
Indice

■ 1. L'insulino-resistenza: un male comune sottodiagnosticato	1
• Funzioni del pancreas	4
■ 2. Gli ormoni coinvolti nell'insulino-resistenza	7
• Insulina	7
Struttura biochimica	7
Via biosintetica e secrezione	7
Azioni	9
• Glucagone	11
• Somatostatina	14
• Polipeptide pancreatico	16
• Grelina	18
• Incretine	20
■ 3. Insulino-resistenza e sensibilità insulinica	27
■ 4. Misure di sensibilità insulinica	33
• Misure dirette	33
Clamp euglicemico iperinsulinemico	33
Test di soppressione dell'insulina	35
• Misure indirette	36
Test di tolleranza al carico endovenoso di glucosio con prelievi frequenti	36
Test di tolleranza al carico orale di glucosio	37
• Indici surrogati di sensibilità e resistenza insulinica	37
Derivati dalla condizione di stato stazionario a digiuno	37
Derivati da test dinamici	43
■ 5. Epidemiologia e genetica dell'insulino-resistenza	47
■ 6. Insulino-resistenza e stile di vita	51
■ 7. Grasso viscerale e infiammazione cronica di basso grado	61
■ 8. Insulino-resistenza e stress	67
■ 9. Influenza degli ormoni sul metabolismo del glucosio	79
• Cortisolo	79
• Deidroepiandrosterone	81
• Testosterone	82
• Ormone della crescita e IGF-1	86
• Ormoni tiroidei	90

• Leptina e adiponectina	93
• Progesterone	98
• Estrogeni	99
■ 10. Insulino-resistenza e sindrome dell'ovaio policistico	107
■ 11. Insulino-resistenza e sindrome metabolica	113
■ 12. Insulino-resistenza e microbiota intestinale	117
■ 13. Insulino-resistenza e patologie tumorali	121
■ 14. La dieta nell'insulino-resistenza	127
• Consumo di alcol	127
• Latte e prodotti caseari	128
• Fibra alimentare	132
• Dolci, bevande zuccherate e fast food	133
■ 15. Indice glicemico e carico glicemico	137
■ 16. Indice insulinico e carico insulinico	139
■ 17. Modelli alimentari nell'insulino-resistenza	143
• Dieta mediterranea	143
• Dieta vegetariana	146
• Dieta DASH	151
• Dieta Zona	154
• Diete a basso contenuto di carboidrati	157
• Dieta mediterranea a basso contenuto di carboidrati	163
• Digiuno intermittente	164
• Dieta paleolitica	169
• Dieta COM	170
■ 18. Abitudini alimentari e raccomandazioni dietetiche per l'insulino-resistenza	179
■ 19. Introito idrico e metabolismo del glucosio	183
■ 20. Attività fisica e sedentarietà	189
• Linee guida OMS sull'attività fisica	192
Raccomandazioni per i bambini e gli adolescenti (5-17 anni)	194
Raccomandazioni per gli adulti (18-64 anni)	194
Raccomandazioni per gli anziani (≥65 anni)	195
Raccomandazioni per le donne in gravidanza e nel post-partum	195
Raccomandazioni per i soggetti con condizioni croniche	196
Raccomandazioni per i soggetti con disabilità	196
■ 21. Insulino-resistenza ed esercizio fisico	199
■ 22. Integratori alimentari insulino-sensibilizzanti	205
• Probiotici e prebiotici	205
• Acidi grassi polinsaturi omega 3	208

• Acido alfa-lipoico	212
• Vitamine del gruppo D	214
• Cromo	218
• Magnesio	221
• Resveratrolo	223
• Curcumina	227
• Myo-inositolo	229
• Coenzima Q10	231
• Fungo Maitake	233
• Fungo Reishi	235
• Banaba	236
• <i>Moringa oleifera</i>	237
• <i>Gymnema sylvestre</i>	238
• Berberina	239
• Cannella	241
• Maqui	242
• <i>Gynostemma pentaphyllum</i>	243
• <i>Cordyceps</i>	244
• <i>Coprinus comatus</i>	245
• Chiodi di garofano	246
• N-acetilcisteina	247
• Fucoxantina	248
• Melone amaro	248
• Altre sostanze	249
■ Ringraziamenti	259
■ Indice analitico	260

L'insulino-resistenza: un male comune sottodiagnosticato

Dall'inizio della civiltà, l'umanità ha lottato contro molte epidemie infettive. Dopo aver trovato la cura per la maggior parte di esse, ha dovuto affrontare un altro problema di proporzioni pandemiche, le malattie non trasmissibili.

Attualmente, le malattie non trasmissibili rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità in tutto il mondo. Tra queste, il diabete mellito è stato riconosciuto dalle Nazioni Unite come una pandemia silente del XXI secolo. È interessante notare che la maggior parte dei soggetti con diagnosi di diabete mellito vive nel Pacifico occidentale (131 milioni) e nelle regioni del sud-est asiatico (circa 96 milioni). Tuttavia, la popolazione affetta da diabete mellito raggiunge ampie proporzioni anche nelle regioni europee (64 milioni) e americane (62 milioni). Tale distribuzione spaziale può essere associata all'aumento del numero di persone in sovrappeso e affette da obesità nelle suddette regioni. Secondo il rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), oggi un adulto su 3 è in sovrappeso e più di 1 su 10 è affetto da obesità. Si stima che nel 2014 circa 422 milioni di adulti (8,5% della popolazione adulta mondiale) fossero affetti da diabete mellito rispetto ai 108 milioni del 1980 (4,7% della popolazione adulta mondiale). Una stima pubblicata su *Diabetes Research and Clinical Practice* riporta che nel 2030 il numero di adulti (20-79 anni) affetti da diabete raggiungerà i 439 milioni, con un incremento, rispetto al 2010, rispettivamente del 69% nei Paesi in via di sviluppo e del 20% nei Paesi sviluppati.

Lo sviluppo del **diabete mellito** dipende da molteplici fattori, incluse le componenti genetiche e ambientali. Il diabete mellito è caratterizzato da iperglicemia (aumento della concentrazione di glucosio nel plasma) cronica derivante da un difetto nella secrezione e nell'azione dell'insulina. Diversi processi fisiopatologici conducono allo sviluppo del diabete mellito di tipo 2, tra cui:

- **alterazione delle cellule beta** (β): le cellule β pancreatiche non producono più insulina a sufficienza per soddisfare i bisogni fisiologici, portando a maggiori quantità di glucosio circolante e iperglicemia;
- **insulino-resistenza**: l'insulina può avere un effetto ridotto, portando a una riduzione dell'assorbimento periferico del glucosio e a glicemia più elevata;
- **inappropriata secrezione ormonale**: i sistemi di feedback per la produzione epatica di glucosio e il rilascio di glucagone possono essere difettosi, portando a un

rilascio inappropriato di glucosio dal fegato e di glucagone dalle cellule alfa (α) pancreatiche, anche quando la glicemia è normale o alta;

- **riduzione dell'effetto delle incretine:** gli ormoni incretinici prodotti dall'intestino sono determinanti nel promuovere il rilascio di insulina e inibire la produzione di glucagone. I soggetti con diabete mellito mostrano una scarsa risposta alle incretine, fatto che determina uno scarso assorbimento dei carboidrati e iperglicemia.

Il diabete mellito rappresenta la settima causa di morte e una delle principali cause di complicanze debilitanti, come l'infarto del miocardio, l'ictus, l'insufficienza renale, la cecità e l'amputazione degli arti inferiori. Attualmente, l'Italia conta almeno 3 milioni di persone con diabete, a cui si aggiunge una quota di soggetti, stimabile in circa un milione, che, pur avendo la malattia, non ne è a conoscenza. Pertanto, i programmi di prevenzione e di promozione della salute attraverso uno stile di vita sano dovrebbero rappresentare una priorità di salute pubblica e dovrebbero, altresì, intervenire in un tempo clinicamente utile per impedire l'instaurarsi delle sequele legate alla patologia. Sebbene gli USA e l'Europa possano contare su un'assistenza sanitaria fra le più rinomate al mondo, nella popolazione occidentale una percentuale allarmante di insulino-resistenza resta non diagnosticata. Risulta, pertanto, indispensabile sensibilizzare a questa tematica tutti gli operatori sanitari, specialmente i medici di medicina generale, che rappresentano il primo punto di contatto in grado di riscontrare in un paziente il potenziale insorgere della malattia.

La diagnosi di diabete è preceduta da una fase asintomatica nella quale si può osservare una spiccata variabilità fenotipica. La presenza di iperglicemia a digiuno, ridotta tolleranza glucidica, valutata con un test di tolleranza al carico orale di glucosio (OGTT, *Oral Glucose Tolerance Test*) (trattato nel Capitolo 4) o la combinazione di entrambe queste condizioni costituiscono un insieme di categorie che vanno sotto il nome di Alterazioni della Regolazione Glicemica, considerate non solo dei fattori di rischio per lo sviluppo del diabete ma anche dei fattori associati allo sviluppo delle complicanze macro- e micro-vascolari. Nella Tabella 1.1 sono riportati i valori di riferimento per la glicemia e per l'insulinemia.

Le proteine glicate derivano da una reazione non enzimatica tra il glucosio e i gruppi amminici delle proteine. Per quanto riguarda l'emoglobina, la sintesi di emoglobina glicata (HbA1c) è funzione principalmente della concentrazione di glucosio a cui gli eritrociti sono esposti. Il valore di HbA1c è un indice affidabile della glicemia media nei precedenti 60-120 giorni, periodo che rappresenta la vita media degli eritrociti. Valori di HbA1c compresi tra 6,00 e 6,49% comportano un alto rischio di diabete.

Tabella 1.1 Valori di riferimento per la glicemia (mg/dL) e per l'insulinemia (μ U/mL).

Normale glicemia a digiuno	70-99 mg/dL
Alterata glicemia a digiuno	100-125 mg/dL
Ridotta tolleranza glucidica (dopo 2 ore da OGTT)	140-199 mg/dL
Normale insulinemia a digiuno	4-24 μ U/mL

Il diabete mellito può essere diagnosticato quando:

- l'emoglobina glicata (HbA1c) è $\geq 6,5\%$;
- la glicemia a digiuno è ≥ 126 mg/dL al mattino, dopo 8 ore di digiuno;
- la glicemia è ≥ 200 mg/dL dopo 2 ore da un test di tolleranza al carico orale di glucosio. Se qualcuno di questi tre criteri è soddisfatto, per formulare la diagnosi è necessario riconfermare il dato con la ripetizione dell'esame in un giorno successivo, a meno che il paziente presenti un'iperglicemia inequivocabile con scompenso metabolico acuto;
- la glicemia è ≥ 200 mg/dL in un momento qualsiasi della giornata in presenza di sintomi tipici della malattia in una singola misurazione. Nella grande maggioranza dei casi la malattia non dà alcun sintomo. Se questi sono presenti si tratta di sete intensa (polidipsia), necessità di urinare spesso con urine abbondanti (poliuria) e stanchezza (astenia).

La determinazione dell'HbA1c fa parte della gestione clinica dei pazienti con diabete mellito. L'*American Diabetes Association* (ADA) raccomanda quale uno degli obiettivi terapeutici principali il mantenimento dell'HbA1c al di sotto del 7%. La letteratura più recente indica che, anche nei soggetti sani, aumenti modesti dell'HbA1c si associano a un rischio crescente di patologie cardiovascolari. È stato riportato che, nei soggetti non diabetici con glicemia normale, un aumento di un punto percentuale nei livelli di HbA1c è associato a un aumento del 28% del rischio di morte per cause cardiovascolari, indipendentemente da età, pressione arteriosa, livelli di colesterolo, indice di massa corporea e fumo di sigaretta.

L'**insulino-resistenza** è una condizione patologica in cui le cellule insulino-dipendenti non rispondono adeguatamente ai normali livelli di insulina circolante. Poiché l'insulina gioca un ruolo chiave nell'ingresso del glucosio nelle cellule, qualsiasi disturbo nella segnalazione si associa all'iperglicemia (Fig. 1.1). Un'accurata anamnesi può rivelarsi uno strumento efficace per porre il sospetto clinico di insulino-resistenza, in funzione di alcuni fattori caratteristici, tra cui una storia familiare di diabete,

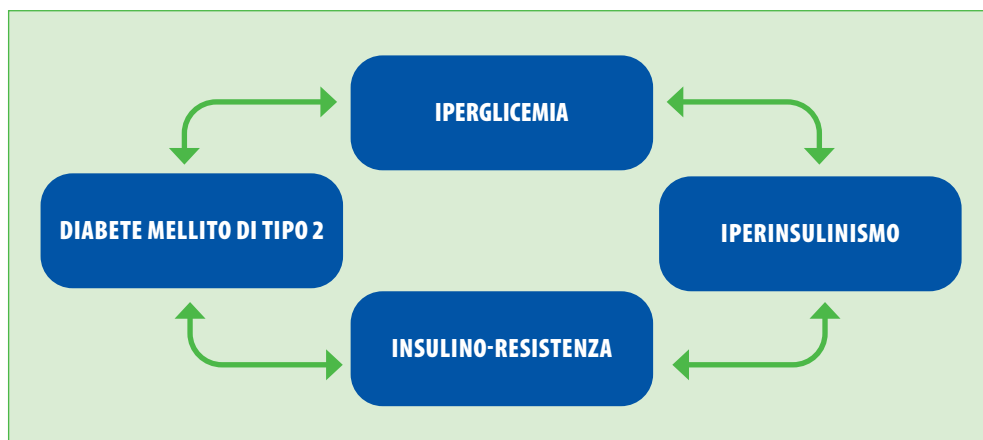


Figura 1.1 Il meccanismo fisiopatologico dell'insulino-resistenza.

diabete gestazionale, infertilità, ovaio micropolicistico, irsutismo, acne e irregolarità mestruali, basso peso alla nascita, apnee notturne, fame compulsiva e carb-craving, sonnolenza post-prandiale, aumento dell'appetito o senso di affaticamento dopo un pasto ricco di carboidrati, ipoglicemia e resistenza al calo ponderale. Il sospetto clinico dovrebbe scaturire anche dal riscontro laboratoristico di un rapporto fra trigliceridi e colesterolo HDL (*High Density Lipoproteins*) >3 , da eccessivi livelli plasmatici di acido urico o, ancora, da un insolito innalzamento delle proteine di fase acuta, come la PCR ad alta sensibilità (hsPCR).

È bene sottolineare che il solo dosaggio della glicemia e dell'insulinemia a digiuno non è sufficiente per individuare precocemente una possibile alterazione nel metabolismo glucidico, e intervenire quando l'iperglicemia si sia già instaurata espone il paziente alle conseguenze invalidanti della malattia diabetica. Nel corso di questa trattazione verranno descritti i metodi più appropriati per la valutazione e la diagnosi dell'insulino-resistenza.

FUNZIONI DEL PANCREAS

Il pancreas umano svolge numerosi ruoli vitali nella regolazione dell'omeostasi del glucosio e della digestione e la sua disfunzione porta a malattie come l'insulino-resistenza, il diabete e la pancreatite.

Dal punto di vista strutturale, il pancreas può essere suddiviso in:

- tessuto ghiandolare esocrino;
- tessuto ghiandolare endocrino.

La **ghiandola esocrina** è costituita da cellule acinose pancreatiche e cellule dei dotti che producono rispettivamente enzimi digestivi e bicarbonato di sodio. La funzione primaria del pancreas esocrino è quella di secernere gli enzimi digestivi responsabili della digestione e dell'assorbimento e assimilazione dei nutrienti. La **ghiandola endocrina** è costituita da cinque tipi di cellule insulari e secerne ormoni peptidici per il mantenimento dell'omeostasi del glucosio.

Le funzioni secretorie pancreatiche sono finemente regolate da meccanismi neurocrini, endocrini, paracrini e intracrini. Pertanto, l'attivazione o l'inattivazione inappropriata delle vie che mediano i meccanismi di regolazione del pancreas hanno un impatto considerevole sullo stato di salute e di malattia.

Il pancreas è un organo retroperitoneale dell'addome superiore; mediamente pesa tra 100 e 150 grammi e misura 15-25 cm di lunghezza. Secerne circa un chilogrammo di succo pancreatico al giorno nel duodeno attraverso l'ampolla di Vater (Abraham Vater, medico tedesco, 1684-1751), dove il dotto pancreatico di Wirsung si fonde con il dotto coledoco. Anatomicamente, il pancreas è collegato con altri organi addominali, tra cui la milza, lo stomaco, il duodeno e il colon. Strutturalmente, è diviso in tre parti denominate testa, corpo e coda (Fig. 1.2). La regione della testa è relativamente piatta ed è situata all'interno della prima ansa del duodeno. La regione della coda si trova in prossimità dell'ilo della milza ed è l'unica parte che contiene cellule che producono l'ormone polipeptide pancreatico. La regione del corpo ha una forma che ricorda un prisma.

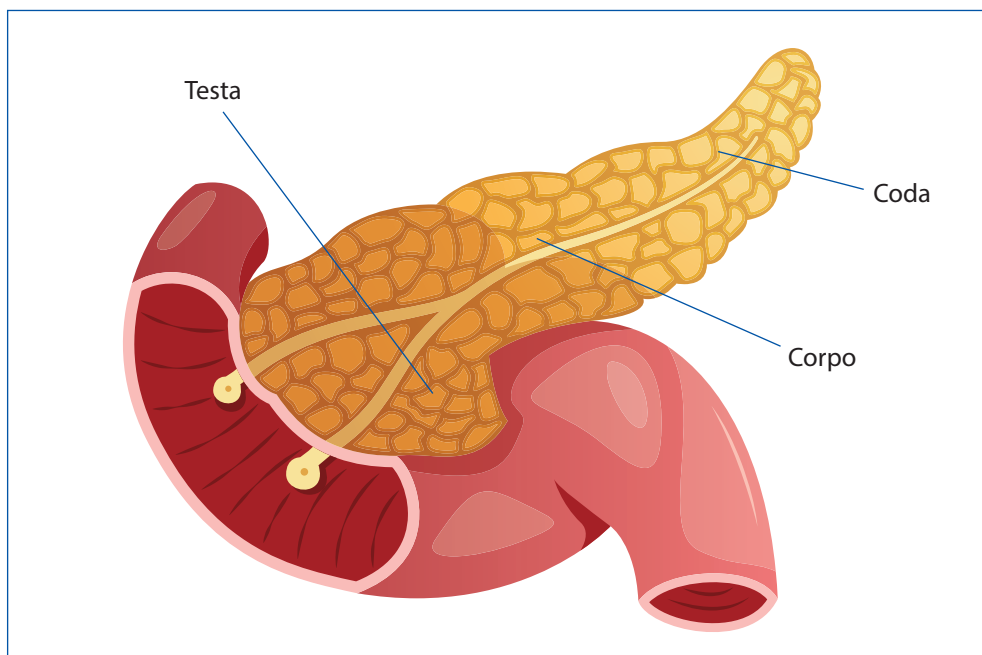


Figura 1.2 Il pancreas umano.

L'apporto di sangue al pancreas è garantito da diverse arterie principali: l'arteria pancreaticoduodenale inferiore, l'arteria pancreaticoduodenale superiore e l'arteria splenica. La rimozione dei metaboliti e il rilascio di ormoni sono mediati rispettivamente dalla vena pancreaticoduodenale e dalla vena pancreatica. Il pancreas è altamente innervato dal plesso pancreatico, dai gangli celiaci e dal nervo vago.

Il pancreas endocrino è composto da gruppi di cellule conosciute come le **isole di Langerhans** o isole pancreatiche, a cui è attribuita la secrezione di alcuni ormoni peptidici che regolano l'omeostasi glucidica. Le isole sono strutturalmente disposte in forma sferica e rappresentano l'1-2% del volume pancreatico totale. Cinque cellule principali costituiscono l'isolotto: cellule alfa (α), cellule beta (β), cellule delta (δ), cellule PP (note anche come cellule F) e cellule epsilon (ϵ), che sono responsabili rispettivamente della produzione di glucagone, insulina, somatostatina, polipeptide pancreatico e grelina.

Le funzioni secretorie delle cellule insulari sono modulate da fattori di segnalazione dall'interno e dall'esterno del pancreas. Queste cellule possono comunicare tra loro, influenzando la secrezione reciproca.

L'importanza del pancreas per il metabolismo dei carboidrati era già nota nel 1889, quando due ricercatori, Von Mering e Minkowski, descrissero i sintomi del diabete mellito grave in cani pancreatectomizzati. Pochi anni dopo, nel 1894 il fisiologo inglese Sharpey-Schafer postulò il ruolo centrale delle isole pancreatiche di Langerhans nella produzione di un ormone che definì *insulina*. Nel 1920 Barron notò che la legatura del dotto pancreatico, con la distruzione del pancreas esocrino, porta-

va al diabete mellito solo se anche le isole di Langerhans venivano distrutte. Nel 1922 Frederick Grant Banting, John James Richard Macleod, Charles Herbert Best e James Bertam Collip riuscirono a estrarre e purificare l'insulina da cellule pancreatiche canine e bovine, trovando la terapia per molti soggetti diabetici. Circa 4 anni dopo, John Jacob Abel apportò il suo contributo alla scienza sintetizzando in laboratorio l'insulina pura e cristallina. Fu solo nel 1955 che il premio Nobel britannico Frederick Sanger riuscì a caratterizzare la completa sequenza proteica degli aminoacidi che costituiscono l'ormone, consentendo la produzione biotecnologica e la disponibilità, teoricamente illimitata, di insulina, per il trattamento del diabete mellito.

Lecture consigliate

- ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S62-9.
- Leung PS. Physiology of the pancreas. *Adv Exp Med Biol*. 2010;690:13-27.