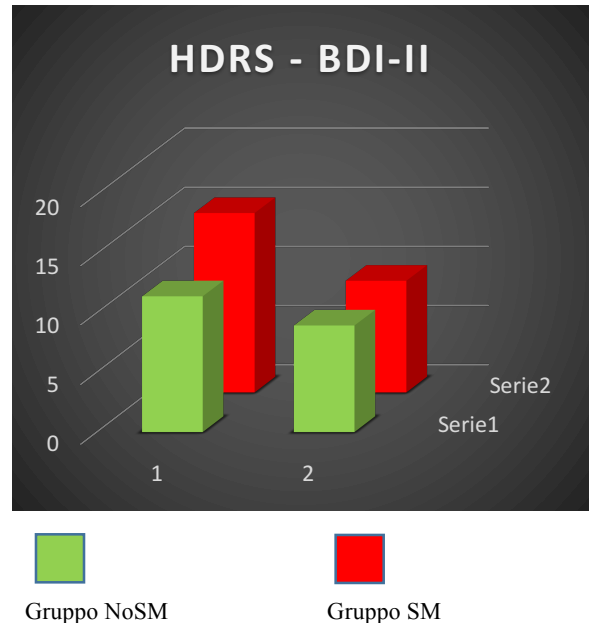
che tuttavia non raggiungono significatività statistica (p-value 0,13). Non si notano differenze per le prove concernenti le 15 parole di Rey dopo 15', lo SPAN numerico avanti e il MMSE.

 Gruppo NoSM Gruppo SM



Test per la valutazione dei sintomi depressivi

Nessuna differenza statisticamente significativa emerge nei test per la valutazione dei sintomi depressivi utilizzati, HRSD e BDI-II, sebbene anche in questi casi notiamo un trend che mostra un quadro di maggiore presenza di sintomi depressivi nei pazienti con SM: i pazienti NoSM ottengono un punteggio medio di 11,40 (ds 4,81) all'HRSD e di 8,93 al BDI-II, mentre i pazienti SM ottengono un punteggio medio di 15,13 (ds 7,59) all'HRSD e di 9,04 al BDI-II, con p-value rispettivamente di 0,12 e 0,86.



Non risultano differenze al test Snaith-Hamilton pleasure scale per la valutazione dell'anedonia.

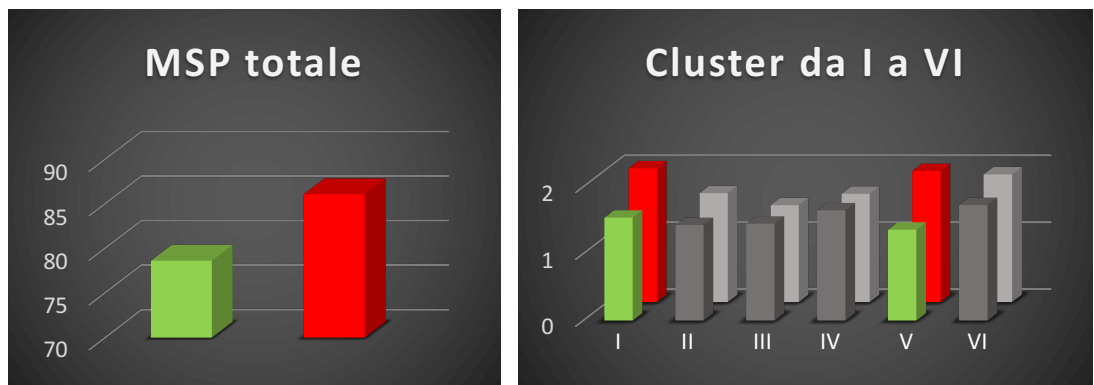
MSP


L'analisi delle medie al punteggio totale del MSP, sebbene mostri un trend in cui il gruppo SM presenti livelli più elevati di stress (86,07 – ds 23,93) rispetto al gruppo NoSM (78,60 – ds 11,19), non raggiunge livelli di significatività statistica (p-value 0,28) tuttavia l'analisi dei cluster evidenzia differenze statisticamente rilevanti p-value 0,01 ai Cluster I e V:

Cluster I - **Perdita di controllo, irritabilità** -: Il gruppo NoSM mostra livelli più bassi di perdita di controllo e irritabilità (1,54 – ds 0,24) rispetto al gruppo SM che invece risulta perdere più facilmente il controllo ed essere più irritabile (2,00 ds 0,61);

Cluster V - **Dolori e problemi fisici**: il gruppo NoSM presenta un punteggio inferiore agli items che fanno capo ai Dolori e ai problemi fisici (1,36 – ds 0,41) rispetto al gruppo SM che invece mostra valori più elevati agli stessi items (1,96 – ds 0,67).

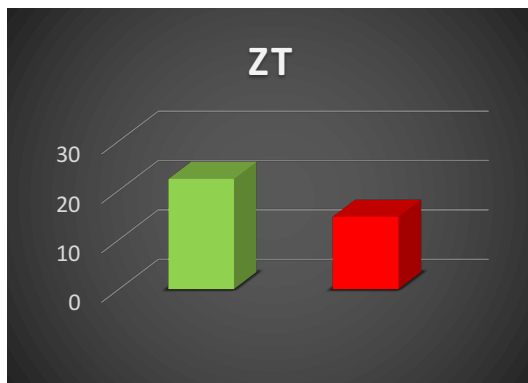
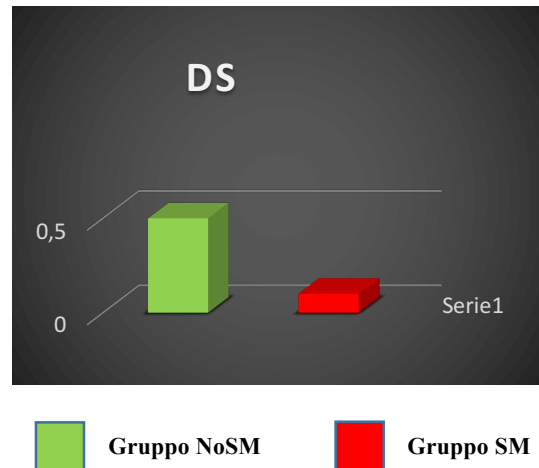
Non si evidenziano differenze significative per i Cluster II – III- IV e VI.



 Gruppo NoSM  Gruppo SM

Test di RORSCHACH:

Anche al test di Rorschach sono emerse delle differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Per ciò che riguarda la localizzazione del percolato, ed in particolare nella interpretazione degli spazi bianchi (**DS**). Il gruppo NoSM ottiene un punteggio di 0,50 (ds 0,68) contro lo 0,10 del gruppo SM (p.value 0,04).



Anche nell'attribuzione dei punteggi Z i due gruppi ottengono differenze che fanno capo alla valutazione dei processi organizzativi, in particolare, raggiungono significatività (p-value 0.01) i valori di **ZT**:

il gruppo NoSM ottiene un punteggio medio di 22,30 (ds 5,78) mentre il gruppo SM si attesta su un punteggio medio di 14,63 (ds 9,28).

Trend vicini alla significatività

È interessante inoltre notare come, sebbene non raggiungano significatività statistica, vi sono altri elementi che mostrano interessanti trend a favore di una migliore performance cognitiva, percettiva e organizzativa del gruppo NoSM rispetto al gruppo SM come ad esempio:

- il **tempo medio impiegato** a fornire le risposte (**tmi**) che risulta più minore nel gruppo NoSM (49,65 ds 19,03) e maggiore nei soggetti appartenenti al gruppo SM (54,94 ds 16,50) p 0,41;
- il valore di **ZF**, che nel gruppo NoSM è di 8,07 (ds 1,79) e nel gruppo SM è di 6,40 (ds 2,92) p 0,07;

- il valore di **Z-** che nel gruppo NoSM è di 8,30 (ds 4,91) mentre nel gruppo SM è di 4,23 (ds 7,63) p 0,09;
- il valore di **Zd** che nel gruppo NoSM è di -1,93 mentre nel gruppo SM è di -3,73 p 0,11;
- **la percentuale di H (H%)** che risulta essere 16,63 (ds 8,33) nel gruppo NoSM e di 12,79 (ds 15,14) nel gruppo SM p0,40;
- **la percentuale di A (A%)** che nel gruppo NoSM riporta un valore di 43,86 (ds 16,28) rispetto al 53,16 (ds20,61) del gruppo SM p 0,18;
- la varietà dei contenuti che nel gruppo NoSM è di 6,27 (ds2,5) e nel gruppo SM è di 5,33 (ds1,8) p 0,20;
- **il DQ+**, ovvero la qualità evolutiva dei percetti, che nel gruppo NoSM presenta un valore di 3,53 (ds 1,13) mentre nel gruppo SM il valore è di 2,80 (ds1,74) p-value 0,18;
- **il D (Ea-ES)**, indice di “Copy Style” che per i soggetti del gruppo SM presenta un valore di -0,60 ds 0,99, mentre per quelli del gruppo NoSM si attesta su un punteggio di 0,27 ds 0,46 p-value 0,24;
- Inoltre, per quanto riguarda l’indice E.T., è interessante notare come nel gruppo NoSM non vi siano Coartati, mentre ve ne sono, seppur in bassa percentuale, nel gruppo SM: 0 contro 3, così come ci sono più extratensivi (6) e più ambiuguali (8) nel gruppo NoSM rispetto al gruppo SM (4 e 6).

Correlazioni fra le variabili biologiche, cognitive e di personalità separatamente nei due gruppi

Sono state effettuate anche le correlazioni tra le variabili biologiche, cognitive e di personalità separatamente nei due gruppi.

Per quanto concerne le correlazioni delle variabili cognitive con quelle biologiche, nel gruppo NoSM il **BMI** correla positivamente con la prova del test di Corsi in avanti ($r=0,62$); **la circonferenza vita** correla positivamente

con il corsi in avanti ($r = 0,53$) e il Clustr I dell'MSP ($r = 0,57$); **gli anni di malattia** correlano negativamente con: la prova delle 15 parole di Ray dopo 15' con un valore di $r = -0,68$; la prova del test di Corsi indietro con un valore di $r = -0,52$; e il Cluster V dell'MSP per $r = -0,51$.

Non si evidenziano correlazioni statisticamente significative tra le suddette variabili nel gruppo SM.

Per quanto attiene invece le correlazioni tra le variabili di personalità e quelle biologiche, risulta, che, nel gruppo NoSM, il **BMI** correla negativamente con gli indici di Choc e Isolamento (con r rispettivamente di $-0,52$ e $-0,53$); **la circonferenza vita** correla negativamente con le M- (determinante Movimento umano associata a una qualità formale negativa) $r = -0,54$ e positivamente con gli indici di Simmetria $0,52$ e WSum ($r = 0,51$). Non risultano correlazioni statisticamente significative per gli anni di malattia, sebbene vi siano dei risultati interessanti di medium effect size secondo Cohen ($r > 0,30$ vedi tabella 1 e 2).

Pearson Correlation Matrix			
	BMI	CIRC	ANNI_MAL
REY_I	-0,23	-0,44	-0,46
REY_D	-0,08	-0,21	-0,68
SPAN_AV	0,15	0,18	-0,21
SPAN_IN	0,27	0,05	-0,40
CORSI_A	0,62	0,53	-0,48
CORSI_I	0,32	0,29	-0,52
MMSE	0,42	0,21	-0,18
MSP_TOT	0,46	0,42	-0,38
CLUSTER_I	0,46	0,57	0,10
CLUSTER_II	0,36	0,35	-0,38
CLUSTER_III	0,25	0,38	-0,16
CLUSTER_IV	0,33	0,22	-0,38
CLUSTER_V	-0,10	-0,22	-0,51

Tabella 1 - Gruppo NoSM

Pearson Correlation Matrix			
	BMI	CIRC	ANNI_MAL
REY_I	0,04	-0,18	0,17
REY_D	0,16	0,10	0,22
SPAN_AV	0,27	0,24	-0,20
SPAN_IN	-0,11	-0,17	-0,16
CORSI_A	-0,04	-0,12	0,28
CORSI_I	0,28	0,13	-0,33
HRSD	0,23	0,31	0,04
BDI	0,22	0,18	0,10
MMSE	0,30	0,02	-0,32
MSP_TOT	0,04	0,09	0,12
CLUSTER_I	0,12	0,16	0,03
CLUSTER_II	-0,09	-0,08	0,20
CLUSTER_III	0,09	0,08	-0,05
CLUSTER_IV	0,01	0,02	0,20
CLUSTER_V	-0,20	0,02	0,00
CLUSTER_VI	-0,08	-0,14	0,06

Tabella 2 – Gruppo SM

$p < 0,05$ se $r > 0,50$ 

medium effect size secondo Cohen se $r > 0,30$ 

Nel gruppo SM il BMI correla inversamente con le risposte F (forma) con $r = -0,65$ e positivamente con l'indice di rilievo di simmetria; la circonferenza vita correla anch'essa negativamente con F ($r = 0,50$), ma anche con ZF ($r = 0,51$) e con DQ+ ($r = -0,50$) e positivamente con numero di rotazioni; gli anni di malattia invece correlano positivamente con DW ($r = 0,59$), DW- ($r = 0,59$), ZD ($r = 0,50$) e DQV ($r = 0,71$), mentre correlano negativamente con F ($r = -0,50$), AN ($r = -0,53$) e DQV ($r = 0,71$).

Anche in questo caso si evidenziano valori interessanti di interessanti di medium effect size secondo Cohen ($r > 0,30$ vedi tabella 3 e 4).

Pearson Correlation Matrix			
	BMI	CIRC	ANNI_MAL
TMI	0,29	0,38	-0,24
D	0,42	0,26	-0,44
DD	-0,03	-0,23	-0,34
DS	-0,20	-0,43	-0,29
DW	0,18	0,15	0,39
DW-	0,18	0,15	0,39
Z-	0,07	-0,08	0,42
ZD	0,23	0,38	0,09
SEX	0,26	0,49	-0,27
PE	-0,35	-0,22	-0,07
M-	-0,32	-0,54	-0,16
DOPPIO	0,43	0,21	-0,27
CHOC	-0,52	-0,49	-0,03
SIMM	0,37	0,52	-0,42
DQ+	0,42	0,25	-0,19
DQV	0,11	0,27	-0,44
IND_D	-0,36	-0,29	0,39
ISOL	-0,53	-0,31	0,14
WSUM	0,68	0,51	-0,13

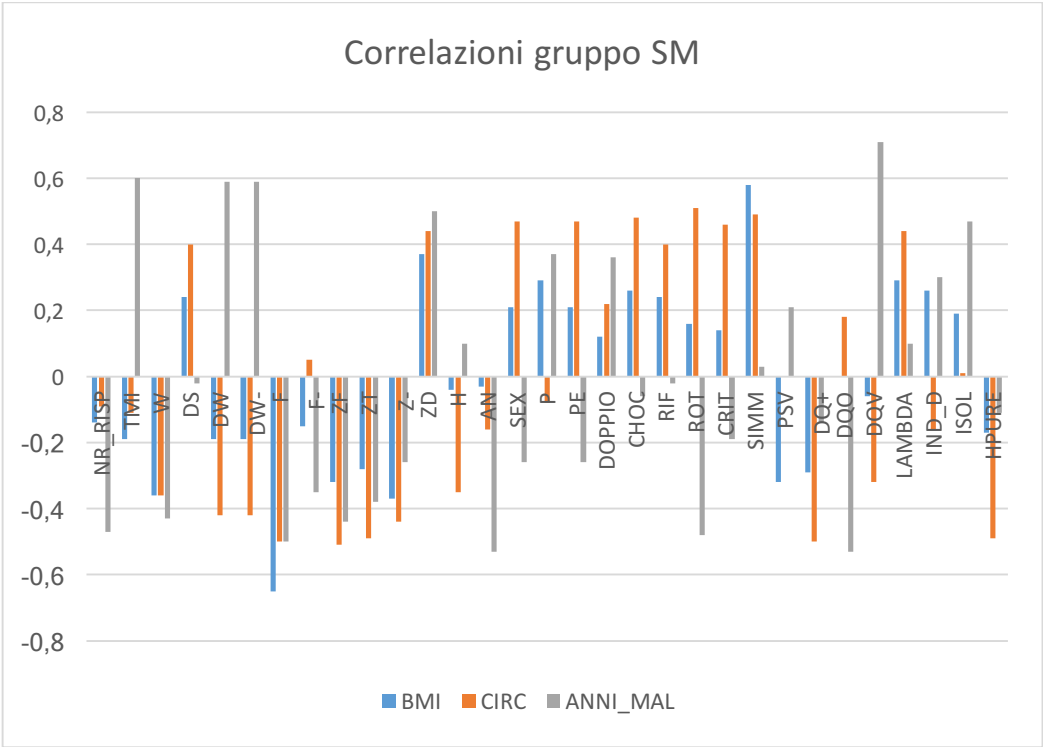
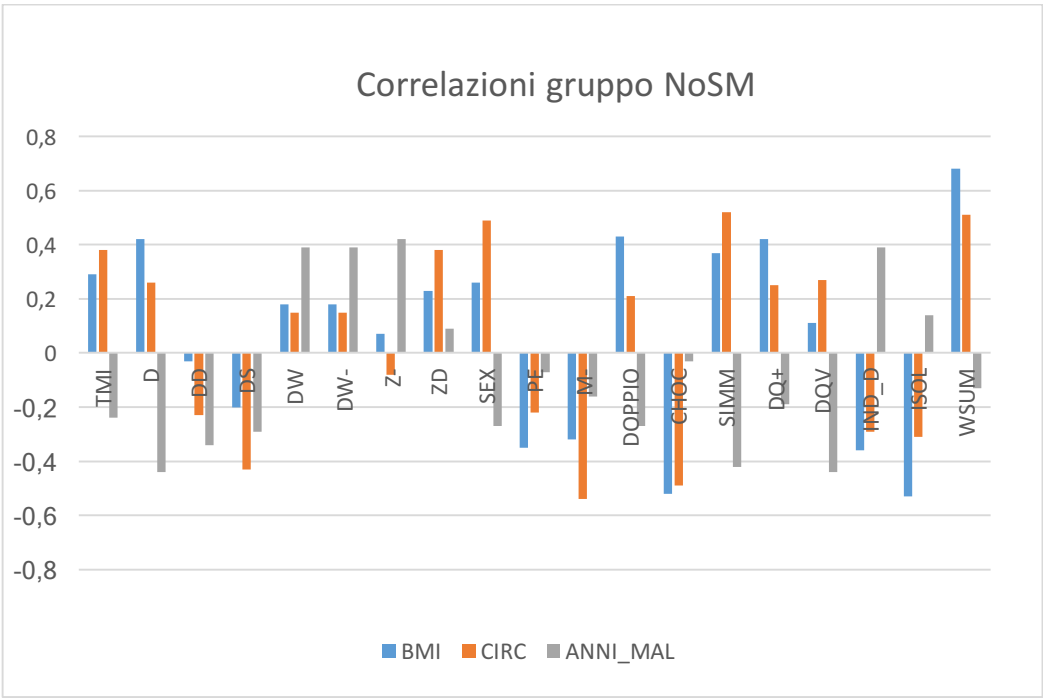
Gruppo NoSM – Tabella 3

Pearson Correlation Matrix			
	BMI	CIRC	ANNI_MAL
NR_RISP	-0,14	-0,09	-0,47
TMI	-0,19	-0,11	0,60
W	-0,36	-0,36	-0,43
DS	0,24	0,40	-0,02
DW	-0,19	-0,42	0,59
DW-	-0,19	-0,42	0,59
F	-0,65	-0,50	-0,50
F-	-0,15	0,05	-0,35
ZF	-0,32	-0,51	-0,44
ZT	-0,28	-0,49	-0,38
Z-	-0,37	-0,44	-0,26
ZD	0,37	0,44	0,50
H	-0,04	-0,35	0,10
AN	-0,03	-0,16	-0,53
SEX	0,21	0,47	-0,26
P	0,29	-0,08	0,37
PE	0,21	0,47	-0,26
DOPPIO	0,12	0,22	0,36
CHOC	0,26	0,48	-0,06
RIF	0,24	0,40	-0,02
ROT	0,16	0,51	-0,48
CRIT	0,14	0,46	-0,19
SIMM	0,58	0,49	0,03
PSV	-0,32	0,00	0,21
DQ+	-0,29	-0,50	-0,14
DQO	0,00	0,18	-0,53
DQV	-0,06	-0,32	0,71
LAMBDA	0,29	0,44	0,10
IND_D	0,26	-0,16	0,30
ISOL	0,19	0,01	0,47
HPURE	-0,17	-0,49	-0,11

Gruppo SM – Tabella 4

$p < 0,05$ se $r > 0,50$ 

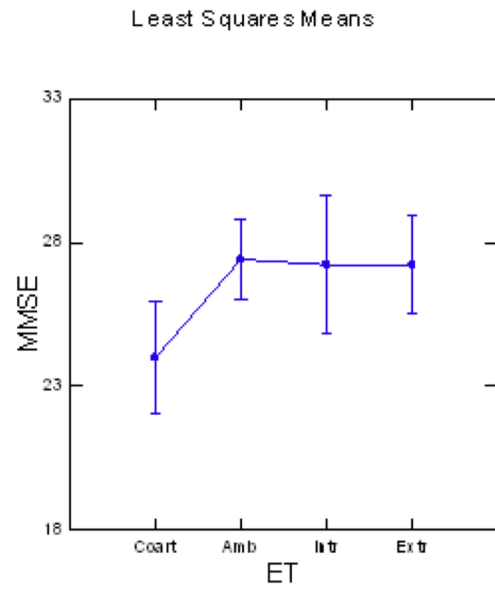
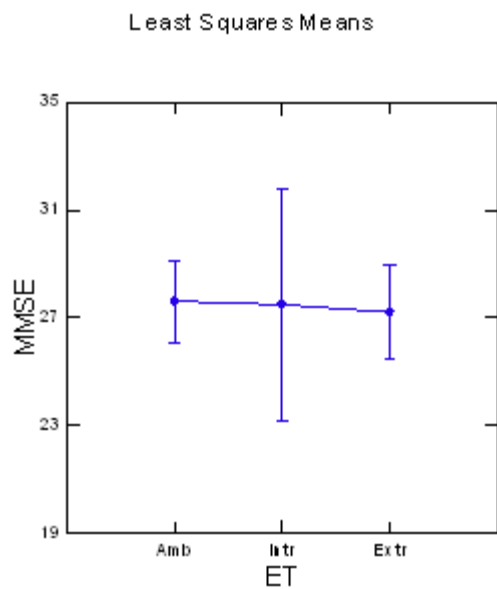
medium effect size secondo Cohen se $r > 0,30$ 



Erlebnis Typus – Analisi della varianza

L'analisi della varianza per la variabile categoriale Erlebnis Typus rivela una interessante significatività statistica in relazione al MMSE nel gruppo SM.

Come precedentemente osservato, solo nel suddetto gruppo si nota la presenza di soggetti dalla risonanza interna di tipo coartato. Dalle analisi si evince che proprio questi soggetti sono coloro che al Mini mental ottengono punteggi inferiori, così come si può evince dal grafico.



NoSM grou	BMI	CIRC	MMSE	MSP	HRSD	BDI
R ²	0,17	0,32	0,11	0,34	0,43	0,46
F-ratio	0,18	0,67	0,08	0,78	1,33	1,63
p	0,84	0,53	0,93	0,48	0,30	0,24

SM group	BMI	CIRC	MMSE	MSP	HRSD	BDI
R ²	0,44	0,34	0,50	0,21	0,44	0,39
F-ratio	0,88	0,49	3,72	0,16	0,86	0,68
P	0,48	0,70	0,05 *	0,92	0,49	0,58

Discussione

L'analisi dei dati conferma l'assenza di differenze significative nella composizione dei gruppi: il campione infatti risulta essere omogeneo rispetto alle variabili di sesso, età e anni di malattia. Le differenze significative si presentano invece nei parametri biologici quali BMI e circonferenza vita. Si tratta di differenze attese, essendo quello della circonferenza vita un parametro di prima valutazione per fare diagnosi di sindrome metabolica, e quello del BMI una conseguenza dei valori biologici. Il gruppo con sindrome metabolica (SM) risulta essere un gruppo con obesità di I grado, mentre il gruppo senza disordini metabolici (NoSM) risulta essere leggermente sovrappeso.

Per quanto concerne le prove cognitive, lo studio rivela un minor rendimento al test di Corsi, relativamente alla prova "indietro" del gruppo SM rispetto al gruppo dei soggetti NoSM. Ciò indica una più scarsa prestazione della memoria di lavoro, in particolare del taccuino visuo-spaziale, nei pazienti del gruppo SM.

Inoltre, sempre per quanto riguarda le prove cognitive, sebbene non vi sia una significatività statistica ma solo un trend, anche la prova del test delle 15 parole di Rey immediato rende conto di una performance minore per il gruppo SM nella capacità di memoria di parole a breve termine; stessa cosa per la prova dello SPAN numerico indietro: anche in questo caso infatti i valori indicati rendono conto di un trend di una prestazione inferiore del gruppo SM che interessa sempre la memoria di lavoro. Riportiamo come interessanti i risultati di queste ultime due prove poiché è probabile raggiungere una significatività statistica con un campione più numeroso e ciò sarebbe in linea con i risultati che mostrano la difficoltà del gruppo con SM nel dominio della memoria e nello specifico della memoria di lavoro.

Anche rispetto i livelli di stress percepito si evidenziano differenze tra i due gruppi. Sebbene la differenza delle medie del punteggio totale all'MSP non presenti significatività statistica, assistiamo ad un trend in cui il gruppo SM presenta livelli più elevati di stress rispetto al gruppo NoSM, mentre notiamo interessanti differenze statisticamente rilevanti ai Cluster I e V, ciò indica che

il gruppo con Sindrome Metabolica è più incline a perdere il controllo e a essere più irritabile e riferisce altresì maggiori dolori e problemi fisici.

E ancora, relativamente ai test HDRS e BDI-II, sebbene non si raggiungano livelli di significatività, è possibile notare un trend che mostra un numero maggiore di sintomi depressivi nel gruppo SM rispetto a quello NoSM, indicando così una maggiore sofferenza emotiva dei soggetti con sindrome metabolica.

Anche i risultati del test di Rorschach ci restituiscono interessanti differenze tra i gruppi a confronto. Uno dei dati statisticamente rilevanti ad esempio riguarda il DS, ovvero la localizzazione (la parte della tavola che viene presa in considerazione per codificare il percetto). Il gruppo SM ottiene un punteggio inferiore rispetto al gruppo NoSM, il che significa che il gruppo SM tende a considerare meno gli spazi bianchi. Ricordiamo che la capacità di integrare gli spazi bianchi nel percetto implicherebbe un maggiore sforzo cognitivo e una maggiore elasticità percettiva che in questo caso risulta essere deficitaria nel gruppo SM.

Anche nell'attribuzione dei punteggi Z i due gruppi ottengono differenze che fanno capo alla valutazione dei processi organizzativi, in particolare, raggiungono significatività i valori di **ZT**, ovvero la sommatoria dei punteggi Z attribuiti alle risposte nell'intero protocollo: il gruppo SM ottiene un punteggio medio inferiore rispetto al gruppo NoSM. Questo mostrerebbe quindi una minore capacità associativa, di elaborazione e organizzazione del percetto da parte del gruppo SM rispetto al gruppo NoSM che invece tende ad elaborare e organizzare il percetto in modo più complesso.

Per quanto riguarda gli altri punteggi al test di Rorschach, che non raggiungono, per via dell'esiguità del campione, la significatività statistica, sarebbe interessante porre l'attenzione su alcuni trend interessanti come ad esempio:

- il **tempo medio di impiegato** a fornire le risposte (**tmi**) che risulta minore nel gruppo NoSM e maggiore nei soggetti appartenenti al gruppo SM malgrado il numero medio delle risposte nei due gruppi sia sovrapponibile, questo

significa che i soggetti con sindrome metabolica sono più lenti nell'elaborazione delle risposte;

- il valore di **ZF**, ovvero il numero di risposte che ha ottenuto punti Z che risulta inferiore nel gruppo SM e maggiore nel gruppo NoSM, anche in questo caso la causa potrebbe essere attribuita ad una minore capacità del processo organizzativo del percetto da parte del gruppo SM.
- il valore di **Z-** cioè la sommatoria dei punteggi Z che risultano associate a qualità formale negativa che nel gruppo SM è inferiore rispetto al gruppo NoSM. ciò potrebbe indicare una minore capacità creativa e di intellettualizzazione del gruppo SM rispetto al gruppo NoSM;
- il valore di **Zd**, che esprime dalla differenza tra ZT (sommatoria dei punteggi Z nell'intero protocollo) e Zes (il valore di ZT statisticamente atteso per ZF), risulta essere più negativo nel gruppo SM rispetto al gruppo NoSM, il che implicherebbe una maggiore discrepanza tra il valore atteso e quello realmente ottenuto. L'attività organizzativa risulta più ridotta nel gruppo SM.
- **la percentuale di H** (H%), ovvero risposte a contenuto umano/umanoide/umano devitalizzato che risulta essere minore nel gruppo SM, indicando minore capacità relazionale del soggetto, e di interazione con gli altri attraverso le identificazioni, rispetto al gruppo NoSM;
- **la percentuale di A** (A%: percentuale di risposte a contenuto animale) che risulta più alto nel gruppo SM rispetto a quello NoSM, indicando una maggiore semplicità di pensiero, una iperadesione conformista e un evitamento delle relazioni profonde.
- la varietà dei contenuti che nel gruppo SM è minore rispetto al gruppo NoSM e ciò sarebbe indice di una minore produttività di pensiero.
- **il DQ+**, ovvero la qualità evolutiva dei percetti, che nel gruppo SM è più bassa ciò ad indicare una minore sofisticazione cognitiva e di disponibilità e capacità a sottoporre ad analisi e sintesi il campo di stimolazione rispetto al gruppo NoSM;

- **il D (Ea-ES)**, indice di “Coping Style” che esprime le capacità del soggetto di reagire allo stress percepito, anche in questo caso il trend indica una maggiore condizione di “stimulus overload” per i soggetti del gruppo SM rispetto ai soggetti appartenenti al gruppo NoSM.

Correlando per singoli gruppi i parametri biologici ai risultati del test di Rorschach, i risultati sopraesposti vengono ulteriormente confermati, ad esempio **la circonferenza vita** correla negativamente con le M- (determinante Movimento umano associata a una qualità formale negativa) il che potrebbe indicare una maggiore creatività nell’elaborazione e organizzazione del percepito così come correla positivamente con gli indici di Simmetria e col WSum (maggiore è la circonferenza vita e maggiore l’indice di pensiero patologico). Non risultano correlazioni statisticamente significative per gli anni di malattia, sebbene vi siano dei risultati interessanti di medium effect size secondo Cohen ($r > 0,30$ vedi tabella).

Nel gruppo SM il BMI correla inversamente con le risposte a determinante F (forma), ovvero minore è BMI e maggiore risulta l’intellettualizzazione. Anche in questo caso il BMI correla positivamente con l’indice di rilievo di simmetria; la circonferenza vita correla anch’essa negativamente con F, ma anche con ZF e con DQ+ e positivamente con numero di rotazioni anche in questo caso quindi abbiamo dunque una maggiore intellettualizzazione (F), una maggiore capacità organizzativa del percepito (ZF) e una maggiore sofisticazione cognitiva e di disponibilità di analisi e sintesi del campo di stimolazioni, nel momento in cui la circonferenza vita è minore. Anche gli anni di malattia invece correlano negativamente con F e quindi rendono conto di una minore capacità di intellettualizzazione con un maggiore numero di anni di malattia.

Molto interessante inoltre il dato relativo l’Erlebnis Typus. Dall’analisi della varianza è possibile notare, non solo come nel gruppo SM vi siano gli unici coartati, così come ci sono meno extratensivi e più ambiuguali rispetto a quelli presenti nel gruppo NoSM, ma questa distribuzione, correlata coi i risultati del MMSE, sembra suggerire che un risonanza interna di tipo coartata possa esser in relazione con una maggiore possibilità di sviluppare sindrome metabolica e potrebbe esser predittiva per una possibile diagnosi di MCI, infatti gli unici soggetti coartati all’interno del gruppo SM sono anche gli unici a presentare un basso punteggio al MMSE, ossia

una media di punteggio che li porrebbe al limite tra una compromissione lieve a quella borderline.

Conclusioni

In accordo con la letteratura, i risultati del presente studio mostrano come i soggetti diabetici con sindrome metabolica presentano problemi di tipo cognitivo (Solfrizzi et al 2010, Panza et al, 2011).

In particolare si evince come il gruppo formato da soggetti con disordini metabolici presentino maggiori difficoltà nei test di tipo cognitivo rispetto a coloro che non sono in sindrome metabolica, più precisamente mostrano maggiori problemi nella memoria di lavoro in generale e in particolare nel sistema di elaborazione ed immagazzinamento di informazioni visive e spaziali.

Inoltre dai risultati del test di Rorschach è possibile notare come i soggetti con sindrome metabolica adottino un minore sforzo cognitivo, presentino una minore elasticità percettiva, una minore capacità associativa, di elaborazione e organizzazione del percepito e quindi della realtà e in generale una maggiore rigidità di pensiero, una minore creatività e capacità elaborativa, inoltre sono più lenti nei tempi di elaborazione degli stimoli.

Risulta inoltre interessante come anche il tipo di risonanza interna influenzi i risultati al Minimental State Examination e che in particolare, una risonanza interna di tipo coartato possa dare conto anche di una maggiore disposizione al declino cognitivo nonché essere predittiva a una possibile diagnosi di Mild Cognitive Impairment, poichè gli unici soggetti coartati all'interno del gruppo SM risultano anche gli unici a presentare un basso punteggio al MMSE.

Alla luce di quanto emerso dallo studio, sarebbe interessante, in futuro, poter ampliare il campione per valutare l'eventuale raggiungimento della significatività statistica per quegli indici per i quali si è notato un trend di differenza, e, in secondo luogo, vagliare la possibilità di uno studio longitudinale monitorando i soggetti per verificare se al peggioramento o al miglioramento del funzionamento metabolico possano accompagnarsi variazioni di tipo cognitivo e/o emotivo, e soprattutto se

modalità di funzionamento interno, come ad esempio lo stile in cui l'individuo si relaziona col mondo (E.T.) e l'equilibrio tra l'esperienza attuale e la stimolazione esperita (punteggio D), influenzino la capacità di gestire il proprio stile di vita, se sono a loro volta il risultato degli eventi esterni o se, in un'ottica olistica, siano una unità inscindibile e reciprocamente influenzabile.

Ciò avrebbe delle importanti recadute sul piano della cura, poiché aprirebbe la possibilità, al momento della diagnosi, di attuare applicazioni preventive e/o terapeutiche, che tengano conto, non solo dei parametri biologici, ma anche dei dati della valutazione psicologica, al fine avviare iter di cura individualizzati e maggiormente efficaci.

Bibliografia

- A. B. Shafter. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol.* 2006/01. 62(1):123-46.
- A. Bener Ph.D. et al., Prevalence of Metabolic Syndrome According to Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria: A Population-Based Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* Vol. 7, No. 3 Published Online: 18 May 2009 <https://doi.org/10.1089/met.2008.0077>
- A. Der-Avakian, A. Markou. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci.*, 35 (2012), pp. 68–77
- A. Engin, Adiponectin-Resistance in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:415-441. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_18.
- A. Engin, The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:221-245. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_9.
- A. Kleinridders, W. Cai, L. Cappellucci, A. Ghazarian, W.R. Collins, S.G. Vienberg, E.N. Pothos, C.R. Kahn. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 112 (2015), pp. 3463–3468
- A. Lis, A. Zennaro, S. Salcuni, L. Parolin, C. Mazzeschi, (2007). *Il Rorschach secondo il Sistema Comprensivo di Exner*, Raffaello Cortina Editore, Milano. ISBN9788860300966.
- A. Nouwen, K. Winkley, J. Twisk, C.E. Lloyd, M. Peyrot, K. Ismail, F. Pouwer, C. European Depression in Diabetes Research. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 53 (2010), pp. 2480–2486
- A. Rey. *L'examen clinique en psychologie*, Presse Universitaires de France, Paris, 1958.
- A. Serretti, L. Mandelli. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*, 71 (2010), pp. 1259–1272
- A.A. Willette, B.B. Bendlin, E.J. Starks, A.C. Birdsill, S.C. Johnson, B.T. Christian, O.C. Okonkwo, A. La Rue, B.P. Hermann, R.L. Kosciak, E.M. Jonaitis, M.A. Sager, S. Asthana. Association of insulin resistance

with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol.*, 72 (2015), pp. 1013–1020

- A.E. Kitabchi, GE. Umpierrez; MB. Murphy; RA. Kreisberg, *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association.*, in *Diabetes Care*, vol. 29, n° 12, Dic 2006, pp. 2739-48, DOI:10.2337/dc06-9916, PMID 17130218.
- A.J. Tomarken, G.S. Dichter, C. Freid, S. Addington, R.C. Shelton. Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. *J. Affect. Disord.*, 78 (2004), pp. 235–241
- A.N. Sharma, K.M. Elased, T.L. Garrett, J.B. Lucot. Neurobehavioral deficits in db/db diabetic mice. *Physiol. Behav.*, 101 (2010), pp. 381–388
- A.T. Beck, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun. 4:561-71.
- A.W. Bruijnzeel, A. Markou Characterization of the effects of bupropion on the reinforcing properties of nicotine and food in rats, *Synapse*, 50 (2003), pp. 20–28
- American Psychiatric Association, 2013, American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth ed.) American Psychiatric Publishing, Washington, DC (2013)
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)*. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- B. Widner, F. Leblhuber, J. Walli, G.P. Tilz, U. Demel, D. Fuchs. Tryptophan degradation and immune activation in Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.*, 107 (2000), pp. 343–353
- B.M. Geiger, G.G. Behr, L.E. Frank, A.D. Caldera-Siu, M.C. Beinfeld, E.G. Kokkotou, E.N. Pothos. Evidence for defective mesolimbic dopamine exocytosis in obesity-prone rats. *FASEB J.*, 22 (2008), pp. 2740–2746
- B.W. Dunlop, C.B. Nemeroff. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 (2007), pp. 327–337
- D.B. Ballak, R. Stienstra, C.J. Tack, C.A. Dinarello, van Diepen JA³. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissueinflammation and insulin resistance.

Cytokine. 2015 Oct;75(2):280-90. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.005. Epub 2015 Jul 17.

- J.E. Aikens et al., 2009,. Aikens, D.W. Perkins, B. Lipton, J.D. Piette Longitudinal analysis of depressive symptoms and glycemic control in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 32 (2009), pp. 1177–1181
- C. Moran, T.G. Phan, J. Chen, L. Blizzard, R. Beare, A. Venn, G. Munch, A.G. Wood, J. Forbes, T.M. Greenaway, S. Pearson, V. Srikanth. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care*, 36 (2013), pp. 4036–4042
- C.D. Moulton, J.C. Pickup, K. Ismail. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 3 (2015), pp. 461–471
- C.E. Ndumele, A.D. Pradhan, PM Ridker. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *J Cardiometab Syndr*. 2006 Summer;1(3):190-6.
- C.M. Reichel, J.D. Linkugel, R.A. Bevins. Bupropion differentially impacts acquisition of methamphetamine self-administration and sucrose-maintained behavior. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 89 (2008), pp. 463–472
- C.M. van der Feltz-Cornelis, J. Nuyen, C. Stoop, J. Chan, A.M. Jacobson, W. Katon, F. Snoek, N. Sartorius. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 32 (2010), pp. 380–395
- C.V. Calkin, M. Ruzickova, R. Uher, T. Hajek, C.M. Slaney, J.S. Garnham, M.C. O'Donovan, M. Alda. Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry*, 206 (2015), pp. 52–57
- D. Nutt, K. Demyttenaere, Z. Janka, T. Aarre, M. Bourin, P.L. Canonico, J.L. Carrasco, S. Stahl. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J. Psychopharmacol. (Oxford, Engl.)*, 21 (2007), pp. 461–471
- D. Wechsler. (1987). *Manual for the Wechsler Memory Scale-Revised*, The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- D.C. Hoffman, P.R. Dickson, R.J. Beninger. The dopamine D2 receptor agonists, quinpirole and bromocriptine produce conditioned place preferences. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 12 (1988), pp. 315–322

- E. Rajaei, M.T. Jalali, Shahrabi S, Asnafi AA, Pezeshki SMS, HLAs in Autoimmune Diseases: Dependable Diagnostic Biomarkers?., *Curr Rheumatol Rev.* 2019 Jan 15. doi: 10.2174/1573397115666190115143226. [Epub ahead of print]
- E.S. de Cock, W.H. Emons, G. Nefs, V.J. Pop, F. Pouwer. Dimensionality and scale properties of the Edinburgh Depression Scale (EDS) in patients with type 2 diabetes mellitus: the DiaDDzoB study. *BMC Psychiatry*, 11 (2011), p. 141
- F. Rotella, E. Mannucci. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J. Clin. Psychiatry*, 74 (2013), pp. 31–37 |
- F.L. Greenway, K. Fujioka, R.A. Plodkowski, S. Mudaliar, M. Guttadauria, J. Erickson, D.D. Kim, E. Dunayevich, C.-I.S. Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-i): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 376 (2010), pp. 595–605
- F.Panza et al., Metabolic Syndrome and Cognitive Impairment: Current Epidemiology and Possible Underlying Mechanisms, *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 21, no. 3, pp. 691-724, 2010 (Article type: Review Article).
- G. Musen, A.M. Jacobson, N.R. Bolo, D.C. Simonson, M.E. Shenton, R.L. McCartney, V.L. Flores, W.S. Hoogenboom. Resting- state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes*, 61 (2012), pp. 2375–2379
- G. Nefs, F. Pouwer, J. Denollet, H. Kramer, C. J. M. Wijnands – van Gent, V. J. M. Pop. Suboptimal glycemic control in type 2 diabetes: A key role for anhedonia? *Journal of Psychiatric Research*. DOI 10.1016/j.jpsychires.2012.01.013
- G. Nefs, V.J. Pop, J. Denollet, F. Pouwer. Depressive symptom clusters differentially predict cardiovascular hospitalization in people with type 2 diabetes. *Psychosomatics*, 56 (2015), pp. 662–673
- G. Nefs, V.J. Pop, J. Denollet, F. Pouwer. Depressive symptoms and all-cause mortality in people with type 2 diabetes: a focus on potential mechanisms. *Br. J. Psychiatry* (2016) <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.114.154781>
- G.S. Barsh, M.W. Schwartz, Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration *Nat. Rev. Genet.*, 3 (2002), pp. 589–600

- G.S. Dichter, M.J. Smoski, A.B. Kampov-Polevoy, R. Gallop, J.C. Garbutt. Unipolar depression does not moderate responses to the Sweet Taste Test. *Depress. Anxiety*, 27 (2010), pp. 859–863
- G.W. Louis, G.M. Leininger, C.J. Rhodes, M.G. Myers Jr. Direct innervation and modulation of orexin neurons by lateral hypothalamic LepRb neurons. *J. Neurosci.*, 30 (2010), pp. 11278–11287
- H. Lavretsky, L. Zheng, M.W. Weiner, D. Mungas, B. Reed, J.H. Kramer, W. Jagust, H. Chui, W.J. Mack. The MRI brain correlates of depressed mood, anhedonia, apathy, and anergia in older adults with and without cognitive impairment or dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 23 (2008), pp. 1040–1050
- I. Merchenthaler, M. Lane, P. Shughrue. Distribution of pre-proglucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.*, 403 (1999), pp. 261–280
- J. Denollet, S.S. Pedersen, J. Daemen, P. de Jaegere, P.W. Serruys, R.T. van Domburg. Reduced positive affect (anhedonia) predicts major clinical events following implantation of coronary-artery stents. *J. Intern. Med.*, 263 (2008), pp. 203–211
- J. Liu, M. Guo, D. Zhang, S.Y. Cheng, M. Liu, J. Ding, P.E. Scherer, F. Liu, X.Y. Lu. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 109 (2012), pp. 12248–12253
- J. Price, V. Cole, G.M. Goodwin. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br. J. Psychiatry*, 195 (2009), pp. 211–217
- J. Schabert, J.L. Browne, K. Mosely, J. Speight. Social stigma in diabetes: a framework to understand a growing problem for an increasing epidemic. *The patient*, 6 (2013), pp. 1–10
- J. Spranger, A. Kroke, M. Mohlig, K. Hoffmann, M.M. Bergmann, M. Ristow, H. Boeing, A.F. Pfeiffer. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-potsdam study. *Diabetes*, 52 (2003), pp. 812–817
- J.C. O'Connor, A. Satpathy, M.E. Hartman, E.M. Horvath, K.W. Kelley, R. Dantzer, R.W. Johnson, G.G. Freund. IL-1beta-mediated innate immunity is amplified in the db/db mouse model of type 2 diabetes. *J. Immunol.*, 174 (2005), pp. 4991–4997

- J.D. Salamone, M. Correa, S. Mingote, S.M. Weber. Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305 (2003), pp. 1–8
- J.E. Exner. Rorschach: Compendio per il sistema comprensivo. Traduzione italiana di A. Maniezzi, B.Zanchi, F.Aschieri. Franco Angeli 2009.
- J.F. Cryan, O.F. O’Leary, S.H. Jin, J.C. Friedland, M. Ouyang, B.R. Hirsch, M.E. Page, A. Dalvi, S.A. Thomas, I. Lucki. Norepinephrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 101 (2004), pp. 8186–8191
- J.P. Ryan, L.K. Sheu, H.D. Critchley, P.J. Gianaros. A neural circuitry linking insulin resistance to depressed mood. *Psychosom. Med.*, 74 (2012), pp. 476–482
- J.W. Jefferson, A.J. Rush, J.C. Nelson, S.A. VanMeter, A. Krishen, K.D. Hampton, D.S. Wightman, J.G. Modell. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry*, 67 (2006), pp. 865–873
- J.W. Williams. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001. 251 (suppl 2):116.
- J.A. Usher-Smith, M.J. Thompson; S.J. Sharp; F.M. Walter, *Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review.*, in *BMJ*, vol. 343, 2011, pp. d4092, PMID 21737470.)
- K.M. Wassum, S.B. Ostlund, N.T. Maidment, B.W. Balleine. Distinct opioid circuits determine the palatability and the desirability of rewarding events. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 106 (2009), pp. 12512–12517
- L. Brunetti, G. Orlando, L. Recinella, B. Michelotto, C. Ferrante, M. Vacca Resistin, but not adiponectin, inhibits dopamine and norepinephrine release in the hypothalamus *Eur. J. Pharmacol.*, 493 (2004), pp. 41–44
- L. Capuron, G. Pagnoni, M.F. Demetrasvili, D.H. Lawson, F.B. Fornwalt, B. Woolwine, G.S. Berns, C.B. Nemeroff, A.H. Miller. Basal

- ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology*, 32 (2007), pp. 2384–2392
- L. Fisher, D.M. Hessler, W.H. Polonsky, J. Mullan. When is diabetes distress clinically meaningful?: establishing cut points for the diabetes distress scale. *Diabetes Care*, 35 (2012), pp. 259–264
 - L. Fisher, J.S. Gonzalez, W.H. Polonsky. The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: a call for greater clarity and precision. *Diabet. Med.*, 31 (2014), pp. 764–772
 - L. van Bloemendaal, D.J. Veltman, J.S. Ten Kulve, P.F. Groot, H.G. Ruhe, F. Barkhof, J.H. Sloan, M. Diamant, R.G. Ijzerman. Brain reward- system activation in response to anticipation and consumption of palatable food is altered by glucagon-like peptide-1 receptor activation in humans. *Diabetes Obes. Metab.*, 17 (2015), pp. 878–886
 - L.M. Davis, M. Michaelides, L.J. Cheskin, T.H. Moran, S. Aja, P.A. Watkins, Z. Pei, C. Contoreggi, K. McCullough, B. Hope, G.J. Wang, N.D. Volkow, P.K. Thanos. Bromocriptine administration reduces hyperphagia and adiposity and differentially affects dopamine D2 receptor and transporter binding in leptin-receptor-deficient Zucker rats and rats with diet-induced obesity. *Neuroendocrinology*, 89 (2009), pp. 152–162
 - M. Chechlac, P. Rotshtein, S. Klamer, K. Porubska, S. Higgs, D. Booth, A. Fritsche, H. Preissl, H. Abele, N. Birbaumer, A. Nouwen. Diabetes dietary management alters responses to food pictures in brain regions associated with motivation and emotion: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetologia*, 52 (2009), pp. 524–533
 - M. Hamilton, (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 6: 278–96
 - M. Hamilton, A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb. 23:56-62.
 - M. Lutter, E.J. Nestler. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J. Nutr.*, 139 (2009), pp. 629–632
 - M. MAGGINI, S. SPILA ALEGIANI, R. RASCHETTI e il Gruppo di studio DAI. Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai servizi di diabetologia italiani. *Ann Ist Super Sanità* 2003. 39(2):165-17

- M.C. Wardle, M.T. Treadway, L.M. Mayo, D.H. Zald, H. de Wit. Amping up effort: effects of d-amphetamine on human effort-based decision-making. *J. Neurosci.*, 31 (2011), pp. 16597–16602
- M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh, "Mini-mental state". *A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*, in *Journal of psychiatric research*, vol. 12, n° 3, 1975, pp. 189–98, DOI:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- M.I. Damaj, F.I. Carroll, J.B. Eaton, H.A. Navarro, B.E. Blough, S. Mirza, R.J. Lukas, B.R. Martin. Enantioselective effects of hydroxy metabolites of bupropion on behavior and on function of monoamine transporters and nicotinic receptors. *Mol. Pharmacol.*, 66 (2004), pp. 675–682
- M.I. Palmatier, M.E. Levin, K.L. Mays, E.C. Donny, A.R. Caggiula, A.F. Sved. Bupropion and nicotine enhance responding for nondrug reinforcers via dissociable pharmacological mechanisms in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*, 207 (2009), pp. 381–390
- M.R. Lemke, H.M. Brecht, J. Koester, H. Reichmann. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 248 (2006), pp. 266–27
- M.T. Treadway, D.H. Zald. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 35 (2011), pp. 537–555
- M.T. Treadway, J.W. Buckholtz, A.N. Schwartzman, W.E. Lambert, D.H. Zald. Worth the 'EEfRT'? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS One*, 4 (2009), p. e6598
- M.T. Treadway, J.W. Buckholtz, R.L. Cowan, N.D. Woodward, R. Li, M.S. Ansari, R.M. Baldwin, A.N. Schwartzman, R.M. Kessler, D.H. Zald. Dopaminergic mechanisms of individual differences in human effort-based decision-making. *J. Neurosci.*, 32 (2012), pp. 6170–6176
- M.T. Treadway, N.A. Bossaller, R.C. Shelton, D.H. Zald. Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia. *J. Abnorm. Psychol.*, 121 (2012), pp. 553–558
- N.D. Volkow, R.D. Baler. NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci.*, 38 (2015), pp. 345–352
- N.I. Eisenberger, E.T. Berkman, T.K. Inagaki, L.T. Rameson, N.M. Mashal, M.R. Irwin. Inflammation- induced anhedonia: endotoxin

reduces ventral striatum responses to reward. *Biol. Psychiatry*, 68 (2010), pp. 748–754

- P. Gorwood Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008 Sep; 10(3): 291–299.
- P. Hollander, A.K. Gupta, R. Plodkowski, F. Greenway, H. Bays, C. Burns, P. Klassen, K. Fujioka, C.O.-D.S. Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36 (2013), pp. 4022–4029
- P. Palta, S.H. Golden, J.A. Teresi, W. Palmas, P. Trief, R.S. Weinstock, S. Shea, J.J. Manly, J.A. Luchsinger. Depression is not associated with diabetes control in minority elderly. *J. Diabetes Complications*, 28 (2014), pp. 798–804
- P.J. Lustman, K.E. Freedland, L.S. Griffith, R.E. Clouse Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial *Diabetes Care*, 23 (2000), pp. 618–623
- P.J. Lustman, L.S. Griffith, K.E. Freedland, S.S. Kissel, R.E. Clouse. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 129 (1998), pp. 613–621
- P.J. Lustman, M.M. Williams, G.S. Sayuk, B.D. Nix, R.E. Clouse Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care*, 30 (2007), pp. 459–466
- P.J. Lustman, R.J. Anderson, K.E. Freedland, M. Groot, R.M. Carney, R.E. Clouse. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature *Diabetes Care*, 23 (2000), pp. 934–942
- P.M. Corsi. (1972). *Human memory and the medial temporal region of the brain* (Ph.D.). McGill University.
- P.M. Johnson, P.J. Kenny. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat. Neurosci.*, 13 (2010), pp. 635–641
- P.M. Mommersteeg, R. Herr, F. Pouwer, R.I. Holt, A. Loerbroks. The association between diabetes and an episode of depressive symptoms in the 2002 World Health Survey: an analysis of 231,797 individuals from 47 countries. *Diabet. Med.*, 30 (2013), pp. e208–214

- P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, D. Levy, A.M. Belanger, H. Silbershatz, W.B. Kannel. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97 (1998), pp. 1837–1847
- R.A. Defronzo. Bromocriptine: a sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34 (2011), pp. 789–794
- R.A. Steer, Cavalieri TA, Leonard DM, Beck AT. Use of the Beck Depression Inventory for Primary Care to screen for major depression disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 1999 Mar-Apr. 21(2):106-11.
- R.A. Wise, A. Murray, M.A. Bozarth. Bromocriptine self-administration and bromocriptine-reinstatement of cocaine-trained and heroin-trained lever pressing in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*, 100 (1990), pp. 355–360
- R.C. Shelton, A.J. Tomarken. Can recovery from depression be achieved? *Psychiatr. Serv.*, 52 (2001), pp. 1469–1478
- R.I. Holt, M. de Groot, S.H. Golden. Diabetes and depression. *Curr. Diab. Rep.*, 14 (2014), p. 491
- R.J. Anderson, B.M. Gott, G.S. Sayuk, K.E. Freedland, P.J. Lustman. Antidepressant pharmacotherapy in adults with type 2 diabetes: rates and predictors of initial response, *Diabetes Care*, 33 (2010), pp. 485–489
- R.P. Snaith, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith–Hamilton Pleasure Scale. *British Journal of Psychiatry*. 1995; 167:99–103
- R.W. Grant, V.D. Dixit. Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes. *Front. Immunol.*, 4 (2013), p. 50
- RMM. Khan, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. (Kaunas). 2019, From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. Aug 29;55(9). pii: E546. doi: 10.3390/medicina55090546. Review.
- RMM. Khan, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y., From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. 2019 Aug 29;55(9). pii: E546. doi: 10.3390/medicina55090546. Review.)
- S. Di Nuovo , L. Rispoli , E. Genta, 2000, Misurare lo stress. MPS Test e altri strumenti per una valutazione integrate.

- S.L. Borgland, S.A. Taha, F. Sarti, H.L. Fields, A. Bonci, Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine *Neuron*, 49 (2006), pp. 589–601
- S.L. Masters, E. Latz, L.A. O’Neill. The inflammasome in atherosclerosis and type 2 diabetes. *Science Trans. Med.*, 3 (2011), p. 81ps17
- S.M. Lehto, A. Huotari, L. Niskanen, T. Tolmunen, H. Koivumaa-Honkanen, K. Honkalampi, H. Ruotsalainen, K.H. Herzig, H. Viinamaki, J. Hintikka. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatry Scand.*, 121 (2010), pp. 209–215
- T. Masaoka. Infection prevention for leukemia patients during bone marrow transplantation. *Kansenshogaku zasshi. J. Jpn. Assocn Infect. Dis.*, 62 (Suppl) (1988), pp. 40–46
- T. Roy, C.E. Lloyd, F. Pouwer, R.I. Holt, N. Sartorius. Screening tools used for measuring depression among people with Type 1 and Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet. Med.*, 29 (2012), pp. 164–175.
- S.J. Russo, E.J. Nestler. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat. Rev.*, 14 (2013), pp. 609–625
- T. Zhong, T Tang, S. Gong , Li J, Li X, Zhou Z., The remission phase in type 1 diabetes: Changing epidemiology, definitions, and emerging immuno-metabolic mechanisms. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019 Jul 25:e3207. doi: 10.1002/dmrr.3207. [Epub ahead of print] Review.
- T.A. Wadden, J.P. Foreyt, G.D. Foster, J.O. Hill, S. Klein, P.M. O’Neil, M.G. Perri, F.X. Pi-Sunyer, C.L. Rock, J.S. Erickson, H.N. Maier, D.D. Kim, E. Dunayevich. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*, 19 (2011), pp. 110–120
- U. Simson, U. Nawarotzky, G. Friese, W. Porck, Y. Schottenfeld-Naor, S. Hahn, W.A. Scherbaum, J. Kruse. Psychotherapy intervention to reduce depressive symptoms in patients with diabetic foot syndrome. *Diabet. Med.*, 25 (2008), pp. 206–212
- V. Wieser, AR Moschen , H. Tilg Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013 Apr;61(2):119-25. doi: 10.1007/s00005-012-0210-1. Epub 2013 Jan 10.
- V.Solfrizzi et al. 2010), Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *The Italian Longitudinal Study on Aging, Neurobiology of Aging*, Volume 32, Issue 11, November 2011, Pages 1932-1941;

- View Record in Scopus, J.A. Bodkin, R.A. Lasser, J.D. Wines Jr., D.M. Gardner, R.J. Baldessarini, Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J. Clin. Psychiatry*, 58 (1997), pp. 137–145
- W.J. Katon, M. Von Korff, E.H. Lin, G. Simon, E. Ludman, J. Russo, P. Ciechanowski, E. Walker, T. Bush. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 61 (2004), pp. 1042–1049
- W.S. Hoogenboom, T.J. Marder, V.L. Flores, S. Huisman, H.P. Eaton, J.S. Schneiderman, N.R. Bolo, D.C. Simonson, A.M. Jacobson, M. Kubicki, M.E. Shenton, G. Musen. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 63 (2014), pp. 728–738

Sitografia

1. https://www.who.int/mental_health/management/depression/en/;
2. <https://www.who.int/health-topics/diabetes>;
3. http://www.siditalia.it/pdf/II%20Diabete%20in%20Italia_p.pdf
(Società italiana di Diabetologia)
4. http://www.siditalia.it/pdf/II%20Diabete%20in%20Italia_p.pdf
(Società italiana di Diabetologia)
5. <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/3626-2017-osservatorio-arno-diabete-il-profilo-assistenziale-della-popolazione-con-diabete> Società italiana di Diabetologia)
6. http://www.siditalia.it/images/Documenti/NEWS/Rapporto_Arno_Diabete_2015.pdf Società italiana di Diabetologia).
7. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf> Associazione Medici Diabetologi 2018 in SID
8. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/diabete-mellito-e-disturbi-del-metabolismo-dei-carboidrati/chetoacidosi-diabetica> Manuale MSD.

9. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-genitourinari/disturbi-glomerulari/nefropatia-diabetica>
10. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/diabete-mellito-e-disturbi-del-metabolismo-dei-carboidrati/complicazioni-del-diabete-mellito>
11. (<https://www.sicardiologia.it/file/files/Monografia%20-%20Aterosclerosi%20preclinica.pdf> Società italiana di cardiologia)
12. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf> SID
13. (https://www.fif.it/?option=com_content&view=article&id=267&Itemid=340 FIT).
14. <http://old.iss.it/binary/publ/cont/07-25.1190813740.pdf> Istituto Superiore di Sanità - Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI)
15. (<https://www.epicentro.iss.it/ben/2013/dicembre/1> Istituto Superiore di Sanità).
16. <http://www.siditalia.it/divulgazione/conoscere-il-diabete> Società italiana di diabetologia
17. (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004375_021643_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113 AIFA)