

Terapia del Diabete e Deficit Cognitivi

Sistema Socio Sanitario



Regione Lombardia

ASST Cremona



AZIENDA SPECIALE COMUNALE PER I SERVIZI ALLA PERSONA

MALATTIA DI ALZHEIMER E FATTORI DI RISCHIO AZIONI E REAZIONI

19 SETTEMBRE 2025

ore 15:00

Sala BENACO | ASC Cremona Solidale



Cremona

19 settembre 2025

Dott. SERGIO DI LEMBO

sergiodil@hotmail.it

Unità Operativa

Centro Diabetologico

ASST Cremona



Deficit Cognitivi - Definizione

I **deficit cognitivi**, suddivisi in lievi, moderati e gravi, sono condizioni caratterizzate da una compromissione di una o più funzioni mentali superiori, come



Memoria



Attenzione e concentrazione



Linguaggio



**Capacità di giudizio
e pianificazione**



**Apprendimento e
flessibilità cognitiva**



Deficit Cognitivi - Eziopatologia

- 1. Neurodegenerazione** (malattie come Alzheimer, Parkinson, demenza frontotemporale)
 - Accumulo di proteine tossiche (es. tau, beta-amiloide)
 - Progressiva perdita di neuroni e sinapsi
- 2. Vasculopatie cerebrali** (stroke, microangiopatia, ipertensione cronica)
 - Ridotto apporto di ossigeno e nutrienti al cervello
 - Demenza vascolare e disturbi subcorticali
- 3. Disturbi metabolici** (Diabete, Ipotiroidismo, Dislipidemie)
 - Squilibri glicemici → stress ossidativo e neuroinfiammazione
- 4. Traumi cranici**
 - Lesioni cerebrali traumatiche (TBI)
 - Encefalopatia traumatica cronica (CTE) negli sportivi
- 5. Fattori psichiatrici** (depressione maggiore, disturbo bipolare, schizofrenia)
 - Effetti diretti o indiretti sulla funzione cognitiva
 - Alcuni farmaci psichiatrici possono peggiorare la memoria
- 6. Infezioni e infiammazioni** (encefaliti, meningiti, COVID-19)
 - Attivazione immunitaria e danno neuronale
- 7. Fattori genetici e congeniti** (sindrome di Down, X fragile, disturbi dello spettro autistico)
 - Mutazioni ereditarie che influenzano lo sviluppo cerebrale
- 8. Stili di vita e ambiente**
 - Isolamento sociale (carenza di stimoli cognitivi e relazionali)
 - Dieta povera di nutrienti neuroprotettivi
 - Inquinamento atmosferico (sostanze neurotossiche)

I deficit cognitivi – Epidemiologia

Tabella 1.1 Italia. Casi prevalenti demenza ≥65 anni (*late onset*)

	Maschi			Femmine			Totale	
	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Casi
65-69	1.713.300	0,9	15.420	1.875.973	1,1	20.636	3.589.273	36.055
70-74	1.546.347	2,1	32.473	1.757.524	2,2	38.666	3.303.871	71.139
75-79	1.244.111	4,6	57.229	1.510.746	5,6	84.602	2.754.857	141.831
80-84	952.465	9	85.722	1.307.563	13,3	173.906	2.260.028	259.628
85-89	538.083	13,9	74.794	889.663	26,4	234.871	1.427.746	309.665
≥90	243.710	31,2	76.038	597.960	38,9	232.606	841.670	308.644
Totale	6.238.016	5,5	341.675	7.939.429	9,9	785.286	14.177.445	1.126.961

7.95%

Tabella 1.2 Italia. Casi prevalenti demenza 35-64 anni (*early onset*)

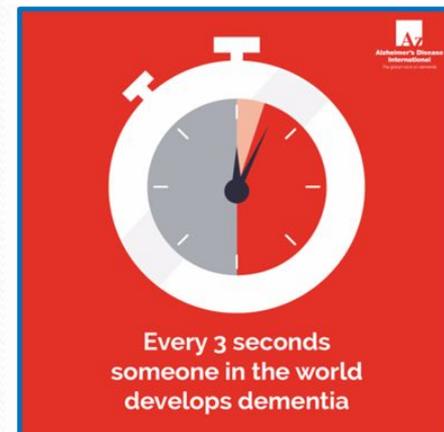
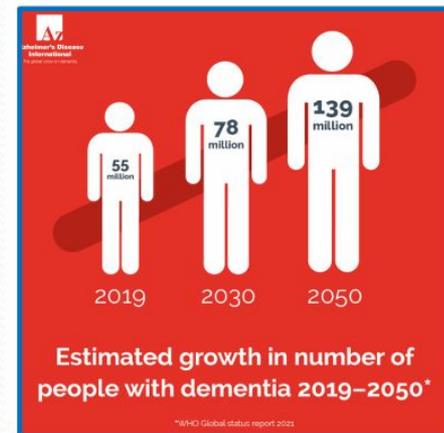
	Maschi			Femmine			Totale	
	Popolazione	Tassi x 100.000	Casi	Popolazione	Tassi x 100.000	Casi	Popolazione	Casi
35-39	1.686.199	0,0	0	1.661.407	4,6	76	3.347.606	76
40-44	1.880.664	3,7	70	1.876.439	11,1	208	3.757.103	278
45-49	2.232.491	23,5	525	2.256.376	10,2	230	4.488.867	755
50-54	2.362.175	38,4	907	2.414.762	63,2	1.526	4.776.937	2.433
55-59	2.355.923	177,1	4.172	2.439.739	152,5	3.721	4.795.662	7.893
60-64	2.009.181	285,3	5.732	2.139.733	306,7	6.563	4.148.914	12.295
Totale	12.526.633	91,1	11.406	12.788.456	96,4	12.324	25.315.089	23.730

4.37%

Tabella 1.3 Italia. Casi prevalenti Mild Cognitive Impairment ≥60 anni

	Maschi			Femmine			Totale	
	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Casi
60-69	3.722.481	4,0	148.899	4.015.706	4,8	192.754	7.738.187	341.653
70-79	2.790.458	5,7	159.056	3.268.270	5,8	189.560	6.058.728	348.616
80-89	1.490.548	7,1	105.829	2.197.226	7,1	156.003	3.687.774	261.832
Totale	8.003.487	5,2	413.784	9.481.202	5,7	538.317	17.484.689	952.101

5.45%



Who Global Status Report 2021

Progetto Alzheimer e Demenze
Report nazionale 2021-2023
Osservatorio Demenze - ISS

Diabete - Definizione

Il diabete “mellito” è una malattia metabolica sostanzialmente caratterizzata da iperglicemia e dovuta ad una carenza di insulina oppure ad un suo difettoso funzionamento; molto spesso il diabete decorre asintomaticamente ma nei casi più gravi (scompenso glicometabolico) può determinare manifestazioni tipiche costituite da

- **Poliuria**
- **Polidipsia**
- **Polifagia**
- **Eventuale coma (chetoacidotico o iperosmolare)**

Diabete - Eziopatologia

DIABETE TIPO 1 (5%) □ dipende dalla selettiva distruzione della componente del pancreas responsabile della produzione di insulina (isole di Langerhans - cellule beta): mancando l'insulina, l'unico modo per curare il DM1 è quello di somministrarla per via iniettiva

DIABETE TIPO 2 (95%) □ l'insulina è prodotta dal pancreas, anche in quantità anormalmente elevata, ma non funziona (insulino-resistenza): dobbiamo quindi "aiutare" l'insulina con dei farmaci ed al limite, nei casi più gravi, con altra insulina

Diabete - Epidemiologia

- Prevalenza globale: è passata dal 7% al 14% tra il 1990 e il 2022⁽¹⁾
- Numero di adulti affetti: oltre 536 milioni nel mondo nel 2021⁽³⁾
- Proiezioni future⁽³⁾:
 - 642 milioni entro il 2030
 - 783 milioni entro il 2045
- Tendenze e fattori di rischio
 - L'aumento è stato particolarmente marcato nei Paesi a basso e medio reddito, dove l'accesso alle cure è limitato⁽¹⁾
- I principali fattori che contribuiscono all'epidemia:
 - Obesità
 - Sedentarietà
 - Alimentazione non salutare
 - Difficoltà economiche e disuguaglianze sanitarie
- Impatto sulla salute pubblica
 - Il diabete è la nona causa di morte nel mondo (1,5 milioni di decessi nel 2019)⁽²⁾
 - È responsabile di circa il 60% delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori⁽²⁾
 - Nel 2021, si sono registrati 6,7 milioni di morti attribuibili al diabete tra i 20 e i 79 anni⁽²⁾

⁽¹⁾ Quotidiano Sanità – Epidemia globale di diabete(https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=125750)

⁽²⁾ EpiCentro – Istituto Superiore di Sanità (<https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-mondo>)

⁽³⁾ IDF Diabetes Atlas 2025 (<https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>)

Diabete e Deficit Cognitivi

DIABETE E DECLINO COGNITIVO

Negli anziani il tipo 1 ha una funzione cognitiva più scarsa

LO STUDIO SOLID*

Study of Longevity in Diabetes
in 1.241 adulti ≥ 60 anni



Cognizione globale

- Punteggi più bassi negli adulti con tipo 1
- Quasi triplicato il rischio di declino in tipo 1 vs tipo 2



Memoria episodica verbale

- Deficit significativamente maggiore nei diabetici tipo 1

Prevalenza della demenza tra i 65 anni e più

13% tra i 65 -74enni 24% tra i ≥75enni

*Studio di Longevità nel Diabete, BMJ Open Diabetes Research & Care aprile 2023

Tipo di diabete	Rischio relativo di demenza	Confronto di riferimento	Caratteristiche principali
Tipo 1	Fino a 3 volte più alto	Rispetto ai non diabetici	Deficit cognitivi più marcati, soprattutto nelle funzioni esecutive e nella memoria verbale
	Circa 60% di rischio aumentato	Rispetto ai non diabetici	Maggiore incidenza di ipoglicemie severe e chetoacidosi
	+74% rischio di deficit esecutivo	Rispetto al tipo 2	Punteggi più bassi in memoria verbale e velocità di elaborazione
Tipo 2	Rischio aumentato del 50-100%	Rispetto ai non diabetici	Riduzione moderata della cognizione, prevalenza di demenza vascolare e Alzheimer
	Rischio aumentato del 100-150% per demenza vascolare	Rispetto ai non diabetici	Associato a iperglicemia cronica e insulino-resistenza cerebrale

<https://www.portalediabete.org/diabete-comes-fattore-di-rischio-per-declino-cognitivo-e-demenza/>

<https://www.scienzenotizie.it/2025/09/15/10-modi-in-cui-il-diabete-aumenta-il-rischio-di-demenza-27118092>

<https://www.sismed-it.com/diabete-e-demenza/>

Lacy ME, Gilsanz P, Karter AJ, et al. *Comparison of cognitive function in older adults with type 1 diabetes, type 2 diabetes, and no diabetes: results from the Study of Longevity in Diabetes (SOLID)*. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2022;10:e002557.

Diabete e Deficit Cognitivi

Condizione	Rischio Relativo (RR)	Note
Demenza vascolare	2.00	Rischio più che doppio rispetto ai soggetti di controllo
Malattia di Alzheimer	1.46	Aumento significativo del rischio
Alterazioni cognitive lievi	1.21	Rischio moderatamente aumentato
Qualsiasi forma di demenza	1.51	Include Alzheimer, demenza vascolare e altre forme

Cheng G. et al., "Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment, a meta-analysis of longitudinal studies", Chongqing Medical University, 2012

Overall, the results from this meta-analysis showed that the risk of dementia or MCI (Mild Cognitive Impairment) is higher among people with diabetes than in the general population. Diabetic patients are at more than double the risk of developing VD (Vascular Dementia), and also have higher risk of developing AD (Alzheimer's Disease), MCI and any dementia

Diabete e Deficit Cognitivi

Meccanismi patogenetici

Iperglicemia cronica

- Promuove l'accumulo degli AGE (Advanced Glycation End-products) che, interagendo con i recettori RAGE presenti su neuroni e cellule gliali, innescano una serie di risposte infiammatorie ed ossidative mediate dal rilascio di citochine e molecole neurotossiche
- L'interazione degli AGE con i RAGE del microcircolo cerebrale comporta microangiopatia ed ischemie silenti, contribuendo alla demenza vascolare ed accelerando il declino cognitivo

Ipoglicemie ricorrenti

- Possono causare danni neuronali diretti e alterazioni della memoria
- Gli episodi ipoglicemici severi, soprattutto con ospedalizzazione, sono associati a un rischio significativamente aumentato di demenza.

Infiammazione cronica e stress ossidativo

- Il diabete è associato a uno stato pro-infiammatorio sistemico che può compromettere la barriera ematoencefalica favorendo la neurodegenerazione (l'insulina non raggiunge i tessuti encefalici, che invece sono danneggiate da sostanze neurotossiche)

Insulino-resistenza cerebrale

- Interferisce con le funzioni centrali neurotrofiche dell'insulina

Insulino-resistenza cerebrale

Diabete tipo 3

L'insulina svolge un ruolo essenziale nel mantenimento delle funzioni cognitive, controllando in particolare la plasticità sinaptica, la memoria e la sopravvivenza neuronale: tutte queste funzioni sono compromesse in caso di insulino-resistenza. La resistenza dei tessuti cerebrali all'azione centrale dell'insulina (Diabete tipo 3), caratteristica della malattia di Alzheimer, interferisce con la capacità dei neuroni di utilizzare il glucosio in modo efficiente, portando alla **disfunzione mitocondriale**.

Quest'ultima determina un'eccessiva produzione di

- **radicali liberi**, con conseguente **stress ossidativo** e degenerazione neuronale osservata nell'AD
- **specie reattive dell'ossigeno (ROS)** che causano danni al DNA mitocondriale e compromettono la capacità delle cellule di produrre energia

I neuroni e le cellule gliali insulino-resistenti non smaltiscono adeguatamente le proteine amiloidi e fosforilano in maniera anomala la proteina Tau, determinando rispettivamente la formazione di placche senili extracellulari e grovigli neurofibrillari intracellulari; viene così innescato un circolo vizioso che determina ulteriore sofferenza cerebrale, amplificando i fenomeni degenerativi

Terapia antidiabetica e Deficit cognitivo

La terapia antidiabetica può modificare l'evoluzione dei deficit cognitivi

- **INDIRETTAMENTE** ottimizzando o peggiorando il compenso glicometabolico (iper/ipoglicemie), che a sua volta influenza i processi neurodegenerativi
- **DIRETTAMENTE** rallentando o accelerando i processi neurodegenerativi con un'azione sui neuroni e sulle cellule gliali indipendente dal metabolismo glucidico



Dieta mediterranea e Deficit cognitivo

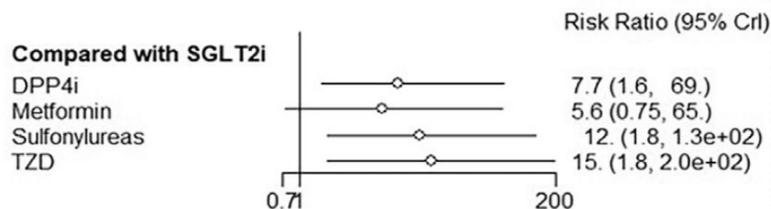
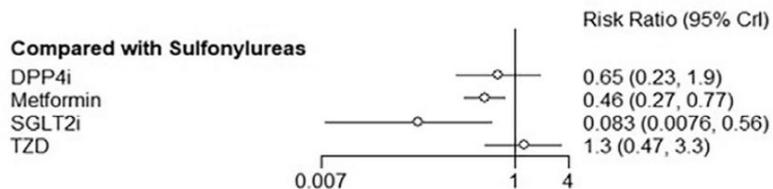
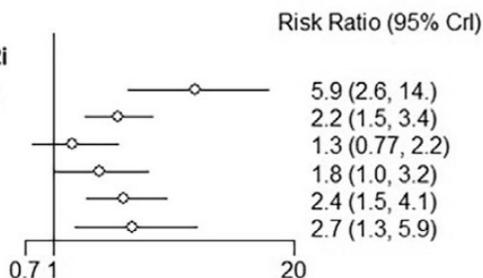
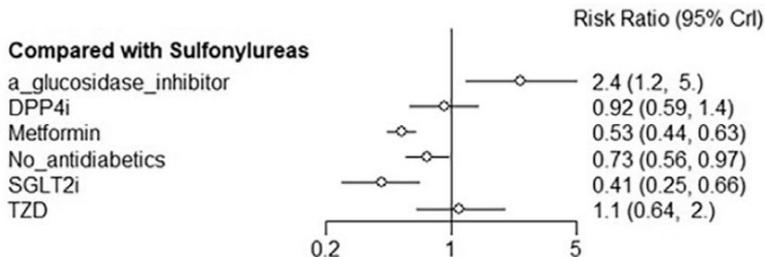
The Effect of Adherence to the Mediterranean Diet on Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review

[Federica Limongi, PhD](#)^a · [Paola Siviero, MSc](#) ^a  · [Agnieszka Bozanic, PhD](#)^b · [Marianna Noale, MSc](#)^a · [Nicola Veronese, MD](#)^c · [Stefania Maggi, MD, PhD](#)^a

...the studies showed that the MedDiet has some protective effects on cognitive decline. As far as cognition domains were concerned, the MedDiet was associated only with improved global cognition. The results were mixed for MCI and AD. There was no evidence that it has a beneficial effect on dementia... In conclusione

- Effetti protettivi sul declino cognitivo con miglioramento delle performance globali
- Risultati contrastanti per MCI (Mild Cognitive Impairment) ed AD (Alzheimer's Disease)
- Non è dimostrato un effetto benefico sulla demenza

Antidiabetici Orali e Deficit cognitivo



Demenza per tutte le cause

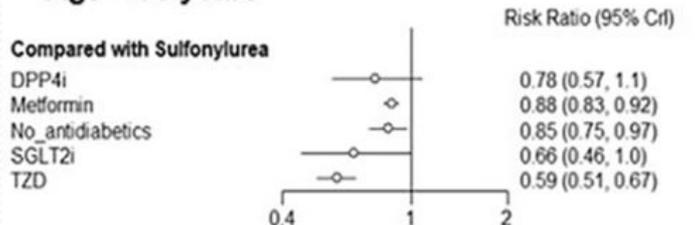
- Rispetto alle solfaniluree, l'acarbiosio comporta un rischio significativamente maggiore, mentre la metformina e gli SGLT2i sono associati ad un rischio significativamente minore
- Rispetto agli SGLT2i, tutti gli antidiabetici orali presentano un rischio significativamente maggiore (l'incremento del rischio con la metformina non è significativo)

Alzheimer

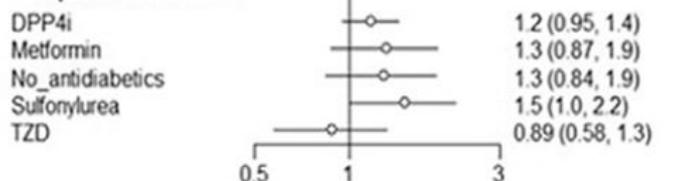
- Rispetto alle solfaniluree, la metformina e gli SGLT2i comportano un rischio significativamente inferiore
- Rispetto agli SGLT2, tutti gli antidiabetici orali presentano un rischio significativamente maggiore (l'incremento del rischio con la metformina non è significativo)

Antidiabetici Orali e Deficit cognitivo

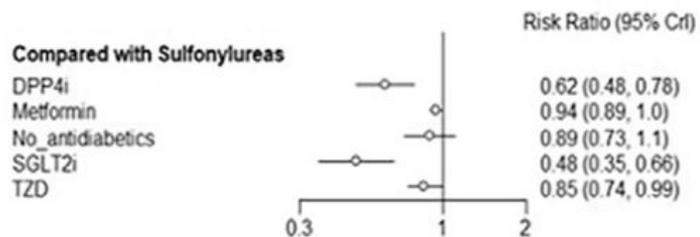
Age <75 years



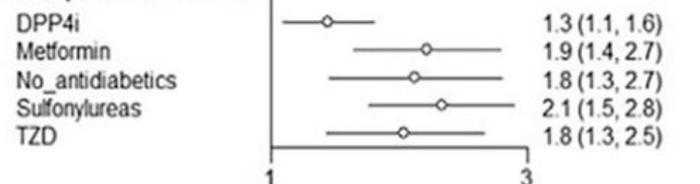
Compared with SGLT2i



Age ≥ 75 years



Compared with SGLT2i



Demenza (età minore di 75 anni)

- Rispetto alle solfaniluree, il pioglitazone e la metformina (insulino-sensibilizzanti) hanno un rischio ~~significativamente minore~~
- Rispetto agli SGLT2i, non si rilevano differenze significative per quanto riguarda il rischio con tutti gli altri antidiabetici orali

Demenza (età maggiore o uguale a 75 anni)

- Rispetto alle solfaniluree, i TZD, i DPP4i e gli SGLT2i comportano un rischio significativamente minore (la ~~riduzione di rischio con la metformina presenta~~ invece una significatività borderline)
- Rispetto agli SGLT2, tutti gli antidiabetici orali presentano un rischio significativamente maggiore

Antidiabetici Iniettivi e Deficit cognitivo

Insulina

- A basse dosi, l'insulina ha effetti neuroprotettivi: migliora la plasticità sinaptica e la memoria ottimizzando il consumo di glucosio da parte dei neuroni
- A dosi elevate o in condizioni di resistenza insulinica, può favorire l'accumulo di beta-amiloide e proteina Tau, implicate nella patogenesi dell'Alzheimer
- Comunque associata ad elevato rischio di demenza se responsabile di ipoglicemie recidivanti

GLP1

- Stimolano la neurogenesi
- Riducono la neuroinfiammazione
- Contrastano lo stress ossidativo

Antidiabetici Iniettivi e Deficit cognitivo

Impatti sul Rischio di Demenza	
 SGLT2i	 GLP-1RA
Riduzione del rischio ~ 43%	Riduzione del rischio ~ 33%
Hazard Ratio (HR) 0.57 (CI 95%: 0.43-0.75)	Hazard Ratio (HR) 0.67 (CI 95%: 0.47-0.96)
Incidenza ADRD 4.19 (per 1000 PY)	Incidenza ADRD 4.35

- Entrambe le classi sono associate a una significativa riduzione del rischio di demenza rispetto ad altri ipoglicemizzanti
- Il confronto diretto tra SGLT2i e GLP-1RA non mostra differenze statisticamente significative
- I benefici cognitivi sembrano indipendenti dal controllo glicemico, suggerendo meccanismi extra-pancreatici

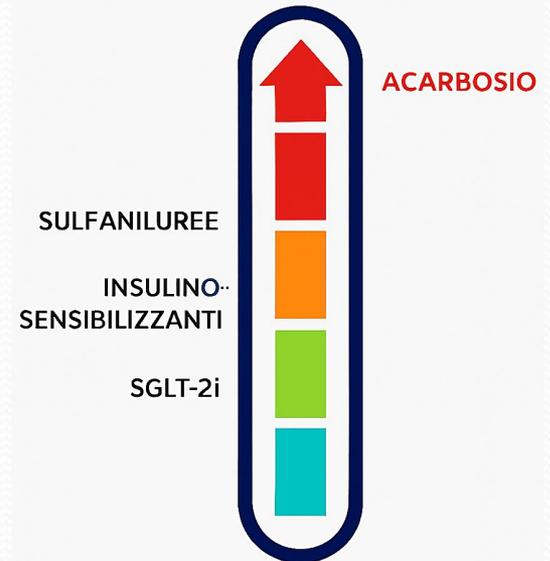
SGLT2i ed Acarbosio

Gli **SGLT2i** proteggono dalla demenza con un livello di significatività generalmente maggiore di tutti gli altri antidiabetici orali e sono soprattutto più efficaci all'età ≥ 75 anni (riduzione del rischio comunque presente ma non significativa al di sotto di 75 aa). Secondo un'ipotesi molto suggestiva, l'effetto neuroprotettivo degli SGLT2i, comunque non completamente chiarito, potrebbe (anche) dipendere dall'azione chetogenica di questa classe di farmaci, che quindi riducono il glucosio intraneuronale e di conseguenza la generazione di AGE/ROS

L'**acarbosio**, nonostante non produca ipoglicemie, è associato ad un rischio significativamente maggiore di demenza anche se paragonato alle solfaniluree. L'azione neurotossica dell'acarbosio potrebbe dipendere dalle marcate fluttuazioni glicemiche causate dal farmaco («ipoglicemie relative») e/o dallo sbilanciamento del microbiota intestinale (prevalenza della flora fermentativa su quella putrefattriva): tale sbilanciamento potrebbe a sua volta impattare negativamente sull'asse intestino-cervello, che è coinvolto nella regolazione neuroinfiammatoria e cognitiva



IMPATTO DELLE TERAPIE ORALI PER IL DIABETE SUL RISCHIO DI DEMENZA



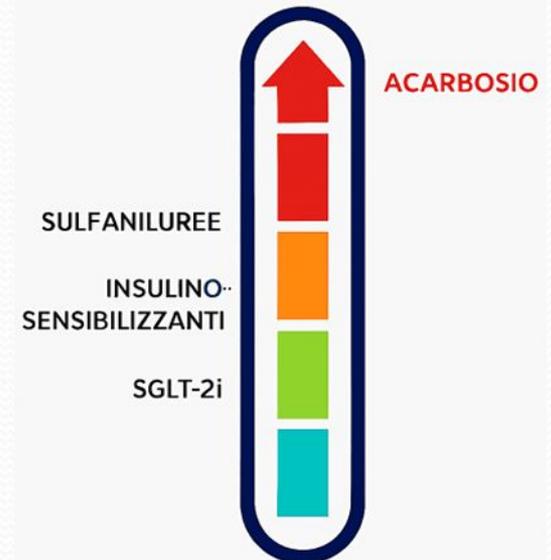
DPP4i, Metformina e Pioglitazone

I DPP4i hanno un effetto neutro (non significativo) sul rischio di demenza al di sotto dei 75 anni; ad un'età maggiore o uguale a 75 anni, invece, il rischio di demenza è significativamente minore rispetto alle solfaniluree e significativamente maggiore rispetto agli SGLT2i

I farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina e pioglitazone) per qualsiasi fascia di età comportano un rischio di demenza significativamente minore delle solfaniluree e significativamente maggiore degli SGLT2i; l'azione neuroprotettiva dipende verosimilmente dalla riduzione dell'insulino-resistenza neuronale e quindi dal contenimento del cosiddetto «Diabete tipo 3»
L'azione favorente delle solfaniluree sul rischio di demenza è più o meno significativamente maggiore rispetto a tutti gli altri antidiabetici orali, soprattutto al di sopra dei 75 anni di età, verosimilmente per l'alta frequenza di episodi ipoglicemici



IMPATTO DELLE TERAPIE ORALI PER IL DIABETE SUL RISCHIO DI DEMENZA

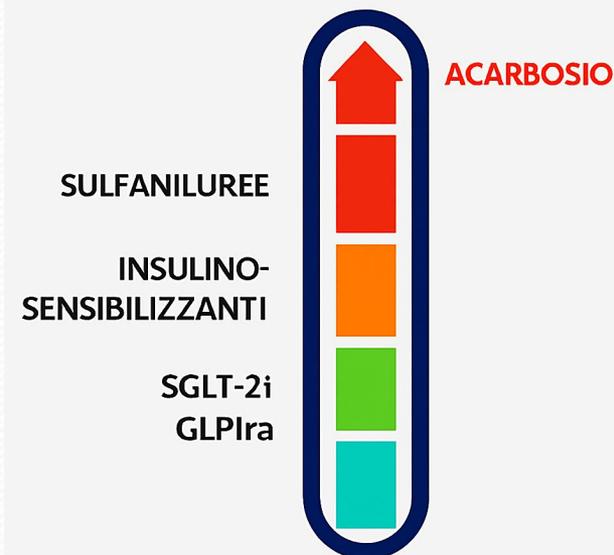


Protocollo terapeutico semplificato

- **SGLT2i** soprattutto se concomitano insufficienza renale e/o elevato rischio cardiovascolare (SCC), prestando particolare attenzione ad un preesistente rischio di infezioni genitourinarie (pannolone, catetere, IPB)
- **GLP1ra** (in alternativa o in associazione con gli SGLT2i) soprattutto se concomita elevato rischio cardiovascolare (CHD), prestando particolare attenzione a preesistenti problematiche disfagiche
- **Metformina** con particolare attenzione alla funzione epatorenale ed alla vitamina B12 (possibile malassorbimento e conseguente demenza secondaria)
- **DPP4i** come farmaci di terza scelta, soprattutto al di sopra dei 75 anni
- **Insulina** al minimo dosaggio efficace in caso di fallimento della terapia orale
- Evitare se possibile l'**acarbosio** in presenza di noti deficit cognitivi



IMPATTO DELLE TERAPIE ORALI PER IL DIABETE SUL RISCHIO DI DEMENZA



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

sergiodil@hotmail.it

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Cremona



CENTRO DIABETOLOGICO OSPEDALE DI CREMONA
Largo Priori, 1 Cremona - tel 0372 405715

ASSOCIAZIONE DIABETICI CREMONESI
Via San Sebastiano, 14 Cremona - Tel 0372 450059