

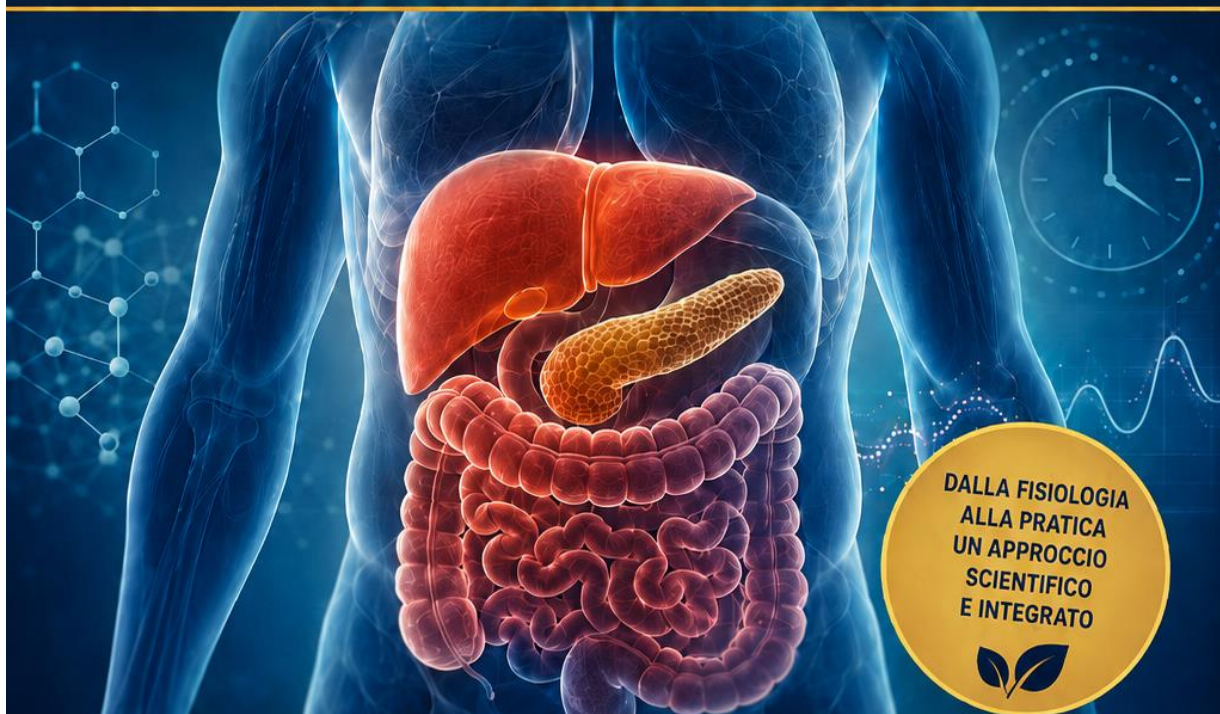
Le Guide Love Your Life



OLTRE LA GLICEMIA

INSULINO-RESISTENZA, PREDIABETE
E DIABETE TIPO 2

FISIOLOGIA, ALIMENTAZIONE, DIGIUNO, ATTIVITÀ FISICA
E **STRATEGIE INTEGRATE** PER COMPRENDERE
E RIEQUILIBRARE IL METABOLISMO



GIOVANNI CHETTA

Sommario

Introduzione	5
Guida alla lettura	6
FISIOLOGIA DELLA GLICEMIA.....	7
La glicemia: perché il glucosio deve essere regolato	7
Insulina e glucagone: il sistema di controllo.....	11
Dal pasto al digiuno: il viaggio del glucosio e dei substrati energetici	16
Digiuno: cronologia dell'adattamento metabolico, benefici e limiti.....	24
Focus – Time-Restricted Eating (TRE) e Digiuno Intermittente (IF): organizzare il tempo dell'alimentazione e del digiuno	43
Focus – Dal grasso al glucosio: lipolisi, gluconeogenesi, ciclo di Krebs e via dei pentoso-fosfati	50
Focus – La dieta chetogenica: imitare una parte del digiuno continuando a nutrirsi.....	67
Flessibilità metabolica: la capacità di cambiare carburante	72
FISIOPATOLOGIA GLICEMICA.....	86
Iperinsulinemia: il compenso che può precedere l'iperglicemia.....	86
Insulino-resistenza: quando il segnale dell'insulina perde efficacia	96
Come nasce e si mantiene l'insulino-resistenza	103
Il tessuto adiposo viscerale: da riserva energetica a organo endocrino disfunzionale.....	113
Fegato grasso e insulino-resistenza epatica	121
Muscolo scheletrico e utilizzo del glucosio	130
Mitocondri e metabolismo energetico.....	139
Infiammazione metabolica: quando immunità e metabolismo perdono il loro equilibrio	158
Stress, cortisolo e sistema nervoso autonomo	166
Sonno e ritmi circadiani: quando il metabolismo perde il senso del tempo.....	177
Microbiota intestinale e metabolismo glucidico	188
Prediabete: quando il compenso comincia a non bastare	200
Diabete di tipo 2: quando il compenso metabolico diventa insufficiente	210
Perché il pancreas perde progressivamente efficienza.....	223
Glicazione, AGE e danno tissutale	236
Endotelio, microcircolo e rischio cardiovascolare	252
Rene, retina e sistema nervoso: le complicanze microvascolari.....	270
VALUTAZIONE E STRATEGIE DI INTERVENTO	286
Quali esami osservare davvero	286
Alimentazione e regolazione glicemica	298
Exercise Physiology e sensibilità insulinica.....	315

Peso corporeo, massa muscolare e composizione corporea	330
Farmaci: meccanismi, utilità e limiti.....	338
Metformina.....	339
SGLT2-inibitori	340
Agonisti del recettore GLP-1 e GIP/GLP-1	342
DPP-4-inibitori	345
Meglitinidi.....	346
Tiazolidinedioni.....	347
Inibitori dell'alfa-glucosidasi.....	348
Insulina	348
Nutraceutica: cosa ha basi fisiologiche e cosa no	353
Magnesio	354
Vitamina D	354
Vitamina B12	355
Berberina	355
Acido alfa-lipoico (ALA).....	356
Cromo	357
Cannella	357
Curcumina.....	357
Omega-3	358
Probiotici.....	358
Prebiotici.....	358
Psyllium e fibre viscosi.....	358
Acido acetico	359
N-acetilcisteina (NAC).....	359
Coenzima Q10.....	359
Taurina	359
Biotina (vitamina B7)	360
GABA.....	360
Polifenoli.....	360
EGCG	361
Antiossidanti	361
MEDICINA INTEGRATA E PREVENZIONE	365
Medicina del terreno e riequilibrio metabolico	365
Prevenire e possibilmente invertire la traiettoria metabolica	376



CONCLUSIONE	388
BIBLIOGRAFIA	396
L'AUTORE	403

Introduzione

Quando si parla di glicemia l'attenzione si concentra quasi sempre sulla quantità di glucosio presente nel sangue. Quel valore è però soltanto il risultato visibile di un sistema molto più complesso nel quale intervengono pancreas, fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, intestino, sistema nervoso, ormoni, mitocondri e numerosi segnali metabolici.

Una glicemia elevata merita certamente attenzione; una glicemia normale non garantisce però che l'intero sistema di regolazione metabolica funzioni in modo ottimale. Durante le prime fasi dell'insulino-resistenza il pancreas può infatti aumentare gradualmente la secrezione di insulina e compensare la ridotta sensibilità dei tessuti. La glicemia può così rimanere per molto tempo entro valori apparentemente normali mentre l'organismo deve sostenere un lavoro crescente per mantenerla tale.

Questo è uno dei punti centrali della guida: la glicemia non va interpretata isolatamente bensì come parte di una rete fisiologica dinamica.

Il diabete mellito di tipo 2 non compare improvvisamente. Nella maggior parte dei casi esso è il risultato finale di un processo metabolico che si sviluppa nel corso degli anni. L'insulino-resistenza può precedere di molto l'iperglicemia evidente; l'iperinsulinemia compensatoria può rappresentare una delle prime manifestazioni misurabili di tale adattamento.

L'organismo cerca continuamente di preservare la propria omeostasi. Quando un tessuto risponde meno efficacemente all'insulina, il pancreas può aumentare la quantità di ormone secreta. Quando il fegato tende a produrre troppo glucosio, l'insulina prova a limitarne la produzione. Quando il muscolo utilizza meno glucosio, altre vie metaboliche cercano di compensare. Questi adattamenti possono funzionare per anni; il problema emerge quando il costo fisiologico della compensazione diventa progressivamente troppo elevato.

La domanda più utile non è quindi soltanto:

“Quanto è alta la glicemia?”

La domanda fisiologica diventa:

“Perché l'organismo deve mantenere quella glicemia in quel modo?”

Questa differenza cambia profondamente l'interpretazione del problema.

L'insulino-resistenza non riguarda soltanto il glucosio. Essa coinvolge il metabolismo lipidico, il fegato, il tessuto adiposo, il muscolo, l'endotelio, il sistema cardiovascolare e numerosi meccanismi infiammatori. Il diabete di tipo 2 non è esclusivamente una malattia dello zucchero nel sangue; esso è una complessa alterazione della regolazione energetica dell'intero organismo.

Anche il ruolo dell'insulina deve essere compreso correttamente. L'insulina non è semplicemente “l'ormone che abbassa la glicemia”. Essa è uno dei principali segnali attraverso i quali l'organismo comunica ai tessuti che l'energia è disponibile. L'insulina favorisce l'ingresso e l'utilizzo dei nutrienti, influenza la sintesi proteica, modifica il metabolismo dei lipidi e partecipa alla regolazione delle riserve energetiche.

Quando l'azione insulinica perde efficienza, l'intero sistema metabolico deve modificare il proprio funzionamento.

Il muscolo scheletrico assume un ruolo di particolare rilievo perché è uno dei principali utilizzatori del glucosio dopo il pasto. Il fegato controlla invece la produzione e l'immagazzinamento del glucosio; il tessuto adiposo regola il deposito e il rilascio degli acidi grassi. Questi tre grandi compartimenti metabolici comunicano continuamente tra loro e con il pancreas.

Il quadro va perciò osservato come una rete e non come una semplice successione di valori di laboratorio.

Questa guida parte dalla fisiologia per arrivare alla patologia. Il lettore comprenderà prima come l'organismo mantiene normalmente la glicemia e successivamente analizzerà ciò che accade quando la sensibilità insulinica diminuisce, l'insulina aumenta, il fegato diventa metabolicamente meno controllabile e il pancreas deve sostenere una richiesta crescente.

La guida analizzerà anche il ruolo dell'alimentazione, dell'attività fisica, della composizione corporea, del sonno, dei ritmi circadiani, dello stress, del microbiota e della funzione mitocondriale. Questi elementi non rappresentano aspetti marginali; essi partecipano direttamente alla regolazione metabolica.

La terapia farmacologica mantiene un ruolo fondamentale quando risulta necessaria. La comprensione fisiologica consente però di affiancare al controllo del parametro metabolico un intervento rivolto alle condizioni che hanno contribuito alla sua alterazione.

L'obiettivo di questo libro non è soltanto spiegare il diabete di tipo 2. È soprattutto comprendere il percorso che può condurre dalla normale regolazione metabolica all'insulino-resistenza, all'iperinsulinemia, all'iperglicemia e infine al diabete manifesto.

Comprendere questo percorso permette anche di individuare più precocemente i segnali di alterazione e di intervenire quando gran parte del sistema conserva ancora importanti capacità di adattamento.

Guida alla lettura

Questa guida permette differenti livelli di approfondimento.

Il lettore che desidera comprendere l'argomento in modo completo può seguire i capitoli nell'ordine proposto. Il percorso parte dalla fisiologia della glicemia e dell'insulina e procede gradualmente verso l'insulino-resistenza, il prediabete, il diabete di tipo 2 e le principali conseguenze sistemiche.

Il lettore che desidera invece una comprensione più rapida può utilizzare gli strumenti sintetici presenti alla fine dei capitoli.

Ogni capitolo può comunque essere letto anche in modo autonomo. Per questo motivo alcuni concetti ricompaiono in capitoli differenti: la ripresa intenzionale dei passaggi essenziali permette al lettore di comprendere il singolo capitolo senza dover necessariamente consultare tutte le sezioni precedenti.

Take-home message

Il Take-home message riassume il concetto principale del capitolo. Il lettore può utilizzarlo per comprendere immediatamente quale sia l'idea fisiologica fondamentale da ricordare.

Box – Fermati un attimo

Il box "Fermati un attimo" propone una domanda o una riflessione che interrompe volutamente la lettura. Serve a trasformare un'informazione in un ragionamento fisiologico.

Molti aspetti del metabolismo diventano infatti più chiari quando il lettore smette di osservare soltanto il valore di laboratorio e comincia a chiedersi quale meccanismo abbia prodotto quel valore.

Messaggi chiave

I Messaggi chiave raccolgono i concetti fondamentali del capitolo e permettono una rapida revisione.

Dal valore alla fisiologia

Alcuni capitoli contengono inoltre il box “Dal valore alla fisiologia”. Questo spazio approfondisce il significato di specifici parametri di laboratorio o di monitoraggio, come glicemia, insulina, emoglobina glicata, HOMA-IR, peptide C, curva glicemica e insulinemica.

L’obiettivo è superare la semplice classificazione “alto” o “basso” e comprendere il significato fisiologico del valore nel contesto dell’intero organismo.

FISIOLOGIA DELLA GLICEMIA

La glicemia: perché il glucosio deve essere regolato

Il glucosio è uno dei principali substrati energetici dell’organismo. Numerose cellule possono utilizzarlo per produrre ATP e alcune strutture dipendono in misura significativa dalla sua disponibilità.

La quantità di glucosio presente nel sangue deve però rimanere entro limiti relativamente ristretti. Un valore troppo basso può compromettere rapidamente il funzionamento di tessuti particolarmente dipendenti dal glucosio; un valore cronicamente troppo elevato può invece favorire alterazioni biochimiche e strutturali che nel tempo danneggiano numerosi organi.

La regolazione della glicemia è prima di tutto un problema di equilibrio.

L’organismo deve assicurare una quantità sufficiente di glucosio quando il cibo non è disponibile e deve contemporaneamente evitare che il glucosio aumenti eccessivamente dopo l’assunzione di carboidrati. Questo compito richiede una continua cooperazione tra diversi organi.

Il sangue rappresenta una via di trasporto

Il glucosio presente nel sangue non è una vera riserva energetica significativa. Il sangue svolge soprattutto una funzione di trasporto: esso permette al glucosio di raggiungere i tessuti che devono utilizzarlo oppure immagazzinarlo.

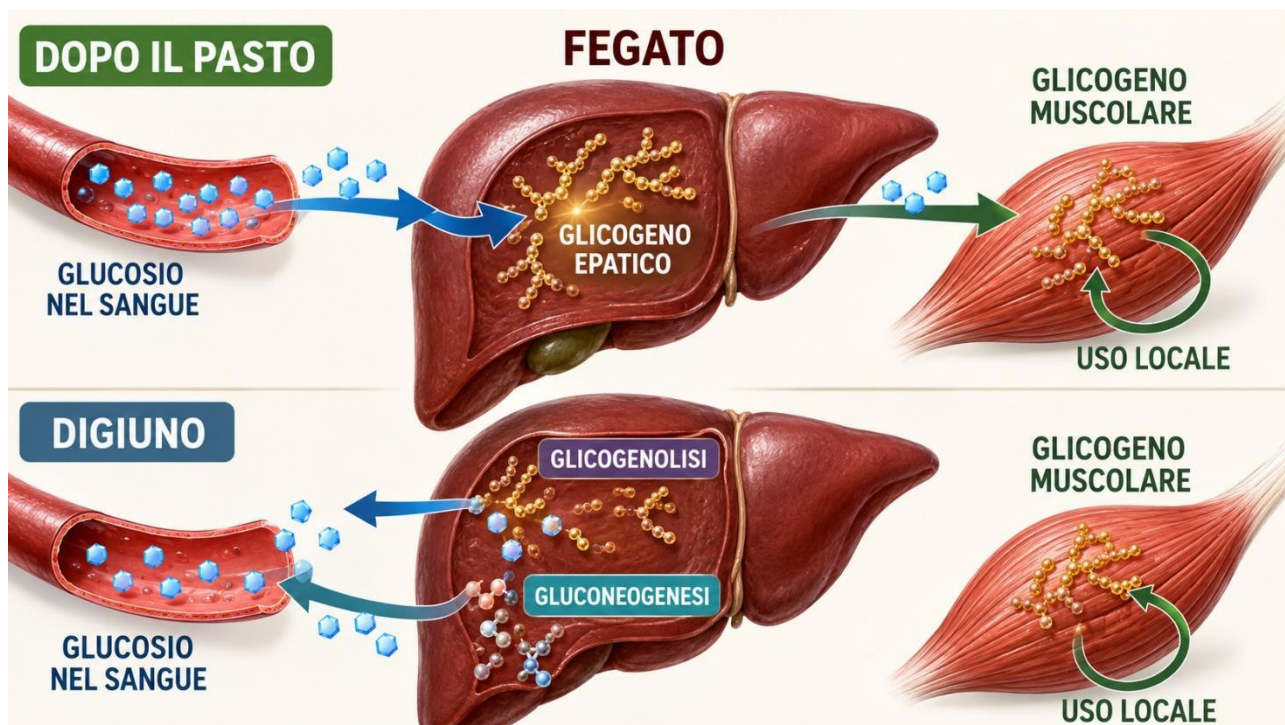
Le principali riserve di carboidrati si trovano sotto forma di glicogeno nel fegato e nel muscolo.

Il glicogeno epatico contribuisce soprattutto al mantenimento della glicemia tra un pasto e l’altro. Il glicogeno muscolare svolge invece una funzione prevalentemente locale perché il muscolo utilizza le proprie riserve per sostenere la propria attività.

Il fegato occupa quindi una posizione centrale nella regolazione glicemica.

Dopo un pasto il fegato può captare una parte del glucosio e convertirlo in glicogeno. Durante il digiuno il fegato può invece liberare glucosio nel sangue attraverso la glicogenolisi e può produrre nuovo glucosio mediante la gluconeogenesi.

La glicemia deriva quindi da un equilibrio continuo tra ingresso, utilizzo, deposito e produzione di glucosio.



Dopo il pasto

Dopo un pasto contenente carboidrati, la digestione libera monosaccaridi che vengono assorbiti dall'intestino. Il glucosio raggiunge il circolo portale e arriva rapidamente al fegato.

L'aumento della glicemia stimola le cellule beta pancreatiche a secernere insulina.

L'insulina segnala all'organismo che i nutrienti sono disponibili. Il fegato riduce gradualmente la propria produzione di glucosio e aumenta il deposito di glicogeno; il muscolo incrementa la captazione del glucosio; il tessuto adiposo riduce il rilascio degli acidi grassi e favorisce il deposito energetico.

La glicemia post-prandiale dipende quindi da numerosi fenomeni simultanei e non soltanto dalla quantità di zuccheri ingeriti.

Durante il digiuno

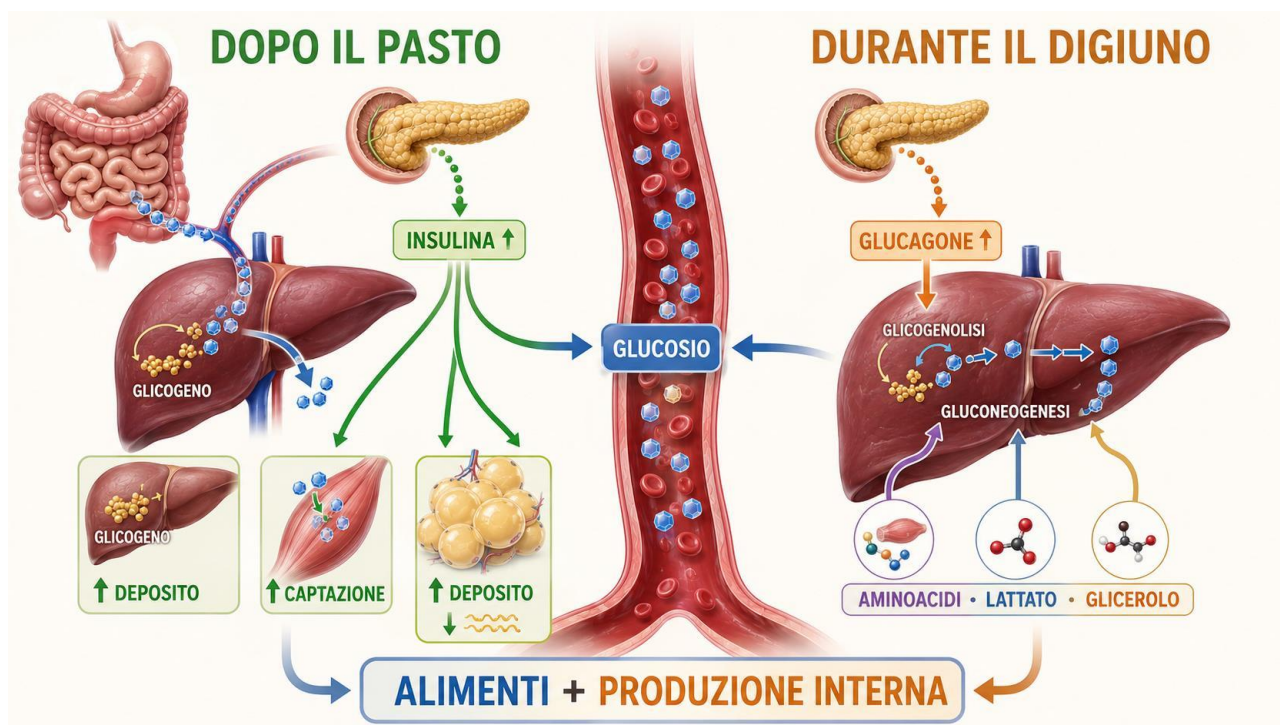
Quando trascorrono diverse ore dall'ultimo pasto, l'insulina diminuisce e il glucagone assume un ruolo relativamente maggiore.

Il fegato inizia a liberare glucosio dalle proprie riserve di glicogeno. Quando tali riserve diminuiscono, la gluconeogenesi contribuisce progressivamente alla produzione di nuovo glucosio.

Gli aminoacidi, il lattato e il glicerolo possono fornire substrati per questo processo.

L'organismo riesce quindi a mantenere la glicemia anche in assenza di introduzione alimentare.

Questo meccanismo spiega un concetto importante: la glicemia non dipende soltanto da ciò che mangiamo; essa dipende anche da quanto glucosio il nostro stesso organismo produce.



Questo punto diventerà fondamentale quando analizzeremo l'insulino-resistenza epatica e il diabete di tipo 2.

Il ruolo del cervello

Il cervello utilizza normalmente una quantità rilevante di glucosio. Durante il digiuno prolungato esso può aumentare l'utilizzo dei corpi chetonici e ridurre parzialmente la propria dipendenza dal glucosio; una quota di glucosio rimane però necessaria.

L'organismo possiede quindi numerosi meccanismi ormonali che proteggono la glicemia da riduzioni eccessive.

Insulina, glucagone, catecolamine, cortisolo e ormone della crescita partecipano con ruoli differenti alla regolazione della disponibilità energetica.

La glicemia è perciò il risultato finale di un sistema endocrino integrato.

Il problema dell'eccesso cronico

Un aumento transitorio della glicemia dopo un pasto è un fenomeno fisiologico. Il problema nasce quando l'aumento diventa eccessivo, troppo frequente oppure persistentemente elevato.

Una maggiore esposizione cronica al glucosio può favorire fenomeni di glicazione non enzimatica delle proteine e la formazione di prodotti finali di glicazione avanzata, gli AGE.

Questi processi possono modificare proteine, lipidi e strutture extracellulari e possono contribuire allo stress ossidativo, alla disfunzione endoteliale e al danno tissutale.

L'iperglicemia cronica non è soltanto un numero elevato sul referto; nel tempo modifica l'ambiente biochimico nel quale vivono le cellule.

Una glicemia normale può nascondere un problema?

La risposta è sì.

Immaginiamo che i tessuti diventino gradualmente meno sensibili all'insulina. Il pancreas può inizialmente compensare producendo una quantità maggiore di ormone.

La glicemia può così rimanere normale perché l'insulina elevata continua a forzare il sistema verso il controllo glicemico.

Il valore glicemico appare normale ma il costo fisiologico necessario per mantenerlo è aumentato.

La situazione può evolvere attraverso una sequenza generale:

sensibilità insulinica normale → aumento compensatorio dell'insulina → insulino-resistenza più evidente → ridotta capacità di compensazione pancreatica → aumento della glicemia → prediabete → diabete di tipo 2.

La sequenza reale può presentare molte varianti individuali ma il principio rimane importante: l'alterazione metabolica può precedere di anni l'iperglicemia manifesta.

Dal valore alla fisiologia

La glicemia deve essere interpretata sempre nel proprio contesto.

Una glicemia a digiuno è il risultato dell'equilibrio tra produzione epatica di glucosio e utilizzo periferico durante il periodo senza alimentazione.

Una glicemia post-prandiale descrive invece la capacità dell'organismo di gestire il glucosio introdotto con il pasto.

L'emoglobina glicata fornisce un'informazione differente perché riflette l'esposizione glicemica media delle settimane precedenti.

Nessuno di questi parametri descrive da solo l'intero metabolismo glucidico.

L'insulina, il peptide C, la risposta glicemico-insulinemica dopo carico, la composizione corporea, i trigliceridi, il colesterolo HDL, la funzione epatica e altri parametri possono aiutare a comprendere il quadro metabolico nel suo insieme.

Take-home message

La glicemia è il risultato visibile di un sistema complesso. Il suo valore dipende dall'assorbimento intestinale, dalla produzione epatica, dall'utilizzo muscolare, dall'azione dell'insulina e da numerosi altri segnali ormonali.

Una glicemia normale non dimostra di per sé che il metabolismo sia normale. L'organismo può mantenerla per anni entro valori apparentemente adeguati aumentando nel tempo la produzione di insulina.

Box – Fermati un attimo

Se due persone presentano la stessa glicemia ma una delle due deve produrre il doppio dell'insulina per mantenerla, possiamo davvero considerare equivalenti le loro condizioni metaboliche?

La glicemia descrive il risultato; la fisiologia cerca di comprendere il lavoro che l'organismo deve compiere per ottenere quel risultato.

Messaggi chiave

- Il glucosio è un importante substrato energetico.
- La glicemia deve rimanere entro limiti relativamente ristretti.
- Il sangue trasporta il glucosio ma non è una riserva energetica significativa.
- Il fegato svolge un ruolo centrale nel mantenimento della glicemia.

- Il muscolo scheletrico è uno dei principali utilizzatori del glucosio dopo il pasto.
- L'insulina riduce la glicemia attraverso molteplici azioni coordinate.
- Il glucagone contribuisce al mantenimento della disponibilità di glucosio durante il digiuno.
- L'iperglicemia cronica può favorire glicazione, formazione di AGE e danno tissutale.
- Una glicemia normale può coesistere con iperinsulinemia e insulino-resistenza.
- L'alterazione metabolica può iniziare molti anni prima della comparsa del diabete di tipo 2.

Insulina e glucagone: il sistema di controllo

La regolazione della glicemia dipende da numerosi ormoni ma insulina e glucagone sono i due principali segnali che coordinano il passaggio tra disponibilità e utilizzo delle riserve energetiche.

L'insulina prevale soprattutto quando i nutrienti sono abbondanti. Il glucagone assume invece un ruolo maggiore quando l'apporto alimentare diminuisce e l'organismo deve mobilitare le proprie riserve.

Questi due ormoni non funzionano come semplici interruttori opposti. Essi partecipano a una regolazione dinamica nella quale fegato, muscolo, tessuto adiposo e pancreas modificano continuamente il proprio comportamento in base allo stato energetico dell'organismo.

L'insulina non serve soltanto ad abbassare la glicemia

L'insulina viene spesso descritta come l'ormone che abbassa la glicemia. Questa definizione è corretta ma è molto incompleta.

L'insulina è soprattutto un segnale di disponibilità energetica. Quando i nutrienti aumentano nel sangue, ne favorisce l'utilizzo e il deposito.

L'insulina agisce sul metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine; influenza quindi una parte molto ampia dell'economia energetica dell'organismo.

Nel metabolismo glucidico l'insulina favorisce l'ingresso del glucosio in alcuni tessuti, stimola la sintesi di glicogeno e riduce la produzione epatica di glucosio.

Nel metabolismo lipidico l'insulina favorisce il deposito dei trigliceridi e limita la lipolisi.

Nel metabolismo proteico l'insulina favorisce la sintesi proteica e riduce il catabolismo proteico.

L'insulina è un ormone prevalentemente anabolico.

Dove viene prodotta l'insulina

L'insulina viene prodotta dalle cellule beta delle isole pancreatiche di Langerhans.

Le cellule beta rilevano le variazioni della disponibilità di nutrienti e modificano la secrezione insulinica in funzione dello stato metabolico.

Il glucosio è uno dei principali stimoli alla secrezione di insulina ma non rappresenta l'unico segnale coinvolto. Anche alcuni aminoacidi e gli ormoni intestinali prodotti dopo il pasto contribuiscono alla risposta insulinica.

La secrezione insulinica post-prandiale riflette quindi l'integrazione di numerosi segnali.

Il pancreas risponde prima ancora che la glicemia aumenti molto

L'intestino partecipa attivamente al controllo metabolico.

Dopo l'ingestione di nutrienti alcune cellule intestinali rilasciano ormoni chiamati incretine. Tra le incretine più importanti troviamo GLP-1 e GIP.

Questi ormoni aumentano la secrezione insulinica in presenza di glucosio e contribuiscono a preparare il metabolismo alla gestione dei nutrienti appena introdotti.

Questo fenomeno spiega perché una quantità di glucosio assunta per bocca determina normalmente una risposta insulinica maggiore rispetto alla stessa quantità di glucosio somministrata direttamente nel circolo sanguigno.

Il sistema digerente non è un semplice tubo attraverso il quale transitano i nutrienti; esso partecipa alla regolazione endocrina dell'intero metabolismo.

Il recettore dell'insulina

Per esercitare i propri effetti l'insulina deve legarsi al proprio recettore sulla superficie cellulare.

Il recettore insulinico appartiene alla famiglia dei recettori tirosin-chinasici. Il legame dell'insulina attiva una cascata di segnali intracellulari che modifica numerosi processi metabolici.

La cellula non riceve quindi semplicemente un comando del tipo "assorbi glucosio". Il segnale insulinico attiva una rete complessa di reazioni che influenza trasporto dei nutrienti, sintesi di glicogeno, metabolismo lipidico, sintesi proteica, crescita cellulare e numerose altre funzioni.

Quando questa cascata di segnalazione perde efficienza, la stessa quantità di insulina produce una risposta biologica inferiore. Questa condizione è uno degli aspetti fondamentali dell'insulino-resistenza.

GLUT4: una porta regolata dall'insulina

Nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo il trasporto del glucosio dipende in larga misura dal trasportatore GLUT4.

In condizioni basali molti trasportatori GLUT4 si trovano all'interno della cellula. Il segnale insulinico favorisce il loro spostamento verso la membrana cellulare; la presenza di GLUT4 sulla superficie aumenta quindi la capacità della cellula di captare glucosio dal sangue.

Il processo può essere immaginato come l'aumento del numero di porte disponibili per l'ingresso del glucosio.

Quando la sensibilità insulinica diminuisce, il segnale che favorisce la traslocazione di GLUT4 diventa meno efficace. Il muscolo deve ricevere una quantità maggiore di insulina per ottenere una risposta simile.

Questo meccanismo contribuisce allo sviluppo dell'iperinsulinemia compensatoria.

Il muscolo possiede anche una via indipendente dall'insulina

La contrazione muscolare può favorire la traslocazione di GLUT4 anche attraverso meccanismi che non dipendono direttamente dall'insulina.

Questa caratteristica possiede una grande importanza fisiologica e clinica.

Durante l'attività fisica il muscolo aumenta la captazione di glucosio perché il lavoro contrattile segnala una maggiore richiesta energetica. L'esercizio può aumentare l'utilizzo del glucosio anche quando la sensibilità insulinica è ridotta.

Dopo l'esercizio il muscolo può inoltre mostrare una maggiore sensibilità all'insulina per diverse ore.

Questo fenomeno aiuta a spiegare perché l'attività fisica sia uno degli strumenti più efficaci per migliorare la regolazione glicemica.

Il fegato risponde all'insulina in modo diverso

Il fegato non utilizza GLUT4 come principale trasportatore del glucosio.

Il glucosio può entrare negli epatociti attraverso trasportatori che non richiedono direttamente l'azione dell'insulina. L'insulina controlla però ciò che il fegato fa con il glucosio.

Dopo il pasto l'insulina favorisce la sintesi di glicogeno e limita la produzione epatica di glucosio.

Durante il digiuno la riduzione dell'insulina e l'aumento relativo del glucagone favoriscono invece la liberazione di glucosio nel sangue.

Il fegato funziona quindi come un grande regolatore della disponibilità glucidica sistemica.

Quando il fegato diventa resistente all'insulina, esso può continuare a produrre glucosio anche quando la glicemia è già sufficientemente elevata.

Questa alterazione contribuisce in modo importante all'aumento della glicemia a digiuno nel diabete di tipo 2.

Il tessuto adiposo non è soltanto un deposito

Il tessuto adiposo immagazzina energia principalmente sotto forma di trigliceridi ma svolge anche un ruolo endocrino e metabolico.

L'insulina riduce la lipolisi e limita quindi il rilascio di acidi grassi liberi nel sangue.

Quando il tessuto adiposo diventa resistente all'insulina, la soppressione della lipolisi può diventare meno efficace. Una maggiore quantità di acidi grassi liberi può raggiungere il fegato e altri tessuti.

Questo flusso lipidico può contribuire alla steatosi epatica, alla produzione di lipoproteine ricche di trigliceridi e all'alterazione della sensibilità insulinica.

Il tessuto adiposo partecipa quindi direttamente alla progressione dell'insulino-resistenza sistemica.

Il glucagone: il segnale della mobilizzazione energetica

Il glucagone viene prodotto principalmente dalle cellule alfa pancreatiche.

Quando la disponibilità di glucosio diminuisce, il glucagone favorisce il mantenimento della glicemia attraverso la sua azione soprattutto sul fegato.

Il glucagone stimola la glicogenolisi e favorisce la gluconeogenesi. Questi processi aumentano la disponibilità di glucosio nel sangue durante il digiuno.

Il glucagone svolge quindi una funzione essenziale perché impedisce che la glicemia diminuisca eccessivamente tra un pasto e l'altro.

Il rapporto tra insulina e glucagone rappresenta spesso un'informazione fisiologica più importante rispetto alla concentrazione isolata di uno dei due ormoni.

Dopo il pasto prevale l'immagazzinamento

Dopo un pasto l'insulina aumenta e il glucagone tende generalmente a ridurre la propria influenza relativa.

Il fegato riduce la produzione di glucosio e favorisce il deposito di glicogeno; il muscolo aumenta l'utilizzo del glucosio; il tessuto adiposo riduce il rilascio degli acidi grassi.

L'organismo passa quindi verso uno stato di utilizzo e immagazzinamento dell'energia disponibile.

Durante il digiuno prevale la mobilitazione

Durante il digiuno l'insulina diminuisce e il glucagone assume una maggiore importanza relativa.

Il fegato libera glucosio; il tessuto adiposo aumenta la mobilitazione degli acidi grassi; numerosi tessuti modificano progressivamente il proprio utilizzo dei substrati energetici.

L'organismo passa quindi da una condizione prevalentemente anabolica a una condizione maggiormente orientata alla mobilitazione delle riserve.

Questa capacità di passare efficacemente da un substrato energetico all'altro prende il nome di flessibilità metabolica.

Insulina alta non significa sempre glicemia alta

Uno dei concetti più importanti consiste nella distinzione tra glicemia e insulinemia.

Durante le prime fasi dell'insulino-resistenza la glicemia può rimanere relativamente normale perché il pancreas produce più insulina.

L'aumento dell'insulina è una risposta compensatoria.

Possiamo immaginare il fenomeno con un esempio semplice: se una porta diventa più difficile da aprire, possiamo esercitare una forza maggiore. Per un certo periodo continuerà ad aprirsi e il risultato apparirà normale; il sistema dovrà però utilizzare una quantità crescente di energia per ottenere lo stesso risultato.

Nel metabolismo accade qualcosa di simile. Quando i tessuti rispondono meno all'insulina, il pancreas aumenta la secrezione insulinica per mantenere il controllo della glicemia.

L'iperinsulinemia può precedere l'iperglicemia.

Quando il compenso diventa un problema

La compensazione rappresenta inizialmente un meccanismo utile perché permette di preservare l'omeostasi glicemica.

Se la richiesta rimane elevata per molto tempo, il sistema può però diventare gradualmente meno efficiente.

Le cellule beta pancreatiche devono sostenere una maggiore produzione di insulina mentre fegato, muscolo e tessuto adiposo possono diventare sempre meno sensibili al segnale insulinico.

La glicemia inizia quindi ad aumentare quando la secrezione insulinica non riesce più a compensare completamente la resistenza dei tessuti.

Il diabete di tipo 2 emerge dall'interazione tra resistenza insulinica e progressiva insufficienza relativa della funzione beta-cellulare.

Dal valore alla fisiologia

Una glicemia normale associata a un'insulina elevata descrive una condizione differente rispetto a una glicemia normale associata a un'insulina fisiologicamente contenuta.

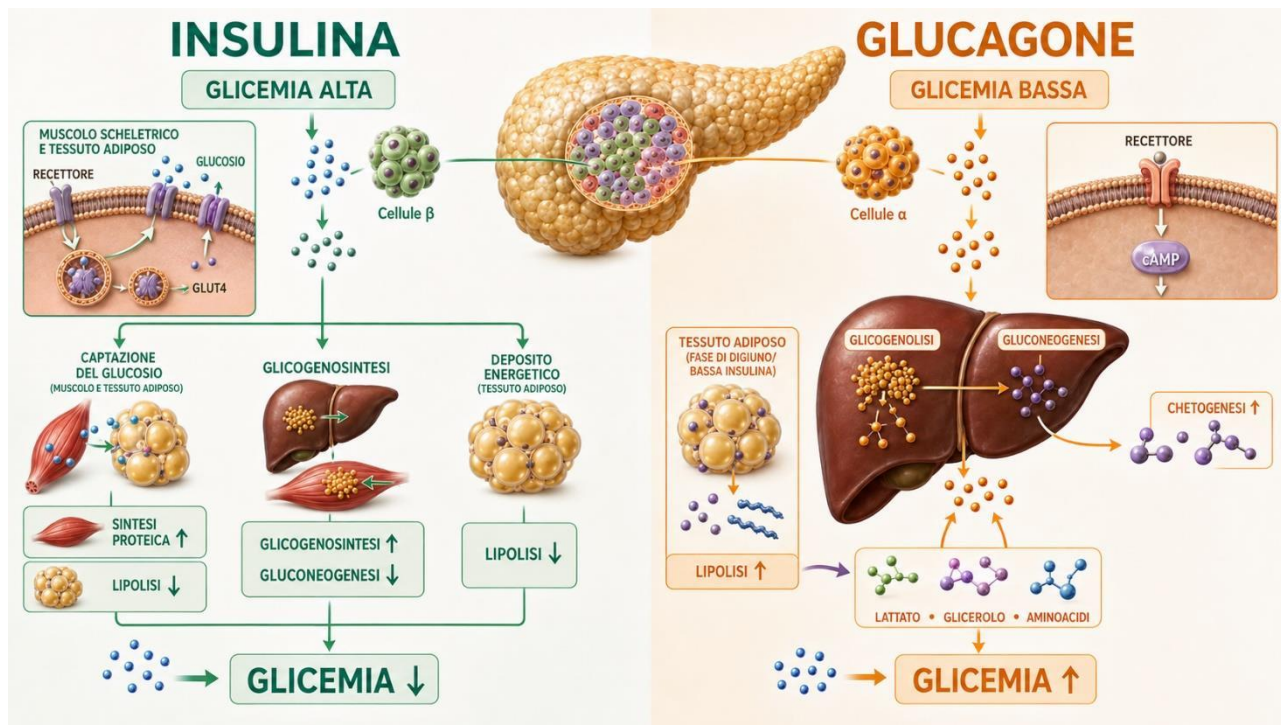
Nel primo caso l'organismo potrebbe dover utilizzare una quantità maggiore di insulina per mantenere lo stesso risultato glicemico.

L'insulina basale può fornire informazioni utili quando viene interpretata insieme alla glicemia e al contesto metabolico generale.

Indici come HOMA-IR cercano di stimare la relazione tra glicemia e insulina a digiuno ma non sono una misura diretta della sensibilità insulinica.

La curva glicemica associata alla curva insulinemica può mostrare alterazioni che non risultano evidenti osservando soltanto la glicemia.

Il significato del singolo valore dipende quindi dal comportamento dell'intero sistema.



Take-home message

L'insulina non è semplicemente l'ormone che abbassa la glicemia. Essa è un segnale di disponibilità energetica che coordina il metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine.

Il glucagone favorisce invece la disponibilità energetica durante il digiuno.

La salute metabolica dipende dalla capacità dell'organismo di alternare efficacemente questi due stati.

Quando i tessuti diventano meno sensibili all'insulina, il pancreas può compensare aumentando la secrezione dell'ormone. La glicemia può rimanere normale mentre l'insulino-resistenza sta già progredendo.

Box – Fermati un attimo

Una glicemia normale può essere ottenuta con poca insulina oppure con molta insulina.

Il risultato numerico può essere identico ma la fisiologia sottostante può essere completamente diversa.

Quando osserviamo soltanto la glicemia vediamo il risultato finale; quando osserviamo anche l'insulina iniziamo a comprendere quanto lavoro metabolico sia stato necessario per ottenere quel risultato.

Messaggi chiave

- L'insulina è un importante segnale di disponibilità energetica.
- L'insulina influenza il metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine.
- Le cellule beta pancreatiche producono insulina.

- Le incretine intestinali contribuiscono alla risposta insulinica dopo il pasto.
- Il recettore insulinico attiva una complessa cascata di segnali intracellulari.
- GLUT4 favorisce l'ingresso del glucosio soprattutto nel muscolo e nel tessuto adiposo.
- La contrazione muscolare può aumentare la traslocazione di GLUT4 anche attraverso vie indipendenti dall'insulina.
- Il fegato controlla una parte importante della produzione sistemica di glucosio.
- Il tessuto adiposo partecipa alla regolazione degli acidi grassi e della sensibilità insulinica.
- Il glucagone favorisce la produzione epatica di glucosio durante il digiuno.
- L'iperinsulinemia può precedere l'iperglicemia.
- Una glicemia normale non esclude quindi una condizione di insulino-resistenza.

Dal pasto al digiuno: il viaggio del glucosio e dei substrati energetici

L'organismo modifica continuamente il proprio metabolismo in funzione della disponibilità di nutrienti. Dopo il pasto prevalgono i processi di utilizzo e deposito dell'energia; durante il digiuno prevalgono invece i processi di mobilitazione delle riserve.

La salute metabolica dipende in buona parte dalla capacità di passare in modo efficiente da una condizione all'altra.

Questo passaggio coinvolge soprattutto insulina, glucagone, fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo. Anche altri ormoni partecipano alla regolazione ma il rapporto tra insulina e glucagone è uno dei principali segnali che orientano il metabolismo verso il deposito oppure verso la mobilitazione energetica.

Dopo il pasto: l'energia è disponibile

Dopo un pasto contenente carboidrati, il glucosio assorbito dall'intestino raggiunge il circolo portale e quindi il fegato.

L'aumento della disponibilità di glucosio stimola la secrezione insulinica. L'insulina segnala ai tessuti che l'energia è disponibile e orienta il metabolismo verso l'utilizzo dei nutrienti e la ricostituzione delle riserve.

Il fegato aumenta la sintesi di glicogeno; il muscolo aumenta la captazione del glucosio e ricostituisce le proprie riserve di glicogeno; il tessuto adiposo riduce la lipolisi e favorisce il deposito dei trigliceridi.

L'organismo entra quindi in una fase prevalentemente anabolica.

Il glicogeno: una riserva rapida

Il glicogeno è la principale forma di deposito dei carboidrati nell'organismo.

Il fegato e il muscolo scheletrico contengono le quantità più importanti di glicogeno ma svolgono funzioni differenti.

Il glicogeno epatico contribuisce al mantenimento della glicemia tra un pasto e l'altro. Il fegato può infatti degradare il glicogeno e liberare glucosio nel sangue.

Il glicogeno muscolare serve invece soprattutto al muscolo stesso. Durante l'attività fisica il muscolo degrada il proprio glicogeno per produrre energia necessaria alla contrazione.

Questa differenza è importante: il fegato sostiene la glicemia sistemica mentre il muscolo utilizza prevalentemente la propria riserva in modo locale.

Quando il glicogeno aumenta

Dopo il pasto l'insulina favorisce la glicogenosintesi.

Il glucosio viene trasformato in unità che possono essere incorporate nelle catene di glicogeno. Il processo consente di immagazzinare rapidamente una parte dell'energia introdotta con il pasto.

La capacità di accumulo del glicogeno è però limitata.

Quando le riserve sono sufficientemente ricostituite e l'energia continua a essere abbondante, una parte dei substrati può essere indirizzata verso altre vie metaboliche.

Quando il glucosio viene trasformato in grasso

L'organismo può convertire un eccesso di substrati energetici in acidi grassi attraverso la lipogenesi de novo.

Questo processo avviene soprattutto nel fegato e diventa più rilevante quando l'apporto energetico supera persistentemente il fabbisogno e le riserve di glicogeno risultano ben rifornite.

Gli acidi grassi prodotti possono essere esterificati in trigliceridi e successivamente immagazzinati oppure esportati dal fegato attraverso lipoproteine ricche di trigliceridi.

La lipogenesi non rappresenta normalmente la destinazione principale di ogni grammo di carboidrati assunto. Essa può però acquisire maggiore importanza in condizioni di surplus energetico cronico, iperinsulinemia e alterazione del metabolismo epatico.

Il tessuto adiposo come riserva energetica

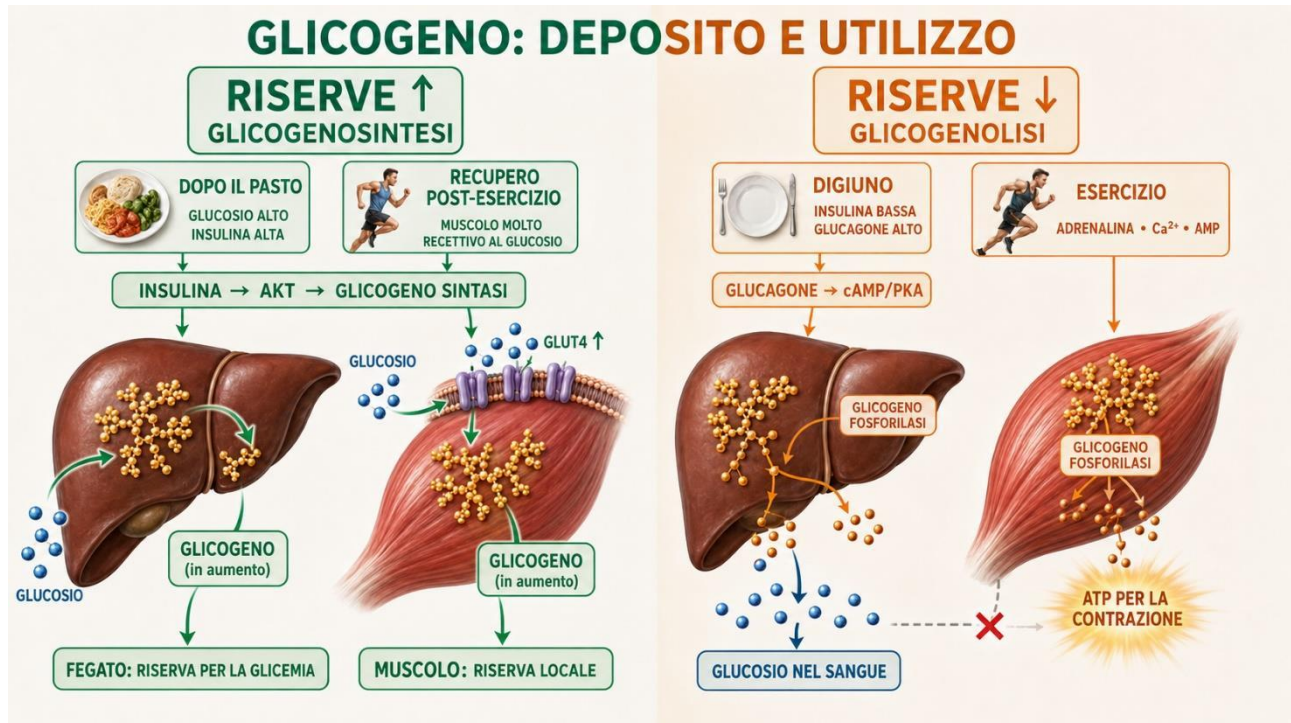
Il tessuto adiposo è la principale riserva energetica a lungo termine dell'organismo.

I trigliceridi contenuti negli adipociti immagazzinano grandi quantità di energia in uno spazio relativamente ridotto.

Dopo il pasto l'insulina inibisce la lipolisi e favorisce il deposito energetico.

Questa funzione è fisiologica. Il problema non sta nell'immagazzinare energia nel tessuto adiposo bensì nell'incapacità progressiva di gestire correttamente l'eccesso energetico.

Quando il tessuto adiposo raggiunge una condizione di espansione disfunzionale, il rilascio di acidi grassi e mediatori può aumentare; questi fenomeni possono contribuire all'insulino-resistenza di fegato e muscolo.



Tra un pasto e l'altro

Quando l'assorbimento intestinale dei nutrienti diminuisce, la secrezione insulinica si riduce.

Il glucagone assume una maggiore importanza relativa e il metabolismo comincia a spostarsi verso la mobilitazione delle riserve.

Il fegato degrada il glicogeno attraverso la glicogenolisi e libera glucosio nel sangue.

Il tessuto adiposo aumenta gradualmente la lipolisi e libera acidi grassi e glicerolo.

Gli acidi grassi possono essere utilizzati da numerosi tessuti come fonte energetica mentre il glicerolo può contribuire alla gluconeogenesi epatica.

L'organismo inizia quindi a risparmiare glucosio nei tessuti che possono utilizzare efficacemente gli acidi grassi.

La gluconeogenesi

La gluconeogenesi consente all'organismo di produrre nuovo glucosio a partire da substrati non glucidici.

Il fegato rappresenta l'organo principale di questo processo ma anche il rene può contribuire soprattutto durante condizioni di digiuno più prolungato.

Tra i principali substrati gluconeogenetici troviamo lattato, glicerolo e alcuni aminoacidi.

La gluconeogenesi non è una risposta patologica. Essa costituisce un processo fisiologico essenziale che permette di mantenere la disponibilità di glucosio quando l'apporto alimentare diminuisce.

Nel diabete di tipo 2 il problema può emergere quando la produzione epatica di glucosio rimane eccessivamente attiva nonostante la presenza di insulina e una glicemia già elevata.

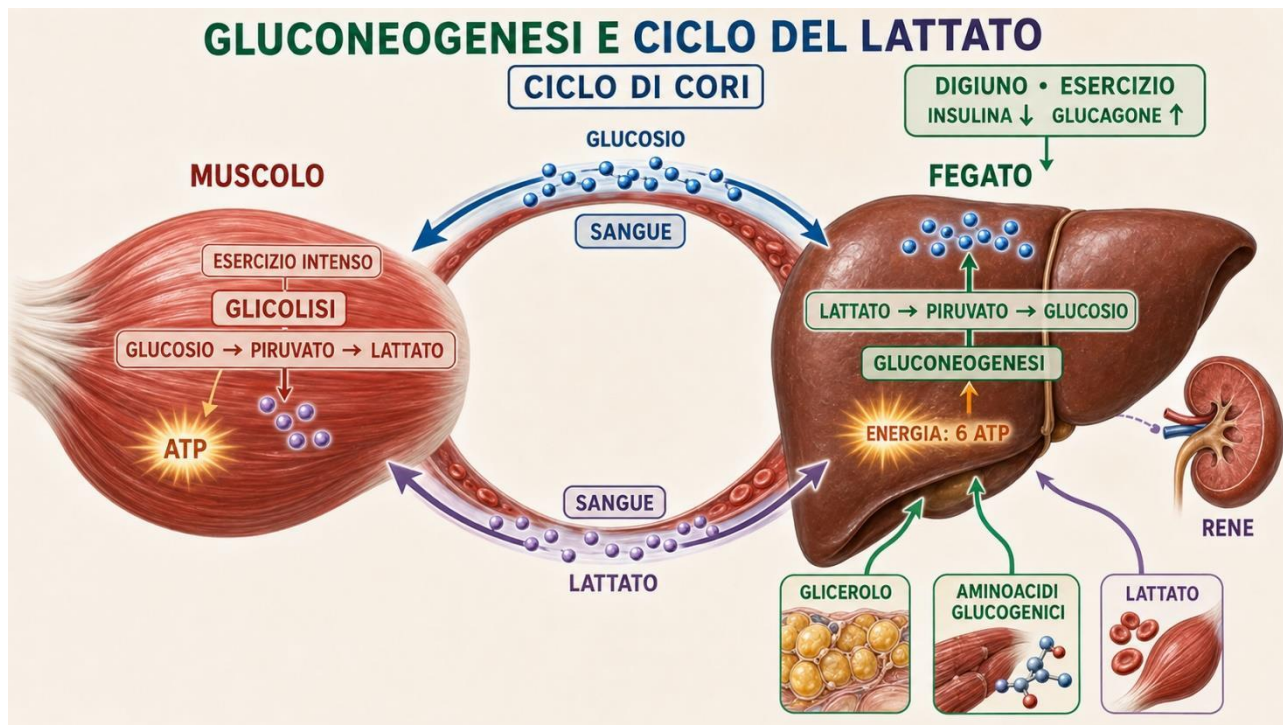
Il ciclo del lattato

Il lattato prodotto da alcuni tessuti può raggiungere il fegato attraverso il sangue.

Il fegato può utilizzare il lattato per sintetizzare nuovo glucosio attraverso la gluconeogenesi.

Il glucosio può successivamente tornare ai tessuti periferici.

Questo scambio è uno degli esempi più chiari di cooperazione metabolica tra organi.



Dal glucosio agli acidi grassi

Durante il periodo post-prandiale l'organismo utilizza una quota maggiore di glucosio perché la sua disponibilità aumenta e l'insulina ne favorisce l'impiego.

Quando l'insulina diminuisce, l'utilizzo degli acidi grassi tende progressivamente ad aumentare.

Questo passaggio non avviene come un interruttore acceso o spento. Il metabolismo modifica gradualmente il rapporto tra i diversi substrati energetici in funzione dell'attività fisica, della durata del digiuno, delle riserve disponibili e dello stato ormonale.

Un organismo metabolicamente flessibile riesce a modificare con efficacia questa scelta.

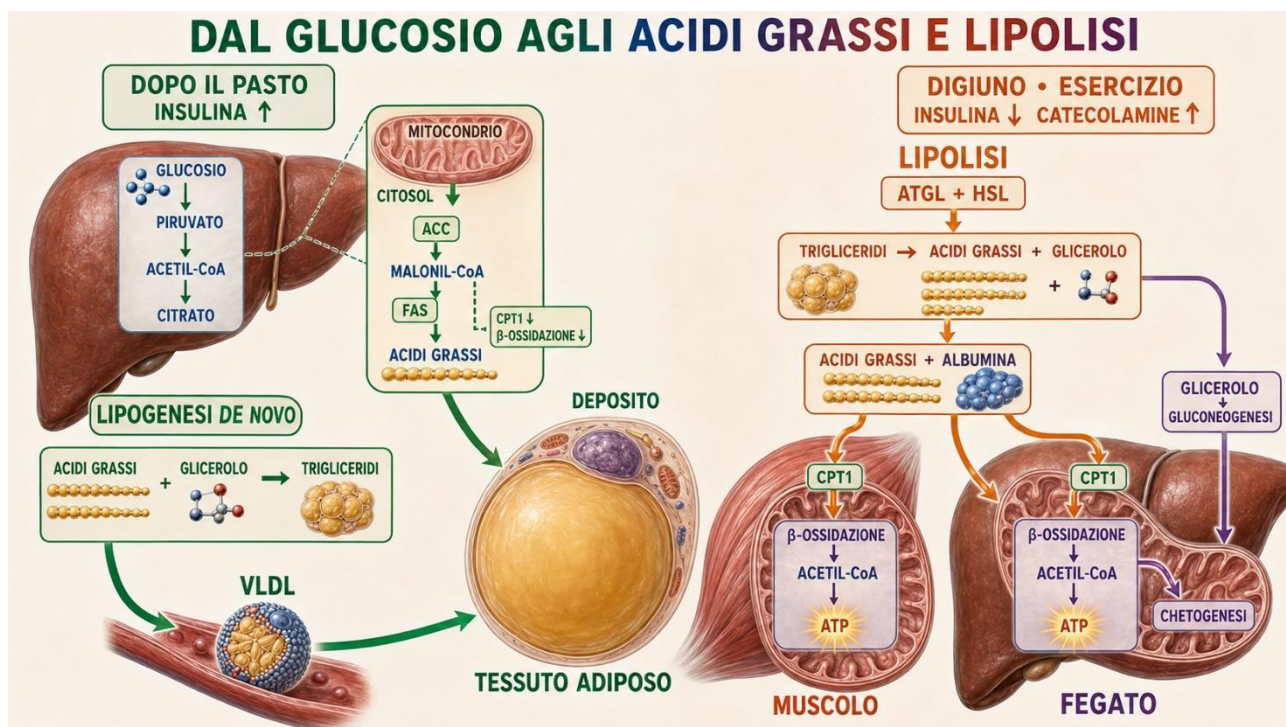
La lipolisi

La lipolisi è la degradazione dei trigliceridi immagazzinati nel tessuto adiposo.

Il processo libera acidi grassi e glicerolo.

Gli acidi grassi possono raggiungere muscolo, fegato e altri tessuti e possono essere ossidati nei mitocondri per produrre ATP.

L'insulina inibisce fortemente la lipolisi. Quando l'insulina diminuisce, la mobilizzazione degli acidi grassi aumenta.



In una condizione di insulino-resistenza del tessuto adiposo, l'insulina può perdere parte della propria capacità di sopprimere la lipolisi. Il sangue può contenere una maggiore quantità di acidi grassi liberi anche quando l'insulina è elevata.

Questo fenomeno può contribuire alla deposizione ectopica di lipidi e alla progressione dell'insulino-resistenza.

La beta-ossidazione

Gli acidi grassi che raggiungono le cellule possono essere trasportati nei mitocondri e degradati attraverso la beta-ossidazione.

La beta-ossidazione produce molecole che alimentano il ciclo di Krebs e la catena respiratoria mitocondriale.

Gli acidi grassi sono una fonte energetica estremamente importante durante il digiuno e durante attività fisiche di intensità compatibile con il loro utilizzo.

La capacità di ossidare efficacemente gli acidi grassi costituisce uno degli elementi della flessibilità metabolica.

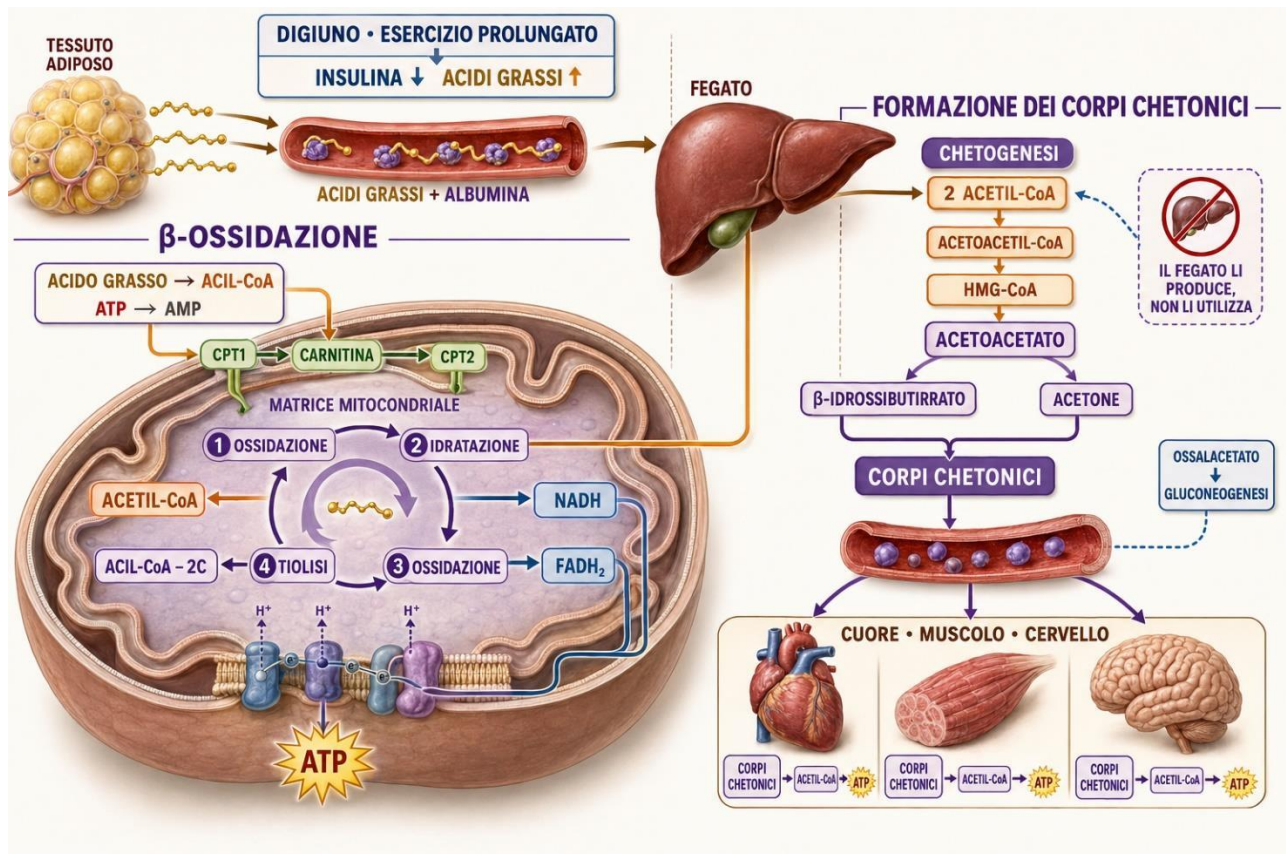
Quando compaiono i corpi chetonici

Durante un digiuno sufficientemente prolungato, la disponibilità di acidi grassi aumenta e il fegato può convertire una parte dei loro prodotti di degradazione in corpi chetonici.

I corpi chetonici rappresentano substrati energetici utilizzabili da diversi tessuti, compreso il cervello dopo un periodo di adattamento.

La produzione fisiologica di corpi chetonici durante il digiuno non deve essere confusa con la chetoacidosi diabetica. Le due condizioni presentano meccanismi e conseguenze profondamente differenti.

Nel digiuno fisiologico l'insulina rimane presente in quantità sufficienti a limitare la produzione incontrollata di chetoni.



Il metabolismo non vuole utilizzare sempre lo stesso carburante

Un errore comune consiste nel considerare il glucosio e i grassi come fonti energetiche concorrenti tra le quali l'organismo dovrebbe scegliere definitivamente.

La fisiologia funziona in modo diverso. L'organismo utilizza continuamente una miscela di substrati energetici; la proporzione varia in base alle condizioni.

Dopo un pasto ricco di carboidrati aumenta l'utilizzo del glucosio. Durante il digiuno aumenta l'utilizzo degli acidi grassi. Durante l'attività fisica la scelta dipende anche dall'intensità, dalla durata e dall'allenamento individuale.

La capacità di cambiare substrato è un vantaggio fisiologico.



Il problema dell'insulina cronicamente elevata

Se l'insulina rimane frequentemente elevata, la mobilizzazione delle riserve lipidiche può essere ridotta per molte ore della giornata.

Questa situazione può verificarsi in presenza di pasti molto frequenti, surplus energetico cronico o iperinsulinemia compensatoria.

Il problema non è l'insulina in sé. L'insulina svolge funzioni essenziali e il suo aumento dopo il pasto è una risposta fisiologica.

La criticità nasce quando il metabolismo trascorre una parte eccessiva del tempo in uno stato nel quale il segnale di disponibilità energetica rimane persistentemente attivo.

La distinzione tra picco insulinico fisiologico e iperinsulinemia cronica diventa perciò centrale.

Lo stato post-prandiale deve terminare

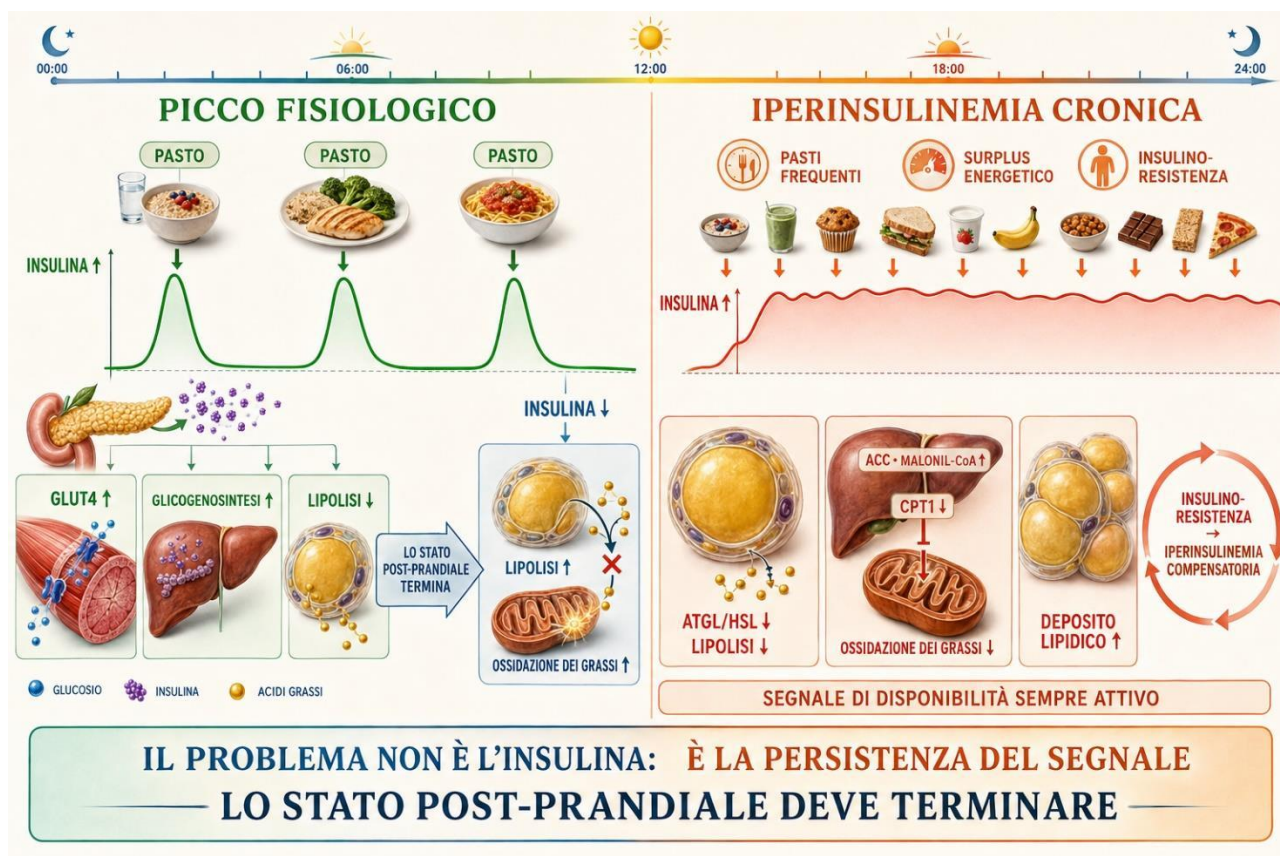
Dopo il pasto l'insulina deve aumentare e successivamente deve poter diminuire.

Questa riduzione permette al metabolismo di passare nuovamente verso la mobilizzazione delle riserve.

L'alternanza tra fase alimentata e fase di digiuno è una caratteristica fondamentale della fisiologia umana.

Quando questa alternanza si riduce, il metabolismo può perdere gradualmente parte della propria capacità di passare con efficacia dall'utilizzo del glucosio all'utilizzo degli acidi grassi.

Questa condizione introduce direttamente il concetto di flessibilità metabolica.



Un organismo sano cambia strategia

Durante la giornata l'organismo deve affrontare condizioni molto diverse.

Dopo un pasto l'energia entra nell'organismo; durante il digiuno l'energia deve essere prelevata dalle riserve. Durante l'esercizio la richiesta energetica può aumentare rapidamente; durante il sonno la disponibilità di nutrienti provenienti dall'intestino diminuisce.

Un metabolismo sano modifica continuamente la propria strategia.

La salute metabolica non consiste quindi soltanto nel mantenere una glicemia normale. Essa comprende anche la capacità di immagazzinare energia quando è disponibile e di mobilizzarla quando serve.

Dal valore alla fisiologia

Una glicemia a digiuno normale può derivare da una regolazione metabolica efficiente oppure da una compensazione insulinica elevata.

Una concentrazione elevata di trigliceridi, una riduzione del colesterolo HDL, un aumento della circonferenza addominale o segni di steatosi epatica possono fornire informazioni complementari sul modo in cui l'organismo gestisce l'energia.

Anche il comportamento della glicemia dopo il pasto può fornire informazioni differenti rispetto alla glicemia a digiuno.

La valutazione metabolica diventa più utile quando considera contemporaneamente disponibilità di glucosio, risposta insulinica, metabolismo lipidico e composizione corporea.

Take-home message

L'organismo alterna continuamente due grandi condizioni metaboliche: dopo il pasto prevalgono utilizzo e deposito dei nutrienti; durante il digiuno prevalgono mobilitazione delle riserve e produzione endogena di energia.

Il glucosio non rappresenta l'unico carburante disponibile. Gli acidi grassi e, in determinate condizioni, i corpi chetonici contribuiscono in modo importante alla produzione energetica.

La salute metabolica dipende anche dalla capacità di passare efficacemente da un substrato energetico all'altro.

Box – Fermati un attimo

Mangiare e digiunare rappresentano due condizioni fisiologiche differenti e complementari.

Dopo il pasto l'organismo deve saper immagazzinare energia; alcune ore dopo deve saper utilizzare nuovamente le proprie riserve.

Se il metabolismo riceve continuamente il segnale di abbondanza energetica, quando trova lo spazio fisiologico necessario per esercitare la capacità opposta?

Messaggi chiave

- Dopo il pasto l'insulina favorisce utilizzo e deposito dei nutrienti.
- Il glicogeno è una riserva glucidica rapidamente disponibile.
- Il glicogeno epatico contribuisce al mantenimento della glicemia.
- Il glicogeno muscolare alimenta soprattutto il lavoro del muscolo.
- Il tessuto adiposo è la principale riserva energetica a lungo termine.
- Durante il digiuno diminuisce l'insulina e aumenta la mobilitazione delle riserve.
- La gluconeogenesi produce glucosio a partire da substrati non glucidici.
- La lipolisi libera acidi grassi e glicerolo dal tessuto adiposo.
- Gli acidi grassi possono essere ossidati nei mitocondri attraverso la beta-ossidazione.
- La produzione fisiologica di corpi chetonici durante il digiuno non coincide con la chetoacidosi diabetica.
- L'organismo utilizza continuamente una combinazione di substrati energetici.
- L'alternanza tra stato alimentato e digiuno contribuisce alla flessibilità metabolica.
- L'iperinsulinemia cronica può ridurre il tempo durante il quale l'organismo mobilita efficacemente le proprie riserve lipidiche.

Digiuno: cronologia dell'adattamento metabolico, benefici e limiti

Il digiuno non è semplicemente l'assenza di cibo. Esso costituisce una condizione metabolica nella quale l'organismo deve modificare la provenienza dell'energia per continuare a rifornire cellule e organi nonostante l'interruzione dell'apporto alimentare.

Nelle prime ore vengono utilizzati soprattutto i nutrienti assorbiti con l'ultimo pasto e il glicogeno accumulato. Successivamente aumenta la mobilitazione del tessuto adiposo, cresce la gluconeogenesi e il fegato comincia a produrre quantità progressivamente maggiori di corpi chetonici. Quando il digiuno diventa prolungato, anche il cervello modifica profondamente il proprio metabolismo e aumenta l'utilizzo dei chetoni, permettendo di ridurre la quantità di glucosio che deve essere continuamente prodotta.

Il digiuno è uno degli esempi più chiari di flessibilità metabolica.

Non esiste un interruttore che cambia metabolismo a una determinata ora

Le diverse fasi del digiuno non iniziano contemporaneamente in tutti i soggetti.

La quantità di glicogeno presente nel fegato, il contenuto di carboidrati dei pasti precedenti, l'attività fisica, la massa muscolare, la sensibilità insulinica, l'età e lo stato metabolico modificano la velocità della transizione.

Una persona che svolge attività fisica e ha consumato poco glicogeno può entrare nella fase di maggiore utilizzo dei grassi più rapidamente rispetto a una persona sedentaria che ha consumato un pasto abbondante ricco di carboidrati.

Le finestre temporali che utilizzeremo devono essere considerate orientative e non soglie biologiche rigide.

0-4 ore: la fase alimentata

Dopo il pasto l'intestino assorbe glucosio, aminoacidi e lipidi.

L'aumento della glicemia e delle incretine stimola la secrezione insulinica.

Il glucosio viene utilizzato dai tessuti oppure immagazzinato sotto forma di glicogeno.

Il fegato riduce la produzione endogena di glucosio.

Il tessuto adiposo riduce la lipolisi e aumenta il deposito energetico.

Gli aminoacidi vengono utilizzati per la sintesi proteica e altri processi metabolici.

I chilomicroni trasportano i trigliceridi alimentari verso i tessuti.

L'organismo si trova quindi prevalentemente in una fase di utilizzo e deposito dell'energia appena introdotta.

4-12 ore: dalla fase post-prandiale alla fase post-assorbitiva

Quando l'assorbimento intestinale diminuisce, anche l'insulina comincia a ridursi.

Il glucagone assume gradualmente maggiore importanza relativa.

Il fegato inizia a liberare glucosio attraverso la glicogenolisi.

Il tessuto adiposo aumenta gradualmente la lipolisi e libera acidi grassi e glicerolo.

Il muscolo e numerosi altri tessuti aumentano l'utilizzo degli acidi grassi.

La glicemia rimane relativamente stabile perché il fegato sostituisce gradualmente il glucosio che non arriva più dall'intestino.

Questo passaggio è una normale fase della vita quotidiana e avviene ogni notte tra cena e colazione.

12-24 ore: il glicogeno epatico diminuisce

Con il prolungarsi del digiuno le riserve epatiche di glicogeno diventano progressivamente meno disponibili.

La velocità di questo processo varia considerevolmente tra individui e condizioni; il glicogeno epatico non possiede quindi un'ora precisa nella quale possa essere considerato improvvisamente esaurito.

La gluconeogenesi assume gradualmente maggiore importanza.

Lattato, glicerolo e aminoacidi glucogenici vengono utilizzati per produrre nuovo glucosio.

Il tessuto adiposo aumenta la liberazione di acidi grassi e il fegato ne ossida una quantità crescente.

La produzione di corpi chetonici comincia ad aumentare in modo più evidente.

Il passaggio da glicogenolisi a gluconeogenesi come principale fonte di glucosio è una delle grandi transizioni metaboliche del digiuno.

24-48 ore: aumenta la dipendenza dai grassi

Quando il digiuno prosegue, l'insulina rimane bassa e la disponibilità di acidi grassi aumenta.

La lipolisi del tessuto adiposo diventa una delle principali fonti energetiche dell'organismo.

Gli acidi grassi raggiungono il fegato e vengono sottoposti a β -ossidazione.

La β -ossidazione produce grandi quantità di acetil-CoA.

Una parte dell'ossalacetato epatico viene utilizzata per sostenere la gluconeogenesi; la capacità del ciclo di Krebs di utilizzare tutto l'acetil-CoA disponibile diventa relativamente limitata.

Il fegato converte una quota crescente dell'acetil-CoA in corpi chetonici.

Acetoacetato e β -idrossibutirrato vengono liberati nel sangue e diventano combustibili disponibili per numerosi tessuti.

48-72 ore: il cervello comincia a cambiare carburante in modo importante

Il cervello utilizza normalmente soprattutto glucosio.

Durante il digiuno prolungato la concentrazione dei corpi chetonici aumenta e il sistema nervoso centrale accresce la propria capacità di utilizzarli.

Il β -idrossibutirrato e l'acetoacetato attraversano la barriera ematoencefalica attraverso specifici trasportatori e vengono convertiti in acetil-CoA nei neuroni e nelle altre cellule capaci di ossidarli.

Il cervello riduce quindi progressivamente la propria richiesta di glucosio.

Questo adattamento non rende però il glucosio completamente inutile: anche durante una chetosi profonda una quota continua a essere necessaria.

Dopo circa tre giorni: inizia un maggiore risparmio delle proteine

Durante le prime fasi del digiuno una quota degli aminoacidi provenienti dal muscolo contribuisce alla gluconeogenesi.

Se questo meccanismo continuasse alla stessa velocità per molte settimane, l'organismo consumerebbe rapidamente una quantità incompatibile con il mantenimento delle strutture proteiche.

L'aumento della chetogenesi modifica questa situazione.

Il cervello utilizza gradualmente più corpi chetonici e richiede meno glucosio.

La necessità di produrre glucosio dagli aminoacidi può diminuire.

Il digiuno prolungato entra gradualmente in una fase di maggiore risparmio proteico. Gli studi classici sul digiuno umano hanno mostrato proprio questa transizione dopo i primi giorni di privazione alimentare.

Digiuno ancora più prolungato: il grasso diventa la grande riserva

Una persona con riserve adipose sufficienti possiede molta più energia immagazzinata sotto forma di trigliceridi rispetto a quella conservata sotto forma di glicogeno.

Il digiuno prolungato sfrutta quindi soprattutto il tessuto adiposo.

Gli acidi grassi alimentano direttamente numerosi tessuti.

Un errore comune consiste nel considerare glucosio e grassi come fonti energetiche concorrenti tra le quali l'organismo dovrebbe scegliere una volta per tutte.

La gluconeogenesi continua a produrre la quota di glucosio indispensabile.

La sopravvivenza dipende però dalla disponibilità delle riserve, dall'idratazione, dagli elettroliti, dalle vitamine e dalle condizioni iniziali del soggetto.

Il digiuno prolungato non deve essere considerato semplicemente una versione più intensa del digiuno intermittente.

Il glucosio non scompare mai

Una delle semplificazioni più frequenti sostiene che durante la chetosi l'organismo smetta di utilizzare glucosio. Questo concetto è scorretto.

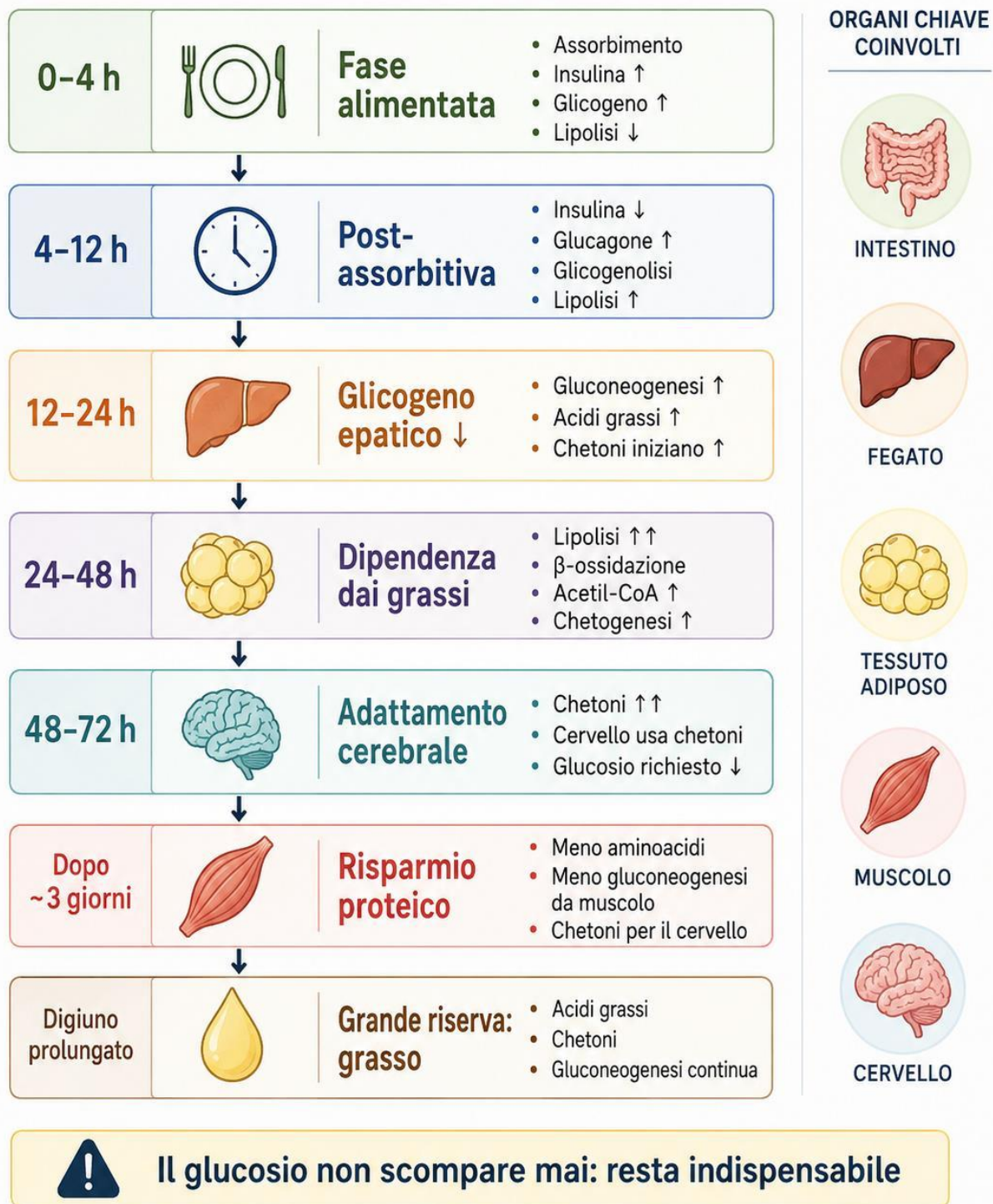
La glicemia continua a essere mantenuta anche quando non viene introdotto alcun carboidrato.

Il fegato e, soprattutto quando il digiuno si prolunga, anche il rene producono glucosio attraverso la gluconeogenesi. Lattato, glicerolo e aminoacidi forniscono i principali precursori.

La persistenza della gluconeogenesi dimostra che alcuni tessuti continuano ad avere bisogno di glucosio anche durante una chetosi molto profonda.

Fasi del digiuno

Le fasi si sovrappongono parzialmente



Quali organi hanno veramente bisogno di glucosio?

La risposta non può essere ridotta alla contrapposizione tra “organi che usano glucosio” e “organi che usano chetoni”. Molti tessuti possono utilizzare più substrati.

Alcune cellule possiedono invece vincoli metabolici molto precisi.

Eritrociti: dipendenza obbligatoria dal glucosio

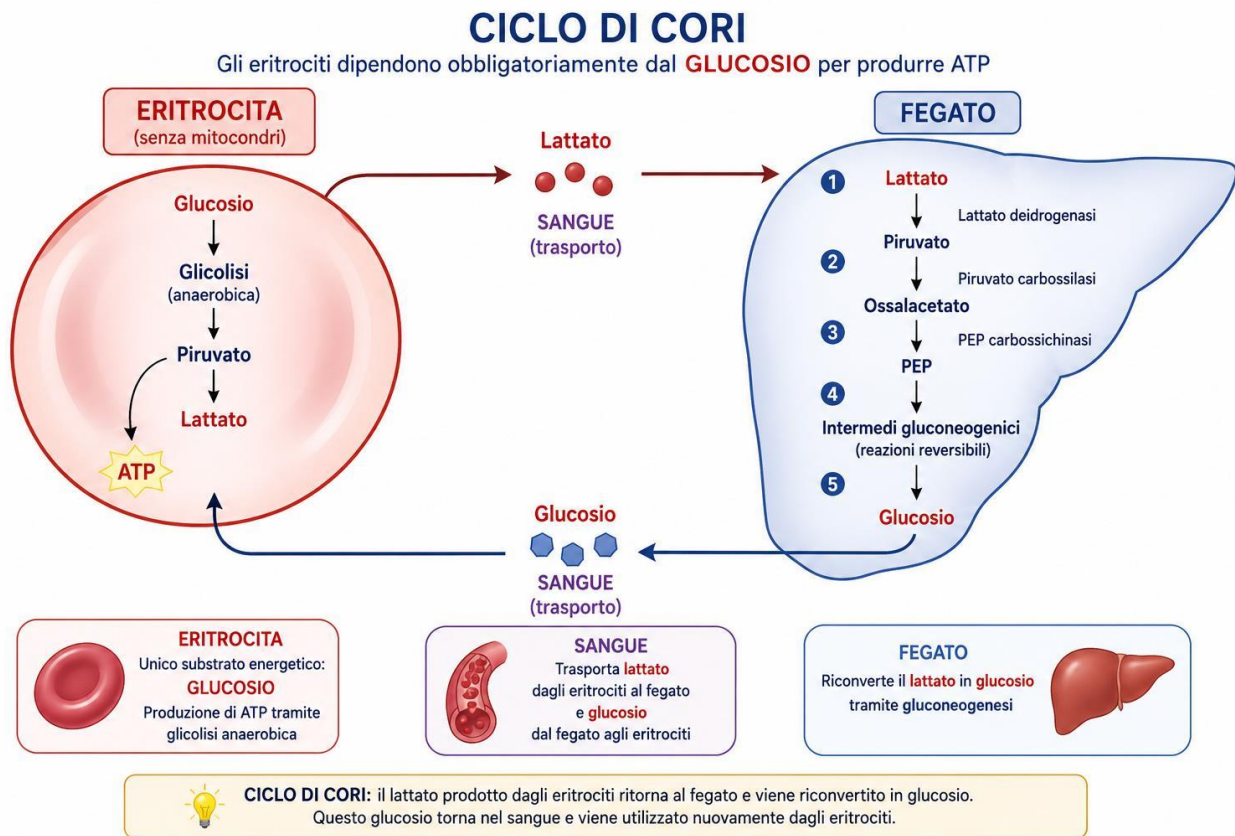
I globuli rossi rappresentano l'esempio più evidente.

Gli eritrociti maturi non possiedono mitocondri. Essi non possono svolgere ciclo di Krebs e fosforilazione ossidativa e non possono utilizzare acidi grassi oppure corpi chetonici per produrre ATP.

Gli eritrociti producono quindi energia quasi esclusivamente attraverso la glicolisi anaerobica nel citoplasma:



Il lattato prodotto dagli eritrociti viene poi liberato nel sangue e può tornare al fegato e partecipare alla gluconeogenesi attraverso il ciclo di Cori.



Questa è una delle ragioni per cui, anche durante un digiuno molto prolungato o una chetosi profonda, la gluconeogenesi deve continuare: una quota di glucosio resta obbligatoriamente necessaria per gli eritrociti.

Cervello: grande utilizzatore di glucosio ma capace di adattarsi ai chetoni

In condizioni alimentate il cervello utilizza principalmente glucosio.

La salute metabolica non coincide soltanto con una glicemia normale. Comprende anche la capacità di immagazzinare energia quando è disponibile e di mobilitarla quando serve.

Durante il digiuno prolungato la situazione cambia profondamente. L'aumento dei corpi chetonici permette al cervello di sostituire una parte crescente del glucosio con β -idrossibutirrato e acetoacetato.

Dopo un adattamento prolungato i chetoni possono fornire una parte molto consistente dell'energia cerebrale.

Il cervello non diventa però completamente indipendente dal glucosio. Alcuni processi continuano a richiederlo e una quota di glucosio continua quindi a essere prodotta anche durante il digiuno prolungato.

Nel cervello infatti una quota di glucosio resta necessaria anche durante chetosi profonda, soprattutto per:

- Glicolisi e produzione rapida di ATP in specifici compartimenti cellulari.
- Via dei pentoso-fosfati, necessaria per NADPH e difesa antiossidante.
- Sintesi di neurotrasmettitori e dei loro precursori.
- Metabolismo degli astrociti e produzione di lattato.
- Sintesi di lipidi, glicoproteine e altri intermedi biosintetici.

Quindi i chetoni possono sostituire gran parte del glucosio come combustibile energetico ma non tutte le sue funzioni biosintetiche e metaboliche.

Muscolo scheletrico: grande flessibilità

Il muscolo possiede una notevole capacità di cambiare carburante.

Dopo il pasto utilizza glucosio e può ricostituire il glicogeno.

Durante il digiuno aumenta progressivamente l'utilizzo degli acidi grassi.

Nelle prime fasi di chetosi può utilizzare anche una quantità significativa di corpi chetonici.

Quando il digiuno diventa molto prolungato, il muscolo tende però a utilizzare maggiormente acidi grassi e a ridurre relativamente il consumo di chetoni.

Questo adattamento rende maggiormente disponibili i corpi chetonici per il cervello.

Cuore: grande utilizzatore di substrati ossidativi

Il miocardio possiede un'elevata densità mitocondriale e una grande flessibilità nella scelta dei substrati. Il cuore può utilizzare acidi grassi, lattato, glucosio e corpi chetonici.

Quando la concentrazione dei chetoni aumenta, il miocardio può ossidarli efficacemente.

Il cuore appartiene quindi ai tessuti che accettano bene i corpi chetonici come carburante alternativo.

Rene: produttore e utilizzatore

Il rene svolge un ruolo particolarmente interessante.

La corticale renale possiede una grande capacità ossidativa e può utilizzare acidi grassi e altri substrati.

Durante il digiuno prolungato il rene aumenta inoltre il proprio contributo alla gluconeogenesi.

Alcune aree della midollare renale presentano invece un metabolismo maggiormente dipendente dalla glicolisi.

Il rene non può essere considerato metabolicamente uniforme.

Intestino

Anche il tratto intestinale utilizza substrati differenti. Gli enterociti possono utilizzare glutammina, glucosio e altri nutrienti mentre le cellule del colon utilizzano normalmente una quota importante di butirrato prodotto dalla fermentazione microbica.

Durante un digiuno prolungato la disponibilità dei substrati intestinali cambia e anche il metabolismo della mucosa si adatta.

Fegato: produce chetoni ma non può utilizzarli

Il fegato è il grande produttore dei corpi chetonici.

Il fegato possiede gli enzimi necessari alla chetogenesi ma manca della succinil-CoA:3-chetoacido CoA transferasi, indicata come SCOT o OXCT1, che risulta necessaria per utilizzare i corpi chetonici come combustibile.

Il fegato produce quindi un carburante destinato agli altri organi.

Questo apparente paradosso ha un preciso significato fisiologico: durante il digiuno il fegato utilizza direttamente gli acidi grassi e distribuisce i chetoni ai tessuti extraepatici.

Tessuto adiposo

Il tessuto adiposo svolge soprattutto il ruolo di fornitore.

Quando l'insulina diminuisce, la lipolisi aumenta. I trigliceridi vengono separati in acidi grassi e glicerolo.

Gli acidi grassi alimentano numerosi tessuti e il fegato.

Il glicerolo raggiunge soprattutto fegato e rene e può essere utilizzato per la gluconeogenesi.

La riserva adiposa alimenta contemporaneamente il metabolismo lipidico e la chetogenesi attraverso gli acidi grassi; il glicerolo liberato dalla lipolisi contribuisce invece direttamente alla gluconeogenesi epatica e renale e quindi alla produzione di nuovo glucosio.

Retina: elevatissima richiesta di glucosio

La retina è uno dei tessuti metabolicamente più attivi dell'organismo. I fotorecettori utilizzano intensamente il glucosio e presentano una marcata glicolisi aerobica, cioè convertono una quota importante del glucosio in lattato anche quando l'ossigeno è disponibile.

Il glucosio non serve quindi soltanto alla produzione di ATP. Gli intermedi glicolitici sostengono anche la sintesi di lipidi, nucleotidi e altre molecole necessarie al continuo rinnovamento dei segmenti esterni dei fotorecettori.

La retina possiede una certa flessibilità metabolica e può utilizzare anche lattato e altri substrati ma il metabolismo glucidico mantiene un ruolo di particolare rilievo.

La retina non deve essere classificata insieme agli eritrociti come tessuto obbligatoriamente glucosio-dipendente ma appartiene certamente ai tessuti nei quali l'utilizzazione del glucosio rimane molto elevata anche quando altri organi aumentano l'impiego di grassi e chetoni.

Cristallino e cornea: forte dipendenza dalla glicolisi

Anche l'occhio presenta compartimenti metabolicamente differenti.

Il cristallino è privo di vascolarizzazione e possiede una capacità ossidativa relativamente limitata; una quota molto importante della sua produzione energetica deriva quindi dalla glicolisi del glucosio. La via dei pentoso-fosfati assume inoltre un ruolo fondamentale perché produce NADPH necessario al mantenimento del glutathione ridotto e alla protezione delle proteine del cristallino dallo stress ossidativo.

Anche la cornea utilizza significativamente la glicolisi ma conserva una maggiore possibilità di utilizzare metabolismo ossidativo e altri substrati.

L'occhio è un ottimo esempio di organo nel quale retina, cristallino, cornea e altri compartimenti possiedono strategie energetiche differenti.

Pancreas endocrino: il glucosio è carburante ma anche segnale

Le cellule beta pancreatiche non dipendono obbligatoriamente dal glucosio per la loro sopravvivenza ma possiedono un rapporto particolarmente stretto con il metabolismo glucidico.

In queste cellule il glucosio funziona anche come sensore della disponibilità energetica.

L'aumento del metabolismo glucidico aumenta il rapporto ATP/ADP, provoca la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti KATP, determina la depolarizzazione della membrana, favorisce l'ingresso di calcio e induce l'esocitosi dei granuli di insulina.

La cellula beta utilizza quindi il metabolismo del glucosio per trasformare una variazione della glicemia in una risposta endocrina.

Il glucosio nel pancreas non è soltanto un carburante; è un'informazione metabolica.

Tiroide: non glucosio-dipendente ma sensibile alla disponibilità energetica

La tiroide possiede mitocondri e non appartiene agli organi obbligatoriamente dipendenti dal glucosio. Le cellule tiroidee possono utilizzare differenti substrati energetici.

Il sistema tiroideo è però fortemente sensibile allo stato nutrizionale generale.

Durante il digiuno prolungato diminuisce tipicamente la conversione periferica di T4 in T3 mentre aumenta relativamente la produzione di reverse T3. Questa modificazione riduce il segnale tiroideo attivo e contribuisce a diminuire il dispendio energetico.

La riduzione della T3 durante il digiuno non significa quindi che la tiroide sia rimasta "senza glucosio". Essa è soprattutto un adattamento endocrino dell'intero organismo alla riduzione della disponibilità energetica.

Apparato riproduttivo maschile: la glicolisi sostiene la motilità degli spermatozoi

Gli spermatozoi possiedono mitocondri concentrati soprattutto nel tratto intermedio e possono utilizzare la fosforilazione ossidativa. La glicolisi svolge però un ruolo di particolare rilievo lungo il flagello, dove deve essere prodotto ATP vicino alle strutture che generano il movimento.

La disponibilità di substrati glicolitici contribuisce alla motilità, alla capacitazione e ad altre funzioni dello spermatozoo. La soppressione della glicolisi può ridurre fortemente la motilità anche quando rimangono disponibili substrati mitocondriali.

Lo spermatozoo è un altro esempio nel quale la localizzazione della produzione di ATP conta quanto la quantità totale di ATP prodotta.

Ovaio e ovocita: cooperazione metabolica

Anche nell'apparato riproduttivo femminile il metabolismo del glucosio possiede un ruolo importante.

L'ovocita non utilizza il glucosio semplicemente come farebbe una normale cellula somatica. Le cellule della granulosa che circondano l'ovocita metabolizzano intensamente glucosio attraverso la glicolisi e forniscono all'ovocita metaboliti come piruvato e lattato, che possono essere utilizzati dal metabolismo mitocondriale.

Il metabolismo glucidico follicolare contribuisce alla maturazione dell'ovocita, alla steroidogenesi e alla qualità dell'ambiente follicolare.

L'apparato riproduttivo femminile è inoltre particolarmente sensibile alla disponibilità energetica complessiva. Una restrizione energetica importante e prolungata può ridurre leptina, insulina e altri segnali metabolici e modificare l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Il problema non sta soltanto nella disponibilità locale di glucosio; l'organismo utilizza lo stato energetico come informazione per decidere quanto investire nella funzione riproduttiva.

Placenta e feto: il glucosio assume un'importanza particolare

La gravidanza è una condizione fisiologica completamente differente dal digiuno nell'adulto.

Il glucosio costituisce uno dei principali substrati energetici della placenta e soprattutto del feto. Il glucosio materno attraversa la placenta mediante trasportatori GLUT e contribuisce in modo fondamentale al metabolismo e alla crescita fetale.

Il metabolismo materno viene infatti modificato durante la gravidanza anche per preservare un adeguato trasferimento di nutrienti al feto.

Per questo motivo digiuni prolungati e restrizioni glucidiche marcate durante la gravidanza non possono essere valutati secondo gli stessi criteri utilizzati nell'adulto non gravido.

Cellule immunitarie: la dipendenza cambia con lo stato di attivazione

Le cellule immunitarie sono uno degli esempi più interessanti di flessibilità metabolica.

Una cellula immunitaria quiescente può utilizzare in misura importante fosforilazione ossidativa e metabolismo degli acidi grassi.

Quando però i linfociti T effettori, i macrofagi pro-infiammatori, le cellule dendritiche e altre cellule immunitarie vengono attivati, il metabolismo può essere rapidamente riprogrammato verso un forte utilizzo della glicolisi anche in presenza di ossigeno.

Questa scelta apparentemente poco efficiente dal punto di vista della quantità di ATP possiede un vantaggio funzionale: la glicolisi produce energia rapidamente e fornisce contemporaneamente intermedi necessari alla sintesi di nucleotidi, aminoacidi, lipidi e mediatori indispensabili alla proliferazione e alla risposta immunitaria.

La via dei pentoso-fosfati aumenta inoltre la produzione di NADPH, che partecipa sia alle difese antiossidanti sia alla produzione controllata di ROS utilizzata da alcune cellule immunitarie.

La dipendenza dal glucosio del sistema immunitario non è quindi costante; aumenta profondamente quando la cellula passa dallo stato quiescente allo stato effettore.

Cellule proliferanti e tessuti in riparazione

Anche le cellule che proliferano rapidamente presentano frequentemente un'elevata richiesta di glucosio.

In questi casi il glucosio non viene utilizzato soltanto per produrre ATP. Una parte del glucosio-6-fosfato viene indirizzata verso la via dei pentoso-fosfati per produrre NADPH e ribosio-5-fosfato mentre altri intermedi della glicolisi vengono utilizzati per sintetizzare aminoacidi, lipidi e altre componenti cellulari.

Il metabolismo glucidico sostiene quindi contemporaneamente energia e costruzione di nuova materia biologica.

Questa caratteristica riguarda cellule immunitarie attivate, tessuti in riparazione, cellule del midollo osseo e numerose popolazioni cellulari in fase proliferativa.

Midollo osseo: forte attività glicolitica nelle cellule in proliferazione

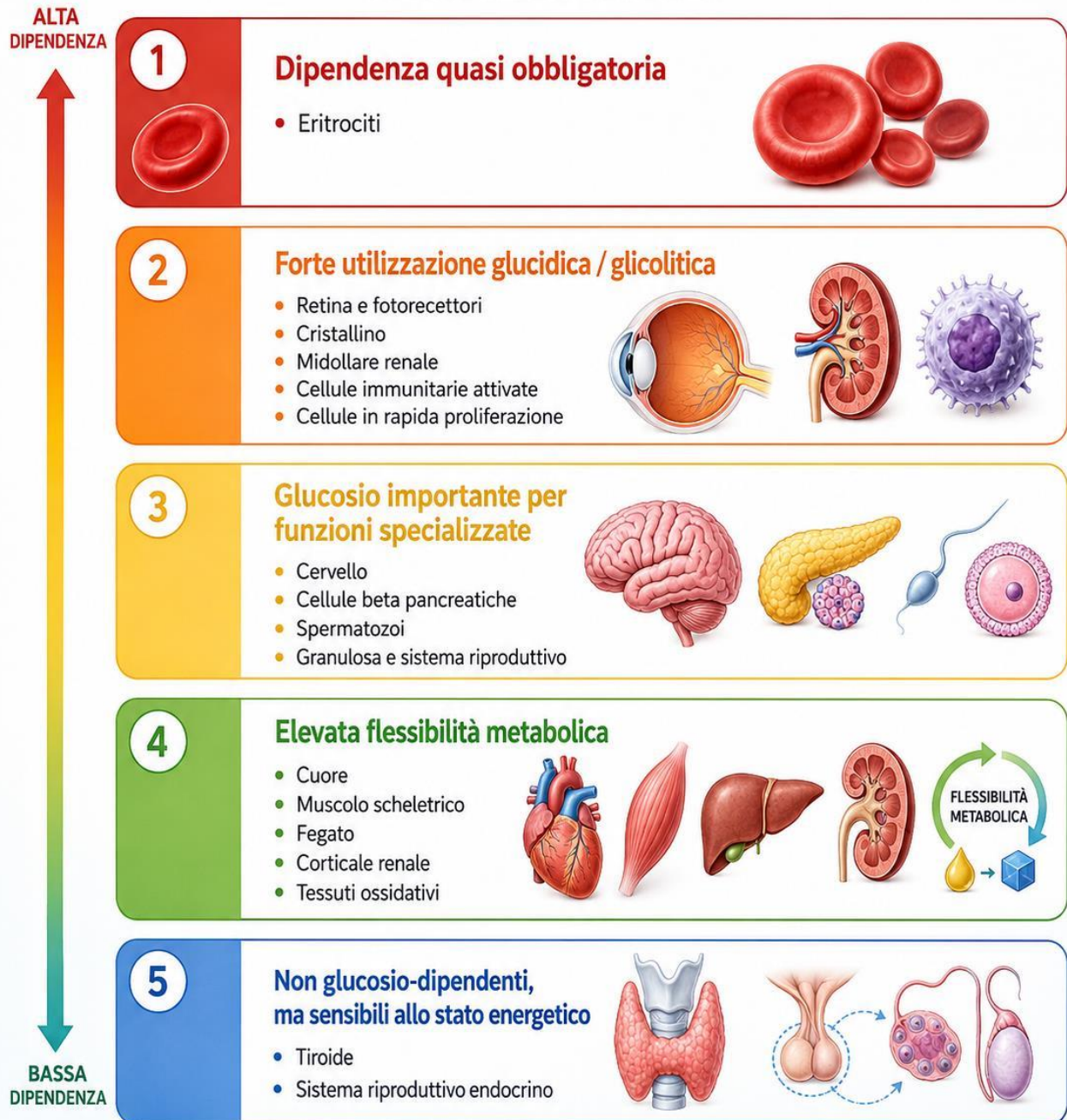
Il midollo osseo produce continuamente eritrociti, leucociti e piastrine. Le cellule progenitrici e le popolazioni emopoietiche in proliferazione devono sostenere elevate richieste biosintetiche.

Glicolisi e via dei pentoso-fosfati forniscono non soltanto ATP ma anche intermedi necessari alla sintesi di nucleotidi e NADPH.

Il metabolismo del midollo cambia inoltre durante maturazione e differenziamento; non tutte le cellule emopoietiche possiedono quindi lo stesso profilo metabolico.

Tessuti e dipendenza dal glucosio

Classificazione funzionale



Non tutti i tessuti usano il glucosio nello stesso modo.

Quindi la domanda «quali organi hanno bisogno di glucosio?» va ulteriormente specificata. Occorre infatti chiedersi quali cellule non possono farne a meno, quali lo utilizzano preferenzialmente, quali ne hanno bisogno per specifiche funzioni biosintetiche e quali possono invece sostituirlo largamente con altri carburanti.

Perché i corpi chetonici sono così importanti?

La chetogenesi viene spesso descritta semplicemente come un meccanismo per “bruciare grasso”.

La sua funzione fisiologica risulta molto più importante. Durante un digiuno prolungato il problema fondamentale consiste nel fornire energia al cervello senza consumare continuamente grandi quantità di proteine per produrre glucosio.

Gli acidi grassi non possono sostituire direttamente in misura importante il glucosio nel cervello. Il fegato trasforma quindi parte degli acidi grassi in molecole idrosolubili capaci di attraversare la barriera ematoencefalica: i corpi chetonici.

La chetogenesi è un sistema attraverso il quale l'energia immagazzinata nel tessuto adiposo può essere resa disponibile anche al sistema nervoso centrale.

I chetoni risparmiano indirettamente le proteine

Quando il cervello comincia a utilizzare grandi quantità di chetoni, la sua richiesta di glucosio diminuisce. La gluconeogenesi deve utilizzare meno aminoacidi. La proteolisi muscolare può ridursi rispetto alle prime fasi del digiuno.

Il beneficio evolutivo risulta evidente: una grande riserva adiposa può sostenere il metabolismo per molto più tempo se l'organismo riesce a preservare le proteine strutturali e funzionali.

La chetosi del digiuno è anche una strategia di risparmio proteico.

Chetoni, mitocondri e stress ossidativo

I corpi chetonici non sono soltanto un carburante alternativo al glucosio. Il β -idrossibutirrato e l'acetoacetato vengono utilizzati nei mitocondri, convertiti in acetil-CoA e successivamente ossidati attraverso ciclo di Krebs e fosforilazione ossidativa. La differenza riguarda quindi non l'esclusione delle vie mitocondriali ma il modo nel quale esse vengono alimentate e regolate.

In diversi modelli sperimentali il metabolismo dei corpi chetonici è associato a una minore produzione mitocondriale di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Il β -idrossibutirrato può modificare lo stato redox $NAD^+/NADH$, favorire una più efficiente gestione del flusso elettronico nella catena respiratoria e ridurre, in alcune condizioni, la dispersione di elettroni responsabile della formazione di radicali liberi.

Il vantaggio non deriva però soltanto da una minore produzione diretta di ROS. Il β -idrossibutirrato agisce anche come molecola segnale e può attivare sistemi cellulari di difesa dallo stress ossidativo. Tra questi assume particolare rilievo Nrf2, che aumenta l'espressione di enzimi antiossidanti endogeni. Sono stati descritti inoltre effetti su sirtuine, rapporto $NAD^+/NADH$ e proteine coinvolte nell'efficienza mitocondriale.

La conseguenza potenziale è una riduzione dello stress ossidativo a carico delle membrane mitocondriali, delle proteine e del DNA mitocondriale. Questo effetto può contribuire a interrompere un circuito particolarmente pericoloso:

ROS $\uparrow$ → danno mitocondriale → catena respiratoria meno efficiente → ulteriore produzione di ROS $\uparrow$

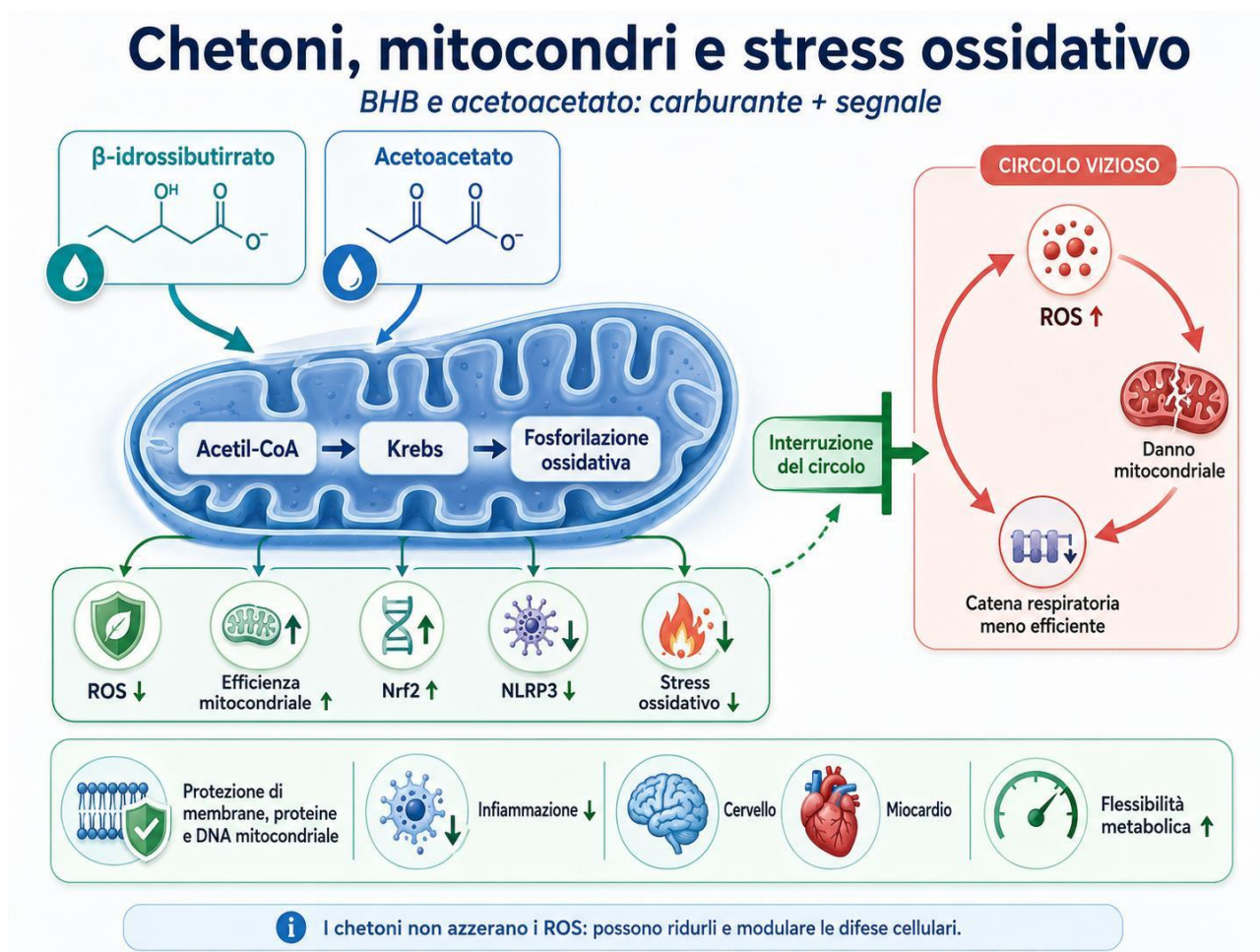
Il β -idrossibutirrato possiede inoltre proprietà che vanno oltre la bioenergetica. Esso può modulare vie infiammatorie e, tra gli effetti più interessanti, può inibire l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, collegando quindi metabolismo chetonico, controllo dello stress ossidativo e modulazione dell'infiammazione.

Questo insieme di meccanismi può contribuire alla particolare utilità dei corpi chetonici nei tessuti caratterizzati da elevata richiesta energetica e grande vulnerabilità mitocondriale, come cervello e miocardio. I chetoni rappresentano infatti un carburante efficacemente ossidabile per entrambi questi organi.

Occorre però evitare una semplificazione opposta. Il metabolismo dei chetoni non è privo di produzione di ROS, e una piccola produzione di specie reattive svolge anche funzioni fisiologiche di segnalazione e adattamento. In alcuni contesti la chetosi può inizialmente produrre uno stimolo ossidativo lieve che attiva una risposta ormetica e aumenta successivamente le difese antiossidanti cellulari.

Quindi la in sintesi:

I corpi chetonici continuano a essere ossidati attraverso ciclo di Krebs e fosforilazione ossidativa ma, in diversi contesti, il loro utilizzo può rendere il metabolismo mitocondriale più efficiente, ridurre la produzione eccessiva di ROS e contemporaneamente potenziare le difese antiossidanti endogene. Il risultato può essere una minore esposizione del mitocondrio e della cellula allo stress ossidativo.



Chetosi fisiologica e chetoacidosi non sono la stessa cosa

La presenza di corpi chetonici non indica automaticamente una condizione patologica. Durante il digiuno oppure una dieta fortemente povera di carboidrati la produzione di chetoni aumenta in presenza di una quantità di insulina ancora sufficiente a impedire una lipolisi completamente incontrollata.

La chetosi rimane quindi regolata.

Nella chetoacidosi diabetica la situazione è profondamente differente. Una grave carenza di insulina permette una produzione incontrollata di acidi grassi e corpi chetonici. La concentrazione dei chetoni aumenta enormemente e il sistema tampone non riesce più a compensare.

Il pH del sangue diminuisce e compare un'emergenza metabolica.

Confondere la chetosi nutrizionale con la chetoacidosi diabetica significa quindi confondere un adattamento fisiologico con una condizione patologica potenzialmente letale.

Digiuno e autofagia

La riduzione della disponibilità energetica modifica importanti sistemi cellulari di regolazione.

L'attività di vie associate alla disponibilità di nutrienti, come mTOR, tende a diminuire mentre aumentano segnali collegati alla scarsità energetica, tra i quali AMPK.

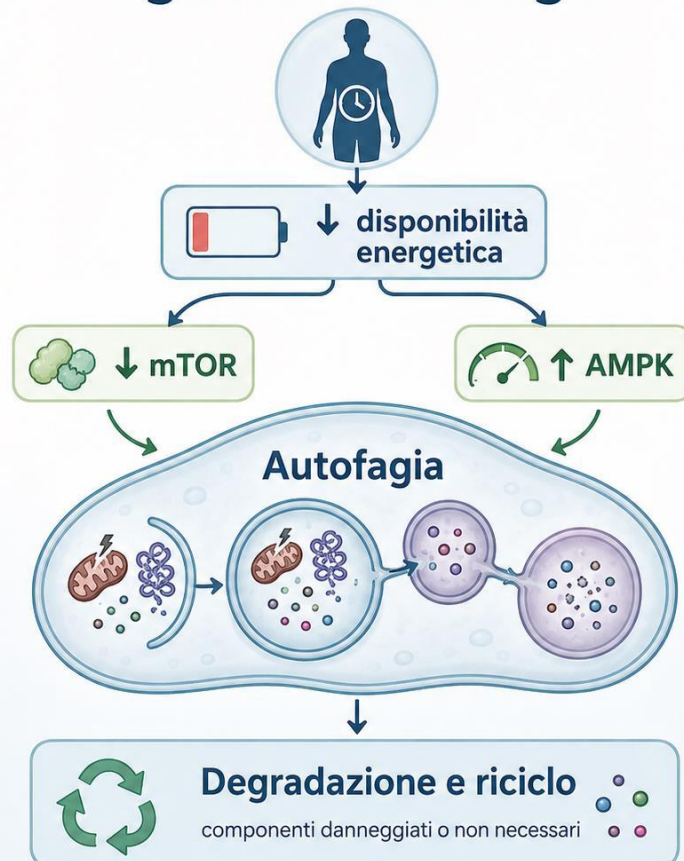
L'autofagia è uno dei processi cellulari coinvolti nella degradazione e nel riciclo di componenti danneggiati oppure non più necessari. Il digiuno può favorirne l'attivazione in numerosi modelli sperimentali.

Non possediamo però nell'uomo un cronometro metabolico capace di stabilire che l'autofagia "inizi" esattamente dopo 12, 16, 18 oppure 24 ore.

L'autofagia esiste anche nello stato alimentato e viene regolata in modo continuo.

Le affermazioni secondo cui una determinata ora di digiuno garantirebbe automaticamente una specifica intensità di autofagia devono essere considerate eccessivamente semplicistiche.

Digiuno e autofagia



Possibili benefici del digiuno

Il digiuno può produrre differenti effetti a seconda della durata e del soggetto.

Una riduzione delle ore disponibili per mangiare può diminuire spontaneamente l'introito energetico.

Una minore esposizione alimentare può ridurre il tempo trascorso con insulina elevata.

L'utilizzo degli acidi grassi aumenta.

La sensibilità insulinica può migliorare in determinati contesti.

Il grasso epatico e viscerale possono diminuire quando il digiuno contribuisce a creare un bilancio energetico negativo.

Anche pressione arteriosa e alcuni parametri lipidici possono migliorare in presenza di perdita di peso.

Questi benefici non dimostrano che il digiuno sia necessariamente superiore a qualsiasi altra strategia capace di ottenere una riduzione energetica e un miglioramento della composizione corporea. Indicano però che, se adeguatamente eseguito, può offrire benefici rilevanti e integrarsi con altre metodiche altrettanto valide.

Il digiuno può migliorare la flessibilità metabolica

Una normale alternanza tra fase alimentata e fase di digiuno richiede che l'organismo sappia passare dall'utilizzo del glucosio all'utilizzo degli acidi grassi.

Una persona che mangia continuamente può trascorrere gran parte della giornata nella fase post-prandiale.

Un intervallo adeguato tra i pasti consente invece all'insulina di diminuire e alla lipolisi di aumentare.

Il digiuno può rappresentare uno strumento per allenare oppure esprimere la flessibilità metabolica.

Il beneficio non cresce necessariamente con la durata

Se dodici oppure sedici ore di digiuno producono un determinato beneficio, non possiamo concludere che quarantotto oppure settantadue ore ne producano automaticamente quattro volte di più.

Con l'aumentare della durata cambiano anche i rischi:

- La perdita di azoto può aumentare. • La disponibilità di micronutrienti viene interrotta. • La pressione può diminuire.
- Gli elettroliti possono modificarsi. • La prestazione fisica può peggiorare (perdita di massa muscolare).

Il rapporto tra beneficio e rischio deve essere rivalutato quando la durata aumenta.

I rischi del digiuno

Il digiuno fisiologico notturno e un digiuno di più giorni rappresentano interventi profondamente differenti.

I rischi aumentano soprattutto quando il digiuno diventa prolungato oppure viene applicato a persone vulnerabili.

Perdita di massa muscolare

Durante il digiuno l'organismo deve continuare a produrre glucosio.

Nelle prime fasi una parte degli aminoacidi deriva dal muscolo. La chetosi riduce gradualmente questa necessità ma non la elimina completamente.

Digiuni ripetuti o prolungati associati a scarso apporto proteico e assenza di stimolo muscolare possono favorire una perdita di massa magra.

Questo rischio assume particolare rilievo nei soggetti anziani, sarcopenici oppure sottopeso.

Ipotensione e disidratazione

La riduzione dell'insulina favorisce una maggiore escrezione renale di sodio.

La perdita di glicogeno libera inoltre parte dell'acqua ad esso associata.

Il peso può diminuire rapidamente nelle prime fasi soprattutto per perdita di acqua.

Nei soggetti predisposti possono comparire ipotensione, vertigini oppure astenia.

Il rischio aumenta quando vengono utilizzati diuretici oppure altri farmaci antipertensivi.

Elettroliti

Sodio, potassio e magnesio partecipano alla funzione neuromuscolare e cardiaca.

Un digiuno prolungato può alterarne l'equilibrio soprattutto quando si associa a vomito, diarrea, eccessiva assunzione di acqua oppure terapia farmacologica.

La gestione degli elettroliti assume quindi particolare rilievo nei digiuni protratti.

Acido urico

La chetosi può ridurre temporaneamente l'eliminazione renale dell'acido urico perché chetoni e urato interagiscono con alcuni sistemi di trasporto renale.

L'uricemia può aumentare nelle prime fasi.

Questo fenomeno può assumere importanza nei soggetti predisposti alla gotta.

Ipoglicemia

Una persona metabolicamente sana possiede numerosi sistemi controregolatori capaci di mantenere la glicemia durante il digiuno.

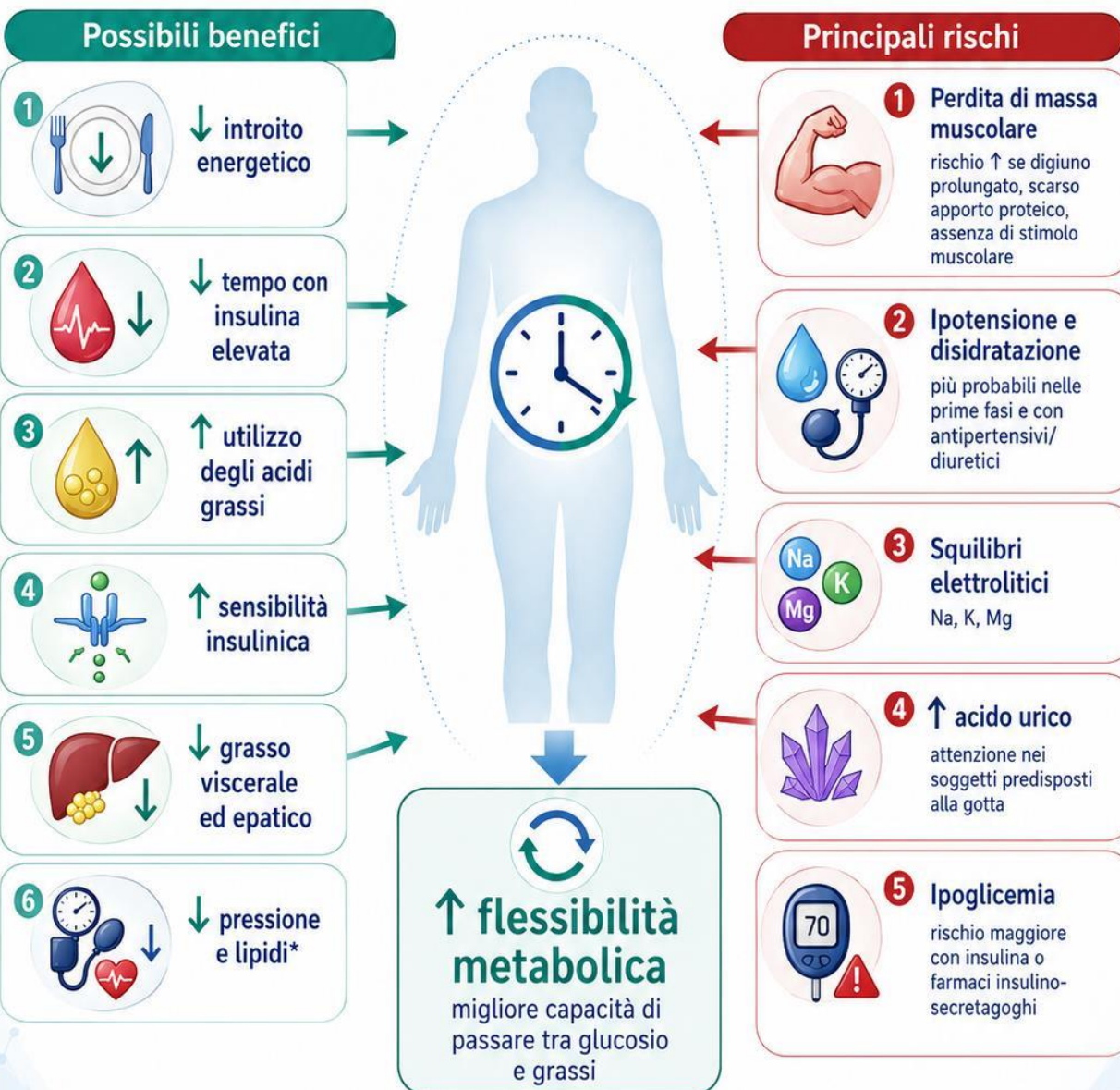
Il rischio cambia però radicalmente nei soggetti che utilizzano insulina oppure farmaci che stimolano la secrezione insulinica.

La dose farmacologica può diventare eccessiva rispetto all'assenza di carboidrati introdotti.

Il digiuno in queste condizioni richiede quindi una revisione terapeutica e monitoraggio.

Benefici e rischi del digiuno

Gli effetti dipendono da durata, contesto clinico e soggetto



Nei digiuni protratti o nei soggetti vulnerabili è necessaria supervisione clinica

** soprattutto se il digiuno favorisce perdita di peso e migliore composizione corporea*

Digiuno, diabete e SGLT2-inibitori

Gli SGLT2-inibitori meritano una considerazione specifica. Questi farmaci aumentano l'eliminazione urinaria di glucosio e modificano il rapporto tra insulina e glucagone.

Il digiuno prolungato oppure una dieta fortemente chetogenica possono aumentare ulteriormente la produzione di chetoni.

La chetoacidosi può comparire anche con glicemie non estremamente elevate.

Gli Standards of Care in Diabetes 2026 raccomandano di evitare gli SGLT2-inibitori durante digiuno prolungato e indicano le diete very-low-carbohydrate o chetogeniche come condizioni che aumentano il rischio di chetoacidosi.

Soggetti nei quali il digiuno richiede particolare prudenza

La prudenza deve aumentare nei soggetti anziani fragili, sarcopenici, sottopeso oppure con disturbi dell'alimentazione.

Anche gravidanza e allattamento richiedono considerazioni specifiche.

La presenza di malattia renale, epatica oppure di terapie che modificano glicemia, pressione o elettroliti richiede una valutazione individuale.

Il digiuno non è una prescrizione universale.

Digiuno intermittente (IF), time-restricted eating (TRE) e digiuno prolungato non sono sinonimi

Il termine digiuno viene spesso utilizzato per strategie molto differenti.

Un digiuno notturno di dodici ore rientra nella normale fisiologia.

Il time-restricted eating concentra l'alimentazione in una finestra temporale definita. Da notare che negli studi sperimentali, soprattutto sugli animali, viene frequentemente utilizzato il termine time-restricted feeding (TRF); negli studi sull'uomo oggi si preferisce generalmente time-restricted eating (TRE).

Il digiuno intermittente Intermittent Fasting (IF), può prevedere giornate oppure periodi con forte riduzione dell'introito calorico.

Un digiuno di quarantotto o settantadue ore determina invece un adattamento metabolico molto più profondo.

Il digiuno prolungato di molti giorni appartiene a una categoria ancora differente.

Parlare genericamente di "benefici del digiuno" senza specificarne la durata produce quindi poca informazione.

Take-home message

Il digiuno produce una sequenza coordinata di adattamenti.

Nelle prime ore prevale l'utilizzo dei nutrienti assorbiti e del glicogeno.

Successivamente aumentano gluconeogenesi, lipolisi e ossidazione degli acidi grassi.

Quando il digiuno si prolunga, il fegato aumenta la produzione di corpi chetonici e il cervello modifica il proprio carburante.

La chetogenesi permette di utilizzare indirettamente le riserve adipose per sostenere il sistema nervoso centrale e contribuisce a ridurre il consumo di proteine necessario alla produzione di glucosio.

Il glucosio non diventa però inutile: eritrociti e altri compartimenti continuano a richiederlo e la gluconeogenesi rimane attiva.

Il digiuno può rappresentare uno strumento metabolico utile ma benefici e rischi cambiano profondamente con durata, composizione corporea, età, stato clinico e terapia.

Box – Fermati un attimo

Se il cervello ha bisogno di glucosio, come può l'uomo sopravvivere settimane senza introdurre carboidrati?

La risposta si trova nei corpi chetonici.

Il fegato trasforma l'energia contenuta nel tessuto adiposo in un carburante capace di raggiungere il cervello.

Il sistema nervoso riduce quindi progressivamente il proprio consumo di glucosio e l'organismo può risparmiare una parte delle proteine che altrimenti dovrebbe trasformare in nuovo glucosio.

Il digiuno non elimina quindi il bisogno di glucosio; riduce il numero dei tessuti che dipendono prevalentemente da esso e modifica il modo attraverso il quale l'organismo sostiene quelli che continuano a richiederlo.

Messaggi chiave

- Il digiuno è una transizione metabolica progressiva e non un interruttore.
- Le finestre temporali del digiuno sono indicative e dipendono dallo stato metabolico iniziale.
- Nelle prime ore prevalgono nutrienti assorbiti e glicogeno.
- La diminuzione dell'insulina favorisce glicogenolisi e lipolisi.
- Con il prolungarsi del digiuno la gluconeogenesi assume un ruolo crescente.
- Glicerolo, lattato e aminoacidi contribuiscono alla produzione di nuovo glucosio.
- Gli acidi grassi diventano gradualmente il principale carburante di molti tessuti.
- Il fegato converte parte degli acidi grassi in corpi chetonici.
- Acetoacetato e β -idrossibutirrato sono i principali corpi chetonici utilizzabili come carburante.
- Il cervello utilizza prevalentemente glucosio nello stato alimentato ma aumenta notevolmente l'utilizzo dei chetoni durante il digiuno prolungato.
- Il cervello mantiene comunque una quota residua di necessità glucidica.
- Gli eritrociti dipendono obbligatoriamente dal glucosio perché non possiedono mitocondri.
- Il muscolo utilizza glucosio, acidi grassi e corpi chetonici in proporzioni differenti secondo la condizione metabolica.
- Il cuore utilizza efficacemente anche i corpi chetonici.
- Il rene contribuisce alla gluconeogenesi soprattutto durante il digiuno prolungato.
- Il fegato produce corpi chetonici ma non può utilizzarli come carburante.
- L'adattamento cerebrale ai chetoni riduce la richiesta di gluconeogenesi da aminoacidi.
- La chetogenesi contribuisce al risparmio proteico durante il digiuno prolungato.
- Chetosi fisiologica e chetoacidosi diabetica rappresentano condizioni profondamente differenti.
- Il digiuno può modulare AMPK, mTOR e processi collegati all'autofagia.
- Non esiste nell'uomo un'ora precisa alla quale possa essere dichiarato l'inizio dell'autofagia.
- Digiuno notturno, time-restricted eating e digiuno di più giorni non sono metabolicamente equivalenti.
- Una durata maggiore non garantisce automaticamente un beneficio maggiore.
- Digiuni prolungati possono favorire perdita di massa magra, ipotensione e alterazioni idroelettrolitiche.

- Insulina e secretagoghi aumentano il rischio di ipoglicemia durante il digiuno.
- Digiuno prolungato e diete chetogeniche richiedono particolare cautela nei soggetti trattati con SGLT2-inibitori.

Focus – Time-Restricted Eating (TRE) e Digiuno Intermittente (IF): organizzare il tempo dell'alimentazione e del digiuno

Il metabolismo umano non risponde soltanto alla quantità e alla qualità dei nutrienti introdotti. Anche il momento nel quale mangiamo e la durata degli intervalli senza alimentazione modificano la risposta metabolica.

Il Time-Restricted Eating (TRE) e l'Intermittent Fasting (IF) utilizzano entrambi il tempo come strumento metabolico. I due approcci possono sovrapporsi ma non sono perfettamente sinonimi.

Il Time-Restricted Eating (TRE) definisce soprattutto una finestra quotidiana nella quale è consentito mangiare. L'Intermittent Fasting (IF) comprende invece un insieme più ampio di strategie nelle quali periodi di alimentazione vengono alternati a periodi programmati di digiuno o forte restrizione energetica.

La distinzione può essere riassunta in modo semplice:

TRE → quando concentro l'alimentazione durante la giornata?

IF → quanto a lungo e con quale frequenza introduco periodi di digiuno?

Il confine non è però rigido. Un TRE quotidiano 16:8, cioè 16 ore senza apporto calorico e 8 ore di finestra alimentare, può essere contemporaneamente considerato una forma di IF. Al contrario un protocollo 5:2, cioè cinque giorni di alimentazione abituale e due giorni di forte restrizione energetica, oppure un alternate-day fasting appartiene chiaramente all'IF ma non necessariamente al TRE.

Time-Restricted Eating: limitare la finestra alimentare

Nel TRE l'assunzione calorica viene concentrata all'interno di una finestra giornaliera definita. Una persona può a esempio consumare tutti i pasti tra le 8:00 e le 16:00 e trascorrere le restanti sedici ore senza apporto calorico significativo.

La restrizione riguarda quindi innanzitutto l'orario e non necessariamente la quantità di energia introdotta. Il TRE non richiede infatti per definizione una restrizione calorica programmata anche se nella pratica una finestra alimentare più breve può determinare spontaneamente una riduzione dell'introito energetico.

Nella letteratura scientifica sull'uomo viene utilizzato soprattutto il termine Time-Restricted Eating (TRE). Il termine Time-Restricted Feeding (TRF) è storicamente molto utilizzato negli studi sperimentali, soprattutto negli animali, anche se compare ancora in alcuni studi sull'uomo. Per evitare confusione utilizzeremo quindi TRE come termine principale.

La durata della finestra non racconta tutto

Due persone possono seguire entrambe un TRE 16:8 (ossia 16 ore di digiuno: 8 ore di finestra alimentare) ma utilizzare orari completamente differenti.

La prima persona può mangiare:

8:00–16:00 → alimentazione 16:00–8:00 → digiuno

La seconda persona può invece mangiare:

13:00–21:00 → alimentazione 21:00–13:00 → digiuno

Entrambe utilizzano una finestra alimentare di otto ore ma il contesto circadiano è differente.

Il metabolismo possiede infatti una marcata organizzazione temporale. La sensibilità insulinica e la tolleranza al glucosio tendono generalmente a essere migliori nella prima parte della giornata mentre l'assunzione tardiva di nutrienti tende a produrre una risposta metabolica meno favorevole.

Le analisi più recenti indicano che il TRE precoce tende complessivamente a produrre risultati metabolici migliori rispetto al TRE tardivo, anche se l'entità dell'effetto varia tra gli studi e tra i differenti parametri analizzati.

Early Time-Restricted Eating

Quando la finestra alimentare viene collocata prevalentemente nella prima parte della giornata si parla di early Time-Restricted Eating, eTRE.

Un possibile schema è:

colazione → pranzo → eventuale piccolo pasto pomeridiano → digiuno serale e notturno

L'eTRE permette di concentrare l'apporto energetico nelle ore nelle quali l'organismo tende fisiologicamente a gestire meglio il glucosio e di ridurre l'alimentazione nelle ore serali.

Uno studio controllato di particolare rilievo ha mostrato che l'eTRE può migliorare sensibilità insulinica, risposta delle cellule beta, pressione arteriosa e alcuni indicatori di stress ossidativo anche in assenza di una perdita ponderale rilevante.

TRE e controllo della glicemia

Il TRE può influenzare la regolazione glicemica attraverso diversi meccanismi.

La finestra alimentare più breve riduce innanzitutto il numero di ore giornaliere durante le quali l'organismo si trova ripetutamente nello stato post-prandiale. La secrezione insulinica dispone quindi di intervalli più lunghi nei quali può ritornare verso valori basali.

Il TRE può inoltre ridurre l'assunzione alimentare tardiva e quindi limitare le escursioni glicemiche nelle ore nelle quali la tolleranza glucidica tende a essere meno favorevole.

Una recente meta-analisi specifica sul TRE 16:8 ha evidenziato miglioramenti medi della glicemia a digiuno, dell'insulina a digiuno e dell'HOMA-IR.

Il TRE può contribuire a:

- ridurre l'insulina basale;
- migliorare la sensibilità insulinica;
- diminuire la glicemia a digiuno in alcuni soggetti;
- ridurre alcune escursioni glicemiche post-prandiali;
- migliorare l'HOMA-IR;
- contribuire alla riduzione dell'HbA1c nei soggetti con alterato controllo glicemico;
- ridurre il numero di ore trascorse nello stato post-prandiale.

Il beneficio non deriva però necessariamente dal tempo in modo esclusivo. Una finestra alimentare più breve può ridurre spontaneamente l'apporto calorico e favorire il dimagrimento; questi effetti contribuiscono a loro volta al miglioramento della sensibilità insulinica.

Il TRE deve essere interpretato come uno strumento metabolico e non come una proprietà terapeutica automatica indipendente da alimentazione, composizione corporea e bilancio energetico.

Limiti e svantaggi del TRE

La riduzione della finestra alimentare può diventare controproducente quando rende difficile introdurre energia, proteine e micronutrienti sufficienti. Questo rischio assume particolare rilievo negli anziani, nei soggetti sarcopenici, sottopeso oppure molto attivi.

Una finestra alimentare troppo breve può inoltre concentrare grandi quantità di alimenti in pochi pasti e produrre escursioni glicemiche rilevanti se la qualità e la quantità dei nutrienti non vengono adeguatamente controllate.

Un TRE collocato prevalentemente nelle ore serali può infine perdere una parte del potenziale vantaggio circadiano.

Il TRE non deve trasformarsi nella ricerca della finestra più corta possibile. La qualità della finestra conta quanto la sua durata.

Intermittent Fasting (digiuno intermittente): alternare alimentazione e digiuno

L'Intermittent Fasting comprende una famiglia più ampia di strategie.

Il principio comune consiste nell'alternare periodi nei quali l'alimentazione è consentita a periodi nei quali l'apporto energetico viene eliminato oppure fortemente ridotto.

I principali modelli comprendono:

Alternate-Day Fasting: un giorno di alimentazione viene alternato a un giorno di digiuno oppure forte restrizione energetica.

5:2: cinque giorni di normale alimentazione vengono associati a due giorni settimanali caratterizzati da marcata restrizione energetica.

Digiuno di circa 24 ore: uno o più periodi settimanali prevedono circa ventiquattro ore senza apporto calorico significativo.

Protocolli giornalieri 16:8 o simili: vengono spesso inclusi nella grande famiglia dell'IF ma coincidono operativamente anche con una forma di TRE.

Questa sovrapposizione spiega perché nella letteratura e nella divulgazione TRE e IF vengano frequentemente confusi.

Che cosa cambia metabolicamente durante l'IF

Quando l'apporto alimentare viene interrotto l'insulina diminuisce gradualmente e il rapporto insulina/glucagone si modifica.

Il fegato mantiene inizialmente la glicemia attraverso la glicogenolisi. Quando le riserve di glicogeno diminuiscono, la gluconeogenesi assume un ruolo progressivamente maggiore.

Contemporaneamente il tessuto adiposo aumenta la lipolisi e libera acidi grassi e glicerolo.

Gli acidi grassi vengono utilizzati direttamente da molti tessuti mentre il fegato aumenta la β -ossidazione. Quando il digiuno diventa sufficientemente prolungato aumenta anche la produzione di corpi chetonici.

L'IF prolunga quindi periodicamente la fase nella quale il metabolismo passa:

dall'utilizzo dei nutrienti appena introdotti → alla mobilitazione delle riserve corporee.

Questo passaggio è uno degli aspetti centrali della flessibilità metabolica.

IF e controllo della glicemia

L'IF può modificare il controllo glicemico sia direttamente sia attraverso modificazioni della composizione corporea. Durante il digiuno l'apporto di glucosio alimentare cessa e la secrezione insulinica diminuisce. Con la ripetizione dei periodi di digiuno può inoltre diminuire l'eccesso energetico complessivo e quindi ridursi il deposito adiposo.

La riduzione del grasso viscerale diminuisce il flusso di acidi grassi liberi e di segnali infiammatori verso fegato e muscolo.

La riduzione del grasso epatico può migliorare la capacità dell'insulina di sopprimere la produzione epatica di glucosio.

Il muscolo può contemporaneamente recuperare una maggiore sensibilità insulinica soprattutto quando il digiuno viene associato ad attività fisica e conservazione della massa muscolare.

L'IF può contribuire a:

- ridurre l'insulinemia basale;
- migliorare la sensibilità insulinica;
- ridurre la glicemia a digiuno in alcuni soggetti;
- migliorare l'HbA1c nei soggetti con alterata regolazione glicemica;
- ridurre il grasso epatico;
- ridurre il grasso viscerale;
- aumentare il tempo trascorso con insulina relativamente bassa;
- migliorare la capacità di utilizzare substrati lipidici;
- ridurre il lavoro necessario al pancreas per mantenere la stessa glicemia.

Questo ultimo punto assume particolare rilievo nel contesto di questo libro.

Una glicemia normale mantenuta attraverso concentrazioni elevate di insulina non equivale metabolicamente a una glicemia identica mantenuta con buona sensibilità insulinica.

Il beneficio dell'IF non consiste quindi semplicemente nell'avere una glicemia più bassa durante le ore senza alimentazione. Il possibile vantaggio consiste soprattutto nel ridurre il costo insulinico necessario per regolare il glucosio nell'arco delle ventiquattro ore.

IF: perché privilegiare il digiuno serale

Quando il tipo di IF utilizzato permette di scegliere in quale parte della giornata collocare il digiuno, la sua posizione temporale può diventare importante.

Un modello può prevedere:

colazione → pranzo → eventuale piccolo pasto pomeridiano → digiuno serale e notturno

Un altro modello può invece prevedere:

digiuno mattutino → pranzo → cena → eventuale alimentazione serale

La durata matematica del digiuno può essere identica ma il contesto fisiologico non lo è.

La sensibilità insulinica tende generalmente a essere migliore nelle prime ore della giornata mentre la tolleranza al glucosio tende a peggiorare verso sera.

Concentrare una quota importante dell'alimentazione nelle ore serali può determinare escursioni glicemiche e insuliniche maggiori rispetto a un'assunzione equivalente anticipata.

Il digiuno serale può inoltre aumentare la distanza tra ultimo pasto e sonno e permette all'organismo di trascorrere una parte maggiore della notte in una condizione caratterizzata da insulina relativamente bassa e maggiore mobilitazione delle riserve.

Quando praticabile, privilegiare il digiuno serale può:

- ridurre i picchi glicemici tardivi;
- ridurre la stimolazione insulinica serale;
- prolungare il periodo notturno di bassa insulina;
- favorire lipolisi e utilizzo degli acidi grassi;
- migliorare la coerenza tra alimentazione e ritmi circadiani;
- ridurre la sovrapposizione tra digestione e sonno;
- evitare di concentrare una quota elevata dell'energia nelle ore metabolicamente meno favorevoli.

I dati sull'eTRE rafforzano proprio l'idea che anticipare l'alimentazione e lasciare libera la sera possa essere metabolicamente più vantaggioso rispetto a spostare la finestra alimentare verso le ore tardive.

Questa indicazione non deve però diventare rigida. Un soggetto che svolge allenamento intenso nel tardo pomeriggio, un anziano con difficoltà a raggiungere il fabbisogno proteico oppure una persona sottopeso può richiedere una distribuzione differente.

Limiti e rischi dell'IF

L'IF non è una strategia adatta a tutti.

Digiuni troppo lunghi oppure troppo frequenti possono determinare fame intensa, cefalea, irritabilità, riduzione della capacità di concentrazione e diminuzione temporanea delle prestazioni fisiche.

Quando l'apporto proteico complessivo risulta insufficiente oppure manca un adeguato stimolo muscolare può aumentare il rischio di perdita di massa magra.

Questo problema assume particolare rilevanza nell'anziano e nel soggetto sarcopenico.

L'IF può inoltre provocare un comportamento compensatorio nel quale il soggetto introduce quantità eccessive di energia durante la finestra alimentare annullando parte dei benefici metabolici.

Nei soggetti diabetici trattati con insulina oppure secretagoghi il digiuno può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La combinazione tra digiuno prolungato, forte restrizione glucidica e farmaci SGLT2 richiede particolare cautela perché può aumentare il rischio di chetoacidosi diabetica euglicemica.

TRE e IF: perché sembrano la stessa cosa

La confusione è comprensibile perché ogni TRE genera inevitabilmente un periodo di digiuno.

Un TRE 16:8 significa infatti:

8 ore nelle quali si mangia + 16 ore nelle quali non si mangia.

Da questo punto di vista esso può essere considerato contemporaneamente una forma di IF.

La distinzione diventa più evidente osservando altri protocolli.

Una persona che mangia liberamente durante dodici ore ogni giorno e due volte alla settimana esegue un digiuno di ventiquattro ore pratica IF ma non necessariamente TRE.

Una persona che concentra quotidianamente tutti i pasti dalle 8:00 alle 18:00 pratica invece TRE anche se il digiuno notturno è relativamente moderato.

La differenza è quindi soprattutto nel criterio utilizzato per costruire l'intervento:

TRE → viene definita la finestra quotidiana dell'alimentazione.

IF → vengono definiti durata e frequenza dei periodi di digiuno.

Il TRE possiede quindi una forte componente di cronobiologia e crononutrizione.

L'IF enfatizza maggiormente l'alternanza tra fase alimentata e fase di mobilitazione delle riserve.

Nei protocolli quotidiani 16:8 i due concetti finiscono invece per sovrapporsi quasi completamente.



Gli effetti possono variare da persona a persona.

TRE e IF rispetto alla dieta chetogenica

La dieta chetogenica, trattata separatamente, utilizza un principio differente.

TRE e IF modificano principalmente il rapporto temporale tra alimentazione e digiuno.

La dieta chetogenica modifica principalmente la composizione dei nutrienti introdotti, riducendo drasticamente i carboidrati e favorendo la produzione di corpi chetonici anche durante l'alimentazione.

Possiamo quindi riassumere:

TRE → modifica soprattutto QUANDO si mangia.

IF → modifica soprattutto QUANTO A LUNGO e CON QUALE FREQUENZA si digiuna.

Dieta chetogenica → modifica soprattutto QUALE carburante viene introdotto con l'alimentazione.

Una persona può praticare TRE mantenendo una normale quota di carboidrati.

Una persona può praticare IF mantenendo una dieta mediterranea durante i periodi di alimentazione.

Una persona può seguire una dieta chetogenica mangiando dalla mattina alla sera senza applicare alcun digiuno programmato.

Le strategie possono inoltre essere associate ma non devono essere confuse tra loro.

Take-home message

TRE e IF utilizzano entrambi il tempo come modulatore metabolico ma partono da due prospettive differenti.

Il TRE organizza soprattutto la finestra quotidiana dell'alimentazione e permette di sfruttare anche la fisiologia circadiana.

L'IF organizza soprattutto durata e frequenza dei periodi di digiuno e prolunga periodicamente la fase di mobilitazione delle riserve energetiche.

Nei protocolli giornalieri 16:8 TRE e IF possono coincidere quasi completamente.

Dal punto di vista glicemico entrambi possono ridurre l'insulinemia, migliorare la sensibilità insulinica e, in soggetti selezionati, migliorare glicemia e HbA1c; una parte importante del beneficio può però derivare dalla riduzione dell'apporto energetico e del grasso viscerale ed epatico.

Quando il protocollo lo consente, anticipare l'alimentazione e privilegiare il digiuno serale appare generalmente più coerente con la fisiologia circadiana rispetto al mantenimento di pasti tardivi.

Box – Fermati un attimo

La domanda non è soltanto:

«Per quante ore non mangio?»

La domanda completa è:

«Per quante ore digiuno, in quale momento della giornata digiuno e quale assetto metabolico creo nelle restanti ore?»

Sedici ore di digiuno mattutino-serale e sedici ore di digiuno prevalentemente serale-notturno possiedono la stessa durata matematica ma non necessariamente lo stesso significato metabolico.

Messaggi chiave

- TRE significa Time-Restricted Eating.
- TRF significa Time-Restricted Feeding ed è utilizzato soprattutto negli studi sperimentali.
- IF significa Intermittent Fasting.
- Il TRE definisce soprattutto la finestra quotidiana dell'alimentazione.
- L'IF definisce soprattutto durata e frequenza dei periodi di digiuno.
- TRE e IF possono sovrapporsi nei protocolli quotidiani 16:8.
- Il TRE precoce sfrutta anche la fisiologia circadiana.
- TRE e IF possono migliorare sensibilità insulinica e alcuni parametri glicemici.
- Una parte dei benefici deriva dalla riduzione dell'apporto energetico e del grasso viscerale ed epatico.
- Il digiuno serale può essere metabolicamente più favorevole rispetto alla concentrazione dell'alimentazione nelle ore tardive.

- TRE e IF non richiedono necessariamente una dieta povera di carboidrati.
- La dieta chetogenica agisce invece principalmente sulla composizione dei macronutrienti.
- TRE, IF e dieta chetogenica possono produrre alcuni effetti metabolici comuni ma utilizzano meccanismi e strategie differenti.
- Nei soggetti fragili oppure trattati con farmaci ipoglicemizzanti il digiuno richiede particolare cautela.

Focus – Dal grasso al glucosio: lipolisi, gluconeogenesi, ciclo di Krebs e via dei pentoso-fosfati

Il rapporto tra metabolismo lipidico e metabolismo glucidico viene spesso riassunto con la frase «il grasso non può trasformarsi in zucchero». La frase contiene un fondo di verità ma, se utilizzata senza precisazioni, rischia di nascondere una fisiologia molto più interessante.

Il tessuto adiposo non libera un solo tipo di molecola ma, attraverso la lipolisi, separa i trigliceridi nei loro componenti: acidi grassi e glicerolo. Questi prodotti seguono destini differenti e proprio questa distinzione permette di comprendere come la riserva adiposa possa sostenere contemporaneamente il metabolismo lipidico, la chetogenesi e, in misura più limitata e selettiva, la produzione di nuovo glucosio.

Il trigliceride non ha un unico destino

Durante la lipolisi il trigliceride viene scisso in acidi grassi e glicerolo. I due prodotti non sono metabolicamente equivalenti. Gli acidi grassi alimentano soprattutto la β -ossidazione e quindi la produzione di acetil-CoA, mentre il glicerolo può essere utilizzato dal fegato e dal rene come substrato della gluconeogenesi. La riserva adiposa può contribuire alla produzione di glucosio ma lo fa soprattutto attraverso la componente glicerolica.

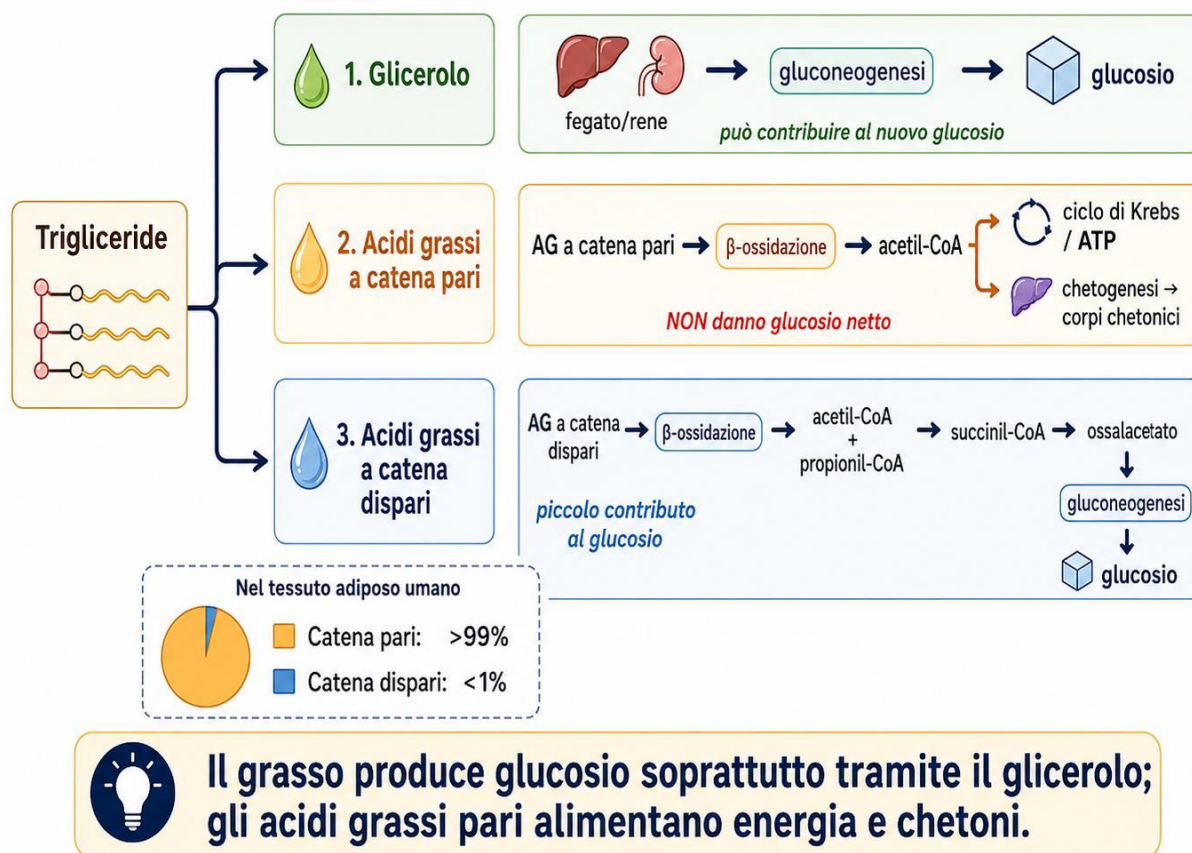
Trigliceridi → acidi grassi + glicerolo

Glicerolo → gluconeogenesi epatica e renale → glucosio

Acidi grassi → β -ossidazione → acetil-CoA → energia e/o chetogenesi

Questa distinzione permette di formulare in modo più rigoroso il concetto: la riserva adiposa alimenta il metabolismo lipidico e la chetogenesi attraverso gli acidi grassi, mentre il glicerolo liberato dalla lipolisi contribuisce direttamente alla gluconeogenesi e quindi alla produzione di nuovo glucosio.

Dal trigliceride: tre destini metabolici



Perché si dice che gli acidi grassi non diventano glucosio: acidi grassi a catena pari

La maggior parte degli acidi grassi presenti nei trigliceridi possiede un numero pari di atomi di carbonio.

Gli acidi grassi a catena pari vengono degradati attraverso la β-ossidazione. Questa via li spezza gradualmente in unità di acetil-CoA.

Acidi grassi a catena pari → β-ossidazione → acetil-CoA

A questo punto nasce il problema fondamentale: nell'uomo l'acetil-CoA non può tornare indietro a piruvato. La reazione che trasforma il piruvato in acetil-CoA è infatti irreversibile.

Per produrre nuovo glucosio attraverso la gluconeogenesi, l'organismo deve invece disporre di precursori capaci di arrivare a piruvato, ossalacetato o altri intermedi glucogenici.

L'acetil-CoA non può farlo.

Quando l'acetil-CoA entra nel ciclo di Krebs, si unisce a una molecola di ossalacetato a 4 atomi di carbonio:



Il citrato attraversa poi le varie reazioni del ciclo. Durante il percorso vengono liberate due molecole di CO₂ e alla fine si riforma nuovamente una molecola di ossalacetato a 4 atomi di carbonio.

Quindi il bilancio è questo:

- Ossalacetato iniziale: 1 molecola
- Ossalacetato finale: 1 molecola

Il ciclo ha quindi rigenerato l'ossalacetato che aveva utilizzato all'inizio ma non ne ha prodotto una quantità aggiuntiva.

Questo significa che l'ossalacetato funziona un po' come un "accettore" necessario per far entrare l'acetil-CoA nel ciclo: viene impiegato all'inizio e ricostituito alla fine.

Nel frattempo l'ingresso dell'acetil-CoA non determina un aumento netto degli intermedi del ciclo. Nel bilancio complessivo per ogni giro vengono liberate due molecole di CO₂; nel primo giro tuttavia i carboni liberati non coincidono necessariamente con i due carboni appena entrati come acetil-CoA.

Per questo motivo non si verifica il seguente passaggio:

acetil-CoA → aumento netto di ossalacetato → gluconeogenesi → glucosio

Il processo segue invece questo percorso:

acetil-CoA + ossalacetato → ciclo di Krebs → CO₂ + energia + rigenerazione dell'ossalacetato

Il concetto fondamentale è quindi questo:

L'acetil-CoA può essere ossidato nel ciclo di Krebs ma non può aumentare la quantità totale di ossalacetato disponibile.

E senza un aumento netto di intermedi come ossalacetato, malato o succinato, non esiste materiale carbonioso sufficiente per sottrarre intermedi al ciclo e trasformarli in glucosio.

Ossalacetato + acetil-CoA → citrato → isocitrato → α-chetoglutarato → succinil-CoA → succinato → fumarato → malato → ossalacetato

In sintesi, l'ossalacetato che permette all'acetil-CoA, derivato dalla β-ossidazione degli acidi grassi a catena pari, di entrare nel ciclo di Krebs non viene "creato" ma rigenerato, ossia utilizzato all'inizio del ciclo e riformato alla fine. Il ciclo conserva quindi l'ossalacetato necessario al proprio funzionamento ma non ne produce una quantità netta aggiuntiva da indirizzare verso gluconeogenesi e glucosio.

Un surplus di intermedi del ciclo può essere prodotto attraverso reazioni anaplerotiche; per l'ossalacetato, una delle più importanti è la carbossilazione del piruvato:

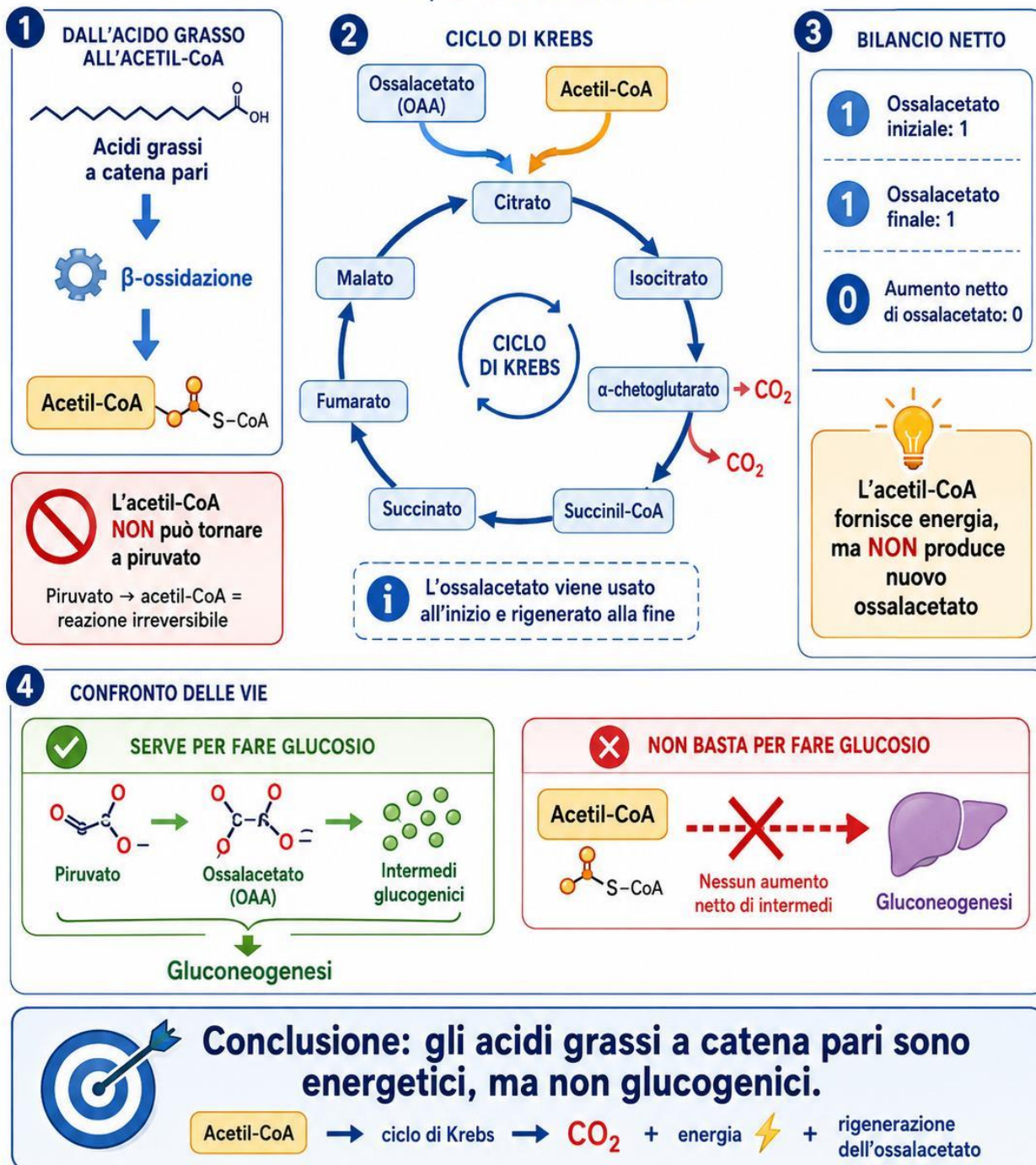
Piruvato + CO₂ + ATP → ossalacetato

Queste reazioni anaplerotiche aumentano il pool degli intermedi perché introducono nuovo carbonio nel ciclo. L'acetil-CoA invece non possiede questa capacità: può entrare nel ciclo e venire ossidato ma non può determinare un incremento netto degli intermedi del ciclo.

Per questo l'acetil-CoA derivato dagli acidi grassi a catena pari non può fornire carbonio netto alla gluconeogenesi.

Perché gli acidi grassi a catena pari non diventano glucosio

Il problema è l'acetil-CoA



L'eccezione: gli acidi grassi a catena dispari

Gli acidi grassi con un numero dispari di atomi di carbonio sono un'eccezione importante dal punto di vista biochimico ma quantitativamente modesta. La loro β-ossidazione produce infatti acetil-CoA come quella degli acidi grassi a catena pari ma l'ultimo frammento carbonioso non è acetil-CoA: è propionil-CoA.

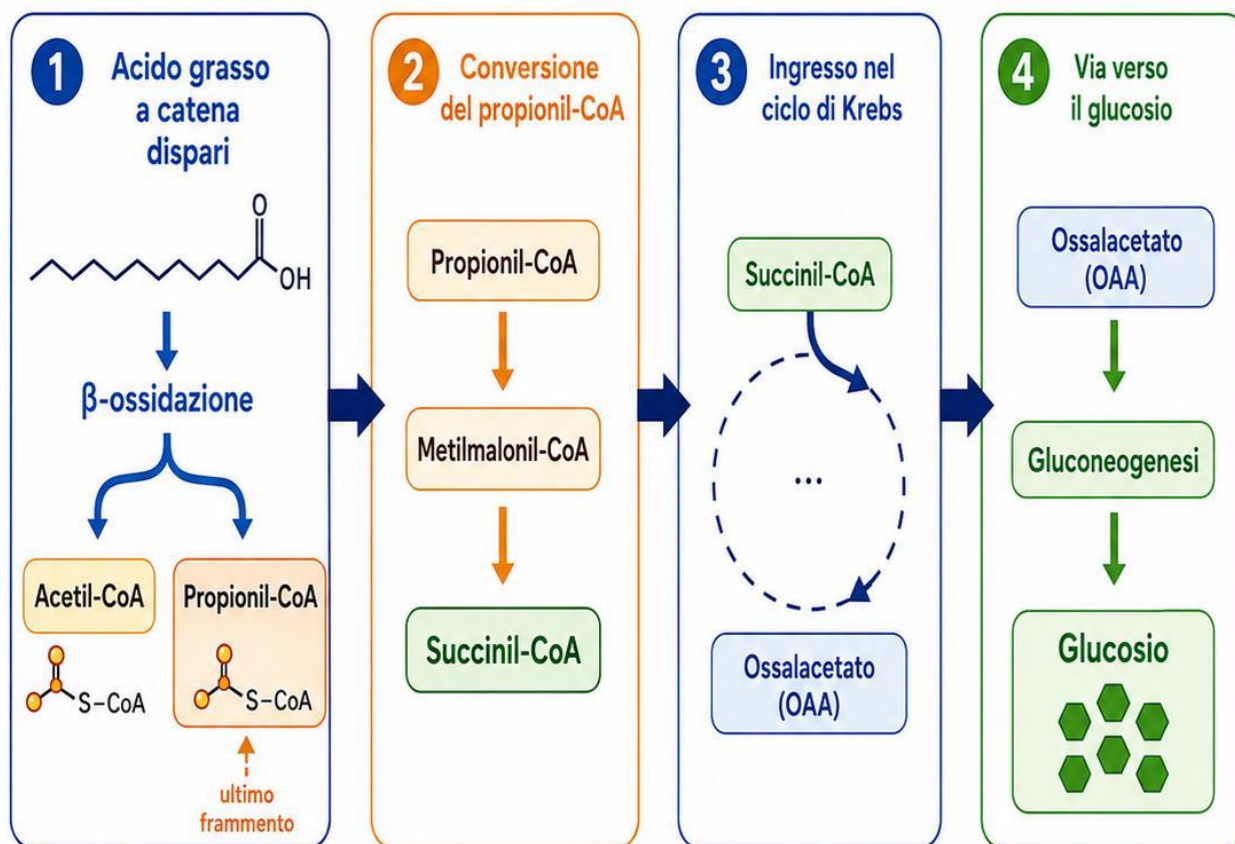
**Propionil-CoA → metilmalonil-CoA → succinil-CoA → ossalacetato → gluconeogenesi → glucosio**

Il succinil-CoA entra nel ciclo di Krebs e può contribuire alla formazione di ossalacetato. Da qui una parte del carbonio può essere indirizzata verso la gluconeogenesi. Gli acidi grassi a catena dispari possiedono quindi una componente glucogenica reale. Il loro contributo complessivo rimane però piccolo perché questi acidi grassi sono molto meno abbondanti rispetto a quelli a catena pari.

L'eccezione: gli acidi grassi a catena dispari

Una piccola componente glucogenica

! Eccezione rispetto ai grassi a catena pari



I grassi a catena dispari possono contribuire al glucosio.

Contributo reale ma modesto

La frase «gli acidi grassi non possono diventare glucosio» è quindi sostanzialmente corretta quando viene riferita agli acidi grassi a catena pari, che costituiscono la grande maggioranza degli acidi grassi dell'organismo. L'eccezione riguarda gli acidi grassi a catena dispari, perché la loro β-ossidazione produce anche propionil-CoA, che può entrare nel metabolismo come succinil-CoA e contribuire alla gluconeogenesi.

La formulazione più precisa è quindi la seguente: gli acidi grassi, salvo la piccola quota a catena dispari, non possono essere convertiti in glucosio netto nell'uomo; il glicerolo dei trigliceridi può invece alimentare direttamente la gluconeogenesi.

Il propionato: una via anaplerotica che collega microbiota e ciclo di Krebs

L'acetil-CoA non può determinare un aumento netto (surplus) dell'ossalacetato perché il suo ingresso nel ciclo di Krebs non aumenta il pool complessivo degli intermedi. Esistono però vie anaplerotiche ossia capaci di introdurre nuovo carbonio nel ciclo. Una di queste utilizza il propionato.

Il propionato può derivare dalla degradazione degli acidi grassi a catena dispari e di alcuni aminoacidi ma una quota fisiologicamente interessante viene prodotta anche dal microbiota intestinale attraverso la fermentazione delle fibre.

Tra i principali produttori intestinali troviamo numerose specie appartenenti ai generi *Bacteroides*, *Prevotella* e *Veillonella*, oltre ad *Akkermansia muciniphila* e ad alcune specie appartenenti ad altri gruppi batterici. La via quantitativamente più importante nel colon umano è generalmente quella del succinato, utilizzata soprattutto da numerosi *Bacteroidota*. Altri microrganismi producono invece propionato attraverso la via dell'acrilato o quella dell'1,2-propandiol.

Il propionato assorbito dal colon raggiunge principalmente il fegato attraverso la vena porta, dove può essere trasformato secondo la sequenza:

Propionato → propionil-CoA → metilmalonil-CoA → succinil-CoA

Il succinil-CoA entra quindi nel ciclo di Krebs:

Succinil-CoA → succinato → fumarato → malato → ossalacetato

Questo percorso possiede un significato particolare perché il propionato, a differenza dell'acetil-CoA, può aggiungere carbonio netto al pool degli intermedi del ciclo di Krebs. Esso esercita quindi una funzione anaplerotica.

Il nuovo ossalacetato può essere mantenuto nel ciclo e contribuire a sostenere l'ossidazione dell'acetil-CoA oppure può essere indirizzato verso la gluconeogenesi.

Si crea quindi un collegamento diretto:

Fibre fermentabili → microbiota → propionato → succinil-CoA → ossalacetato

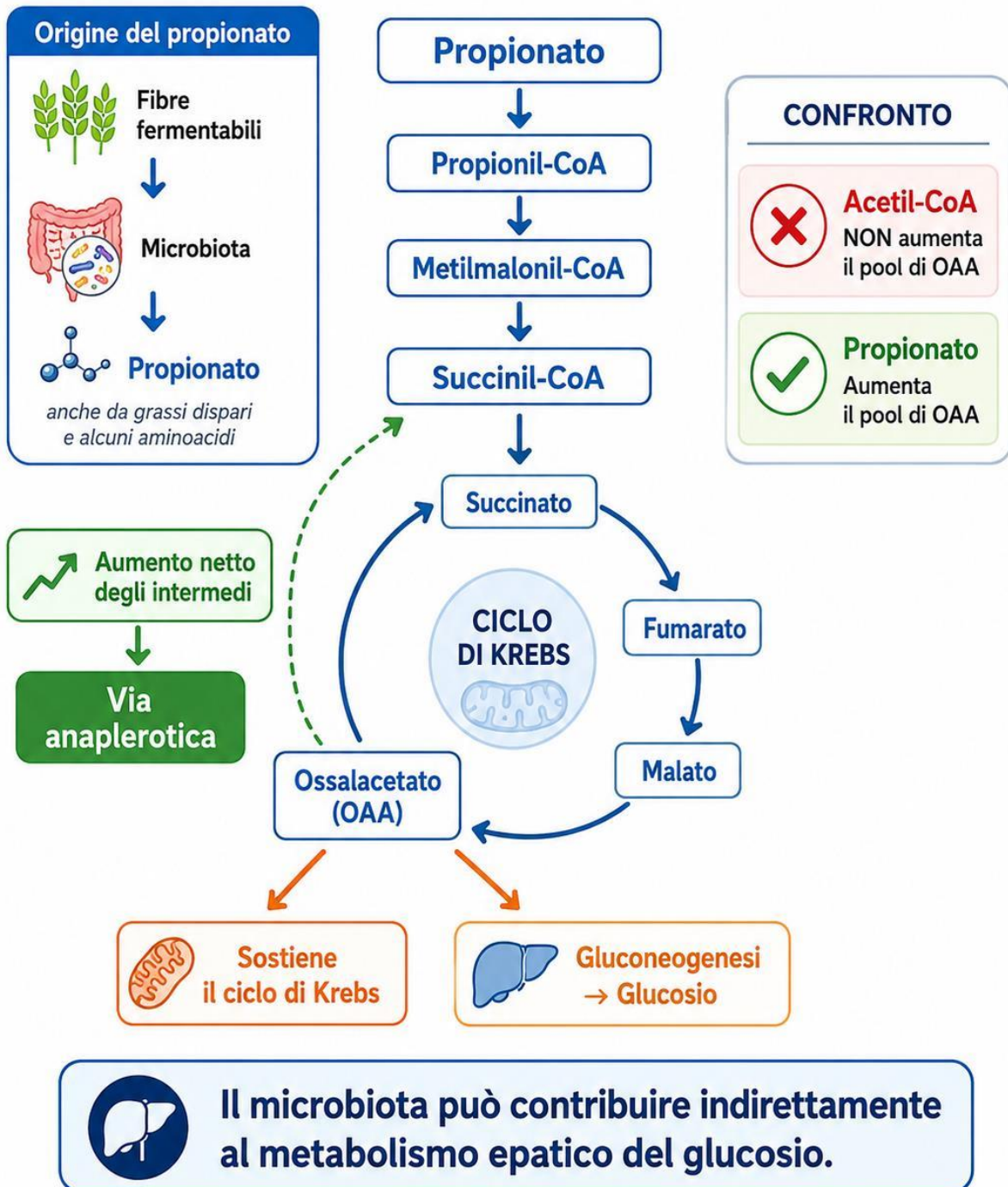
Il microbiota può così contribuire, almeno in parte, alla disponibilità degli intermedi del ciclo di Krebs e al metabolismo epatico del glucosio.

Questo passaggio chiarisce perché i tre principali acidi grassi a corta catena (SCFA) prodotti dal microbiota abbiano destini metabolici differenti. L'acetato viene convertito principalmente in acetil-CoA. Anche il butirrat o, utilizzato soprattutto come carburante dai colonociti, viene infine degradato ad acetil-CoA. Entrambi possono sostenere la produzione energetica ma non determinano un aumento netto degli intermedi del ciclo di Krebs. Il propionato segue invece una strada differente: viene convertito in propionil-CoA, metilmalonil-CoA e infine succinil-CoA. In questo modo può aumentare realmente il pool degli intermedi del ciclo di Krebs e contribuire alla formazione di ossalacetato e, quando necessario, alla gluconeogenesi.

In conclusione, il microbiota intestinale può partecipare indirettamente anche alla regolazione del metabolismo epatico del glucosio attraverso la produzione di propionato. Questo collegamento mostra ancora una volta come il metabolismo energetico dell'ospite non possa essere separato completamente dal metabolismo della comunità microbica intestinale.

Propionato: via anaplerotica

Microbiota, ciclo di Krebs e gluconeogenesi

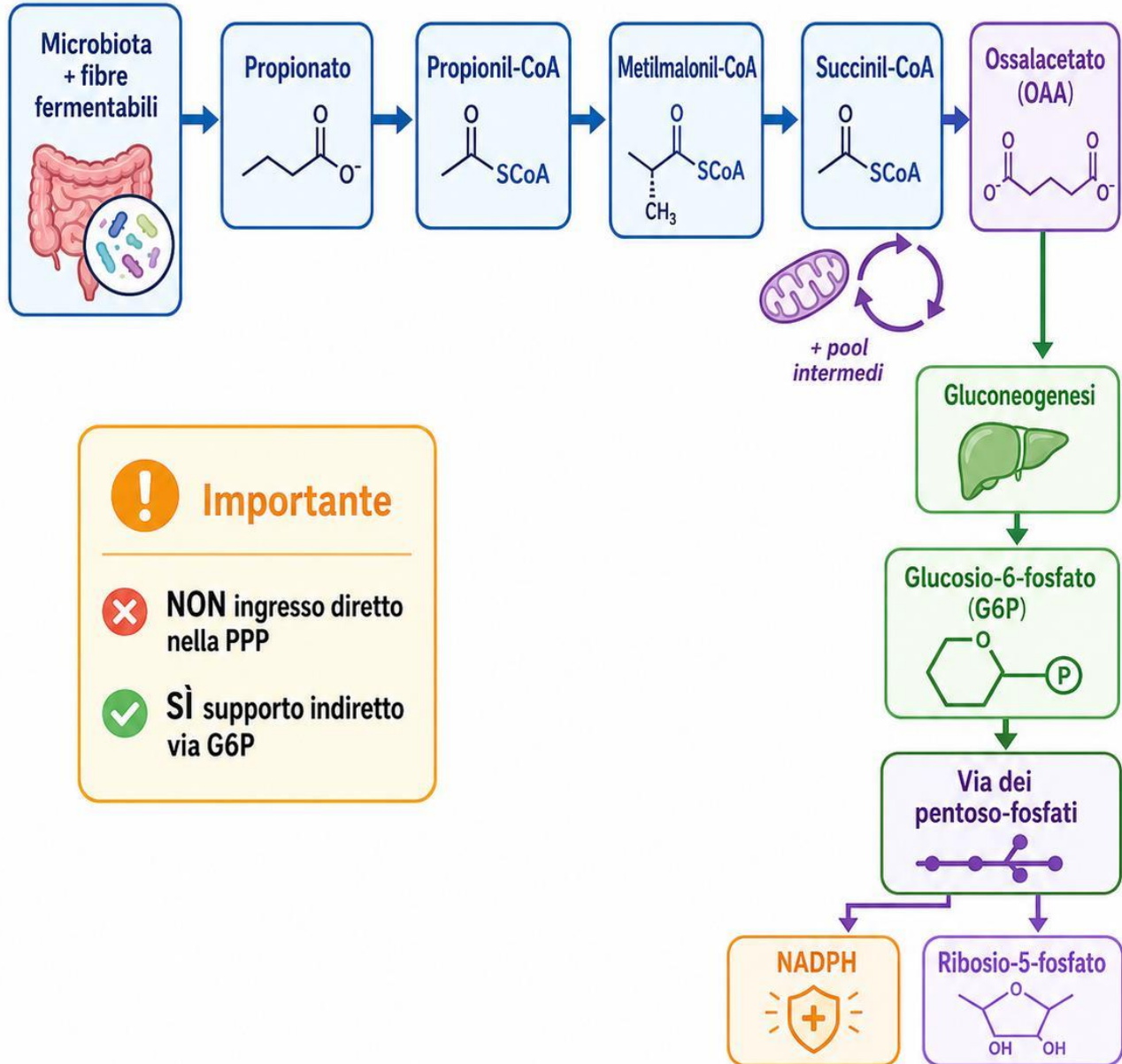


Il propionato prodotto dal microbiota possiede anche un collegamento indiretto con la via dei pentoso-fosfati. Dopo la conversione in succinil-CoA, il propionato può aumentare il pool degli intermedi del ciclo di Krebs e contribuire alla formazione di ossalacetato. L'ossalacetato può essere utilizzato dalla gluconeogenesi fino alla formazione di glucosio-6-fosfato; da questo punto una quota del carbonio può essere indirizzata verso la via dei pentoso-fosfati per produrre NADPH e ribosio-5-fosfato. Il propionato non entra quindi direttamente nella via

dei pentoso-fosfati ma può alimentarla indirettamente attraverso l'asse succinil-CoA → ossalacetato → gluconeogenesi → G6P.

Propionato e via dei pentoso-fosfati

Collegamento indiretto attraverso gluconeogenesi e G6P



! Importante

✗ **NON** ingresso diretto nella PPP

✓ **SÌ** supporto indiretto via G6P



Il propionato del microbiota può alimentare indirettamente la via dei pentoso-fosfati.

Il ruolo dell'ossalacetato (OAA): un punto spesso semplificato troppo

Un'altra semplificazione frequente afferma che, in assenza di glucosio, l'ossalacetato non possa essere prodotto e che per questo il ciclo di Krebs si arresti. La realtà è più articolata. L'ossalacetato non richiede obbligatoriamente glucosio alimentare per essere sintetizzato. Il piruvato può formare ossalacetato attraverso la piruvato carbossilasi e può derivare non soltanto dal glucosio ma anche dal lattato e dagli aminoacidi glucogenici.

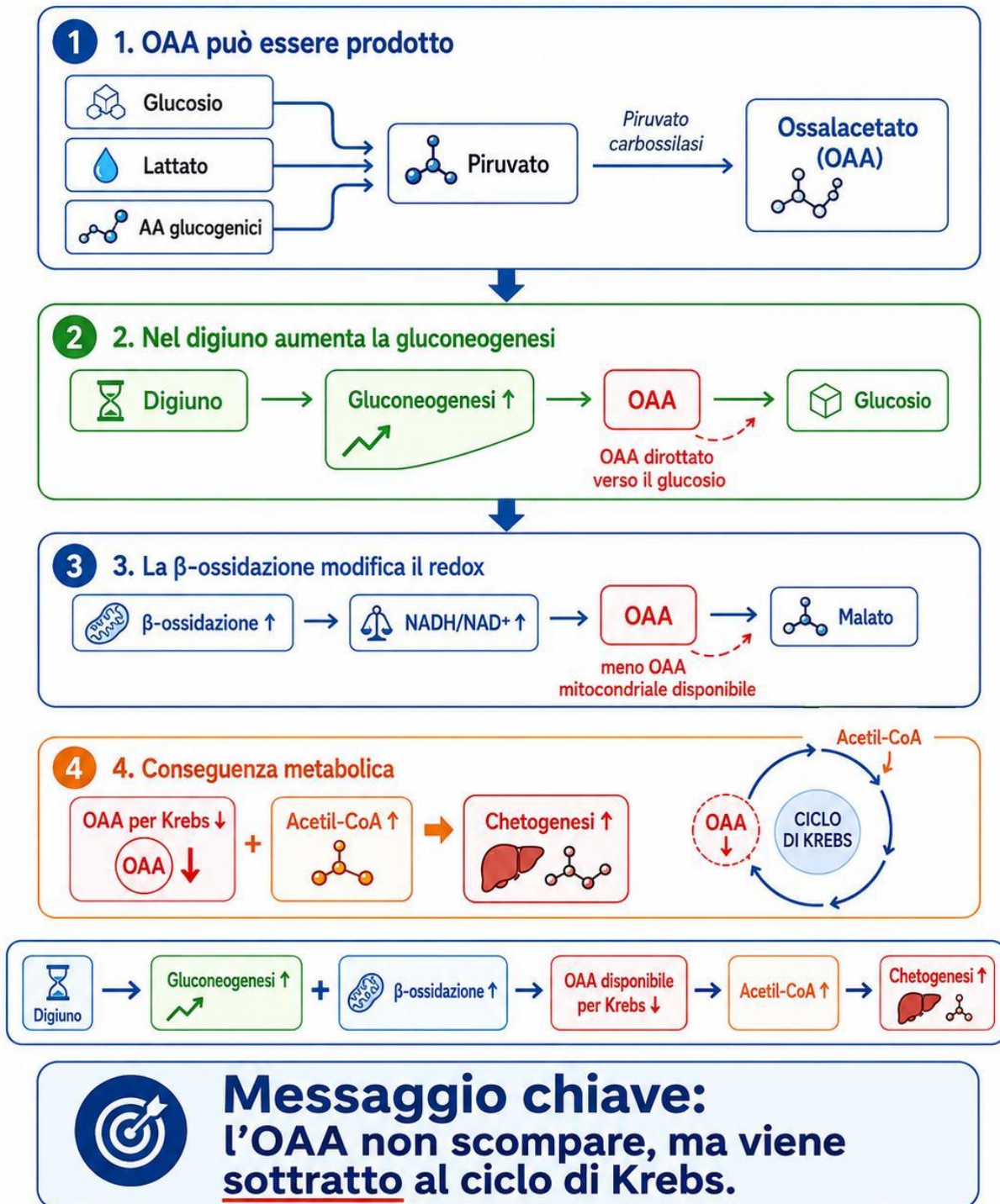
Durante il digiuno il problema principale non consiste quindi nell'impossibilità assoluta di sintetizzare ossalacetato. Il problema sta nella sua destinazione. Il fegato deve mantenere la glicemia e aumenta la gluconeogenesi. Una quota importante dell'ossalacetato viene pertanto impegnata nella produzione di nuovo glucosio e diventa meno disponibile per condensarsi con l'acetil-CoA all'interno del ciclo di Krebs.

La β -ossidazione degli acidi grassi produce inoltre quantità elevate di NADH. L'aumento del rapporto NADH/NAD⁺ favorisce la conversione di una parte dell'ossalacetato in malato, riducendo ulteriormente la disponibilità mitocondriale di ossalacetato.

Digiuno → gluconeogenesi ↑ + β -ossidazione ↑ → OAA disponibile per Krebs ↓ → acetil-CoA ↑ → chetogenesi ↑

Ossalacetato nel digiuno

Il problema non è l'assenza di OAA, ma la sua destinazione



«I grassi bruciano alla fiamma dei carboidrati»: che cosa significa davvero

La vecchia espressione secondo cui «i grassi bruciano alla fiamma dei carboidrati» nasce dal rapporto tra acetil-CoA e ossalacetato. La frase non significa che il ciclo di Krebs possa funzionare soltanto quando viene

introdotto glucosio con la dieta. Essa significa invece che l'ossidazione completa dell'acetil-CoA richiede una disponibilità adeguata di ossalacetato.

Nel fegato durante il digiuno la β -ossidazione produce molto acetil-CoA mentre l'ossalacetato viene maggiormente indirizzato verso la gluconeogenesi. La capacità relativa del ciclo di Krebs di accogliere tutto l'acetil-CoA disponibile diminuisce e una quota crescente di acetil-CoA viene così deviata verso la chetogenesi.

Il ciclo di Krebs non viene quindi semplicemente «spento». Cambia il rapporto tra produzione di acetil-CoA, disponibilità di ossalacetato e necessità di produrre glucosio.

La frase “i grassi bruciano alla fiamma dei carboidrati” riguarda il metabolismo intracellulare dell'acetil-CoA e la disponibilità di ossalacetato nel ciclo di Krebs; non riguarda la digestione intestinale, la formazione dei chilomicroni (trasportatori dei trigliceridi nell'organismo) o l'assorbimento dei grassi. La necessità di ossalacetato per ossidare l'acetil-CoA non implica quindi la necessità di assumere carboidrati nello stesso pasto.

Talvolta si sostiene che, senza carboidrati, l'insulina non aumenti abbastanza e quindi i chilomicroni non possano formarsi o non sappiano dove “scaricare” i grassi. Questa interpretazione è errata. Da qui deriva la falsa convinzione che, se si mangiano grassi in assenza di carboidrati, l'assorbimento dei grassi sia assente o molto limitato e quindi non si possa aumentare il deposito adiposo. In realtà non funziona così.

La formazione dei chilomicroni avviene nell'enterocita ed è guidata soprattutto dalla disponibilità dei lipidi assorbiti, dall'apoB48 e dalla MTP; non richiede un picco insulinico provocato dai carboidrati.

Quindi: grassi senza carboidrati → chilomicroni comunque formati → grassi comunque assorbiti

L'insulina interviene soprattutto dopo, nel determinare il destino degli acidi grassi:

A) Con un pasto grassi + carboidrati si crea un ambiente più favorevole al deposito (tessuto adiposo):

glucosio ↑ + insulina ↑ → lipolisi adiposa ↓ + glicerolo-3-fosfato ↑ + riesterificazione ↑

Il tessuto adiposo riceve quindi sia gli acidi grassi provenienti dai chilomicroni sia il supporto metabolico necessario per convertirli facilmente in trigliceridi di deposito.

B) Con un pasto grassi + proteine e pochi carboidrati, l'insulina può comunque aumentare per effetto degli aminoacidi ma il contesto è diverso:

aminoacidi ↑ → insulina ↑ + glucagone ↑

La disponibilità di glucosio è inferiore e tende a ridurre la formazione di glicerolo-3-fosfato derivato dalla glicolisi. Il tessuto adiposo può però produrre glicerolo-3-fosfato anche attraverso la gliceroneogenesi; riesterificazione e deposito restano pertanto possibili. In questo contesto una quota relativamente maggiore degli acidi grassi può essere utilizzata a fini energetici, soprattutto quando l'apporto energetico complessivo non è in surplus.

Tra gli aminoacidi maggiormente insulinotropi figurano soprattutto arginina, lisina e leucina; anche alanina, prolina, glutammina, fenilalanina e alcuni aminoacidi ramificati possono contribuire significativamente alla secrezione insulinica.

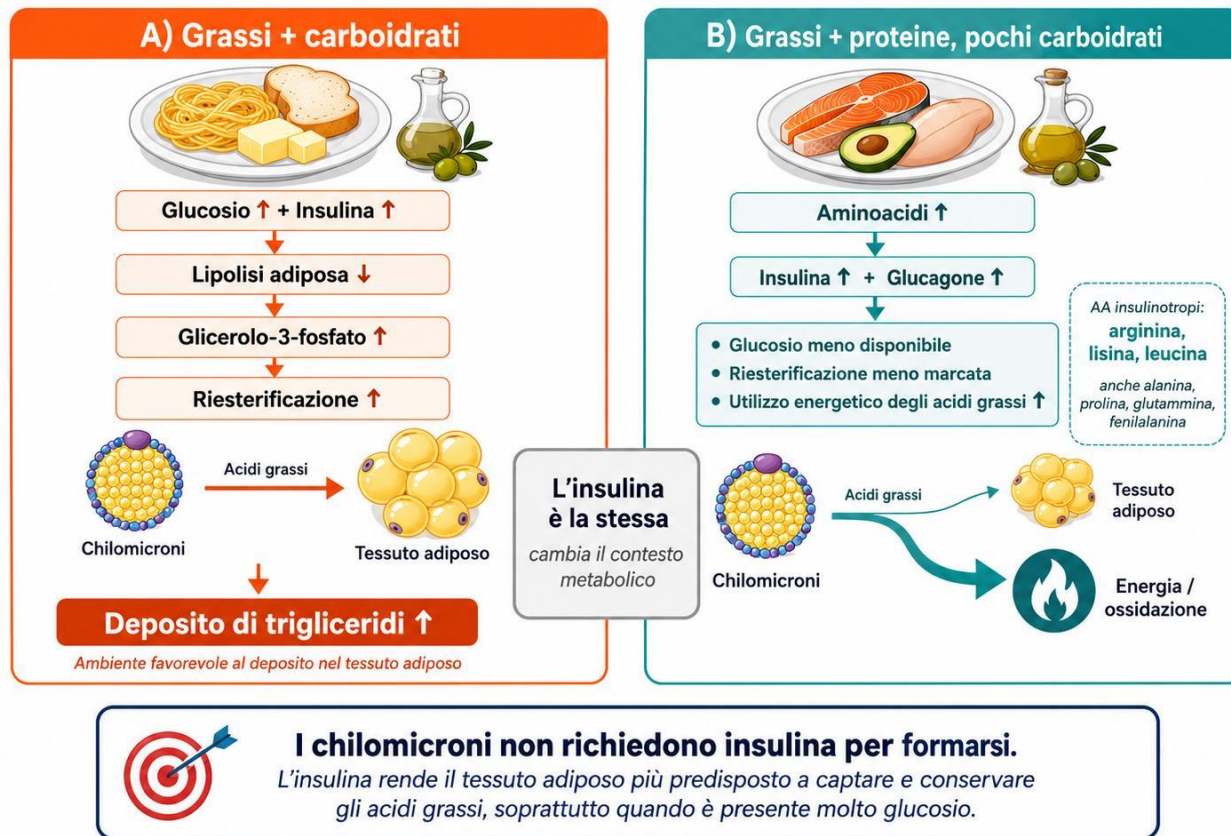
L'insulina secreta dopo proteine è comunque la stessa insulina prodotta dopo carboidrati. Non cambia la molecola; cambia il contesto metabolico che la accompagna.

Il concetto corretto è quindi:

L'insulina non serve a far formare i chilomicroni ma rende il tessuto adiposo più predisposto a captare e conservare gli acidi grassi, soprattutto quando è presente anche abbondante glucosio.

Insulina e deposito dei grassi

Conta il contesto metabolico



Glucosio-6-fosfato: il vero crocevia

Il metabolismo del glucosio possiede un altro importante punto di biforcazione: il glucosio-6-fosfato, indicato come G6P. Dopo l'ingresso nella cellula il glucosio viene fosforilato e il G6P può essere indirizzato verso vie differenti in funzione delle necessità cellulari.

Glucosio → glucosio-6-fosfato (G6P)

G6P → glicolisi → piruvato → acetil-CoA → ciclo di Krebs → ATP

G6P → via dei pentoso-fosfati → NADPH + ribosio-5-fosfato

La via dei pentoso-fosfati non è una deviazione del ciclo di Krebs. La biforcazione avviene molto prima, a monte della glicolisi, direttamente a livello del G6P.

Il G6P non deriva necessariamente soltanto dal glucosio introdotto con la dieta. Il fegato può produrlo anche attraverso la gluconeogenesi. In questo modo anche substrati gluconeogenetici come il propionato prodotto dal microbiota possono contribuire indirettamente alla formazione di G6P: propionato → succinil-CoA → ossalacetato → gluconeogenesi → G6P. Da questo punto il carbonio può essere destinato alla produzione di glucosio, alla glicolisi oppure alla via dei pentoso-fosfati.

A) Quando il G6P entra nella glicolisi

Quando la priorità cellulare riguarda la produzione energetica, una quota rilevante del G6P entra nella glicolisi. Il glucosio viene convertito in piruvato e, nelle cellule dotate di mitocondri, il piruvato può essere trasformato

in acetil-CoA. L'acetil-CoA entra quindi nel ciclo di Krebs, dal quale derivano equivalenti riducenti destinati alla catena respiratoria e alla produzione di ATP.

Questo percorso è il destino energetico classico del glucosio ma non esaurisce le funzioni della molecola. La cellula può infatti utilizzare lo stesso G6P per produrre molecole necessarie alla biosintesi e alla difesa antiossidante.

B) Quando il G6P entra nella via dei pentoso-fosfati

Il flusso verso la via dei pentoso-fosfati aumenta soprattutto quando la cellula necessita di NADPH oppure di ribosio-5-fosfato. Il NADPH svolge un ruolo centrale nella difesa antiossidante, perché permette di mantenere il glutathione in forma ridotta, e partecipa inoltre a numerose reazioni biosintetiche.

NADPH per la difesa antiossidante e il mantenimento del glutathione ridotto.

NADPH per la biosintesi, soprattutto per la sintesi di acidi grassi e colesterolo.

Ribosio-5-fosfato per la sintesi di nucleotidi e acidi nucleici.

La via dei pentoso-fosfati mostra quindi in modo particolarmente evidente che il glucosio non è soltanto un carburante. Una parte del glucosio può essere utilizzata per sostenere la protezione redox, la costruzione di nuove molecole e la proliferazione cellulare.

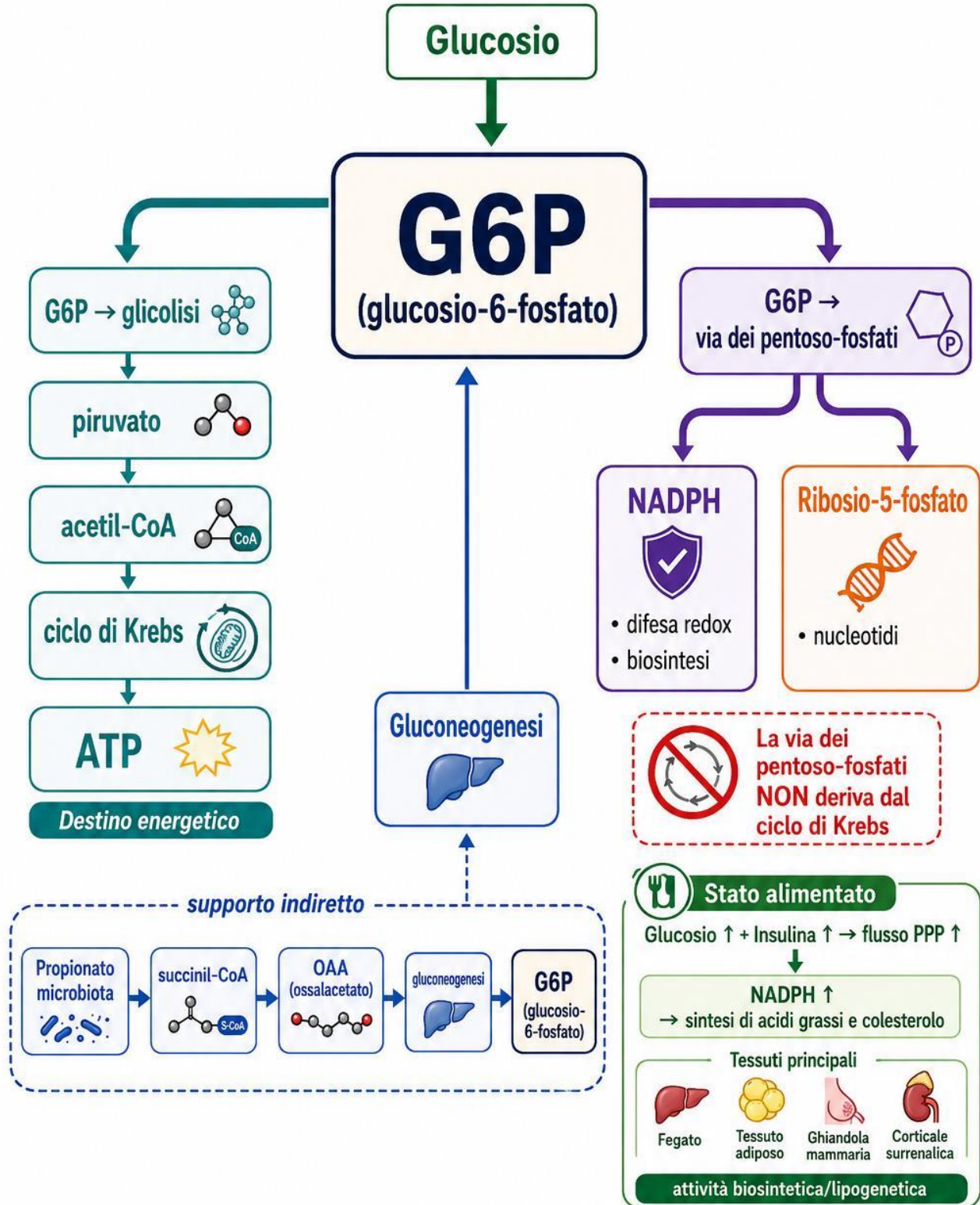
La via dei pentoso-fosfati può utilizzare anche G6P formato endogenamente attraverso la gluconeogenesi; il propionato microbico può contribuire indirettamente a questo flusso ma non è un substrato diretto della via.

Nello stato alimentato, soprattutto nei tessuti con intensa attività biosintetica e lipogenetica, l'abbondanza di glucosio e il segnale insulinico aumentano il flusso del metabolismo glucidico e possono favorire anche la via dei pentoso-fosfati quando cresce il fabbisogno di NADPH. Questo fenomeno assume particolare rilievo nel fegato, nel tessuto adiposo, nella ghiandola mammaria e nella corticale surrenalica.

In questo contesto il NADPH prodotto dalla via dei pentoso-fosfati contribuisce a sostenere la sintesi di acidi grassi e colesterolo. Il metabolismo glucidico e quello lipidico risultano strettamente integrati: l'abbondanza di glucosio può fornire sia carbonio sia potere riducente per la costruzione di nuove molecole.

Glucosio-6-fosfato: il vero crocevia

Biforcazione del metabolismo del glucosio



Il G6P può alimentare **glicolisi**,
via dei **pentoso-fosfati** e deriva anche da **gluconeogenesi**.

Tre situazioni metaboliche da distinguere

Il quadro può essere riassunto distinguendo tre situazioni concettualmente diverse.

1. Disponibilità normale di glucosio

Il G6P può entrare nella glicolisi, generare piruvato e acetil-CoA e alimentare ciclo di Krebs e produzione di ATP. Una parte del G6P può comunque essere indirizzata verso altre vie in funzione delle necessità cellulari.

2. Ridotta disponibilità glucidica e digiuno

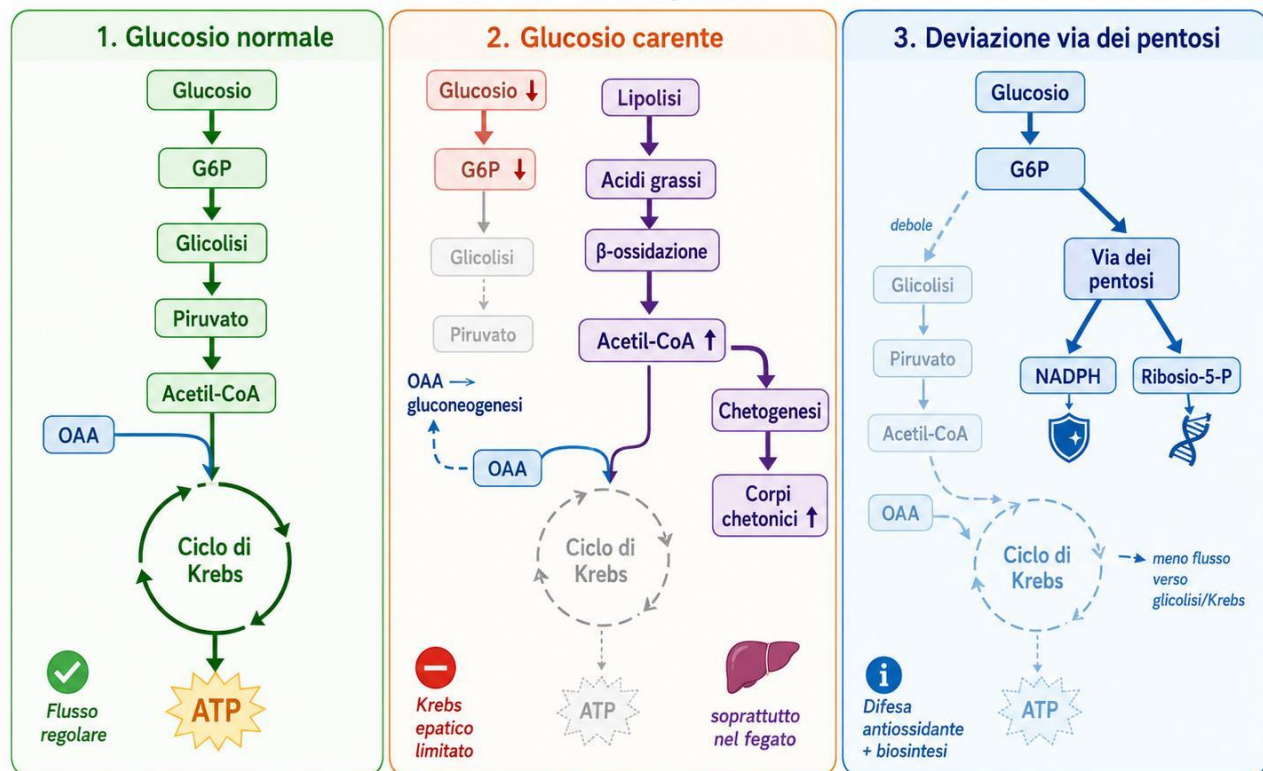
Durante la ridotta disponibilità glucidica aumentano la lipolisi e la β -ossidazione. Il fegato produce grandi quantità di acetil-CoA mentre una parte dell'ossalacetato viene utilizzata per la gluconeogenesi. La disponibilità relativa di ossalacetato per il ciclo di Krebs diminuisce e aumenta la chetogenesi.

3. Deviazione del G6P verso la via dei pentoso-fosfati

La cellula indirizza una quota maggiore del glucosio verso la produzione di NADPH e ribosio-5-fosfato quando aumentano le esigenze antiossidanti e biosintetiche. La deviazione avviene a livello del G6P e non dal ciclo di Krebs.

Tre situazioni metaboliche

Schema semplificato



La via dei pentosi parte da G6P, non dal ciclo di Krebs.

Un principio generale: il metabolismo sceglie in base alla funzione

Questa rete di reazioni mostra perché sia riduttivo considerare il metabolismo come una semplice scelta tra «bruciare glucosio» e «bruciare grassi». La stessa molecola può essere utilizzata per finalità differenti e la sua destinazione cambia in funzione dello stato nutrizionale e delle necessità cellulari.

Il glicerolo proveniente dalla riserva adiposa può sostenere la produzione di nuovo glucosio. Gli acidi grassi a catena pari forniscono soprattutto acetil-CoA e quindi energia o chetoni. Gli acidi grassi a catena dispari possiedono una piccola componente glucogenica attraverso il propionil-CoA. Il glucosio-6-fosfato può invece essere utilizzato per la produzione energetica oppure per generare NADPH e ribosio-5-fosfato.

Il metabolismo non utilizza quindi sempre lo stesso substrato nello stesso modo. Esso distribuisce materia, energia e potere riducente in funzione delle priorità fisiologiche del momento.

Take-home message

La frase «il grasso non diventa glucosio» è corretta soltanto se viene precisata. Il glicerolo dei trigliceridi alimenta direttamente la gluconeogenesi; gli acidi grassi a catena pari producono acetil-CoA ma non forniscono carbonio netto per la sintesi di glucosio; quelli a catena dispari possiedono invece una piccola componente glucogenica attraverso propionil-CoA e succinil-CoA. Il propionato, compreso quello prodotto dal microbiota, svolge una funzione anaplerotica e può contribuire indirettamente alla gluconeogenesi e alla formazione di G6P. Durante il digiuno l'ossalacetato non scompare: una quota maggiore viene destinata alla gluconeogenesi e l'elevato rapporto NADH/NAD⁺ ne favorisce lo spostamento verso malato; l'acetil-CoA eccedente viene quindi più facilmente indirizzato verso la chetogenesi. Il G6P rappresenta infine un vero crocevia, perché può alimentare glicolisi e produzione di ATP oppure la via dei pentoso-fosfati per generare NADPH e ribosio-5-fosfato.

Box – Fermati un attimo

Il punto decisivo non è chiedersi soltanto se una molecola “può diventare energia” o “può diventare glucosio”. Occorre chiedersi quale via metabolica stia alimentando e in quale stato fisiologico. L'acetil-CoA può fornire energia senza produrre glucosio netto; il propionato può aumentare il pool degli intermedi del ciclo; il G6P può essere sottratto alla glicolisi per produrre NADPH e ribosio-5-fosfato. Anche l'insulina mantiene la stessa identità molecolare dopo carboidrati o proteine: ciò che cambia è il contesto metabolico nel quale agisce.

Messaggi chiave

- La lipolisi libera acidi grassi e glicerolo, che seguono destini metabolici differenti.
- Il glicerolo può alimentare direttamente la gluconeogenesi epatica e renale.
- Gli acidi grassi a catena pari producono acetil-CoA ma non forniscono carbonio netto per la gluconeogenesi.
- Gli acidi grassi a catena dispari possiedono una componente glucogenica attraverso propionil-CoA → succinil-CoA → ossalacetato.
- Il propionato, compreso quello prodotto dal microbiota, svolge una funzione anaplerotica e può contribuire indirettamente al metabolismo epatico del glucosio.
- Durante il digiuno l'ossalacetato non scompare ma una quota maggiore viene indirizzata verso la gluconeogenesi.
- L'aumento del rapporto NADH/NAD⁺ prodotto dalla β -ossidazione favorisce la conversione dell'ossalacetato in malato e ne riduce la disponibilità mitocondriale.
- La minore disponibilità relativa di ossalacetato per il ciclo di Krebs favorisce la deviazione dell'acetil-CoA verso la chetogenesi.
- I chilomicroni si formano e trasportano i grassi alimentari anche in assenza di un picco insulinico da carboidrati.
- L'insulina facilita il deposito adiposo soprattutto quando si associa a elevata disponibilità di glucosio ma il deposito dei grassi rimane possibile anche con pochi carboidrati.

- Il glucosio-6-fosfato è il punto di biforcazione tra glicolisi e via dei pentoso-fosfati.
- La via dei pentoso-fosfati non deriva dal ciclo di Krebs e produce NADPH e ribosio-5-fosfato.
- Il NADPH sostiene la difesa antiossidante, il mantenimento del glutathione ridotto e numerose biosintesi.
- Il G6P può derivare anche dalla gluconeogenesi; il propionato microbico può contribuire indirettamente al flusso verso la via dei pentoso-fosfati.
- Il destino di ogni substrato dipende dallo stato nutrizionale, dal tessuto e dalla funzione che l'organismo deve sostenere in quel momento.

Focus – La dieta chetogenica: imitare una parte del digiuno continuando a nutrirsi

La dieta chetogenica utilizza una forte riduzione dell'apporto di carboidrati per determinare una condizione metabolica caratterizzata da una maggiore produzione di corpi chetonici.

A differenza del digiuno, il soggetto continua però a introdurre energia, proteine, lipidi, micronutrienti e acqua. La dieta chetogenica riproduce quindi alcune caratteristiche metaboliche del digiuno ma non rappresenta fisiologicamente la stessa condizione.

Come nasce la chetosi nutrizionale

Quando l'apporto di carboidrati viene fortemente ridotto, la secrezione insulinica tende a diminuire.

La lipolisi aumenta.

Gli acidi grassi raggiungono il fegato e vengono ossidati.

L'acetil-CoA aumenta e una quota viene convertita in acetoacetato.

L'acetoacetato può essere trasformato in β -idrossibutirrato oppure, in misura minore, in acetone.

β -idrossibutirrato e acetoacetato vengono liberati nel sangue e utilizzati dai tessuti extraepatici.

Il sistema riproduce quindi una parte importante della risposta metabolica osservata durante il digiuno.

La dieta chetogenica non significa mangiare soltanto grassi

Una dieta chetogenica terapeuticamente corretta deve fornire una quantità adeguata di proteine. La massa muscolare deve essere protetta.

Verdure compatibili, micronutrienti, fibra e qualità dei grassi devono essere attentamente considerate.

Una dieta basata indiscriminatamente su burro, formaggi e carni processate può produrre chetosi ma non è necessariamente un modello nutrizionalmente adeguato.

La presenza dei chetoni non descrive da sola la qualità della dieta.

Che cosa accade alla glicemia

La forte riduzione dei carboidrati diminuisce il carico glicemico dei pasti.

La quantità di insulina necessaria per controllare la glicemia può diminuire.

Nei soggetti con diabete di tipo 2 il miglioramento può essere rapido. Questo effetto rende necessario rivalutare contemporaneamente i farmaci ipoglicemizzanti per evitare ipoglicemie oppure altre complicanze.

Che cosa accade al grasso corporeo

La presenza di chetoni non dimostra di per sé che il soggetto stia perdendo grasso corporeo.

La chetosi indica soprattutto che il fegato sta producendo corpi chetonici dagli acidi grassi.

Se l'energia introdotta rimane superiore a quella utilizzata, la perdita di grasso può risultare limitata.

La riduzione ponderale associata alla dieta chetogenica dipende quindi anche dal bilancio energetico, dalla sazietà e dall'aderenza alla dieta.

Sazietà

Proteine, modificazione dei segnali gastrointestinali e presenza dei corpi chetonici possono contribuire alla riduzione dell'appetito osservata in molti soggetti.

Una minore fame può rendere più semplice mantenere spontaneamente un introito energetico inferiore. Questo effetto rappresenta probabilmente una parte importante dell'efficacia della strategia per la perdita di peso.

Trigliceridi

La riduzione dei carboidrati e la perdita di grasso epatico possono ridurre i trigliceridi in molti soggetti.

La produzione di VLDL può diminuire. Il profilo lipidico può migliorare sotto alcuni aspetti.

La risposta delle LDL risulta però molto più variabile.

LDL e ApoB: un punto da non nascondere

In alcuni soggetti una dieta chetogenica aumenta significativamente il colesterolo LDL e talvolta ApoB.

La risposta risulta molto variabile.

Il miglioramento della glicemia e dei trigliceridi non cancella automaticamente il significato di un importante aumento delle lipoproteine aterogene.

Il monitoraggio lipidico deve accompagnare una dieta chetogenica protratta soprattutto nei soggetti con rischio cardiovascolare.

Pressione arteriosa e liquidi

La riduzione dell'insulina può aumentare inizialmente l'eliminazione di sodio e acqua. La pressione arteriosa può diminuire. Questo effetto può risultare favorevole nei soggetti ipertesi ma può rendere necessario rivalutare la terapia antipertensiva quando compaiono vertigini oppure ipotensione.

La perdita di liquidi spiega inoltre una parte della rapida diminuzione iniziale del peso.

Indicazione storica: epilessia farmacoresistente

La dieta chetogenica possiede una lunga storia terapeutica nel trattamento di alcune forme di epilessia farmacoresistente. In questo contesto il trattamento viene applicato attraverso protocolli specifici e sotto controllo clinico.

L'efficacia neurologica dimostra che i corpi chetonici non sono soltanto combustibili ma possono modificare anche segnali cellulari e neuronali.

Obesità e sindrome metabolica

La dieta chetogenica può rappresentare uno strumento per ottenere perdita di peso in soggetti selezionati.

Una maggiore sazietà e la riduzione delle opzioni alimentari possono favorire il deficit energetico.

La diminuzione del grasso viscerale ed epatico può migliorare la sensibilità insulinica.

Il vantaggio deve però essere confrontato con sostenibilità, preferenze e risposta individuale.

Diabete di tipo 2

Una forte riduzione dei carboidrati può migliorare rapidamente glicemia e richiesta farmacologica. La strategia può risultare utile in soggetti selezionati con diabete di tipo 2.

La dieta deve però essere coordinata con la terapia.

Insulina e secretagoghi possono richiedere una riduzione della dose.

Gli SGLT2-inibitori sono un problema particolare perché le raccomandazioni ADA 2026 sconsigliano le diete very-low-carbohydrate nei soggetti che li assumono per il rischio di chetoacidosi.

Prediabete e insulino-resistenza

Una dieta fortemente ridotta in carboidrati può diminuire la richiesta insulinica e favorire la perdita di grasso viscerale in alcuni soggetti; non rappresenta però l'unico modo per migliorare l'insulino-resistenza.

Un modello mediterraneo, una moderata riduzione glucidica oppure un semplice deficit energetico associato a esercizio possono ottenere risultati importanti.

La scelta deve dipendere dal soggetto e non dall'idea che un'unica distribuzione dei macronutrienti sia fisiologicamente superiore in ogni condizione.

Possibili effetti indesiderati della dieta chetogenica

La riduzione drastica dei carboidrati può produrre sintomi soprattutto durante le prime fasi. Cefalea, stanchezza, crampi, vertigini e riduzione temporanea della performance vengono frequentemente descritti

Una parte dei sintomi può dipendere dalla rapida modificazione del bilancio idrico ed elettrolitico.

Stipsi e disturbi gastrointestinali possono comparire quando la dieta contiene poca fibra.

Una formulazione nutrizionalmente adeguata riduce molti di questi problemi ma non li elimina necessariamente.

Una review del 2026 sottolinea che tollerabilità, interazioni farmacologiche e condizioni predisponenti devono essere considerate prima di prescrivere una dieta chetogenica.

Massa muscolare

Una dieta chetogenica ipocalorica può determinare perdita di massa magra insieme alla massa adiposa.

Il rischio aumenta quando l'apporto proteico è insufficiente oppure manca l'allenamento di forza.

La chetosi non protegge automaticamente il muscolo.

Una dieta finalizzata al miglioramento metabolico deve proteggere massa e funzione muscolare.

Prestazione fisica

L'adattamento alla dieta chetogenica aumenta la capacità di ossidare grassi.

Le attività di lunga durata a intensità relativamente moderata possono essere sostenute dopo un adeguato adattamento.

Le attività che richiedono produzione energetica molto rapida dipendono invece maggiormente dalla glicolisi e dal glicogeno. Sprint, attività altamente glicolitiche e alcuni lavori di forza possono risentire maggiormente di una disponibilità glucidica molto bassa.

La scelta della dieta deve considerare anche il tipo di attività fisica svolta.

Controindicazioni della dieta chetogenica

La dieta chetogenica non è adatta a tutti. Alcune rare patologie metaboliche che impediscono l'utilizzo degli acidi grassi rappresentano vere controindicazioni perché il soggetto non può compensare adeguatamente la riduzione del glucosio.

Difetti dell'ossidazione degli acidi grassi, deficit primario di carnitina e alcune alterazioni della chetogenesi richiedono quindi esclusione della dieta chetogenica.

Anche alcune condizioni come porfiria e deficit della piruvato-carbossilasi vengono considerate controindicazioni nei protocolli chetogenici terapeutici.

Malattie epatiche e pancreatiche

Il fegato rappresenta l'organo centrale della chetogenesi. Una grave compromissione epatica richiede quindi particolare cautela e può rendere inappropriata la strategia.

Anche pancreatiti e gravi alterazioni della digestione dei grassi richiedono una valutazione specifica.

La dieta non deve essere utilizzata indipendentemente dalla funzione degli organi che devono metabolizzarne i nutrienti.

Malattia renale

Una malattia renale non costituisce automaticamente la stessa controindicazione in ogni soggetto ma modifica profondamente la gestione di proteine, elettroliti, acido-base e farmaci.

La dieta deve essere costruita sulla funzione renale reale e non applicata attraverso protocolli standard.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento rappresentano condizioni fisiologiche nelle quali fabbisogni energetici e nutrizionali cambiano profondamente.

Una dieta chetogenica finalizzata al dimagrimento oppure all'autogestione metabolica non dovrebbe essere intrapresa senza specifica indicazione e supervisione clinica.

Il principio di prudenza assume particolare rilievo perché la restrizione coinvolge anche il feto oppure il lattante indirettamente attraverso il metabolismo materno.

Disturbi del comportamento alimentare

Una dieta fortemente restrittiva può peggiorare un rapporto patologico con il cibo in soggetti predisposti.

La presenza attuale oppure precedente di disturbi del comportamento alimentare richiede quindi particolare cautela.

Il beneficio metabolico non può essere valutato separatamente dalla salute psicologica e nutrizionale.

Dieta chetogenica e digiuno: simili ma non uguali

Entrambe le condizioni riducono l'insulina e aumentano la chetogenesi.

Il digiuno utilizza però esclusivamente le riserve dell'organismo. La dieta chetogenica continua invece a fornire energia dall'esterno.

Durante il digiuno l'organismo deve produrre tutto il glucosio necessario e mobilitare continuamente le proprie riserve. Durante una dieta chetogenica proteine e grassi alimentari partecipano direttamente al metabolismo.

I due stati condividono quindi alcune vie biochimiche ma differiscono profondamente nel bilancio energetico e nella disponibilità dei nutrienti.

Una dieta chetogenica non è necessariamente una dieta permanente

La dieta chetogenica può essere utilizzata come strategia temporanea oppure, in specifiche condizioni cliniche, come trattamento prolungato.

Nel soggetto insulinico-resistente può essere impiegata per ridurre rapidamente il carico glucidico e favorire una modifica della composizione corporea. Successivamente può essere possibile reintrodurre quantità maggiori di carboidrati di buona qualità mentre aumenta la sensibilità insulinica e la capacità muscolare.

L'obiettivo non deve necessariamente consistere nel mantenere la chetosi per tutta la vita. L'obiettivo è migliorare il metabolismo.

Dal valore alla fisiologia

Durante il digiuno non basta osservare la glicemia.

Una glicemia relativamente stabile può essere mantenuta attraverso glicogenolisi e successivamente gluconeogenesi.

L'aumento del β -idrossibutirrato indica una maggiore chetogenesi ma non misura direttamente la quantità di grasso corporeo persa.

Insulina, glicemia, chetoni, pressione, peso, composizione corporea, funzione renale ed elettroliti forniscono informazioni differenti.

In una dieta chetogenica protratta devono essere osservati anche profilo lipidico, LDL, ApoB quando appropriato, funzione epatica e qualità della composizione corporea.

La domanda non consiste quindi soltanto nel chiedersi se il soggetto sia "in chetosi"; occorre comprendere quale adattamento complessivo stia producendo quella chetosi.

Take-home message

La dieta chetogenica riproduce una parte dell'adattamento del digiuno continuando però a fornire nutrienti. Può risultare utile in condizioni selezionate ma richiede una costruzione corretta, monitoraggio e particolare attenzione alla massa muscolare, al profilo lipidico e alle interazioni farmacologiche.

Box – Fermati un attimo

La dieta chetogenica non elimina il glucosio né il ciclo di Krebs. L'organismo continua a produrre il glucosio necessario mentre molti tessuti aumentano l'utilizzo di grassi e chetoni.

La chetosi indica un cambio di carburante, non necessariamente una perdita di grasso corporeo.

Messaggi chiave

- Digiuno prolungato e diete chetogeniche richiedono particolare cautela nei soggetti trattati con SGLT2-inibitori.
- La dieta chetogenica imita alcuni aspetti metabolici del digiuno ma continua a fornire energia e nutrienti.
- La presenza di chetoni non dimostra automaticamente perdita di grasso corporeo.
- La dieta chetogenica può migliorare rapidamente glicemia e trigliceridi in alcuni soggetti.
- LDL e ApoB possono però aumentare significativamente in alcuni individui.
- Una dieta chetogenica corretta deve garantire proteine, micronutrienti, fibra compatibile e qualità dei grassi.
- La massa muscolare deve essere protetta attraverso adeguato apporto proteico e allenamento di forza.
- L'epilessia farmaco-resistente è una delle indicazioni terapeutiche storicamente più consolidate della dieta chetogenica.
- Obesità, insulino-resistenza e diabete di tipo 2 possono rappresentare possibili campi di applicazione in soggetti selezionati.
- Alcuni difetti dell'ossidazione degli acidi grassi e altre rare malattie metaboliche rappresentano controindicazioni alla dieta chetogenica.
- La terapia farmacologica deve essere rivalutata quando una forte restrizione dei carboidrati modifica rapidamente la glicemia.
- L'obiettivo finale non consiste nel produrre più chetoni possibile; consiste nel migliorare la capacità dell'organismo di utilizzare correttamente i diversi carburanti.

Flessibilità metabolica: la capacità di cambiare carburante

La flessibilità metabolica descrive la capacità dell'organismo di utilizzare in modo efficiente substrati energetici differenti in relazione alla loro disponibilità e alle necessità dei tessuti.

Un organismo metabolicamente flessibile aumenta l'utilizzo del glucosio quando questo diventa abbondante dopo un pasto e aumenta invece l'utilizzo degli acidi grassi quando l'insulina diminuisce e l'apporto di nutrienti si interrompe.

Durante digiuni più prolungati aumenta inoltre la produzione di corpi chetonici, che diventano un ulteriore carburante utilizzabile da numerosi tessuti.

La salute metabolica non dipende quindi dalla capacità di utilizzare sempre lo stesso substrato. Essa dipende soprattutto dalla capacità di passare rapidamente e correttamente da un carburante all'altro.

Dopo il pasto: aumenta l'utilizzo del glucosio

Dopo un pasto contenente carboidrati aumenta la disponibilità di glucosio nel sangue e aumenta la secrezione insulinica.

L'insulina favorisce l'ingresso del glucosio soprattutto nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo, stimola la sintesi di glicogeno e riduce contemporaneamente la mobilizzazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo. In questo contesto l'organismo possiede una ragione fisiologica per utilizzare maggiormente glucosio: il substrato è abbondante e deve essere rapidamente captato, utilizzato oppure immagazzinato.

Un soggetto metabolicamente flessibile aumenta quindi l'ossidazione glucidica dopo il pasto.

Durante il digiuno: aumenta l'utilizzo degli acidi grassi

Quando l'assorbimento dei nutrienti termina, l'insulina diminuisce e il glucagone assume progressivamente maggiore importanza.

La lipolisi del tessuto adiposo aumenta e libera acidi grassi e glicerolo.

Gli acidi grassi diventano gradualmente un carburante importante per muscolo, cuore, fegato e altri tessuti ossidativi.

Il fegato utilizza intensamente gli acidi grassi e, quando il digiuno prosegue, aumenta anche la produzione di corpi chetonici.

La flessibilità metabolica permette di realizzare questa transizione:

- stato alimentato → maggiore utilizzo del glucosio
- digiuno → maggiore utilizzo degli acidi grassi e, in seguito, dei chetoni

Il metabolismo sano non rimane bloccato in uno dei due stati.

L'inflessibilità metabolica

L'inflessibilità metabolica compare quando l'organismo perde parte della capacità di adattare l'utilizzo dei substrati alla situazione.

Un soggetto metabolicamente inflessibile può continuare a utilizzare relativamente troppo glucosio quando dovrebbe aumentare l'ossidazione lipidica oppure può rispondere in modo inefficiente alla disponibilità di glucosio dopo il pasto. Questa alterazione è frequente nell'insulino-resistenza, nell'obesità viscerale, nella sedentarietà e nel diabete di tipo 2.

Il problema non sta soltanto nell'avere una glicemia elevata. Il problema riguarda anche la perdita della capacità di scegliere il carburante più appropriato nel momento opportuno.

Insulino-resistenza e perdita della capacità di cambiare carburante

L'insulina è uno dei principali segnali che regolano il passaggio tra utilizzo e deposito dei nutrienti.

Quando i tessuti diventano meno sensibili all'insulina, il metabolismo deve produrre concentrazioni maggiori di questo ormone per ottenere la stessa risposta.

L'iperinsulinemia compensatoria può mantenere inizialmente una glicemia apparentemente normale ma prolunga contemporaneamente la soppressione della lipolisi.

L'organismo trascorre quindi più tempo in una condizione nella quale il segnale di disponibilità energetica rimane elevato.

Con il tempo può comparire un paradosso: il soggetto possiede grandi riserve lipidiche ma riesce a utilizzarle con minore efficienza.

La perdita di flessibilità metabolica diventa così sia una conseguenza sia un fattore di mantenimento dell'insulino-resistenza.

Il muscolo scheletrico: il grande regolatore della flessibilità metabolica

Il muscolo scheletrico è uno dei principali organi responsabili dell'utilizzo del glucosio dopo il pasto.

Quando l'insulina aumenta, il trasportatore GLUT4 viene trasferito verso la membrana cellulare e facilita l'ingresso del glucosio nella fibra muscolare.

Il muscolo può utilizzare il glucosio immediatamente oppure conservarlo sotto forma di glicogeno.

Durante il digiuno e a riposo il muscolo aumenta invece l'utilizzo degli acidi grassi.

Durante attività fisica intensa aumenta nuovamente la richiesta di glucosio e glicogeno perché questi substrati possono fornire ATP più rapidamente rispetto agli acidi grassi.

Il muscolo sano possiede quindi una notevole capacità di cambiare substrato in relazione a riposo, digiuno, alimentazione e intensità dell'esercizio.

Mitocondri e flessibilità metabolica

La flessibilità metabolica dipende strettamente dalla capacità mitocondriale.

I mitocondri devono essere in grado di ossidare piruvato, acidi grassi, corpi chetonici e altri substrati in quantità adeguata alla richiesta energetica.

Quando la capacità ossidativa mitocondriale diminuisce, gli intermedi lipidici possono accumularsi e interferire con il segnale insulinico.

Molecole come diacilgliceroli e ceramidi possono contribuire alla riduzione della sensibilità insulinica.

La disfunzione mitocondriale non deve però essere interpretata come unica causa dell'insulino-resistenza. Essa entra in una rete che comprende eccesso energetico, inattività fisica, accumulo lipidico ectopico, infiammazione e alterazioni endocrine.

Il quoziente respiratorio mostra quale carburante stiamo utilizzando

L'utilizzo dei differenti substrati può essere valutato indirettamente attraverso il quoziente respiratorio o, nella pratica della calorimetria indiretta, attraverso il rapporto di scambio respiratorio.

Il valore si avvicina a 1,0 quando prevale l'ossidazione dei carboidrati.

Il valore si avvicina a 0,7 quando prevale l'ossidazione dei grassi.

Un organismo metabolicamente flessibile dovrebbe mostrare una capacità significativa di spostarsi tra questi valori in relazione allo stato nutrizionale e all'attività fisica.

Dopo un pasto ricco di carboidrati il rapporto tende a salire.

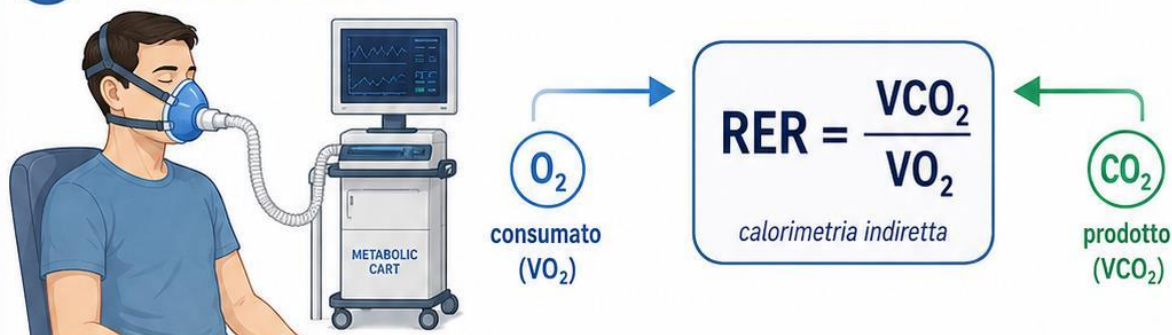
Durante il digiuno oppure durante attività a bassa intensità il rapporto tende a diminuire.

Una ridotta variazione può rappresentare un segnale di minore capacità di adattamento metabolico.

Quoziente respiratorio e scelta del carburante

Come si misura e cosa indica

1 Come si misura

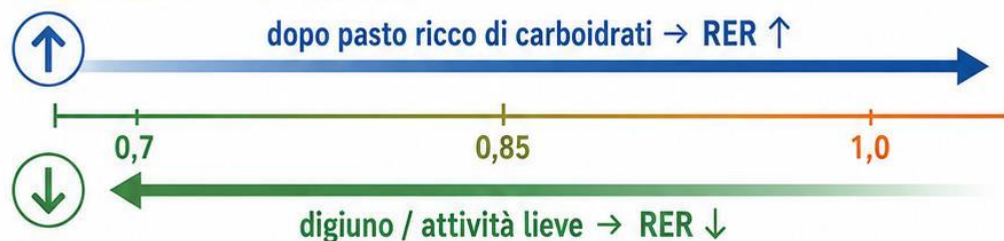


Il rapporto tra anidride carbonica prodotta e ossigeno consumato.
È il **quoziente respiratorio (RER)**.

2 Quale carburante prevale



3 Flessibilità metabolica



Buona flessibilità =
capacità di spostarsi tra i valori



Scarsa variazione =
minore adattamento metabolico

Attività fisica: allenare il cambio di carburante

L'attività fisica è uno dei principali strumenti capaci di migliorare la flessibilità metabolica.

Durante esercizio a bassa e moderata intensità aumenta il contributo degli acidi grassi.

Quando l'intensità cresce, aumenta progressivamente l'utilizzo del glicogeno muscolare e del glucosio.

L'allenamento abituale migliora la capacità mitocondriale, aumenta la densità mitocondriale, migliora l'attività degli enzimi ossidativi e aumenta la capacità del muscolo di utilizzare sia glucosio sia grassi.

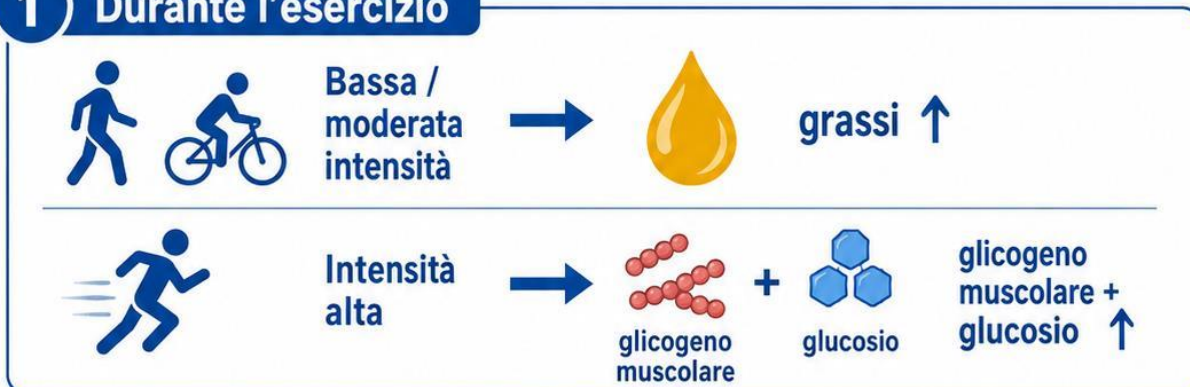
L'esercizio aumenta inoltre la traslocazione di GLUT4 anche attraverso meccanismi parzialmente indipendenti dall'insulina.

Il muscolo allenato diventa metabolicamente più versatile.

Attività fisica: allenare il cambio di carburante

L'esercizio migliora la flessibilità metabolica

1 Durante l'esercizio



2 Adattamenti dell'allenamento



3 Risultato



Sedentarietà: il metabolismo perde allenamento

La sedentarietà produce l'effetto opposto.

Quando il muscolo viene utilizzato poco, diminuisce la richiesta energetica e si riduce lo stimolo necessario a mantenere un'elevata capacità ossidativa.

La captazione del glucosio dopo i pasti può diventare meno efficiente mentre aumenta la probabilità che l'eccesso energetico venga indirizzato verso il deposito adiposo.

La sedentarietà non è soltanto una riduzione del consumo calorico. Essa riduce anche la necessità fisiologica dell'organismo di mantenere efficiente il passaggio tra differenti carburanti.

Massa muscolare: una grande riserva metabolica

La quantità di massa muscolare modifica profondamente la gestione del glucosio.

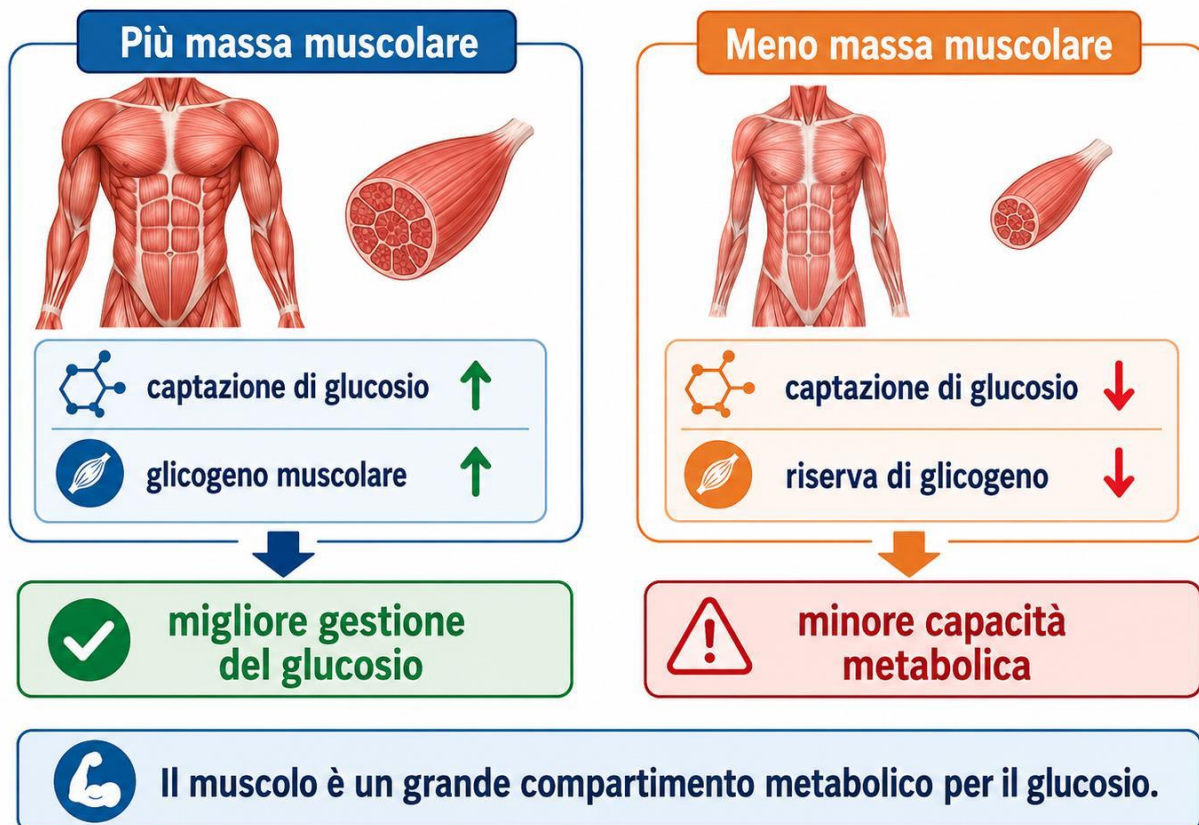
Un soggetto con maggiore massa muscolare dispone di una maggiore capacità potenziale di captare glucosio e immagazzinarlo sotto forma di glicogeno.

La perdita di massa muscolare riduce invece questo grande compartimento metabolico.

Questo fenomeno assume particolare rilievo con l'invecchiamento, quando la sarcopenia può associarsi a una riduzione della sensibilità insulinica e a un peggioramento della regolazione glicemica.

La prevenzione metabolica non deve concentrarsi soltanto sulla riduzione della massa grassa. La conservazione della massa muscolare è un obiettivo altrettanto importante.

Massa muscolare: una grande riserva metabolica



Tessuto adiposo: riserva ma anche regolatore metabolico

Il tessuto adiposo sano possiede la capacità di accumulare energia dopo il pasto e di liberarla durante il digiuno. Questa alternanza rappresenta essa stessa una forma di flessibilità metabolica.

Quando il tessuto adiposo diventa ipertrofico e disfunzionale, aumenta la liberazione di acidi grassi anche in momenti nei quali l'organismo non ne necessita.

Il flusso eccessivo di acidi grassi verso fegato e muscolo può favorire accumulo ectopico e riduzione della sensibilità insulinica.

Il problema non sta nella presenza della riserva adiposa in sé. Il problema nasce quando il tessuto adiposo perde la capacità di immagazzinare e liberare energia in modo coordinato.

Il grasso viscerale riduce la flessibilità

Il tessuto adiposo viscerale possiede caratteristiche metaboliche differenti rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo.

Un eccesso di grasso viscerale aumenta il flusso di acidi grassi verso il fegato attraverso la circolazione portale e si associa frequentemente a maggiore produzione di mediatori pro-infiammatori.

Questo ambiente favorisce insulino-resistenza epatica, aumento della produzione epatica di glucosio e alterazioni del metabolismo lipidico.

L'aumento del grasso viscerale è uno dei principali segnali di perdita della capacità dell'organismo di gestire correttamente l'energia in eccesso.

Tessuto adiposo e flessibilità metabolica

Riserva energetica e regolatore metabolico



Il grasso viscerale riduce la flessibilità



Fegato grasso e flessibilità metabolica

Il fegato svolge un ruolo centrale nella transizione tra stato alimentato e digiuno.

Dopo il pasto il fegato immagazzina glicogeno e può convertire parte dell'eccesso energetico in lipidi.

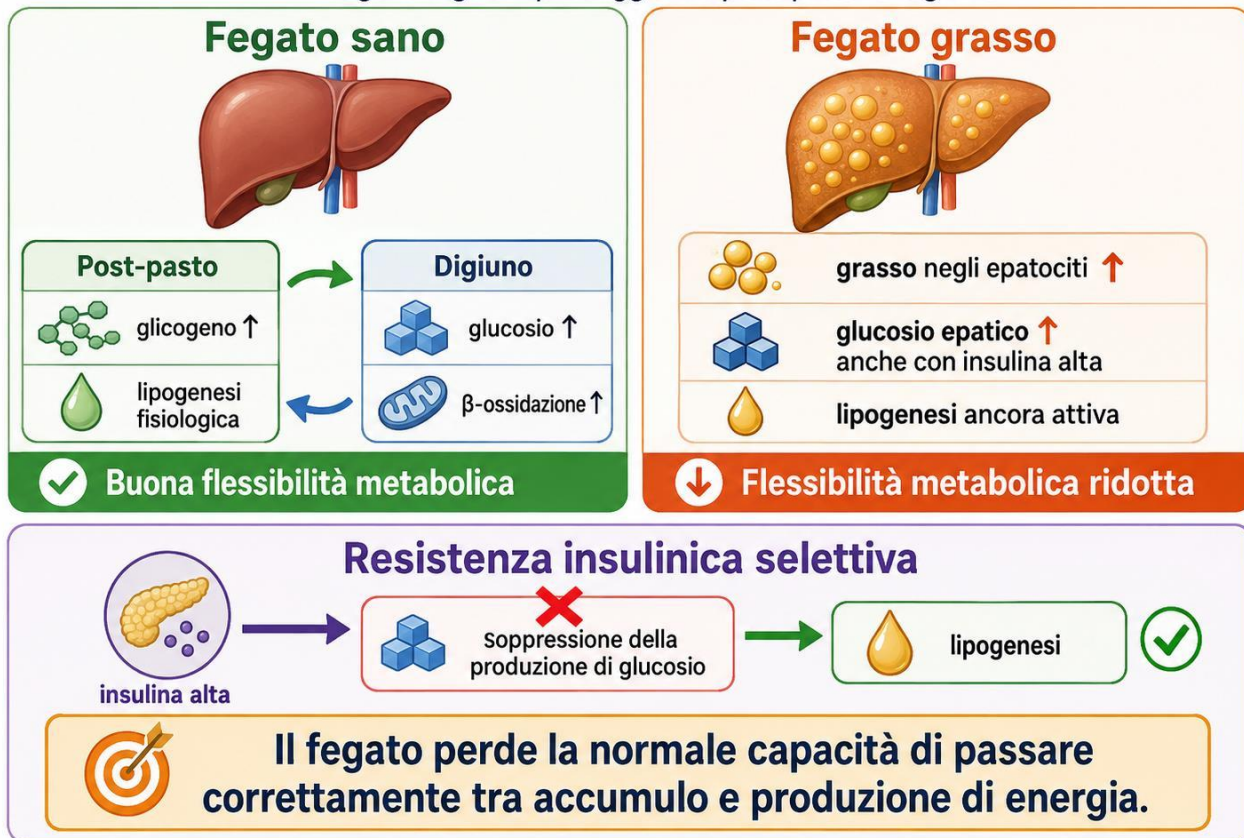
Durante il digiuno il fegato produce glucosio e aumenta l'ossidazione degli acidi grassi.

Quando il grasso si accumula eccessivamente negli epatociti, questa capacità di regolazione può deteriorarsi. Il fegato può continuare a produrre glucosio anche quando l'insulina è elevata e contemporaneamente può mantenere attive alcune vie lipogenetiche.

Questa condizione è un esempio di resistenza insulinica selettiva e contribuisce alla perdita della normale flessibilità metabolica.

Fegato grasso e flessibilità metabolica

Il fegato regola il passaggio tra post-pasto e digiuno



Sonno, ritmi circadiani e capacità di cambiare substrato

La flessibilità metabolica dipende anche dalla sincronizzazione circadiana.

Il metabolismo non risponde allo stesso modo ai nutrienti in tutte le ore della giornata.

La sensibilità insulinica tende generalmente a essere migliore nella prima parte della giornata mentre pasti tardivi possono produrre risposte glicemiche più elevate.

La privazione di sonno e la frammentazione del riposo possono inoltre ridurre la sensibilità insulinica e modificare la regolazione ormonale dell'appetito e del metabolismo.

Il recupero metabolico richiede quindi anche un'adequata alternanza tra attività, alimentazione, digiuno e sonno.

Sonno, ritmi circadiani e capacità di cambiare substrato



La flessibilità metabolica dipende anche dalla sincronizzazione circadiana.



Il metabolismo non risponde allo stesso modo ai nutrienti in tutte le ore della giornata.



La sensibilità insulinica tende generalmente a essere migliore nella prima parte della giornata.



Pasti tardivi possono produrre risposte glicemiche più elevate.



La privazione di sonno e la frammentazione del riposo possono ridurre la sensibilità insulinica e modificare la regolazione ormonale dell'appetito e del metabolismo.

Il recupero metabolico richiede



ATTIVITÀ



ALIMENTAZIONE



DIGIUNO



SONNO

e una corretta alternanza tra questi fattori.

Dal valore alla fisiologia

Due soggetti possono presentare la stessa glicemia ma possedere una fisiologia profondamente differente.

Il primo soggetto può mantenere quella glicemia con una modesta secrezione insulinica, un muscolo efficiente, un fegato sensibile all'insulina e una buona capacità di utilizzare acidi grassi durante il digiuno.

Il secondo soggetto può mantenere la stessa glicemia attraverso una forte iperinsulinemia compensatoria, una ridotta ossidazione lipidica e una crescente difficoltà a cambiare carburante.

Il numero è identico. La fisiologia non lo è.

Per questo la valutazione metabolica non dovrebbe chiedersi soltanto:

«Quanto è alta la glicemia?»

La domanda più utile è:

«Quanto lavoro metabolico deve compiere l'organismo per mantenere quella glicemia e quanto facilmente riesce a passare da un carburante all'altro?».

La flessibilità come principio generale della fisiologia

La flessibilità metabolica è soltanto una delle espressioni di un principio fisiologico molto più generale: un organismo sano deve saper modificare il proprio assetto quando cambiano le richieste interne ed esterne.

Questo principio riguarda il metabolismo, l'apparato miofasciale-scheletrico, il sistema nervoso, il sistema endocrino, il sistema immunitario e, più in generale, l'intera fisiologia.

Il metabolismo deve saper passare dall'utilizzo prevalente del glucosio a quello degli acidi grassi e dei corpi chetonici in funzione della disponibilità dei substrati e della richiesta energetica.

L'apparato miofasciale-scheletrico deve saper modificare tensioni, lunghezze, appoggi, rotazioni e strategie motorie in funzione del gesto, del carico e dell'ambiente.

Il sistema nervoso deve saper modulare continuamente tono autonomico, attenzione, risposta motoria, percezione, apprendimento e comportamento in relazione al contesto.

Il sistema endocrino deve saper modificare quantità, ritmo e rapporto tra i diversi segnali ormonali. Insulina, glucagone, cortisolo, catecolamine, ormoni tiroidei e ormoni sessuali non devono mantenersi costanti ma devono variare in modo appropriato rispetto al pasto, al digiuno, all'attività fisica, allo stress, al sonno e alle differenti fasi della vita.

Anche il sistema immunitario deve possedere flessibilità. Una risposta immunitaria efficace deve attivarsi rapidamente quando compare una minaccia, modulare intensità e durata della risposta e successivamente ritornare verso uno stato di controllo. Un sistema che non riesce ad attivarsi adeguatamente diventa inefficiente; un sistema che non riesce a spegnersi può invece mantenere infiammazione cronica e danno tissutale.

La stessa logica vale quindi in ogni ambito:

- metabolismo → alternanza tra utilizzo e deposito dei substrati
- apparato miofasciale-scheletrico → alternanza tra stabilità, mobilità e adattamento al carico
- sistema nervoso → alternanza tra attivazione, inibizione, apprendimento e recupero
- sistema endocrino → variazione dinamica dei segnali ormonali
- sistema immunitario → attivazione, risposta, risoluzione e ritorno all'equilibrio

La salute non coincide quindi con l'immobilità fisiologica. La salute coincide con la capacità di cambiare stato senza perdere organizzazione.

Esiste inoltre un secondo principio fondamentale: la funzione plasma il sistema che la esercita.

L'utilizzo ripetuto di determinate vie energetiche modifica enzimi, trasportatori, mitocondri e capacità metabolica.

Il movimento modifica muscoli, fasce, tendini, osso, articolazioni e organizzazione neuromotoria.

L'attività nervosa ripetuta modifica reti neurali, automatismi e strategie attraverso la plasticità.

Gli stimoli endocrini ripetuti modificano sensibilità recettoriale, feedback e risposta dei tessuti.

Anche l'attività immunitaria modifica gradualmente il sistema attraverso memoria immunologica, tolleranza e rimodulazione delle popolazioni cellulari.

La funzione non è soltanto il risultato della struttura: la funzione contribuisce continuamente a costruire la struttura e la fisiologia futura.

Un organismo sano deve perciò possedere due caratteristiche complementari:

1. stabilità sufficiente per mantenere l'omeostasi
2. flessibilità sufficiente per modificare l'assetto quando il contesto cambia.

Quando questa capacità diminuisce, il sistema tende a diventare rigido. La rigidità può manifestarsi come inflessibilità metabolica, rigidità miofasciale, perdita di adattabilità autonoma, alterazione dei feedback endocrini, infiammazione persistente oppure rigidità cognitiva e comportamentale.

La flessibilità è un principio trasversale dell'intera fisiologia: la salute emerge dalla capacità dell'organismo di adattarsi continuamente, utilizzare la risposta appropriata e abbandonarla quando non serve più.

La flessibilità come principio generale della fisiologia

La salute coincide con la capacità di cambiare stato senza perdere organizzazione



Salute = omeostasi + flessibilità



Take-home message

La flessibilità metabolica è la capacità dell'organismo di utilizzare il carburante più adatto alla situazione.

Dopo il pasto aumenta fisiologicamente l'utilizzo del glucosio.

Durante il digiuno aumenta l'utilizzo degli acidi grassi e, quando il digiuno si prolunga, aumenta anche il contributo dei corpi chetonici.

L'insulino-resistenza, la sedentarietà, il grasso viscerale, la steatosi epatica, la perdita di massa muscolare e la disfunzione mitocondriale possono ridurre questa capacità.

La salute metabolica non coincide quindi con l'utilizzo di un singolo carburante. La salute metabolica consiste nella capacità di cambiare carburante quando il contesto lo richiede.

Questo principio non riguarda soltanto il metabolismo. Anche l'apparato miofasciale-scheletrico, il sistema nervoso, il sistema endocrino e il sistema immunitario devono saper modificare il proprio assetto in funzione delle richieste interne ed esterne.

La salute fisiologica dipende quindi dalla capacità dell'organismo di mantenere stabilità senza perdere adattabilità.

Box – Fermati un attimo

Un organismo sano non deve mantenere sempre lo stesso assetto.

Un organismo sano deve saper cambiare quando il contesto cambia e deve saper tornare all'equilibrio quando lo stimolo termina.

Questo principio vale per il metabolismo, per il movimento, per il sistema nervoso, per gli ormoni e per la risposta immunitaria.

Messaggi chiave

- La flessibilità metabolica permette all'organismo di cambiare carburante in funzione dello stato nutrizionale e della richiesta energetica.
- Dopo il pasto aumenta soprattutto l'utilizzo del glucosio.
- Durante il digiuno aumenta soprattutto l'utilizzo degli acidi grassi.
- I corpi chetonici assumono un ruolo crescente quando il digiuno si prolunga.
- Il muscolo scheletrico è uno dei principali organi della flessibilità metabolica.
- I mitocondri permettono l'ossidazione efficiente dei differenti substrati.
- L'attività fisica migliora la capacità di passare da glucosio a grassi e viceversa.
- La sedentarietà riduce questa capacità.
- La massa muscolare è una grande riserva per la gestione del glucosio.
- Il grasso viscerale e la steatosi epatica favoriscono l'inflessibilità metabolica.
- La stessa glicemia può essere mantenuta con quantità molto differenti di insulina.
- La salute metabolica dipende non soltanto dalla glicemia ma anche dal costo fisiologico necessario per mantenerla.
- La flessibilità è un principio generale dell'intera fisiologia.
- L'apparato miofasciale-scheletrico deve adattare continuamente tensioni, movimenti e strategie motorie.
- Il sistema nervoso deve modulare attivazione, inibizione, apprendimento e risposta al contesto.
- Il sistema endocrino deve modificare continuamente intensità e ritmo dei segnali ormonali.
- Il sistema immunitario deve sapersi attivare, modulare e successivamente spegnere.
- La funzione modifica progressivamente metabolismo, struttura, reti nervose, risposta endocrina e risposta immunitaria.
- La salute emerge dall'equilibrio tra stabilità e capacità di adattamento.

FISIOPATOLOGIA GLICEMICA

Iperinsulinemia: il compenso che può precedere l'iperglicemia

L'iperinsulinemia indica una presenza di insulina nel sangue superiore a quella necessaria per mantenere un determinato equilibrio metabolico. Questa condizione può comparire quando i tessuti iniziano a rispondere meno efficacemente all'insulina. Il pancreas aumenta allora la secrezione dell'ormone per mantenere la glicemia entro valori ancora apparentemente normali.

L'iperinsulinemia rappresenta quindi spesso una risposta compensatoria.

Il problema non sta nella presenza dell'insulina in sé. L'insulina svolge funzioni indispensabili e il suo aumento dopo il pasto è un fenomeno fisiologico. Il problema nasce quando il sistema deve mantenere concentrazioni

elevate di insulina per periodi prolungati oppure deve produrne quantità crescenti per ottenere lo stesso effetto biologico.

Prima aumenta l'insulina, poi può aumentare la glicemia

Durante le prime fasi dell'insulino-resistenza il pancreas può ancora compensare efficacemente.

Il muscolo risponde meno all'insulina; il fegato riduce meno efficacemente la produzione di glucosio; il tessuto adiposo può sopprimere meno efficacemente la lipolisi. Le cellule beta pancreatiche aumentano quindi la secrezione insulinica.

La glicemia può rimanere normale.

Questo passaggio possiede una grande importanza clinica perché il valore glicemico può apparire rassicurante mentre il sistema metabolico sta già sostenendo un carico crescente.

L'iperinsulinemia può rappresentare una fase precoce della progressione metabolica.

Il concetto di compensazione

La compensazione è una strategia fisiologica fondamentale.

Quando un sistema perde efficienza, l'organismo può aumentare lo stimolo necessario per mantenere il risultato.

Nel caso dell'insulina, una minore sensibilità dei tessuti può essere compensata da una maggiore secrezione pancreatica.

Il risultato finale può rimanere inizialmente normale ma il costo necessario per ottenerlo aumenta.

Questo principio può essere riassunto con una relazione semplice:

meno sensibilità insulinica → maggiore richiesta di insulina → mantenimento iniziale della glicemia.

Finché il pancreas riesce a sostenere questa richiesta, l'iperglicemia può non comparire.

Una glicemia normale non significa quindi metabolismo normale

Due persone possono avere la stessa glicemia a digiuno ma una delle due può presentare una concentrazione insulinica molto più elevata.

Il dato glicemico descrive il risultato finale; il dato insulinico può fornire informazioni sullo sforzo necessario per mantenerlo.

Questa distinzione permette di comprendere perché la sola glicemia a digiuno possa essere insufficiente per descrivere una fase iniziale di disfunzione metabolica.

L'iperinsulinemia è sempre patologica?

La risposta è no.

L'insulina aumenta fisiologicamente dopo un pasto. Anche alcuni aminoacidi possono stimolare la secrezione insulinica e la risposta può variare in funzione della composizione del pasto.

Un aumento transitorio dell'insulina è una parte normale della fisiologia.

La valutazione cambia quando l'insulina rimane elevata più a lungo del necessario, aumenta eccessivamente rispetto al carico metabolico oppure presenta valori elevati anche in condizioni di digiuno.

La durata, il contesto e la risposta dei tessuti diventano più importanti del semplice concetto di "insulina alta".

Il pancreas può compensare per anni

Le cellule beta pancreatiche possiedono una notevole capacità di adattamento.

Quando la sensibilità insulinica diminuisce, esse possono aumentare la secrezione dell'ormone attraverso modificazioni funzionali e strutturali. Questo adattamento può mantenere la glicemia entro limiti accettabili per molto tempo.

La capacità di compensazione varia però da individuo a individuo.

Genetica, età, composizione corporea, quantità di grasso ectopico, infiammazione, funzione mitocondriale e numerosi altri fattori possono influenzare la capacità delle cellule beta di sostenere una richiesta prolungata.

Quando la compensazione diventa insufficiente

L'insulino-resistenza può continuare a progredire anche mentre il pancreas aumenta la secrezione di insulina.

A un certo punto la quantità di insulina prodotta può non essere più sufficiente per mantenere una glicemia completamente normale.

La glicemia post-prandiale può iniziare ad aumentare.

Successivamente può aumentare anche la glicemia a digiuno.

Questa progressione non avviene necessariamente nello stesso modo in tutti i soggetti ma il principio generale rimane valido: il diabete di tipo 2 compare quando la secrezione insulinica non riesce più a compensare adeguatamente la resistenza dei tessuti.

Iperinsulinemia e tessuto adiposo

L'insulina è un potente regolatore del metabolismo adiposo.

Quando l'insulina è elevata, la lipolisi viene inibita e il tessuto adiposo tende maggiormente a conservare i trigliceridi.

Questo effetto è fisiologico dopo il pasto.

Quando l'iperinsulinemia diventa frequente o persistente, la mobilizzazione delle riserve lipidiche può rimanere ridotta per una parte maggiore della giornata.

La situazione diventa ancora più complessa quando il tessuto adiposo sviluppa insulino-resistenza. In quel caso l'insulina può essere elevata ma la soppressione della lipolisi può risultare incompleta.

Il sangue può contenere contemporaneamente insulina elevata e una quantità aumentata di acidi grassi liberi.

Questa combinazione può favorire il sovraccarico metabolico di fegato e muscolo.

Iperinsulinemia e fegato

Il fegato risponde all'insulina attraverso numerosi meccanismi.

L'insulina dovrebbe ridurre la produzione epatica di glucosio e favorire la sintesi di glicogeno.

Nell'insulino-resistenza epatica questo controllo può diventare meno efficace.

Il fegato può continuare a produrre glucosio nonostante la presenza di concentrazioni elevate di insulina.

Allo stesso tempo alcuni effetti lipogenici dell'insulina possono risultare relativamente conservati.

Questa apparente contraddizione aiuta a comprendere perché insulino-resistenza, iperinsulinemia, steatosi epatica e aumento dei trigliceridi possano coesistere.

Resistenza selettiva all'insulina

L'insulino-resistenza non implica necessariamente che ogni azione dell'insulina venga ridotta nella stessa misura. Alcune vie intracellulari possono diventare meno sensibili mentre altre possono rimanere relativamente attive.

Il fegato è un esempio importante. La capacità dell'insulina di sopprimere la produzione di glucosio può ridursi mentre la stimolazione di alcune vie coinvolte nella sintesi lipidica può rimanere attiva.

Questa condizione viene spesso descritta come resistenza insulinica selettiva. Il risultato può apparire paradossale: il fegato continua a produrre troppo glucosio e contemporaneamente aumenta la produzione di lipidi.

Iperinsulinemia e fame

La relazione tra insulina e comportamento alimentare è complessa e non può essere ridotta all'affermazione secondo cui "l'insulina fa venire fame".

La fame dipende da segnali centrali e periferici che coinvolgono leptina, grelina, GLP-1, nutrienti, sistema nervoso e numerosi altri mediatori.

In alcune condizioni di iperinsulinemia associata a oscillazioni rapide della glicemia, il soggetto può però percepire maggiore fame oppure desiderio di carboidrati.

La risposta dipende dal contesto metabolico complessivo.

Iperinsulinemia e ipoglicemia reattiva

Dopo un pasto ricco di carboidrati alcuni soggetti possono presentare una risposta insulinica particolarmente elevata.

La glicemia può aumentare rapidamente e successivamente diminuire in modo marcato.

In alcuni casi essa può raggiungere valori bassi oppure può scendere rapidamente pur rimanendo formalmente entro il range di normalità.

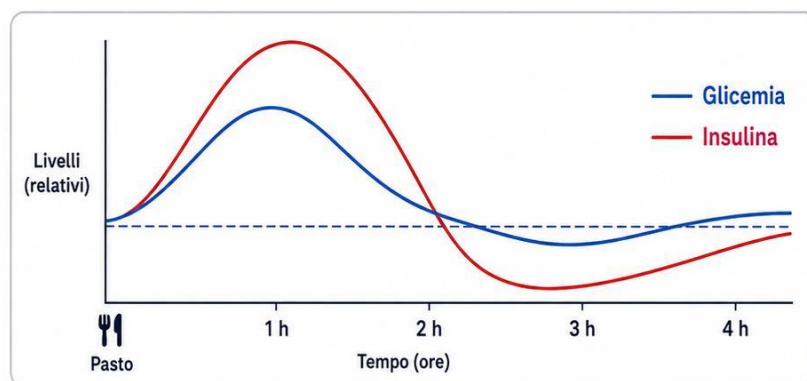
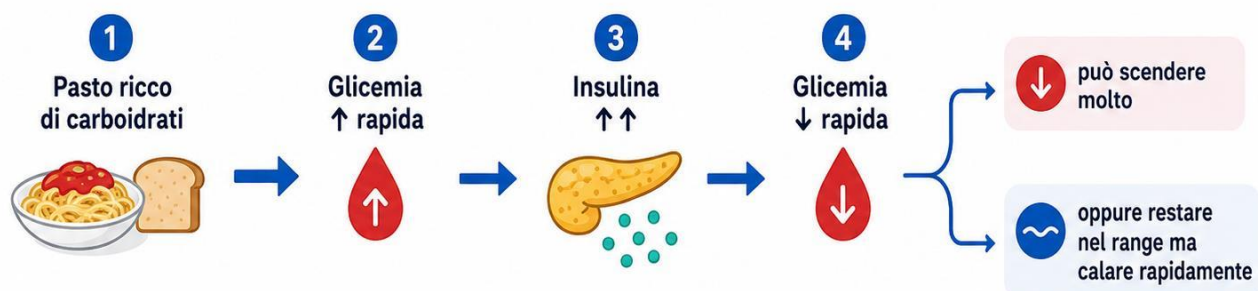
Il soggetto può percepire debolezza, fame, tremori, sonnolenza o difficoltà di concentrazione.

Questa situazione può essere descritta come ipoglicemia reattiva quando vengono soddisfatti i criteri appropriati.

Una risposta insulinica eccessiva è uno dei possibili meccanismi coinvolti.

Iperinsulinemia e ipoglicemia reattiva

Risposta insulinica eccessiva dopo un pasto ricco di carboidrati



Sintomi
Fame
Debolezza
Tremori
Sonnolenza
Difficoltà di concentrazione



Uno dei possibili meccanismi: risposta insulinica eccessiva

Iperinsulinemia e sistema cardiovascolare

L'insulina possiede effetti vascolari fisiologici e partecipa alla regolazione endoteliale. In condizioni di insulino-resistenza tuttavia la risposta vascolare può modificarsi.

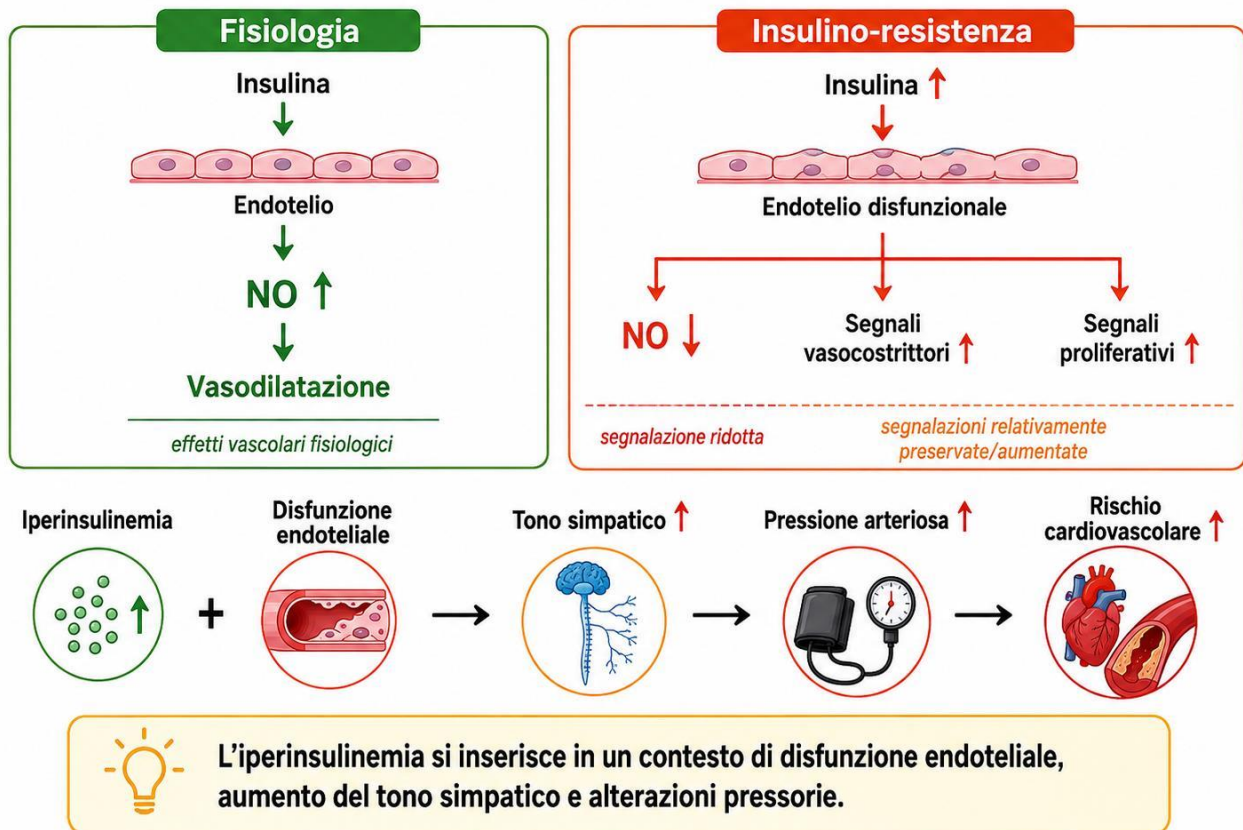
Le vie che favoriscono la produzione di ossido nitrico possono diventare meno efficienti mentre altri segnali proliferativi e vasocostrittori possono rimanere relativamente conservati.

L'iperinsulinemia può inserirsi in un contesto caratterizzato da disfunzione endoteliale, aumento del tono simpatico e alterazioni pressorie.

Questi fenomeni contribuiscono al legame tra insulino-resistenza e rischio cardiovascolare.

Iperinsulinemia e sistema cardiovascolare

Insulino-resistenza, endotelio e rischio cardiovascolare



Iperinsulinemia e rene

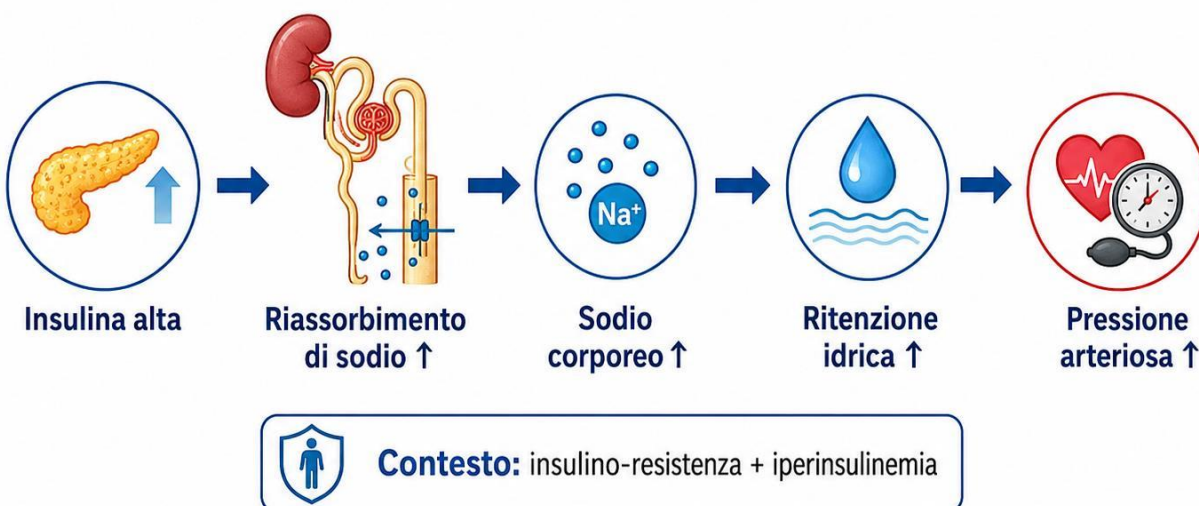
L'insulina influenza anche il metabolismo renale del sodio. Concentrazioni elevate di insulina possono favorire il riassorbimento di sodio in determinati segmenti tubulari.

In un contesto di insulino-resistenza e iperinsulinemia questo effetto può contribuire alla ritenzione di sodio e alla regolazione pressoria alterata.

Il rapporto tra metabolismo glucidico e pressione arteriosa non è una semplice associazione statistica; numerosi meccanismi fisiologici collegano direttamente i due sistemi.

Iperinsulinemia e rene

Sodio, ritenzione e pressione arteriosa



Metabolismo glucidico e pressione arteriosa sono direttamente collegati.

Iperinsulinemia e sistema nervoso simpatico

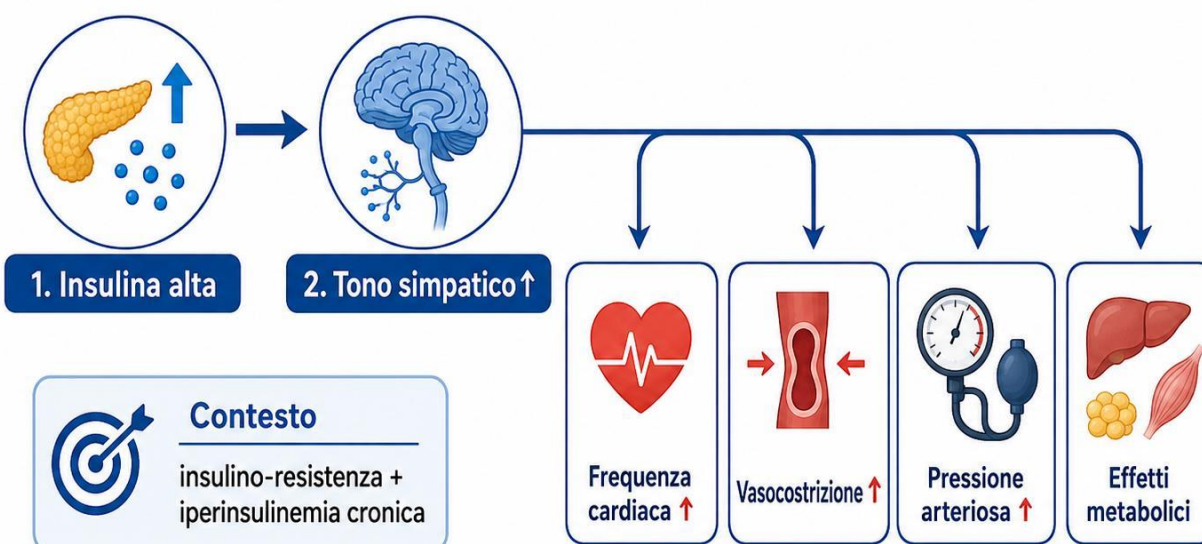
L'insulina può influenzare l'attività del sistema nervoso autonomo.

L'iperinsulinemia cronica è stata associata a una maggiore attivazione simpatica in alcuni contesti metabolici. L'aumento del tono simpatico può influenzare frequenza cardiaca, vasocostrizione, pressione arteriosa e metabolismo.

Anche questo meccanismo contribuisce alla natura sistemica dell'insulino-resistenza.

Iperinsulinemia e sistema nervoso simpatico

Attivazione autonoma e effetti sistemici



Anche questo meccanismo contribuisce alla natura sistemica dell'insulino-resistenza.

L'iperinsulinemia può alimentare l'insulino-resistenza?

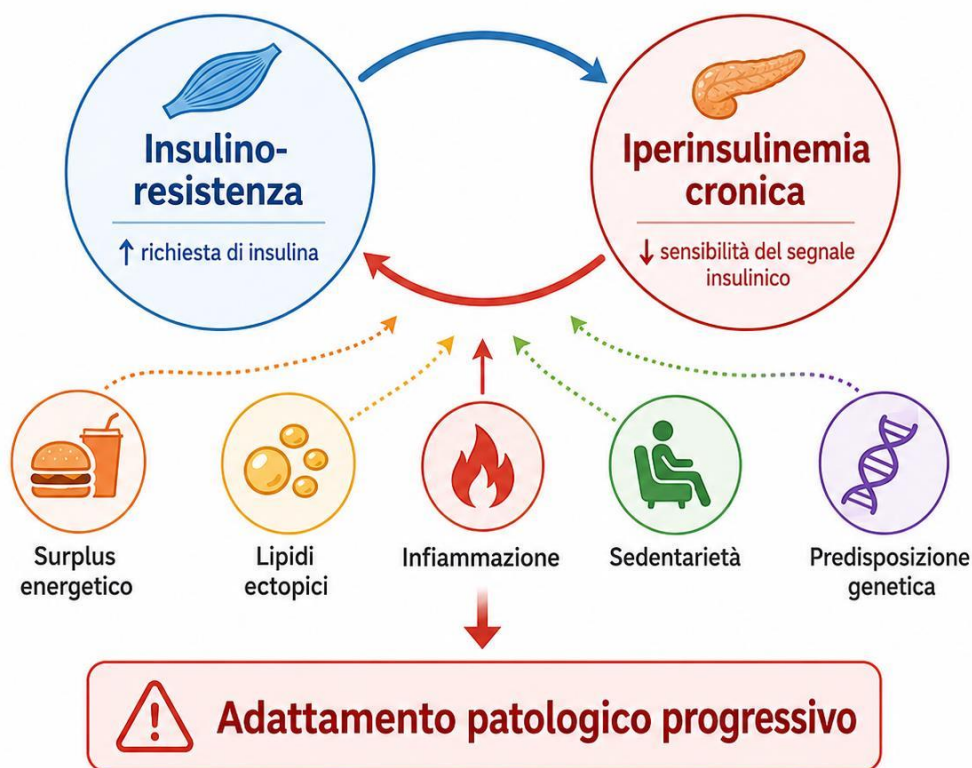
La relazione può diventare bidirezionale. L'insulino-resistenza aumenta la necessità di insulina; l'esposizione cronica a concentrazioni elevate di insulina può a sua volta favorire adattamenti cellulari che riducono la sensibilità del segnale insulinico.

Il fenomeno non deve essere interpretato come una semplice relazione causa-effetto unica.

Surplus energetico, accumulo di lipidi ectopici, infiammazione, sedentarietà, predisposizione genetica e iperinsulinemia possono interagire e rafforzarsi reciprocamente. Il sistema può entrare in un circolo di progressivo adattamento patologico.

Iperinsulinemia e insulino-resistenza

Un circolo bidirezionale



L'iperinsulinemia non deve essere demonizzata

La fisiologia richiede cautela nell'interpretazione. L'insulina non è il nemico e l'aumento post-prandiale dell'ormone non è una malattia. Il problema sta nella perdita del corretto rapporto tra quantità di insulina, sensibilità dei tessuti e disponibilità energetica.

La domanda utile non è quindi soltanto:

“L'insulina è alta?”

La domanda fisiologica diventa:

“Quanta insulina serve a questo organismo per mantenere il controllo metabolico?”

Dal valore alla fisiologia

L'insulina a digiuno può aiutare a comprendere il grado di compensazione metabolica ma il suo significato dipende dal contesto.

Una glicemia normale con insulina basale elevata può suggerire una maggiore richiesta insulinica.

L'indice HOMA-IR combina glicemia e insulina a digiuno e può essere utilizzato come stima indiretta dell'insulino-resistenza.

La curva insulinemica associata alla curva glicemica può fornire informazioni ulteriori perché può mostrare una risposta insulinica eccessiva oppure prolungata anche quando la curva glicemica appare relativamente conservata.

Il peptide C può essere utile per valutare la secrezione insulinica endogena perché viene liberato insieme all'insulina in quantità equimolari.

Nessun singolo parametro descrive però l'intero sistema. La valutazione deve considerare anche composizione corporea, distribuzione del tessuto adiposo, trigliceridi, HDL, funzione epatica e risposta metabolica ai pasti.

Take-home message

L'iperinsulinemia rappresenta spesso una risposta compensatoria alla riduzione della sensibilità insulinica.

Il pancreas può produrre più insulina per mantenere la glicemia entro valori ancora normali.

La glicemia può apparire adeguata mentre il metabolismo sta già richiedendo uno sforzo crescente.

L'iperinsulinemia non è semplicemente un eccesso di ormone; essa può essere il segnale che l'organismo necessita di una quantità sempre maggiore di insulina per ottenere lo stesso risultato.

Box – Fermati un attimo

Una glicemia normale può essere mantenuta attraverso una regolazione efficiente oppure attraverso una compensazione sempre più intensa.

Se il pancreas deve produrre quantità crescenti di insulina per mantenere lo stesso valore glicemico, il risultato appare normale ma il sistema non sta più lavorando allo stesso modo.

Il valore finale non racconta quindi necessariamente il costo fisiologico necessario per ottenerlo.

Messaggi chiave

- L'iperinsulinemia può rappresentare una risposta compensatoria all'insulino-resistenza.
- La glicemia può rimanere normale per anni grazie a una maggiore secrezione insulinica.
- Un aumento post-prandiale dell'insulina è un fenomeno fisiologico.
- Il problema nasce quando l'insulina rimane elevata più del necessario oppure deve aumentare gradualmente per ottenere lo stesso effetto.
- Il pancreas può compensare l'insulino-resistenza per periodi molto lunghi.
- Il diabete di tipo 2 compare quando la compensazione insulinica diventa insufficiente rispetto alla resistenza dei tessuti.
- L'iperinsulinemia influenza il metabolismo del tessuto adiposo, del fegato e del muscolo.
- Insulina elevata e acidi grassi liberi elevati possono coesistere nell'insulino-resistenza adiposa.
- Il fegato può diventare resistente ad alcune azioni dell'insulina e mantenere altre vie relativamente sensibili.
- L'insulino-resistenza selettiva può contribuire alla contemporanea produzione di glucosio e lipidi.
- L'iperinsulinemia si inserisce anche nella regolazione cardiovascolare, renale e autonoma.
- La relazione tra iperinsulinemia e insulino-resistenza può diventare bidirezionale.
- L'insulina non deve essere demonizzata; deve essere interpretato il rapporto tra secrezione insulinica e risposta dei tessuti.
- Insulina basale, HOMA-IR, curva insulinica e peptide C possono fornire informazioni complementari alla glicemia.

Insulino-resistenza: quando il segnale dell'insulina perde efficacia

L'insulino-resistenza indica una riduzione della risposta biologica dei tessuti all'insulina.

In questa condizione una determinata quantità di insulina produce un effetto inferiore rispetto a quello atteso. Il pancreas può inizialmente compensare aumentando la secrezione dell'ormone; la glicemia può rimanere normale per un certo periodo.

L'insulino-resistenza non rappresenta però un fenomeno unico e uniforme. Il muscolo, il fegato e il tessuto adiposo possono diventare resistenti all'insulina con modalità e conseguenze differenti.

Comprendere queste differenze permette di superare una visione troppo semplice del problema.

L'insulina deve trasmettere un segnale

L'insulina esercita i propri effetti legandosi al recettore insulinico presente sulla superficie cellulare.

Il legame attiva una cascata di segnali intracellulari che coinvolge numerose proteine. Tra le vie più importanti troviamo quella che passa attraverso IRS, PI3K e Akt.

Questa cascata contribuisce a regolare la traslocazione di GLUT4, la sintesi di glicogeno, la produzione epatica di glucosio, la lipolisi e molti altri processi metabolici.

Quando uno o più passaggi della cascata perdono efficienza, la risposta all'insulina diminuisce.

La cellula riceve ancora il segnale ma lo traduce in modo meno efficace.

Il problema non riguarda soltanto il recettore

L'insulino-resistenza non deriva necessariamente da una riduzione del numero dei recettori insulinici.

Il difetto può comparire a diversi livelli della cascata di segnalazione.

La fosforilazione anomala di alcune proteine intracellulari, l'accumulo di intermedi lipidici, lo stress ossidativo, l'infiammazione e l'alterazione della funzione mitocondriale possono interferire con il segnale insulinico.

L'insulino-resistenza è il risultato di numerose alterazioni che possono convergere sullo stesso effetto finale.

L'insulino-resistenza muscolare

Il muscolo scheletrico è uno dei principali tessuti responsabili della captazione del glucosio dopo il pasto.

Quando il muscolo diventa resistente all'insulina, la traslocazione di GLUT4 verso la membrana cellulare si riduce.

La captazione del glucosio diminuisce e una quota maggiore di glucosio rimane nel circolo.

Il pancreas può compensare aumentando la secrezione di insulina.

La risposta glicemica può rimanere inizialmente quasi normale ma richiede una quantità maggiore di ormone.

Il glicogeno muscolare e la sensibilità insulinica

Il muscolo utilizza parte del glucosio captato per ricostituire le riserve di glicogeno.

Quando il muscolo è sedentario e le riserve di glicogeno vengono utilizzate poco, la necessità di captare ulteriore glucosio può diminuire.

L'attività fisica produce invece il fenomeno opposto: la contrazione utilizza glicogeno, aumenta la richiesta energetica e favorisce la captazione del glucosio.

La sensibilità insulinica muscolare dipende quindi anche dal livello di utilizzo reale del tessuto.

Il muscolo è un organo metabolico che deve essere attivato per mantenere la propria efficienza.

I lipidi nel muscolo

L'accumulo di grasso all'interno del muscolo non è necessariamente patologico.

Gli atleti di endurance possono presentare quantità relativamente elevate di lipidi intramuscolari e contemporaneamente mantenere un'ottima sensibilità insulinica.

La differenza dipende in buona parte dalla capacità di utilizzare quei lipidi.

Quando gli acidi grassi entrano nel muscolo più rapidamente di quanto possano essere ossidati o correttamente immagazzinati, alcuni intermedi lipidici possono accumularsi.

Molecole come diacilgliceroli e ceramidi possono interferire con la segnalazione insulinica.

Il problema non sta semplicemente nella presenza di grasso nel muscolo; il problema riguarda il rapporto tra disponibilità, deposito e utilizzo dei lipidi.

L'insulino-resistenza epatica

Il fegato svolge una funzione centrale nella regolazione della glicemia.

Durante il digiuno il fegato produce glucosio attraverso glicogenolisi e gluconeogenesi. Dopo il pasto l'insulina dovrebbe ridurre questa produzione.

Quando il fegato diventa resistente all'insulina, la soppressione della produzione epatica di glucosio diventa meno efficace.

Il fegato può continuare a riversare glucosio nel sangue anche quando la glicemia è già sufficientemente elevata.

Questo fenomeno contribuisce in modo importante all'aumento della glicemia a digiuno.

Un paradosso apparente del fegato

Nel fegato insulino-resistente alcune azioni dell'insulina possono ridursi più di altre.

La capacità dell'insulina di sopprimere la gluconeogenesi può diminuire mentre alcune vie lipogeniche possono rimanere relativamente attive.

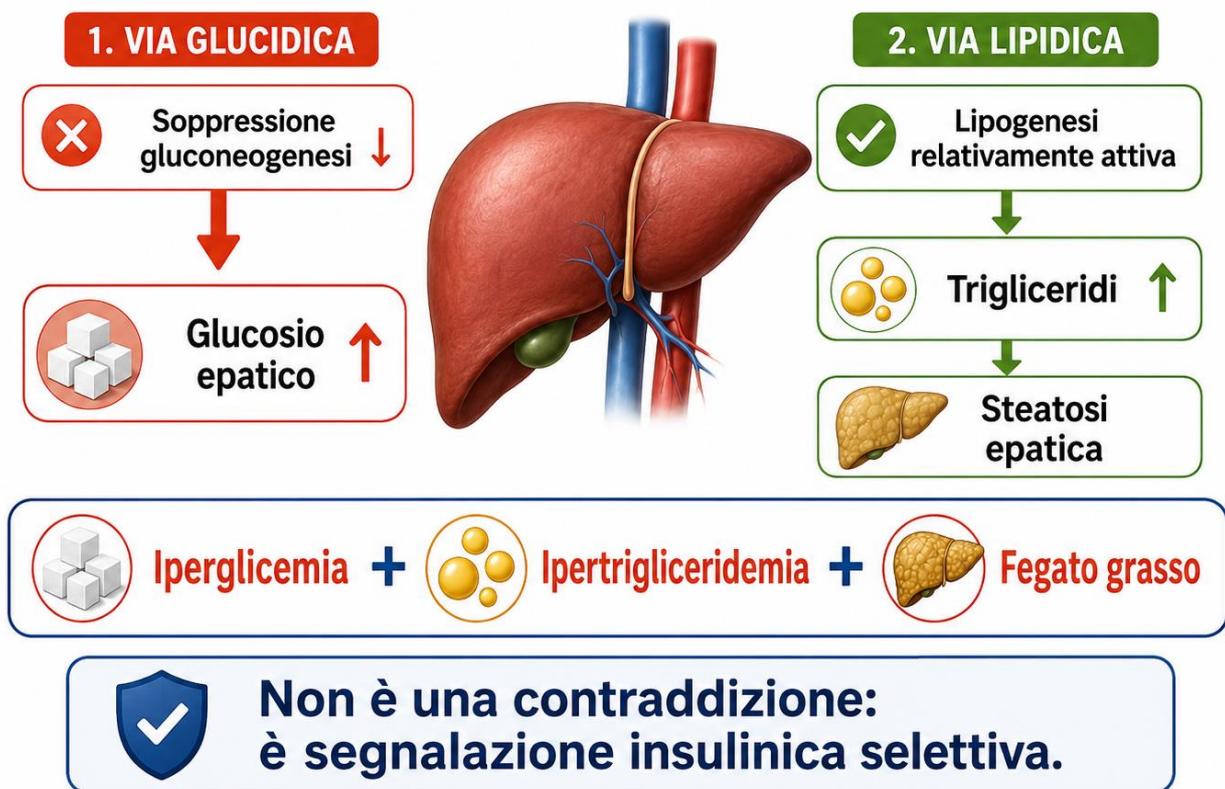
Il fegato può continuare a produrre troppo glucosio e contemporaneamente sintetizzare trigliceridi.

Questa condizione contribuisce all'associazione tra iperglicemia, ipertrigliceridemia e steatosi epatica.

La presenza contemporanea di questi fenomeni non è una contraddizione; è una conseguenza della complessità della segnalazione insulinica.

Un paradosso apparente del fegato

Resistenza insulinica selettiva



L'insulino-resistenza del tessuto adiposo

Il tessuto adiposo svolge una funzione fondamentale nella gestione dell'energia.

Dopo il pasto l'insulina riduce la lipolisi e limita la liberazione di acidi grassi nel sangue.

Quando il tessuto adiposo diventa resistente all'insulina, la soppressione della lipolisi diventa meno efficace.

Gli adipociti continuano quindi a liberare acidi grassi anche quando l'insulina è elevata.

Il flusso di acidi grassi verso il fegato e il muscolo aumenta e può contribuire ulteriormente all'insulino-resistenza di questi tessuti.

Quando il tessuto adiposo perde la propria funzione di deposito

Un tessuto adiposo metabolicamente sano deve poter immagazzinare energia in modo relativamente sicuro.

Quando gli adipociti diventano eccessivamente grandi, la funzione del tessuto adiposo può alterarsi.

L'espansione può associarsi a ridotta ossigenazione locale, maggiore stress cellulare e cambiamenti nella produzione di adipochine.

Il tessuto adiposo può trasformarsi da efficace deposito energetico a sorgente di segnali che favoriscono la disfunzione metabolica.

Adiponectina e leptina

Il tessuto adiposo produce numerosi mediatori.

L'adiponectina favorisce generalmente la sensibilità insulinica e l'ossidazione degli acidi grassi. I suoi livelli tendono spesso a diminuire quando aumenta il grasso viscerale e peggiora il profilo metabolico.

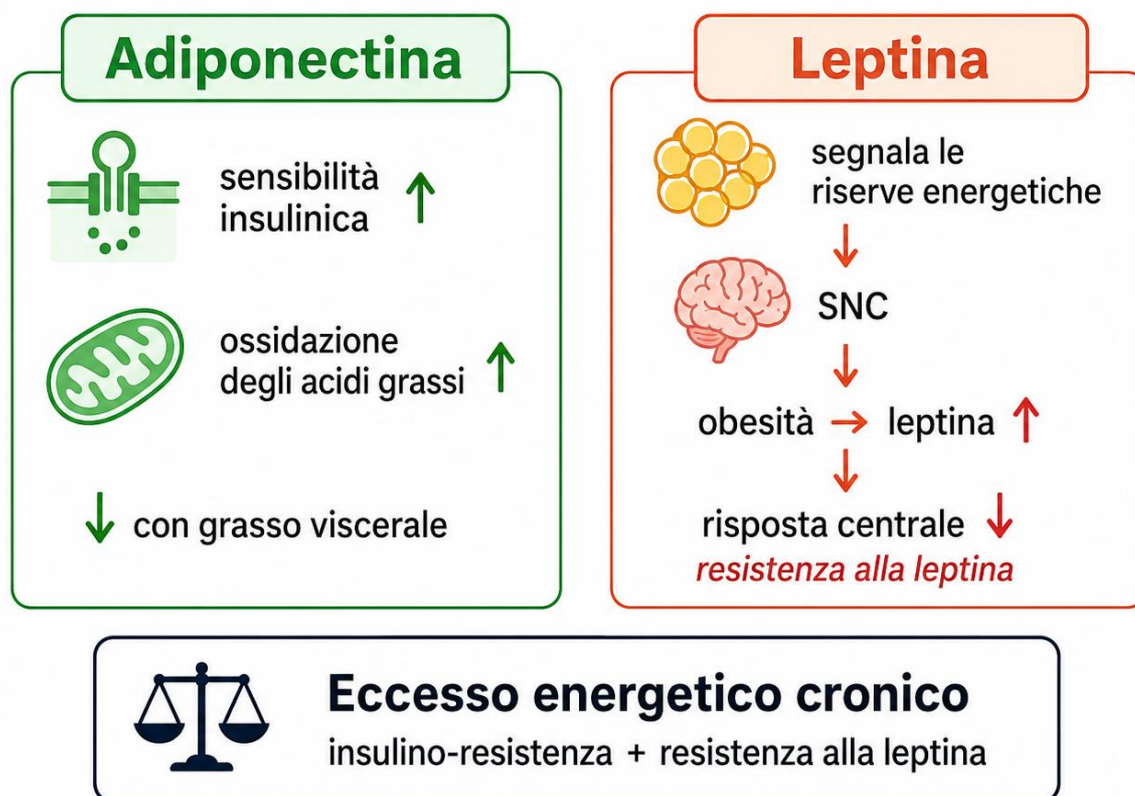
La leptina segnala invece la disponibilità delle riserve energetiche al sistema nervoso centrale.

Nell'obesità i livelli di leptina sono spesso elevati ma la risposta centrale può ridursi. Questa condizione viene descritta come resistenza alla leptina.

Insulino-resistenza e resistenza alla leptina possono coesistere all'interno dello stesso quadro di eccesso energetico cronico.

Adiponectina e leptina

Due segnali del tessuto adiposo



Il grasso viscerale

Rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo, quello viscerale presenta caratteristiche metaboliche differenti.

Il grasso viscerale presenta una maggiore attività lipolitica e libera acidi grassi che possono raggiungere direttamente il fegato attraverso il circolo portale.

Questa caratteristica può favorire l'accumulo di grasso epatico e l'insulino-resistenza del fegato.

Il grasso viscerale produce inoltre un profilo di mediatori che può favorire uno stato pro-infiammatorio.

La distribuzione del grasso corporeo è un elemento fondamentale della valutazione metabolica.

Infiammazione e insulino-resistenza

L'infiammazione cronica di basso grado può interferire con la segnalazione insulinica.

Nel tessuto adiposo disfunzionale aumentano alcuni mediatori pro-infiammatori e può aumentare la presenza di cellule immunitarie.

Questi segnali possono attivare vie intracellulari che modificano la funzione delle proteine coinvolte nella trasmissione del segnale insulinico.

L'infiammazione non è soltanto una conseguenza dell'alterazione metabolica; essa può contribuire alla sua progressione.

Stress ossidativo e segnale insulinico

La produzione di specie reattive dell'ossigeno è una parte normale del metabolismo cellulare.

Quando la produzione supera la capacità dei sistemi antiossidanti, compare uno stato di stress ossidativo.

Lo stress ossidativo può danneggiare proteine, lipidi e strutture cellulari e può interferire con la segnalazione insulinica.

L'eccesso cronico di nutrienti può aumentare il carico ossidativo e può contribuire alla progressione dell'insulino-resistenza.

Mitocondri e sovraccarico energetico

I mitocondri devono ossidare i substrati energetici che raggiungono la cellula.

Quando l'offerta di glucosio e acidi grassi supera cronicamente la capacità di utilizzo, il sistema metabolico può entrare in una condizione di sovraccarico.

Gli intermedi metabolici possono accumularsi e la produzione di specie reattive può aumentare.

La disfunzione mitocondriale può contribuire all'insulino-resistenza.

Il rapporto causa-effetto non è però unidirezionale. L'insulino-resistenza e l'inattività fisica possono a loro volta peggiorare la funzione mitocondriale.

Il ruolo del reticolo endoplasmatico

Il reticolo endoplasmatico partecipa alla sintesi e alla maturazione di numerose proteine.

Un eccesso di nutrienti e un aumento dello stress cellulare possono compromettere questa funzione e determinare stress del reticolo endoplasmatico.

Le vie attivate da questo stress possono interferire con la segnalazione insulinica e con la funzione cellulare.

Anche questo meccanismo dimostra che l'insulino-resistenza non nasce da un singolo difetto.

Insulino-resistenza fisiologica

Non tutta l'insulino-resistenza è una patologia.

Durante alcune condizioni fisiologiche l'organismo può ridurre temporaneamente la sensibilità insulinica.

La gravidanza è un esempio importante perché alcune modificazioni ormonali favoriscono una minore sensibilità insulinica materna e aumentano la disponibilità di nutrienti per il feto.

Anche durante un digiuno prolungato alcuni tessuti possono ridurre l'utilizzo del glucosio per preservarlo a favore di strutture che ne necessitano maggiormente.

Queste forme di insulino-resistenza sono adattative e reversibili.

L'insulino-resistenza patologica si distingue perché persiste in un contesto nel quale l'adattamento non produce più un vantaggio fisiologico.

Insulino-resistenza e genetica

La predisposizione genetica influenza il rischio di sviluppare diabete di tipo 2.

I geni possono modificare la capacità secretoria delle cellule beta, la distribuzione del grasso corporeo, la sensibilità insulinica e numerosi altri aspetti metabolici.

La genetica non agisce però isolatamente.

Alimentazione, attività fisica, composizione corporea, sonno, stress e ambiente interagiscono con la predisposizione individuale.

Il rischio metabolico deriva quindi dall'interazione tra biologia e ambiente.

L'età modifica la risposta metabolica

L'età può favorire una progressiva riduzione della sensibilità insulinica.

La perdita di massa muscolare, la riduzione dell'attività fisica, l'aumento del grasso viscerale e le modificazioni ormonali contribuiscono a questo fenomeno.

L'età anagrafica non determina però inevitabilmente l'insulino-resistenza.

Un soggetto anziano fisicamente attivo e con buona massa muscolare può presentare una sensibilità insulinica migliore rispetto a un soggetto più giovane sedentario e con elevato grasso viscerale.

La funzione rimane quindi più importante del semplice numero degli anni.

L'insulino-resistenza non riguarda soltanto le persone con obesità

L'obesità aumenta significativamente il rischio di insulino-resistenza ma le due condizioni non coincidono.

Alcune persone con obesità possono mantenere per un periodo una sensibilità insulinica relativamente conservata.

Al contrario, persone normopeso possono sviluppare insulino-resistenza, steatosi epatica e diabete di tipo 2.

La distribuzione del grasso, la quantità di grasso viscerale, la massa muscolare e la predisposizione individuale influenzano notevolmente il rischio.

La bilancia da sola non può descrivere il metabolismo.

Un circolo che può autoalimentarsi

L'insulino-resistenza aumenta la necessità di insulina.

L'iperinsulinemia riduce la lipolisi in alcuni contesti ma può coesistere con una soppressione incompleta della lipolisi nel tessuto adiposo resistente.

Gli acidi grassi aumentano nel circolo e raggiungono fegato e muscolo.

L'accumulo di intermedi lipidici può peggiorare ulteriormente la segnalazione insulinica.

Il pancreas aumenta ancora la secrezione di insulina.

Il sistema può entrare in un circolo di compensazione sempre meno efficiente.

Il ruolo dell'attività fisica

La contrazione muscolare è uno dei principali strumenti fisiologici per interrompere questo circolo.

L'esercizio aumenta la captazione del glucosio anche attraverso vie parzialmente indipendenti dall'insulina.

L'attività fisica riduce le riserve di glicogeno, aumenta la capacità ossidativa del muscolo e migliora la sensibilità insulinica.

L'allenamento di forza aumenta inoltre la massa muscolare e amplia il compartimento disponibile per il metabolismo del glucosio.

L'esercizio non è semplicemente un mezzo per consumare calorie; esso modifica direttamente la fisiologia del segnale insulinico.

Dal valore alla fisiologia

L'insulino-resistenza non può essere definita con precisione attraverso un solo esame di routine.

La glicemia e l'insulina a digiuno possono fornire indicazioni utili e permettono il calcolo di indici come HOMA-IR.

La curva glicemica e insulinica può mostrare una risposta compensatoria che non emerge a digiuno.

Trigliceridi elevati, HDL ridotto, aumento della circonferenza addominale, steatosi epatica e ipertensione possono rafforzare il sospetto di una condizione di insulino-resistenza.

Metodi sperimentali come il clamp euglicemico iperinsulinemico permettono una valutazione più diretta della sensibilità insulinica ma non vengono utilizzati nella normale pratica clinica.

La valutazione deve integrare dati biochimici, composizione corporea e contesto fisiologico.

Take-home message

L'insulino-resistenza è una riduzione della risposta biologica all'insulina.

Il muscolo capta meno efficacemente il glucosio; il fegato sopprime meno efficacemente la produzione di glucosio; il tessuto adiposo controlla meno efficacemente la lipolisi.

Questi fenomeni possono comparire contemporaneamente e possono rafforzarsi a vicenda.

L'insulino-resistenza non deriva da un singolo difetto. Eccesso energetico cronico, accumulo di grasso ectopico, sedentarietà, infiammazione, stress cellulare, predisposizione genetica e alterazioni mitocondriali possono contribuire alla sua comparsa.

Box – Fermati un attimo

Dire che una persona è "resistente all'insulina" non significa descrivere un interruttore che non funziona.

Il muscolo può rispondere meno all'insulina, il fegato può continuare a produrre glucosio e il tessuto adiposo può continuare a liberare acidi grassi.

L'insulino-resistenza è una disfunzione di rete.

Comprendere quale parte della rete si sta alterando aiuta a comprendere anche quale intervento fisiologico può essere più utile.

Messaggi chiave

- L'insulino-resistenza indica una ridotta risposta biologica all'insulina.
- Il difetto può interessare diversi livelli della segnalazione cellulare.
- L'insulino-resistenza muscolare riduce la captazione del glucosio dopo il pasto.
- L'insulino-resistenza epatica riduce la capacità dell'insulina di sopprimere la produzione di glucosio.
- L'insulino-resistenza del tessuto adiposo riduce la capacità di sopprimere la lipolisi.
- L'aumento degli acidi grassi liberi può favorire ulteriore insulino-resistenza.
- Diacilgliceroli e ceramidi possono interferire con la segnalazione insulinica.
- Il tessuto adiposo viscerale presenta un rischio metabolico maggiore rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo.
- Adiponectina, leptina e mediatori infiammatori partecipano alla regolazione metabolica.
- Stress ossidativo e stress del reticolo endoplasmatico possono contribuire all'insulino-resistenza.
- La funzione mitocondriale influenza la capacità di gestire il sovraccarico energetico.
- Esistono forme fisiologiche e temporanee di insulino-resistenza.
- Genetica, età, composizione corporea e stile di vita modificano il rischio individuale.
- L'insulino-resistenza può comparire anche in soggetti normopeso.
- L'attività fisica migliora direttamente la sensibilità insulinica e la capacità muscolare di utilizzare glucosio.

Come nasce e si mantiene l'insulino-resistenza

L'insulino-resistenza non nasce generalmente da una singola causa. Nella maggior parte dei casi essa emerge dall'interazione tra eccesso energetico cronico, sedentarietà, accumulo di grasso viscerale ed ectopico, alterazioni del sonno, stress, predisposizione genetica, infiammazione e ridotta capacità dei tessuti di gestire i substrati energetici.

Il sistema metabolico possiede una notevole capacità di adattamento. Questa capacità permette all'organismo di affrontare temporaneamente pasti abbondanti, periodi di inattività, stress e variazioni della disponibilità energetica. Il problema nasce quando tali condizioni diventano persistenti e il compenso fisiologico deve rimanere attivo per troppo tempo.

L'insulino-resistenza può essere interpretata come il risultato di una rete adattativa che progressivamente perde efficienza.

Il surplus energetico cronico

Quando l'energia introdotta supera ripetutamente quella utilizzata, l'organismo deve trovare un luogo nel quale immagazzinare l'eccesso.

Il tessuto adiposo è la principale sede fisiologica di deposito energetico.

Finché il tessuto adiposo riesce a espandersi in modo relativamente funzionale, una parte importante dell'eccesso energetico può essere immagazzinata senza produrre necessariamente gravi conseguenze metaboliche immediate.

Il problema compare quando la capacità di deposito diventa insufficiente oppure disfunzionale.

Gli adipociti aumentano di volume; la vascolarizzazione può diventare relativamente inadeguata; lo stress cellulare aumenta; il profilo delle adipochine cambia.

Una quota crescente di acidi grassi può allora raggiungere altri tessuti.

Quando il grasso va dove non dovrebbe

Il tessuto adiposo è il luogo fisiologicamente deputato all'accumulo dei trigliceridi.

Quando la sua capacità funzionale viene superata, i lipidi possono accumularsi in sedi differenti.

Il fegato, il muscolo scheletrico, il pancreas e altri organi possono accumulare quantità crescenti di grasso.

Questo fenomeno viene definito deposito ectopico di lipidi.

Il problema non sta semplicemente nella presenza dei trigliceridi; alcuni intermedi lipidici metabolicamente attivi possono interferire con la segnalazione cellulare.

Diacilgliceroli e ceramidi rappresentano due esempi importanti.

Queste molecole possono modificare le vie intracellulari che trasmettono il segnale insulinico e possono contribuire alla resistenza all'ormone.

Il grasso viscerale come segnale metabolico

Il grasso viscerale non è soltanto una riserva energetica collocata nella cavità addominale.

Questo tessuto presenta una maggiore attività metabolica rispetto a molti depositi sottocutanei e può liberare quantità rilevanti di acidi grassi.

Una parte di questi acidi grassi raggiunge direttamente il fegato attraverso il sistema portale.

Il fegato viene quindi esposto a un flusso elevato di substrati lipidici.

Questa condizione può favorire steatosi epatica, aumento della produzione di trigliceridi e peggioramento della sensibilità insulinica epatica.

Il fegato grasso non è soltanto una conseguenza

La steatosi epatica metabolica rappresenta spesso una componente centrale dell'insulino-resistenza.

Il fegato accumula trigliceridi quando l'ingresso e la sintesi di acidi grassi superano la capacità di ossidarli o esportarli.

La presenza di grasso epatico può associarsi a un aumento di intermedi lipidici che interferiscono con la segnalazione insulinica.

Il fegato riduce allora la propria capacità di rispondere correttamente all'insulina.

La produzione epatica di glucosio può rimanere eccessivamente elevata e la glicemia a digiuno può iniziare ad aumentare.

Steatosi e insulino-resistenza possono alimentarsi reciprocamente.

La sedentarietà modifica rapidamente il metabolismo

Il muscolo scheletrico è una delle principali sedi di utilizzo del glucosio.

Quando il muscolo viene utilizzato poco, la richiesta energetica diminuisce.

Il consumo di glicogeno si riduce e gli stimoli che favoriscono la traslocazione di GLUT4 diventano meno frequenti.

La sensibilità insulinica può peggiorare anche in tempi relativamente brevi.

La sedentarietà non è semplicemente l'assenza di esercizio strutturato. Una persona può allenarsi alcune volte alla settimana e trascorrere comunque molte ore consecutive seduta.

Le lunghe fasi di inattività riducono la richiesta metabolica del muscolo e possono contribuire alla progressione dell'insulino-resistenza.

La perdita di massa muscolare

La massa muscolare tende a ridursi con l'età soprattutto quando l'attività fisica e gli stimoli meccanici risultano insufficienti.

Una minore massa muscolare riduce il compartimento disponibile per l'utilizzo e l'immagazzinamento del glucosio.

La perdita muscolare può favorire una minore capacità complessiva di gestione dei carboidrati.

Il fenomeno diventa particolarmente rilevante quando la sarcopenia si associa a un aumento del grasso viscerale.

La combinazione tra riduzione del muscolo e aumento del tessuto adiposo è una condizione metabolica particolarmente sfavorevole.

L'infiammazione cronica di basso grado

L'eccesso energetico e il tessuto adiposo disfunzionale possono favorire uno stato infiammatorio cronico di basso grado.

Gli adipociti ipertrofici modificano la produzione di mediatori e il tessuto adiposo può richiamare cellule del sistema immunitario.

La produzione di citochine pro-infiammatorie aumenta.

Questi segnali possono interferire con le proteine coinvolte nella trasmissione del segnale insulinico.

L'infiammazione diventa parte integrante della disfunzione metabolica.

Il sistema immunitario partecipa al metabolismo

Metabolismo e immunità non rappresentano sistemi separati.

Le cellule immunitarie modificano il proprio metabolismo quando vengono attivate e i nutrienti influenzano a loro volta la risposta immunitaria.

Nel tessuto adiposo disfunzionale i macrofagi possono assumere un profilo maggiormente pro-infiammatorio.

L'aumento dei mediatori infiammatori può influenzare fegato, muscolo e sistema vascolare.

L'insulino-resistenza può essere interpretata anche come una condizione nella quale metabolismo e immunità perdono parte della loro normale coordinazione.

Stress ossidativo

L'ossidazione dei nutrienti produce fisiologicamente specie reattive dell'ossigeno.

Queste molecole svolgono anche funzioni di segnalazione.

Il problema nasce quando la produzione diventa eccessiva rispetto alla capacità dei sistemi antiossidanti.

Il sovraccarico energetico può aumentare il flusso di substrati attraverso i mitocondri e può aumentare la produzione di specie reattive.

Lo stress ossidativo può modificare proteine, lipidi e membrane cellulari e può interferire con il segnale insulinico.

Mitocondri: causa oppure conseguenza?

Le alterazioni mitocondriali vengono frequentemente osservate nell'insulino-resistenza ma il rapporto causale è complesso.

Una ridotta capacità ossidativa può favorire l'accumulo di intermedi lipidici.

L'eccesso cronico di nutrienti può però sovraccaricare anche mitocondri inizialmente efficienti.

La sedentarietà riduce inoltre gli stimoli che favoriscono la biogenesi mitocondriale.

La disfunzione mitocondriale può diventare contemporaneamente causa, conseguenza e fattore di mantenimento dell'alterazione metabolica.

Il sonno non rappresenta un fattore secondario

La privazione di sonno modifica rapidamente la regolazione metabolica.

Un sonno insufficiente può ridurre la sensibilità insulinica e può modificare la secrezione di cortisolo, catecolamine e ormoni che regolano fame e sazietà.

Il soggetto può inoltre aumentare l'introito energetico a causa della maggiore durata della veglia e della variazione dei segnali dell'appetito.

La qualità del sonno influenza quindi direttamente e indirettamente il metabolismo del glucosio.

I ritmi circadiani

L'organismo non gestisce i nutrienti nello stesso modo durante tutte le ore della giornata.

Numerosi enzimi, ormoni e processi cellulari seguono ritmi circadiani.

La sensibilità insulinica presenta anch'essa variazioni temporali.

L'assunzione regolare di grandi quantità di energia nelle ore biologicamente dedicate al riposo può creare una discordanza tra disponibilità dei nutrienti e programmazione metabolica.

Il lavoro notturno e la cronica alterazione del ritmo sonno-veglia sono infatti associati a un maggiore rischio metabolico.

Il metabolismo possiede quindi anche una dimensione temporale.

Stress e cortisolo

Il cortisolo è un ormone essenziale per la risposta allo stress.

Tra le sue funzioni troviamo il mantenimento della disponibilità energetica.

Il cortisolo favorisce la gluconeogenesi epatica e può ridurre l'utilizzo del glucosio in alcuni tessuti.

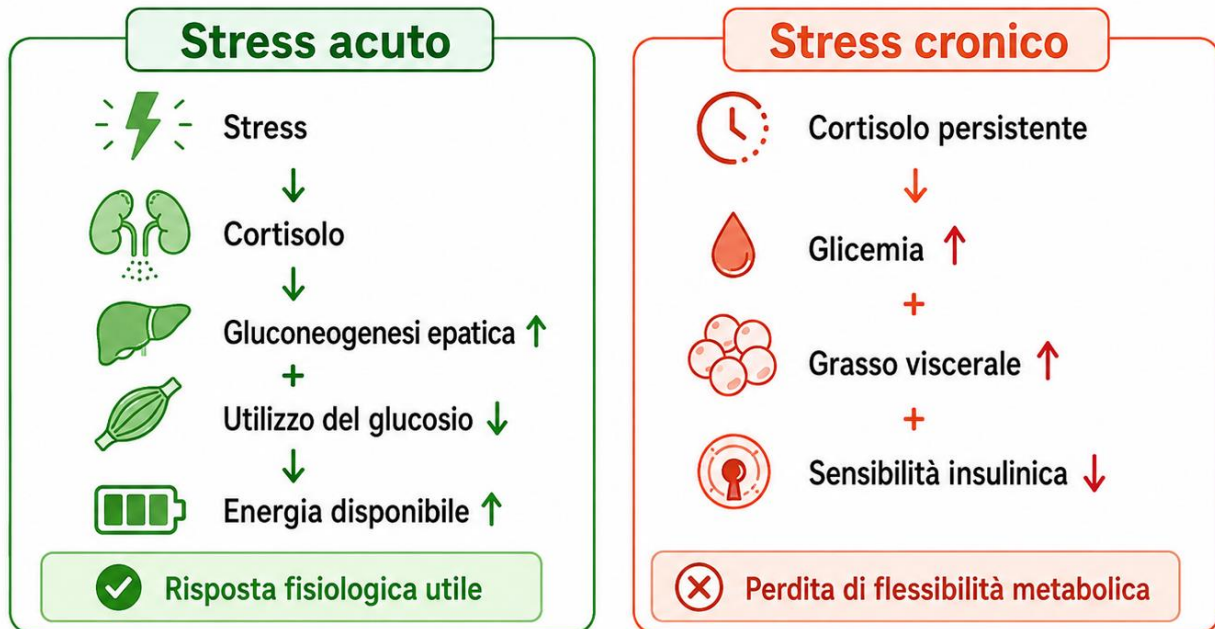
Questi effetti risultano utili durante uno stress acuto perché aumentano la disponibilità di energia.

Quando l'attivazione dello stress diventa cronica, la stessa risposta può contribuire a iperglicemia, accumulo di grasso viscerale e riduzione della sensibilità insulinica.

Il problema non sta nel cortisolo ma nella persistenza di un segnale che dovrebbe essere temporaneo.

Stress e cortisolo

Energia utile nello stress acuto, problematica se il segnale diventa cronico



Il problema non è il cortisolo:
è la persistenza di un segnale che dovrebbe essere temporaneo.

Sistema nervoso simpatico

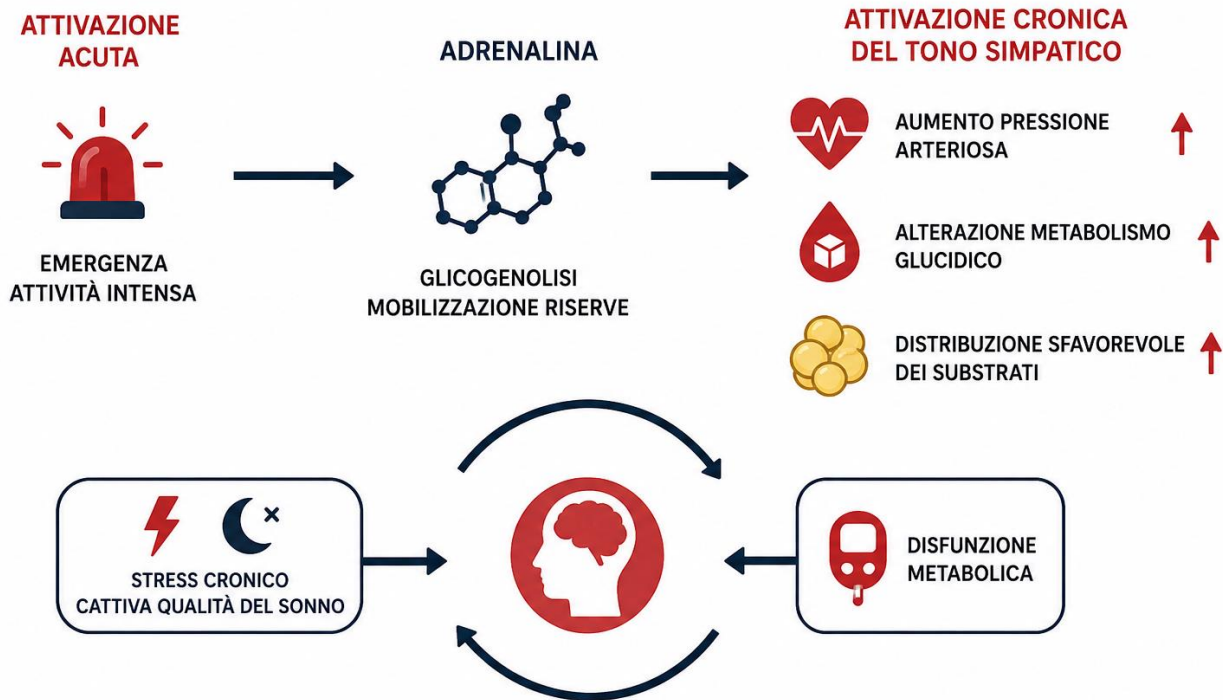
Anche le catecolamine aumentano la disponibilità energetica durante condizioni di emergenza o intensa attività.

L'adrenalina favorisce la glicogenolisi e la mobilizzazione delle riserve.

Un aumento cronico del tono simpatico può però influenzare negativamente la regolazione pressoria, il metabolismo glucidico e la distribuzione dei substrati energetici.

Stress cronico, cattiva qualità del sonno e disfunzione metabolica possono rafforzarsi reciprocamente.

SISTEMA NERVOSO SIMPATICO



Il ruolo del microbiota

Il microbiota intestinale interagisce con il metabolismo dell'ospite attraverso numerosi meccanismi.

I microrganismi intestinali modificano la disponibilità di metaboliti, partecipano alla trasformazione degli acidi biliari e influenzano la barriera intestinale e il sistema immunitario.

Gli acidi grassi a corta catena prodotti dalla fermentazione delle fibre possono influenzare cellule intestinali, metabolismo epatico e segnali ormonali.

Alterazioni profonde dell'ecosistema intestinale possono associarsi a infiammazione metabolica e insulino-resistenza.

Il microbiota rappresenta però un sistema estremamente complesso e non permette semplici classificazioni tra batteri "buoni" e batteri "cattivi".

La barriera intestinale

La mucosa intestinale separa un ambiente ricchissimo di antigeni e microrganismi dai tessuti dell'organismo.

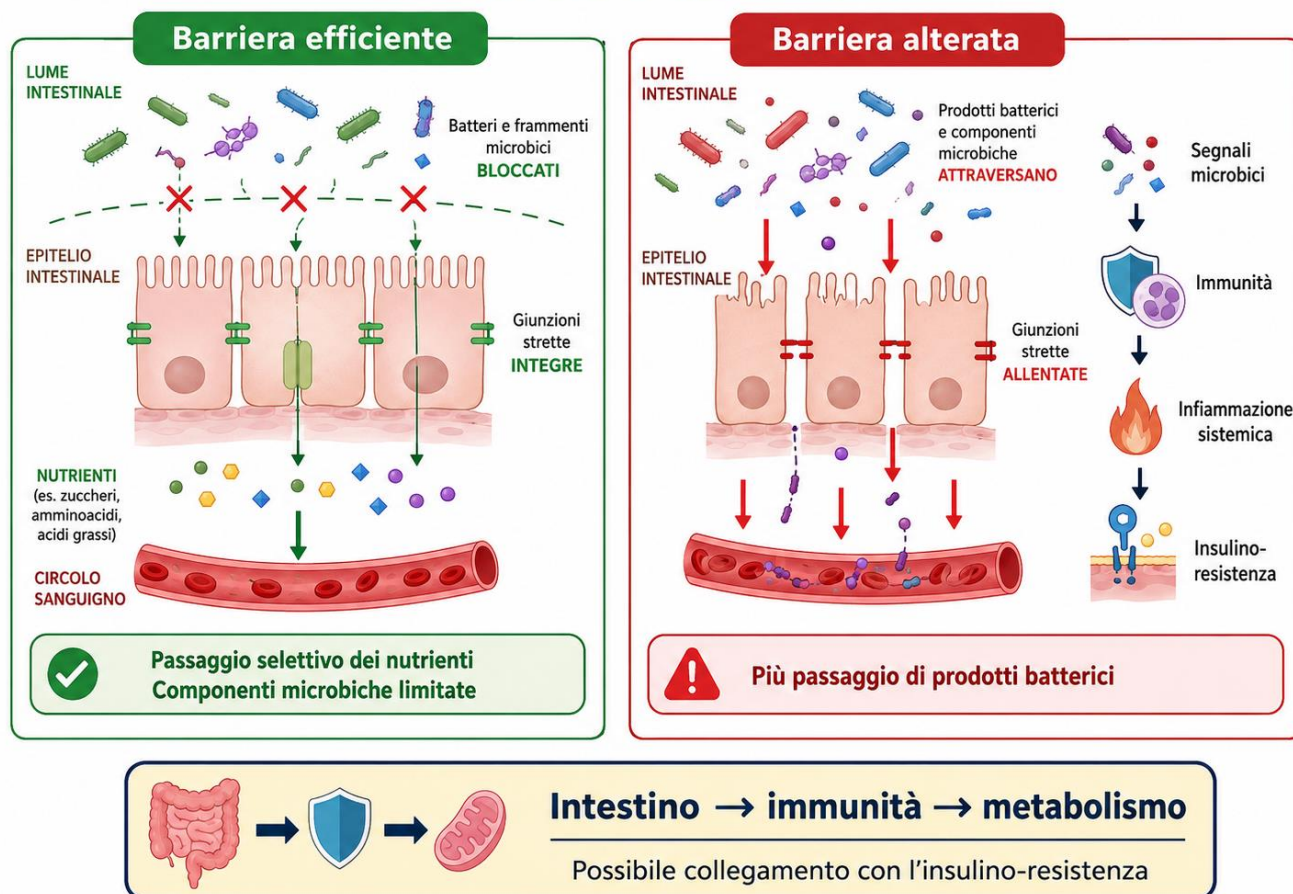
Una barriera efficiente permette il passaggio selettivo dei nutrienti e limita l'ingresso di componenti microbiche.

Quando la funzione di barriera si altera, alcuni prodotti di origine batterica possono raggiungere maggiormente il circolo.

Questi segnali possono stimolare vie immunitarie e contribuire allo stato infiammatorio sistemico.

Il rapporto tra intestino e insulino-resistenza è un possibile collegamento tra ambiente, immunità e metabolismo.

La barriera intestinale



Alimentazione: conta più del singolo nutriente

La relazione tra alimentazione e insulino-resistenza non può essere ridotta al consumo di un singolo alimento.

Il bilancio energetico cronico, la densità calorica, il grado di trasformazione degli alimenti, la quantità di fibra, la distribuzione dei macronutrienti e la frequenza dei pasti possono modificare il metabolismo.

Anche la qualità dei grassi e dei carboidrati influenza la risposta metabolica.

Un alimento deve essere interpretato all'interno dell'intero modello alimentare.

Zucchero e insulino-resistenza

Un consumo elevato di zuccheri liberi può contribuire al surplus energetico e può favorire picchi glicemici e insulinici frequenti.

Le bevande zuccherate sono un caso particolarmente rilevante perché permettono di introdurre rapidamente grandi quantità di energia con una sazietà relativamente ridotta.

Il fruttosio assunto all'interno della frutta intera non produce però lo stesso contesto metabolico di grandi quantità di zuccheri liberi introdotti attraverso bevande o prodotti ultraprocesati.

La matrice alimentare modifica infatti velocità di assorbimento, sazietà e quantità complessiva ingerita.

Alimenti ultraprocessati

Gli alimenti ultraprocessati possono favorire un maggiore introito energetico attraverso elevata densità calorica, elevata palatabilità e rapido consumo.

Questi alimenti possono inoltre contenere combinazioni di carboidrati raffinati e grassi che facilitano l'introduzione di energia oltre il fabbisogno.

Il problema metabolico dipende quindi anche dalla capacità dell'alimento di favorire un surplus cronico.

Non tutte le persone sviluppano insulino-resistenza nello stesso modo

Due persone esposte allo stesso surplus energetico possono presentare risposte molto differenti.

Una persona può aumentare prevalentemente il grasso sottocutaneo e mantenere per lungo tempo una discreta sensibilità insulinica.

Un'altra persona può accumulare rapidamente grasso viscerale ed epatico e sviluppare precocemente alterazioni metaboliche.

La genetica, il sesso, l'età, la distribuzione del tessuto adiposo, la massa muscolare e numerosi altri fattori influenzano questa differenza.

La suscettibilità individuale è una componente fondamentale.

Il concetto di soglia personale

Ogni organismo possiede una capacità differente di immagazzinare e gestire l'energia.

Quando il carico metabolico supera la capacità individuale, il grasso ectopico può aumentare e la sensibilità insulinica può diminuire.

Questa soglia non coincide necessariamente con un determinato valore di peso corporeo o BMI.

Una persona può sviluppare diabete di tipo 2 con un BMI relativamente contenuto mentre un'altra può mantenere una glicemia normale con un BMI più elevato.

Il peso è un indicatore utile ma non descrive da solo la capacità metabolica individuale.

L'insulino-resistenza può essere un meccanismo di protezione?

In alcune condizioni la riduzione della sensibilità insulinica può rappresentare inizialmente una risposta adattativa al sovraccarico energetico.

Una cellula che riceve continuamente quantità eccessive di nutrienti può ridurre la propria risposta ai segnali che favoriscono ulteriore ingresso e deposito.

Questa interpretazione non significa che l'insulino-resistenza cronica sia benefica.

Il meccanismo può essere inizialmente protettivo per la singola cellula ma può diventare dannoso quando viene mantenuto a livello sistemico.

Il pancreas aumenta infatti l'insulina e altri tessuti continuano a ricevere un carico energetico elevato.

L'adattamento locale può contribuire a una disfunzione dell'intero organismo.

Dal compenso al circolo vizioso

La progressione metabolica può essere rappresentata come una rete di retroazioni.

Il surplus energetico aumenta l'accumulo di grasso.

Il grasso viscerale ed ectopico peggiora la sensibilità insulinica.

L'insulino-resistenza aumenta la secrezione di insulina.

L'iperinsulinemia cerca di mantenere la glicemia normale.

Il tessuto adiposo resistente continua però a liberare acidi grassi.

Il fegato accumula ulteriori lipidi e continua a produrre glucosio.

Il pancreas deve aumentare ulteriormente il proprio lavoro.

Il sistema entra così in una condizione nella quale ogni compensazione può contribuire indirettamente alla necessità di una compensazione successiva.

Insulino-resistenza: da adattamento a circolo vizioso

Possibile protezione iniziale, dannosa se cronica



Il circolo può essere interrotto

La fisiologia metabolica possiede una notevole reversibilità soprattutto nelle fasi iniziali.

La riduzione del surplus energetico può diminuire rapidamente il grasso epatico.

L'attività fisica aumenta la captazione muscolare del glucosio e migliora la sensibilità insulinica.

La perdita di grasso viscerale modifica il flusso di acidi grassi e il profilo delle adipochine.

Il sonno adeguato e una migliore organizzazione circadiana possono ridurre ulteriori fattori di stress metabolico.

Gli interventi più efficaci non agiscono quindi necessariamente su un singolo bersaglio; essi modificano contemporaneamente più componenti della rete.

Dal valore alla fisiologia

L'insulino-resistenza può essere sospettata prima della comparsa di un'iperglicemia evidente.

Un aumento della circonferenza addominale, trigliceridi elevati, HDL ridotto, steatosi epatica, ipertensione e insulina elevata possono rappresentare segnali differenti della stessa alterazione metabolica.

La presenza di più segni contemporaneamente aumenta il significato del quadro complessivo.

La valutazione metabolica non dovrebbe quindi cercare soltanto un valore anormale; dovrebbe cercare una configurazione coerente di segnali.

Take-home message

L'insulino-resistenza nasce generalmente dall'interazione di numerosi fattori.

Surplus energetico, accumulo di grasso viscerale ed ectopico, sedentarietà, perdita di massa muscolare, infiammazione, stress ossidativo, alterazioni mitocondriali, sonno insufficiente e stress cronico possono convergere sullo stesso risultato.

Il tessuto adiposo, il muscolo, il fegato, il sistema immunitario, il sistema nervoso e l'intestino partecipano quindi alla stessa rete metabolica.

L'insulino-resistenza non deve essere interpretata come il difetto isolato di un ormone; essa è una progressiva perdita di coordinazione tra sistemi che normalmente lavorano insieme.

Box – Fermati un attimo

Se un organismo riceve continuamente più energia di quanta ne utilizzi, dove deve mettere quell'energia?

Finché il tessuto adiposo riesce a immagazzinarla in modo funzionale, il sistema può compensare. Quando questa capacità viene superata, i nutrienti iniziano a raggiungere fegato, muscolo e altri organi in quantità e sedi non fisiologiche.

L'insulino-resistenza può essere interpretata anche come un problema di gestione e distribuzione dell'energia.

Messaggi chiave

- L'insulino-resistenza nasce generalmente dall'interazione di più fattori.
- Il surplus energetico cronico aumenta la necessità di immagazzinare energia.
- La capacità funzionale del tessuto adiposo varia tra individui.
- Il deposito ectopico di lipidi può interessare fegato, muscolo e pancreas.
- Diacilgliceroli e ceramidi possono interferire con la segnalazione insulinica.
- Il grasso viscerale espone il fegato a un maggiore flusso di acidi grassi.
- La steatosi epatica può contribuire direttamente all'insulino-resistenza.
- La sedentarietà riduce la richiesta metabolica del muscolo.
- La perdita di massa muscolare riduce la capacità complessiva di gestione del glucosio.
- L'infiammazione cronica di basso grado può interferire con il segnale insulinico.
- Stress ossidativo e alterazioni mitocondriali possono contribuire alla disfunzione metabolica.

- Sonno insufficiente e alterazioni circadiane possono ridurre la sensibilità insulinica.
- Lo stress cronico può aumentare cortisolo, disponibilità di glucosio e grasso viscerale.
- Il microbiota e la barriera intestinale possono influenzare metabolismo e infiammazione.
- La qualità complessiva dell'alimentazione conta più dell'isolamento di un singolo nutriente.
- La suscettibilità individuale modifica profondamente il rischio.
- Il peso corporeo da solo non descrive la salute metabolica.
- L'insulino-resistenza può iniziare come adattamento ma può diventare gradualmente patologica.
- La riduzione del carico energetico e l'aumento dell'attività muscolare possono interrompere numerosi meccanismi della rete.

Il tessuto adiposo viscerale: da riserva energetica a organo endocrino disfunzionale

Il tessuto adiposo non è un semplice deposito di energia. Esso svolge funzioni endocrine, immunologiche e metaboliche e comunica continuamente con fegato, muscolo, pancreas, sistema nervoso e sistema cardiovascolare.

La quantità di grasso corporeo possiede certamente importanza ma la sua distribuzione può essere ancora più rilevante. Il tessuto adiposo viscerale presenta infatti caratteristiche differenti rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo e si associa più strettamente a insulino-resistenza, steatosi epatica, dislipidemia e rischio cardiometabolico.

Il problema non sta soltanto nell'avere più grasso; conta soprattutto dove questo grasso si accumula e come quel tessuto funziona.

Tessuto adiposo sottocutaneo e tessuto adiposo viscerale

Il tessuto adiposo sottocutaneo si trova principalmente sotto la cute e è una delle maggiori sedi fisiologiche di accumulo energetico.

Il tessuto adiposo viscerale si trova invece all'interno della cavità addominale e circonda numerosi organi.

Questi due compartimenti non sono metabolicamente equivalenti.

Il tessuto adiposo viscerale presenta generalmente una maggiore attività lipolitica e una maggiore sensibilità ai segnali che favoriscono il rilascio di acidi grassi.

Una parte rilevante degli acidi grassi provenienti dal distretto viscerale raggiunge il fegato attraverso il circolo portale.

Il fegato viene quindi esposto direttamente a un flusso elevato di substrati lipidici.

Perché il grasso sottocutaneo può essere relativamente protettivo

Il tessuto adiposo sottocutaneo possiede una funzione fisiologica fondamentale: esso offre uno spazio nel quale l'organismo può immagazzinare l'energia in eccesso sotto forma di trigliceridi.

Se questo compartimento riesce ad espandersi attraverso la formazione di nuovi adipociti funzionali, l'organismo può limitare il deposito di lipidi in sedi meno adatte.

Un tessuto adiposo sottocutaneo efficiente può funzionare come una sorta di zona tampone energetica.

Il problema nasce quando la capacità di espansione funzionale diventa insufficiente.

Gli adipociti esistenti aumentano eccessivamente di volume e una quota maggiore di lipidi viene indirizzata verso il compartimento viscerale oppure verso organi come fegato, muscolo e pancreas.

Ipertrofia e iperplasia degli adipociti

Il tessuto adiposo può espandersi principalmente attraverso due meccanismi.

L'iperplasia aumenta il numero degli adipociti.

L'ipertrofia aumenta invece il volume delle cellule adipose già presenti.

Un'espansione basata maggiormente sulla formazione di nuovi adipociti può risultare metabolicamente più favorevole rispetto a una crescita eccessiva delle singole cellule.

L'adipocita molto ipertrofico può infatti sviluppare alterazioni strutturali e metaboliche.

La distanza dai capillari aumenta; l'apporto di ossigeno può diventare relativamente insufficiente; lo stress cellulare cresce; la capacità di gestire correttamente i lipidi diminuisce.

L'ipertrofia adipocitaria è uno dei passaggi che possono trasformare un normale deposito energetico in un tessuto metabolicamente disfunzionale.

Quando il tessuto adiposo diventa ipossico

L'espansione rapida del tessuto adiposo richiede un adeguato sviluppo della rete vascolare.

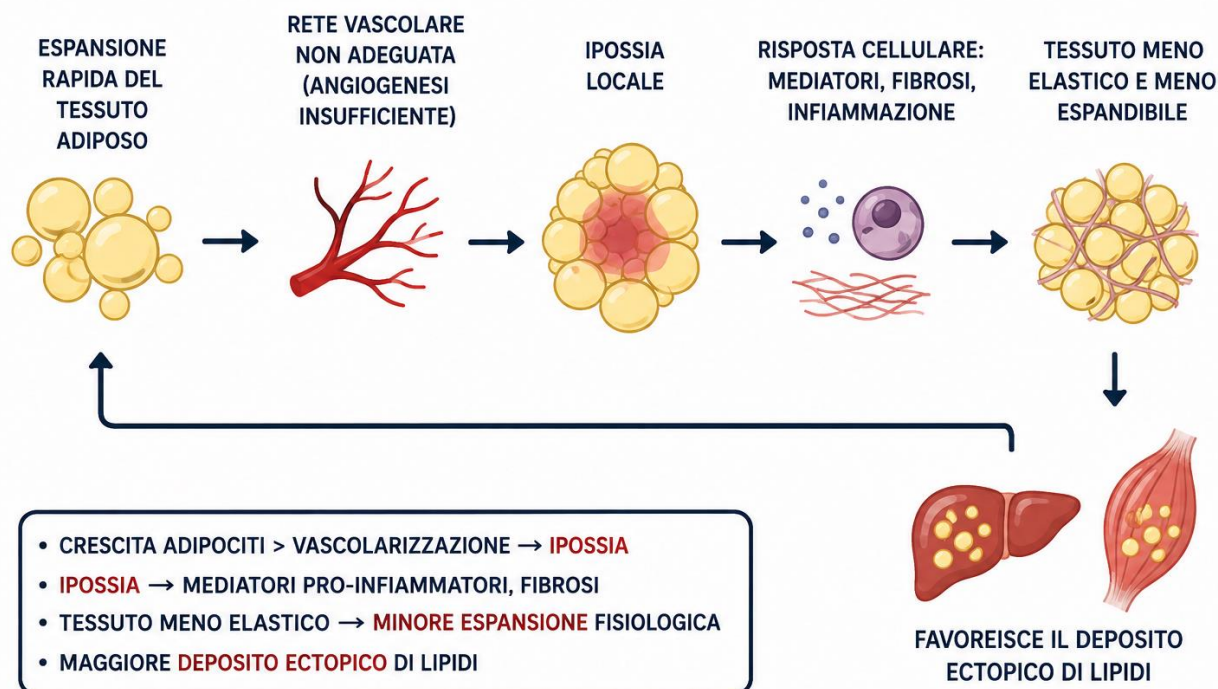
Quando la crescita degli adipociti supera la capacità di angiogenesi, alcune aree possono ricevere un apporto di ossigeno relativamente insufficiente.

L'ipossia locale attiva risposte cellulari che modificano la produzione di mediatori e può favorire fibrosi e infiammazione.

Il tessuto diventa meno elastico e meno capace di espandersi in modo fisiologico.

Questa perdita di adattabilità può favorire ulteriormente il deposito ectopico di lipidi.

QUANDO IL TESSUTO ADIPOSO DIVENTA IPOSSICO



Il tessuto adiposo come organo endocrino

Gli adipociti producono numerose molecole biologicamente attive chiamate adipochine o adipochine.

Questi mediatori influenzano appetito, sensibilità insulinica, infiammazione, metabolismo lipidico e funzione vascolare.

Tra le adipochine più note troviamo leptina e adiponectina.

Il profilo di secrezione cambia quando il tessuto adiposo diventa disfunzionale.

La qualità endocrina del tessuto adiposo diventa importante quanto la sua quantità.

Adiponectina: un segnale favorevole alla sensibilità insulinica

L'adiponectina presenta numerosi effetti metabolicamente favorevoli.

Essa può aumentare l'ossidazione degli acidi grassi e migliorare la sensibilità insulinica in diversi tessuti.

L'adiponectina può inoltre esercitare azioni antinfiammatorie e vascolari.

Paradossalmente i livelli di adiponectina tendono spesso a diminuire con l'aumento dell'adiposità viscerale.

Una maggiore quantità di tessuto adiposo non significa quindi necessariamente una maggiore produzione di tutte le adipochine.

Il tessuto adiposo disfunzionale modifica qualitativamente il proprio profilo secretorio.

Leptina: il segnale delle riserve energetiche

La leptina viene prodotta principalmente dagli adipociti e comunica al sistema nervoso centrale informazioni sulla disponibilità delle riserve energetiche.

Quando le riserve aumentano, la leptina tende ad aumentare.

In condizioni fisiologiche questo segnale contribuisce alla regolazione dell'appetito e del dispendio energetico.

Nell'obesità i livelli di leptina possono diventare elevati ma la risposta centrale può ridursi.

Questa condizione viene definita resistenza alla leptina.

L'organismo possiede quindi abbondanti riserve energetiche ma il cervello risponde meno efficacemente al segnale che dovrebbe indicarne la disponibilità.

Insulina e leptina dialogano con il cervello

Insulina e leptina non agiscono soltanto sui tessuti periferici.

Entrambi gli ormoni trasmettono al sistema nervoso centrale informazioni sullo stato energetico dell'organismo.

Il cervello integra questi segnali con informazioni provenienti da intestino, tessuto adiposo e ambiente.

Quando si sviluppano resistenza insulinica e resistenza alla leptina, la regolazione dell'appetito e dell'equilibrio energetico può diventare meno efficace.

Il problema metabolico assume quindi anche una componente neuroendocrina.

Macrofagi e infiammazione del tessuto adiposo

Il tessuto adiposo contiene normalmente cellule immunitarie.

Quando gli adipociti diventano eccessivamente ipertrofici e stressati, la composizione immunitaria del tessuto può modificarsi.

Lo stress del tessuto adiposo aumenta il richiamo di macrofagi e altre cellule immunitarie.

I macrofagi possono aggregarsi intorno ad adipociti danneggiati e possono formare strutture caratteristiche intorno alle cellule in degenerazione.

La produzione locale di mediatori pro-infiammatori aumenta.

Il tessuto adiposo diventa una sorgente di segnali infiammatori che possono raggiungere l'intero organismo.

Il passaggio da immunità fisiologica a infiammazione metabolica

La presenza di cellule immunitarie nel tessuto adiposo non rappresenta di per sé una patologia.

Il sistema immunitario partecipa normalmente al rimodellamento e alla manutenzione dei tessuti.

Il problema nasce quando lo stato infiammatorio diventa persistente.

L'espansione adiposa disfunzionale mantiene attivi segnali di stress cellulare e richiama continuamente componenti immunitarie.

La risposta adattativa si trasforma quindi in infiammazione cronica di basso grado.

Questa condizione viene spesso definita metainfiammazione.

Come l'infiammazione interferisce con l'insulina

Alcune citochine pro-infiammatorie possono attivare vie intracellulari che modificano le proteine coinvolte nella segnalazione insulinica.

La risposta delle cellule all'insulina può diminuire.

L'infiammazione adiposa non rimane confinata nel tessuto adiposo.

I mediatori circolanti e gli acidi grassi liberi possono influenzare muscolo, fegato ed endotelio.

La disfunzione di un singolo compartimento può diventare una disfunzione sistemica.

Il rilascio degli acidi grassi liberi

L'insulina inibisce fisiologicamente la lipolisi.

Quando il tessuto adiposo diventa resistente all'insulina, questa inibizione può diventare meno efficace.

Gli adipociti liberano quindi una maggiore quantità di acidi grassi anche in presenza di insulina elevata.

Gli acidi grassi entrano nel circolo e raggiungono diversi tessuti.

Il fegato è uno dei principali destinatari di questo flusso.

Il collegamento diretto con il fegato

Il grasso viscerale possiede una caratteristica anatomica di particolare rilievo: una parte rilevante del drenaggio venoso raggiunge il sistema portale.

Gli acidi grassi e alcuni mediatori liberati dal tessuto adiposo viscerale arrivano quindi direttamente al fegato.

L'aumento del flusso lipidico epatico può favorire sintesi e accumulo di trigliceridi.

La steatosi epatica può aumentare e la sensibilità insulinica del fegato può diminuire.

Il fegato può allora continuare a produrre glucosio nonostante la presenza di insulina.

Il tessuto adiposo viscerale diventa uno dei principali collegamenti tra obesità addominale e iperglicemia.

Acidi grassi e produzione epatica di trigliceridi

Il fegato può esterificare gli acidi grassi in trigliceridi.

Una parte dei trigliceridi viene accumulata nel fegato mentre una parte viene incorporata nelle VLDL e immessa nel circolo.

L'aumento della produzione epatica di VLDL contribuisce all'ipertrigliceridemia frequentemente associata all'insulino-resistenza.

Il profilo lipidico può iniziare a modificarsi prima della comparsa di un diabete manifesto.

Trigliceridi elevati e HDL ridotto

L'insulino-resistenza si associa frequentemente a un aumento dei trigliceridi e a una riduzione del colesterolo HDL.

Questa combinazione può riflettere un aumento del flusso di acidi grassi verso il fegato e un incremento della produzione di lipoproteine ricche di trigliceridi.

La relazione tra metabolismo glucidico e metabolismo lipidico appare molto stretta.

Il diabete di tipo 2 non è una semplice alterazione dello zucchero; esso coinvolge l'intero traffico energetico dell'organismo.

Il tessuto adiposo e il muscolo

L'aumento degli acidi grassi circolanti espone anche il muscolo a un maggiore carico lipidico.

Se la capacità di ossidazione e di deposito sicuro non risulta sufficiente, possono accumularsi intermedi lipidici.

Questi intermedi possono interferire con il segnale insulinico.

Il muscolo riduce quindi la captazione del glucosio e il pancreas deve aumentare la secrezione insulinica.

La disfunzione adiposa può contribuire indirettamente all'insulino-resistenza muscolare.

Il tessuto adiposo e il pancreas

Anche il pancreas può essere esposto a un eccesso cronico di nutrienti.

Un aumento persistente di glucosio e acidi grassi può esercitare stress sulle cellule beta pancreatiche.

Nelle fasi iniziali le cellule beta aumentano la secrezione insulinica.

Se il sovraccarico continua, la funzione beta-cellulare può deteriorarsi nel tempo.

Il concetto di lipotossicità descrive proprio il possibile danno prodotto dall'esposizione cronica a un eccesso di lipidi metabolicamente attivi.

Quando iperglicemia e sovraccarico lipidico coesistono, si parla spesso di glucolipotossicità.

Il grasso ectopico conta più del peso assoluto

Due persone con lo stesso peso corporeo possono presentare un rischio metabolico molto differente.

Una persona può immagazzinare una quota maggiore dell'eccesso energetico nel tessuto sottocutaneo mentre un'altra può accumulare più rapidamente grasso viscerale, epatico e pancreatico.

Il secondo profilo presenta generalmente un rischio metabolico maggiore.

Questo fenomeno spiega perché alcune persone relativamente magre possono sviluppare insulino-resistenza e diabete di tipo 2.

La composizione corporea e la distribuzione del grasso offrono quindi informazioni che il peso corporeo da solo non può fornire.

Circonferenza addominale

La circonferenza addominale è un indicatore semplice e utile dell'adiposità centrale.

Essa non misura direttamente il grasso viscerale ma può offrire una stima pratica del rischio metabolico.

L'interpretazione deve considerare sesso, etnia, struttura corporea e contesto clinico.

Il valore diventa particolarmente utile quando viene seguito nel tempo.

Una riduzione della circonferenza addominale può infatti accompagnare una diminuzione del grasso viscerale anche quando il peso corporeo cambia poco.

Rapporto vita-altezza

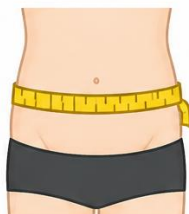
Il rapporto tra circonferenza vita e altezza può fornire un'informazione complementare.

Questo indice mette la dimensione addominale in relazione alla statura e può essere più informativo rispetto alla sola circonferenza vita in soggetti con corporature molto differenti.

Anche questo parametro deve essere interpretato nel contesto generale e non è una misura diretta del grasso viscerale.

La sua utilità risiede soprattutto nella semplicità e nella possibilità di monitorare l'evoluzione nel tempo.

CIRCONFERENZA ADDOMINALE



- Indicatore semplice di adiposità centrale
- Stima pratica del rischio metabolico
- Utile soprattutto nel tempo: la riduzione accompagna diminuzione del grasso viscerale

VALORI DI RIFERIMENTO (ADULTI)



UOMINI

- < 94 cm = basso rischio
- 94–102 cm = rischio aumentato
- > 102 cm = alto rischio



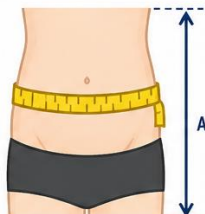
DONNE

- < 80 cm = basso rischio
- 80–88 cm = rischio aumentato
- > 88 cm = alto rischio

NOTE

- Considerare sesso, etnia, struttura corporea e contesto clinico
- Non misura direttamente il grasso viscerale

RAPPORTO VITA-ALTEZZA



ALTEZZA

- Rapporto tra circonferenza vita e altezza: indice complementare
- Mette la dimensione addominale in relazione alla statura
- Più informativo della sola circonferenza in corporature molto differenti
- Semplice e utile per il monitoraggio nel tempo
- Non misura direttamente il grasso viscerale

$$\text{RAPPORTO VITA-ALTEZZA} = \frac{\text{CIRCONFERENZA VITA (cm)}}{\text{ALTEZZA (cm)}}$$

VALORI DI RIFERIMENTO (ADULTI)

- < 0,50 = basso rischio
- 0,50 – 0,59 = rischio aumentato
- ≥ 0,60 = alto rischio

Obiettivo consigliato:
MANTENERE < 0,50

NOTE

- Interpretare sempre nel contesto clinico generale
- Il monitoraggio nel tempo è più importante del singolo valore

PUNTI CHIAVE



Indicatori semplici e pratici



Seguire l'evoluzione nel tempo



Non sostituiscono altri parametri clinici



Strumenti utili per la prevenzione

Il BMI non basta

Il BMI descrive il rapporto tra peso e altezza ma non distingue massa muscolare, grasso sottocutaneo e grasso viscerale.

Un soggetto molto muscoloso può presentare un BMI elevato con una quantità relativamente bassa di grasso viscerale.

Un soggetto con peso apparentemente normale può invece presentare poca massa muscolare e una quota rilevante di grasso addominale.

La valutazione metabolica richiede quindi una lettura della composizione corporea e non soltanto del peso totale.

La qualità del tessuto adiposo può migliorare

Il tessuto adiposo possiede una notevole capacità di rimodellamento.

La riduzione del surplus energetico può diminuire il volume degli adipociti.

La perdita di grasso viscerale riduce il flusso di acidi grassi verso il fegato.

L'attività fisica migliora la sensibilità insulinica e può modificare favorevolmente il profilo delle adipochine.

La riduzione dell'infiammazione metabolica può accompagnare il miglioramento della composizione corporea.

Il beneficio non dipende necessariamente da una grande perdita di peso.

Una riduzione relativamente modesta del grasso viscerale può produrre cambiamenti metabolici significativi.

Il tessuto adiposo non deve essere demonizzato

Il tessuto adiposo è un organo fisiologicamente necessario.

Esso protegge l'organismo dall'eccesso di lipidi circolanti, fornisce energia durante il digiuno, produce segnali endocrini e partecipa alla regolazione termica e immunitaria.

Il problema compare quando la capacità di deposito e di regolazione viene superata.

La domanda corretta non è quindi:

“Quanto grasso possiede questa persona?”

La domanda fisiologica diventa:

“Dove si trova quel grasso e quanto efficacemente il tessuto adiposo sta svolgendo la propria funzione?”

Dal valore alla fisiologia

La valutazione dell'adiposità metabolica può utilizzare strumenti differenti.

Peso e BMI forniscono informazioni generali ma non distinguono i compartimenti corporei.

La circonferenza addominale e il rapporto vita-altezza possono offrire indicazioni sulla distribuzione centrale del grasso.

Le tecniche di composizione corporea possono aggiungere informazioni sulla massa magra e sulla massa adiposa.

L'imaging permette una valutazione più diretta del grasso viscerale ed ectopico ma non risulta necessario in ogni soggetto.

La presenza di trigliceridi elevati, HDL ridotto, steatosi epatica, iperinsulinemia e alterazioni glicemiche può rafforzare l'interpretazione metabolica.

Il dato antropometrico assume quindi maggiore significato quando viene integrato con il comportamento biochimico dell'organismo.

Take-home message

Il tessuto adiposo è un organo endocrino e metabolico e non un semplice deposito passivo di energia.

Il grasso viscerale presenta caratteristiche differenti rispetto al grasso sottocutaneo e può aumentare il flusso di acidi grassi verso il fegato.

L'ipertrofia degli adipociti, l'ipossia locale, l'infiammazione e l'alterazione delle adipochine possono trasformare il tessuto adiposo in una sorgente di segnali che favoriscono l'insulino-resistenza.

La distribuzione del grasso conta quindi quanto la sua quantità.

Box – Fermati un attimo

Due persone possono possedere la stessa quantità totale di grasso ma presentare condizioni metaboliche completamente differenti.

Se una persona riesce a immagazzinare l'eccesso energetico soprattutto nel tessuto sottocutaneo e un'altra accumula rapidamente grasso viscerale ed epatico, il peso può essere simile ma il rischio metabolico non lo è.

Il problema non sta soltanto nell'accumulare energia; conta soprattutto dove l'organismo riesce a depositarla.

Messaggi chiave

- Il tessuto adiposo svolge funzioni endocrine, metaboliche e immunitarie.
- Il tessuto adiposo viscerale presenta caratteristiche differenti rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo.
- Il tessuto adiposo sottocutaneo può rappresentare una sede relativamente sicura di deposito energetico.
- L'iperplasia adipocitaria può risultare più favorevole rispetto all'eccessiva ipertrofia delle singole cellule.
- Gli adipociti ipertrofici possono sviluppare ipossia e stress cellulare.
- Il tessuto adiposo produce adipochine come adiponectina e leptina.
- L'adiponectina tende generalmente a favorire la sensibilità insulinica.
- La leptina informa il sistema nervoso centrale sulla disponibilità delle riserve energetiche.
- Nell'obesità può comparire resistenza alla leptina.
- Il tessuto adiposo disfunzionale può richiamare macrofagi e favorire infiammazione cronica di basso grado.
- L'insulino-resistenza adiposa riduce la capacità dell'insulina di sopprimere la lipolisi.
- Gli acidi grassi provenienti dal grasso viscerale possono raggiungere direttamente il fegato attraverso il circolo portale.
- L'aumento del flusso lipidico epatico può favorire steatosi, ipertrigliceridemia e insulino-resistenza epatica.
- L'eccesso di acidi grassi può contribuire anche all'insulino-resistenza muscolare.
- Il sovraccarico cronico di nutrienti può aumentare lo stress sulle cellule beta pancreatiche.
- Il grasso ectopico può avere maggiore significato metabolico rispetto al peso corporeo assoluto.
- Circonferenza addominale e rapporto vita-altezza possono offrire informazioni pratiche sulla distribuzione del grasso.
- Il BMI non descrive la composizione corporea.
- La riduzione del grasso viscerale può produrre benefici metabolici significativi anche senza grandi variazioni del peso totale.
- Il tessuto adiposo non deve essere demonizzato; deve essere valutata la sua capacità di immagazzinare e mobilitare energia in modo fisiologico.

Fegato grasso e insulino-resistenza epatica

Il fegato occupa una posizione centrale nella regolazione del metabolismo energetico. Esso riceve nutrienti provenienti dall'intestino, immagazzina glicogeno, produce glucosio durante il digiuno, sintetizza lipidi, ossida acidi grassi e confeziona trigliceridi nelle lipoproteine.

La steatosi epatica metabolica compare quando la quantità di grasso che raggiunge o viene prodotta dal fegato supera la capacità dell'organo di ossidarla oppure di esportarla.

Il fegato grasso non è soltanto un deposito passivo di trigliceridi. Esso può diventare parte attiva della disfunzione metabolica e può contribuire direttamente all'insulino-resistenza.

Da dove arriva il grasso epatico

Gli acidi grassi che si accumulano nel fegato possono provenire da fonti differenti.

Una parte arriva dal tessuto adiposo attraverso il sangue.

Una parte deriva dai grassi introdotti con l'alimentazione.

Una parte viene sintetizzata direttamente dal fegato attraverso la lipogenesi de novo.

In condizioni di insulino-resistenza il contributo degli acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo può aumentare perché l'insulina sopprime meno efficacemente la lipolisi.

Il fegato riceve quindi una quantità maggiore di substrati lipidici proprio mentre il sistema insulinico dovrebbe limitarne l'afflusso.

Il ruolo del grasso viscerale

Il tessuto adiposo viscerale può contribuire in modo particolare al carico lipidico epatico.

Una parte degli acidi grassi liberati dal distretto viscerale raggiunge direttamente il fegato attraverso il circolo portale.

Il fegato viene quindi esposto a un flusso continuo di substrati che possono essere ossidati, esterificati in trigliceridi oppure esportati come VLDL.

Quando l'ingresso supera la capacità di gestione, il grasso epatico aumenta.

La lipogenesi de novo

Il fegato può sintetizzare acidi grassi a partire da substrati non lipidici.

Questo processo prende il nome di lipogenesi de novo.

La lipogenesi de novo aumenta soprattutto in presenza di surplus energetico e di elevata disponibilità di carboidrati.

L'insulina può stimolare alcune vie lipogeniche.

Questo punto assume particolare rilievo nell'insulino-resistenza epatica perché il fegato può diventare meno sensibile ad alcune azioni dell'insulina ma mantenere una risposta relativamente conservata alle vie che favoriscono la sintesi lipidica.

Il fegato può continuare a produrre grasso anche quando risponde meno efficacemente al segnale che dovrebbe ridurre la produzione di glucosio.

Trigliceridi: deposito oppure problema?

I trigliceridi accumulati negli epatociti sono una forma relativamente inerte di deposito lipidico.

Il danno metabolico non dipende necessariamente dalla quantità di trigliceridi in sé.

Una parte importante del problema può derivare dagli intermedi lipidici che si formano durante il metabolismo degli acidi grassi.

Diacilgliceroli, ceramidi e altre specie lipidiche possono interferire con i sistemi di segnalazione cellulare.

Queste molecole possono contribuire all'insulino-resistenza anche prima che compaia un danno epatico evidente.

Come il fegato diventa resistente all'insulina

L'insulina dovrebbe ridurre la produzione epatica di glucosio.

Quando la segnalazione insulinica perde efficienza, questo controllo diminuisce.

La gluconeogenesi rimane relativamente attiva e il fegato continua a immettere glucosio nel sangue.

Il risultato diventa particolarmente evidente durante il digiuno notturno.

La glicemia a digiuno può aumentare non perché il soggetto abbia mangiato durante la notte ma perché il fegato ha prodotto una quantità eccessiva di glucosio.

La glicemia a digiuno racconta molto del fegato

La glicemia a digiuno dipende in larga misura dall'equilibrio tra produzione epatica di glucosio e utilizzo periferico.

Una glicemia a digiuno progressivamente crescente può riflettere una ridotta capacità dell'insulina di controllare il fegato.

Questo concetto spiega perché l'insulino-resistenza epatica rappresenti una componente importante della progressione dal prediabete al diabete di tipo 2.

Il paradosso epatico

Il fegato insulinico-resistente può continuare a produrre troppo glucosio e contemporaneamente sintetizzare lipidi.

A prima vista questa condizione sembra contraddittoria.

L'insulina dovrebbe infatti ridurre la produzione di glucosio e favorire il deposito energetico.

Il problema sta nel fatto che le diverse vie di segnalazione insulinica non perdono sensibilità nella stessa misura.

La soppressione della gluconeogenesi può risultare compromessa mentre alcune vie lipogeniche rimangono attive.

Il fegato può comportarsi contemporaneamente come se l'organismo fosse a digiuno per quanto riguarda la produzione di glucosio e come se fosse in fase post-prandiale per quanto riguarda la sintesi lipidica.

Questo fenomeno è uno degli esempi più chiari di resistenza insulinica selettiva.

La produzione di VLDL

Il fegato cerca di gestire una parte dell'eccesso lipidico esportando trigliceridi.

I trigliceridi vengono incorporati nelle VLDL e rilasciati nel circolo.

Quando il flusso lipidico epatico aumenta, anche la produzione di VLDL può aumentare.

Il soggetto può sviluppare ipertrigliceridemia.

La presenza contemporanea di steatosi epatica e trigliceridi elevati rappresenta spesso una manifestazione dello stesso problema di traffico energetico.

HDL e metabolismo delle lipoproteine

L'aumento delle lipoproteine ricche di trigliceridi modifica anche il metabolismo delle HDL.

Lo scambio di lipidi tra lipoproteine può rendere le HDL più ricche di trigliceridi e può favorirne una più rapida rimozione dal circolo.

Il colesterolo HDL può diminuire.

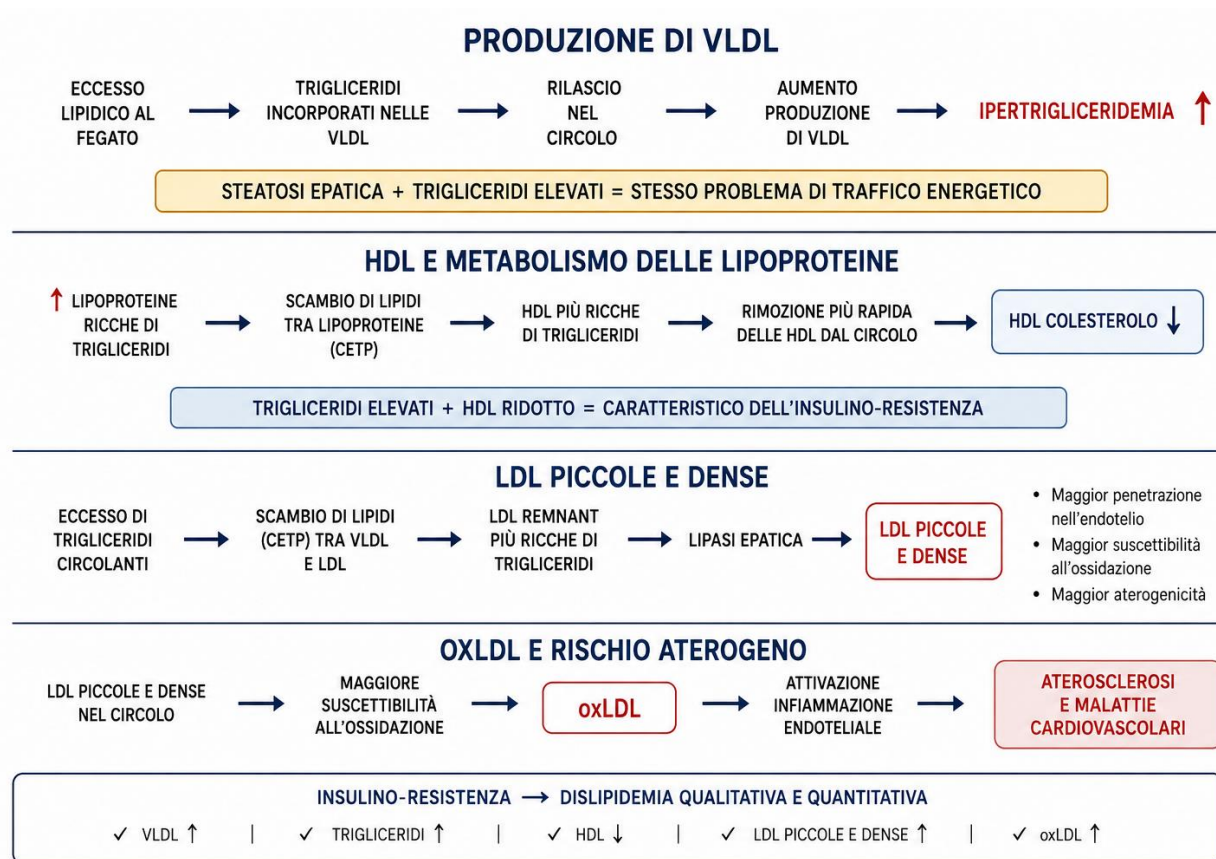
L'associazione tra trigliceridi elevati e HDL ridotto è una caratteristica frequente dell'insulino-resistenza.

LDL piccole e dense

L'alterazione del metabolismo delle lipoproteine può favorire anche la formazione di particelle LDL più piccole e dense.

Queste particelle presentano caratteristiche differenti rispetto alle LDL più grandi e possono associarsi a un profilo aterogeno. Queste LDL risultano maggiormente sensibili all'ossidazione, possono trasformarsi in LDL ossidate (oxLDL) in grado di determinare infiammazione endoteliale e quindi aterosclerosi e patologie cardiovascolari.

La dislipidemia dell'insulino-resistenza non riguarda quindi soltanto la quantità totale di colesterolo LDL; coinvolge anche la composizione e il comportamento delle lipoproteine.



Il fegato grasso può comparire senza obesità

La steatosi epatica non riguarda soltanto le persone con obesità.

Un soggetto normopeso può accumulare grasso epatico se possiede una ridotta capacità di immagazzinare energia nel tessuto adiposo sottocutaneo oppure una predisposizione a depositare lipidi in sedi ectopiche.

La massa muscolare, la distribuzione del grasso e la genetica possono influenzare il rischio indipendentemente dal BMI.

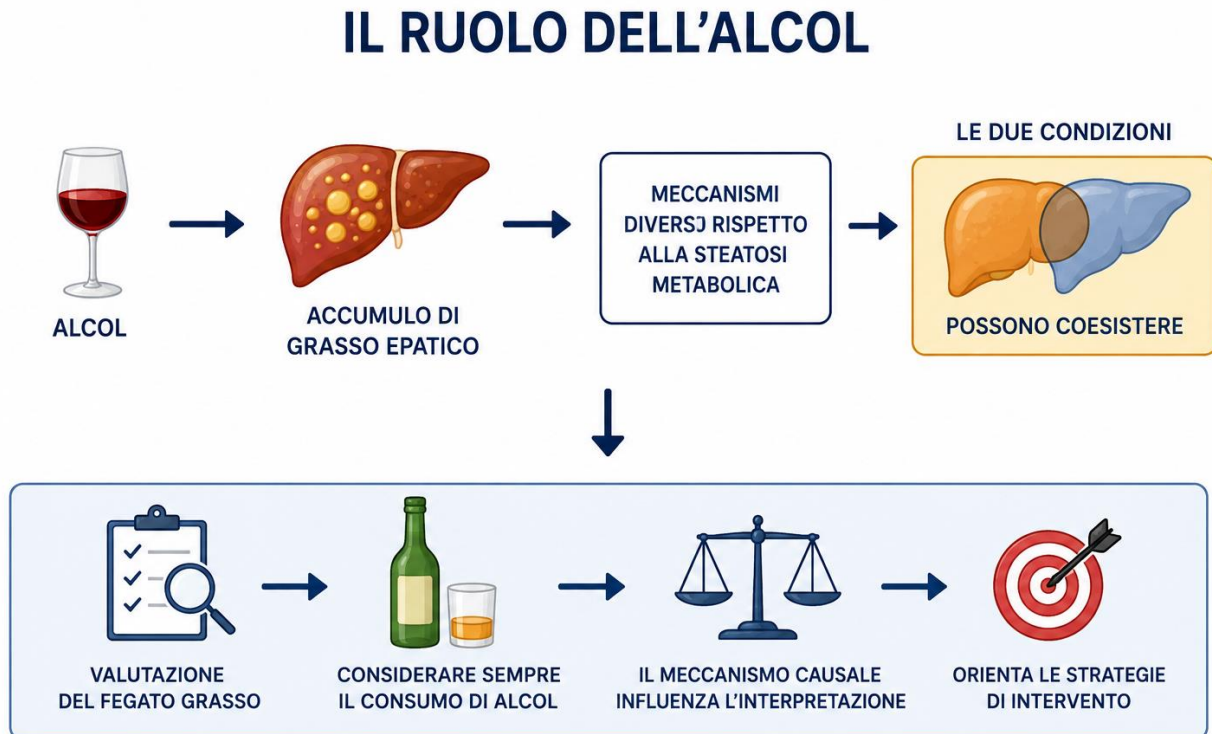
La presenza di un peso normale non esclude una disfunzione metabolica significativa.

Il ruolo dell'alcol

L'alcol può favorire l'accumulo di grasso epatico attraverso meccanismi differenti rispetto alla steatosi prevalentemente metabolica.

Le due condizioni possono anche coesistere.

La valutazione del fegato grasso deve considerare sempre il consumo di alcol perché il meccanismo causale influenza l'interpretazione del quadro e le strategie di intervento.



Il ruolo del fruttosio

Il fruttosio viene metabolizzato in misura rilevante dal fegato.

Quando viene assunto in grandi quantità soprattutto attraverso bevande zuccherate e zuccheri liberi, può aumentare il carico metabolico epatico e può favorire la lipogenesi de novo.

Questo effetto non deve essere automaticamente esteso alla frutta intera.

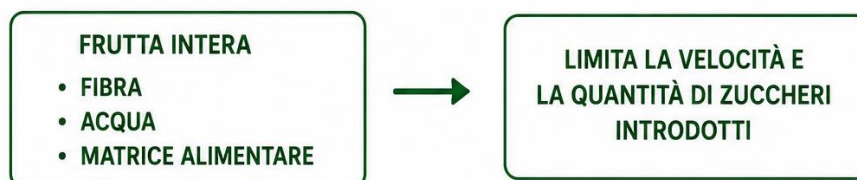
La frutta contiene fibra, acqua e una matrice alimentare che limita la velocità e la quantità di zuccheri introdotti.

La dose e la forma alimentare modificano quindi profondamente la risposta metabolica.

IL RUOLO DEL FRUTTOSIO



NON ESTENDERE AUTOMATICAMENTE ALLA FRUTTA INTERA



Steatosi semplice e progressione del danno epatico

Il fegato grasso può rimanere per lungo tempo senza produrre un danno epatico grave.

In alcuni soggetti però la steatosi si associa a infiammazione e danno degli epatociti.

La progressione può portare a fibrosi e nei casi più avanzati a cirrosi.

Il rischio non dipende esclusivamente dalla quantità di grasso ma anche dalla presenza di infiammazione, stress ossidativo, predisposizione genetica e altri fattori.

La steatosi deve essere considerata sia come segnale metabolico sia come possibile problema epatico.

STEATOSI SEMPLICE E PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO



IL RISCHIO DI PROGRESSIONE DIPENDE DA MOLTI FATTORI



Il ruolo dello stress ossidativo

L'eccesso di acidi grassi aumenta il lavoro metabolico degli epatociti.

L'ossidazione lipidica può produrre una maggiore quantità di specie reattive dell'ossigeno.

Quando la capacità antiossidante diventa insufficiente, lo stress ossidativo può danneggiare membrane, proteine e strutture intracellulari.

Questo processo può contribuire all'infiammazione e alla progressione del danno epatico.

Il reticolo endoplasmatico

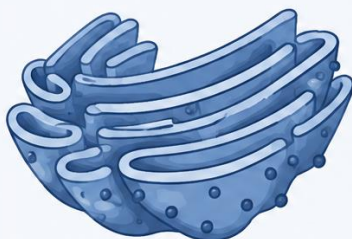
Anche il reticolo endoplasmatico può risentire del sovraccarico metabolico.

L'accumulo di lipidi e lo stress cellulare possono alterare la corretta sintesi e maturazione delle proteine.

Le risposte attivate dal reticolo endoplasmatico possono influenzare infiammazione e segnalazione insulinica.

Il fegato grasso è una condizione che coinvolge contemporaneamente metabolismo, organelli cellulari e sistemi di segnalazione.

IL RETICOLO ENDOPLASMATICO



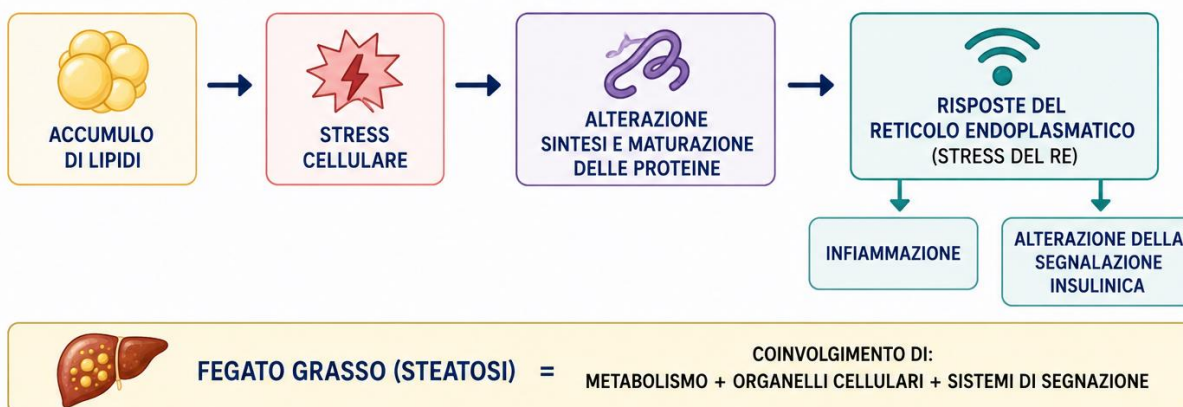
COS'È IL RETICOLO ENDOPLASMATICO

È una rete di membrane presente in tutte le cellule.

Esistono due tipi:

- **RETICOLO ENDOPLASMATICO RUVIDO (RER):** con ribosomi, sintetizza e avvia la maturazione delle proteine destinate alla secrezione, alle membrane e agli organelli.
- **RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO (REL):** coinvolto nella sintesi dei lipidi, detossificazione e metabolismo del calcio.

COSA SUCCEDDE CON IL SOVRACCARICO METABOLICO



Il fegato comunica con il resto dell'organismo

Il fegato non subisce passivamente l'insulino-resistenza.

Esso modifica la produzione di glucosio, lipoproteine, mediatori e metaboliti.

Questi prodotti influenzano muscolo, tessuto adiposo, pancreas e sistema cardiovascolare.

La steatosi epatica è una componente di una rete sistemica.

Fegato e pancreas

Quando il fegato continua a produrre troppo glucosio, il pancreas deve aumentare la secrezione insulinica.

L'iperinsulinemia cerca di compensare la maggiore produzione epatica.

Se la resistenza insulinica aumenta ulteriormente, la richiesta sulle cellule beta continua a crescere.

Il fegato grasso può contribuire indirettamente al progressivo sovraccarico funzionale del pancreas.

Fegato e muscolo

Il fegato insulino-resistente aumenta la disponibilità di glucosio e trigliceridi nel circolo.

Il muscolo riceve quindi una maggiore quantità di substrati energetici.

Se il muscolo è sedentario oppure possiede una capacità ossidativa ridotta, la gestione di questo surplus diventa ancora più difficile.

Fegato e muscolo possono alimentare reciprocamente la disfunzione metabolica.

Il grasso epatico può diminuire rapidamente

Il fegato presenta una notevole capacità di adattamento.

Quando il bilancio energetico diventa negativo, il contenuto di grasso epatico può diminuire anche prima che si verifichi una grande perdita di peso corporeo.

Questa riduzione può migliorare rapidamente la sensibilità insulinica epatica e può diminuire la produzione endogena di glucosio.

Il miglioramento metabolico può precedere cambiamenti estetici evidenti.

L'attività fisica aiuta anche il fegato

L'esercizio aumenta l'utilizzo dei substrati energetici e migliora la sensibilità insulinica.

La riduzione del grasso viscerale e il miglioramento della funzione muscolare possono diminuire il flusso di acidi grassi verso il fegato.

L'attività fisica può ridurre la steatosi epatica anche attraverso meccanismi che non dipendono esclusivamente dalla perdita di peso.

Non serve inseguire un singolo macronutriente

La riduzione del grasso epatico dipende soprattutto dalla diminuzione del sovraccarico energetico e dal miglioramento della gestione dei nutrienti.

Differenti modelli alimentari possono ottenere questo risultato se migliorano il bilancio energetico e la qualità complessiva della dieta.

La strategia deve essere adattata al soggetto e deve risultare sostenibile nel tempo.

Dal valore alla fisiologia

Gli enzimi epatici possono offrire informazioni utili ma valori normali non escludono la presenza di steatosi.

ALT e GGT possono aumentare in alcuni soggetti ma non rappresentano misure dirette del contenuto di grasso epatico.

L'ecografia può rilevare una steatosi di entità significativa ma possiede una sensibilità limitata nelle forme lievi.

Tecniche più avanzate possono quantificare meglio il grasso epatico ma non risultano necessarie in ogni soggetto.

Il quadro metabolico può essere completato osservando trigliceridi, HDL, glicemia, insulina, circonferenza addominale e composizione corporea.

Il fegato grasso deve essere interpretato come parte della fisiologia metabolica complessiva.

Take-home message

La steatosi epatica compare quando l'ingresso e la sintesi di grassi superano la capacità del fegato di ossidarli oppure esportarli.

Il fegato grasso può contribuire direttamente all'insulino-resistenza epatica.

Quando il fegato risponde meno all'insulina, la produzione di glucosio può rimanere eccessivamente elevata anche durante il digiuno.

La steatosi può inoltre associarsi a maggiore produzione di VLDL, trigliceridi elevati e riduzione del colesterolo HDL.

Il fegato grasso è uno dei principali crocevia tra metabolismo glucidico e metabolismo lipidico.

Box – Fermati un attimo

Una glicemia a digiuno elevata non deriva necessariamente da ciò che è stato mangiato la sera precedente.

Durante la notte il fegato continua a regolare la disponibilità di glucosio.

Se il fegato diventa resistente all'insulina, può produrre troppo glucosio proprio quando l'organismo non ne ha bisogno.

La glicemia del mattino può raccontare molto del comportamento metabolico del fegato.

Messaggi chiave

- Il fegato è un centro fondamentale della regolazione energetica.
- Il grasso epatico deriva da acidi grassi circolanti, grassi alimentari e lipogenesi de novo.
- L'insulino-resistenza del tessuto adiposo può aumentare il flusso di acidi grassi verso il fegato.
- Il grasso viscerale contribuisce direttamente al carico lipidico portale.
- La lipogenesi de novo può aumentare in condizioni di surplus energetico.
- Gli intermedi lipidici possono contribuire all'insulino-resistenza epatica.
- L'insulina dovrebbe sopprimere la produzione epatica di glucosio.
- Nell'insulino-resistenza epatica la gluconeogenesi può rimanere eccessivamente attiva.
- La glicemia a digiuno riflette in buona parte il comportamento metabolico del fegato.
- Il fegato può diventare resistente ad alcune azioni dell'insulina e mantenere altre vie relativamente sensibili.
- La resistenza insulinica selettiva può favorire contemporaneamente produzione di glucosio e sintesi lipidica.
- L'aumento della produzione di VLDL contribuisce all'ipertrigliceridemia.
- Trigliceridi elevati e HDL ridotto sono un profilo frequente nell'insulino-resistenza.
- La steatosi può comparire anche in soggetti normopeso.
- Un elevato consumo di alcol può contribuire al grasso epatico attraverso meccanismi propri.
- Grandi quantità di zuccheri liberi e bevande zuccherate possono aumentare il carico metabolico epatico.
- La steatosi può progredire verso infiammazione e fibrosi in una parte dei soggetti.
- Il contenuto di grasso epatico può diminuire rapidamente quando si riduce il sovraccarico energetico.
- L'attività fisica può migliorare la steatosi e la sensibilità insulinica epatica anche indipendentemente da grandi perdite di peso.

Muscolo scheletrico e utilizzo del glucosio

Il muscolo scheletrico è uno dei principali tessuti coinvolti nell'utilizzo del glucosio. Dopo un pasto esso può captare una quota rilevante del glucosio circolante e può utilizzarla immediatamente per produrre energia oppure può immagazzinarla sotto forma di glicogeno.

Il muscolo non è soltanto l'apparato che permette il movimento. Esso costituisce un vero organo metabolico capace di influenzare glicemia, sensibilità insulinica, metabolismo lipidico e composizione corporea.

La qualità metabolica del muscolo dipende dalla massa muscolare, dall'attività contrattile, dalla capacità mitocondriale, dalla vascolarizzazione e dalla sensibilità al segnale insulinico.

Il muscolo come grande utilizzatore di glucosio

Dopo il pasto l'insulina favorisce l'ingresso del glucosio nelle cellule muscolari.

Il meccanismo coinvolge soprattutto la traslocazione del trasportatore GLUT4 verso la membrana cellulare.

Quando GLUT4 raggiunge la superficie della cellula, la capacità di captare glucosio aumenta.

Il glucosio può essere ossidato per produrre ATP oppure può essere convertito in glicogeno.

La capacità del muscolo di captare glucosio è uno dei principali sistemi attraverso i quali l'organismo limita l'aumento della glicemia post-prandiale.

Il glicogeno muscolare

Il glicogeno muscolare è una riserva energetica locale.

Il muscolo non utilizza il proprio glicogeno per mantenere direttamente la glicemia sistemica. Esso conserva invece questa riserva per sostenere la propria attività.

Durante l'esercizio il glicogeno viene gradualmente degradato e utilizzato per produrre energia.

Dopo l'attività fisica il muscolo tende a ricostituire le proprie riserve.

Questa condizione aumenta la capacità di captare glucosio e contribuisce all'aumento della sensibilità insulinica post-esercizio.

La contrazione muscolare apre una seconda via

Il muscolo possiede una caratteristica di particolare rilievo: la contrazione può aumentare la captazione del glucosio anche attraverso meccanismi che non dipendono direttamente dall'insulina.

L'attività contrattile attiva vie intracellulari che favoriscono la traslocazione di GLUT4 verso la membrana.

Il muscolo può utilizzare più glucosio anche quando la risposta insulinica risulta ridotta.

Questo fenomeno aiuta a spiegare perché l'esercizio risulta particolarmente efficace nell'insulino-resistenza.

L'attività fisica non agisce soltanto aumentando il dispendio energetico; essa modifica direttamente il comportamento metabolico della cellula muscolare.

AMPK e richiesta energetica

Durante la contrazione il consumo di ATP aumenta.

La cellula muscolare percepisce questa maggiore richiesta energetica attraverso sistemi sensibili allo stato energetico intracellulare.

Tra questi sistemi troviamo AMPK, una proteina che contribuisce ad aumentare la captazione del glucosio e l'ossidazione degli acidi grassi quando la disponibilità energetica cellulare diminuisce.

AMPK favorisce una risposta coerente con la necessità del momento: quando il muscolo lavora, la cellula aumenta l'accesso ai substrati utili alla produzione di ATP.

Insulina e contrazione non sono la stessa cosa

Insulina e contrazione possono entrambe aumentare la presenza di GLUT4 sulla membrana ma utilizzano vie di segnalazione almeno in parte differenti. Questa distinzione possiede grande importanza.

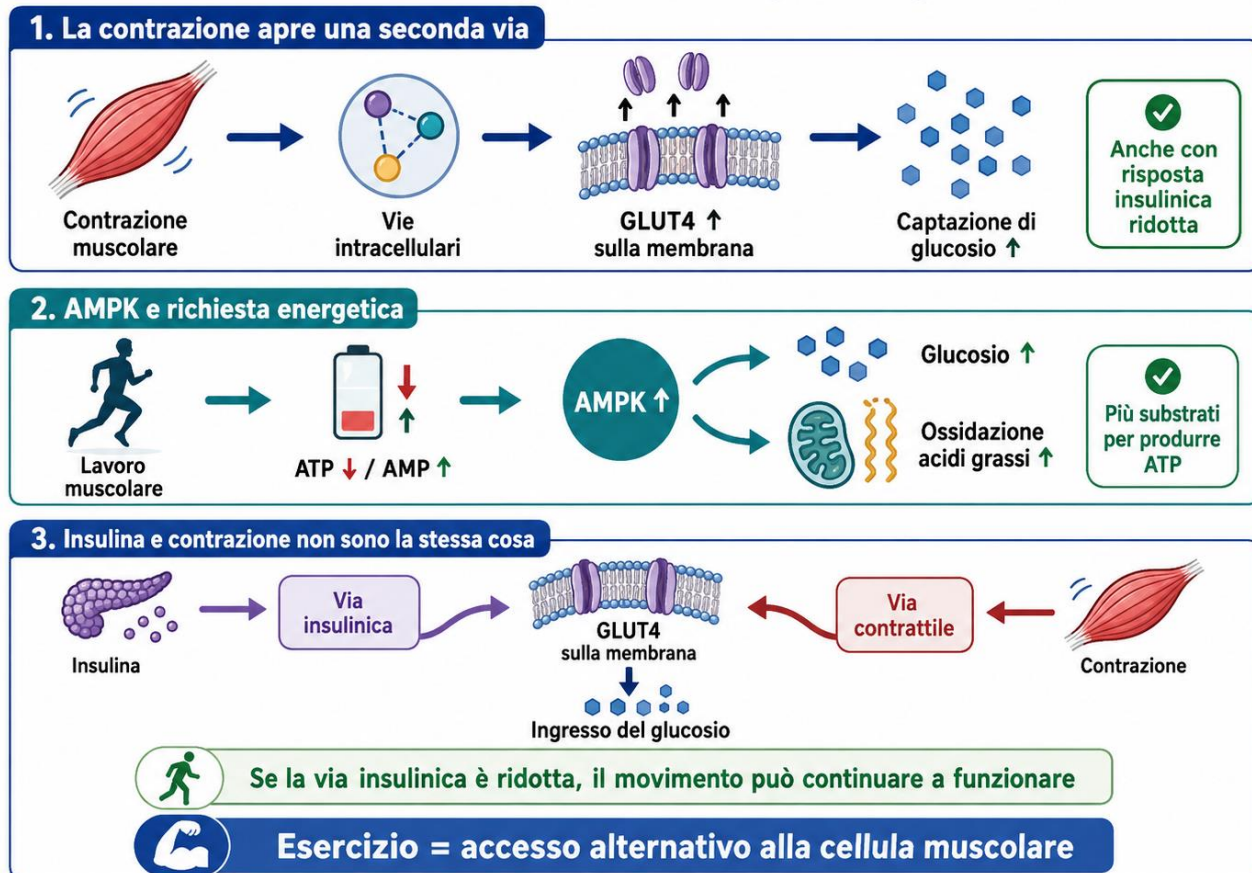
Quando la via insulinica risulta meno efficiente, la via attivata dalla contrazione può continuare a funzionare.

Il muscolo insulinico-resistente può migliorare temporaneamente la propria captazione di glucosio attraverso il movimento.

L'esercizio è una sorta di accesso alternativo alla cellula muscolare.

Contrazione muscolare, GLUT4 e AMPK

Una via alternativa per aumentare l'ingresso del glucosio



Dopo l'esercizio il muscolo rimane più sensibile

L'effetto metabolico dell'attività fisica non termina quando termina l'esercizio.

Nelle ore successive il muscolo tende a presentare una maggiore sensibilità insulinica.

Una parte di questo fenomeno deriva dalla necessità di ricostituire le riserve di glicogeno.

Anche modificazioni della segnalazione cellulare contribuiscono al miglioramento.

Il pasto successivo all'esercizio viene quindi gestito da un muscolo metabolicamente più disponibile a captare glucosio.

La sedentarietà riduce la richiesta di glucosio

Quando il muscolo rimane inattivo per molte ore, il consumo energetico diminuisce.

Il glicogeno viene utilizzato meno e la necessità di captare nuovo glucosio si riduce.

La segnalazione legata alla contrazione scompare e la sensibilità insulinica può diminuire.

La sedentarietà produce quindi un problema che non consiste soltanto nel minore consumo calorico.

Il muscolo inattivo smette di esercitare una parte importante della propria funzione metabolica.

Interrompere la sedentarietà

Brevi periodi di movimento distribuiti durante la giornata possono aumentare l'utilizzo del glucosio.

Una breve camminata dopo il pasto può aumentare la captazione muscolare del glucosio proprio durante la fase nella quale la glicemia tende a salire.

Anche semplici interruzioni della posizione seduta possono aumentare la richiesta energetica rispetto alla completa inattività.

Questi interventi non sostituiscono l'esercizio strutturato ma possono completarne gli effetti.

La regolazione metabolica dipende quindi sia dall'allenamento sia dal comportamento quotidiano tra una sessione e l'altra.

Massa muscolare e capacità di deposito

La massa muscolare è un grande compartimento metabolico.

Una maggiore quantità di muscolo offre una maggiore capacità potenziale di immagazzinare glicogeno e di utilizzare glucosio.

La massa muscolare può svolgere una funzione protettiva nei confronti del sovraccarico glicemico.

La quantità di muscolo non basta però da sola.

Il tessuto deve essere metabolicamente attivo.

Un muscolo poco utilizzato può possedere una massa discreta ma esprimere una capacità metabolica inferiore rispetto a un muscolo regolarmente allenato.

Qualità muscolare

La qualità del muscolo dipende da numerosi fattori.

La densità mitocondriale influenza la capacità ossidativa.

La vascolarizzazione condiziona l'arrivo di ossigeno e nutrienti.

La composizione delle fibre influenza le caratteristiche metaboliche.

La quantità di grasso infiltrato nel muscolo può modificare la funzione.

La sensibilità insulinica dipende quindi dalla struttura e dalla funzione complessiva del tessuto.

Fibre muscolari e metabolismo

Le fibre muscolari non possiedono tutte le stesse caratteristiche.

Le fibre di tipo I presentano generalmente una maggiore densità mitocondriale e una maggiore capacità ossidativa.

Le fibre di tipo II possiedono invece una maggiore capacità di sviluppare forza e potenza e utilizzano in misura maggiore il metabolismo glicolitico soprattutto durante attività intense.

Questa distinzione non significa che un tipo di fibra sia metabolicamente "buono" e l'altro "cattivo".

Entrambi partecipano alla salute metabolica.

L'allenamento aerobico e l'allenamento di forza stimolano adattamenti differenti e complementari.

Perché l'allenamento di forza è importante

L'allenamento di forza aumenta o preserva la massa muscolare.

Una maggiore massa muscolare amplia il compartimento disponibile per il metabolismo del glucosio.

L'allenamento di forza utilizza inoltre glicogeno e aumenta la sensibilità insulinica.

Questo tipo di esercizio diventa di particolare rilievo con l'avanzare dell'età perché contrasta la perdita progressiva di massa e funzione muscolare.

La prevenzione della sarcopenia è anche una strategia metabolica.

Perché l'esercizio aerobico è importante

L'esercizio aerobico aumenta il lavoro mitocondriale e può favorire la biogenesi mitocondriale.

La capacità di ossidare acidi grassi e glucosio migliora.

La densità capillare può aumentare e il trasporto di ossigeno e substrati diventa più efficiente.

L'esercizio aerobico contribuisce alla flessibilità metabolica e alla sensibilità insulinica.

Forza e aerobico sono complementari

La contrapposizione tra allenamento di forza e attività aerobica risulta poco utile dal punto di vista fisiologico.

La forza aumenta e preserva massa e funzione muscolare.

L'attività aerobica migliora capacità ossidativa, funzione cardiovascolare e adattamento mitocondriale.

La combinazione dei due stimoli offre quindi vantaggi complementari.

Un programma destinato alla salute metabolica dovrebbe considerare entrambe le componenti quando le condizioni individuali lo permettono.

Il ruolo dell'intensità

L'intensità dell'esercizio modifica il substrato energetico utilizzato.

Durante attività a intensità bassa o moderata il contributo degli acidi grassi può essere relativamente elevato.

Quando l'intensità aumenta, il metabolismo utilizza una quota crescente di carboidrati.

Questo fenomeno è una risposta fisiologica perché i carboidrati permettono una produzione di ATP più rapida.

L'utilizzo di glucosio durante esercizio intenso non è un problema; è una funzione fisiologica del metabolismo.

FIBRE MUSCOLARI E METABOLISMO

FIBRE DI TIPO I (LENTE OSSIDATIVE)



- Maggiore densità mitocondriale
- Maggiore capacità ossidativa
- Prevalente utilizzo di grassi
- Ideali per attività di resistenza

FIBRE DI TIPO II (VELOCI GLICOLITICHE)



- Maggiore forza e potenza
- Prevalente utilizzo di carboidrati (metabolismo glicolitico)
- Ideali per attività intense



NESSUNA È "BUONA" O "CATTIVA"

Entrambe sono essenziali per la salute metabolica.

Allenamento aerobico e allenamento di forza = adattamenti differenti e complementari.

PERCHÉ L'ALLENAMENTO DI FORZA È IMPORTANTE



- Aumenta o preserva la massa muscolare
- Amplia il compartimento per il metabolismo del glucosio
- Utilizza glicogeno
- Aumenta la sensibilità insulinica
- Contrasta la perdita di massa e funzione muscolare con l'età (prevenzione sarcopenia)
- Strategia fondamentale anche metabolica

PERCHÉ L'ESERCIZIO AEROBICO È IMPORTANTE



- Aumenta il lavoro mitocondriale
- Favorisce la biogenesi mitocondriale
- Migliora l'ossidazione di grassi e glucosio
- Aumenta la densità capillare
- Migliora trasporto di O₂ e substrati
- Migliora flessibilità metabolica e sensibilità insulinica

FORZA E AEROBICO SONO COMPLEMENTARI



FORZA

Aumenta e preserva massa e funzione muscolare



AEROBICO

Migliora capacità ossidativa, funzione cardiovascolare e adattamento mitocondriale



COMBINAZIONE OTTIMALE

Vantaggi complementari per la salute metabolica

Un programma efficace dovrebbe includere entrambe le componenti, quando le condizioni individuali lo permettono.

IL RUOLO DELL'INTENSITÀ

BASSA-MODERATA INTENSITÀ

INTENSITÀ MODERATA-ALTA

ALTA INTENSITÀ

Maggiore utilizzo di
ACIDI GRASSI

Contributo misto di
GRASSI e CARBOIDRATI

Maggiore utilizzo di
CARBOIDRATI (GLUCOSIO)

L'utilizzo di glucosio durante esercizio intenso NON è un problema:
è una risposta fisiologica per produrre ATP più rapidamente.

Il glucosio deve essere utilizzato

Una visione eccessivamente centrata sulla riduzione della glicemia può portare a considerare il glucosio quasi esclusivamente come un problema.

Il glucosio rappresenta invece un combustibile fondamentale.

La salute metabolica richiede la capacità di farlo entrare nei tessuti e utilizzarlo quando serve.

Il muscolo attivo crea una vera domanda metabolica di glucosio.

Questa domanda è uno dei modi più fisiologici attraverso i quali la glicemia viene controllata.

Insulino-resistenza muscolare

Quando il muscolo diventa resistente all'insulina, la captazione del glucosio dopo il pasto diminuisce.

Il pancreas aumenta allora la secrezione insulinica.

Se la compensazione funziona, la glicemia può rimanere inizialmente normale.

La quantità di insulina necessaria per ottenere il risultato aumenta però progressivamente.

L'insulino-resistenza muscolare può contribuire all'iperinsulinemia molto prima della comparsa dell'iperglicemia manifesta.

Lipidi intramuscolari

Il muscolo può contenere trigliceridi che vengono utilizzati come riserva energetica locale.

La presenza di lipidi intramuscolari non indica necessariamente insulino-resistenza.

Gli atleti di endurance possono possedere quantità elevate di trigliceridi intramuscolari e mantenere contemporaneamente un'elevata sensibilità insulinica.

Questo fenomeno viene talvolta definito paradosso dell'atleta.

La differenza dipende soprattutto dalla capacità di ossidare e ricambiare rapidamente quei lipidi.

Quando i lipidi diventano problematici

Il problema nasce quando l'ingresso degli acidi grassi supera la capacità del muscolo di utilizzarli o immagazzinarli in forme metabolicamente sicure.

Il sovraccarico lipidico può allora favorire l'accumulo di intermedi come diacilgliceroli e ceramidi.

Queste molecole possono interferire con la cascata di segnalazione insulinica.

Il problema non sta semplicemente nel grasso presente nel muscolo; conta soprattutto il destino metabolico dei lipidi.

Mitocondri e muscolo insulino-resistente

Il muscolo metabolicamente attivo possiede una elevata capacità di adattamento mitocondriale.

L'esercizio stimola la produzione e il rinnovamento dei mitocondri.

La sedentarietà riduce questi stimoli.

Quando la capacità ossidativa risulta insufficiente rispetto all'offerta di nutrienti, aumenta il rischio di accumulo di intermedi metabolici.

La funzione mitocondriale è uno dei principali collegamenti tra esercizio, utilizzo dei substrati e sensibilità insulinica.

Microcircolo e insulina

Affinché l'insulina e il glucosio raggiungano efficacemente le fibre muscolari, il sangue deve raggiungere il tessuto attraverso il microcircolo.

L'insulina può favorire fisiologicamente il reclutamento capillare attraverso meccanismi endoteliali.

Nell'insulino-resistenza questa risposta vascolare può ridursi.

Una minore perfusione dei capillari muscolari può limitare ulteriormente l'arrivo di insulina e glucosio alle cellule.

L'insulino-resistenza muscolare possiede quindi anche una componente vascolare.

Il muscolo comunica con gli altri organi

Il muscolo produce molecole di segnalazione che vengono definite nel loro insieme miokine.

La produzione di questi mediatori cambia durante la contrazione.

Le miokine possono influenzare tessuto adiposo, fegato, sistema immunitario e altri organi.

Il muscolo attivo non è soltanto un consumatore di energia; esso agisce anche come organo endocrino.

Esercizio e infiammazione

Una singola sessione di esercizio produce risposte infiammatorie transitorie che fanno parte dell'adattamento fisiologico.

L'allenamento regolare può però contribuire nel lungo periodo a ridurre lo stato infiammatorio cronico di basso grado.

La riduzione del grasso viscerale e la produzione di segnali muscolari contribuiscono a questo effetto.

L'esercizio modifica quindi simultaneamente metabolismo, composizione corporea e regolazione immunitaria.

Massa muscolare e invecchiamento

Con l'avanzare dell'età la massa e la forza muscolare tendono a diminuire.

La riduzione dell'attività fisica accelera questo processo.

La perdita di muscolo riduce il compartimento metabolico disponibile per il glucosio e può favorire l'insulino-resistenza.

Quando alla sarcopenia si associa un aumento del grasso viscerale, il rischio metabolico aumenta ulteriormente.

La conservazione della massa muscolare è una priorità sia funzionale sia metabolica.

Il peso corporeo può nascondere la perdita muscolare

Una persona può mantenere lo stesso peso corporeo nel tempo mentre perde massa muscolare e aumenta la massa adiposa.

La bilancia non rileva questa trasformazione.

La capacità di utilizzare glucosio può diminuire anche senza un aumento evidente del peso.

Questo fenomeno aiuta a spiegare perché la composizione corporea fornisce informazioni più utili rispetto al semplice peso.

Il muscolo rappresenta una riserva funzionale

Una maggiore massa muscolare attiva aumenta la capacità di utilizzare glucosio, immagazzinare glicogeno e ossidare substrati energetici.

Questa riserva funzionale diventa di particolare rilievo quando l'organismo affronta pasti abbondanti, periodi di ridotta attività oppure l'invecchiamento.

Il muscolo può essere interpretato come una vera riserva di capacità metabolica.

Dal valore alla fisiologia

La salute muscolare non può essere valutata attraverso il peso corporeo.

La composizione corporea può fornire informazioni sulla quantità di massa magra ma la funzione deve essere valutata anche attraverso forza, attività fisica e capacità prestativa.

Una riduzione della glicemia dopo una camminata o una sessione di esercizio mostra direttamente quanto il muscolo possa influenzare il metabolismo glucidico.

Nei soggetti che utilizzano sistemi di monitoraggio continuo del glucosio, il confronto tra pasti seguiti da sedentarietà e pasti seguiti da movimento può rendere questo fenomeno particolarmente evidente.

Il valore glicemico diventa una rappresentazione indiretta dell'attività metabolica del muscolo.

Take-home message

Il muscolo scheletrico è uno dei principali organi deputati all'utilizzo del glucosio.

L'insulina favorisce la captazione del glucosio attraverso GLUT4 ma la contrazione muscolare può attivare una via parzialmente indipendente dall'insulina.

L'attività fisica migliora quindi la gestione del glucosio sia durante l'esercizio sia nelle ore successive.

Massa muscolare, capacità mitocondriale e livello di attività quotidiana influenzano direttamente la sensibilità insulinica.

Il muscolo non è soltanto un apparato motorio; esso è una delle principali difese fisiologiche contro l'insulino-resistenza.

Box – Fermati un attimo

Quando il glucosio aumenta nel sangue possiamo cercare soltanto di introdurne meno oppure possiamo aumentare la capacità dell'organismo di utilizzarlo.

Il muscolo attivo crea spazio metabolico.

Ogni contrazione richiede energia, utilizza substrati e invia segnali che migliorano la capacità del tessuto di captare glucosio.

La salute glicemica dipende quindi anche da quanto muscolo possediamo e soprattutto da quanto lo utilizziamo.

Messaggi chiave

- Il muscolo scheletrico è uno dei principali utilizzatori del glucosio dopo il pasto.

- L'insulina favorisce la traslocazione di GLUT4 sulla membrana muscolare.
- La contrazione può aumentare la captazione del glucosio attraverso vie parzialmente indipendenti dall'insulina.
- AMPK partecipa alla risposta cellulare all'aumento della richiesta energetica.
- Dopo l'esercizio la sensibilità insulinica muscolare rimane aumentata per diverse ore.
- Il consumo di glicogeno favorisce la successiva captazione di glucosio.
- La sedentarietà riduce rapidamente la richiesta metabolica del muscolo.
- Brevi periodi di movimento durante la giornata possono contribuire al controllo glicemico.
- Una maggiore massa muscolare aumenta la capacità potenziale di deposito e utilizzo del glucosio.
- La qualità metabolica del muscolo conta quanto la sua quantità.
- Le fibre di tipo I e di tipo II svolgono funzioni metaboliche differenti e complementari.
- L'allenamento di forza preserva massa e funzione muscolare.
- L'esercizio aerobico migliora capacità ossidativa e adattamento mitocondriale.
- Forza e aerobico rappresentano stimoli complementari per la salute metabolica.
- L'insulino-resistenza muscolare può precedere l'iperglicemia manifesta.
- La presenza di lipidi intramuscolari non rappresenta automaticamente una condizione patologica.
- L'accumulo di intermedi lipidici può interferire con la segnalazione insulinica.
- Il microcircolo contribuisce alla distribuzione di insulina e glucosio nel muscolo.
- Il muscolo attivo produce miokine e comunica con altri organi.
- La perdita muscolare associata all'invecchiamento può aumentare il rischio di insulino-resistenza.
- La composizione corporea fornisce informazioni che il peso corporeo da solo non può offrire.

Mitocondri e metabolismo energetico

I mitocondri sono uno dei principali centri di produzione energetica della cellula. Essi trasformano l'energia contenuta nei nutrienti in ATP e permettono ai tessuti di sostenere contrazione, trasporto attivo, sintesi, riparazione e numerose altre funzioni biologiche.

Il metabolismo del glucosio e degli acidi grassi converge in larga misura nei mitocondri. La capacità mitocondriale influenza quindi direttamente la gestione dei substrati energetici e la flessibilità metabolica.

Quando l'offerta di nutrienti supera cronicamente la capacità della cellula di utilizzarli, il sistema mitocondriale può entrare in una condizione di sovraccarico. Questo squilibrio può contribuire alla produzione eccessiva di specie reattive, all'accumulo di intermedi metabolici e alla progressione dell'insulino-resistenza.

I mitocondri non devono però essere considerati semplicemente come organelli che "si danneggiano" nel diabete; essi rappresentano strutture dinamiche che modificano numero, forma e funzione in risposta all'attività fisica, alla disponibilità energetica e ai segnali cellulari.

Dall'energia degli alimenti all'ATP

Carboidrati, grassi e proteine contengono energia chimica.

La cellula non può utilizzare direttamente questa energia per tutte le proprie funzioni. Essa deve prima convertirne una parte in ATP.

Il glucosio viene degradato attraverso la glicolisi e produce piruvato.

In presenza di adeguate condizioni ossidative, il piruvato può entrare nei mitocondri e viene trasformato in acetil-CoA.

Anche gli acidi grassi possono produrre acetil-CoA attraverso la beta-ossidazione.

L'acetil-CoA entra quindi nel ciclo di Krebs e i prodotti di questo ciclo alimentano la catena respiratoria mitocondriale.

Il risultato finale consiste nella sintesi di ATP.

La glicolisi avviene prima del mitocondrio

La glicolisi avviene nel citoplasma.

Una molecola di glucosio viene trasformata attraverso diverse reazioni e produce piruvato, ATP e coenzimi ridotti.

La glicolisi può fornire energia rapidamente ma il rendimento energetico rimane relativamente limitato se il piruvato non viene successivamente ossidato nei mitocondri.

Il metabolismo aerobico permette di ricavare una quantità molto maggiore di ATP dallo stesso glucosio.

Il ciclo di Krebs

L'acetil-CoA entra nel ciclo di Krebs all'interno della matrice mitocondriale.

Il ciclo non produce grandi quantità di ATP direttamente.

La sua funzione principale consiste nel trasferire energia a coenzimi come NADH e FADH₂.

Questi coenzimi trasportano elettroni verso la catena respiratoria.

Il ciclo di Krebs è uno dei principali punti di convergenza tra metabolismo dei carboidrati, dei grassi e di alcuni aminoacidi.

La catena respiratoria

La catena respiratoria si trova nella membrana mitocondriale interna.

Gli elettroni provenienti da NADH e FADH₂ attraversano una serie di complessi proteici.

L'energia liberata durante questo trasferimento viene utilizzata per pompare protoni attraverso la membrana.

Si crea quindi un gradiente elettrochimico.

L'ATP sintasi utilizza questo gradiente per produrre ATP.

L'ossigeno rappresenta l'accettore finale degli elettroni e permette la formazione di acqua.

Il metabolismo energetico è anche biofisica

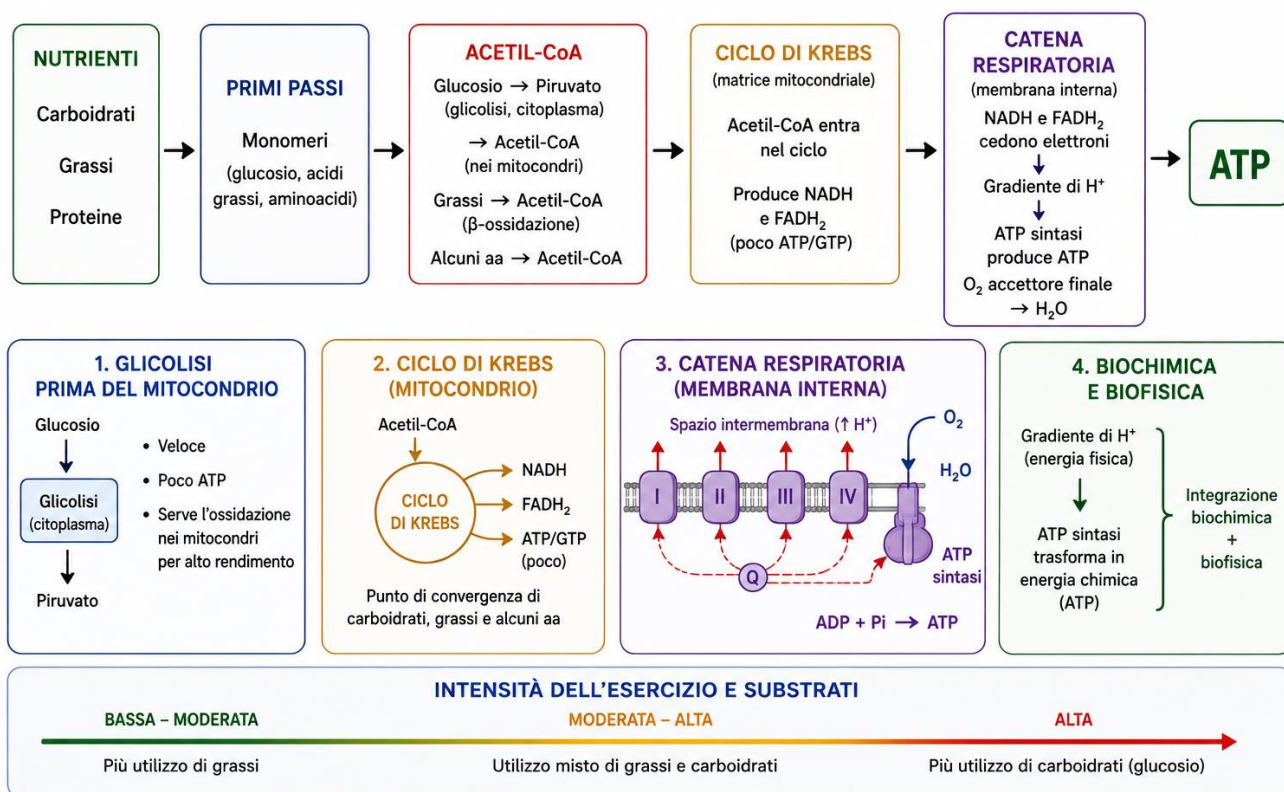
La produzione di ATP non dipende soltanto da una sequenza di reazioni chimiche.

La membrana mitocondriale interna crea una separazione di carica e quindi un potenziale elettrochimico.

Il gradiente protonico è una forma di energia fisica che viene convertita in energia chimica attraverso l'ATP sintasi.

Il metabolismo energetico nasce quindi dall'integrazione tra biochimica e biofisica.

DALL'ENERGIA DEGLI ALIMENTI ALL'ATP



Glucosio e grassi convergono nello stesso sistema

Il glucosio e gli acidi grassi seguono vie iniziali differenti ma convergono nella produzione di acetil-CoA e di coenzimi ridotti.

Il mitocondrio deve gestire il flusso energetico proveniente da diversi nutrienti.

Quando aumenta la disponibilità di glucosio, il metabolismo può aumentare l'ossidazione dei carboidrati.

Quando l'insulina diminuisce e aumenta la disponibilità di acidi grassi, la beta-ossidazione può assumere un ruolo maggiore.

La capacità di modificare questi flussi è una componente fondamentale della flessibilità metabolica.

La beta-ossidazione degli acidi grassi

Gli acidi grassi devono raggiungere la matrice mitocondriale prima di essere degradati.

Gli acidi grassi a lunga catena utilizzano un sistema di trasporto che coinvolge la carnitina.

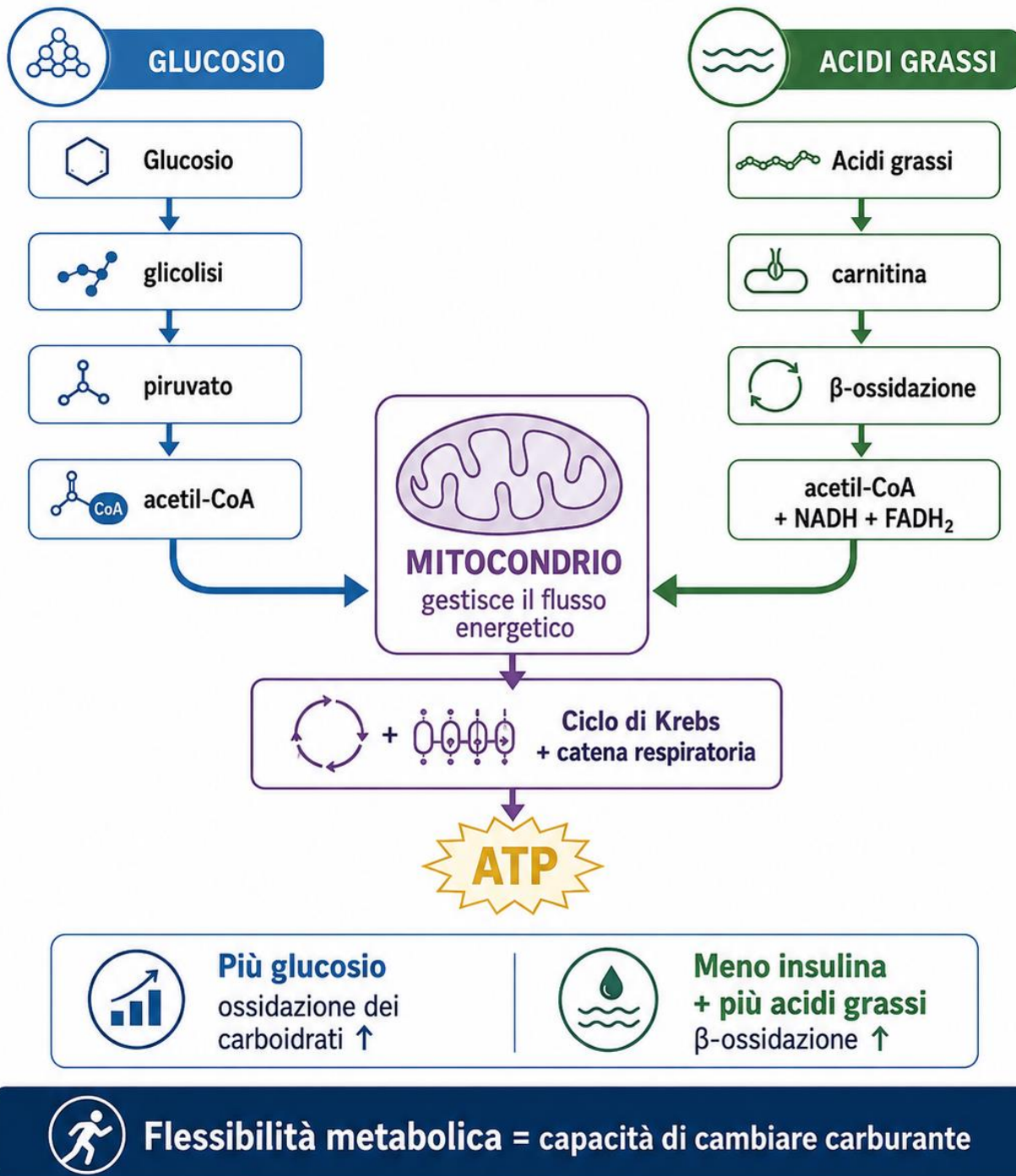
Una volta entrati nel mitocondrio, gli acidi grassi vengono degradati gradualmente attraverso la beta-ossidazione.

Ogni ciclo libera unità di acetil-CoA e produce NADH e FADH₂.

Gli acidi grassi possiedono quindi un'elevata densità energetica e permettono di produrre grandi quantità di ATP.

Glucosio e grassi convergono nello stesso sistema

Flessibilità metabolica



Perché non utilizziamo sempre i grassi

L'ossidazione dei grassi è un sistema molto efficiente ma non soddisfa tutte le esigenze metaboliche.

Quando la richiesta di ATP aumenta rapidamente, il metabolismo dei carboidrati può fornire energia più velocemente.

Durante un esercizio intenso il muscolo aumenta quindi l'utilizzo del glicogeno e del glucosio.

Durante attività meno intense e prolungate, il contributo degli acidi grassi può invece aumentare.

La scelta del substrato dipende quindi dalla velocità con cui l'energia deve essere resa disponibile e non soltanto dalla quantità totale di ATP producibile.

Quando arriva più energia di quanta ne serva

Il sistema mitocondriale possiede una capacità di adattamento ma non può aumentare indefinitamente il proprio flusso ossidativo.

Quando l'ingresso di nutrienti supera cronicamente la richiesta energetica, aumenta il flusso di elettroni attraverso la catena respiratoria.

Il gradiente protonico può diventare molto elevato e la probabilità che alcuni elettroni reagiscano prematuramente con l'ossigeno può aumentare.

Si formano quindi specie reattive dell'ossigeno.

Una moderata produzione di specie reattive fa parte della normale fisiologia; una produzione eccessiva e persistente può contribuire allo stress ossidativo.

Le specie reattive non sono soltanto dannose

Le specie reattive dell'ossigeno partecipano anche alla segnalazione cellulare.

Durante l'esercizio una produzione transitoria di ROS contribuisce agli adattamenti che aumentano le difese antiossidanti e la capacità mitocondriale.

Il problema nasce quando il segnale diventa persistente e supera la capacità di risposta cellulare.

La fisiologia dipende quindi dall'equilibrio tra produzione e gestione delle specie reattive.

Eliminare completamente i ROS non rappresenterebbe né un obiettivo realistico né un obiettivo fisiologicamente corretto.

Stress ossidativo e insulino-resistenza

Un eccesso persistente di specie reattive può modificare proteine e lipidi coinvolti nella segnalazione insulinica.

Lo stress ossidativo può inoltre attivare vie infiammatorie.

Questi meccanismi possono ridurre l'efficienza del segnale insulinico.

Lo stress ossidativo è uno dei possibili collegamenti tra sovraccarico energetico e insulino-resistenza.

Il problema degli intermedi metabolici

Quando l'ingresso di acidi grassi supera la capacità ossidativa, il problema non sta soltanto nel fatto che il mitocondrio "non brucia abbastanza grasso".

Una parte dei substrati può essere indirizzata verso altre vie e può produrre intermedi lipidici metabolicamente attivi.

Diacylgliceroli e ceramidi possono accumularsi e interferire con il segnale insulinico.

L'insulino-resistenza può derivare anche da una discordanza tra quantità di substrati disponibili e capacità del tessuto di gestirli.

Più mitocondri non significa automaticamente metabolismo migliore

Il numero dei mitocondri è soltanto una parte del problema. Conta anche la loro qualità.

Mitocondri inefficienti, scarsamente coordinati o sottoposti a un sovraccarico cronico possono produrre energia in modo meno efficace.

La salute mitocondriale dipende quindi da biogenesi, dinamica, riparazione e rimozione degli organelli danneggiati.

Biogenesi mitocondriale

Le cellule possono aumentare il numero e la capacità dei propri mitocondri. Questo processo prende il nome di biogenesi mitocondriale.

L'attività fisica è uno dei principali stimoli fisiologici della biogenesi mitocondriale nel muscolo.

La contrazione modifica lo stato energetico cellulare e attiva segnali che coinvolgono AMPK, calcio e altri mediatori.

Questi segnali convergono su regolatori trascrizionali tra i quali PGC-1 α svolge un ruolo importante.

La cellula aumenta quindi la produzione di proteine necessarie alla funzione mitocondriale.

PGC-1 α come regolatore dell'adattamento

PGC-1 α contribuisce alla regolazione della biogenesi mitocondriale e del metabolismo ossidativo.

L'esercizio ne stimola l'attività soprattutto nei tessuti metabolicamente impegnati.

Questo adattamento aumenta la capacità del muscolo di ossidare substrati energetici.

L'allenamento regolare può trasformare strutturalmente il metabolismo cellulare.

AMPK: quando la cellula percepisce un deficit energetico

AMPK viene attivata quando la disponibilità energetica cellulare diminuisce.

Durante l'esercizio il consumo di ATP aumenta e AMPK contribuisce a orientare il metabolismo verso la produzione di nuova energia.

Essa favorisce la captazione del glucosio, aumenta l'ossidazione degli acidi grassi e limita temporaneamente alcuni processi anabolici molto costosi.

AMPK è uno dei principali sensori dello stato energetico cellulare.

mTOR: quando l'energia è disponibile

mTOR rappresenta invece uno dei principali sistemi che favoriscono crescita e sintesi quando nutrienti e segnali anabolici sono disponibili.

La cellula deve coordinare AMPK e mTOR in funzione delle proprie condizioni.

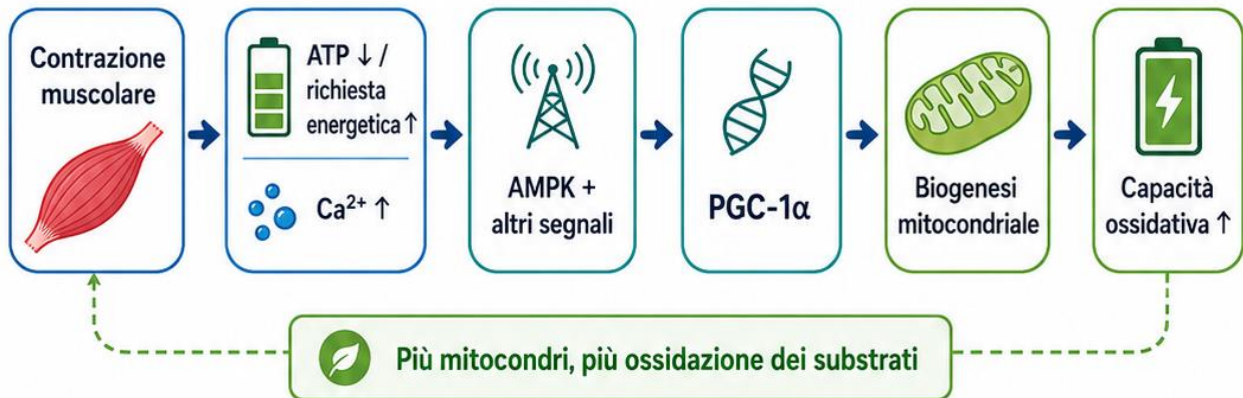
Un organismo sano alterna periodi nei quali prevalgono crescita e costruzione a periodi nei quali prevalgono utilizzo delle riserve, riparazione e adattamento.

La salute metabolica dipende quindi anche dalla capacità di alternare correttamente questi segnali.

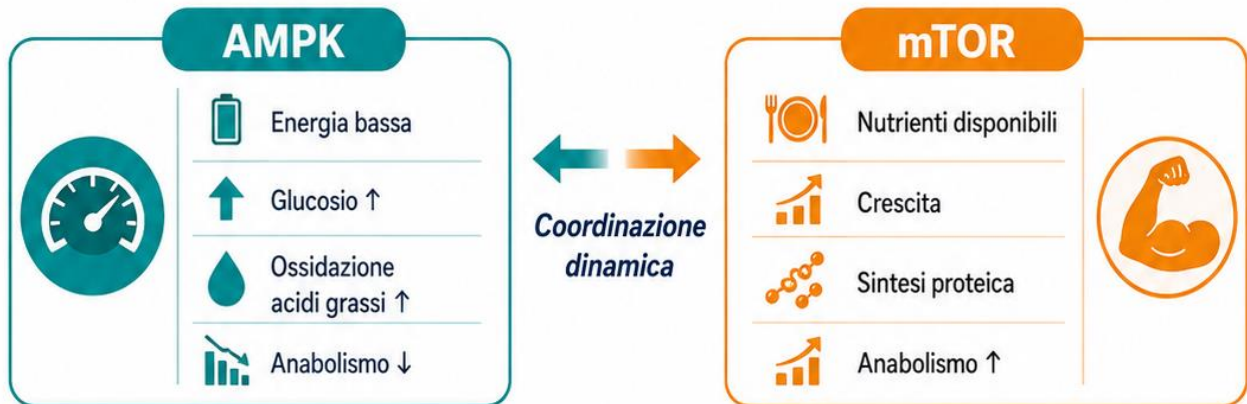
Biogenesi mitocondriale

Adattamento energetico e flessibilità metabolica

1. Esercizio e biogenesi mitocondriale



2. Due sensori energetici



3. Principio finale



Dinamica mitocondriale

I mitocondri non rappresentano strutture immobili.

Essi possono fondersi tra loro attraverso processi di fusione oppure possono dividersi attraverso processi di fissione. Questa dinamica permette alla rete mitocondriale di adattarsi alle esigenze energetiche e di isolare porzioni danneggiate.

Un equilibrio alterato tra fusione e fissione può associarsi a disfunzione metabolica.

La forma del mitocondrio riflette quindi anche il suo stato funzionale.

Mitofagia

I mitocondri danneggiati devono essere rimossi.

La mitofagia è una forma selettiva di autofagia attraverso la quale la cellula identifica e degrada mitocondri non più efficienti.

Questo processo permette di mantenere una popolazione mitocondriale funzionale.

Quando la rimozione degli organelli danneggiati diventa inefficiente, la qualità complessiva della rete mitocondriale può peggiorare.

Fasce orarie

I processi mitocondriali seguono ritmi circadiani ma non esistono finestre orarie rigide valide per tutti. Durante la notte, soprattutto in presenza di sonno regolare e digiuno, aumentano le condizioni favorevoli al controllo qualità cellulare, all'autofagia e alla mitofagia.

Nelle prime ore della giornata l'attività fisica può rappresentare un potente stimolo per AMPK, calcio intracellulare e PGC-1 α , avviando biogenesi e rimodellamento mitocondriale. Gli adattamenti indotti dall'esercizio continuano però per molte ore dopo la seduta, attraverso modificazioni dell'espressione genica e della sintesi proteica. Durante il giorno fusione, fissione, utilizzo dei substrati e produzione di ATP vengono continuamente modulati in relazione ad attività fisica, alimentazione e richiesta energetica. La sera e durante il sonno acquistano maggiore rilievo recupero, riparazione e controllo della qualità mitocondriale. L'orario dell'esercizio è il momento dello stimolo, non una finestra esclusiva della biogenesi mitocondriale.

I processi mitocondriali quindi seguono ritmi circadiani ma nessuna funzione è confinata a una specifica fascia oraria. Le finestre seguenti devono essere considerate indicative e possono variare in funzione di cronotipo, sonno, alimentazione, digiuno e attività fisica.

22:00-02:00 – recupero e controllo qualità. Con l'inizio del sonno e del digiuno notturno diminuiscono progressivamente i segnali legati alla disponibilità dei nutrienti e aumenta il contesto favorevole ai processi di manutenzione cellulare, autofagia e mitofagia.

02:00-06:00 – riparazione e turnover mitocondriale. Durante la seconda parte della notte proseguono i processi di controllo qualità e rimozione delle strutture danneggiate. La rete mitocondriale viene continuamente riorganizzata attraverso fusione, fissione e turnover.

06:00-12:00 – attivazione metabolica e possibile stimolo alla biogenesi. Il risveglio e soprattutto l'attività fisica aumentano la richiesta energetica. La contrazione muscolare può attivare AMPK, segnali dipendenti dal Ca²⁺ e PGC-1 α , avviando il programma di adattamento e biogenesi mitocondriale.

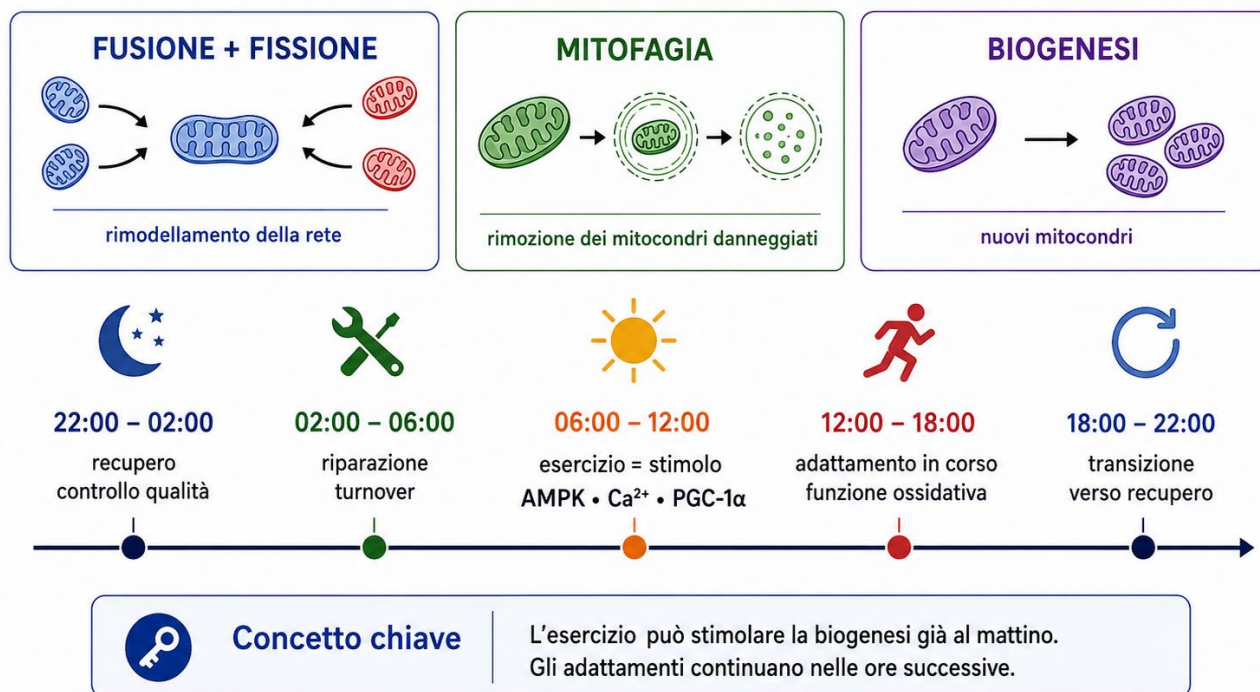
12:00-18:00 – utilizzo energetico e prosecuzione dell'adattamento. I mitocondri sostengono l'elevata richiesta energetica dei tessuti attivi. Se l'esercizio è stato svolto nelle ore precedenti, l'espressione genica e la sintesi delle proteine mitocondriali possono continuare per molte ore: **questa fascia è soprattutto la prosecuzione dell'adattamento, non necessariamente il momento migliore per generare lo stimolo.**

18:00-22:00 – transizione verso recupero e riparazione. Con la diminuzione dell'attività e l'avvicinarsi del digiuno notturno si riduce gradualmente la priorità della produzione energetica immediata e aumenta quella dei processi di recupero e controllo qualità.

Il concetto fondamentale è quindi questo: l'esercizio, anche nelle prime ore della giornata, può fornire lo stimolo alla biogenesi mitocondriale, mentre rimodellamento, sintesi proteica, fusione, fissione e controllo qualità proseguono nelle ore successive e durante il riposo notturno.

DINAMICA MITOCONDRIALE

Fasce orarie orientative



Mitocondri e sedentarietà

La sedentarietà riduce la richiesta di ATP da parte del muscolo.

Diminuiscono quindi gli stimoli che promuovono biogenesi mitocondriale e capacità ossidativa.

Un muscolo poco utilizzato tende ad adattarsi a una minore richiesta energetica.

Questo adattamento diventa problematico quando l'offerta di nutrienti rimane elevata.

L'organismo introduce molta energia ma mantiene una bassa capacità di utilizzarla.

Mitocondri ed esercizio fisico

L'allenamento produce l'effetto opposto.

L'aumento ripetuto della richiesta energetica stimola adattamenti mitocondriali.

La densità mitocondriale può aumentare, l'attività degli enzimi ossidativi migliora e il muscolo sviluppa una maggiore capacità di utilizzare acidi grassi e glucosio.

Questi adattamenti contribuiscono direttamente alla sensibilità insulinica.

L'esercizio è una forma di allenamento dei mitocondri.

Esercizio fisico aerobico e mitocondri

L'esercizio aerobico è uno stimolo particolarmente efficace per la capacità ossidativa.

Le attività prolungate aumentano la richiesta di ATP e favoriscono adattamenti che migliorano l'ossidazione dei substrati.

La densità capillare può inoltre aumentare e permette un migliore trasporto di ossigeno verso il muscolo.

Mitocondri e microcircolo si adattano quindi insieme.

Esercizio fisico ad alta intensità

Anche brevi esercizi ad alta intensità possono produrre forti segnali di adattamento mitocondriale.

L'elevata richiesta energetica altera rapidamente il rapporto tra ATP e i suoi prodotti di degradazione e può attivare AMPK e altri segnali.

La risposta dipende però dal livello di allenamento, dalle condizioni individuali e dalla capacità di recupero.

L'intensità deve essere utilizzata come strumento fisiologico e non come obiettivo assoluto.

Esercizio fisico di forza

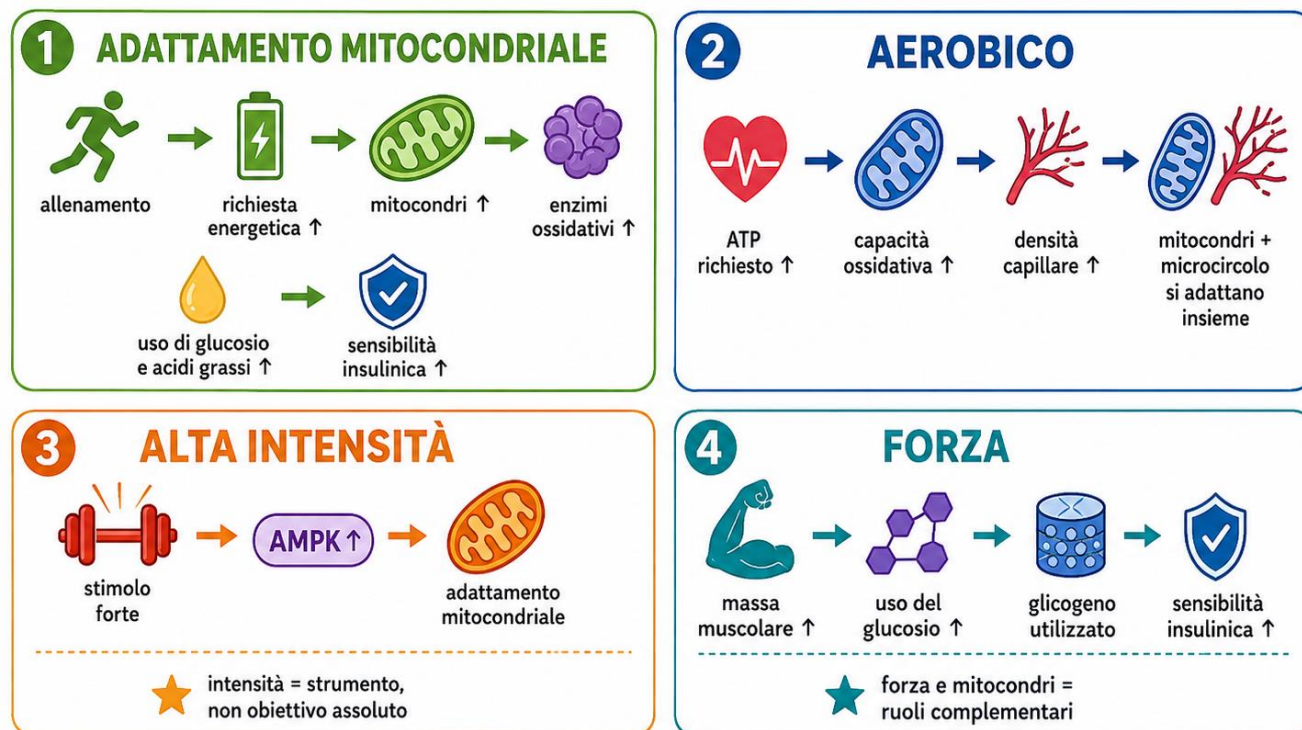
L'allenamento di forza viene associato soprattutto alla crescita muscolare ma produce anche adattamenti metabolici.

L'aumento della massa muscolare amplia il compartimento disponibile per l'utilizzo del glucosio.

Le ripetute contrazioni aumentano inoltre il consumo di glicogeno e migliorano la sensibilità insulinica.

Forza e capacità mitocondriale partecipano quindi a componenti differenti ma complementari della salute metabolica.

MITOCONDRI E ALLENAMENTO



L'esercizio è un allenamento dei mitocondri



Esercizio fisico: effetto mitocondriale locale o sistemico?

L'effetto mitocondriale più marcato e diretto avviene nei muscoli coinvolti nell'esercizio ma l'attività fisica produce anche adattamenti mitocondriali sistemici.

L'esercizio aumenta la richiesta energetica nel muscolo; proprio per questo la biogenesi mitocondriale è particolarmente evidente in tale tessuto. Durante l'attività vengono però modificati anche ormoni, catecolamine, lattato, disponibilità dei substrati, flusso sanguigno, segnali infiammatori e soprattutto le miochine rilasciate dal muscolo. Questi segnali raggiungono molti altri tessuti.

Si possono osservare adattamenti mitocondriali anche in:

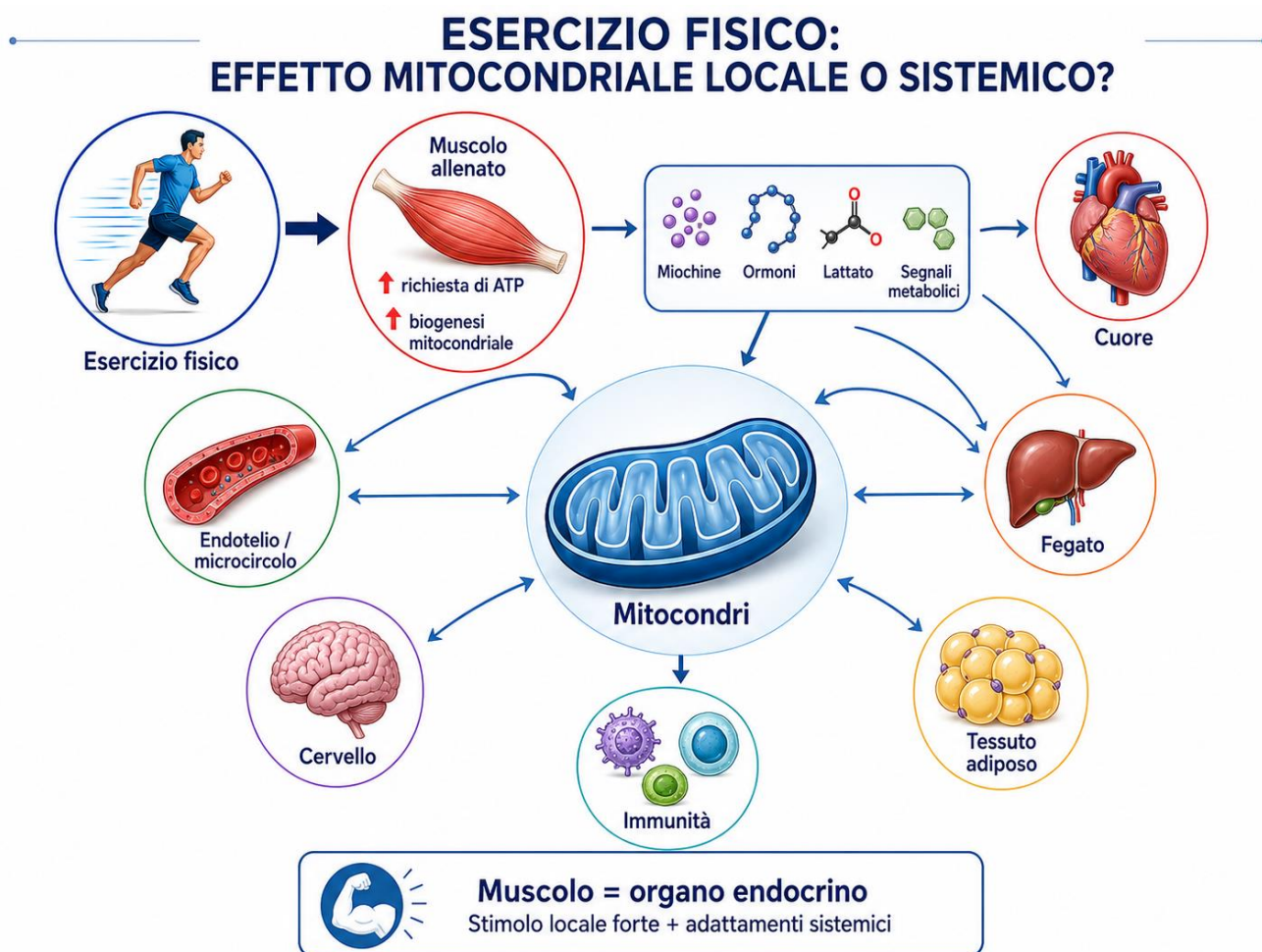
- **cuore**, con aumento della capacità ossidativa;
- **fegato**, con miglioramento della gestione energetica e della sensibilità insulinica;
- **tessuto adiposo**, con modificazioni della capacità ossidativa e del metabolismo lipidico;
- **endotelio e microcircolo**, con migliore disponibilità di NO e funzione vascolare;
- **cervello**, dove l'esercizio favorisce biogenesi mitocondriale, neuroplasticità e sistemi antiossidanti;
- **cellule immunitarie**, nelle quali cambia il metabolismo mitocondriale e l'equilibrio immunometabolico.

Quindi la risposta è tessuto-specifica ossia il muscolo allenato riceve lo stimolo maggiore, mentre gli altri organi vengono influenzati attraverso segnali sistemici e attraverso il miglioramento complessivo dell'omeostasi metabolica.

Esiste anche un concetto interessante: **il muscolo durante l'esercizio diventa quasi un organo endocrino**. Le miochine costituiscono uno dei principali collegamenti attraverso cui l'allenamento muscolare può migliorare metabolismo e funzione mitocondriale anche a distanza. Per questo sintetizzando:

esercizio muscolare → richiesta di ATP → segnali metabolici + miochine → adattamento mitocondriale locale + adattamenti sistemici multiorgano.

Pertanto allenando correttamente il muscolo si allena, indirettamente, anche una parte importante del sistema mitocondriale dell'intero organismo anche se non tutti i tessuti rispondono con la stessa intensità.



Il mitocondrio non lavora da solo

La funzione mitocondriale dipende dall'arrivo di ossigeno e substrati.

Endotelio, microcircolo, cuore e polmoni partecipano quindi indirettamente alla produzione energetica cellulare.

Anche la disponibilità di cofattori e micronutrienti influenza numerose reazioni.

Il mitocondrio deve essere quindi interpretato come parte di una rete e non come una centrale energetica isolata.

Mitocondri e microbiota

I mitocondri possiedono un'origine evolutiva batterica. Secondo la **teoria endosimbiotica**, essi derivano da antichi batteri che furono inglobati da cellule ancestrali e stabilirono con esse una relazione stabile. Questa origine spiega alcune caratteristiche ancora presenti nei mitocondri moderni: DNA proprio, doppia membrana, ribosomi di tipo batterico e capacità di replicarsi per fissione.

Il microbiota intestinale rappresenta invece una comunità microbica esterna alle cellule dell'organismo ma metabolicamente integrata con esse. Tra microbiota e mitocondri esiste quindi un dialogo continuo mediato soprattutto da metaboliti.

Gli acidi grassi a corta catena (SCFA) prodotti dalla fermentazione delle fibre, tra cui acetato, propionato e butirato, possono influenzare il metabolismo energetico dell'ospite. Il propionato può contribuire indirettamente al ciclo di Krebs attraverso succinil-CoA, mentre il butirato è un importante substrato energetico per i colonociti e può modulare segnali cellulari coinvolti nel metabolismo e nell'infiammazione.

Altri metaboliti microbici possono modificare lo stato redox, la funzione della barriera intestinale e la risposta immunitaria. Quando la barriera intestinale perde efficienza, componenti microbiche possono raggiungere maggiormente il circolo e attivare segnali infiammatori capaci di interferire con la funzione mitocondriale.

Si può instaurare una relazione bidirezionale:

microbiota → metaboliti e segnali immunitari → funzione mitocondriale

e

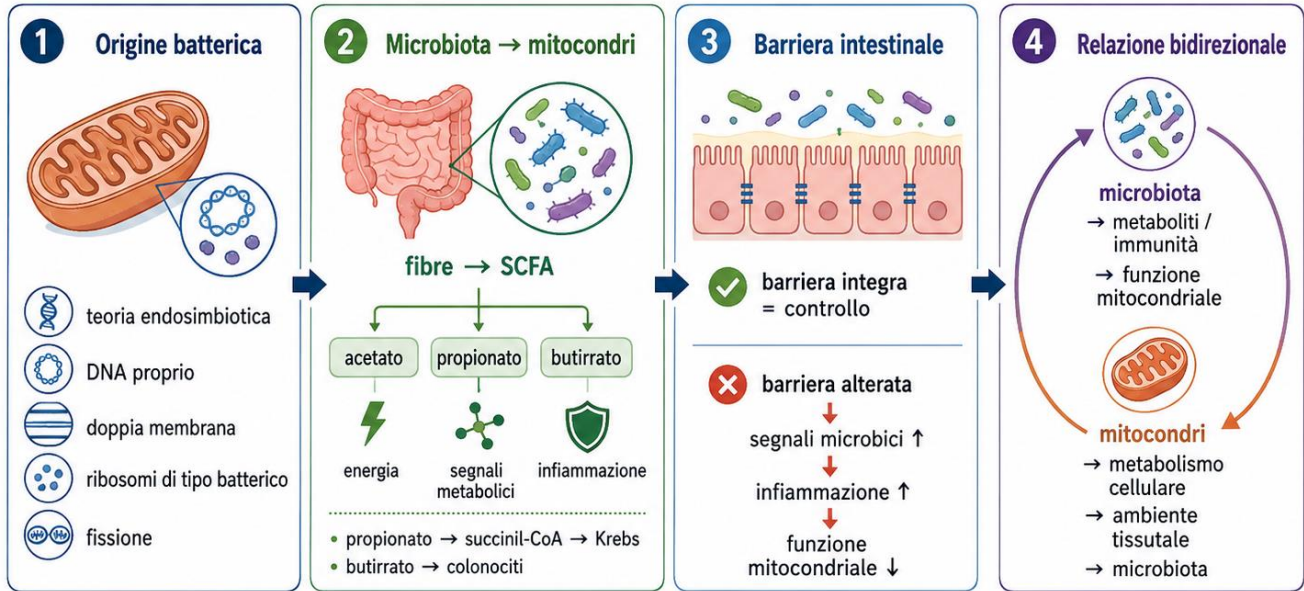
funzione mitocondriale → metabolismo cellulare e ambiente tissutale → selezione e attività del microbiota

Un microbiota favorevole può contribuire a sostenere un ambiente metabolico compatibile con una buona funzione mitocondriale, mentre disbiosi, aumentata permeabilità intestinale e infiammazione cronica possono associarsi a maggiore stress ossidativo e minore efficienza energetica.

Il collegamento tra microbiota e mitocondri mostra quindi un principio più generale: il metabolismo umano non dipende soltanto dalle cellule dell'ospite ma anche dall'interazione continua con la comunità microbica intestinale.

MITOCONDRI E MICROBIOTA

Dialogo tra due mondi di origine batterica



Disbiosi + permeabilità + infiammazione → stress ossidativo ↑ , efficienza energetica ↓



Il metabolismo umano dipende anche dal dialogo continuo tra ospite e microbiota

Mitocondri e fegato

Nel fegato i mitocondri partecipano all'ossidazione degli acidi grassi e alla produzione energetica necessaria per numerose funzioni metaboliche.

Un eccesso cronico di substrati lipidici può aumentare la pressione sul sistema ossidativo.

Quando l'ingresso di grassi supera la capacità di ossidarli o esportarli, aumenta il deposito epatico.

La funzione mitocondriale interagisce quindi strettamente con la steatosi.

Mitocondri e cellule beta pancreatiche

Le cellule beta pancreatiche utilizzano il metabolismo del glucosio anche come segnale per regolare la secrezione insulinica.

L'aumento del metabolismo del glucosio modifica la produzione di ATP.

L'incremento del rapporto ATP/ADP contribuisce alla chiusura di specifici canali del potassio e avvia una sequenza che porta alla secrezione di insulina.

La funzione mitocondriale risulta direttamente coinvolta nella capacità della cellula beta di percepire il glucosio.

Quando la cellula beta viene sovraccaricata

Una richiesta cronica di insulina aumenta il lavoro metabolico delle cellule beta.

L'esposizione persistente a elevati livelli di glucosio e acidi grassi può aumentare stress ossidativo e stress del reticolo endoplasmatico.

La cellula beta possiede difese antiossidanti relativamente limitate rispetto ad altri tessuti.

Il sovraccarico cronico può contribuire progressivamente alla perdita di funzione beta-cellulare.

Mitocondri e invecchiamento

Con l'età può diminuire la qualità della funzione mitocondriale.

L'accumulo di danni, la minore attività fisica e la riduzione della capacità di rinnovamento possono contribuire a questo processo.

L'invecchiamento non rende però inevitabile la disfunzione metabolica.

L'attività fisica continua a stimolare adattamenti mitocondriali anche nelle età più avanzate.

Il mitocondrio rimane quindi una struttura altamente adattabile per gran parte della vita.

Fotobiomodulazione NIR e funzione mitocondriale

La fotobiomodulazione con luce rossa e vicino infrarosso, indicata comunemente con la sigla NIR, è uno stimolo capace di modulare direttamente la funzione cellulare e mitocondriale nei tessuti raggiunti dalla radiazione. Il meccanismo non consiste semplicemente nel riscaldamento del tessuto, perché la fotobiomodulazione utilizza specifiche lunghezze d'onda che vengono assorbite da **cromofori intracellulari**.

Uno dei principali bersagli studiati è la **citocromo-c ossidasi (CCO)**, cioè il complesso IV della catena respiratoria mitocondriale. L'assorbimento dei fotoni può modificare l'attività di questo complesso e può favorire la dissociazione dell'ossido nitrico legato alla citocromo-c ossidasi. Il trasferimento degli elettroni può risultare facilitato, il gradiente protonico può aumentare e la sintesi di ATP può essere temporaneamente potenziata.

L'effetto della luce NIR non riguarda però soltanto la produzione energetica immediata. La fotobiomodulazione può determinare piccole variazioni controllate della produzione di specie reattive dell'ossigeno, del calcio intracellulare e dell'ossido nitrico. Queste molecole funzionano anche come segnali intracellulari e possono attivare vie coinvolte nella risposta antiossidante, nella riparazione cellulare e nella regolazione del metabolismo energetico. In determinate condizioni possono essere coinvolte anche vie associate ad AMPK, SIRT1, Nrf2 e PGC-1 α , con possibili effetti sulla biogenesi e sul turnover mitocondriale.

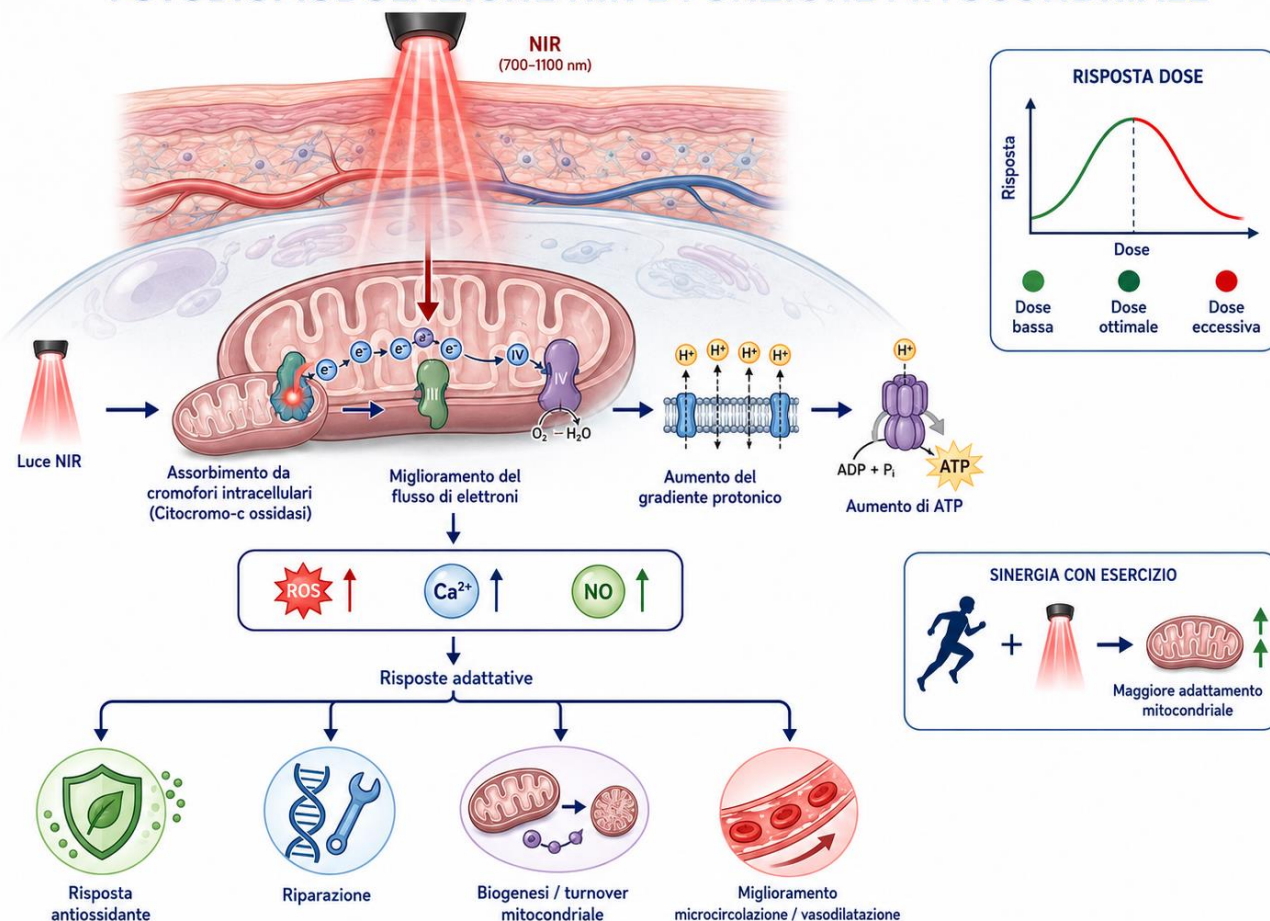
La modulazione dell'ossido nitrico può inoltre favorire la vasodilatazione e il microcircolo. Il mitocondrio può beneficiare sia dello stimolo fotobiologico diretto sia del miglioramento della disponibilità locale di ossigeno e substrati energetici.

La fotobiomodulazione deve essere considerata uno stimolo prevalentemente locale e dose-dipendente. La risposta biologica segue infatti frequentemente un andamento bifasico: una dose troppo bassa può risultare insufficiente, una dose adeguata può favorire l'adattamento cellulare, mentre una dose eccessiva può ridurre il beneficio. La lunghezza d'onda, l'irradianza, la dose totale espressa in J/cm², la distanza dalla sorgente, la durata dell'esposizione e la profondità del tessuto rappresentano quindi parametri fondamentali.

La luce NIR non deve essere interpretata come una tecnologia capace di "ricaricare" semplicemente i mitocondri. Essa rappresenta piuttosto uno stimolo fotobiologico e in parte ormetico, che può modificare temporaneamente la funzione mitocondriale e attivare risposte adattative cellulari.

L'integrazione con l'esercizio fisico appare particolarmente interessante. L'esercizio aumenta la richiesta energetica e è uno stimolo sistemico molto potente per biogenesi, mitofagia e adattamento metabolico, mentre la fotobiomodulazione può aggiungere uno stimolo locale sui tessuti irradiati. I due interventi possono agire attraverso meccanismi differenti ma complementari.

FOTOBIMODULAZIONE NIR E FUNZIONE MITOCONDRIALE



La fotobiomodulazione rossa/NIR riproduce in modo selettivo una parte dello spettro della luce solare.

Dal punto di vista biologico possiamo distinguere tre grandi componenti della luce solare che irradia la terra:

1. UV → vitamina D, segnali cutanei ma anche rischio di danno al DNA
2. luce visibile → regolazione circadiana e neuroendocrina
3. rosso/NIR → fotobiomodulazione cellulare e mitocondriale

Quindi potremmo perfino considerare la fotobiomodulazione NIR come una sorta di “isolamento tecnologico di uno dei segnali biologici presenti naturalmente nella luce solare”, pur senza equiparare esposizione solare e trattamento NIR.

Lo stile di vita contemporaneo porta molte persone a trascorrere gran parte della giornata in ambienti chiusi e riduce quindi l'esposizione diretta alla luce naturale. Questa condizione riguarda spesso le prime ore del mattino (alba) e il tramonto, cioè momenti nei quali lo spettro solare presenta una componente relativamente ricca di luce rossa e vicino infrarosso e fornisce contemporaneamente importanti segnali circadiani. La ridotta esposizione alla luce naturale può contribuire ad alterazioni del ritmo sonno-veglia, della regolazione neuroendocrina e di alcuni meccanismi metabolici e cellulari. In questo contesto, la fotobiomodulazione NIR

può rappresentare uno strumento complementare, perché consente di fornire in modo controllato una parte dello spettro luminoso che l'organismo riceverebbe naturalmente all'aperto.

La tecnologia NIR non sostituisce però la luce solare, che comprende componenti spettrali e segnali biologici molto più complessi ma può contribuire a compensare almeno in parte una delle carenze tipiche della vita indoor moderna. Il suo impiego assume quindi particolare interesse quando viene integrato con esposizione regolare alla luce naturale, attività fisica, sonno adeguato e corretta sincronizzazione circadiana.

Come allenare i mitocondri: una rete di stimoli interconnessi

I mitocondri non vengono regolati da un singolo fattore ma da una rete di segnali metabolici, circadiani, nutrizionali, microbici e ambientali che interagiscono continuamente. All'interno di questa rete l'esercizio fisico appropriato rappresenta probabilmente lo stimolo fisiologico più potente e completo perché aumenta direttamente la richiesta di ATP e attiva biogenesi mitocondriale, rimodellamento della rete, mitofagia e sistemi antiossidanti. L'attivazione di vie come AMPK–PGC-1 α spiega una parte importante di questi adattamenti, che risultano particolarmente evidenti nel muscolo ma possono coinvolgere anche altri tessuti attraverso segnali metabolici, ormonali e miochine.

Un secondo livello fondamentale è rappresentato dalla **corretta organizzazione circadiana**, che comprende qualità del sonno, esposizione alla luce, alternanza attività-riposo e distribuzione temporale dell'alimentazione. I mitocondri modificano infatti durante le 24 ore la produzione energetica, l'utilizzo dei substrati, la dinamica di fusione e fissione e i sistemi di riparazione. Un sonno adeguato e una buona sincronizzazione circadiana creano quindi il contesto nel quale gli stimoli prodotti dall'esercizio possono tradursi più efficacemente in adattamento.

Il **microbiota intestinale** costituisce un altro importante regolatore sistemico della funzione mitocondriale. Gli acidi grassi a corta catena e numerosi altri metaboliti microbici possono influenzare metabolismo energetico, infiammazione, omeostasi redox e segnali cellulari collegati ai mitocondri. La relazione è inoltre bidirezionale: l'attività fisica può modificare composizione e funzione del microbiota, mentre il microbiota può condizionare la risposta metabolica all'esercizio. Si forma quindi un asse esercizio–microbiota–mitocondrio che collega intestino, muscolo, fegato, tessuto adiposo e sistema nervoso.

La **fotobiomodulazione con luce rossa e vicino infrarosso (NIR)**, è uno stimolo differente perché può agire direttamente sui tessuti raggiunti dalla luce. I fotoni possono essere assorbiti da cromofori cellulari, tra i quali viene studiata in particolare la citocromo-c ossidasi mitocondriale, con conseguente modulazione della produzione di ATP, dei ROS utilizzati come segnali intracellulari e del calcio. La fotobiomodulazione può sostenere l'attività e la segnalazione mitocondriale soprattutto a livello locale. La sua azione non deve però essere equiparata a quella sistemica dell'esercizio, perché profondità di penetrazione, dose, lunghezza d'onda e tessuto trattato ne condizionano fortemente gli effetti.

Anche la **nutrizione e la flessibilità metabolica** partecipano direttamente alla salute mitocondriale. Il mitocondrio deve poter alternare efficacemente l'utilizzo di glucosio, acidi grassi e altri substrati in funzione delle necessità. L'alternanza fisiologica tra fase post-prandiale, attività fisica e periodi senza introduzione energetica evita che il metabolismo rimanga continuamente orientato verso l'accumulo. Parallelamente, un adeguato apporto di proteine, acidi grassi essenziali, vitamine, minerali e cofattori permette il mantenimento degli enzimi della catena respiratoria e dei sistemi antiossidanti.

I nutraceutici mirati occupano un livello successivo. Molecole capaci di intervenire sulla disponibilità dei cofattori, sul sistema redox, sulla membrana mitocondriale o sulle vie di segnalazione possono risultare utili quando esiste una specifica necessità ma rappresentano prevalentemente strumenti di supporto. Essi difficilmente possono compensare sedentarietà, alterazione circadiana, cattiva alimentazione o disfunzione metabolica persistente.

Questi fattori non agiscono quindi come interventi indipendenti. L'esercizio può migliorare microbiota, sensibilità insulinica, ritmo sonno-veglia e capacità di utilizzare i substrati; il microbiota può modulare infiammazione e metabolismo e quindi modificare la risposta all'esercizio; il sonno e il ritmo circadiano influenzano sia microbiota sia metabolismo energetico; la nutrizione fornisce i substrati e i cofattori necessari all'adattamento; la fotobiomodulazione può aggiungere uno stimolo locale sulla funzione mitocondriale; i nutraceutici possono infine sostenere specifici passaggi quando necessario. La salute mitocondriale emerge dall'integrazione di questi segnali e non dalla ricerca di una singola molecola o tecnologia capace di "rigenerare" da sola i mitocondri.

In termini gerarchici, il modello può essere sintetizzato come:

La posizione dei singoli elementi non rappresenta però una graduatoria assoluta, perché alcuni interventi svolgono funzioni differenti e complementari. Il concetto centrale consiste nell'allenare continuamente il sistema mitocondriale mediante una rete coordinata di stimoli, nella quale movimento, luce, alimentazione, microbiota e recupero comunicano tra loro.

LA RETE DELLA SALUTE MITOCONDRIALE



Il problema non è semplicemente "produrre più ATP"

La salute metabolica non richiede la massima produzione energetica possibile. La cellula deve produrre ATP in funzione della richiesta reale. Un'eccessiva disponibilità di nutrienti in presenza di una bassa richiesta energetica genera una condizione di squilibrio.

La soluzione fisiologica non consiste quindi nel forzare continuamente il mitocondrio a ossidare più nutrienti; consiste anche nel ridurre il sovraccarico e nell'aumentare in modo appropriato la domanda energetica.

Il movimento è uno dei modi più fisiologici per creare questa domanda.

Dal valore alla fisiologia

La funzione mitocondriale non viene normalmente valutata attraverso un singolo esame di laboratorio.

La capacità aerobica, la risposta all'esercizio, la composizione corporea e la flessibilità metabolica possono fornire indicazioni indirette.

La calorimetria indiretta può valutare il consumo di ossigeno e l'utilizzo prevalente dei substrati.

Test di esercizio più avanzati possono misurare il consumo massimo di ossigeno e altri parametri della capacità ossidativa.

Questi strumenti non misurano però semplicemente "quanto sono sani i mitocondri".

La funzione mitocondriale deve essere interpretata all'interno dell'intera fisiologia del tessuto e dell'organismo.

Take-home message

I mitocondri trasformano l'energia dei nutrienti in ATP e sono un nodo centrale del metabolismo.

Glucosio e acidi grassi convergono sul sistema mitocondriale e la capacità di alternarne l'utilizzo contribuisce alla flessibilità metabolica.

Il problema nasce quando l'offerta energetica rimane cronicamente superiore alla richiesta.

Il sovraccarico può favorire produzione eccessiva di specie reattive, accumulo di intermedi metabolici e alterazione della segnalazione insulinica.

L'attività fisica aumenta invece la domanda energetica e stimola biogenesi, rinnovamento e capacità ossidativa dei mitocondri.

Box – Fermati un attimo

Se una cellula riceve continuamente grandi quantità di carburante ma consuma poca energia, il problema consiste davvero nel fatto che i suoi mitocondri non "bruciano abbastanza"?

Oppure il problema nasce dalla distanza crescente tra energia disponibile ed energia richiesta?

Il mitocondrio non deve smaltire indefinitamente un eccesso di nutrienti; deve adattare la produzione di ATP alle reali necessità della cellula.

Il movimento aumenta proprio quelle necessità e restituisce un significato fisiologico all'energia introdotta.

Messaggi chiave

- I mitocondri sono un centro fondamentale della produzione di ATP.
- La glicolisi avviene nel citoplasma mentre gran parte dell'ossidazione aerobica avviene nei mitocondri.
- Glucosio e acidi grassi convergono nella produzione di acetil-CoA e coenzimi ridotti.
- Il ciclo di Krebs alimenta la catena respiratoria.
- Il gradiente protonico della membrana mitocondriale interna permette la sintesi di ATP.
- La produzione energetica integra biochimica e biofisica.
- La beta-ossidazione permette di ricavare grandi quantità di energia dagli acidi grassi.
- Carboidrati e grassi rispondono a esigenze energetiche differenti e complementari.
- Il sovraccarico cronico di nutrienti può aumentare la produzione di specie reattive dell'ossigeno.

- Le specie reattive possiedono funzioni fisiologiche di segnalazione ma possono diventare dannose quando risultano eccessive e persistenti.
- Lo stress ossidativo può contribuire all'alterazione della segnalazione insulinica.
- Gli intermedi lipidici possono accumularsi quando l'offerta di substrati supera la capacità di gestione cellulare.
- La qualità mitocondriale dipende da biogenesi, dinamica e rimozione degli organelli danneggiati.
- AMPK segnala una ridotta disponibilità energetica e favorisce processi che producono ATP.
- PGC-1 α partecipa alla biogenesi mitocondriale.
- Fusione e fissione permettono alla rete mitocondriale di adattarsi.
- La mitofagia contribuisce al controllo di qualità mitocondriale.
- La sedentarietà riduce gli stimoli che mantengono elevata la capacità ossidativa.
- L'attività fisica è uno dei principali stimoli fisiologici per la funzione mitocondriale.
- La funzione mitocondriale partecipa anche alla secrezione insulinica delle cellule beta pancreatiche.
- Il miglioramento metabolico richiede equilibrio tra disponibilità energetica e richiesta energetica.

Infiammazione metabolica: quando immunità e metabolismo perdono il loro equilibrio

Il sistema immunitario e il metabolismo comunicano continuamente.

Le cellule immunitarie modificano il proprio metabolismo quando vengono attivate; i nutrienti e i segnali metabolici possono a loro volta influenzare la risposta immunitaria. Questa integrazione è una componente normale della fisiologia.

Il problema nasce quando l'organismo rimane per lungo tempo in una condizione di surplus energetico, accumulo di grasso viscerale, stress cellulare e ridotta sensibilità insulinica. In questo contesto può svilupparsi una risposta infiammatoria cronica di basso grado che contribuisce ulteriormente alla disfunzione metabolica.

Questa condizione viene spesso definita infiammazione metabolica oppure metainfiammazione.

L'infiammazione non è sempre patologica

L'infiammazione è una risposta fisiologica fondamentale.

Quando un tessuto viene danneggiato oppure entra in contatto con un agente potenzialmente pericoloso, il sistema immunitario attiva meccanismi che favoriscono difesa, rimozione del danno e riparazione.

La risposta acuta deve però essere limitata nel tempo.

Quando lo stimolo persiste, l'infiammazione può diventare cronica.

Nel contesto metabolico il problema non nasce generalmente da un'infezione acuta; nasce dalla presenza persistente di segnali di stress tissutale.

Il tessuto adiposo come sede di infiammazione

Il tessuto adiposo sano contiene fisiologicamente cellule immunitarie. Queste cellule partecipano al mantenimento e al rimodellamento del tessuto.

Quando gli adipociti diventano eccessivamente ipertrofici, la situazione cambia.

Gli adipociti aumentano il proprio stress, la perfusione può diventare relativamente insufficiente e alcune cellule possono andare incontro a danno. Il tessuto richiama quindi un numero maggiore di cellule immunitarie.

Macrofagi e adipociti

I macrofagi sono una componente importante della risposta immunitaria nel tessuto adiposo.

In condizioni fisiologiche essi contribuiscono alla rimozione dei detriti e al mantenimento del tessuto.

Nell'adiposità viscerale disfunzionale aumenta invece la presenza di macrofagi con un profilo maggiormente pro-infiammatorio.

Questi macrofagi possono disporsi intorno agli adipociti danneggiati e possono formare strutture caratteristiche.

La produzione locale di mediatori infiammatori aumenta.

Adipocita e macrofago possono alimentarsi reciprocamente

L'adipocita stressato produce segnali che richiamano cellule immunitarie.

I macrofagi attivati producono a loro volta mediatori che possono peggiorare la funzione dell'adipocita.

Il tessuto adiposo può entrare in un circuito di retroazione.

L'infiammazione aumenta la lipolisi e altera la sensibilità insulinica; l'aumento degli acidi grassi può alimentare ulteriormente lo stress cellulare.

La disfunzione metabolica e quella immunitaria diventano strettamente intrecciate.

Le citochine pro-infiammatorie

Tra i mediatori coinvolti troviamo diverse citochine pro-infiammatorie.

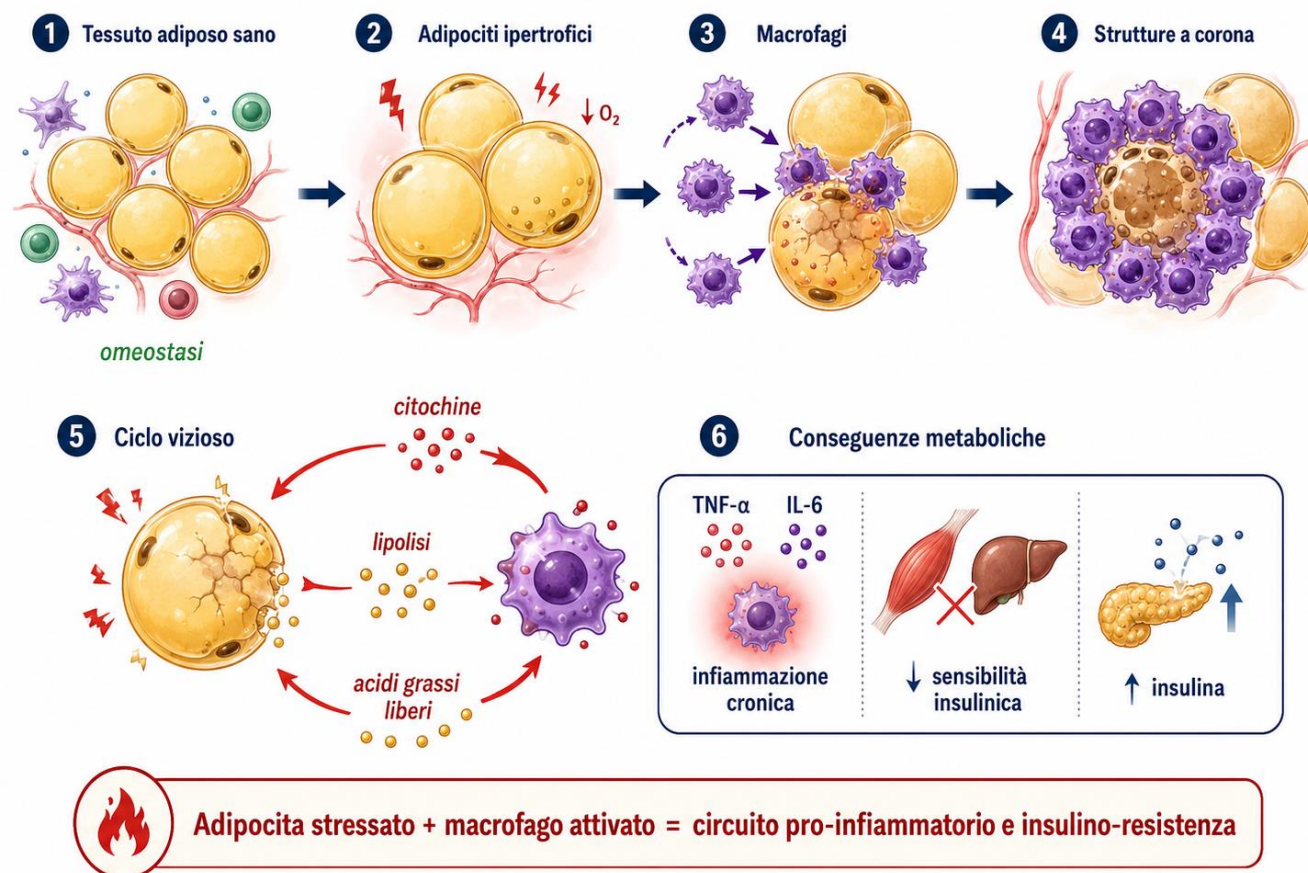
TNF- α e IL-6 rappresentano due esempi frequentemente studiati.

Queste molecole possono modificare l'attività delle proteine intracellulari coinvolte nella segnalazione insulinica.

L'effetto non consiste necessariamente in un blocco completo del segnale; la risposta può diventare semplicemente meno efficiente.

Il pancreas deve produrre una quantità maggiore di insulina per ottenere lo stesso risultato metabolico.

TESSUTO ADIPOSO COME SEDE DI INFIAMMAZIONE



Come l'infiammazione può interferire con il segnale insulinico

La segnalazione insulinica dipende da una sequenza ordinata di fosforilazioni intracellulari.

Alcune vie infiammatorie possono modificare la fosforilazione delle proteine IRS e ridurre la capacità di trasmettere correttamente il segnale.

La cascata che porta all'attivazione di PI3K e Akt può perdere efficienza.

Nel muscolo la traslocazione di GLUT4 può ridursi.

Nel fegato la soppressione della produzione di glucosio può diventare meno efficace.

Nel tessuto adiposo la capacità dell'insulina di ridurre la lipolisi può diminuire.

L'infiammazione può contribuire contemporaneamente all'insulino-resistenza di più organi.

NF- κ B e JNK

Tra le vie cellulari che collegano infiammazione e metabolismo troviamo NF- κ B e JNK.

Questi sistemi possono essere attivati da citochine, stress ossidativo, acidi grassi e altri segnali cellulari.

La loro attivazione persistente può favorire l'espressione di geni pro-infiammatori e può interferire con la segnalazione insulinica.

Il problema non sta nella presenza di queste vie; esse svolgono funzioni fisiologiche indispensabili.

Il problema nasce quando rimangono attive in modo cronico.

Gli acidi grassi non sono soltanto carburante

Gli acidi grassi rappresentano importanti substrati energetici ma possono anche funzionare come segnali.

Quando il tessuto adiposo diventa resistente all'insulina, aumenta il rilascio di acidi grassi liberi.

Una maggiore esposizione cronica a questi substrati può modificare il metabolismo del fegato e del muscolo.

Alcuni derivati lipidici possono inoltre attivare vie cellulari coinvolte nell'infiammazione.

L'eccesso lipidico diventa contemporaneamente un problema energetico e un segnale biologico.

Il fegato partecipa alla risposta infiammatoria

Il fegato riceve acidi grassi, nutrienti e mediatori provenienti dal tessuto adiposo e dall'intestino.

Quando sviluppa steatosi e stress metabolico, anche le cellule epatiche possono produrre segnali infiammatori.

Le cellule immunitarie residenti nel fegato partecipano a questa risposta.

L'infiammazione epatica può favorire ulteriore insulino-resistenza e può contribuire alla progressione della steatosi verso forme caratterizzate da danno e fibrosi.

Muscolo e infiammazione

Il muscolo insulinico-resistente può essere influenzato dai mediatori infiammatori circolanti.

L'aumento degli acidi grassi e delle citochine può interferire con la segnalazione insulinica e con la funzione mitocondriale.

Il muscolo attivo produce però anche segnali capaci di contrastare alcuni aspetti della metainfiammazione.

L'effetto dell'esercizio dimostra quindi ancora una volta che muscolo e sistema immunitario comunicano direttamente.

Le miokine

Durante la contrazione il muscolo produce e rilascia molecole definite miokine.

Alcune miokine partecipano alla regolazione del metabolismo, del tessuto adiposo e della risposta immunitaria.

La loro produzione dipende dal tipo di esercizio, dall'intensità, dalla durata e dallo stato del soggetto.

Il muscolo attivo può esercitare effetti sistemici che vanno molto oltre il consumo calorico.

L'esercizio produce anche infiammazione acuta

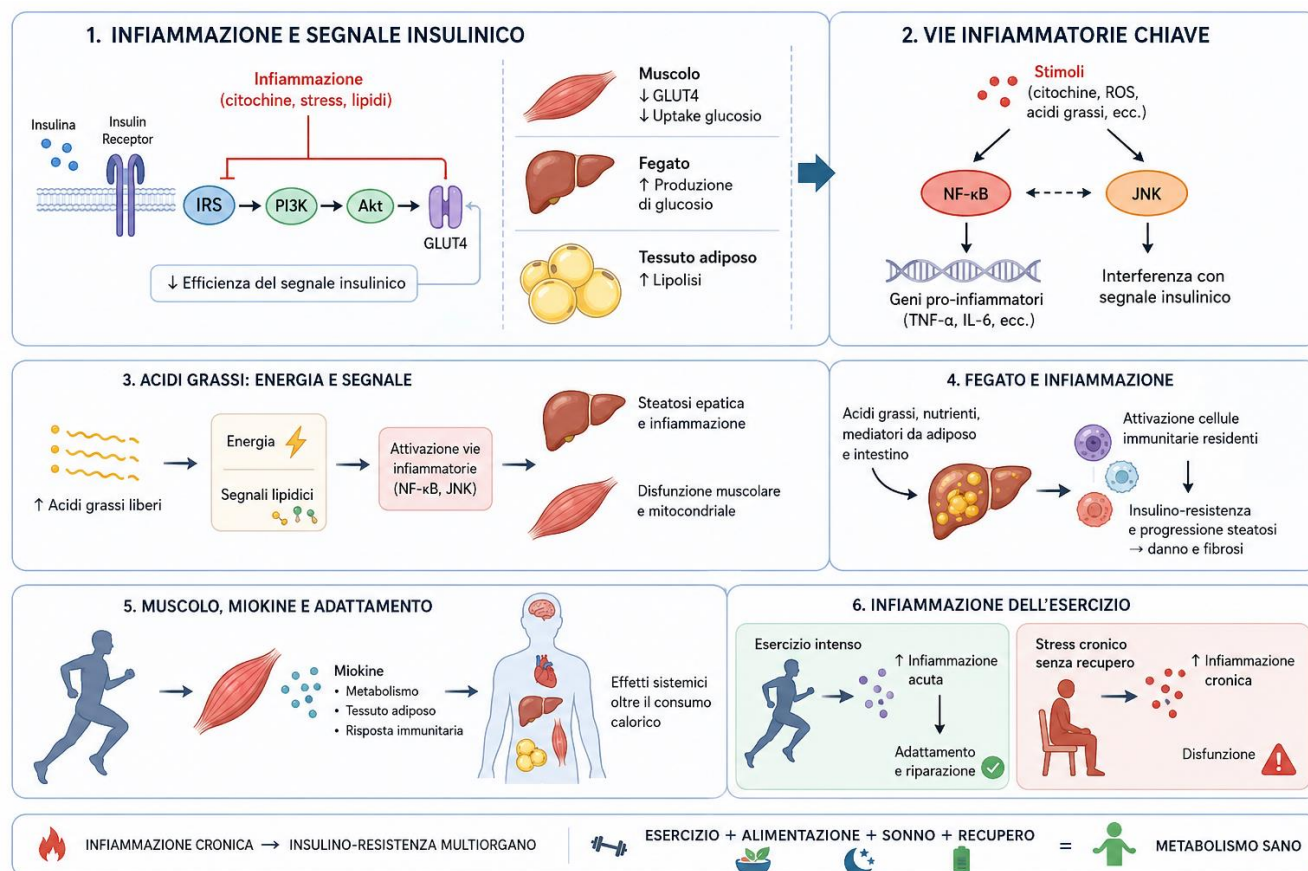
Una sessione intensa di esercizio può aumentare transitoriamente alcuni mediatori infiammatori.

Questa risposta non deve essere confusa con l'infiammazione metabolica cronica.

L'infiammazione acuta dell'esercizio rappresenta parte del processo di adattamento e riparazione.

La differenza fondamentale riguarda la durata e il contesto.

Uno stimolo breve seguito da recupero può generare adattamento; uno stimolo persistente senza adeguata risoluzione può invece contribuire alla disfunzione.



Ormesi

L'esercizio fisico è un esempio di ormesi.

Uno stress moderato e temporaneo stimola l'organismo ad aumentare la propria capacità di risposta.

La produzione transitoria di ROS, l'infiammazione acuta e lo stress energetico attivano sistemi di adattamento.

Il risultato può consistere in una maggiore capacità antiossidante, una migliore funzione mitocondriale e una maggiore sensibilità insulinica.

La fisiologia dipende quindi non soltanto dalla presenza dello stress ma anche dalla sua intensità, durata e capacità di risoluzione.

Il ruolo dell'intestino

L'intestino è una grande interfaccia tra ambiente esterno e organismo.

La barriera intestinale deve permettere l'assorbimento dei nutrienti e contemporaneamente limitare il passaggio incontrollato di componenti microbiche.

Alterazioni della barriera possono aumentare l'esposizione sistemica a molecole di origine batterica.

Questi segnali possono attivare il sistema immunitario e possono contribuire all'infiammazione metabolica in determinati contesti.

Lipopolisaccaride e endotossiemia metabolica

Il lipopolisaccaride, o LPS, è una componente della membrana esterna di diversi batteri Gram-negativi.

Piccole quantità di LPS possono raggiungere il circolo anche in condizioni fisiologiche.

In alcune condizioni metaboliche l'esposizione sistemica può aumentare.

È stato proposto che una modesta ma persistente elevazione di componenti batteriche possa contribuire alla cosiddetta endotossiemia metabolica.

Il fenomeno è una possibile connessione tra microbiota, barriera intestinale e infiammazione sistemica.

Il microbiota non deve essere semplificato

Il microbiota intestinale comprende un ecosistema estremamente complesso.

Non esiste un singolo profilo microbico che possa spiegare da solo l'insulino-resistenza.

La funzione metabolica del microbiota dipende dalla composizione, dai substrati alimentari disponibili, dai metaboliti prodotti e dall'interazione con l'ospite.

La valutazione deve evitare classificazioni semplicistiche.

Il microbiota è una parte della rete metabolica e non un unico interruttore della malattia.

Acidi grassi a corta catena (SCFA)

La fermentazione delle fibre alimentari produce acidi grassi a corta catena come acetato, propionato e butirrato.

Questi metaboliti possono influenzare la funzione intestinale, la barriera, il sistema immunitario e alcuni segnali metabolici.

Il butirrato rappresenta inoltre una fonte energetica importante per i colonociti.

La produzione di questi metaboliti dipende sia dal microbiota sia dal tipo di substrati alimentari disponibili.

La qualità dell'alimentazione può influenzare la comunicazione tra intestino e metabolismo anche attraverso la fermentazione microbica.

Infiammazione ed endotelio

L'endotelio è un altro bersaglio della metainfiammazione.

Citochine, stress ossidativo e alterazioni metaboliche possono ridurre la disponibilità di ossido nitrico e modificare la funzione vascolare.

Una minore vasodilatazione può limitare il reclutamento capillare nei tessuti periferici.

Nel muscolo questo fenomeno può ridurre l'arrivo di glucosio e insulina.

La disfunzione endoteliale può contribuire indirettamente all'insulino-resistenza.

Infiammazione e coagulazione

L'infiammazione cronica può influenzare anche l'equilibrio emostatico.

Alcuni mediatori pro-infiammatori favoriscono un ambiente maggiormente pro-trombotico.

Nel diabete di tipo 2 questa condizione si somma a disfunzione endoteliale, glicazione e alterazioni lipidiche.

Il rischio cardiovascolare deriva quindi dall'interazione tra metabolismo, infiammazione, endotelio e coagulazione.

Il ruolo del sonno

La privazione di sonno può aumentare alcuni mediatori infiammatori e può ridurre la sensibilità insulinica.

Il sonno insufficiente modifica inoltre cortisolo, attività simpatica e regolazione dell'appetito.

La metainfiammazione non dipende quindi soltanto dal tessuto adiposo.

Anche l'alterazione persistente dei ritmi biologici può contribuire allo stesso terreno fisiologico.

Stress cronico e infiammazione

Lo stress acuto attiva risposte utili alla sopravvivenza.

Quando lo stress diventa cronico, la regolazione immunitaria può modificarsi.

Cortisolo, catecolamine e sistema nervoso autonomo interagiscono con le cellule immunitarie.

Una risposta che dovrebbe essere temporanea può trasformarsi in una condizione di disregolazione.

Stress psicofisico, sonno insufficiente e alterazione metabolica possono alimentarsi reciprocamente.

Iperglicemia e infiammazione

Quando la glicemia aumenta in modo cronico, la produzione di specie reattive e la formazione di prodotti di glicazione possono aumentare.

AGE e stress ossidativo possono attivare ulteriormente vie infiammatorie.

L'iperglicemia diventa non soltanto una conseguenza dell'insulino-resistenza ma anche un possibile fattore che contribuisce al mantenimento dell'infiammazione.

Si crea un altro circuito di retroazione.

AGE e RAGE

I prodotti finali di glicazione avanzata possono legarsi a specifici recettori chiamati RAGE.

L'attivazione di questi recettori può stimolare vie pro-infiammatorie e aumentare lo stress ossidativo.

Questo meccanismo contribuisce al collegamento tra iperglicemia cronica, infiammazione e danno vascolare.

Gli AGE verranno approfonditi successivamente perché sono una componente importante delle complicanze del diabete.

L'infiammazione può diventare una memoria metabolica

Quando un tessuto rimane esposto per lungo tempo a iperglicemia, stress ossidativo e infiammazione, alcune modificazioni possono persistere anche dopo il miglioramento della glicemia.

Alterazioni epigenetiche e strutturali possono contribuire a questa persistenza.

Questo concetto aiuta a comprendere perché la prevenzione precoce possieda un valore particolare.

Ridurre il danno prima che si stabilizzi può essere più efficace rispetto al tentativo di correggerlo quando è ormai consolidato.

Ridurre l'infiammazione non significa sopprimere il sistema immunitario

L'obiettivo fisiologico non consiste nell'eliminare l'infiammazione.

L'organismo ha bisogno di una risposta immunitaria efficace.

L'obiettivo è ridurre gli stimoli cronici che mantengono attiva la risposta infiammatoria.

La riduzione del grasso viscerale, l'aumento dell'attività fisica, il miglioramento del sonno e una migliore qualità alimentare possono agire proprio in questa direzione.

Il terreno metabolico cambia e il sistema immunitario riceve meno segnali di allarme persistente.

Alimentazione e infiammazione metabolica

L'alimentazione può influenzare l'infiammazione attraverso numerosi meccanismi.

Il surplus energetico cronico favorisce l'espansione adiposa e il deposito ectopico.

La carenza di fibra riduce i substrati disponibili per alcune fermentazioni intestinali.

La qualità dei grassi, il grado di trasformazione degli alimenti e la presenza di micronutrienti possono influenzare ulteriormente l'ambiente metabolico.

Non esiste però un singolo "alimento infiammatorio" capace di spiegare il quadro.

Il modello alimentare complessivo rimane più importante del singolo ingrediente.

Attività fisica e riduzione della metainfiammazione

L'esercizio regolare riduce il grasso viscerale e migliora la sensibilità insulinica.

Il muscolo attivo modifica inoltre la produzione di miokine e migliora la funzione mitocondriale.

La diminuzione della lipotossicità e il miglioramento della composizione corporea riducono gradualmente gli stimoli che mantengono l'infiammazione.

L'esercizio agisce quindi sia direttamente sia indirettamente sul sistema immunometabolico.

Il problema è la mancata risoluzione

L'infiammazione acuta possiede normalmente anche una fase di risoluzione.

La risposta deve spegnersi quando lo stimolo viene eliminato.

Nella metainfiammazione lo stimolo metabolico può invece rimanere presente giorno dopo giorno.

Surplus energetico, tessuto adiposo stressato, iperglicemia e sedentarietà continuano a fornire segnali.

Il sistema non riesce quindi a completare pienamente la fase di risoluzione.

La cronicità nasce anche da questa persistenza.

Dal valore alla fisiologia

Marcatori come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità possono fornire indicazioni sullo stato infiammatorio sistemico ma non identificano da soli la causa.

Un valore elevato può dipendere da numerose condizioni e deve essere interpretato nel contesto.

Anche ferritina, conta leucocitaria e altri parametri possono modificarsi in alcune condizioni infiammatorie ma nessuno è una misura specifica di metainfiammazione.

L'interpretazione diventa più utile quando i marcatori vengono messi in relazione con adiposità viscerale, glicemia, insulina, trigliceridi, steatosi epatica e altri elementi metabolici.

Il dato di laboratorio deve essere inserito nella rete fisiologica.

Take-home message

L'infiammazione metabolica è una risposta cronica di basso grado che può svilupparsi quando tessuto adiposo, fegato, muscolo, intestino e sistema immunitario vengono esposti a segnali persistenti di sovraccarico e stress.

L'infiammazione può interferire con la segnalazione insulinica e può contribuire alla progressione dell'insulino-resistenza.

A sua volta l'insulino-resistenza favorisce aumento degli acidi grassi liberi, iperglicemia e stress cellulare.

Metabolismo e immunità possono entrare in un circuito di reciproco rinforzo.

Box – Fermati un attimo

L'infiammazione non è il nemico.

Una risposta infiammatoria breve e controllata protegge e ripara i tessuti.

Il problema nasce quando l'organismo riceve ogni giorno segnali che mantengono attivo lo stato di allarme.

La vera domanda non consiste quindi soltanto nel chiedersi come "abbassare l'infiammazione"; occorre chiedersi quali condizioni continuino ad alimentarla.

Messaggi chiave

- Sistema immunitario e metabolismo comunicano continuamente.
- L'infiammazione acuta è una risposta fisiologica.
- La metainfiammazione è una forma cronica di infiammazione di basso grado associata alla disfunzione metabolica.
- Il tessuto adiposo viscerale può diventare una sede importante di infiammazione.
- Gli adipociti ipertrofici possono richiamare macrofagi e altre cellule immunitarie.
- Adipociti e macrofagi possono alimentare reciprocamente la disfunzione tissutale.
- Citochine come TNF- α e IL-6 possono interferire con la segnalazione insulinica.
- Le vie NF- κ B e JNK collegano segnali di stress, infiammazione e metabolismo.
- Gli acidi grassi possono agire sia come carburanti sia come segnali metabolici.
- Il fegato steatosico può partecipare alla risposta infiammatoria sistemica.
- Il muscolo attivo produce miokine e può modulare la risposta immunitaria.
- L'infiammazione transitoria dell'esercizio non coincide con la metainfiammazione cronica.
- L'ormesi permette a uno stress temporaneo di generare adattamento.
- Intestino, barriera e microbiota possono contribuire alla regolazione immunometabolica.
- L'endotelio è un importante punto di collegamento tra infiammazione e metabolismo.
- L'iperglicemia cronica può aumentare stress ossidativo, AGE e segnali infiammatori.
- AGE e RAGE contribuiscono al collegamento tra glicazione e infiammazione.
- Sonno insufficiente e stress cronico possono alimentare la disregolazione immunometabolica.
- Ridurre la metainfiammazione non significa sopprimere il sistema immunitario.
- L'obiettivo è ridurre gli stimoli cronici che mantengono la risposta infiammatoria.

Stress, cortisolo e sistema nervoso autonomo

Lo stress modifica profondamente il metabolismo.

Quando l'organismo percepisce una minaccia oppure una richiesta elevata, esso deve rendere rapidamente disponibile energia. Il sistema nervoso autonomo e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene coordinano questa risposta attraverso catecolamine, cortisolo e numerosi altri segnali.

Nel breve periodo questa risposta è un adattamento utile. Il problema nasce quando il sistema rimane attivato troppo a lungo oppure viene riattivato continuamente senza un adeguato recupero.

In queste condizioni aumentano la produzione epatica di glucosio, il tono simpatico, la disponibilità di acidi grassi e la pressione metabolica sui tessuti. La sensibilità insulinica può ridursi.

Lo stress è una risposta fisiologica

Lo stress non rappresenta di per sé una condizione patologica.

Un esercizio intenso, un'infezione, una riduzione della glicemia, una situazione emotiva impegnativa oppure una variazione importante dell'ambiente possono attivare risposte da stress.

L'organismo aumenta allora la disponibilità energetica e modifica temporaneamente funzioni che risultano meno urgenti.

Questa risposta migliora la capacità di affrontare una richiesta acuta.

Il problema non nasce quindi dallo stress in sé; nasce soprattutto dalla persistenza dello stimolo e dalla mancata capacità di tornare alla condizione di equilibrio.

Il sistema nervoso simpatico

Il sistema nervoso simpatico partecipa alla risposta immediata allo stress.

L'aumento dell'attività simpatica favorisce l'azione delle catecolamine, soprattutto adrenalina e noradrenalina.

Questi mediatori aumentano la frequenza cardiaca, modificano la distribuzione del flusso sanguigno e favoriscono la disponibilità dei substrati energetici.

Il fegato aumenta la liberazione di glucosio.

Il tessuto adiposo aumenta la mobilitazione degli acidi grassi.

L'organismo prepara quindi rapidamente carburante per muscoli, cuore e cervello.

Adrenalina e glicemia

L'adrenalina favorisce la glicogenolisi epatica e può aumentare la produzione di glucosio.

Essa può inoltre ridurre temporaneamente la secrezione insulinica e favorire il rilascio di glucagone in determinate condizioni.

Questi effetti impediscono che il glucosio venga immagazzinato proprio quando l'organismo potrebbe averne bisogno rapidamente.

La risposta è fisiologicamente coerente con una situazione di emergenza.

Se però l'attivazione simpatica diventa cronica, la frequente disponibilità di glucosio può contribuire a una regolazione metabolica meno efficiente.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

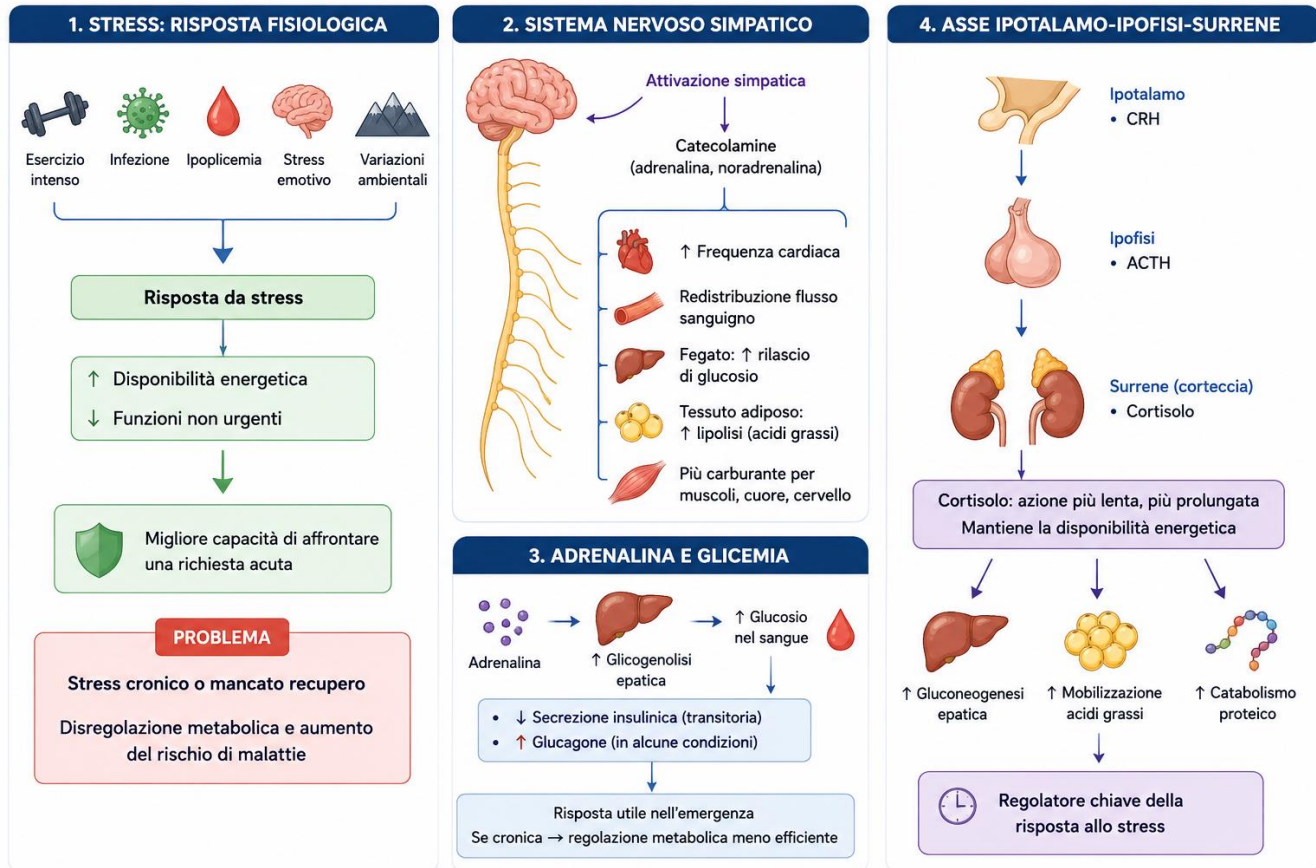
Lo stress attiva anche l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

L'ipotalamo produce CRH, che stimola l'ipofisi a rilasciare ACTH.

L'ACTH raggiunge la corteccia surrenalica e stimola la produzione di cortisolo.

Il cortisolo agisce più lentamente rispetto alle catecolamine ma mantiene più a lungo la disponibilità energetica.

Questo ormone è uno dei principali regolatori metabolici della risposta allo stress.



Cortisolo e produzione di glucosio

Il cortisolo favorisce la gluconeogenesi epatica.

Il fegato aumenta quindi la capacità di produrre glucosio a partire da substrati non glucidici.

Il cortisolo può inoltre ridurre l'utilizzo del glucosio in alcuni tessuti e può favorire la mobilizzazione di aminoacidi e acidi grassi.

L'obiettivo fisiologico consiste nel mantenere una quantità adeguata di carburante nel sangue.

Durante uno stress acuto questa strategia risulta utile.

Durante uno stress cronico la stessa strategia può contribuire a iperglicemia e insulino-resistenza.

Cortisolo e insulina possono aumentare insieme

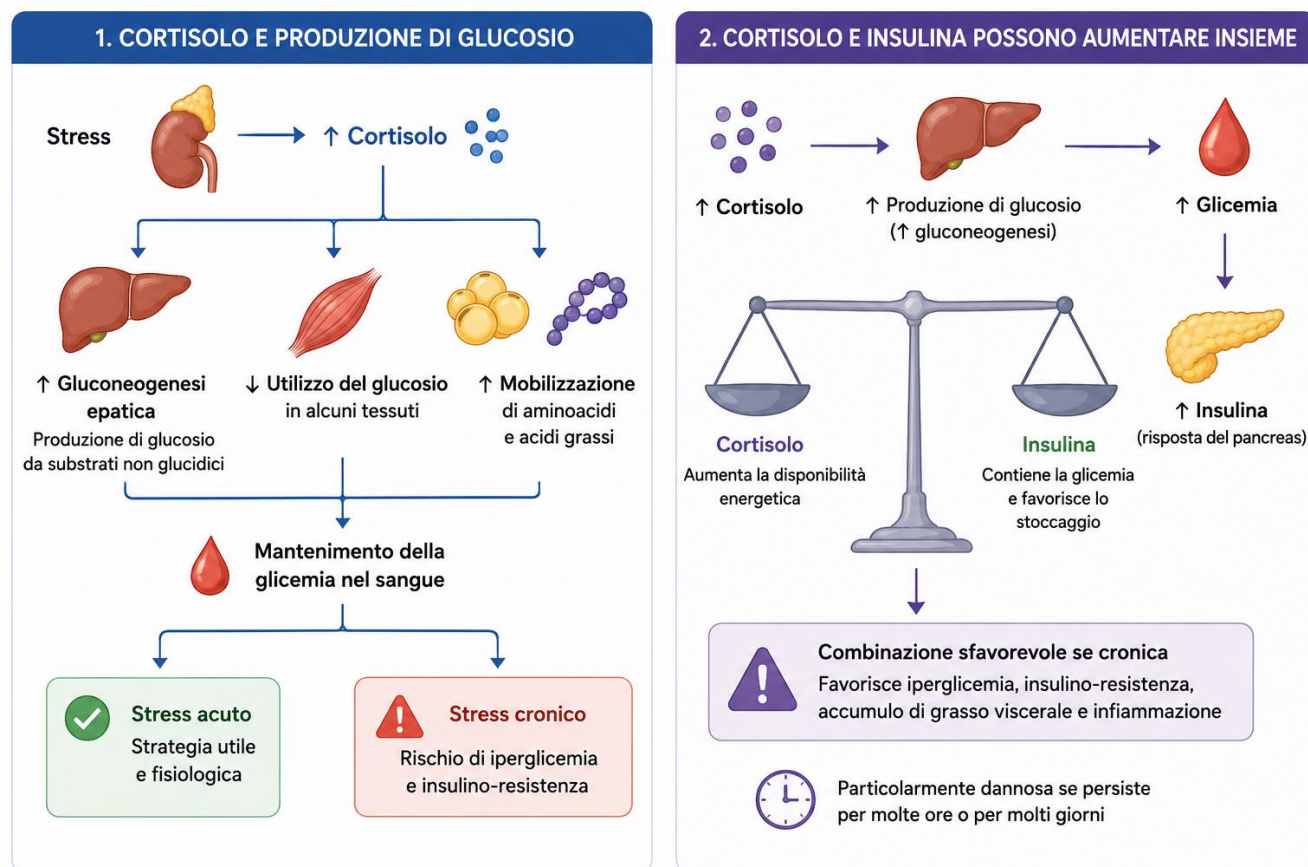
Il cortisolo aumenta la disponibilità di glucosio.

Se la glicemia aumenta, il pancreas può rispondere producendo più insulina.

Si può creare una condizione nella quale cortisolo e insulina risultano entrambi relativamente elevati.

Il cortisolo spinge verso una maggiore disponibilità energetica mentre l'insulina cerca di contenere l'aumento della glicemia e di immagazzinare i nutrienti.

Questa combinazione può risultare particolarmente sfavorevole quando persiste per molte ore o per molti giorni.



Stress cronico e grasso viscerale

L'esposizione cronica a elevati segnali da stress può influenzare la distribuzione del tessuto adiposo.

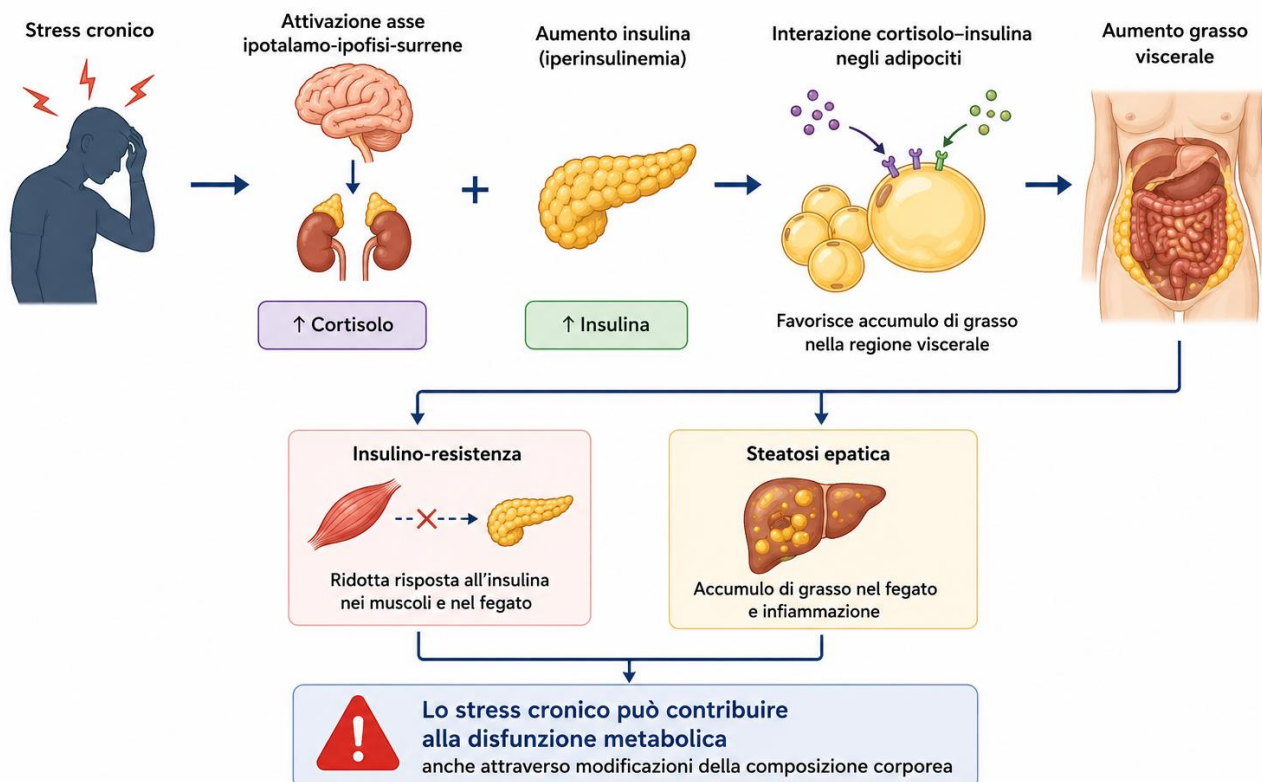
Il cortisolo e l'insulina interagiscono con il metabolismo degli adipociti.

In alcuni soggetti questa combinazione può favorire un maggiore accumulo di grasso nella regione viscerale.

Il grasso viscerale aumenta a sua volta il rischio di insulino-resistenza e steatosi epatica.

Lo stress cronico può contribuire indirettamente alla disfunzione metabolica anche attraverso modificazioni della composizione corporea.

STRESS CRONICO E GRASSO VISCERALE



Il cortisolo segue un ritmo circadiano

Il cortisolo non deve rimanere costante durante la giornata.

In condizioni fisiologiche esso aumenta nelle ore che precedono e seguono il risveglio e diminuisce gradualmente verso la sera.

Questa oscillazione prepara l'organismo all'attività diurna e favorisce il riposo nelle ore notturne.

La secrezione del cortisolo dipende quindi sia dallo stress sia dall'orologio biologico.

Un singolo valore deve essere interpretato considerando l'orario del prelievo.

Il risveglio richiede energia

Nelle prime ore del mattino l'organismo aumenta naturalmente la disponibilità energetica.

Cortisolo, ormone della crescita, catecolamine e glucagone possono contribuire a un aumento della produzione epatica di glucosio.

Questo fenomeno prepara l'organismo al passaggio dal sonno alla veglia.

Nei soggetti con diabete o marcata insulino-resistenza la produzione epatica può risultare eccessiva e la glicemia mattutina può aumentare sensibilmente.

Questo fenomeno contribuisce al cosiddetto fenomeno dell'alba.

Il fenomeno dell'alba

Il fenomeno dell'alba descrive un aumento della glicemia nelle prime ore del mattino che non deriva dall'assunzione di cibo.

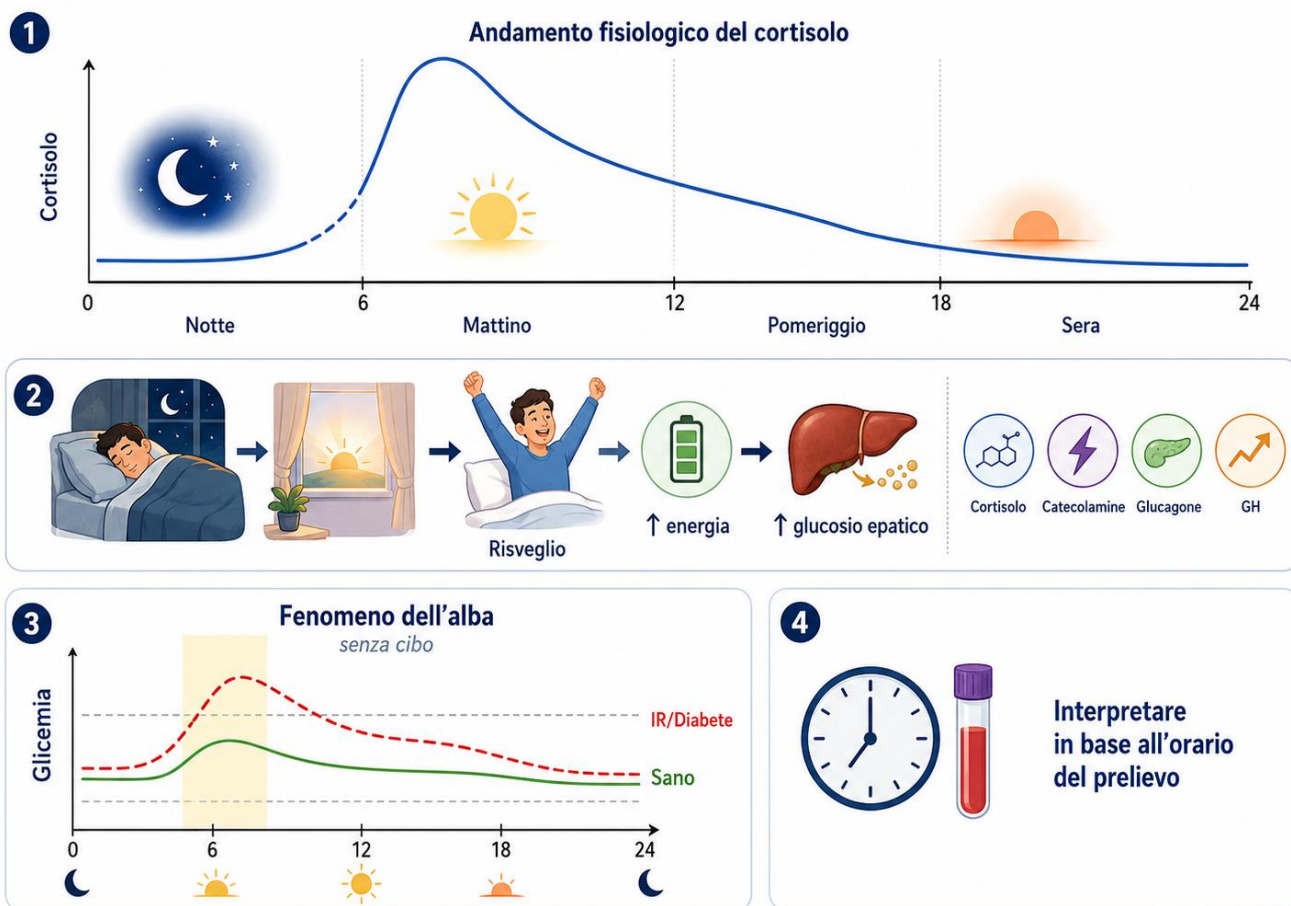
Gli ormoni controregolatori aumentano fisiologicamente durante questa fase e stimolano la produzione epatica di glucosio.

In un soggetto metabolicamente sano l'insulina riesce generalmente a controllare bene questo aumento.

Nell'insulino-resistenza epatica il fegato può rispondere eccessivamente ai segnali controregolatori oppure può rispondere insufficientemente all'insulina.

La glicemia del mattino può essere più elevata rispetto a quella osservata durante la notte.

CORTISOLO, RITMO CIRCADIANO E FENOMENO DELL'ALBA



Stress e sonno si influenzano reciprocamente

Lo stress cronico può compromettere la qualità del sonno.

Un sonno insufficiente può a sua volta aumentare l'attività simpatica e alterare la regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Il soggetto può entrare in un circuito nel quale stress e privazione di sonno si rafforzano reciprocamente.

Questo circuito influenza anche il metabolismo.

La sensibilità insulinica può diminuire e la regolazione dell'appetito può modificarsi.

Sistema parasimpatico

Il sistema nervoso parasimpatico svolge funzioni complementari rispetto al sistema simpatico.

Durante le condizioni di riposo esso favorisce digestione, recupero e conservazione energetica.

Il nervo vago è una delle principali vie parasimpatiche.

L'equilibrio tra attività simpatica e parasimpatica permette all'organismo di passare dalla mobilitazione energetica al recupero.

Una persistente prevalenza simpatica può ridurre questa capacità di alternanza.

Il pancreas riceve segnali autonomici

Le isole pancreatiche sono innervate dal sistema nervoso autonomo.

Il simpatico e il parasimpatico possono modificare la secrezione di insulina e glucagone.

Il cervello partecipa quindi alla regolazione glicemica non soltanto attraverso il comportamento alimentare ma anche attraverso un controllo diretto degli organi metabolici.

La glicemia è il risultato di una rete neuroendocrina oltre che metabolica.

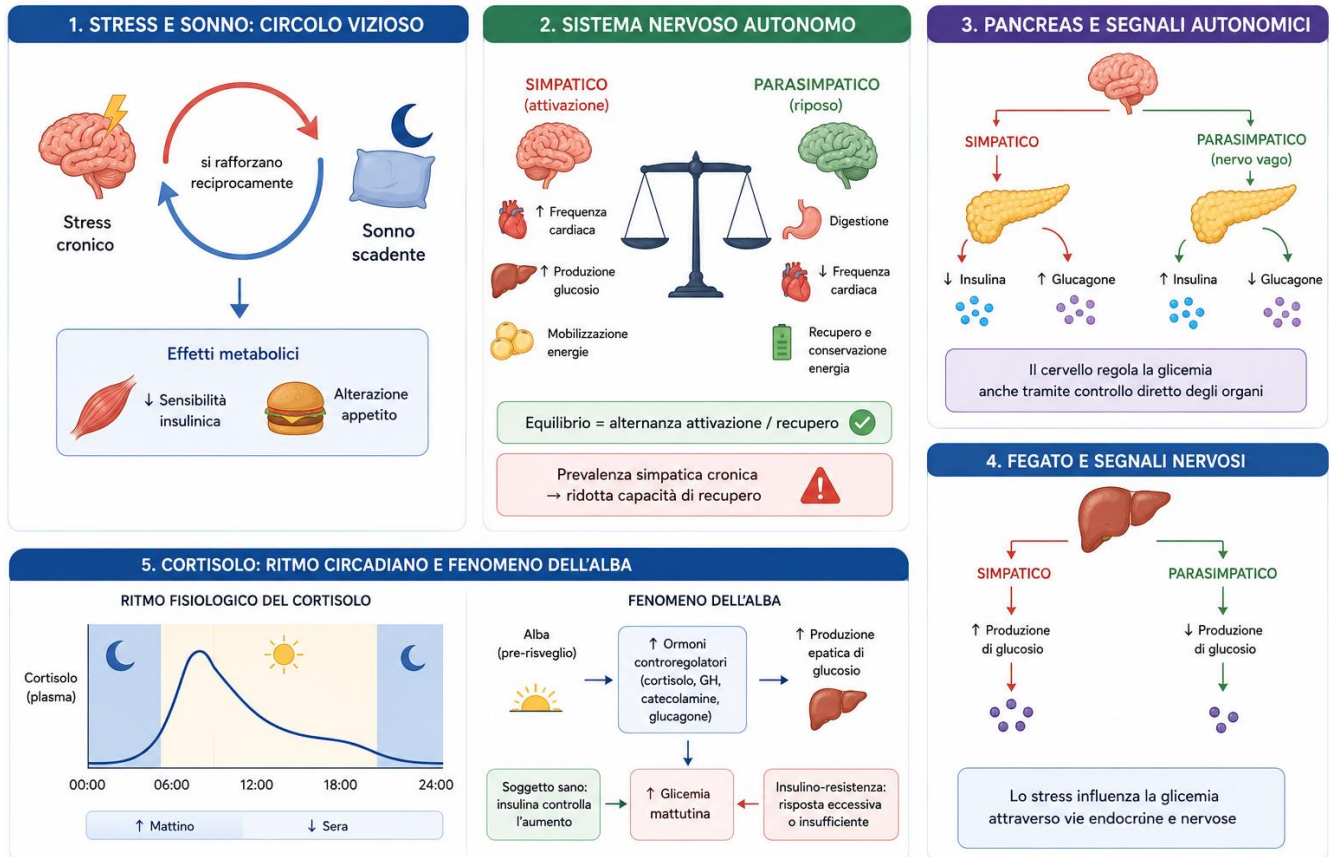
Il fegato riceve segnali nervosi

Anche il fegato riceve innervazione autonoma.

Il sistema nervoso può contribuire a modificare la produzione epatica di glucosio in funzione dello stato energetico e delle richieste dell'organismo.

Lo stress può influenzare la glicemia attraverso vie endocrine e nervose contemporaneamente.

Questa integrazione rende la risposta più rapida ed efficace durante le emergenze.



Stress psicologico e risposta biologica

Il cervello può attivare la risposta da stress anche in assenza di un pericolo fisico immediato.

Preoccupazione, conflitto, pressione lavorativa, mancanza di controllo e altre condizioni psicologiche possono attivare gli stessi sistemi utilizzati per affrontare una minaccia concreta.

L'organismo non distingue quindi perfettamente tra un pericolo fisico e una minaccia percepita.

La risposta biologica può comunque aumentare disponibilità energetica, tono simpatico e cortisolo.

Quando questa condizione persiste, il metabolismo può subirne le conseguenze.

La risposta individuale è molto variabile

Non tutte le persone reagiscono allo stress nello stesso modo.

Genetica, esperienze precedenti, qualità del sonno, attività fisica, supporto sociale e numerosi altri fattori modificano la risposta neuroendocrina.

Anche la durata del recupero varia notevolmente.

Due persone esposte allo stesso evento possono presentare effetti metabolici molto differenti.

Stress e comportamento alimentare

Lo stress può modificare l'alimentazione attraverso molteplici meccanismi.

Alcuni soggetti riducono l'appetito durante lo stress acuto.

Altri aumentano il consumo di alimenti molto palatabili e ad alta densità energetica soprattutto quando lo stress diventa cronico.

Il cortisolo, i circuiti della ricompensa e la disponibilità ambientale degli alimenti possono contribuire a questa risposta.

Lo stress può influenzare il metabolismo sia direttamente sia modificando il comportamento.

Stress e attività fisica

Lo stress cronico può ridurre la motivazione al movimento e può aumentare la sedentarietà.

In altri soggetti l'attività fisica può diventare invece uno strumento efficace di regolazione dello stress.

L'esercizio modifica il sistema nervoso autonomo, migliora la sensibilità insulinica e può favorire una migliore qualità del sonno.

Il movimento agisce quindi contemporaneamente su più componenti della rete.

Il concetto di carico allostatico

L'organismo non mantiene l'equilibrio attraverso l'immobilità. Esso modifica continuamente ormoni, frequenza cardiaca, pressione, glicemia e altri parametri per rispondere alle richieste.

Questa capacità di ottenere stabilità attraverso il cambiamento viene definita allostasi.

Quando le risposte adattative vengono attivate troppo frequentemente oppure rimangono attive troppo a lungo, aumenta il carico allostatico.

Il problema non sta nella risposta da stress ma nel costo biologico della sua attivazione cronica.

Carico allostatico e metabolismo

Un elevato carico allostatico può coinvolgere contemporaneamente glicemia, insulina, pressione arteriosa, distribuzione del grasso, infiammazione e sonno.

Questi sistemi non si alterano necessariamente nello stesso momento ma possono influenzarsi reciprocamente.

L'insulino-resistenza può rappresentare una delle manifestazioni di un adattamento cronico dell'intero organismo.

Stress acuto ed esercizio fisico non sono equivalenti

L'esercizio fisico attiva catecolamine, aumenta temporaneamente il cortisolo e mobilita glucosio e acidi grassi.

A prima vista questa risposta potrebbe sembrare simile allo stress psicologico.

La differenza fondamentale consiste nel fatto che il muscolo durante l'esercizio utilizza effettivamente l'energia mobilizzata.

Il glucosio e gli acidi grassi vengono trasformati in lavoro e calore.

Durante uno stress psicologico sedentario l'organismo può invece mobilitare energia senza una corrispondente richiesta muscolare.

Questa differenza possiede una notevole importanza fisiologica.

Energia mobilizzata senza movimento

La risposta da stress si è evoluta per sostenere azioni che spesso richiedevano attività fisica.

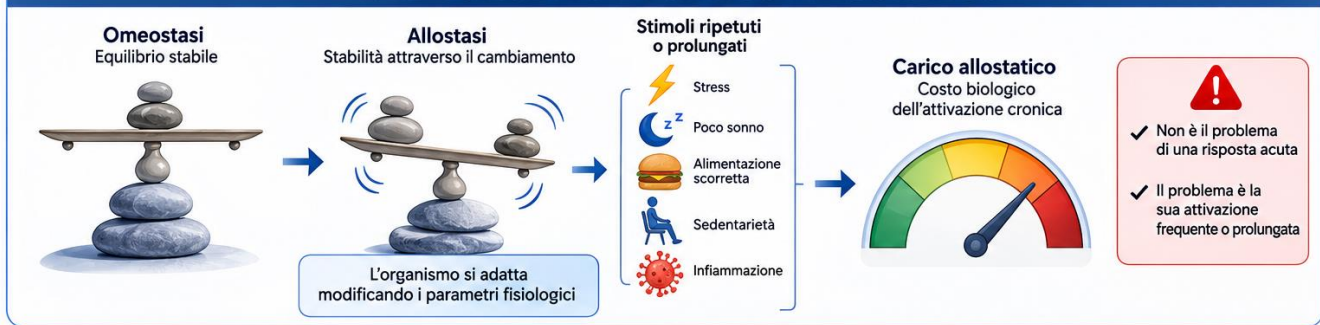
L'organismo aumentava glucosio, acidi grassi, frequenza cardiaca e perfusione muscolare perché doveva affrontare o evitare una minaccia.

Nella vita moderna molti stress non richiedono movimento.

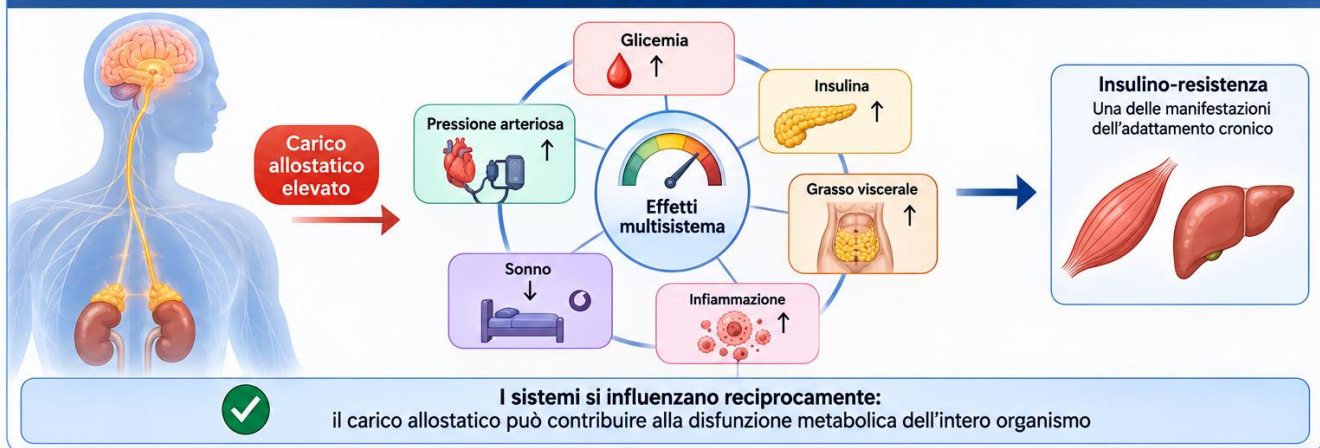
Il corpo prepara quindi carburante che non viene necessariamente utilizzato.

Se questa situazione si ripete frequentemente, il metabolismo può ricevere un segnale di mobilitazione energetica non accompagnato da una reale domanda energetica periferica.

1. IL CONCETTO DI CARICO ALLOSTATICO



2. CARICO ALLOSTATICO E METABOLISMO



Gestione dello stress e fisiologia

Le strategie di gestione dello stress non devono essere interpretate soltanto come strumenti psicologici.

Quando riducono l'attivazione simpatica cronica e migliorano il sonno, esse possono influenzare anche il metabolismo.

Tecniche respiratorie, rilassamento, attività all'aperto, meditazione, relazioni sociali e altre strategie possono essere utili in soggetti differenti.

Non esiste però una tecnica universalmente migliore.

L'intervento deve risultare praticabile e sostenibile per il soggetto.

Respirazione e sistema autonomo

Una respirazione lenta e controllata può modificare temporaneamente l'equilibrio autonomo.

Il rallentamento della frequenza respiratoria può aumentare le oscillazioni vagali legate al respiro e può ridurre l'attivazione simpatica in alcuni soggetti.

Questi effetti non sono una terapia diretta dell'insulino-resistenza.

Gli effetti della respirazione lenta possono però contribuire alla regolazione di uno dei sistemi che influenzano il terreno metabolico.

Variabilità della frequenza cardiaca (HRV)

La variabilità della frequenza cardiaca descrive le variazioni temporali tra un battito e il successivo.

Alcuni indici di variabilità vengono utilizzati come indicatori indiretti della modulazione autonoma.

Una maggiore variabilità a riposo viene spesso associata a una migliore capacità di adattamento autonomo ma il dato dipende da età, respirazione, attività fisica, farmaci e numerosi altri fattori.

La HRV non è una misura diretta dello stress né della salute metabolica.

La HRV può però offrire informazioni complementari quando viene interpretata correttamente.

Il cortisolo non deve essere demonizzato

Il cortisolo svolge funzioni essenziali.

Esso contribuisce alla regolazione della pressione, della risposta immunitaria e della disponibilità energetica.

Una quantità insufficiente di cortisolo può rappresentare una condizione grave.

Il problema metabolico nasce quindi dall'eccesso patologico oppure dalla disregolazione cronica del ritmo e della risposta.

La fisiologia non cerca di eliminare il cortisolo; cerca di mantenerne una secrezione appropriata al momento e alla necessità.

Dal valore alla fisiologia

Il cortisolo deve essere interpretato considerando il suo ritmo circadiano.

Un valore mattutino e uno serale non possiedono lo stesso significato.

Condizioni acute come esercizio, dolore, malattia, mancanza di sonno e stress emotivo possono modificare temporaneamente la concentrazione.

La valutazione del sistema nervoso autonomo non dipende inoltre da un singolo esame.

Frequenza cardiaca, pressione, qualità del sonno, risposta all'esercizio e variabilità della frequenza cardiaca possono fornire informazioni complementari.

La domanda fondamentale rimane fisiologica: il sistema riesce ad attivarsi quando serve e riesce successivamente a recuperare?

Take-home message

Lo stress acuto mobilita energia attraverso sistema nervoso simpatico, catecolamine e cortisolo.

Il fegato aumenta la disponibilità di glucosio e il tessuto adiposo aumenta la disponibilità di acidi grassi.

Questa risposta risulta utile quando l'organismo deve affrontare una richiesta reale.

Quando l'attivazione diventa cronica, la produzione ripetuta di glucosio, l'aumento del tono simpatico, la compromissione del sonno e l'accumulo di grasso viscerale possono contribuire all'insulino-resistenza.

La salute metabolica dipende quindi anche dalla capacità di alternare attivazione e recupero.

Box – Fermati un attimo

Durante lo stress l'organismo mette a disposizione glucosio e acidi grassi perché presume che serviranno energia e movimento.

Che cosa accade quando la minaccia consiste invece in ore trascorse davanti a uno schermo, in una preoccupazione continua oppure in una notte senza sonno?

Il metabolismo prepara carburante ma il muscolo può non utilizzarlo.

Il problema non sta nella risposta da stress; il problema emerge quando una risposta progettata per essere temporanea diventa una condizione quotidiana.

Messaggi chiave

- Lo stress modifica direttamente il metabolismo energetico.
- Il sistema nervoso simpatico aumenta rapidamente la disponibilità dei substrati energetici.
- Le catecolamine favoriscono la produzione epatica di glucosio e la mobilitazione degli acidi grassi.
- L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene controlla una parte importante della risposta endocrina allo stress.
- Il cortisolo favorisce la gluconeogenesi e la disponibilità energetica.
- L'aumento acuto del cortisolo è un adattamento fisiologico.
- L'attivazione cronica può contribuire a insulino-resistenza e accumulo di grasso viscerale.
- Il cortisolo segue un ritmo circadiano e deve essere interpretato in relazione all'orario.
- Il fenomeno dell'alba dipende in parte dall'aumento mattutino degli ormoni controregolatori.
- Stress e privazione di sonno possono rafforzarsi reciprocamente.
- Il sistema parasimpatico contribuisce al recupero e alla regolazione delle funzioni di riposo.
- Pancreas e fegato ricevono anche segnali dal sistema nervoso autonomo.
- Lo stress psicologico può produrre risposte metaboliche reali.
- Lo stress può modificare appetito, alimentazione e livello di attività fisica.
- L'allostasi è la capacità di ottenere stabilità attraverso adattamenti dinamici.
- Il carico allostatico aumenta quando le risposte adattative rimangono attive troppo a lungo.
- Durante l'esercizio l'energia mobilizzata viene utilizzata dal muscolo.
- Durante uno stress sedentario l'energia può essere mobilizzata senza una corrispondente richiesta muscolare.
- Le strategie di gestione dello stress possono contribuire indirettamente alla salute metabolica.
- Il cortisolo non deve essere eliminato; deve essere regolato in modo appropriato.

Sonno e ritmi circadiani: quando il metabolismo perde il senso del tempo

Il metabolismo non funziona nello stesso modo durante tutte le ore della giornata. Numerosi ormoni, enzimi, vie metaboliche e funzioni cellulari seguono ritmi circadiani che preparano l'organismo alle diverse fasi di attività, alimentazione, digiuno e riposo.

La sensibilità insulinica, la secrezione di cortisolo, la produzione di melatonina, l'attività del sistema nervoso autonomo e la capacità di utilizzare i nutrienti cambiano quindi nel corso delle ventiquattro ore.

La salute metabolica dipende anche dalla sincronizzazione tra questi ritmi interni e i comportamenti quotidiani.

Quando sonno, luce, pasti e attività fisica si distribuiscono in orari incoerenti con la fisiologia circadiana, può comparire un disallineamento che favorisce insulino-resistenza, alterazione della glicemia e aumento del rischio metabolico.

L'organismo possiede un orologio biologico

Il principale centro di coordinamento circadiano si trova nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo.

Questo sistema riceve informazioni soprattutto dalla luce attraverso la retina e sincronizza numerosi ritmi dell'organismo.

Il cervello non rappresenta però l'unico luogo nel quale esistono orologi biologici.

Fegato, muscolo, tessuto adiposo, pancreas e intestino possiedono propri sistemi molecolari circadiani. Questi orologi periferici regolano l'espressione di numerosi geni e influenzano il metabolismo dei nutrienti.

La luce rappresenta il principale sincronizzatore centrale

La luce del mattino segnala al cervello l'inizio della fase biologicamente attiva.

L'esposizione luminosa influenza il nucleo soprachiasmatico e contribuisce alla regolazione di cortisolo, melatonina, temperatura corporea e stato di vigilanza.

La luce nelle ore serali può invece ritardare la produzione di melatonina soprattutto quando possiede una componente luminosa intensa e ricca di lunghezze d'onda alle quali il sistema circadiano risulta sensibile.

La regolazione metabolica dipende quindi anche dal rapporto tra luce e buio.

I pasti sincronizzano gli orologi periferici

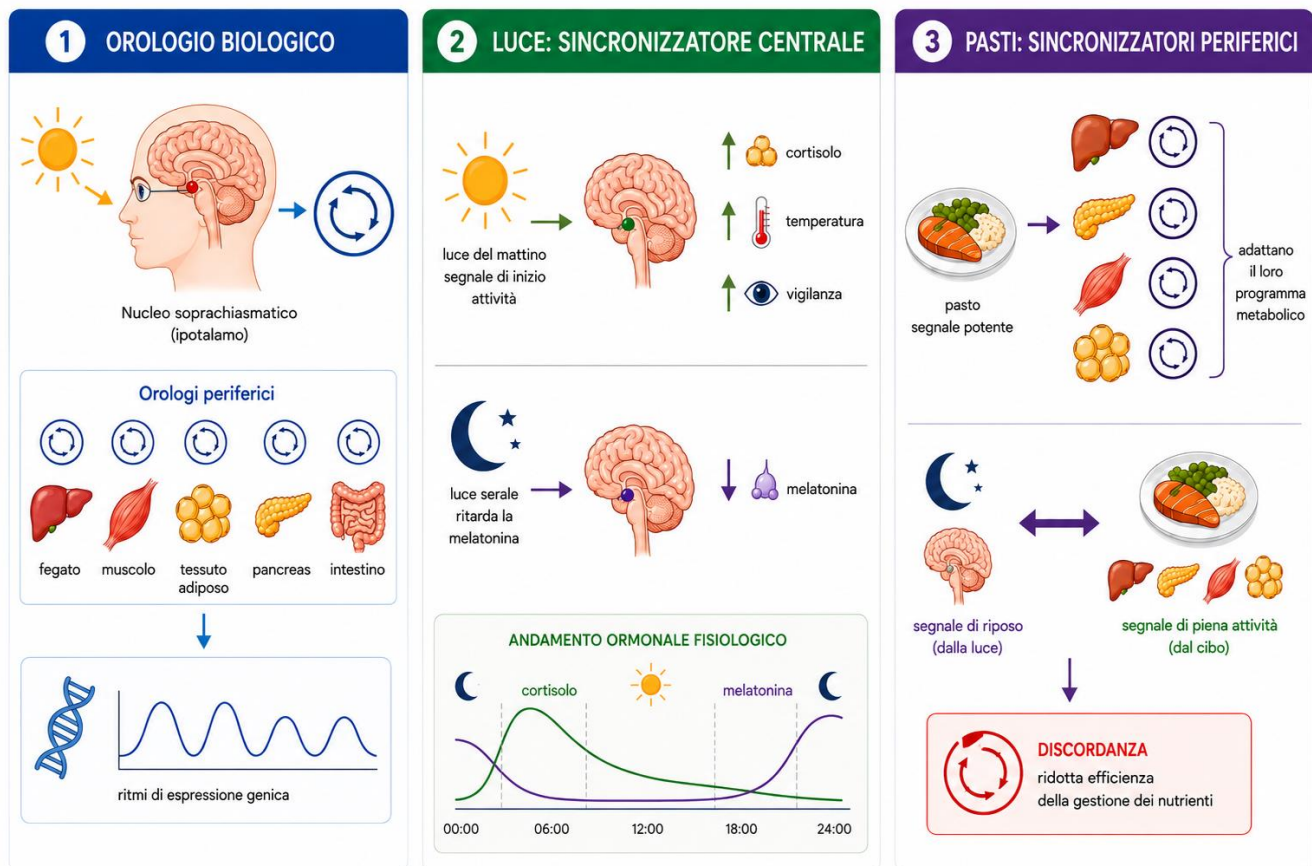
Il momento nel quale mangiamo è un potente segnale per gli organi metabolici.

Il fegato modifica il proprio programma metabolico in funzione della disponibilità di nutrienti.

Anche pancreas, muscolo e tessuto adiposo rispondono al timing dei pasti.

Se l'orologio centrale riceve dalla luce un segnale di riposo mentre gli organi periferici ricevono dal cibo un segnale di piena attività metabolica, può comparire una discordanza.

Questo disallineamento può ridurre l'efficienza della gestione dei nutrienti.



La sensibilità insulinica cambia durante il giorno

In molti soggetti la sensibilità insulinica tende a essere migliore nella prima parte della giornata rispetto alle ore serali e notturne.

Lo stesso pasto può produrre risposte glicemiche differenti in momenti diversi.

Questa differenza non dipende soltanto dall'attività fisica precedente; dipende anche dalla regolazione circadiana del metabolismo.

L'organismo è generalmente meglio preparato a gestire una quota importante dell'energia durante la fase biologicamente attiva.

Perché la sera può cambiare la risposta glicemica

Nelle ore serali la sensibilità insulinica può diminuire.

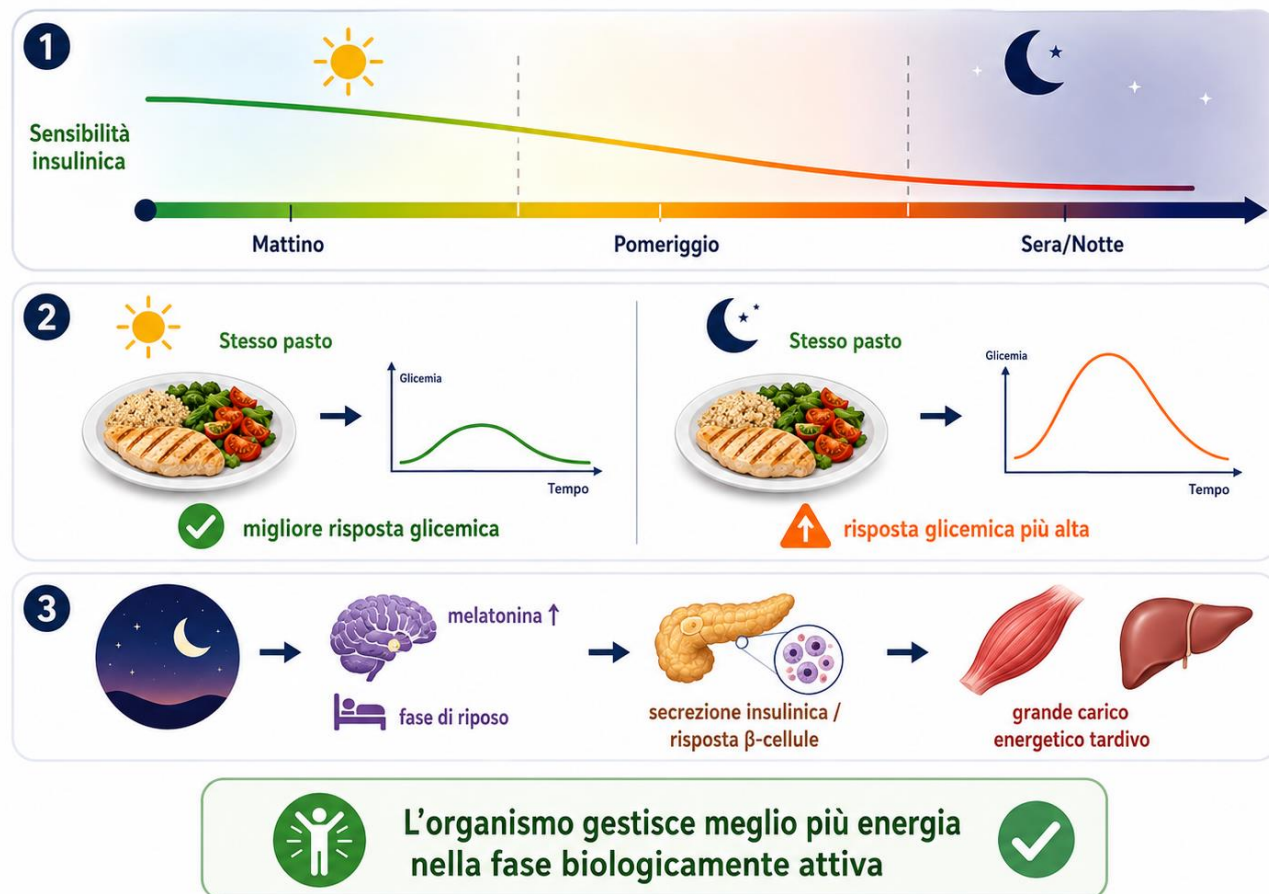
Anche la secrezione insulinica e la capacità delle cellule beta di rispondere al glucosio possono modificarsi.

La produzione di melatonina aumenta progressivamente quando l'ambiente diventa buio.

Il sistema metabolico inizia quindi a spostarsi verso la fase di riposo e digiuno notturno.

Un grande carico energetico assunto molto tardi può arrivare quando l'organismo si sta preparando fisiologicamente a una condizione differente.

SENSIBILITÀ INSULINICA E RITMO DELLA GIORNATA

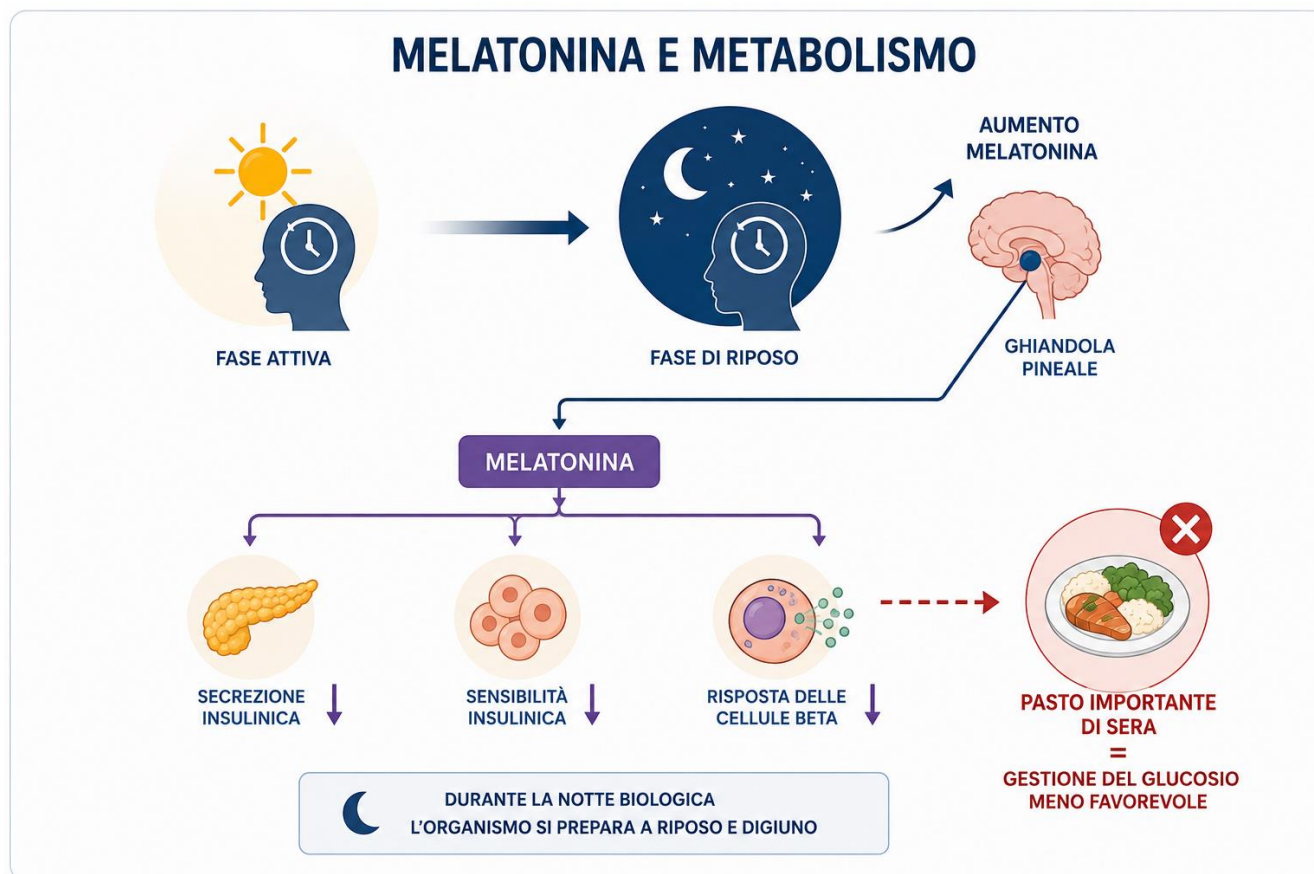


Melatonina e metabolismo

La melatonina viene prodotta principalmente dalla ghiandola pineale durante la fase di buio. Questo ormone segnala all'organismo che è iniziata la notte biologica.

La melatonina influenza numerosi tessuti e può modificare anche la secrezione insulinica. Tale effetto possiede un significato fisiologico: durante il sonno l'organismo non dovrebbe normalmente ricevere grandi quantità di nutrienti.

La presenza contemporanea di elevata melatonina e di un pasto importante può creare una situazione meno favorevole alla gestione del glucosio in alcuni soggetti.



Non tutti rispondono allo stesso modo alla melatonina

La risposta metabolica alla melatonina presenta una componente genetica.

Varianti del recettore MTNR1B sono state associate a differenze nella secrezione insulinica e nel rischio di diabete di tipo 2.

Questo dato mostra ancora una volta che lo stesso comportamento può produrre effetti differenti tra individui.

La crononutrizione deve considerare la fisiologia generale senza trasformarla in una regola rigida identica per tutti.

Sonno insufficiente e sensibilità insulinica

La riduzione del sonno può diminuire la sensibilità insulinica anche dopo pochi giorni.

Il muscolo e altri tessuti possono rispondere meno efficacemente all'insulina.

Il pancreas deve aumentare la secrezione dell'ormone per mantenere la glicemia.

La privazione di sonno può inoltre aumentare l'attività simpatica e modificare il ritmo del cortisolo.

Il deficit di sonno è un vero stress metabolico.

Dormire poco modifica anche l'appetito

Il sonno insufficiente può modificare i segnali che regolano fame, sazietà e ricompensa alimentare.

Il soggetto può aumentare il desiderio di alimenti molto palatabili e ad alta densità energetica.

La maggiore durata della veglia offre inoltre più occasioni per mangiare.

La privazione di sonno può favorire il surplus energetico sia attraverso modificazioni endocrine sia attraverso cambiamenti comportamentali.

La qualità conta quanto la durata

Una persona può trascorrere molte ore a letto e ottenere comunque un sonno poco ristoratore.

Risvegli frequenti, disturbi respiratori, dolore, rumore, stress e altri fattori possono frammentare il sonno.

La frammentazione riduce la continuità delle diverse fasi e può alterare la regolazione autonoma, ormonale e metabolica.

Anche il **sonno indotto farmacologicamente** richiede una valutazione specifica. Alcuni farmaci possono facilitare l'addormentamento o aumentare la durata apparente del sonno ma possono modificare l'architettura fisiologica del riposo, alterando in misura variabile la distribuzione delle fasi NREM e REM, la continuità del sonno e la qualità del risveglio.

Una persona può dormire più a lungo grazie a un farmaco senza ottenere necessariamente lo stesso recupero neuroendocrino e metabolico prodotto da un sonno fisiologico ben organizzato.

La valutazione metabolica dovrebbe quindi considerare **durata, continuità, architettura e qualità del sonno** oltre all'eventuale utilizzo di farmaci che ne modificano la struttura.

Apnee ostruttive del sonno e metabolismo

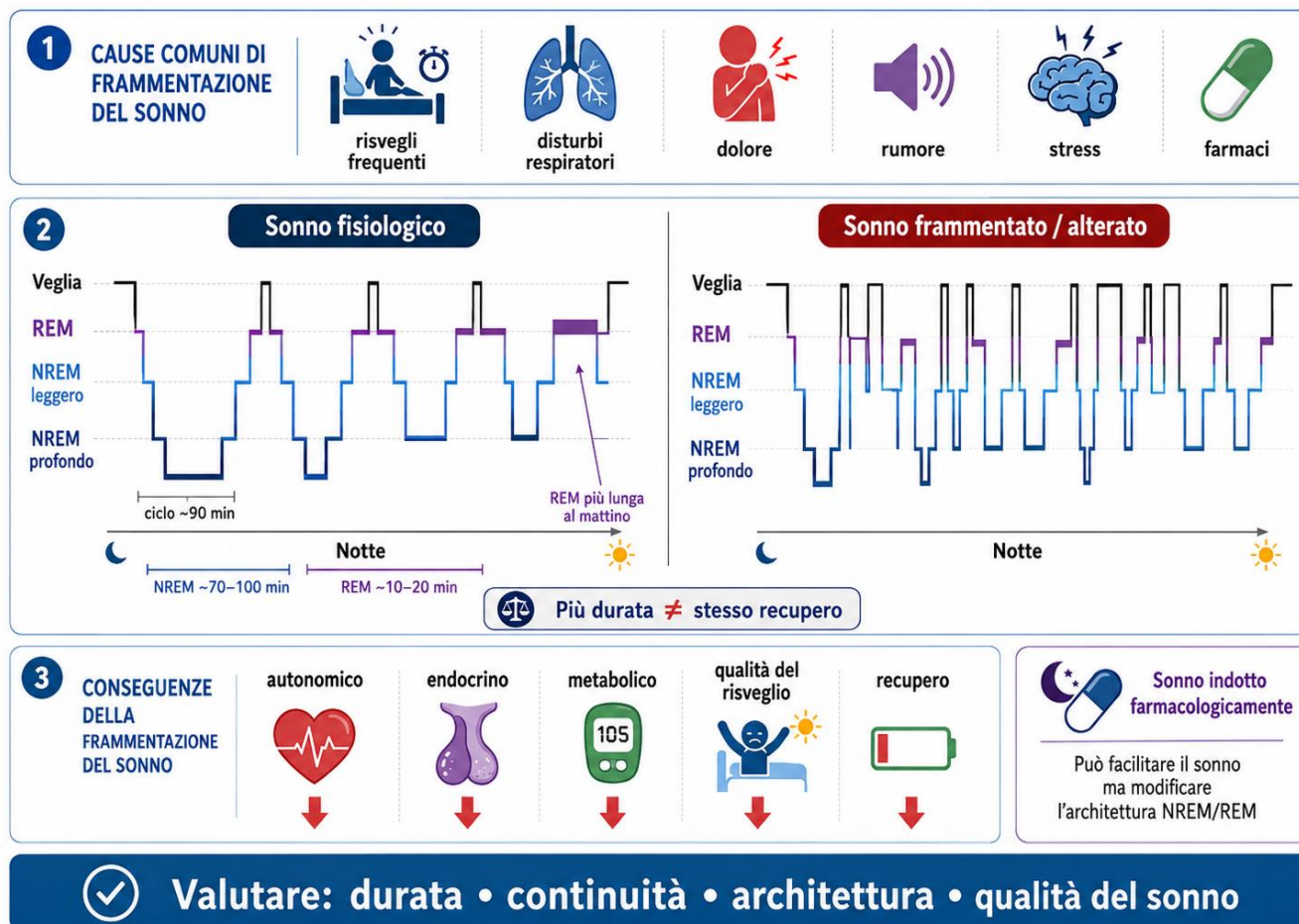
Le apnee ostruttive del sonno determinano ripetuti episodi di riduzione del flusso aereo durante la notte.

L'ipossia intermittente e i micro-risvegli aumentano l'attività simpatica e possono alterare la regolazione metabolica.

Le apnee si associano frequentemente a obesità viscerale, insulino-resistenza e ipertensione.

La relazione è però bidirezionale perché l'aumento del grasso corporeo può favorire le apnee e le apnee possono a loro volta peggiorare il metabolismo.

FRAMMENTAZIONE DEL SONNO E ARCHITETTURA NREM/REM



Il lavoro notturno

Il lavoro notturno è uno degli esempi più evidenti di disallineamento circadiano.

La persona deve rimanere sveglia e attiva quando l'orologio biologico è programmato per il riposo e deve cercare di dormire durante una parte della fase biologicamente attiva.

Anche l'alimentazione viene spesso spostata verso le ore notturne.

Questa combinazione può aumentare il rischio di insulino-resistenza, aumento di peso e diabete di tipo 2.

Il problema non dipende da un singolo pasto notturno occasionale; dipende soprattutto dalla ripetizione cronica del disallineamento.

Jet lag sociale

Una forma più lieve di disallineamento può verificarsi quando gli orari di sonno cambiano notevolmente tra giorni lavorativi e giorni liberi.

Il soggetto può dormire e svegliarsi molto più tardi nel fine settimana e tornare bruscamente agli orari precedenti all'inizio della settimana.

Questo fenomeno viene definito jet lag sociale.

L'orologio biologico riceve quindi segnali temporali variabili.

Una grande irregolarità cronica può associarsi a un profilo metabolico meno favorevole.

Regolarità del sonno

Il numero totale di ore dormite è un dato importante ma anche la regolarità degli orari possiede valore.

Andare a dormire e svegliarsi in orari molto differenti da un giorno all'altro rende più difficile la sincronizzazione circadiana.

Una routine relativamente stabile aiuta il sistema biologico a prevedere le fasi di attività e riposo.

La regolarità non deve essere assoluta ma un'eccessiva variabilità può rappresentare un ulteriore stress cronobiologico.

Il fenomeno dell'alba

Nelle ore che precedono il risveglio aumenta fisiologicamente l'attività di alcuni ormoni controregolatori.

Cortisolo, catecolamine, glucagone e ormone della crescita contribuiscono ad aumentare la disponibilità energetica.

Il fegato produce quindi una maggiore quantità di glucosio.

In un soggetto metabolicamente sano l'insulina controlla efficacemente questa risposta.

Nell'insulino-resistenza epatica la produzione di glucosio può risultare eccessiva.

La glicemia mattutina può aumentare anche in assenza di assunzione di cibo durante la notte.

Fenomeno dell'alba e cena

La glicemia elevata al risveglio non deve essere automaticamente attribuita alla cena.

Un pasto serale molto abbondante può certamente influire ma il fegato e gli ormoni circadiani svolgono un ruolo autonomo.

Il comportamento della glicemia durante la notte può aiutare a distinguere meglio i diversi meccanismi.

Il monitoraggio continuo del glucosio può rendere visibile questa dinamica in alcuni soggetti.

Sonno e ormone della crescita

L'ormone della crescita presenta una secrezione pulsatile e uno dei principali picchi compare durante il sonno profondo.

Questo ormone partecipa alla regolazione della crescita, della riparazione tissutale e del metabolismo.

L'ormone della crescita possiede anche effetti controregolatori rispetto all'insulina e può aumentare temporaneamente la disponibilità dei substrati energetici.

La sua secrezione notturna rappresenta però una parte normale dell'organizzazione circadiana.

SONNO E ORMONE DELLA CRESCITA



Sonno profondo e metabolismo

Il sonno profondo non è soltanto una fase di inattività.

Durante questa fase cambiano tono autonomico, secrezione ormonale e attività cerebrale.

Una riduzione cronica del sonno profondo può associarsi a una peggiore regolazione glicemica.

La relazione tra architettura del sonno e metabolismo è un ulteriore livello di complessità.

Ritmo circadiano e fegato

Il fegato modifica durante le ventiquattro ore l'espressione degli enzimi coinvolti nella sintesi di glicogeno, gluconeogenesi, lipogenesi e ossidazione degli acidi grassi.

Il momento del pasto può sincronizzare parte di queste oscillazioni.

Mangiare sistematicamente durante la fase biologicamente dedicata al riposo può spostare alcuni ritmi epatici rispetto all'orologio centrale.

La regolazione della glicemia dipende quindi anche dalla sincronizzazione interna tra cervello e fegato.

Ritmo circadiano e pancreas

Anche le cellule beta pancreatiche possiedono un orologio circadiano.

La capacità di percepire il glucosio e di secernere insulina cambia nel corso della giornata.

Il pancreas non è una pompa che risponde sempre nello stesso modo.

La risposta insulinica dipende anche dal momento biologico.

Ritmo circadiano e muscolo

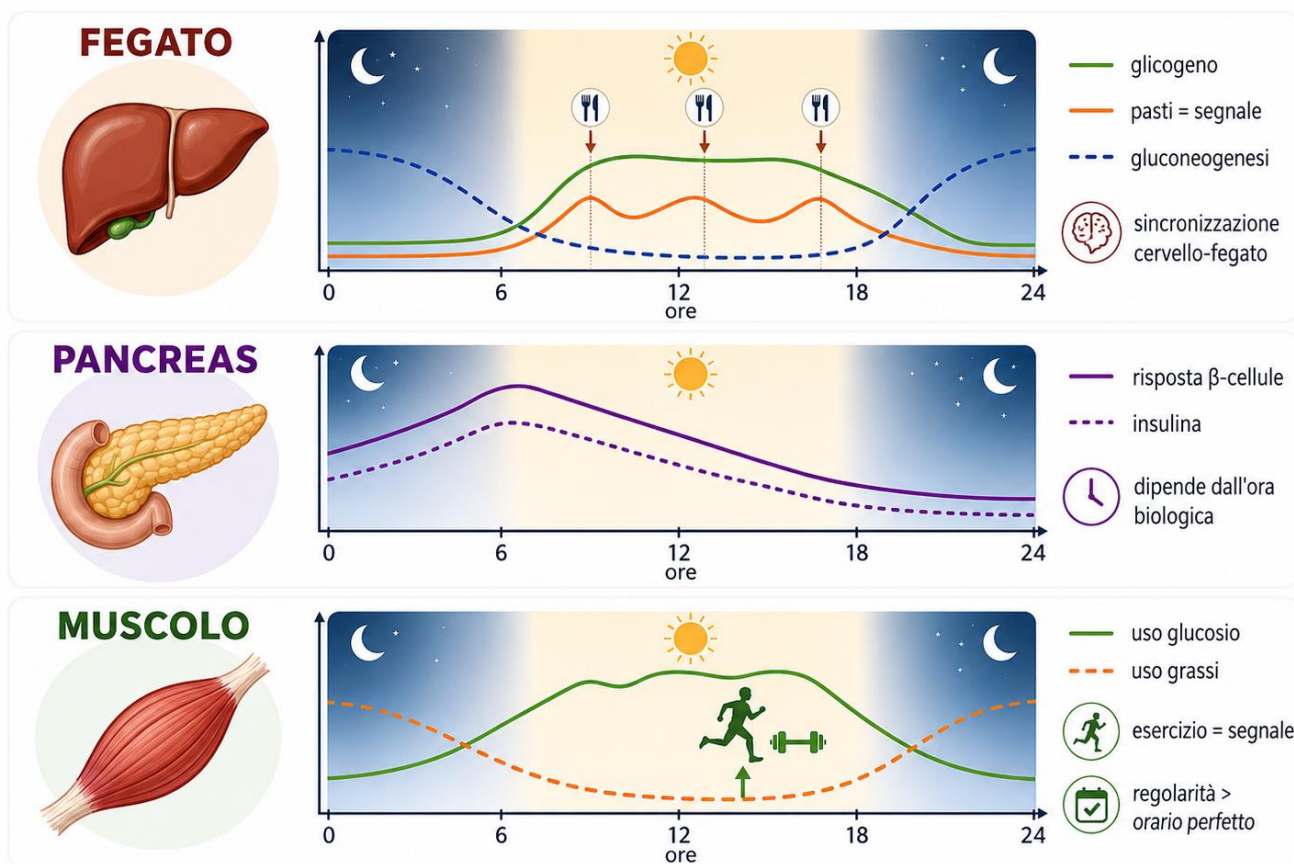
Il muscolo modifica nel tempo l'espressione di geni coinvolti nell'utilizzo del glucosio e degli acidi grassi.

L'attività fisica rappresenta inoltre un segnale temporale per il muscolo.

L'orario dell'esercizio può interagire con la regolazione circadiana.

Il fattore più importante per la maggior parte dei soggetti rimane comunque la regolarità dell'attività fisica.

RITMO CIRCADIANO, FEGATO, PANCREAS E MUSCOLO



⌚ Il corpo segue segnali. Coerenza ogni giorno.

Crononutrizione

La crononutrizione studia il rapporto tra orario dell'assunzione alimentare e metabolismo.

La quantità e la qualità del cibo rimangono fondamentali ma il momento del pasto può modificarne gli effetti.

Una distribuzione energetica più concentrata nella fase attiva della giornata risulta generalmente più coerente con la fisiologia circadiana rispetto a una grande quota calorica consumata nelle ore notturne.

Questo principio non implica che ogni soggetto debba seguire lo stesso numero di pasti oppure lo stesso orario.

Il timing deve essere adattato allo stile di vita e alle condizioni individuali.

Pasti tardivi e glicemia

Un pasto consumato molto tardi può produrre una risposta glicemica maggiore rispetto allo stesso pasto assunto in una fase più precoce della giornata.

La riduzione serale della sensibilità insulinica è uno dei possibili meccanismi.

Anche la vicinanza al sonno può ridurre l'attività fisica post-prandiale.

Il glucosio arriva quindi in un momento nel quale sia la fisiologia circadiana sia il comportamento favoriscono un minore utilizzo muscolare.

Frequenza dei pasti e periodo di digiuno notturno

Il digiuno notturno è una componente naturale dell'organizzazione circadiana.

Una continua introduzione di energia fino a tarda notte riduce questo intervallo.

L'organismo trascorre quindi una quota maggiore delle ventiquattro ore in condizioni post-prandiali.

Il problema non riguarda necessariamente il numero assoluto dei pasti; riguarda la durata complessiva della finestra alimentare e il suo rapporto con la fase biologicamente attiva.

Time-restricted eating (TRF)

Il time-restricted eating concentra l'assunzione alimentare all'interno di una finestra temporale definita.

Questa strategia può ridurre il periodo quotidiano di esposizione post-prandiale e può migliorare la regolarità dei pasti.

Le finestre anticipate risultano in genere più coerenti con la fisiologia circadiana rispetto alle finestre molto tardive.

La sostenibilità e l'adeguatezza nutrizionale rimangono però fondamentali.

Il time-restricted eating è uno strumento e non una necessità universale.

Digiuno e ritmo circadiano non sono la stessa cosa

Un lungo digiuno non corregge automaticamente un ritmo circadiano alterato.

Una persona può digiunare molte ore e continuare a dormire poco, esporsi a luce intensa durante la notte oppure consumare gran parte dell'energia in orari biologicamente sfavorevoli.

La durata del digiuno e la sincronizzazione circadiana rappresentano quindi aspetti distinti.

Un approccio fisiologico deve considerarli entrambi.

Attività fisica e orologio biologico

L'esercizio contribuisce alla sincronizzazione dei ritmi periferici.

L'attività fisica durante la fase attiva aumenta inoltre la richiesta energetica quando l'organismo è preparato a sostenerla.

Alcuni soggetti tollerano bene esercizio serale mentre altri sviluppano maggiore attivazione e difficoltà ad addormentarsi dopo attività molto intensa e tardiva.

L'orario ideale dipende quindi anche dalla risposta individuale.

La luce del mattino e il movimento lavorano insieme

L'esposizione alla luce naturale nelle prime ore della giornata e una certa attività fisica mattutina forniscono segnali coerenti di inizio della fase attiva.

Questi stimoli possono favorire una migliore sincronizzazione del ritmo sonno-veglia.

Una migliore regolarità circadiana può a sua volta sostenere la regolazione metabolica.

La salute glicemica non dipende quindi soltanto da ciò che accade nel piatto.

Dormire di più non risolve ogni problema metabolico

Il sonno è una componente fondamentale ma non può compensare da solo surplus energetico, sedentarietà o grave adiposità viscerale.

Allo stesso modo una dieta perfetta non elimina completamente gli effetti di una cronica privazione di sonno.

I diversi fattori devono essere interpretati come componenti della stessa rete.

La fisiologia integrata richiede quindi interventi coerenti su più livelli.

Dal valore alla fisiologia

La glicemia può modificarsi in funzione dell'orario anche senza variazioni evidenti dell'alimentazione.

Un aumento mattutino può riflettere il fenomeno dell'alba.

Una risposta glicemica maggiore a cena rispetto a pranzo può riflettere una diversa sensibilità insulinica circadiana.

Il monitoraggio continuo del glucosio può rendere visibili queste differenze ma il dato deve essere interpretato insieme a pasti, sonno, attività fisica e farmaci.

Anche i dispositivi che stimano il sonno possono fornire indicazioni utili ma non possiedono la precisione della polisonnografia.

La valutazione deve integrare dati strumentali e contesto fisiologico.

Take-home message

Il metabolismo possiede un'organizzazione temporale.

Luce, sonno, pasti e attività fisica sincronizzano gli orologi biologici centrali e periferici.

La sensibilità insulinica e la capacità di gestire i nutrienti cambiano nel corso della giornata.

Il sonno insufficiente, il lavoro notturno, l'irregolarità cronica e i pasti sistematicamente tardivi possono favorire il disallineamento circadiano e possono contribuire all'insulino-resistenza.

La salute metabolica dipende quindi non soltanto da quanto mangiamo e da quanto ci muoviamo ma anche da quando queste azioni avvengono.

Box – Fermati un attimo

Lo stesso pasto contiene gli stessi nutrienti alle 13 e alle 23.

L'organismo che lo riceve non si trova però nello stesso stato biologico.

Ormoni, sensibilità insulinica, attività muscolare, melatonina e programmi metabolici cambiano con l'orario.

Il metabolismo non legge soltanto il contenuto del piatto; legge anche l'ora biologica nella quale quel piatto arriva.

Messaggi chiave

- Il metabolismo segue ritmi circadiani.
- Il nucleo soprachiasmatico coordina l'orologio biologico centrale.
- Fegato, muscolo, pancreas e tessuto adiposo possiedono orologi periferici.
- La luce è il principale sincronizzatore dell'orologio centrale.
- I pasti rappresentano importanti segnali temporali per gli organi metabolici.
- La sensibilità insulinica tende a variare nel corso della giornata.
- La gestione del glucosio può risultare meno efficiente nelle ore serali e notturne.
- La melatonina segnala l'inizio della notte biologica e può influenzare la secrezione insulinica.
- Il sonno insufficiente può ridurre la sensibilità insulinica.
- La frammentazione del sonno può alterare la regolazione metabolica anche quando il tempo trascorso a letto appare sufficiente.
- Le apnee ostruttive del sonno possono contribuire a insulino-resistenza e attivazione simpatica.
- Il lavoro notturno è una potente forma di disallineamento circadiano.
- Una grande irregolarità degli orari può produrre jet lag sociale.
- Il fenomeno dell'alba deriva in parte dall'aumento mattutino degli ormoni controregolatori.
- Fegato e pancreas modificano la propria funzione in base al ritmo circadiano.
- I pasti tardivi possono produrre risposte metaboliche differenti rispetto agli stessi pasti consumati prima.
- Il digiuno notturno è una componente naturale del ritmo alimentazione-riposo.
- Il time-restricted eating può essere utile quando migliora regolarità e coerenza circadiana.
- La durata del digiuno e la sincronizzazione circadiana rappresentano aspetti differenti.
- Luce, sonno, movimento e alimentazione devono essere interpretati come segnali temporali integrati.

Microbiota intestinale e metabolismo glucidico

L'intestino partecipa alla regolazione metabolica attraverso assorbimento dei nutrienti, produzione di ormoni, funzione di barriera, comunicazione immunitaria e interazione con il microbiota.

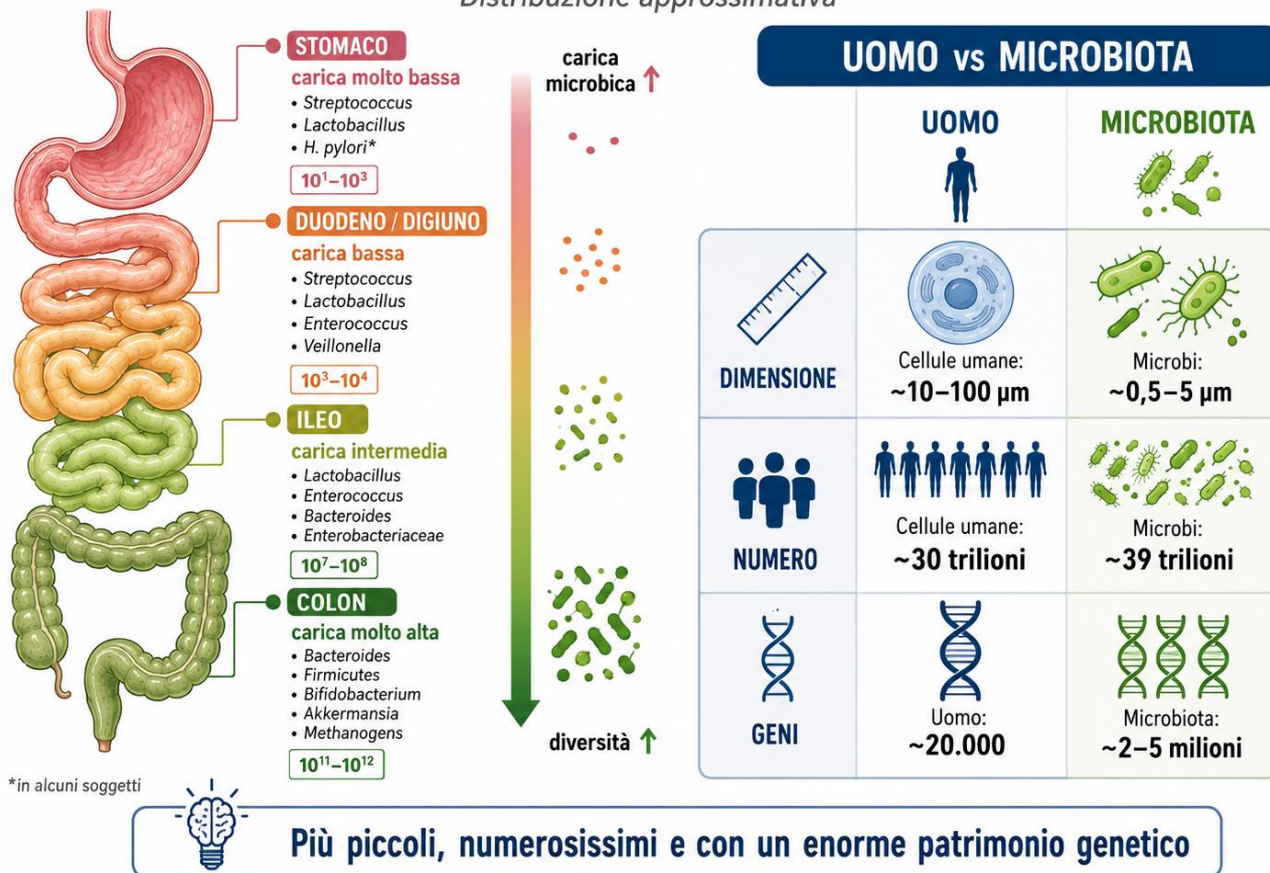
Il microbiota intestinale comprende una comunità estremamente complessa di microrganismi che utilizza i substrati presenti nel lume e produce metaboliti capaci di interagire con le cellule dell'ospite.

Questa relazione influenza anche il metabolismo glucidico.

Il microbiota non rappresenta però un organo che controlla da solo la glicemia. Esso costituisce una componente di una rete nella quale alimentazione, barriera intestinale, sistema immunitario, fegato, tessuto adiposo e sistema nervoso comunicano continuamente.

MICROBIOTA NEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Distribuzione approssimativa



Il microbiota vive dei substrati che gli forniamo

I microrganismi intestinali utilizzano numerose sostanze che raggiungono il colon.

Le fibre alimentari sono uno dei principali substrati fermentabili ma anche amidi resistenti, proteine, composti vegetali e secrezioni dell'organismo possono influenzare l'ecosistema microbico.

La composizione della dieta modifica quindi l'ambiente nel quale il microbiota vive.

Un cambiamento alimentare può modificare rapidamente la disponibilità di substrati e può modificare anche l'attività metabolica microbica.

La funzione del microbiota dipende quindi non soltanto da quali microrganismi sono presenti ma anche da ciò che essi stanno metabolizzando.

La funzione conta più del semplice elenco dei batteri

Due persone possono presentare comunità microbiche differenti ma produrre metaboliti funzionalmente simili.

La semplice presenza oppure assenza di una determinata specie non descrive quindi l'intero ecosistema.

La funzione metabolica del microbiota dipende dalle interazioni tra microrganismi e dalla disponibilità di substrati.

Un approccio fisiologico deve evitare la classificazione rigida tra batteri "buoni" e batteri "cattivi".

Il significato di una specie dipende dal contesto nel quale essa vive.

Gli acidi grassi a corta catena (SCFA)

La fermentazione di alcune fibre produce acidi grassi a corta catena.

Acetato, propionato e butirrato sono i principali prodotti di questa fermentazione.

Queste molecole possono essere assorbite e possono influenzare intestino, fegato e altri tessuti.

Il butirrato è una fonte energetica importante per le cellule del colon e contribuisce alla fisiologia della barriera intestinale.

Propionato e acetato possono invece raggiungere in misura maggiore il circolo portale e partecipare a differenti vie metaboliche.

Gli acidi grassi a corta catena funzionano quindi sia come substrati energetici sia come molecole di segnalazione.

Il propionato: collegamento tra microbiota, anaplerosi e metabolismo del glucosio

Il propionato prodotto dal microbiota deriva soprattutto dalla fermentazione di carboidrati non digeribili.

Numerosi Bacteroides e altri Bacteroidota utilizzano prevalentemente la via del succinato; altri microrganismi possono produrre propionato attraverso la via dell'acrilato oppure quella dell'1,2-propandiolo. Il propionato assorbito raggiunge in larga parte il fegato attraverso la vena porta.

Propionato → propionil-CoA → metilmalonil-CoA → succinil-CoA → succinato → fumarato → malato → ossalacetato

Questo percorso possiede una funzione anaplerotica perché il propionato, entrando nel ciclo di Krebs come succinil-CoA, può aumentare il pool netto degli intermedi del ciclo. L'ossalacetato così formato può sostenere il ciclo di Krebs oppure può essere indirizzato verso la gluconeogenesi.

Il propionato collega quindi direttamente microbiota e metabolismo epatico. Il carbonio del propionato può raggiungere il glucosio-6-fosfato attraverso la gluconeogenesi; da questo punto il G6P può essere liberato come glucosio, entrare nella glicolisi oppure alimentare indirettamente la via dei pentoso-fosfati. Il propionato non entra quindi direttamente nella via dei pentoso-fosfati.

Acetato e butirrato seguono un destino differente. L'acetato viene convertito principalmente in acetil-CoA mentre il butirrato viene utilizzato soprattutto dai colonociti e può essere degradato fino ad acetil-CoA. A differenza del propionato, questi due SCFA non svolgono una funzione anaplerotica netta analoga.

Microbiota e incretine

Alcuni metaboliti intestinali possono influenzare le cellule enteroendocrine.

Gli acidi grassi a corta catena possono contribuire alla liberazione di ormoni intestinali come GLP-1 e PYY attraverso specifici recettori.

GLP-1 favorisce la secrezione insulinica dipendente dal glucosio e rallenta lo svuotamento gastrico.

PYY partecipa invece alla regolazione della sazietà e della motilità gastrointestinale.

Il microbiota può contribuire indirettamente alla regolazione della glicemia attraverso segnali prodotti nell'intestino.

La barriera intestinale

L'epitelio intestinale deve svolgere due funzioni apparentemente opposte.

L'epitelio intestinale deve permettere l'assorbimento dei nutrienti e deve contemporaneamente limitare il passaggio incontrollato di microrganismi e componenti microbiche.

Le cellule epiteliali sono unite da complessi proteici che regolano la permeabilità tra una cellula e l'altra.

Lo strato di muco, il sistema immunitario mucosale e i prodotti del microbiota partecipano ulteriormente alla funzione di barriera.

Una barriera efficiente è il risultato della cooperazione tra strutture dell'ospite e ambiente microbico.

Quando la barriera perde efficienza

Infiammazione, alterazioni alimentari, infezioni, farmaci e numerosi altri fattori possono modificare la funzione della barriera.

Una maggiore permeabilità può aumentare il contatto del sistema immunitario con componenti microbiche.

Questa condizione non deve essere semplificata con l'idea che l'intestino diventi improvvisamente "aperto".

La permeabilità intestinale è un fenomeno regolato e quantitativo.

Il problema nasce quando il passaggio di segnali microbici aumenta in modo persistente e contribuisce alla risposta immunitaria sistemica.

Lipopolisaccaride e metabolismo

Il lipopolisaccaride, o LPS, è una componente della membrana esterna dei batteri Gram-negativi.

Una maggiore esposizione sistemica a LPS può attivare recettori dell'immunità innata e può aumentare la produzione di mediatori infiammatori.

Questo meccanismo è stato proposto come una delle possibili vie attraverso le quali intestino e metabolismo comunicano.

La cosiddetta endotossiemia metabolica descrive una condizione di lieve e persistente aumento dell'esposizione a prodotti batterici.

Il fenomeno potrebbe contribuire alla metainfiammazione e all'insulino-resistenza in alcuni contesti.

Intestino e sistema immunitario

Una grande parte del sistema immunitario interagisce con l'ambiente intestinale.

Le cellule immunitarie devono tollerare nutrienti e microrganismi commensali ma devono anche riconoscere segnali potenzialmente pericolosi.

Questa funzione richiede un equilibrio molto fine.

Alterazioni del microbiota oppure della barriera possono modificare il tono immunitario.

L'intestino può contribuire allo stato infiammatorio sistemico senza rappresentarne necessariamente la causa primaria.

Microbiota e acidi biliari

Gli acidi biliari non servono soltanto a favorire la digestione dei grassi.

Essi funzionano anche come molecole di segnalazione.

Il microbiota modifica gli acidi biliari attraverso numerose trasformazioni.

Gli acidi biliari così modificati possono attivare recettori come FXR e TGR5.

Questi recettori partecipano alla regolazione del metabolismo glucidico, lipidico ed energetico.

Il microbiota può influenzare indirettamente il metabolismo attraverso la trasformazione di molecole prodotte dall'organismo stesso.

FXR e metabolismo epatico

Il recettore nucleare FXR (Farnesoid X Receptor) viene attivato da specifici acidi biliari e partecipa alla regolazione della sintesi biliare, del metabolismo lipidico e della produzione epatica di glucosio.

L'attività di FXR dipende quindi anche dal profilo degli acidi biliari presenti.

Il microbiota può modificarne la composizione e può influenzare questo sistema di segnalazione.

La relazione tra intestino e fegato risulta bidirezionale.

Il fegato produce la bile; l'intestino e il microbiota la modificano; i metaboliti ritornano al fegato attraverso il circolo enteroepatico.

TGR5 e segnali metabolici

TGR5 (GPBAR1) è un altro recettore, questa volta di membrana, attivato dagli acidi biliari.

La sua attivazione può influenzare metabolismo energetico e produzione di ormoni intestinali.

Anche questo meccanismo mostra come la digestione e il metabolismo endocrino siano profondamente integrati.

Gli acidi biliari non sono soltanto detergenti biologici ma veri segnali metabolici.

Microbiota e GLP-1

Il GLP-1 viene prodotto soprattutto dalle cellule L intestinali.

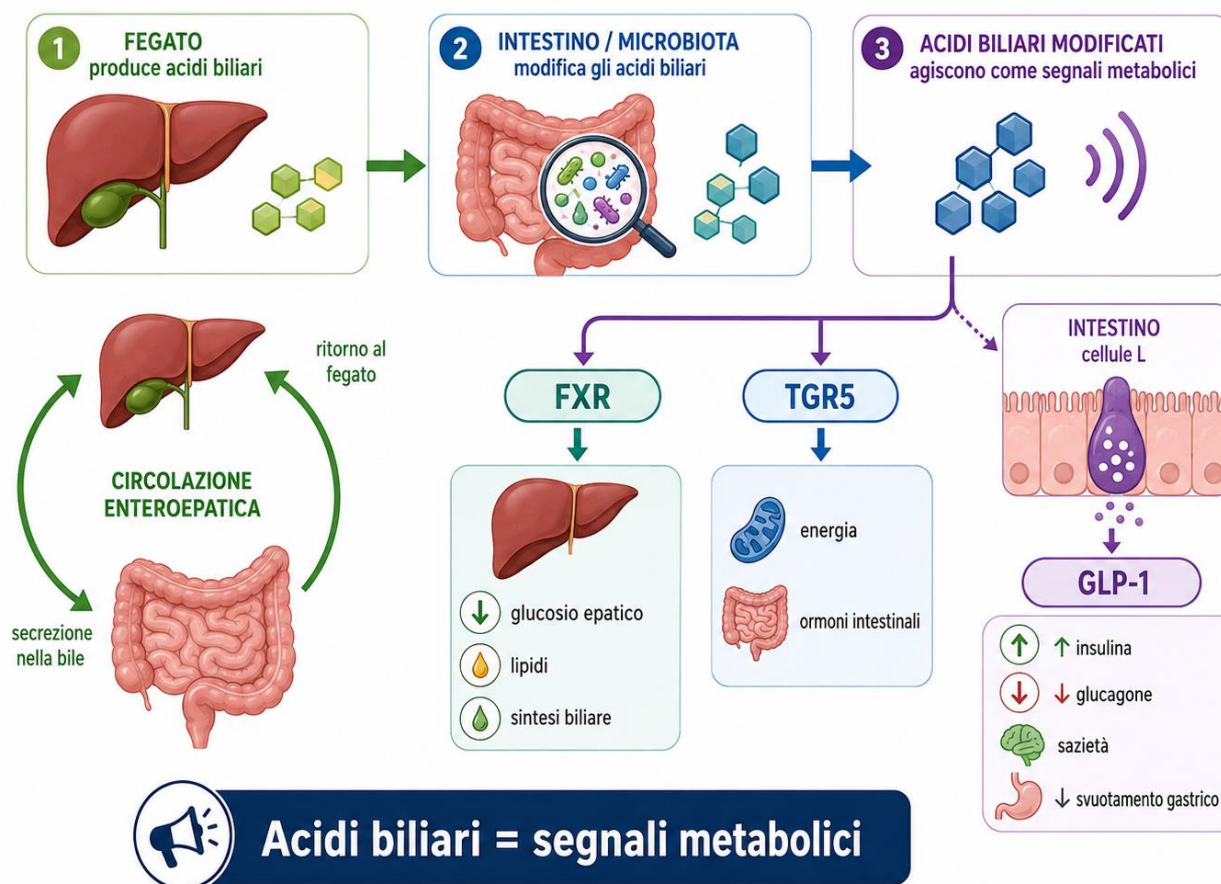
Il suo rilascio può essere influenzato da nutrienti, acidi biliari e metaboliti microbici.

Il GLP-1 aumenta la secrezione insulinica quando la glicemia è elevata e riduce la secrezione di glucagone in determinate condizioni.

Esso rallenta inoltre lo svuotamento gastrico e contribuisce alla sazietà.

L'intestino partecipa quindi attivamente alla regolazione della risposta glicemica post-prandiale.

MICROBIOTA, ACIDI BILIARI E METABOLISMO



Microbiota e Candida

Un'elevata disponibilità di glucosio può favorire crescita, adesione e virulenza di *Candida*, soprattutto quando esiste iperglicemia persistente o glicosuria. Nei soggetti con diabete il rischio di candidosi orale e genitale aumenta e peggiora con il controllo glicemico; contribuiscono sia il maggiore substrato glucidico sia alterazioni della funzione immunitaria.

Il microbiota può influenzare la quantità di energia estratta dalla dieta?

Il microbiota partecipa alla trasformazione di substrati che l'organismo umano non riuscirebbe a digerire completamente.

La fermentazione permette di recuperare una certa quantità di energia attraverso metaboliti assorbibili.

La quantità di energia ottenuta attraverso questa via rappresenta però soltanto una componente dell'intero bilancio energetico.

Le differenze metaboliche tra individui non possono essere spiegate semplicemente affermando che un microbiota "estrae più calorie".

Il rapporto tra microbiota e peso corporeo risulta molto più complesso.

Microbiota e obesità

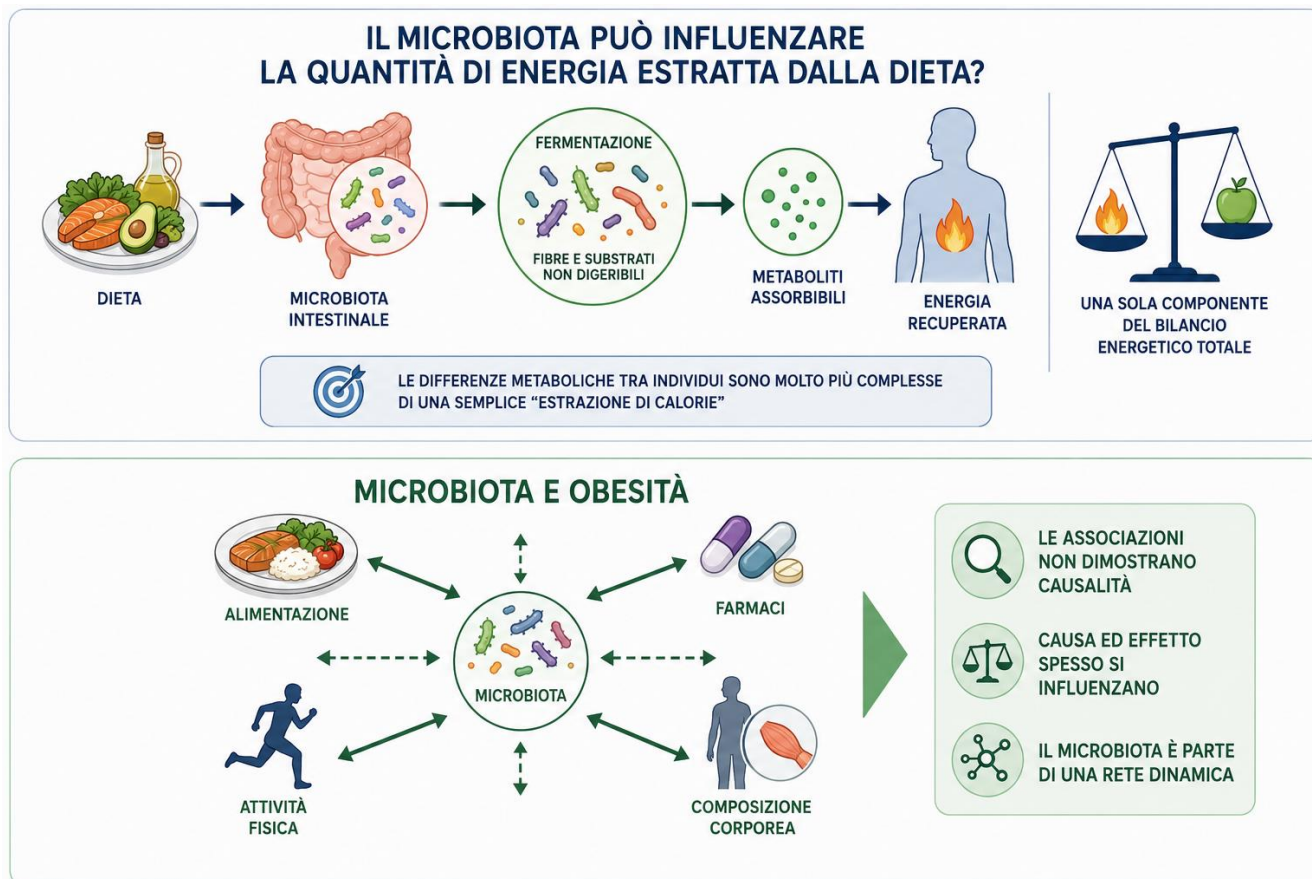
Numerosi studi hanno osservato associazioni tra composizione del microbiota, obesità e insulino-resistenza.

Le associazioni non dimostrano però automaticamente un rapporto causale.

Alimentazione, farmaci, attività fisica e composizione corporea modificano il microbiota e possono contemporaneamente modificare il metabolismo.

La presenza di molte variabili rende quindi difficile stabilire quale fenomeno rappresenti la causa e quale rappresenti la conseguenza.

Il microbiota deve essere interpretato come parte di una rete dinamica.



Metformina e microbiota

Alcuni farmaci utilizzati nel diabete possono modificare anche il microbiota intestinale.

La metformina è un esempio importante.

Una parte dei suoi effetti gastrointestinali e metabolici potrebbe coinvolgere modificazioni dell'ambiente intestinale e della composizione microbica.

Questo fenomeno dimostra che farmaco, intestino e metabolismo possono interagire in entrambe le direzioni.

Il significato clinico di queste modificazioni rimane però complesso e non permette di attribuire l'effetto della metformina a un singolo meccanismo microbico.

Antibiotici e microbiota

Gli antibiotici possono modificare profondamente l'ecosistema intestinale.

La risposta dipende dal tipo di antibiotico, dalla durata del trattamento e dalle caratteristiche iniziali del microbiota.

In molti casi l'ecosistema recupera almeno in parte dopo la terapia ma alcune modificazioni possono persistere più a lungo.

L'uso appropriato degli antibiotici rimane quindi importante anche per limitare alterazioni non necessarie dell'ecosistema intestinale.

Questo principio non deve però portare a evitare antibiotici quando essi risultano realmente indicati.

Edulcoranti e microbiota

Alcuni dolcificanti non nutritivi possono interagire con il microbiota ma gli effetti variano notevolmente tra sostanze, dosi e individui.

Non esiste quindi una conclusione unica applicabile a tutti gli edulcoranti.

Il loro impatto deve essere valutato insieme alla dieta complessiva e alla quantità consumata.

La sostituzione di grandi quantità di zucchero con un dolcificante può produrre un effetto metabolico differente rispetto all'aggiunta dello stesso dolcificante a una dieta già equilibrata.

Il contesto rimane ancora una volta determinante.

Fibre alimentari e metabolismo

Le fibre influenzano il metabolismo attraverso meccanismi differenti.

Alcune aumentano la viscosità del contenuto intestinale e rallentano l'assorbimento dei carboidrati.

Altre vengono fermentate e aumentano la produzione di metaboliti microbici.

Le fibre contribuiscono inoltre alla sazietà e alla regolarità intestinale.

Un adeguato apporto di alimenti vegetali ricchi di fibre può sostenere la regolazione glicemica attraverso meccanismi sia indipendenti sia dipendenti dal microbiota.

Amido resistente

L'amido resistente raggiunge in parte il colon senza essere digerito nell'intestino tenue.

Esso può diventare substrato per la fermentazione microbica.

La produzione di acidi grassi a corta catena può aumentare.

La risposta dipende però dal tipo di amido resistente, dalla quantità e dalla composizione individuale del microbiota.

L'amido resistente, e in particolare la sua forma RS3 (amido retrogradato), è uno strumento alimentare potenzialmente utile ma non una soluzione universale.

Polifenoli e microbiota

Numerosi composti vegetali vengono trasformati dai microrganismi intestinali.

I metaboliti prodotti possono presentare attività biologiche differenti rispetto alla molecola originale.

Il microbiota può modificare la biodisponibilità e gli effetti dei polifenoli.

La relazione funziona anche nella direzione opposta perché i composti vegetali possono modificare l'ambiente microbico.

Alimentazione e microbiota formano quindi un sistema reciprocamente interattivo.

Fermentazione proteica

Anche le proteine che raggiungono il colon possono essere fermentate.

I prodotti della fermentazione proteica dipendono dagli aminoacidi disponibili e dalle specie microbiche presenti.

Alcuni metaboliti possono essere neutri oppure utili mentre altri possono risultare meno favorevoli quando prodotti in quantità elevate.

Un adeguato apporto di fibra può modificare l'ambiente fermentativo e può influenzare il rapporto tra fermentazione glucidica e proteica.

La qualità complessiva della dieta rimane quindi fondamentale.

Microbiota e sistema nervoso

Intestino e cervello comunicano attraverso vie nervose, endocrine, immunitarie e metaboliche.

Il nervo vago è una delle vie coinvolte ma non rappresenta l'unico collegamento.

I metaboliti microbici possono influenzare cellule enteroendocrine e immunitarie e possono modificare segnali diretti al sistema nervoso centrale.

Il cosiddetto asse intestino-cervello partecipa anche alla regolazione dell'appetito e del comportamento alimentare.

Il microbiota segue anche ritmi circadiani

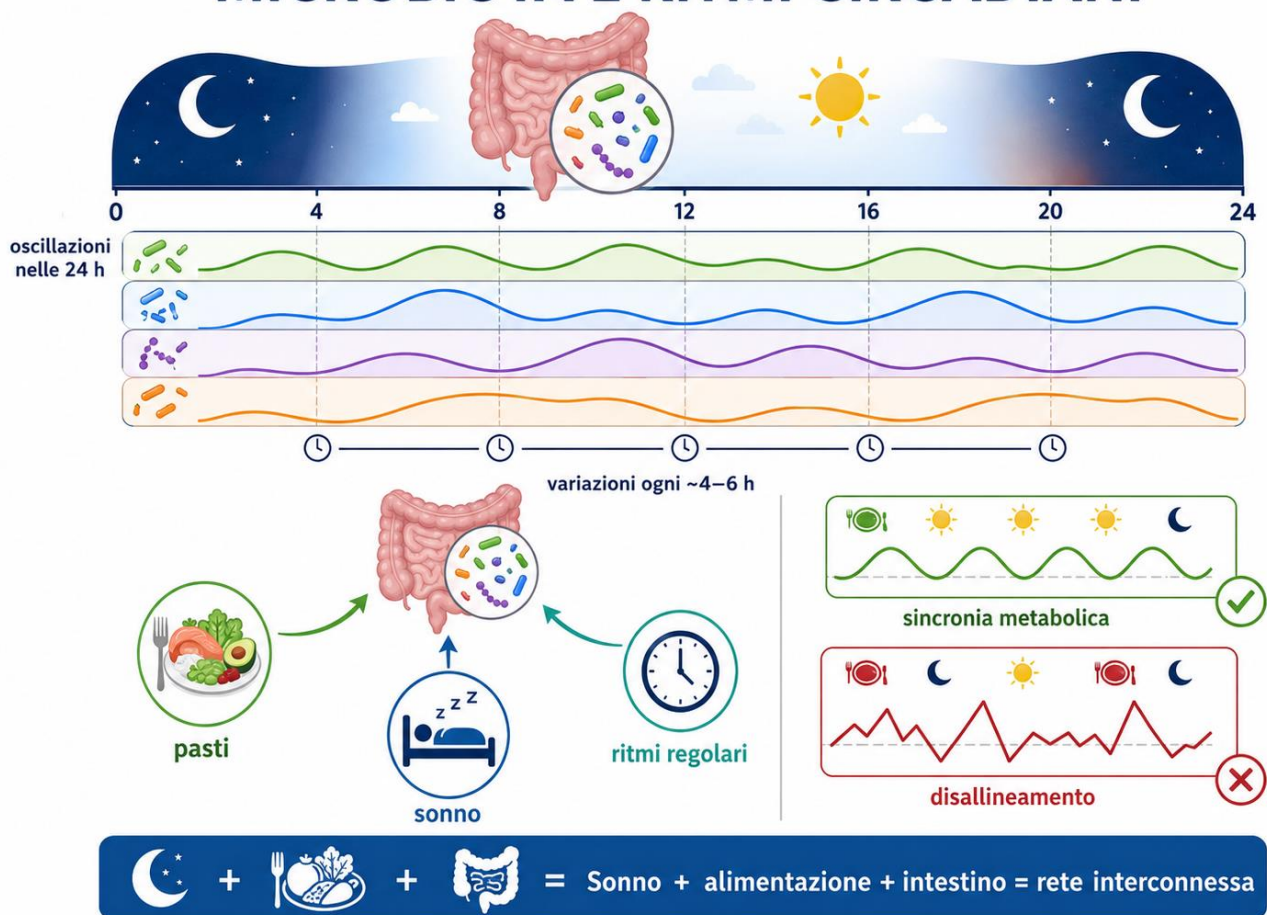
La composizione e l'attività del microbiota possono oscillare nel corso della giornata. Queste oscillazioni dipendono in parte dai ritmi alimentari e dal ciclo sonno-veglia.

L'irregolarità cronica dei pasti può modificare anche questa organizzazione temporale.

Il microbiota partecipa quindi alla dimensione circadiana del metabolismo.

Sonno, alimentazione e intestino risultano ancora una volta interconnessi.

MICROBIOTA E RITMI CIRCADIANI



Attività fisica e microbiota

L'attività fisica regolare si associa spesso a differenze nella composizione e nella funzione del microbiota.

L'esercizio modifica motilità intestinale, metabolismo dei substrati, composizione corporea e sistema immunitario.

Questi cambiamenti possono a loro volta influenzare l'ecosistema intestinale.

risulta difficile separare un effetto diretto dell'esercizio sul microbiota dagli effetti indiretti prodotti sull'intero organismo.

Il dato conferma comunque che intestino e stile di vita appartengono alla stessa rete fisiologica.

Probiotici e insulino-resistenza

Alcuni studi suggeriscono che specifici probiotici possano produrre modesti effetti favorevoli su alcuni parametri metabolici.

I risultati non risultano però uniformi.

Gli effetti dipendono dal ceppo, dalla dose, dalla durata e dalle caratteristiche del soggetto.

Non è quindi corretto parlare genericamente di "probiotici" come se tutti i microrganismi producessero gli stessi effetti.

Il ceppo rappresenta l'unità biologica rilevante.

Prebiotici

I prebiotici rappresentano substrati utilizzati selettivamente da microrganismi dell'ospite e capaci di produrre un beneficio. Alcune fibre fermentabili possono svolgere questa funzione.

L'effetto dipende però dal microbiota presente e dalla tollerabilità individuale. Una sostanza che produce effetti favorevoli in un soggetto può provocare gonfiore o disagio significativo in un altro.

La personalizzazione rimane quindi importante.

Trapianto di microbiota fecale

Il trapianto di microbiota fecale ha dimostrato grande efficacia in specifiche condizioni cliniche come alcune forme recidivanti di infezione da *Clostridioides difficile*.

Il suo utilizzo per migliorare obesità o insulino-resistenza rimane invece oggetto di ricerca.

Alcuni studi sperimentali hanno mostrato variazioni temporanee della sensibilità insulinica ma i risultati non giustificano un impiego routinario per il trattamento metabolico.

La capacità di modificare il microbiota non significa automaticamente che ogni modificazione produca un beneficio stabile.

Non esiste ancora il microbiota "ideale"

La grande variabilità interindividuale rende difficile definire un microbiota universalmente sano.

Persone sane possono presentare composizioni molto differenti.

La diversità può rappresentare una caratteristica favorevole in alcuni contesti ma anche questo parametro non deve essere interpretato isolatamente.

La funzione dell'ecosistema e la sua capacità di adattamento possono risultare più importanti della presenza di una composizione teoricamente perfetta.

Il microbiota può cambiare

Il microbiota è un ecosistema dinamico.

Alimentazione, farmaci, viaggi, infezioni, attività fisica, età e ambiente possono modificarlo.

Alcune variazioni avvengono rapidamente mentre altre richiedono tempi più lunghi.

Questa plasticità offre possibilità di intervento ma impone anche cautela.

Un singolo test fecale rappresenta infatti soltanto una fotografia temporanea di un sistema molto dinamico.

Test del microbiota

I test commerciali del microbiota possono descrivere alcune caratteristiche della composizione microbica.

La loro capacità di tradurre questi dati in indicazioni cliniche personalizzate rimane però limitata per molte condizioni metaboliche.

La presenza relativa di una specie non permette automaticamente di definire una terapia.

La valutazione deve evitare di trasformare un dato descrittivo in una certezza diagnostica.

La fisiologia dell'ospite rimane il punto di riferimento principale.

Il ruolo dell'alimentazione resta centrale

Una strategia rivolta al microbiota non può prescindere dalla dieta.

La presenza regolare di fibre, alimenti vegetali diversificati e substrati fermentabili può favorire una maggiore varietà di attività microbiche.

La riduzione di un eccesso di alimenti ultraprocesati può modificare contemporaneamente densità energetica, risposta glicemica e ambiente intestinale.

L'intervento alimentare agisce quindi sull'ospite e sul microbiota nello stesso momento.

Dal valore alla fisiologia

Non esiste un singolo esame di routine che possa stabilire se il microbiota stia causando insulino-resistenza.

I test fecali possono descrivere parte della composizione microbica ma non misurano direttamente la funzione dell'intero ecosistema.

Marcatori di infiammazione, caratteristiche della dieta, sintomi gastrointestinali, composizione corporea e stato metabolico forniscono informazioni complementari.

Il microbiota deve essere interpretato all'interno della fisiologia complessiva del soggetto.

La domanda più utile non consiste nel chiedersi quale batterio manchi; occorre comprendere quale ambiente intestinale e metabolico l'organismo stia mantenendo nel tempo.

Take-home message

Il microbiota intestinale partecipa alla regolazione metabolica attraverso produzione di metaboliti, trasformazione degli acidi biliari, interazione con la barriera intestinale, modulazione immunitaria e stimolazione di segnali enteroendocrini.

Gli acidi grassi a corta catena, gli acidi biliari e le incretine rappresentano alcuni dei principali collegamenti tra intestino e metabolismo glucidico.

Il microbiota non rappresenta però una causa unica dell'insulino-resistenza.

Alimentazione, farmaci, attività fisica, ritmo circadiano e caratteristiche dell'ospite modificano contemporaneamente microbiota e metabolismo.

La salute intestinale deve essere interpretata come parte di una rete e non come un sistema separato.

Il propionato rappresenta inoltre un collegamento tra fermentazione microbica, anaplerosi del ciclo di Krebs e metabolismo epatico del glucosio.

Box – Fermati un attimo

Quando troviamo un'alterazione del microbiota dobbiamo chiederci se essa rappresenti la causa del problema oppure la conseguenza dell'ambiente nel quale quei microrganismi stanno vivendo.

Un'alimentazione povera di fibre, la sedentarietà, i farmaci, l'obesità viscerale e l'alterazione dei ritmi quotidiani possono modificare contemporaneamente metabolismo e microbiota.

Correggere soltanto i microrganismi senza modificare il terreno nel quale essi vivono rischia quindi di intervenire sull'effetto senza modificare la causa.

Messaggi chiave

- Il microbiota intestinale partecipa alla regolazione del metabolismo glucidico.
- La funzione microbica dipende dai substrati disponibili nell'intestino.
- La composizione del microbiota non deve essere interpretata attraverso una semplice divisione tra batteri buoni e cattivi.
- Acetato, propionato e butirato rappresentano importanti acidi grassi a corta catena.
- I metaboliti microbici possono influenzare la produzione di GLP-1 e PYY.
- La barriera intestinale regola il rapporto tra ambiente luminale e sistema immunitario.
- Un aumento persistente dell'esposizione a componenti microbiche può contribuire alla metainfiammazione.
- LPS è uno dei segnali studiati nel rapporto tra intestino e infiammazione metabolica.
- Il microbiota modifica gli acidi biliari e può influenzare recettori metabolici come FXR e TGR5.
- Il propionato può entrare nel metabolismo epatico come succinil-CoA e contribuire in modo anaplerotico al pool degli intermedi del ciclo di Krebs.
- L'intestino partecipa alla regolazione insulinica anche attraverso le incretine.
- Fibre e amido resistente possono modificare la fermentazione microbica.
- I polifenoli e il microbiota possono modificarsi reciprocamente.
- Il microbiota può influenzare i segnali dell'asse intestino-cervello.
- L'attività microbica segue anche ritmi circadiani.
- Farmaci e antibiotici possono modificare profondamente l'ecosistema intestinale.
- Gli effetti dei probiotici dipendono dal ceppo e non possono essere generalizzati.
- I prebiotici devono essere scelti considerando funzione e tollerabilità individuale.
- Il trapianto di microbiota fecale non è una terapia standard dell'insulino-resistenza.
- Non esiste ancora una definizione universale di microbiota ideale.
- I test commerciali del microbiota devono essere interpretati con cautela.
- L'alimentazione è uno dei principali strumenti attraverso i quali l'ospite modifica contemporaneamente metabolismo e ambiente intestinale.

Prediabete: quando il compenso comincia a non bastare

Il prediabete è una condizione nella quale la regolazione del glucosio risulta già alterata ma non raggiunge ancora i criteri diagnostici del diabete. Questa fase possiede una grande importanza perché indica che il sistema metabolico sta iniziando a perdere parte della propria capacità di compensazione.

L'insulino-resistenza può essere presente da anni; il pancreas può aver aumentato gradualmente la secrezione di insulina e può aver mantenuto la glicemia entro valori apparentemente normali. Il prediabete compare quando questa compensazione non riesce più a contenere completamente l'aumento del glucosio.

Il problema non sta in un improvviso passaggio da salute a malattia. Il prediabete rappresenta spesso una fase intermedia di un processo già iniziato molto tempo prima.

Il prediabete non è un piccolo diabete

Il termine prediabete può far pensare a una forma lieve di diabete.

La fisiologia risulta però più complessa.

In questa fase il soggetto può presentare insulino-resistenza significativa, iperinsulinemia, steatosi epatica, adiposità viscerale e alterazioni lipidiche anche quando l'aumento della glicemia appare ancora modesto.

Il valore glicemico è soltanto una parte del quadro.

Il rischio metabolico può essere già aumentato prima che la glicemia raggiunga la soglia diagnostica del diabete.

La progressione non è inevitabile

Il prediabete aumenta il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 ma non è una condanna inevitabile.

La sensibilità insulinica può migliorare.

Il grasso epatico e viscerale può diminuire.

Il muscolo può aumentare la propria capacità di captare glucosio.

La funzione beta-cellulare può ridurre parte del proprio carico quando la richiesta insulinica diminuisce.

Questa fase è uno dei momenti nei quali l'intervento sul terreno metabolico può risultare particolarmente efficace.

Glicemia a digiuno alterata

Una delle possibili manifestazioni del prediabete consiste nell'aumento della glicemia a digiuno.

Questo dato riflette soprattutto la capacità dell'insulina di controllare la produzione epatica di glucosio durante le ore senza alimentazione.

Quando il fegato diventa resistente all'insulina, la gluconeogenesi e la glicogenolisi possono rimanere eccessivamente attive.

Il fegato continua quindi a riversare glucosio nel sangue anche quando la necessità è ridotta.

La glicemia del mattino può iniziare ad aumentare.

Alterata tolleranza al glucosio

Un'altra possibile manifestazione consiste nell'aumento eccessivo della glicemia dopo un carico di glucosio oppure dopo il pasto. In questo caso il problema coinvolge maggiormente la capacità dei tessuti periferici, soprattutto del muscolo, di captare il glucosio.

La risposta insulinica può essere ancora elevata ma può diventare tardiva oppure insufficiente rispetto alla quantità di glucosio presente.

La glicemia post-prandiale rimane quindi elevata più a lungo.

Digiuno e post-prandiale raccontano cose differenti

La glicemia a digiuno e la glicemia post-prandiale non descrivono esattamente lo stesso fenomeno.

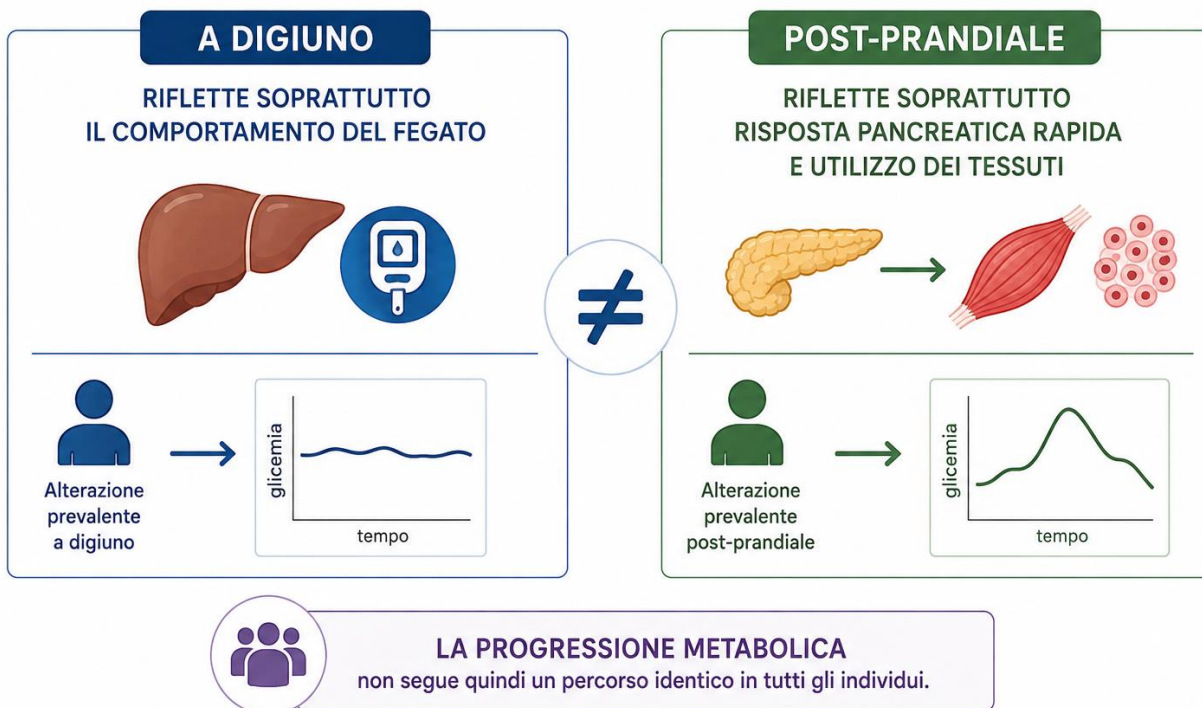
La prima riflette in misura importante il comportamento del fegato.

La seconda riflette maggiormente la capacità del pancreas di rispondere rapidamente e la capacità di muscolo e altri tessuti di utilizzare il glucosio.

Un soggetto può presentare inizialmente un'alterazione prevalente a digiuno mentre un altro può mostrare soprattutto picchi post-prandiali.

La progressione metabolica non segue quindi un percorso identico in tutti gli individui.

DIGIUNO E POST-PRANDIALE RACCONTANO COSE DIFFERENTI



Il ruolo della prima fase insulinica

Quando il glucosio aumenta rapidamente, il pancreas rilascia inizialmente una quota di insulina già pronta.

Questa risposta precoce viene definita prima fase della secrezione insulinica.

La prima fase limita rapidamente l'aumento della glicemia e contribuisce a sopprimere la produzione epatica di glucosio dopo il pasto.

Nelle fasi iniziali della disfunzione beta-cellulare questa risposta può ridursi.

Il picco glicemico post-prandiale può diventare più elevato anche quando la quantità totale di insulina prodotta rimane ancora abbondante.

Una risposta insulinica tardiva può essere molto elevata

Quando la prima risposta insulinica perde efficienza, il pancreas può compensare aumentando la secrezione nelle fasi successive.

La curva insulinica può mostrare livelli molto elevati ma tardivi.

La glicemia sale inizialmente più del necessario e viene successivamente controllata attraverso una quantità elevata di insulina.

Il soggetto può presentare contemporaneamente iperglicemia post-prandiale e iperinsulinemia.

Questa combinazione indica che il sistema sta perdendo precisione oltre che efficienza.

Il pancreas non perde improvvisamente la propria funzione

La funzione delle cellule beta diminuisce gradualmente.

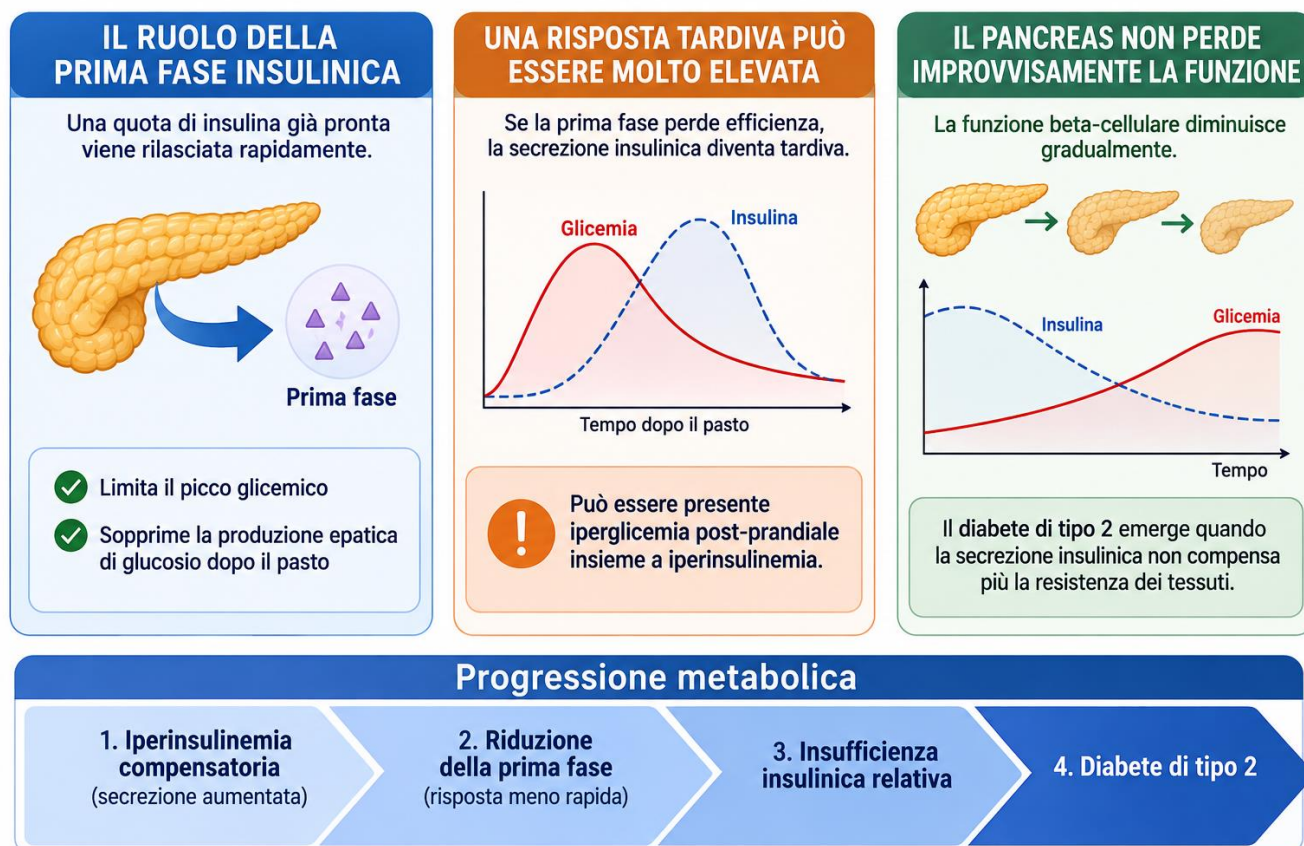
All'inizio il pancreas riesce ad aumentare la secrezione insulinica.

Successivamente la risposta precoce può ridursi.

Con il progredire dell'insulino-resistenza anche la quantità totale di insulina prodotta può non risultare più sufficiente.

La glicemia aumenta quindi progressivamente.

Il diabete di tipo 2 emerge quando la secrezione insulinica disponibile non riesce più a compensare adeguatamente la resistenza dei tessuti.



Glucotossicità

Una glicemia cronicamente elevata può danneggiare ulteriormente il sistema che dovrebbe controllarla.

L'esposizione persistente al glucosio può aumentare stress ossidativo, alterazioni mitocondriali e stress del reticolo endoplasmatico nelle cellule beta.

La secrezione insulinica può peggiorare.

Questo fenomeno viene descritto come glucotossicità.

L'iperglicemia non è soltanto il risultato della disfunzione metabolica; può diventare anche un fattore che ne favorisce la progressione.

Lipotossicità

Anche l'esposizione cronica a un eccesso di acidi grassi e intermedi lipidici può danneggiare la funzione cellulare.

Le cellule beta pancreatiche possono risentire del sovraccarico lipidico soprattutto quando esso si associa a iperglicemia.

Il termine lipotossicità descrive gli effetti negativi di una prolungata esposizione a lipidi in eccesso e ai loro derivati metabolicamente attivi.

Il problema non dipende quindi dal grasso alimentare in sé; dipende dal sovraccarico metabolico cronico e dalla capacità dell'organismo di gestire i substrati.

Glucolipotossicità

Quando glucosio e lipidi rimangono contemporaneamente elevati, i loro effetti possono sommarsi.

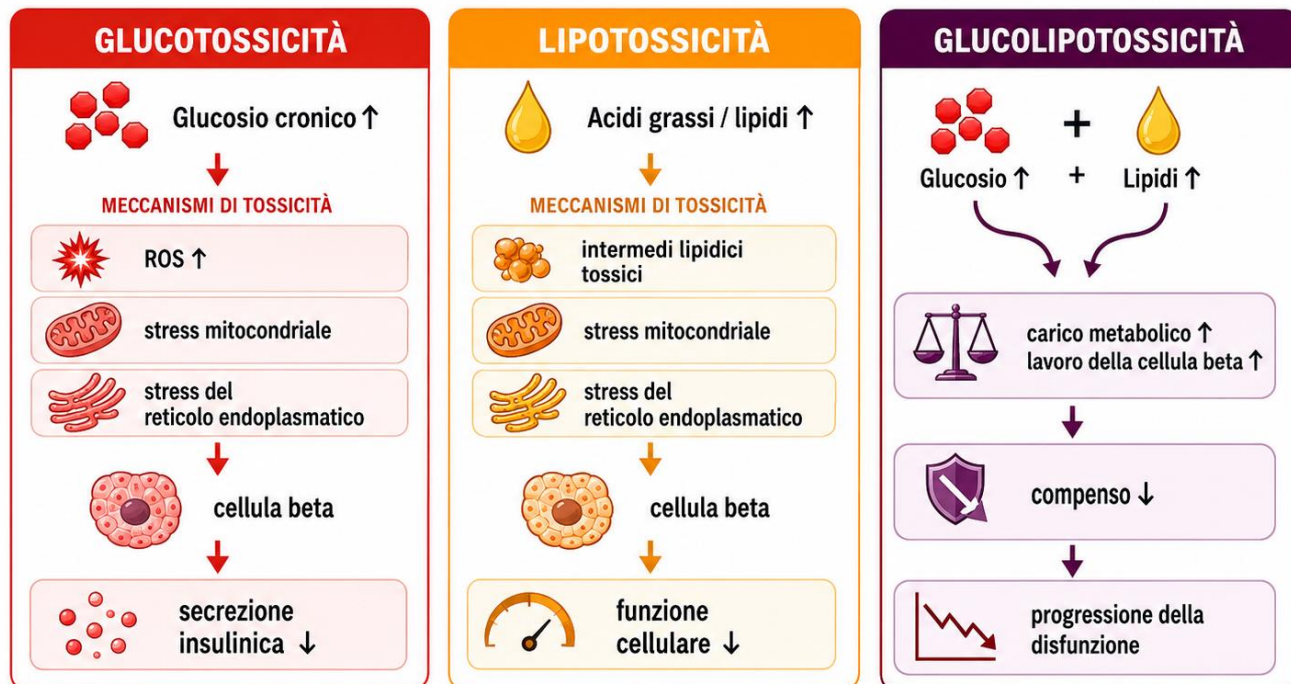
Questa condizione viene spesso descritta come glucolipotossicità.

Le cellule beta devono aumentare il proprio lavoro proprio mentre vengono esposte a un ambiente metabolico più stressante.

La capacità di compensazione può ridursi gradualmente.

Il controllo precoce dell'eccesso di substrati può diminuire questo carico.

GLUCOTOSSICITÀ, LIPOTOSSICITÀ E GLUCOLIPOTOSSICITÀ



Eccesso cronico di substrati = tossicità metabolica

Non solo risultato, ma anche fattore di progressione

Il prediabete coinvolge già il sistema cardiovascolare

Il rischio cardiovascolare non compare soltanto dopo la diagnosi di diabete.

Insulino-resistenza, iperinsulinemia, adiposità viscerale, ipertrigliceridemia, infiammazione e disfunzione endoteliale possono essere presenti molto prima.

Il prediabete può inserirsi in un quadro cardiometabolico già alterato.

La valutazione non dovrebbe limitarsi alla glicemia.

Pressione arteriosa, profilo lipidico, composizione corporea, attività fisica e funzione epatica devono essere considerati insieme.

Il fegato grasso può precedere il prediabete

La steatosi epatica può comparire prima che la glicemia superi le soglie convenzionali.

Il fegato grasso è un possibile segnale precoce di alterazione metabolica.

La presenza di steatosi associata a trigliceridi elevati, circonferenza addominale aumentata o iperinsulinemia può indicare che il sistema presenta già una ridotta sensibilità insulinica.

Il prediabete non deve essere cercato soltanto quando la glicemia inizia a salire.

Prediabete in soggetti normopeso

Una persona può sviluppare prediabete senza presentare obesità.

La distribuzione del grasso, la massa muscolare, la capacità di deposito sottocutaneo, la predisposizione genetica e il grasso ectopico possono modificare il rischio.

Un soggetto normopeso ma con poca massa muscolare e accumulo viscerale può possedere un profilo metabolico sfavorevole.

La valutazione deve superare il semplice peso corporeo.

PREDIABETE NEL NORMOPESO



L'età aumenta il rischio ma non spiega tutto

Con l'avanzare dell'età aumentano frequentemente adiposità viscerale, sedentarietà e perdita di massa muscolare.

Questi fattori possono ridurre la sensibilità insulinica.

Anche la funzione beta-cellulare può modificarsi.

L'età è un fattore di rischio ma non determina automaticamente il prediabete.

Il mantenimento della massa muscolare e dell'attività fisica può modificare profondamente la traiettoria metabolica.

Prediabete e familiarità

La familiarità per diabete di tipo 2 aumenta il rischio.

La predisposizione può riguardare sia la sensibilità insulinica sia la capacità delle cellule beta di aumentare la secrezione.

Una persona geneticamente predisposta può raggiungere prima il limite della compensazione.

La familiarità non elimina però il ruolo dell'ambiente e dello stile di vita.

La predisposizione modifica la soglia ma non determina da sola il risultato finale.

Emoglobina glicata (HbA1c)

L'emoglobina glicata, o HbA1c, riflette indirettamente l'esposizione media dei globuli rossi al glucosio nei mesi precedenti.

Essa fornisce quindi un'informazione diversa rispetto alla glicemia a digiuno.

Un soggetto può presentare una glicemia a digiuno relativamente conservata ma frequenti aumenti post-prandiali che elevano l'HbA1c.

Al contrario, alcune condizioni possono modificare l'HbA1c indipendentemente dalla glicemia media.

Il parametro deve essere interpretato insieme agli altri dati.

L'HbA1c non rappresenta una media perfetta

La durata della vita dei globuli rossi influenza l'emoglobina glicata.

Anemie, emoglobinopatie, perdite ematiche, alterazioni della produzione eritrocitaria e altre condizioni possono modificarne il significato.

Anche due persone con la stessa glicemia media possono presentare HbA1c leggermente differenti.

Il valore possiede grande utilità clinica ma non deve essere considerato infallibile.

La variabilità glicemica

La glicemia media non descrive completamente il comportamento del glucosio.

Due soggetti possono presentare la stessa media ma uno può mantenere valori relativamente stabili mentre l'altro alterna picchi elevati e discese rapide.

Questa differenza prende il nome di variabilità glicemica.

La variabilità può influenzare sintomi, risposta insulinica e stress metabolico.

Il significato clinico deve però essere interpretato senza trasformare ogni oscillazione fisiologica in una patologia.

Il picco post-prandiale è sempre negativo?

La risposta è no.

La glicemia deve aumentare dopo un pasto contenente carboidrati.

Un certo aumento è un fenomeno fisiologico.

La valutazione deve considerare ampiezza del picco, durata, ritorno verso i valori precedenti e quantità di insulina necessaria per ottenere il controllo.

Il problema non sta nell'esistenza del picco; consiste in una risposta eccessiva oppure troppo prolungata rispetto al carico metabolico.

Il monitoraggio continuo del glucosio

I sistemi di monitoraggio continuo del glucosio permettono di osservare l'andamento glicemico durante la giornata. Questi strumenti possono mostrare risposte ai pasti, attività fisica, sonno e stress che un singolo prelievo non può rilevare.

Il sensore misura però il glucosio nel liquido interstiziale e non direttamente nel sangue.

Esiste quindi un ritardo fisiologico soprattutto durante variazioni rapide.

Il dato deve essere interpretato nel contesto e non deve trasformare ogni variazione in un problema da correggere.

Il rischio di diventare ossessionati dal numero

Il monitoraggio continuo può migliorare la consapevolezza metabolica ma può anche portare a una ricerca eccessiva della glicemia perfettamente piatta.

Una curva completamente priva di oscillazioni non è un obiettivo fisiologico necessario in un soggetto sano.

Mangiare produce variazioni metaboliche.

L'attività fisica produce variazioni metaboliche.

Anche lo stress e il ritmo circadiano modificano la glicemia.

L'obiettivo è mantenere una regolazione efficace e non eliminare ogni movimento del glucosio.

Il prediabete può regredire

Quando il carico metabolico diminuisce e la sensibilità insulinica migliora, la glicemia può tornare sotto le soglie utilizzate per definire il prediabete.

La riduzione del grasso epatico può migliorare rapidamente la glicemia a digiuno.

L'attività fisica aumenta la captazione muscolare del glucosio.

La riduzione del grasso viscerale diminuisce il flusso di acidi grassi e alcuni segnali infiammatori.

Il pancreas deve produrre meno insulina per ottenere lo stesso controllo.

Remissione e guarigione non sono sinonimi

Il ritorno a valori glicemici normali non implica necessariamente che la predisposizione metabolica sia scomparsa. Se le condizioni che hanno favorito l'insulino-resistenza ritornano, l'alterazione può ricomparire.

Il termine remissione descrive quindi meglio il recupero del controllo metabolico in molti contesti.

La fisiologia può migliorare profondamente ma il mantenimento richiede continuità.

Il ruolo della perdita di peso

Nei soggetti con eccesso di tessuto adiposo una riduzione del peso può migliorare significativamente il metabolismo.

Il beneficio dipende però soprattutto dal tipo di tessuto perso.

La riduzione del grasso viscerale ed epatico produce effetti metabolici particolarmente rilevanti.

Una perdita di peso accompagnata da importante perdita muscolare può invece ridurre parte del vantaggio.

L'obiettivo dovrebbe quindi essere il miglioramento della composizione corporea e non soltanto la riduzione del numero sulla bilancia.

Il ruolo dell'esercizio fisico anche senza dimagrimento

L'attività fisica può migliorare la sensibilità insulinica anche quando il peso corporeo cambia poco.

Il muscolo aumenta la captazione del glucosio.

Le riserve di glicogeno vengono utilizzate.

La capacità mitocondriale migliora.

Il grasso viscerale può diminuire anche in assenza di grandi variazioni ponderali.

L'esercizio è un trattamento fisiologico diretto dell'insulino-resistenza e non soltanto uno strumento per dimagrire.

Il ruolo della nutrizione

La strategia nutrizionale deve ridurre il sovraccarico metabolico e deve risultare sostenibile.

La qualità dei carboidrati, la quantità di fibra, la presenza di proteine adeguate, la qualità dei grassi e la densità energetica complessiva influenzano il risultato.

Anche la distribuzione dei pasti può modificare la risposta glicemica e insulinica.

Non esiste però un'unica dieta obbligatoria per ogni soggetto con prediabete.

La strategia deve essere adattata al quadro metabolico, alla composizione corporea e allo stile di vita.

Il sonno deve essere trattato come una variabile metabolica

Un soggetto che dorme cronicamente poco può presentare una sensibilità insulinica peggiore anche se l'alimentazione appare adeguata.

Il sonno insufficiente può aumentare fame, stress e attività simpatica.

La correzione dell'alimentazione senza considerare il sonno può lasciare attivo un importante fattore di mantenimento.

Il metabolismo richiede un approccio integrato.

Dal valore alla fisiologia

Il prediabete può essere identificato attraverso glicemia a digiuno, test da carico orale di glucosio ed emoglobina glicata.

Questi parametri descrivono aspetti differenti della regolazione glicemica.

L'insulina a digiuno e la curva insulinemica possono fornire informazioni complementari sulla capacità compensatoria.

Trigliceridi, HDL, steatosi epatica, circonferenza addominale e composizione corporea aiutano a comprendere il terreno metabolico.

Il dato più importante non consiste quindi soltanto nel sapere se un valore supera una soglia; occorre capire quale meccanismo stia spingendo il sistema verso quella soglia.

Take-home message

Il prediabete è una fase nella quale il sistema metabolico ha già perso parte della propria capacità di compensazione.

La glicemia può iniziare ad aumentare a digiuno, dopo i pasti oppure in entrambe le condizioni.

Il pancreas può continuare a produrre grandi quantità di insulina ma la risposta può diventare tardiva oppure insufficiente.

Questa fase non è necessariamente un percorso irreversibile verso il diabete.

La riduzione del grasso epatico e viscerale, l'aumento dell'attività muscolare, il miglioramento del sonno e una nutrizione adeguata possono migliorare profondamente la sensibilità insulinica e ridurre la richiesta sulle cellule beta.

Box – Fermati un attimo

Quando la glicemia entra nella fascia del prediabete il problema è iniziato davvero in quel momento?

La risposta è probabilmente negativa.

Il pancreas può aver compensato per anni una riduzione progressiva della sensibilità insulinica.

Il prediabete rappresenta quindi spesso il momento nel quale il valore di laboratorio comincia finalmente a rendere visibile una storia metabolica iniziata molto prima.

Messaggi chiave

- Il prediabete è una regolazione glicemica alterata che non raggiunge ancora i criteri del diabete.
- L'insulino-resistenza può precedere il prediabete di molti anni.
- Il prediabete non è necessariamente un percorso irreversibile.
- La glicemia a digiuno riflette in misura importante la produzione epatica di glucosio.
- La glicemia post-prandiale riflette anche la capacità del muscolo di utilizzare il glucosio e la risposta insulinica pancreaticca.
- La prima fase della secrezione insulinica può ridursi precocemente.
- Una risposta insulinica tardiva può essere molto elevata anche quando il controllo glicemico peggiora.
- La funzione beta-cellulare diminuisce gradualmente e non improvvisamente.
- Glucotossicità e lipotossicità possono contribuire alla perdita di funzione delle cellule beta.
- Il rischio cardiovascolare può aumentare già nella fase di prediabete.
- La steatosi epatica può precedere l'alterazione evidente della glicemia.
- Il prediabete può comparire anche in soggetti normopeso.
- Familiarità, età, distribuzione del grasso e massa muscolare modificano il rischio individuale.
- L'HbA1c offre informazioni differenti rispetto alla glicemia a digiuno.
- L'HbA1c può essere influenzata anche da condizioni non direttamente legate alla glicemia.
- La variabilità glicemica descrive un aspetto differente rispetto alla glicemia media.
- Un aumento glicemico post-prandiale è un fenomeno fisiologico entro limiti adeguati.
- Il monitoraggio continuo può fornire informazioni utili ma deve essere interpretato senza inseguire una curva perfettamente piatta.
- La riduzione del grasso epatico e viscerale può migliorare rapidamente la regolazione glicemica.
- L'esercizio migliora la sensibilità insulinica anche indipendentemente dalla perdita di peso.
- Il miglioramento della composizione corporea conta più della semplice riduzione del peso.
- Sonno, attività fisica, nutrizione e ritmi circadiani devono essere considerati insieme.

Diabete di tipo 2: quando il compenso metabolico diventa insufficiente

Il diabete mellito di tipo 2 compare quando l'organismo non riesce più a mantenere la glicemia entro limiti adeguati nonostante l'aumento della secrezione insulinica.

Nelle fasi precedenti il pancreas può compensare l'insulino-resistenza producendo quantità maggiori di insulina. La glicemia può rimanere normale oppure soltanto moderatamente elevata per molto tempo. Il

diabete manifesto emerge quando questa compensazione diventa insufficiente rispetto al grado di resistenza insulinica presente nei tessuti.

Il problema nasce quindi dall'interazione tra due componenti principali: una ridotta sensibilità all'insulina e una progressiva perdita della capacità delle cellule beta di sostenere la richiesta.

Il diabete di tipo 2 non nasce all'improvviso

La diagnosi può comparire in un determinato giorno ma il processo metabolico che la precede può essere iniziato molti anni prima.

Durante una prima fase il muscolo, il fegato e il tessuto adiposo rispondono progressivamente meno all'insulina.

Il pancreas aumenta quindi la secrezione dell'ormone.

L'iperinsulinemia mantiene inizialmente la glicemia sotto controllo.

Con il tempo la funzione beta-cellulare può ridursi e la quantità di insulina disponibile non riesce più a compensare adeguatamente la resistenza dei tessuti.

La glicemia aumenta quindi in modo sempre più evidente.

IL DIABETE DI TIPO 2 NON NASCE ALL'IMPROVISO



La diagnosi arriva tardi. Il processo inizia anni prima.

Insulino-resistenza e deficit insulinico coesistono

Il diabete di tipo 2 viene spesso descritto come una condizione di “troppa insulina” oppure di “poca insulina”.

Entrambe le affermazioni possono risultare corrette in fasi differenti.

All'inizio il soggetto può presentare insulina elevata.

Con il progredire della malattia la secrezione può diventare insufficiente rispetto al fabbisogno metabolico.

Il termine "insufficienza insulinica relativa" descrive bene questa fase: l'insulina può essere ancora presente ma non basta rispetto alla resistenza dei tessuti.

Nelle fasi più avanzate può comparire anche una riduzione più marcata della secrezione assoluta.

La prima fase insulinica si perde precocemente

La secrezione insulinica normale presenta una risposta iniziale rapida seguita da una fase più prolungata.

La prima fase limita il picco glicemico post-prandiale e contribuisce a bloccare rapidamente la produzione epatica di glucosio.

Nel diabete di tipo 2 questa risposta precoce tende a ridursi.

La glicemia dopo il pasto aumenta quindi più rapidamente e rimane elevata più a lungo.

Il pancreas può tentare di compensare con una secrezione tardiva maggiore ma la precisione della risposta risulta già compromessa.

La glicemia post-prandiale può alterarsi prima di quella a digiuno

Nelle fasi iniziali il primo segnale evidente può comparire dopo i pasti.

Il muscolo capta meno glucosio e la risposta insulinica precoce diminuisce.

La glicemia post-prandiale sale quindi più del normale.

La glicemia a digiuno può rimanere ancora relativamente conservata.

Quando aumenta anche la produzione epatica notturna di glucosio, la glicemia a digiuno inizia a salire.

Il fegato continua a produrre glucosio

Nel soggetto con diabete di tipo 2 il fegato può diventare scarsamente sensibile all'azione dell'insulina.

La gluconeogenesi rimane quindi eccessivamente attiva.

Durante la notte e nelle ore di digiuno il fegato continua a riversare glucosio nel sangue.

Questo meccanismo contribuisce direttamente all'iperglicemia a digiuno.

Il problema non dipende quindi soltanto da quanto glucosio viene introdotto con la dieta.

Una quota importante può essere prodotta dall'organismo stesso.

Il muscolo utilizza meno glucosio

Il muscolo insulinico-resistente riduce la captazione del glucosio dopo il pasto.

La traslocazione di GLUT4 risponde meno efficacemente all'insulina.

La glicemia rimane quindi elevata più a lungo.

L'inattività fisica peggiora ulteriormente questo fenomeno perché riduce la via di captazione legata alla contrazione muscolare.

Il muscolo è uno dei principali bersagli della disfunzione metabolica ma anche uno dei principali strumenti di recupero.

Il tessuto adiposo continua a liberare acidi grassi

Nel tessuto adiposo insulinico-resistente l'insulina sopprime meno efficacemente la lipolisi.

Gli acidi grassi liberi aumentano nel sangue e raggiungono fegato e muscolo.

Questo flusso lipidico può peggiorare ulteriormente l'insulino-resistenza e può favorire la steatosi epatica.

Il diabete di tipo 2 coinvolge quindi contemporaneamente metabolismo glucidico e lipidico.

Il pancreas lavora sotto carico

Le cellule beta devono compensare una richiesta crescente.

Esse aumentano la sintesi e la secrezione di insulina.

Questo adattamento può funzionare per molto tempo ma richiede un elevato lavoro cellulare.

Quando il sovraccarico diventa cronico, aumentano stress ossidativo, stress del reticolo endoplasmatico e alterazioni della funzione mitocondriale.

La capacità secretoria può diminuire gradualmente.

Non tutte le cellule beta scompaiono

La perdita di funzione beta-cellulare non dipende soltanto dalla morte delle cellule.

Una parte delle cellule può perdere efficienza senza scomparire completamente.

In alcune condizioni la riduzione del carico metabolico può migliorare la funzione residua.

Questo dato aiuta a comprendere perché un controllo metabolico precoce possa produrre miglioramenti importanti.

Il pancreas conserva spesso una capacità di recupero maggiore di quanto suggerisca una visione puramente irreversibile della malattia.

Glucotossicità

L'iperglicemia persistente può danneggiare ulteriormente la funzione delle cellule beta.

L'eccesso di glucosio aumenta il carico metabolico e può favorire stress ossidativo e alterazioni dei sistemi di segnalazione.

La secrezione insulinica può peggiorare.

Si crea un circuito nel quale l'iperglicemia nasce dalla ridotta funzione insulinica e contribuisce contemporaneamente a peggiorarla.

Lipotossicità

L'eccessiva esposizione a acidi grassi e intermedi lipidici può produrre un ulteriore stress cellulare.

Il pancreas, il fegato e il muscolo possono risentire del sovraccarico lipidico.

La lipotossicità diventa particolarmente rilevante quando si associa a iperglicemia.

La cellula riceve contemporaneamente quantità elevate di glucosio e lipidi e deve gestire un carico energetico superiore alla propria capacità.

Glucolipotossicità

La combinazione tra iperglicemia e sovraccarico lipidico può produrre effetti più importanti rispetto ai singoli fattori considerati separatamente.

Questa condizione viene definita glucolipotossicità.

Le cellule beta diventano esposte a un ambiente metabolico che aumenta la richiesta secretoria e contemporaneamente riduce la capacità di rispondere.

Il diabete può così entrare in una fase di progressione autonoma.

Il ruolo dell'amiloide pancreatica (AIAPP)

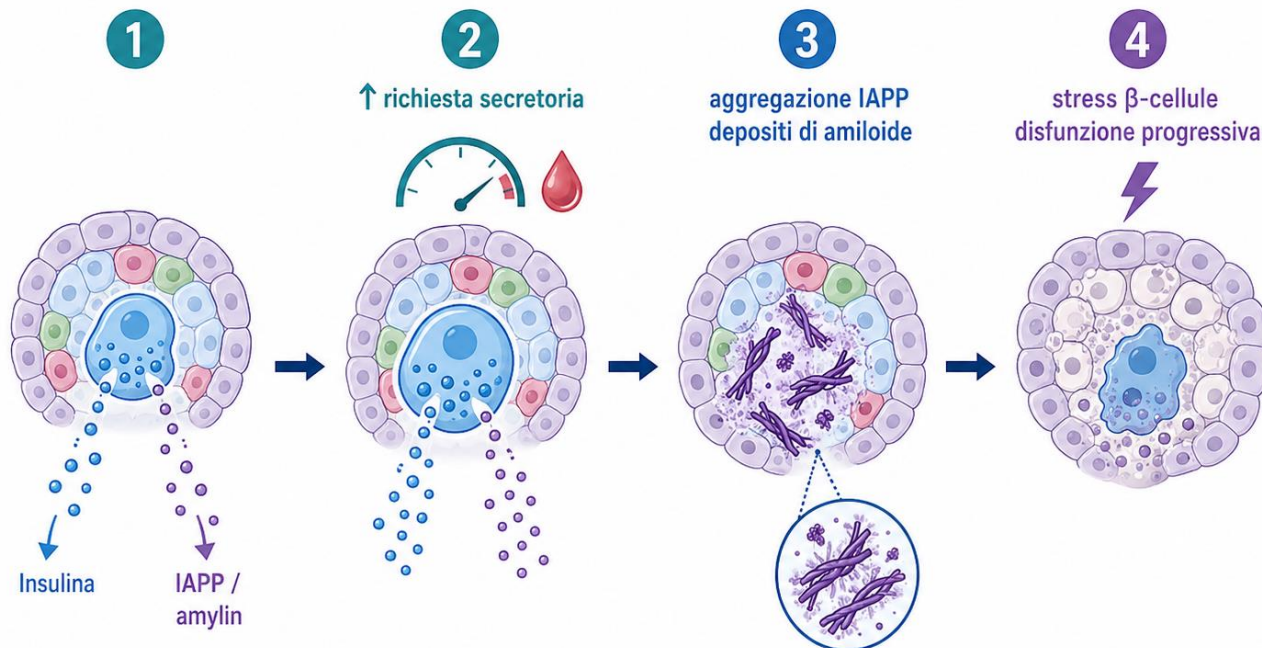
Nel diabete di tipo 2 possono accumularsi depositi di amiloide nelle isole pancreatiche.

Una delle principali componenti è l'amylin, o IAPP (Islet Amyloid Polypeptide), un peptide secreto insieme all'insulina.

In condizioni di elevata richiesta secretoria l'IAPP può aggregarsi e può contribuire allo stress delle cellule beta.

Questo fenomeno è uno dei meccanismi che possono accompagnare la progressiva disfunzione pancreatica.

AMILOIDE PANCREATICA (IAPP)



IAPP aggregata = uno dei meccanismi della disfunzione pancreatica nel DM2

Anche le cellule alfa possono alterarsi

Il diabete di tipo 2 non riguarda soltanto le cellule beta.

Le cellule alfa pancreatiche possono produrre glucagone in modo inappropriato.

Dopo un pasto il glucagone dovrebbe normalmente ridursi. Nel diabete questa soppressione può essere incompleta.

Il fegato riceve quindi un segnale che continua a favorire la produzione di glucosio proprio quando la glicemia è già elevata.

Il rapporto insulina-glucagone perde precisione

La regolazione glicemica dipende dall'equilibrio tra segnali insulinici e controregolatori.

Nel diabete di tipo 2 questo equilibrio diventa meno preciso.

L'insulina risulta relativamente insufficiente rispetto alla resistenza dei tessuti mentre il glucagone può risultare eccessivamente attivo in alcuni momenti.

Il fegato riceve quindi segnali incoerenti.

La glicemia aumenta sia perché i tessuti utilizzano meno glucosio sia perché il fegato ne produce troppo.

Le incretine cambiano

Per effetto incretinico si intende la quota di secrezione insulinica aggiuntiva provocata dagli ormoni intestinali quando il glucosio viene assunto per bocca.

In condizioni normali, a parità di aumento della glicemia, il glucosio assunto per via orale induce una secrezione insulinica maggiore rispetto al glucosio somministrato per via endovenosa. Questo accade perché il passaggio dei nutrienti nell'intestino stimola soprattutto due incretine:

GLP-1 = glucagon-like peptide-1

GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

Questi ormoni raggiungono il pancreas e potenziano la secrezione insulinica solo quando la glicemia è elevata. Il GLP-1 inoltre riduce il glucagone quando appropriato, rallenta lo svuotamento gastrico e favorisce la sazietà.

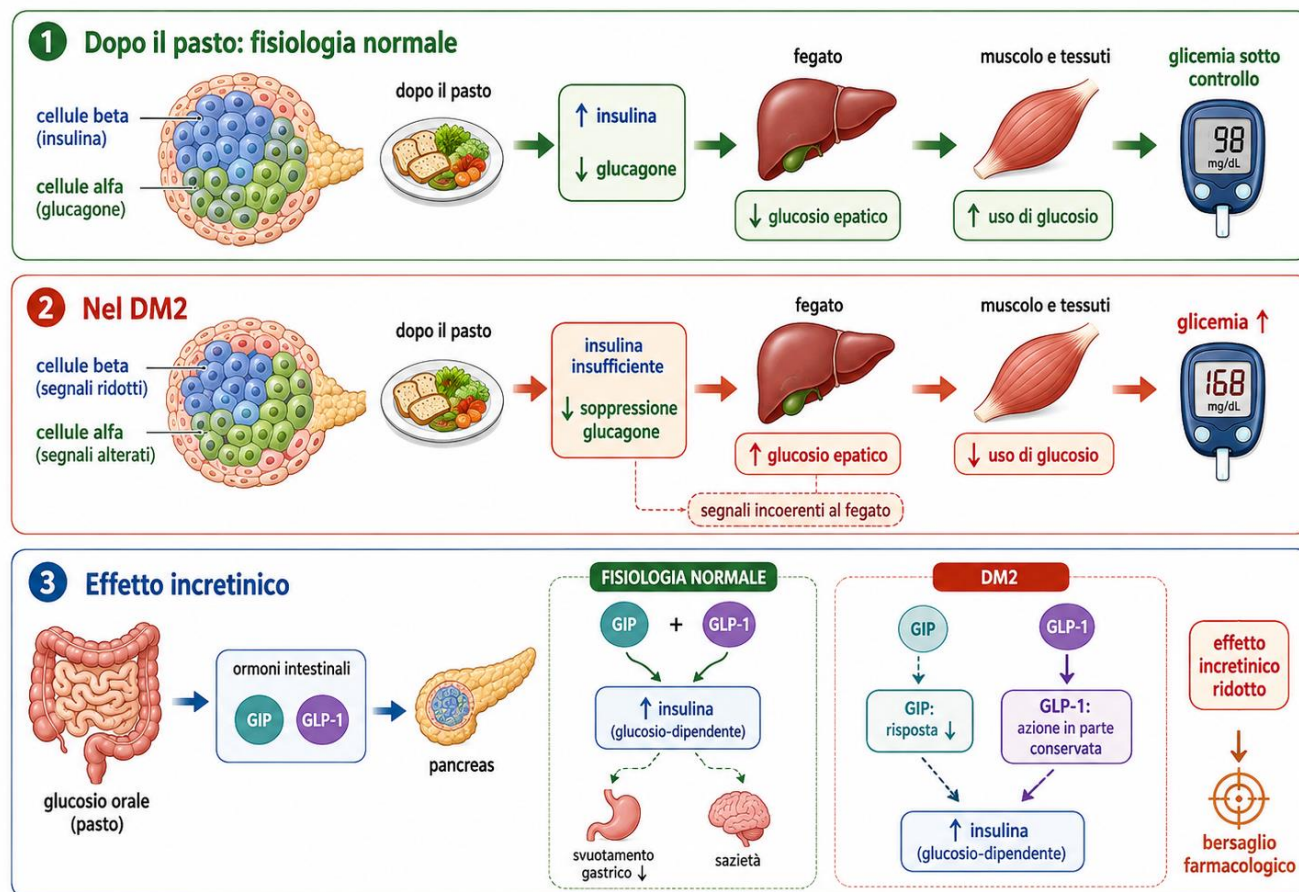
Nel diabete di tipo 2 anche l'effetto incretinico può ridursi.

La risposta insulinica al glucosio assunto per bocca diventa meno efficace rispetto alla fisiologia normale.

Il GLP-1 conserva però una parte importante delle proprie azioni e può ancora stimolare la secrezione insulinica in modo dipendente dal glucosio.

Questo meccanismo è uno dei motivi per cui il sistema incretinico è diventato un importante bersaglio farmacologico.

CELLULE ALFA, GLUCAGONE E INCRETINE NEL DM2



Il rene partecipa all'iperglicemia

Il rene filtra continuamente glucosio dal sangue.

In condizioni normali quasi tutto il glucosio filtrato viene riassorbito nei tubuli renali.

Nel diabete di tipo 2 la capacità di riassorbimento può risultare relativamente elevata.

Il rene continua quindi a recuperare glucosio anche quando la glicemia è già eccessiva.

Questo comportamento contribuisce al mantenimento dell'iperglicemia.

Quando compare glucosio nelle urine

Se la glicemia supera la capacità di riassorbimento renale, una quota di glucosio rimane nelle urine.

La glicosuria aumenta la quantità di acqua eliminata per effetto osmotico.

Il soggetto può urinare più frequentemente e può sviluppare maggiore sete.

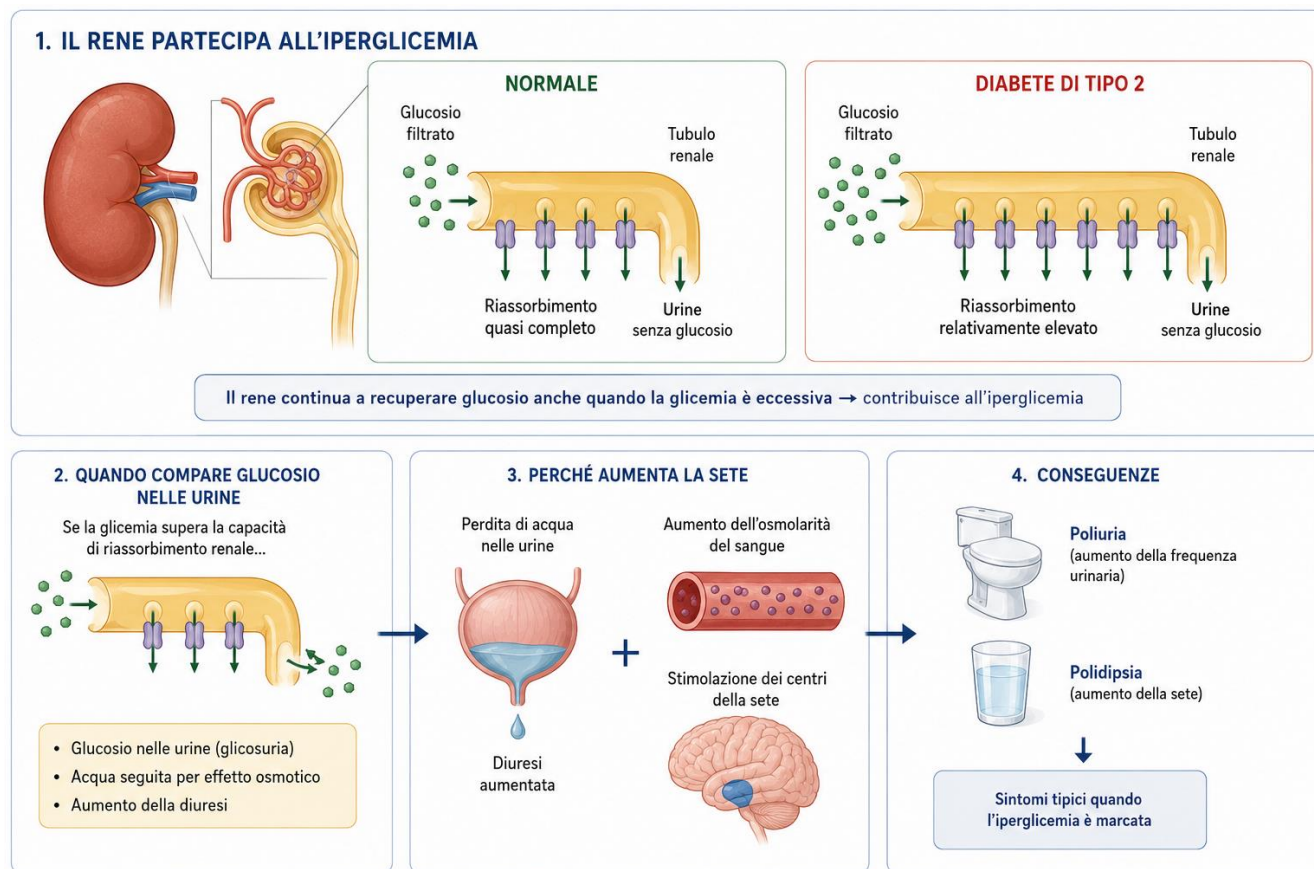
Questi sintomi possono comparire quando l'iperglicemia diventa sufficientemente marcata.

Perché aumenta la sete

La perdita urinaria di glucosio trascina acqua. La diuresi aumenta e il volume di liquidi perso può diventare rilevante.

L'aumento dell'osmolarità del sangue stimola inoltre i centri della sete.

Poliuria e polidipsia rappresentano quindi conseguenze dirette dell'alterazione glicemica.



Perché alcune persone dimagriscono

Quando il diabete diventa molto scompensato, l'organismo può non riuscire a utilizzare efficacemente il glucosio nonostante la sua abbondanza nel sangue.

La perdita urinaria di glucosio comporta inoltre una perdita di energia.

Il metabolismo aumenta la mobilizzazione di grassi e proteine.

Il soggetto può perdere peso anche in presenza di fame aumentata.

Questo quadro deve essere distinto dalle fasi più comuni del diabete di tipo 2 associate a sovrappeso o obesità.

Il diabete di tipo 2 non coincide con l'obesità

L'obesità è un importante fattore di rischio ma non costituisce una condizione necessaria.

Persone normopeso possono sviluppare diabete di tipo 2.

La predisposizione genetica, la distribuzione del grasso, la massa muscolare, il grasso epatico e la capacità beta-cellulare influenzano profondamente il rischio.

Il peso corporeo non basta quindi a spiegare la malattia.

Il ruolo della genetica

La componente genetica del diabete di tipo 2 risulta importante.

Molte varianti genetiche influenzano soprattutto la funzione delle cellule beta e la capacità di adattarsi all'insulino-resistenza.

Altre varianti influenzano distribuzione del grasso e metabolismo epatico.

La genetica modifica quindi la vulnerabilità individuale.

Nessuna di queste varianti determina da sola il diabete di tipo 2. La maggior parte modifica modestamente la probabilità di svilupparlo e il rischio finale emerge dall'interazione tra numerose varianti genetiche, età, composizione corporea, attività fisica, alimentazione, sonno, ritmo circadiano e ambiente.

Lo stile di vita e l'ambiente determinano quindi in larga misura quanto questa vulnerabilità venga espressa.

Il diabete di tipo 2 è eterogeneo

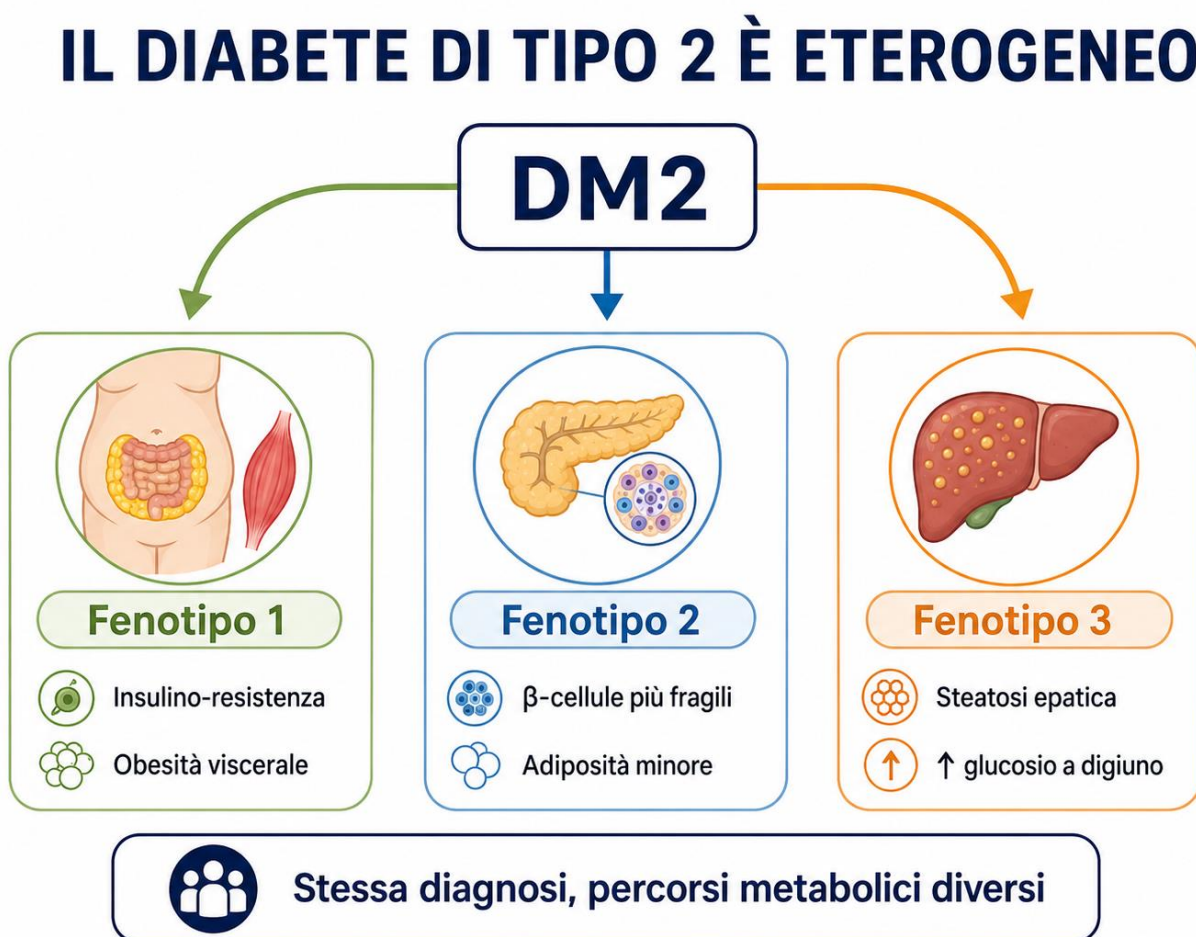
Non tutti i soggetti sviluppano la malattia attraverso lo stesso percorso.

In alcuni prevale una marcata insulino-resistenza associata a obesità viscerale.

In altri la capacità beta-cellulare risulta relativamente debole già con livelli più contenuti di adiposità.

In altri ancora la steatosi epatica e la produzione di glucosio a digiuno assumono un ruolo di particolare rilievo.

Il termine diabete di tipo 2 comprende quindi fenotipi metabolici differenti.



Il rischio cardiovascolare

Il diabete di tipo 2 aumenta il rischio cardiovascolare.

L'iperglicemia è una componente del problema ma non l'unica.

Insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione, infiammazione, disfunzione endoteliale e stato pro-trombotico possono coesistere.

Il rischio deriva quindi dall'interazione tra numerosi sistemi.

Il trattamento metabolico deve considerare l'intero quadro e non soltanto la glicemia.

Il microcircolo

L'iperglicemia cronica può danneggiare il microcircolo.

Retina, rene e nervi periferici risultano particolarmente vulnerabili.

La glicazione, lo stress ossidativo, l'alterazione endoteliale e altre vie metaboliche contribuiscono nel tempo al danno.

Le complicanze microvascolari non rappresentano quindi effetti improvvisi ma il risultato di un'esposizione prolungata.

Il macrovascolare

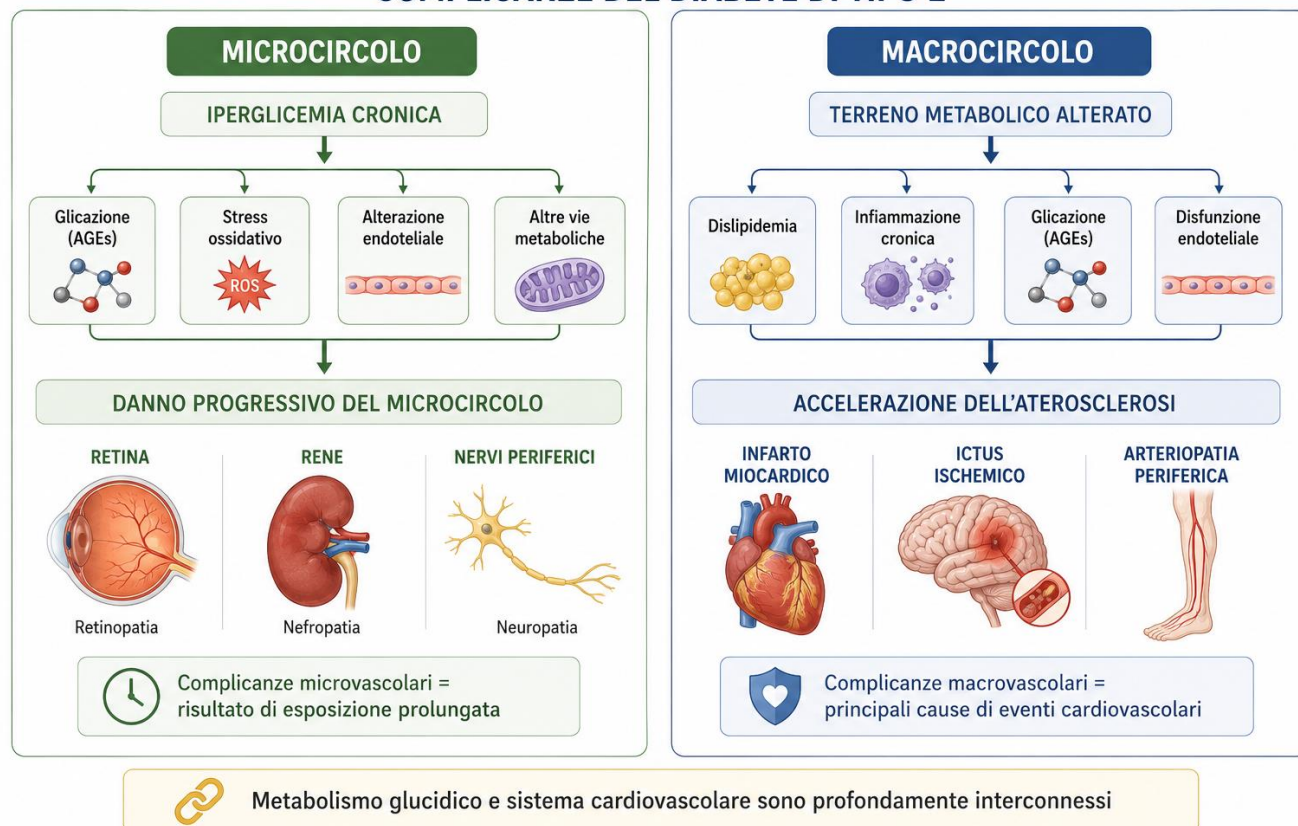
Anche le grandi arterie risentono del terreno metabolico.

Dislipidemia, infiammazione, glicazione e disfunzione endoteliale accelerano la progressione aterosclerotica.

Infarto, ictus e arteriopatia periferica rappresentano quindi alcune delle principali complicanze del diabete di tipo 2.

Il metabolismo glucidico e il sistema cardiovascolare risultano profondamente interconnessi.

COMPLICANZE DEL DIABETE DI TIPO 2



La diagnosi non descrive la durata reale della malattia

Quando un soggetto riceve la diagnosi di diabete, il metabolismo può essere alterato già da molti anni.

Il valore di glicemia oppure HbA1c identifica il momento nel quale vengono superate determinate soglie diagnostiche.

Non identifica necessariamente l'inizio biologico della disfunzione.

Questo concetto rafforza l'importanza della prevenzione e del riconoscimento precoce dell'insulino-resistenza.

Il diabete può migliorare profondamente

Il diabete di tipo 2 non deve essere interpretato come una traiettoria necessariamente lineare verso un peggioramento continuo.

Una riduzione significativa del sovraccarico energetico può diminuire il grasso epatico e pancreatico.

La sensibilità insulinica può migliorare.

La richiesta sulle cellule beta può diminuire.

In alcuni soggetti la glicemia può tornare sotto le soglie diagnostiche anche senza terapia farmacologica continuativa.

Questa condizione viene definita remissione quando vengono rispettati specifici criteri.

Remissione non significa cancellazione della predisposizione

La remissione indica che il controllo glicemico è tornato sotto determinati limiti senza necessità di farmaci ipoglicemizzanti per un periodo definito.

La predisposizione metabolica può però rimanere. Se il grasso epatico e viscerale aumentano nuovamente oppure se la sensibilità insulinica peggiora, il diabete può ricomparire.

La remissione deve essere mantenuta attraverso un equilibrio metabolico stabile.

Quanto conta la durata del diabete

La probabilità di remissione tende generalmente a essere maggiore quando la malattia è relativamente recente e la funzione beta-cellulare residua è ancora buona.

Con il passare degli anni la capacità secretoria può diminuire ulteriormente. Questo principio non significa che gli interventi tardivi siano inutili.

Un miglioramento della sensibilità insulinica, del controllo pressorio, del profilo lipidico e della composizione corporea conserva valore in qualunque fase.

Il farmaco non sostituisce la fisiologia

La terapia farmacologica può ridurre la glicemia attraverso meccanismi differenti e può prevenire complicanze importanti.

Il trattamento farmacologico non elimina però la necessità di intervenire sui fattori che alimentano l'insulino-resistenza. Attività fisica, alimentazione, sonno, composizione corporea e gestione dello stress continuano a influenzare il metabolismo anche quando vengono utilizzati farmaci.

Farmacologia e fisiologia devono essere considerate complementari e non alternative.

Il controllo glicemico non basta da solo

Una persona può ottenere una buona HbA1c ma mantenere ipertensione, steatosi epatica, elevata adiposità viscerale e un profilo lipidico sfavorevole.

Il rischio cardiometabolico rimane quindi parzialmente elevato.

Il trattamento efficace deve considerare glicemia, pressione arteriosa, lipidi, funzione renale, peso, composizione corporea e stile di vita.

Il diabete di tipo 2 è una malattia sistemica e richiede una visione sistemica.

Dal valore alla fisiologia

La diagnosi di diabete di tipo 2 può basarsi su glicemia a digiuno, glicemia dopo carico orale di glucosio, HbA1c oppure glicemia casuale in presenza di sintomi compatibili.

Il valore diagnostico deve essere interpretato secondo criteri clinici definiti.

Il peptide C può fornire informazioni sulla secrezione insulinica endogena.

Insulina, trigliceridi, HDL, funzione epatica, albuminuria e funzione renale possono completare il quadro metabolico.

Il dato più importante non consiste però soltanto nell'attribuire un'etichetta diagnostica; occorre comprendere quali meccanismi dominino nel singolo soggetto.

Take-home message

Il diabete di tipo 2 compare quando la secrezione insulinica non riesce più a compensare adeguatamente la resistenza dei tessuti.

Il muscolo utilizza meno glucosio, il fegato continua a produrne troppo e il tessuto adiposo libera una quantità eccessiva di acidi grassi.

Il pancreas aumenta inizialmente la produzione di insulina ma può perdere progressivamente efficienza.

Iperglicemia, lipotossicità e stress cellulare possono alimentare ulteriormente la disfunzione.

Il diabete di tipo 2 è una malattia sistemica e non una semplice alterazione dello zucchero nel sangue.

Box – Fermati un attimo

Quando compare il diabete il problema principale è davvero che nel sangue c'è troppo glucosio?

Quel glucosio racconta invece ciò che sta accadendo contemporaneamente in più organi: il muscolo ne utilizza troppo poco, il fegato ne produce troppo, il tessuto adiposo libera troppi acidi grassi e il pancreas non riesce più a compensare come prima.

La glicemia è il risultato visibile di una rete metabolica che ha perso parte della propria coordinazione.

Messaggi chiave

- Il diabete di tipo 2 deriva dall'interazione tra insulino-resistenza e progressiva insufficienza beta-cellulare.
- La malattia può iniziare molti anni prima della diagnosi.
- Nelle fasi iniziali l'insulina può essere molto elevata.
- Con la progressione della malattia l'insulina diventa relativamente insufficiente rispetto al fabbisogno.
- La prima fase della secrezione insulinica tende a ridursi precocemente.
- La glicemia post-prandiale può alterarsi prima di quella a digiuno.
- L'insulino-resistenza epatica aumenta la produzione endogena di glucosio.
- L'insulino-resistenza muscolare riduce la captazione del glucosio dopo i pasti.
- L'insulino-resistenza adiposa aumenta il flusso di acidi grassi verso fegato e muscolo.
- Glucotossicità e lipotossicità possono peggiorare la funzione beta-cellulare.
- La glucolipotossicità descrive il sovraccarico combinato di glucosio e lipidi.
- L'amiloide delle isole pancreatiche può contribuire alla disfunzione beta-cellulare.
- Il glucagone può rimanere inappropriatamente elevato dopo il pasto.
- La riduzione dell'effetto incretinico contribuisce all'alterazione della risposta post-prandiale.
- Il rene può contribuire al mantenimento dell'iperglicemia attraverso il riassorbimento del glucosio.
- La glicosuria può determinare poliuria e sete.
- Il diabete di tipo 2 può comparire anche in soggetti normopeso.
- La malattia presenta fenotipi metabolici differenti.
- Il rischio cardiovascolare dipende da molteplici alterazioni oltre alla glicemia.
- Il diabete può entrare in remissione soprattutto quando il sovraccarico metabolico viene ridotto precocemente.
- La remissione non elimina necessariamente la predisposizione.
- Farmaci, attività fisica, nutrizione, sonno e composizione corporea devono essere integrati nello stesso percorso terapeutico.

Perché il pancreas perde progressivamente efficienza

Il pancreas endocrino deve adattare continuamente la secrezione di insulina alla quantità di glucosio presente nel sangue e alla sensibilità dei tessuti.

Quando muscolo, fegato e tessuto adiposo diventano meno sensibili all'insulina, le cellule beta pancreatiche devono produrre una quantità maggiore di ormone per mantenere la glicemia entro limiti adeguati.

Questa compensazione può durare molti anni.

Il problema nasce quando la richiesta diventa cronica e supera gradualmente la capacità funzionale delle cellule beta. In questa fase la secrezione insulinica perde prima precisione e successivamente può ridursi anche in termini quantitativi.

La progressione verso il diabete di tipo 2 dipende quindi non soltanto dall'insulino-resistenza ma anche dalla capacità individuale del pancreas di sostenerla.

Le cellule beta non sono semplici pompe di insulina

Le cellule beta rappresentano veri sensori metabolici.

Esse percepiscono l'aumento del glucosio, modificano il proprio metabolismo energetico e trasformano questo segnale in secrezione insulinica.

Il glucosio entra nella cellula e viene metabolizzato.

La produzione di ATP aumenta.

L'aumento del rapporto ATP/ADP determina la chiusura di specifici canali del potassio sensibili all'ATP.

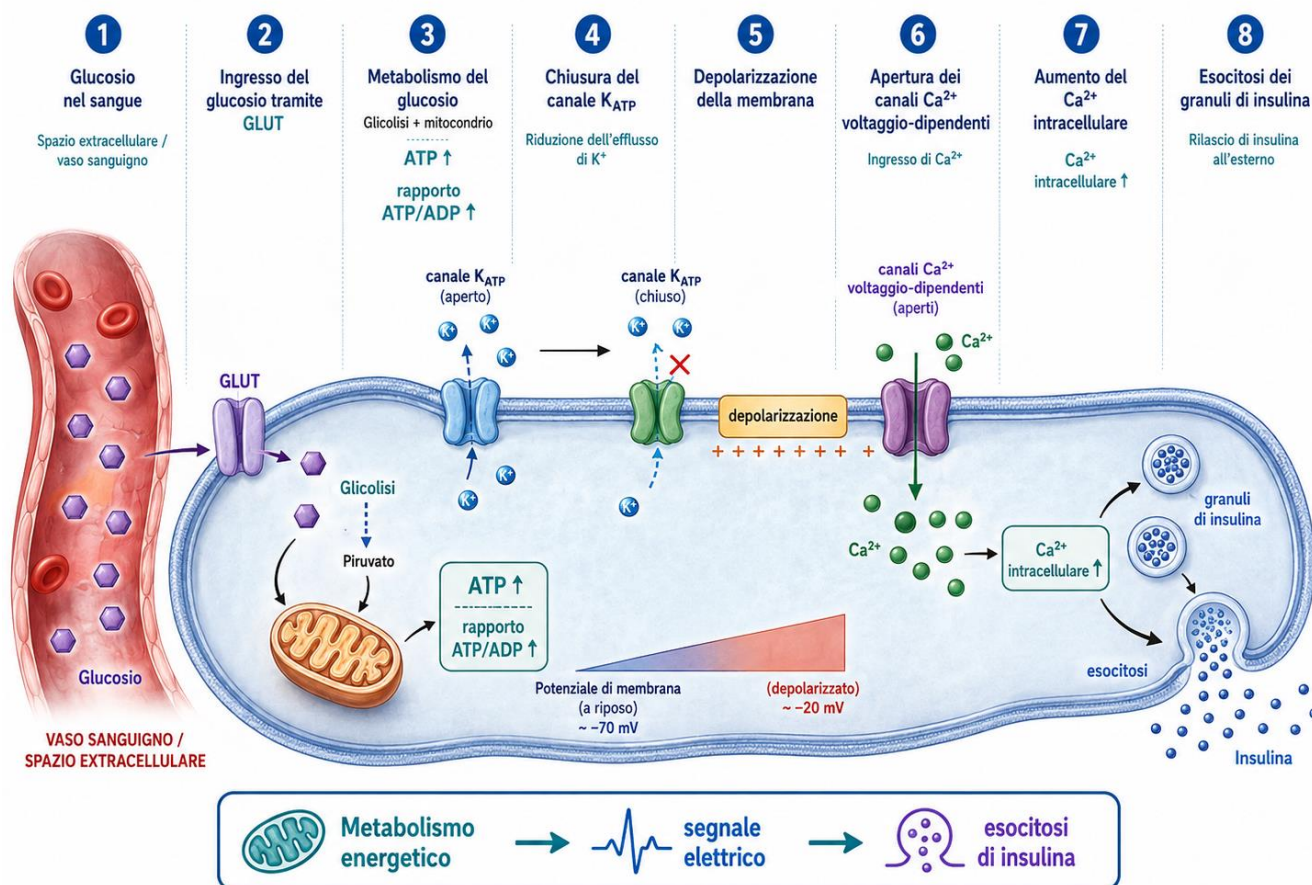
La membrana cellulare si depolarizza.

I canali del calcio voltaggio-dipendenti si aprono e il calcio entra nella cellula.

L'aumento del calcio intracellulare stimola quindi l'esocitosi dei granuli contenenti insulina.

La secrezione insulinica nasce quindi dall'integrazione tra metabolismo energetico, segnali elettrici e traffico intracellulare.

CELLULA BETA: DAL GLUCOSIO ALL'INSULINA



La secrezione insulinica è bifasica

La risposta insulinica fisiologica presenta una prima fase rapida e una seconda fase più prolungata.

La prima fase utilizza soprattutto granuli di insulina già pronti per essere rilasciati.

Questa risposta limita rapidamente l'aumento della glicemia post-prandiale e contribuisce a sopprimere la produzione epatica di glucosio.

La seconda fase sostiene invece la secrezione per un periodo più lungo.

Nel diabete di tipo 2 la perdita della prima fase è una delle alterazioni precoci più importanti.

La quantità totale di insulina può essere ancora elevata ma la risposta arriva meno rapidamente.

Precisione prima della quantità

La funzione pancreatica non deve essere valutata soltanto in base alla quantità totale di insulina secreta.

Anche il momento nel quale l'ormone viene rilasciato possiede grande importanza.

Una secrezione precoce e ben sincronizzata può controllare efficacemente la glicemia con una quantità relativamente contenuta di insulina.

Una risposta tardiva può invece richiedere una secrezione molto maggiore per correggere un aumento glicemico che si è già sviluppato.

La progressione metabolica può iniziare con una perdita di precisione prima ancora che compaia una vera carenza quantitativa.

Il pancreas si adatta all'insulino-resistenza

Quando la sensibilità insulinica diminuisce, le cellule beta aumentano il proprio lavoro.

La secrezione insulinica cresce.

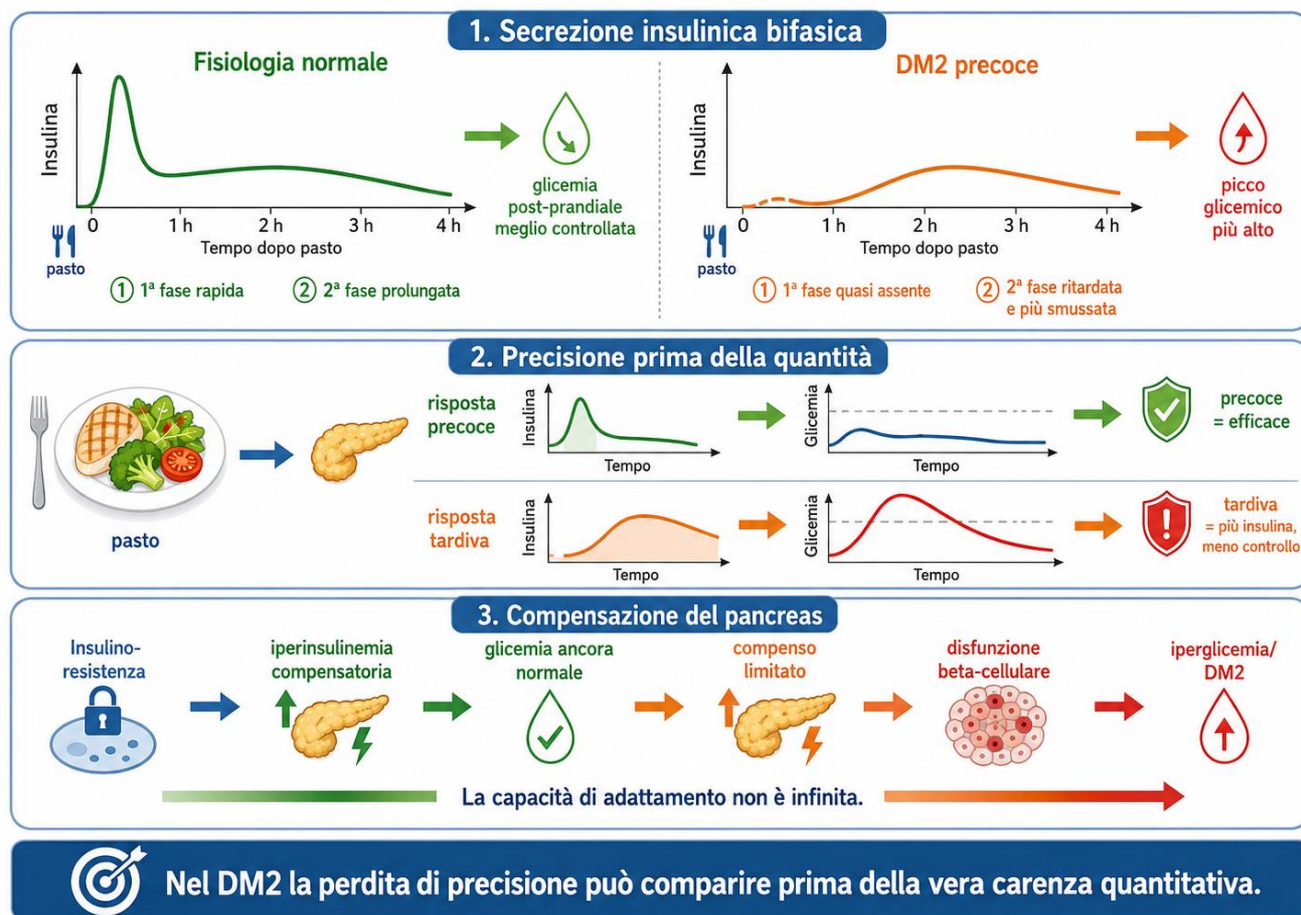
Anche la massa funzionale delle cellule beta può adattarsi in alcune condizioni.

Questa capacità di compensazione permette di mantenere una glicemia relativamente normale.

Il sistema può nascondere per anni l'insulino-resistenza attraverso una maggiore produzione di insulina.

La capacità di adattamento non è però infinita.

SECREZIONE INSULINICA BIFASICA E COMPENSAZIONE PANCREATICA



La capacità beta-cellulare varia tra individui

Due persone con un grado simile di insulino-resistenza possono presentare glicemie molto differenti.

Una persona può produrre una grande quantità di insulina e mantenere per anni una glicemia normale.

Un'altra può sviluppare iperglicemia molto prima.

Questa differenza dipende in parte dalla capacità funzionale delle cellule beta.

La genetica, l'età, il grasso pancreatico, lo stress metabolico e altri fattori influenzano tale capacità.

Il rischio di diabete dipende quindi dal rapporto tra resistenza insulinica e riserva beta-cellulare.

Il sovraccarico secretorio

La produzione di insulina richiede un intenso lavoro cellulare.

L'insulina deve essere sintetizzata, ripiegata correttamente, confezionata nei granuli e successivamente secreta.

Quando la richiesta aumenta in modo cronico, il reticolo endoplasmatico deve gestire una produzione proteica molto elevata.

Se la capacità di elaborazione diventa insufficiente, aumenta lo stress del reticolo endoplasmatico.

La cellula attiva quindi sistemi di adattamento che cercano di ristabilire l'equilibrio.

La risposta alle proteine mal ripiegate

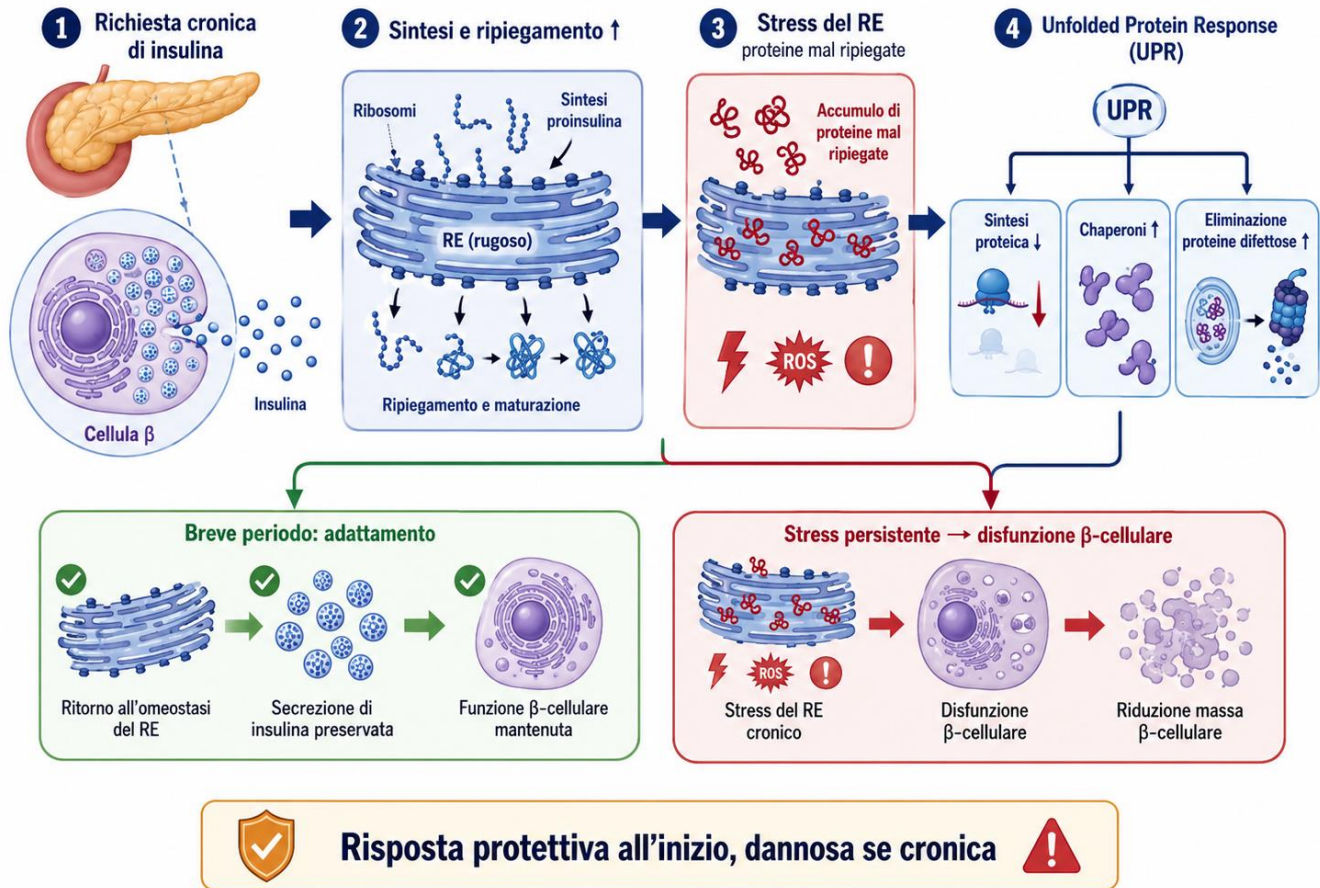
Il reticolo endoplasmatico possiede sistemi che riconoscono le proteine non correttamente ripiegate.

Quando il carico aumenta, viene attivata la cosiddetta **unfolded protein response**. Questa risposta riduce temporaneamente la sintesi proteica, aumenta la capacità di ripiegamento e favorisce l'eliminazione delle proteine difettose.

Nel breve periodo il sistema è una risposta protettiva.

Quando lo stress persiste troppo a lungo, la risposta può diventare insufficiente e può contribuire alla disfunzione cellulare.

SOVRACCARICO SECRETORIO E STRESS DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO



Le cellule beta sono particolarmente esposte allo stress ossidativo

Le cellule beta utilizzano intensamente il metabolismo ossidativo per percepire il glucosio.

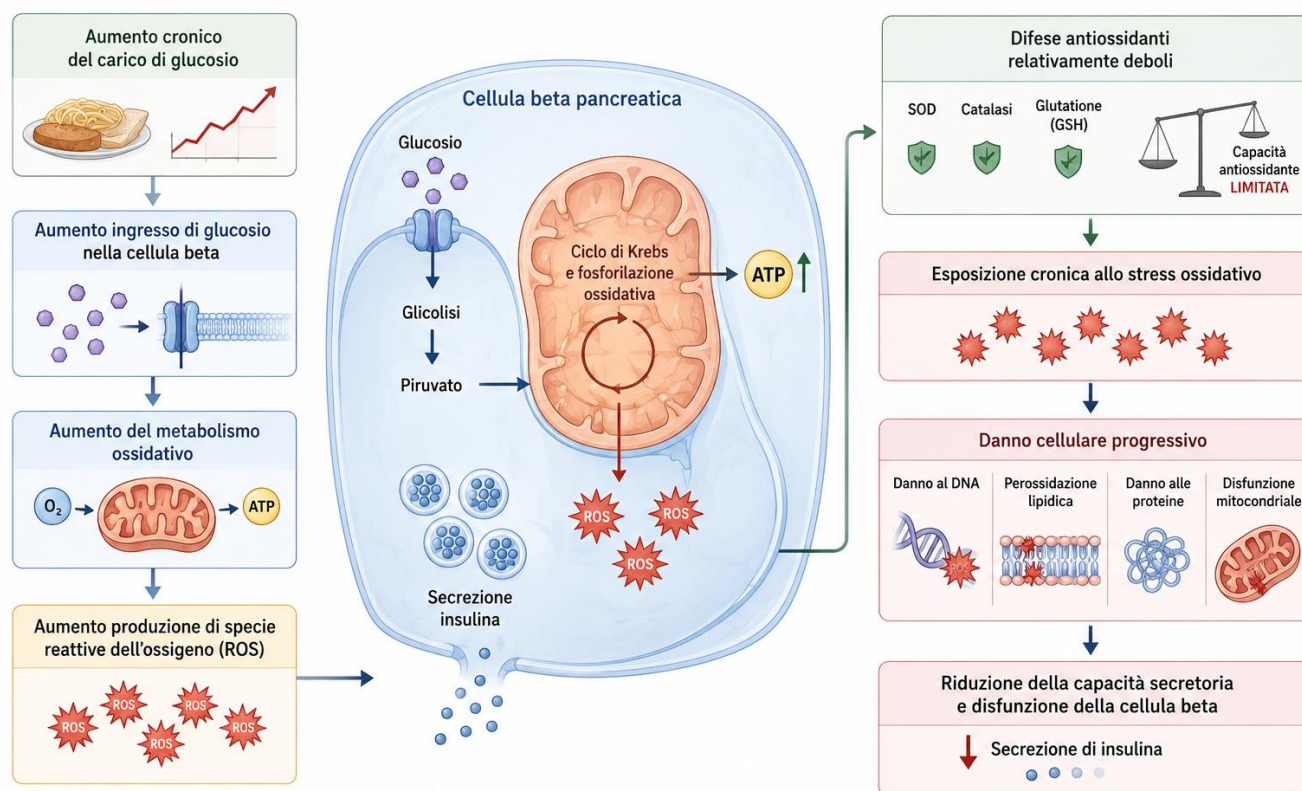
Quando il carico di glucosio aumenta cronicamente, anche il flusso metabolico aumenta.

La produzione di specie reattive dell'ossigeno può crescere.

Le cellule beta possiedono sistemi antiossidanti relativamente meno sviluppati rispetto ad alcuni altri tessuti.

L'esposizione cronica allo stress ossidativo può danneggiare strutture cellulari e ridurre la capacità secretoria.

Le cellule beta sono particolarmente esposte allo stress ossidativo



Glucotossicità

L'iperglicemia cronica altera progressivamente la funzione beta-cellulare.

Il glucosio elevato aumenta il carico metabolico e può modificare l'espressione di geni coinvolti nella secrezione insulinica.

Lo stress ossidativo aumenta e la funzione mitocondriale può deteriorarsi.

La capacità di percepire correttamente il glucosio e di rispondere con una secrezione adeguata può diminuire.

L'iperglicemia diventa così contemporaneamente conseguenza e causa della disfunzione pancreatica.

Lipotossicità

Anche gli acidi grassi possono influenzare la funzione delle cellule beta.

Gli acidi grassi rappresentano normali substrati energetici e partecipano anche alla regolazione della secrezione insulinica.

Il problema nasce quando l'esposizione a quantità elevate diventa persistente soprattutto in presenza di iperglicemia.

Alcuni intermedi lipidici possono accumularsi e possono alterare membrane, mitocondri e segnali intracellulari.

La lipotossicità dipende quindi dal contesto metabolico e non dalla semplice presenza dei grassi.

Glucolipotossicità

L'esposizione simultanea a glucosio elevato e acidi grassi elevati produce un ambiente particolarmente sfavorevole per la cellula beta.

Il pancreas deve aumentare la secrezione insulinica mentre viene esposto a un sovraccarico energetico crescente.

Stress ossidativo, stress del reticolo endoplasmatico e alterazioni mitocondriali possono aumentare contemporaneamente.

Questa interazione viene definita glucolipotossicità.

Il termine descrive bene il fatto che il metabolismo glucidico e quello lipidico non possono essere separati.

IAPP e amiloide

Le cellule beta producono anche il polipeptide amiloide delle isole, o IAPP, noto anche come amylin.

L'IAPP viene secreto insieme all'insulina.

In condizioni fisiologiche esso partecipa alla regolazione dello svuotamento gastrico, della sazietà e della risposta post-prandiale.

Nel diabete di tipo 2 l'IAPP può aggregarsi e formare depositi amiloidi nelle isole pancreatiche.

Questi aggregati possono contribuire allo stress e alla perdita di funzione delle cellule beta.

L'amiloide non rappresenta l'unica causa

I depositi amiloidi vengono frequentemente osservati nel pancreas di soggetti con diabete di tipo 2.

Essi non devono però essere interpretati come l'unica causa della malattia.

L'amiloide è una componente di un quadro più ampio che comprende insulino-resistenza, glucotossicità, lipotossicità, infiammazione e predisposizione genetica.

La progressione deriva quindi dalla convergenza di più meccanismi.

Il grasso pancreatico

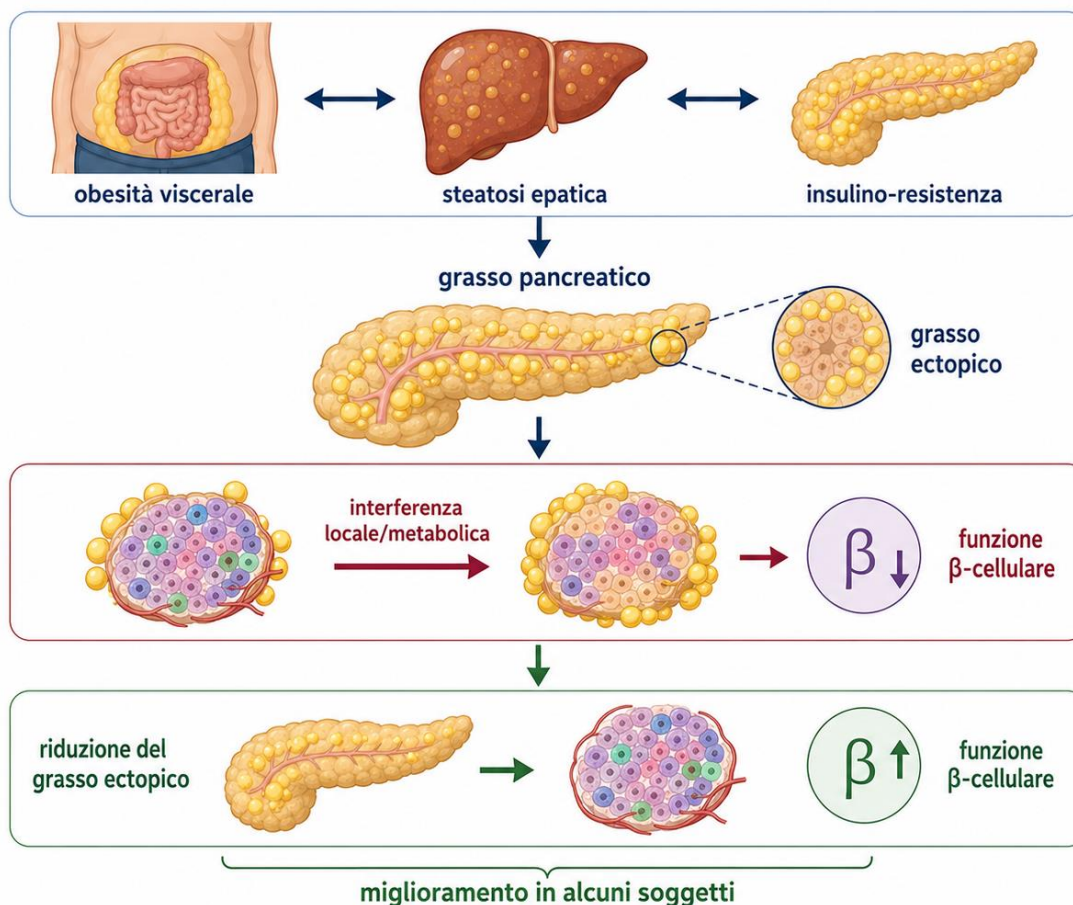
Anche il pancreas può accumulare grasso.

La presenza di grasso pancreatico si associa frequentemente a obesità viscerale, steatosi epatica e insulino-resistenza.

Una quota di questo deposito può interferire con la funzione delle isole pancreatiche attraverso effetti locali e metabolici. La riduzione del grasso ectopico può accompagnarsi in alcuni soggetti a un miglioramento della funzione beta-cellulare.

Il pancreas deve essere considerato anche all'interno della distribuzione sistemica del grasso.

GRASSO PANCREATICO



Infiammazione locale

Le isole pancreatiche possono sviluppare una risposta infiammatoria.

Stress metabolico, depositi di IAPP e altri segnali possono attivare cellule immunitarie locali.

La produzione di mediatori infiammatori può contribuire ulteriormente alla disfunzione beta-cellulare.

Anche nel pancreas metabolismo e immunità risultano strettamente collegati.

La dedifferenziazione delle cellule beta

La perdita di funzione beta-cellulare non dipende necessariamente soltanto dalla morte delle cellule.

In condizioni di stress cronico alcune cellule beta possono perdere parte delle caratteristiche molecolari che definiscono la loro identità funzionale. Questo fenomeno viene definito dedifferenziazione.

La cellula può rimanere presente ma può produrre e secernere insulina in modo meno efficiente.

Questa possibilità aiuta a spiegare perché una parte della funzione possa migliorare quando il sovraccarico metabolico viene ridotto.

Una cellula disfunzionale non è necessariamente una cellula perduta

Questo concetto possiede una grande importanza.

Se una parte delle cellule beta è ancora presente ma funziona male a causa del sovraccarico, la riduzione dello stress metabolico può permettere un recupero almeno parziale.

Il controllo della glicemia riduce la glucotossicità.

La diminuzione del grasso epatico e pancreatico riduce il sovraccarico lipidico.

La riduzione dell'insulino-resistenza diminuisce la quantità di insulina richiesta.

Il pancreas può lavorare in condizioni meno sfavorevoli.

Il concetto di riposo beta-cellulare

Quando la richiesta insulinica diminuisce, il lavoro delle cellule beta si riduce.

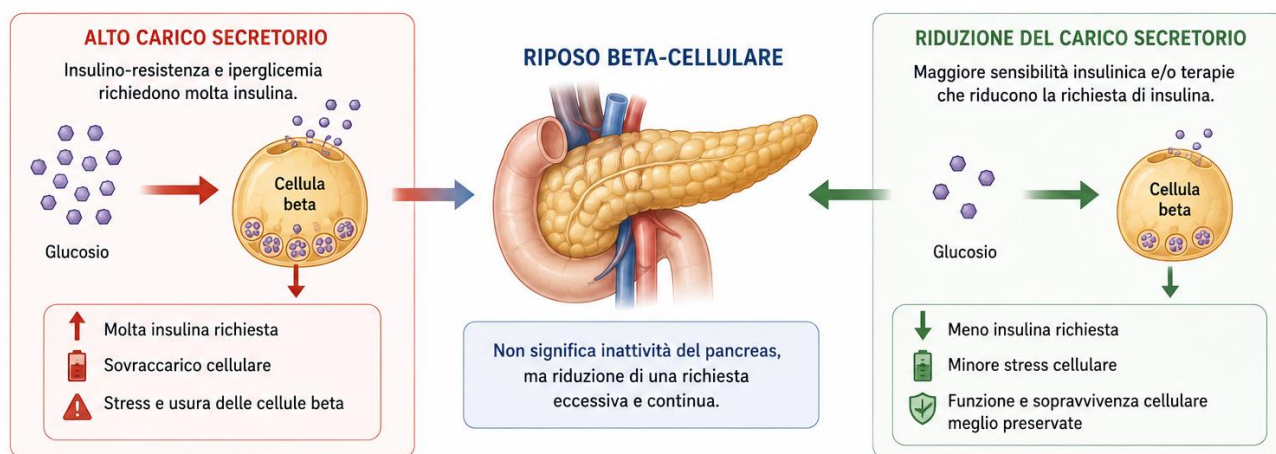
Una maggiore sensibilità insulinica permette di ottenere lo stesso controllo glicemico con una quantità inferiore di insulina.

Anche alcune terapie farmacologiche possono ridurre indirettamente il carico secretorio attraverso differenti meccanismi.

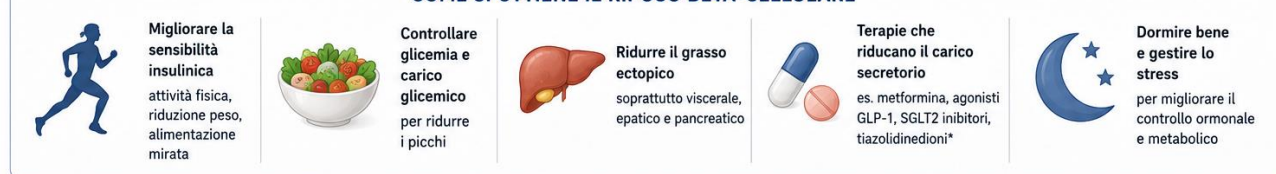
Il cosiddetto riposo beta-cellulare non significa inattività del pancreas; significa riduzione di una richiesta eccessiva e continua.

IL CONCETTO DI RIPOSO BETA-CELLULARE

Ridurre il carico secretorio → proteggere le cellule beta → migliorare la funzione pancreatica nel tempo.



COME SI OTTIENE IL RIPOSO BETA-CELLULARE



Meno richiesta di insulina = minor usura delle cellule beta = funzione migliore nel tempo

*quando indicate e monitorate dal medico.

L'insulina esogena può talvolta ridurre il carico pancreatico

In alcune condizioni di grave iperglicemia l'utilizzo temporaneo oppure continuativo di insulina può ridurre rapidamente la glucotossicità.

La glicemia diminuisce e le cellule beta devono sostenere una richiesta inferiore.

L'insulina non deve essere interpretata automaticamente come il segno di un fallimento definitivo del pancreas.

In alcuni contesti essa è uno strumento per proteggere l'organismo e ridurre il sovraccarico metabolico.

Le incretine e le cellule beta

Le incretine GLP-1 e GIP contribuiscono fisiologicamente alla secrezione insulinica dopo il pasto.

Il GLP-1 stimola la secrezione di insulina in modo dipendente dalla glicemia.

Nel diabete di tipo 2 l'effetto incretinico risulta ridotto ma il sistema conserva una parte importante della propria funzionalità.

Le terapie basate sul sistema incretinico possono migliorare il controllo glicemico e ridurre il carico metabolico attraverso più meccanismi.

Il ruolo del glucagone

La funzione pancreatica dipende anche dalle cellule alfa.

Nel diabete di tipo 2 il glucagone può rimanere eccessivamente elevato dopo il pasto.

Il fegato continua quindi a ricevere un segnale favorevole alla produzione di glucosio.

La cellula beta deve compensare non soltanto la resistenza insulinica periferica ma anche una regolazione meno efficace delle cellule alfa.

Il problema pancreatico riguarda quindi l'intera isola endocrina.

La perdita di funzione non è lineare

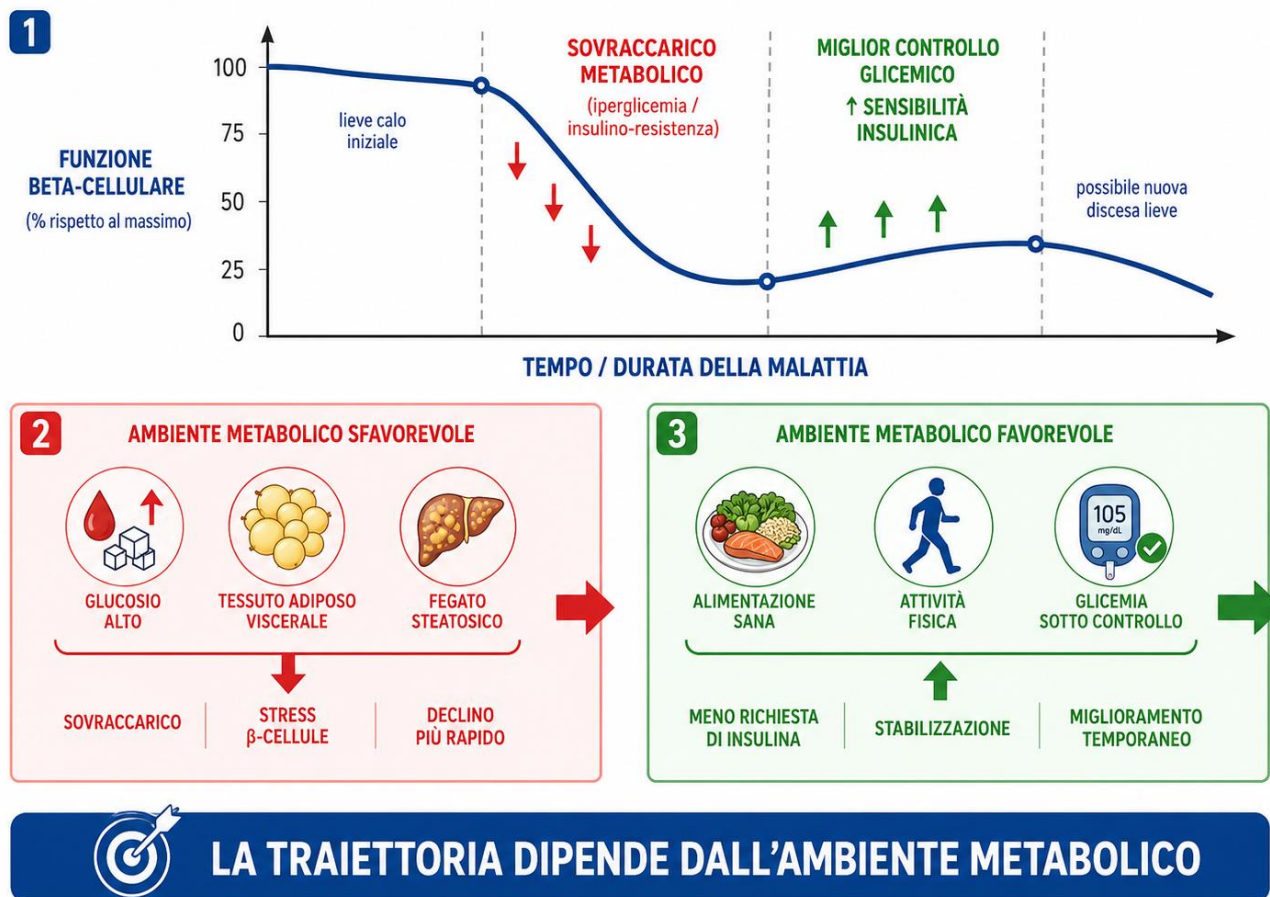
Il deterioramento beta-cellulare non procede necessariamente con la stessa velocità per tutta la durata della malattia.

Periodi di forte sovraccarico metabolico possono accelerare la perdita di funzione.

Un miglioramento significativo della glicemia e della sensibilità insulinica può invece stabilizzare o migliorare temporaneamente la capacità secretoria.

La traiettoria dipende quindi anche dall'ambiente metabolico nel quale le cellule beta devono lavorare.

TRAIETTORIA DEL DETERIORAMENTO BETA-CELLULARE



Il ruolo della genetica

Molte varianti genetiche associate al diabete di tipo 2 influenzano la funzione delle cellule beta.

Questa osservazione suggerisce che la capacità pancreatica di compensare rappresenti una componente fondamentale della suscettibilità individuale.

Una persona può sviluppare diabete con una resistenza insulinica relativamente moderata se possiede una capacità beta-cellulare limitata.

Un'altra può tollerare per anni un'insulino-resistenza molto elevata grazie a una capacità secretoria maggiore.

La malattia nasce quindi dal rapporto tra domanda e capacità di risposta.

Età e riserva beta-cellulare

Con l'avanzare dell'età la capacità di adattamento delle cellule beta può diminuire.

Lo stress ossidativo cumulativo, la ridotta capacità di riparazione e altri cambiamenti cellulari possono contribuire.

L'età si associa inoltre frequentemente a una maggiore insulino-resistenza dovuta a perdita muscolare e aumento del grasso viscerale.

La cellula beta deve affrontare una richiesta crescente con una capacità di adattamento progressivamente inferiore.

Perché la diagnosi precoce conta

Quando il diabete viene riconosciuto precocemente, una quota maggiore della funzione beta-cellulare può essere ancora recuperabile oppure preservabile.

La riduzione dell'iperglicemia limita la glucotossicità.

Il miglioramento della sensibilità insulinica riduce la domanda.

La diminuzione del grasso epatico e pancreatico può migliorare ulteriormente l'ambiente metabolico.

Intervenire precocemente significa quindi ridurre il carico prima che una parte maggiore della disfunzione diventi strutturale.

Remissione e funzione beta-cellulare

La remissione del diabete di tipo 2 richiede una funzione beta-cellulare residua sufficiente.

La riduzione significativa del grasso epatico migliora la sensibilità insulinica epatica.

La diminuzione del grasso pancreatico può accompagnarsi a un recupero della risposta insulinica in alcuni soggetti.

Quando la malattia dura da molto tempo, la capacità di recupero può risultare inferiore perché una quota maggiore di funzione beta-cellulare è stata persa.

Questo fenomeno spiega perché la durata della malattia rappresenti uno dei fattori che influenzano la probabilità di remissione.

Il pancreas non deve essere considerato isolatamente

La funzione beta-cellulare dipende da ciò che accade nel resto dell'organismo.

Se il muscolo diventa più sensibile all'insulina, il pancreas deve produrne meno.

Se il fegato riduce la produzione eccessiva di glucosio, il carico glicemico diminuisce.

Se il tessuto adiposo libera meno acidi grassi, la lipotossicità si riduce.

Se il sonno migliora e lo stress cronico diminuisce, altri segnali controregolatori possono ridursi.

Proteggere il pancreas significa quindi intervenire sull'intera rete metabolica.

Dal valore alla fisiologia

La glicemia non misura direttamente la quantità di funzione beta-cellulare residua.

L'insulina può fornire informazioni utili ma la sua concentrazione dipende anche dalla sensibilità dei tessuti e dalla clearance epatica.

Il peptide C può essere particolarmente utile perché viene secreto in quantità equimolare con l'insulina endogena e non è presente nell'insulina somministrata dall'esterno.

La risposta del peptide C a un pasto o ad altri stimoli può fornire indicazioni sulla capacità secretoria residua.

La valutazione deve però considerare anche la funzione renale perché il peptide C viene eliminato principalmente dai reni.

Nessun singolo valore descrive completamente la riserva beta-cellulare.

Take-home message

Il pancreas perde efficienza quando la richiesta di insulina rimane elevata per troppo tempo e l'ambiente metabolico diventa gradualmente sfavorevole.

Glucotossicità, lipotossicità, stress ossidativo, stress del reticolo endoplasmatico, alterazioni mitocondriali, amiloide e infiammazione possono contribuire alla disfunzione delle cellule beta.

La perdita funzionale non dipende però soltanto dalla morte cellulare.

Una parte delle cellule può diventare disfunzionale e può recuperare parzialmente quando il sovraccarico metabolico diminuisce.

Proteggere il pancreas significa quindi ridurre la quantità di lavoro che esso deve compiere per mantenere la glicemia.

Box – Fermati un attimo

Quando il pancreas produce sempre più insulina, possiamo davvero considerarlo semplicemente “forte” perché riesce ancora a mantenere normale la glicemia?

Una secrezione elevata può rappresentare invece il segnale che il pancreas sta lavorando sempre più intensamente per compensare tessuti che rispondono meno.

Il problema non sta soltanto in quanta insulina il pancreas riesce a produrre; conta per quanto tempo riesca a sostenere quella richiesta senza perdere precisione e funzione.

Messaggi chiave

- Le cellule beta sono sensori metabolici e non semplici serbatoi di insulina.
- L'aumento del metabolismo del glucosio determina la sequenza che porta alla secrezione insulinica.
- La secrezione insulinica fisiologica presenta una prima fase rapida e una seconda fase più prolungata.
- La perdita della prima fase è una delle alterazioni precoci del diabete di tipo 2.
- La precisione temporale della secrezione conta quanto la quantità di insulina prodotta.
- Le cellule beta possono compensare l'insulino-resistenza aumentando la secrezione insulinica.
- La capacità di compensazione varia notevolmente tra individui.
- Un'elevata produzione cronica di insulina aumenta il lavoro del reticolo endoplasmatico.
- Lo stress del reticolo endoplasmatico può contribuire alla disfunzione beta-cellulare.
- Le cellule beta risultano particolarmente vulnerabili allo stress ossidativo.
- L'iperglicemia cronica può produrre glucotossicità.
- L'eccesso persistente di lipidi può contribuire alla lipotossicità.
- Glucosio e lipidi elevati possono agire insieme attraverso la glucolipotossicità.
- IAPP viene secreto insieme all'insulina e può formare depositi amiloidi nelle isole pancreatiche.
- Il grasso ectopico può accumularsi anche nel pancreas.
- Infiammazione e stress metabolico possono modificare la funzione delle isole pancreatiche.
- Alcune cellule beta possono perdere la propria identità funzionale senza morire.
- Una cellula beta disfunzionale può possedere una capacità di recupero superiore a una cellula perduta.
- Ridurre l'insulino-resistenza permette di diminuire il carico secretorio pancreatico.
- Il peptide C può fornire informazioni sulla secrezione insulinica endogena residua.
- La diagnosi precoce aumenta le possibilità di preservare la funzione beta-cellulare.
- Proteggere il pancreas richiede un intervento sull'intera rete metabolica.

Glicazione, AGE e danno tissutale

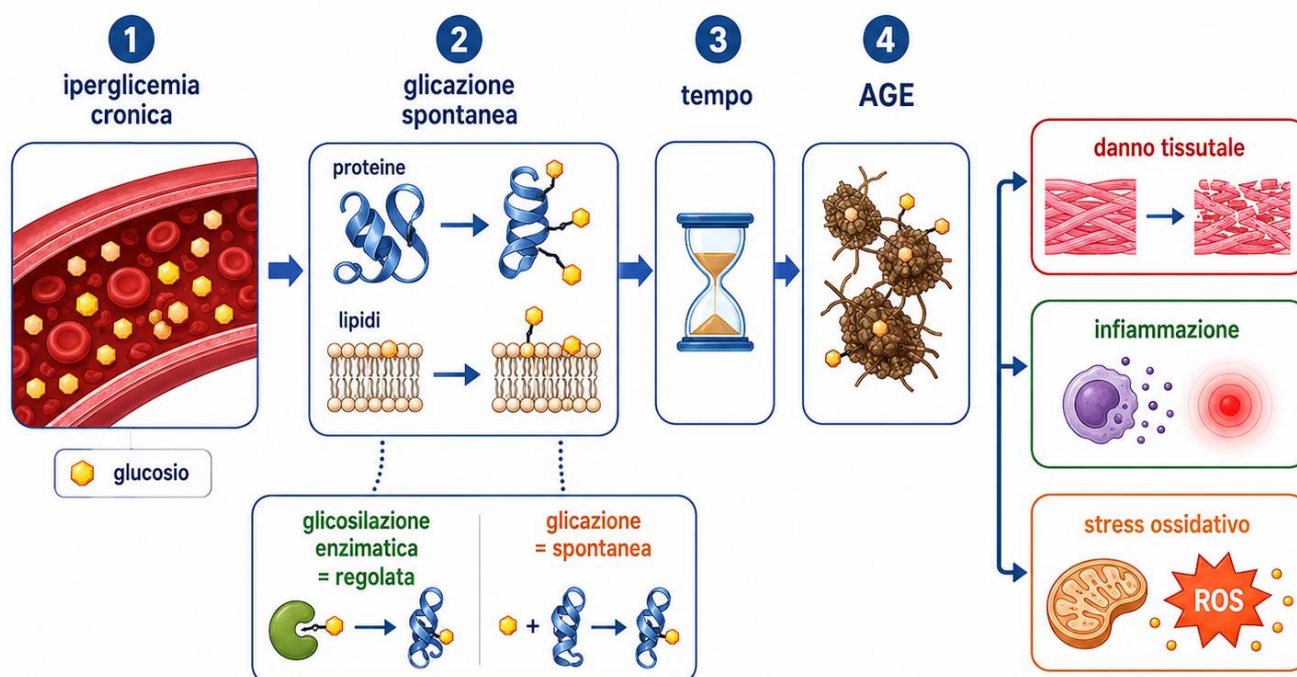
L'iperglicemia cronica non è soltanto un aumento della quantità di glucosio presente nel sangue. Quando il glucosio rimane elevato per periodi prolungati, aumenta la probabilità che esso reagisca spontaneamente con proteine, lipidi e altre strutture biologiche. Questo processo prende il nome di glicazione.

La glicazione differisce dalla glicosilazione enzimatica. La glicosilazione è un processo regolato attraverso il quale le cellule aggiungono zuccheri a proteine e lipidi per svolgere funzioni precise; la glicazione avviene invece spontaneamente e dipende soprattutto dalla concentrazione degli zuccheri e dal tempo di esposizione.

Con il passare del tempo le molecole glicate possono trasformarsi in prodotti finali di glicazione avanzata, chiamati AGE.

Gli AGE possono modificare la struttura e la funzione dei tessuti e possono attivare segnali infiammatori e ossidativi. La glicazione è uno dei principali collegamenti tra iperglicemia cronica e complicanze del diabete.

IPERGLICEMIA, GLICAZIONE E AGE



Glicazione = ponte tra iperglicemia cronica e complicanze

La glicazione inizia spontaneamente

Il glucosio possiede gruppi chimici capaci di reagire con alcuni gruppi presenti nelle proteine.

La reazione iniziale può produrre composti relativamente instabili.

Questi composti possono successivamente trasformarsi in prodotti più stabili attraverso una serie di modificazioni chimiche.

Se l'esposizione al glucosio rimane elevata e prolungata, aumenta la probabilità che si formino strutture sempre più complesse e difficili da rimuovere.

La glicazione è un processo dipendente sia dalla concentrazione del glucosio sia dal tempo.

L'emoglobina glicata (HbA1c) è un esempio di glicazione

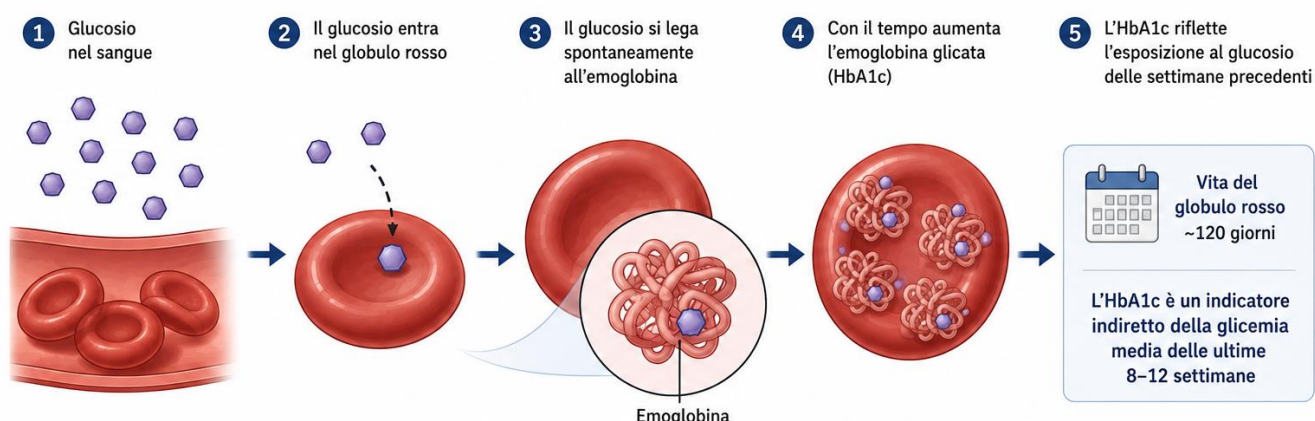
L'HbA1c nasce proprio dalla glicazione dell'emoglobina.

Il glucosio entra nei globuli rossi e può legarsi spontaneamente a una parte dell'emoglobina.

La quantità di emoglobina glicata aumenta in relazione all'esposizione al glucosio durante la vita del globulo rosso. Questo fenomeno permette di utilizzare l'HbA1c come indicatore indiretto dell'esposizione glicemica delle settimane precedenti.

L'HbA1c è un esempio clinicamente utile di un processo che avviene continuamente nell'organismo.

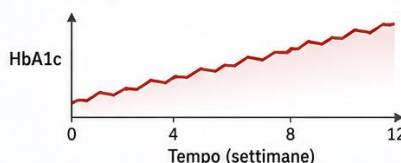
HbA1c: nasce dalla glicazione dell'emoglobina



L'HbA1c è un esempio clinicamente utile di glicazione che avviene continuamente nell'organismo.



Più alta è l'esposizione al glucosio,
↑ HbA1c



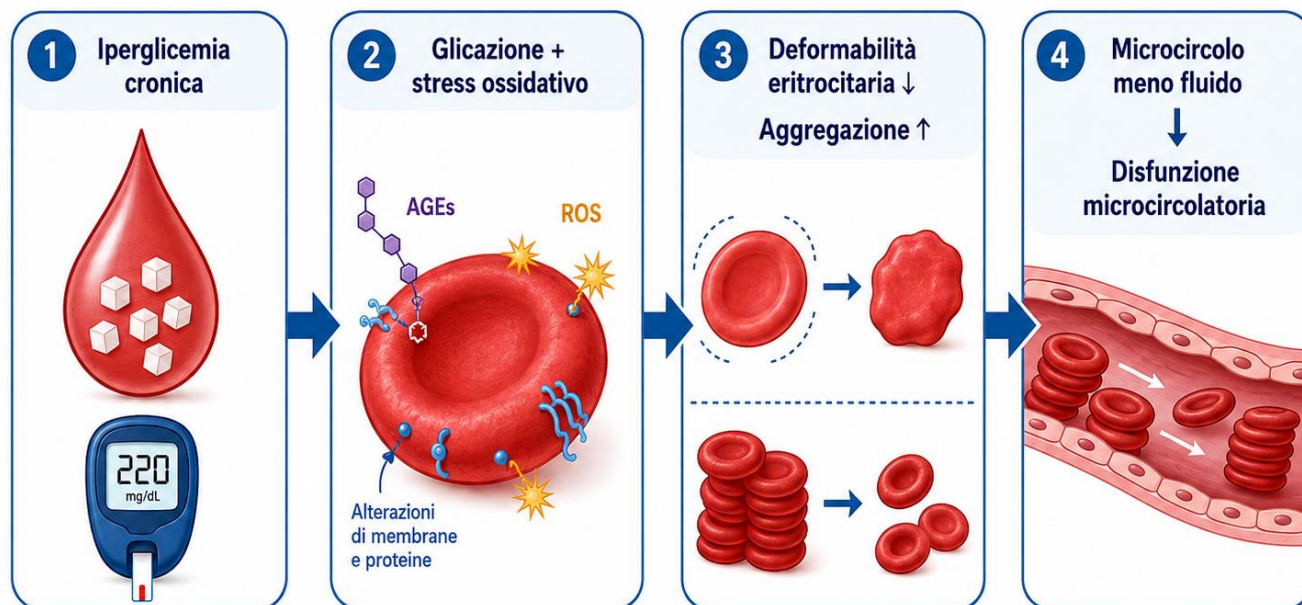
HbA1c aumenta con l'esposizione prolungata al glucosio.

Eritrociti e glicazione

L'iperglicemia cronica può modificare anche altre proprietà dei globuli rossi. La glicazione delle proteine di membrana, insieme allo stress ossidativo, può ridurre la deformabilità eritrocitaria e aumentare la tendenza all'aggregazione.

Queste alterazioni possono anche peggiorare la fluidità del sangue nei piccoli vasi e contribuire alla disfunzione microcircolatoria riducendo apporto e perfusione di ossigeno ai tessuti interessati.

Iperglicemia cronica ed eritrociti



Fluidità ematica ↓ → efficienza microcircolatoria ↓

Perché alcune proteine sono particolarmente vulnerabili

Le proteine che vengono rinnovate rapidamente rimangono esposte alla glicazione per un periodo relativamente breve.

Le proteine con un ricambio molto lento possono invece accumulare modificazioni nel corso degli anni.

Il collagene è un esempio di particolare rilievo.

Il collagene della matrice extracellulare possiede una lunga durata e può accumulare AGE nel tempo.

Questa caratteristica contribuisce agli effetti della glicazione su arterie, pelle, tendini, membrane basali e altri tessuti con elevato contenuto di matrice extracellulare.

AGE: prodotti finali di glicazione avanzata

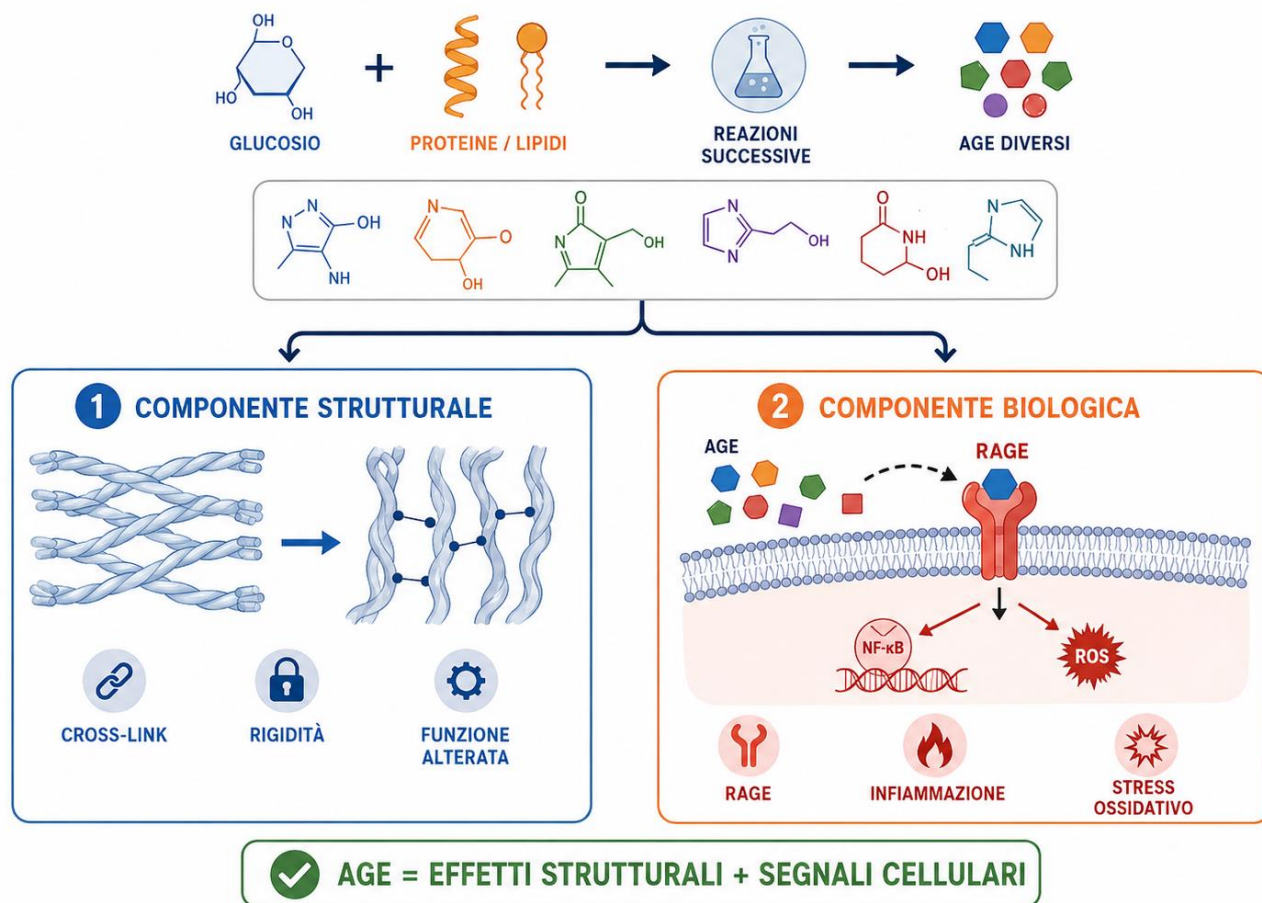
Gli AGE non sono una singola molecola. Il termine comprende numerosi composti differenti che derivano da reazioni successive tra zuccheri, proteine e lipidi.

Alcuni AGE modificano direttamente le proprietà fisiche delle proteine.

Altri possono legarsi a specifici recettori cellulari e attivare vie di segnalazione.

Il danno da glicazione possiede quindi una componente strutturale e una componente biologica.

AGE: NON UNA SINGOLA MOLECOLA



Quando il collagene diventa più rigido

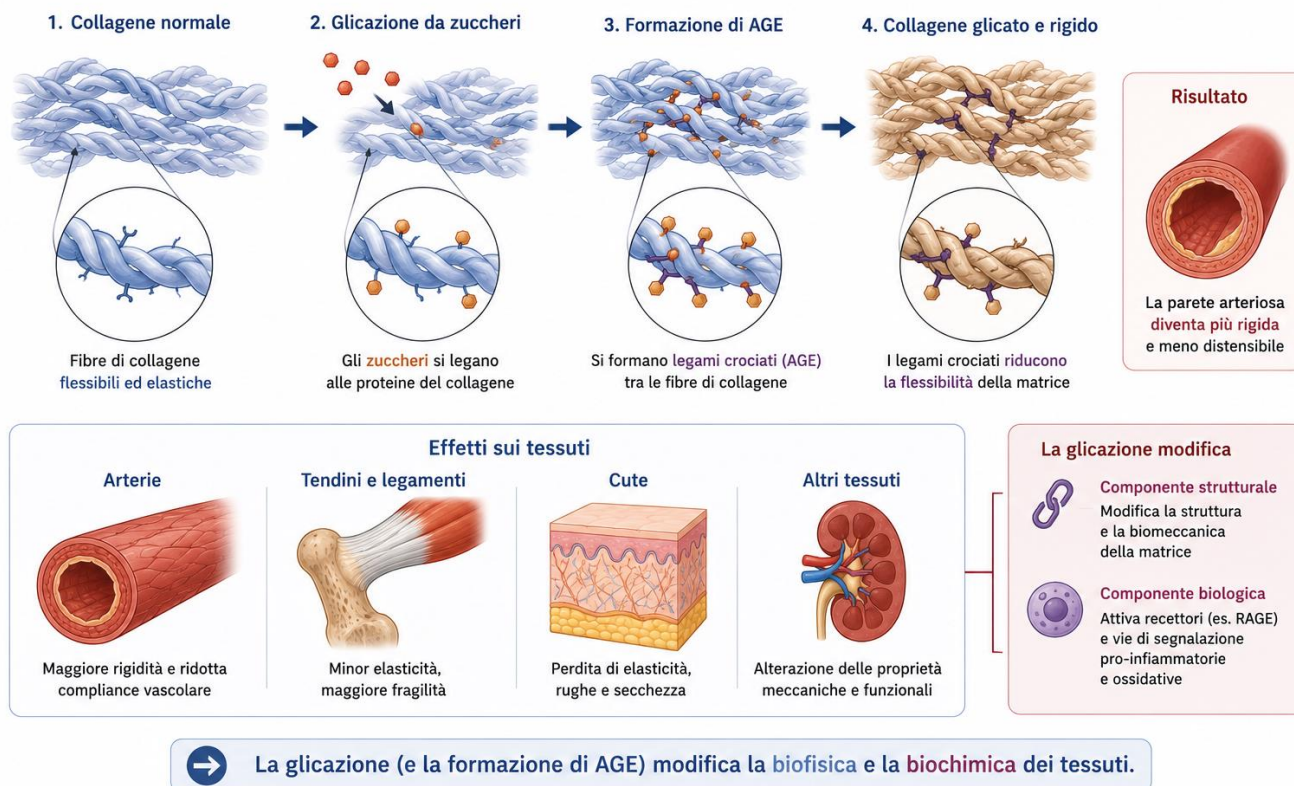
Gli AGE possono creare legami crociati tra fibre di collagene. Questi legami riducono la normale flessibilità della matrice extracellulare.

Una parete arteriosa ricca di collagene glicato può diventare progressivamente più rigida.

Anche tendini, cute e altri tessuti possono perdere parte delle proprie caratteristiche meccaniche.

La glicazione può modificare la biofisica di matrice extra-cellulare tessuti oltre alla loro biochimica.

Quando il collagene diventa più rigido



Glicazione e rigidità arteriosa

Le grandi arterie devono espandersi durante la sistole e restituire parte dell'energia elastica durante la diastole.

Quando collagene ed elastina subiscono modificazioni strutturali, la capacità della parete di deformarsi può diminuire.

La rigidità arteriosa aumenta. Questo cambiamento può contribuire all'aumento della pressione sistolica e della pressione pulsatoria e può aumentare il carico imposto al cuore.

Il metabolismo glucidico può modificare gradualmente anche la meccanica del sistema cardiovascolare.

AGE ed elastina

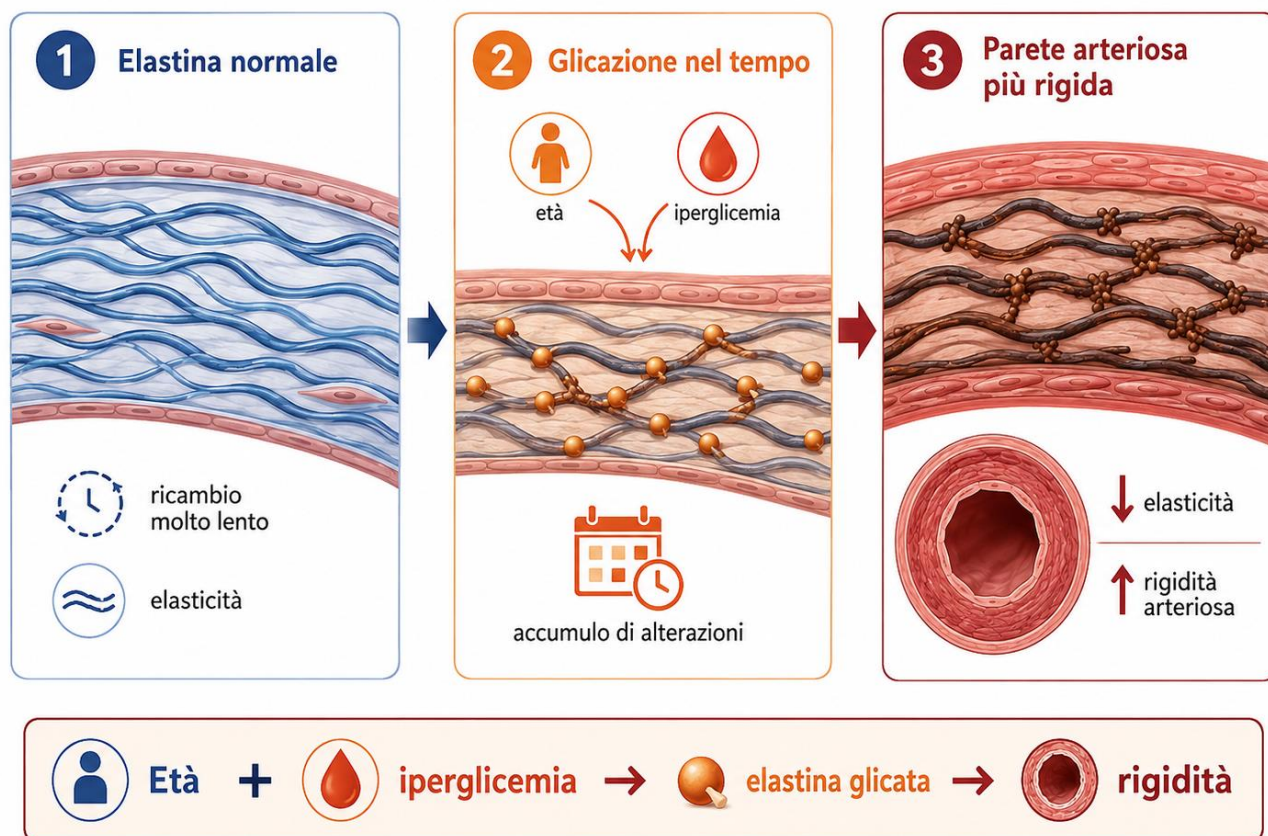
Anche l'elastina può subire modificazioni da glicazione.

L'elastina possiede un ricambio estremamente lento e può accumulare alterazioni nel corso degli anni.

La perdita delle normali proprietà elastiche della parete vascolare contribuisce ulteriormente alla rigidità arteriosa.

L'età e l'iperglicemia possono agire nella stessa direzione attraverso meccanismi almeno in parte sovrapponibili.

AGE ed elastina



Il recettore RAGE

Alcuni AGE possono legarsi a un recettore chiamato RAGE.

RAGE significa receptor for advanced glycation end products.

L'attivazione di questo recettore può stimolare vie intracellulari che aumentano infiammazione e produzione di specie reattive dell'ossigeno.

NF-κB è una delle vie coinvolte.

La glicazione può trasformarsi da semplice modificazione chimica a segnale biologico capace di amplificare il danno.

AGE, ROS e infiammazione possono alimentarsi reciprocamente

L'attivazione di RAGE aumenta lo stress ossidativo.

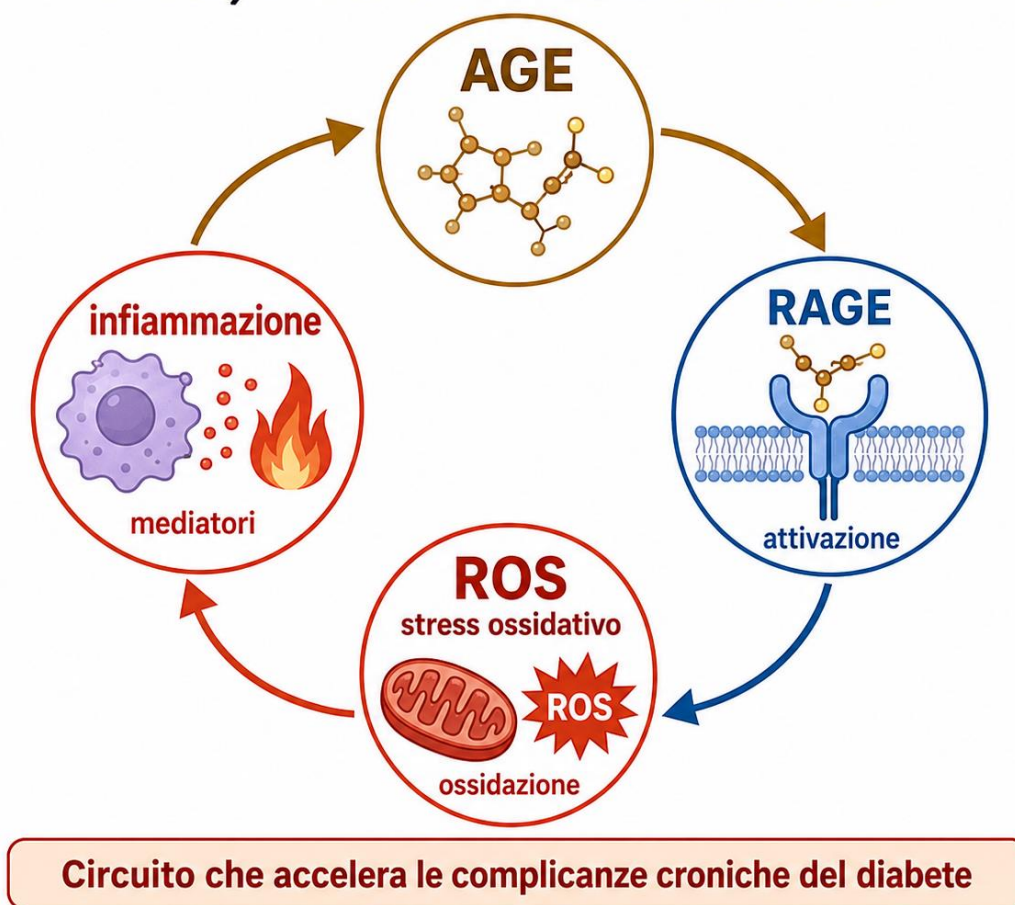
Lo stress ossidativo può favorire ulteriori reazioni che accelerano la formazione di prodotti glicati e ossidati.

L'infiammazione può aumentare ulteriormente.

Si può creare un circuito nel quale glicazione, ossidazione e infiammazione si rafforzano reciprocamente.

Questo circuito contribuisce alla progressione delle complicanze croniche del diabete.

AGE, ROS e infiammazione



L'endotelio è particolarmente esposto

Le cellule endoteliali si trovano direttamente a contatto con il sangue.

L'iperglicemia, gli AGE e lo stress ossidativo possono influenzarle direttamente.

La disponibilità di ossido nitrico può diminuire e la capacità vasodilatatrice può ridursi.

L'endotelio può inoltre assumere un profilo maggiormente pro-infiammatorio e pro-adensivo.

Queste modificazioni contribuiscono alla disfunzione endoteliale.

Ossido nitrico e stress ossidativo

L'ossido nitrico è uno dei principali mediatori della vasodilatazione endoteliale.

Quando aumenta la produzione di specie reattive dell'ossigeno, una parte dell'ossido nitrico può essere inattivata. La sua disponibilità biologica diminuisce.

La parete vascolare perde quindi parte della capacità di regolare il tono e il flusso.

L'iperglicemia può contribuire in questo modo alla compromissione della funzione vascolare.

Membrana basale e microcircolo

I piccoli vasi possiedono membrane basali che contribuiscono alla struttura e alla funzione della parete capillare.

L'iperglicemia cronica può modificare proteine della matrice e può favorire ispessimento e alterazione della membrana basale. Questi cambiamenti possono compromettere gli scambi tra sangue e tessuti.

Retina, glomeruli renali e nervi periferici risultano particolarmente vulnerabili a queste alterazioni.

Retina

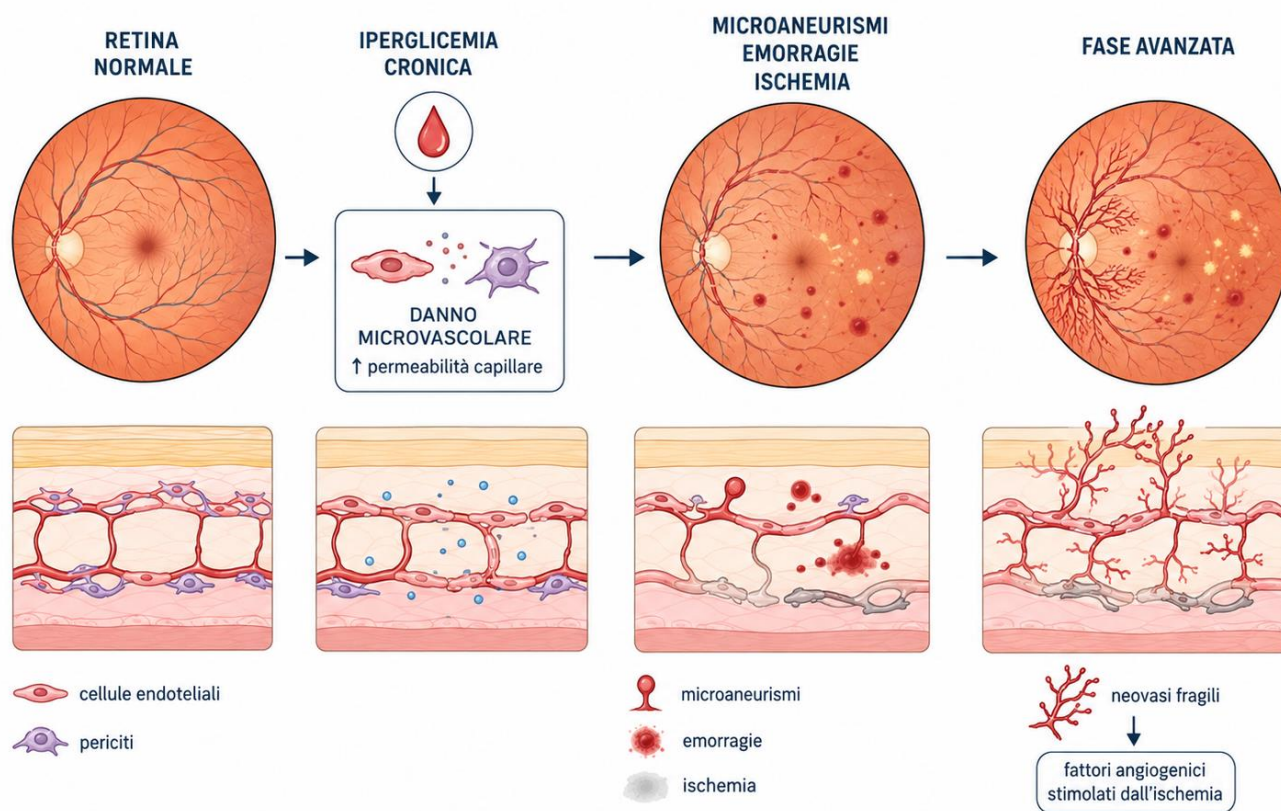
La retina possiede una rete microvascolare estremamente delicata.

L'iperglicemia cronica può danneggiare cellule endoteliali e periciti e può alterare la permeabilità dei capillari.

La retinopatia può manifestarsi con microaneurismi, emorragie e alterazioni della perfusione.

Nelle fasi più avanzate l'ischemia può stimolare la produzione di fattori angiogenici e può favorire la formazione di nuovi vasi fragili.

La retinopatia diabetica è una conseguenza della progressiva alterazione microvascolare.



RETINOPATIA DIABETICA = PROGRESSIVA ALTERAZIONE MICROVASCOLARE

Rene

Il glomerulo renale filtra grandi quantità di plasma e possiede una struttura microvascolare altamente specializzata.

L'iperglicemia cronica modifica la pressione intraglomerulare, la membrana basale e le cellule che partecipano alla filtrazione.

AGE, stress ossidativo e infiammazione possono contribuire alla progressione del danno.

La comparsa di albumina nelle urine può rappresentare uno dei primi segnali di alterazione della barriera glomerulare.

Nervi periferici

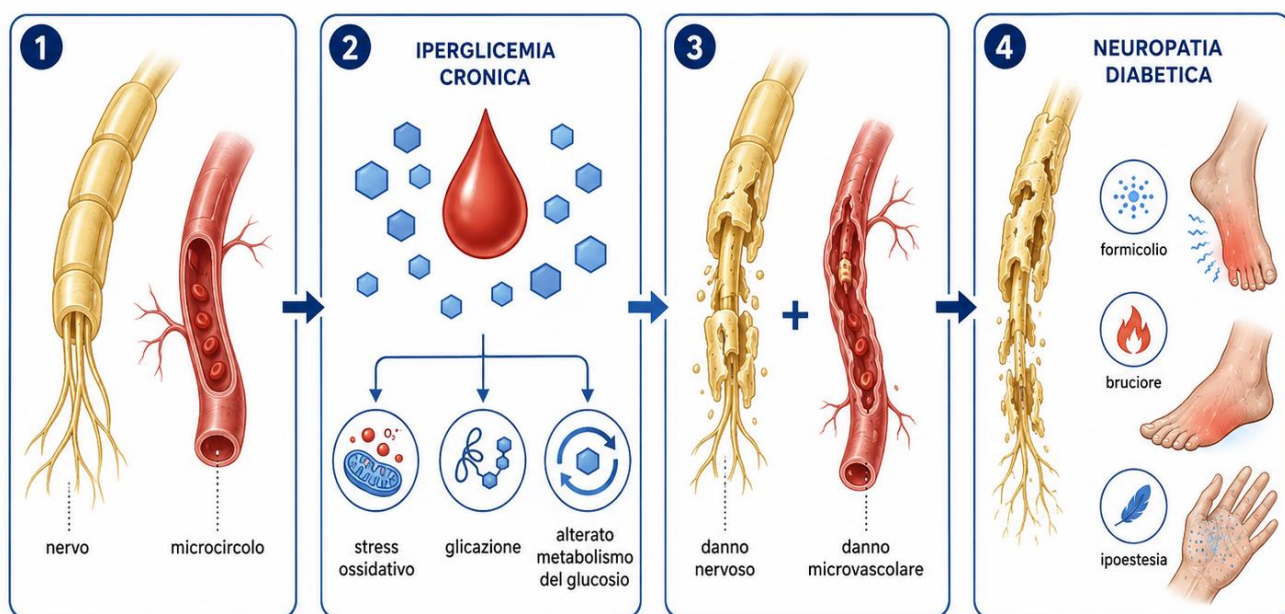
I nervi dipendono da un adeguato apporto di sangue e da un metabolismo cellulare efficiente.

L'iperglicemia cronica può danneggiare sia direttamente le cellule nervose sia i piccoli vasi che le nutrono.

Stress ossidativo, alterazioni del metabolismo del glucosio e glicazione possono contribuire al danno.

La neuropatia diabetica nasce quindi dall'interazione tra alterazioni metaboliche e microvascolari.

NEUROPATIA DIABETICA



Neuropatia diabetica = danno metabolico + microvascolare

La via dei polioli

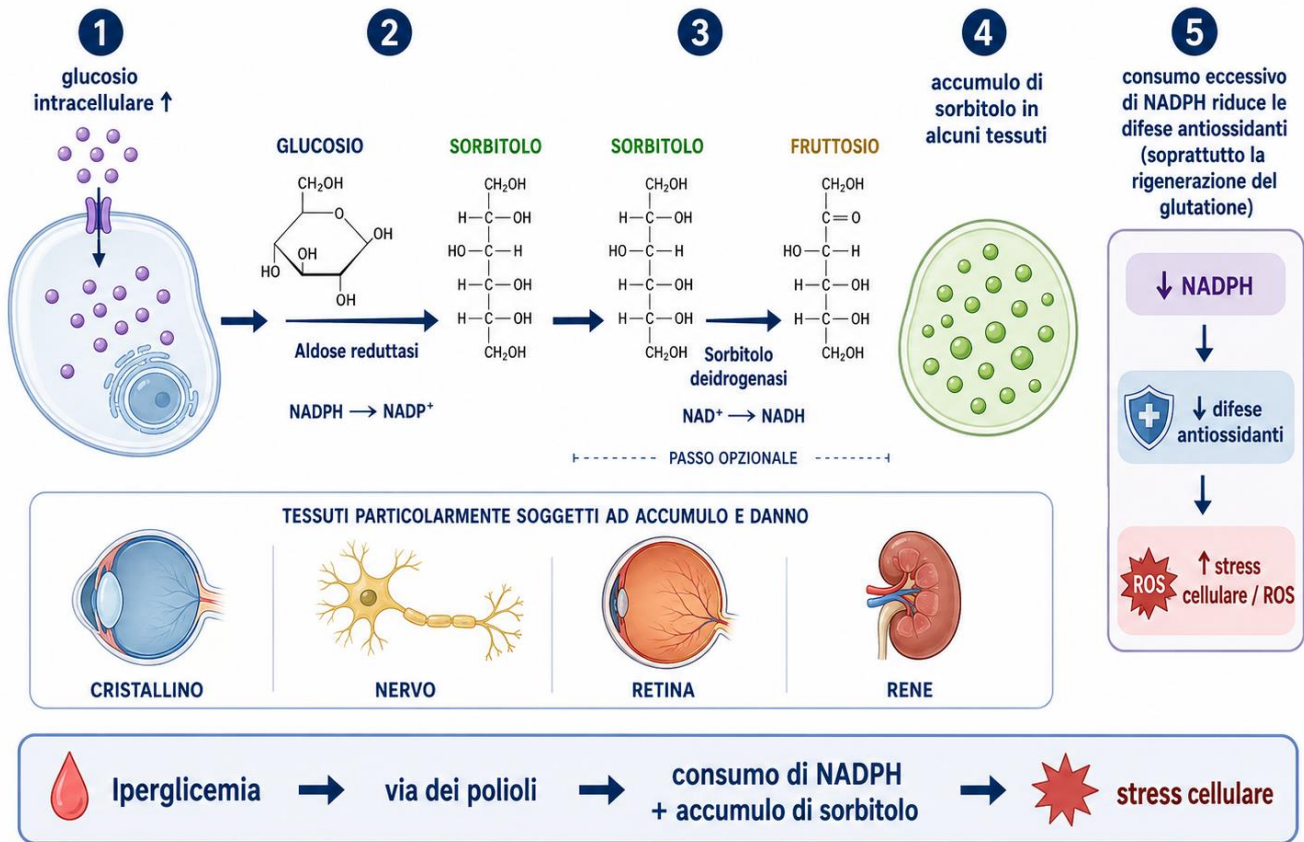
Quando il glucosio intracellulare aumenta, una parte può essere convertita in sorbitolo attraverso la via dei polioli. Questa reazione utilizza NADPH.

Un eccessivo utilizzo di NADPH può ridurre la disponibilità necessaria per altri sistemi cellulari antiossidanti.

Il sorbitolo può inoltre accumularsi in alcuni tessuti.

La via dei polioli è un altro possibile collegamento tra iperglicemia e stress cellulare.

LA VIA DEI POLIOLI



Diacilglicerolo e protein-chinasi C

L'eccesso di glucosio può aumentare la produzione di diacilglicerolo.

Il diacilglicerolo può attivare alcune isoforme della protein-chinasi C.

Queste vie possono modificare permeabilità vascolare, flusso sanguigno, funzione endoteliale e produzione di matrice extracellulare.

L'iperglicemia attiva quindi numerosi percorsi oltre alla sola glicazione.

Via dell'esosamina (HBP)

La via dell'esosamina, o Hexosamine Biosynthetic Pathway (HBP), è una via laterale del metabolismo del glucosio. Non serve principalmente a produrre ATP: utilizza una piccola quota degli intermedi della glicolisi per produrre molecole necessarie alla regolazione cellulare e alla glicosilazione.

Il punto di partenza principale è il fruttosio-6-fosfato, intermedio della glicolisi:

Glucosio → glucosio-6-P → fruttosio-6-P → glucosamina-6-P → ... → UDP-GlcNAc

Una piccola quota degli intermedi del metabolismo glucidico può entrare nella via dell'esosamina.

Quando il flusso di glucosio aumenta cronicamente, anche questa via può diventare più attiva.

Le modificazioni che ne derivano possono influenzare l'espressione genica e la funzione di numerose proteine. L'iperglicemia può modificare anche la regolazione cellulare attraverso vie di segnalazione metabolica.

Le complicanze condividono più meccanismi

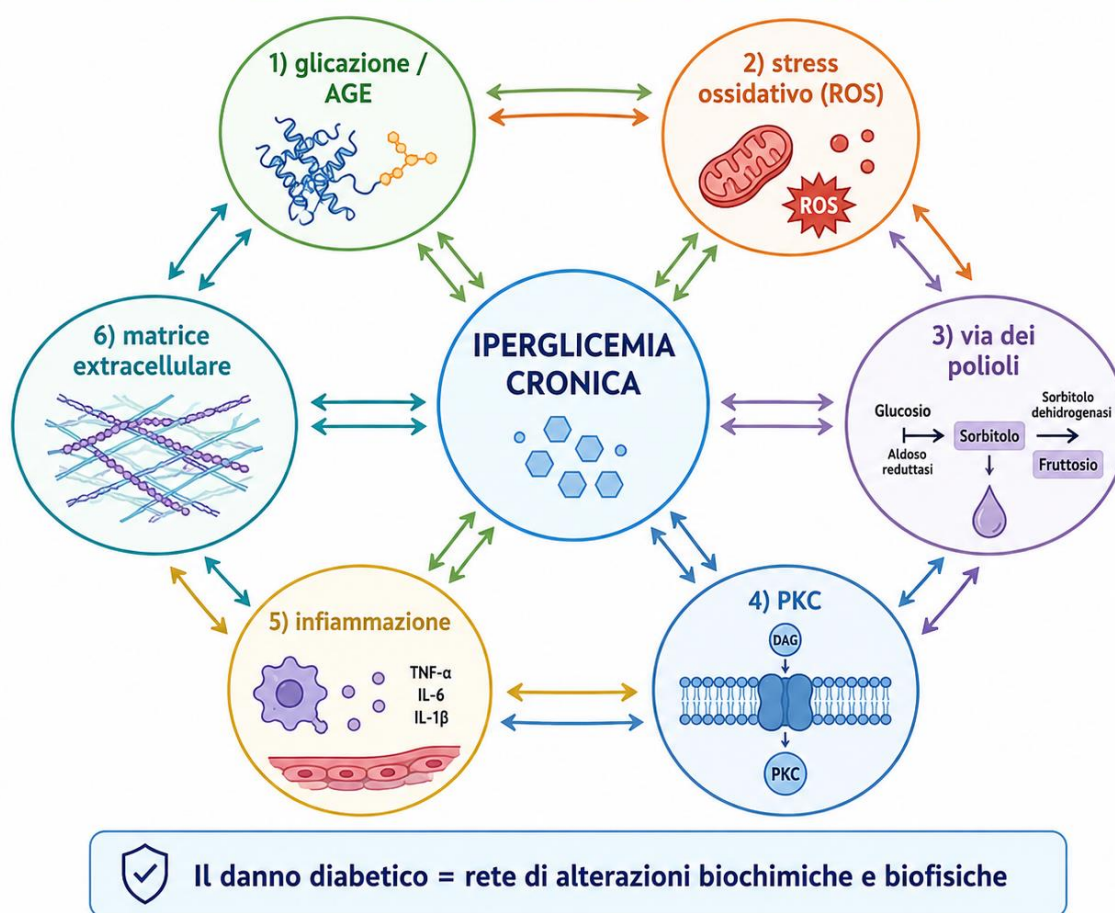
Glicazione, stress ossidativo, via dei polioli, protein-chinasi C, infiammazione e alterazioni della matrice extracellulare non agiscono separatamente.

Questi meccanismi interagiscono.

Una via può aumentare l'attività di un'altra.

Il danno diabetico deve essere interpretato come una rete di alterazioni biochimiche e biofisiche.

RETE DEL DANNO DIABETICO



La glicazione può coinvolgere le LDL

Le lipoproteine possono subire modificazioni da glicazione.

Le LDL glicate possono essere riconosciute e metabolizzate in modo differente rispetto alle LDL non modificate.

La glicazione può inoltre favorire processi ossidativi.

Queste modificazioni possono aumentare il potenziale aterogeno delle particelle.

Il diabete accelera quindi l'aterosclerosi anche attraverso cambiamenti qualitativi delle lipoproteine.

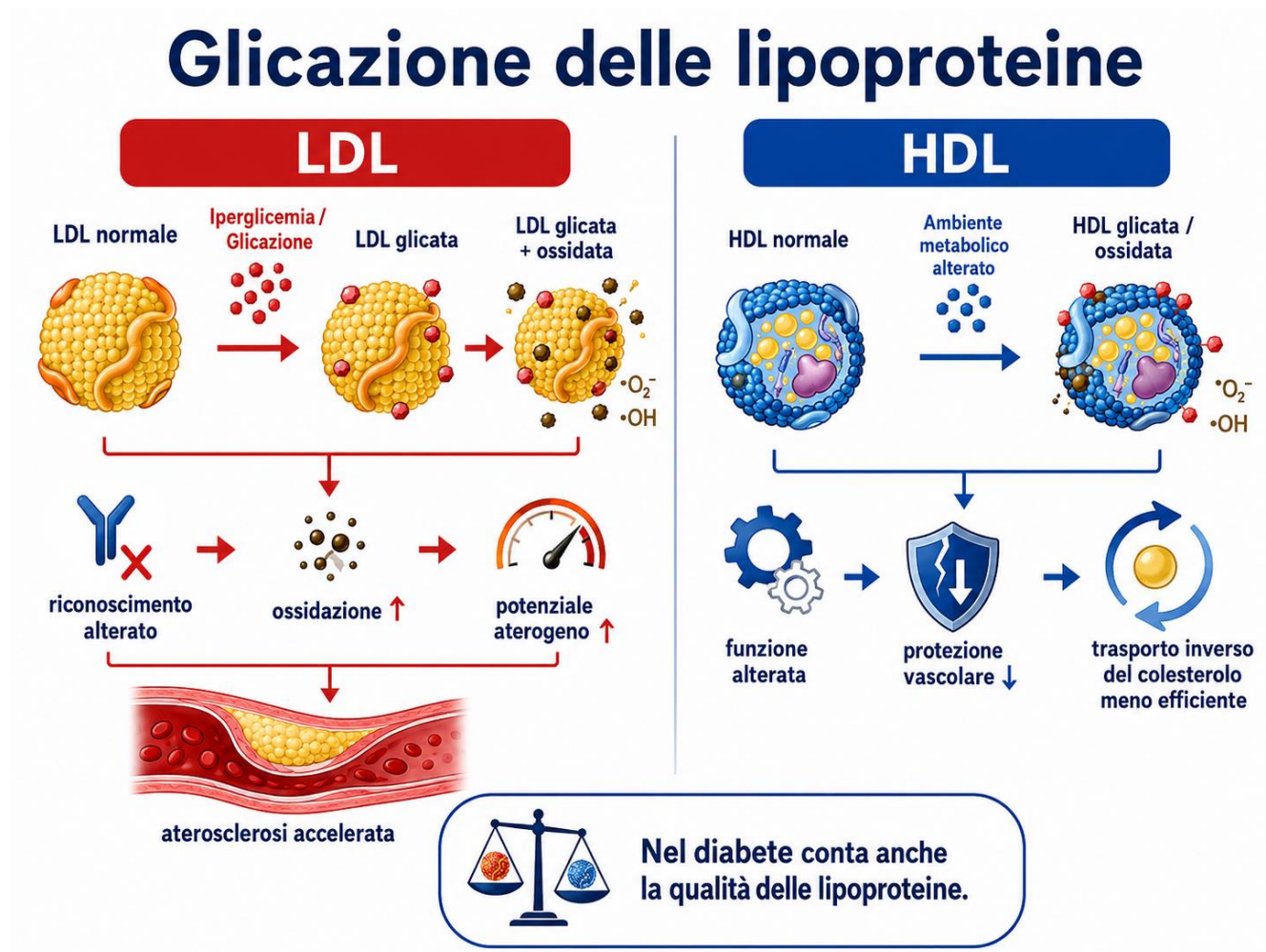
Glicazione e HDL

Anche le HDL possono subire modificazioni.

La glicazione e l'ossidazione possono alterare alcune delle loro funzioni biologiche.

Una concentrazione apparentemente adeguata di HDL non garantisce quindi necessariamente una funzione ottimale in presenza di un ambiente metabolico fortemente alterato.

Il metabolismo delle lipoproteine deve essere interpretato anche in termini qualitativi.



La matrice extracellulare conserva una memoria

Le proteine strutturali a lento ricambio possono conservare a lungo gli effetti dell'esposizione glicemica precedente. Anche quando la glicemia migliora, alcuni legami crociati già formati possono persistere.

La matrice extracellulare può rappresentare una sorta di memoria fisica del passato metabolico.

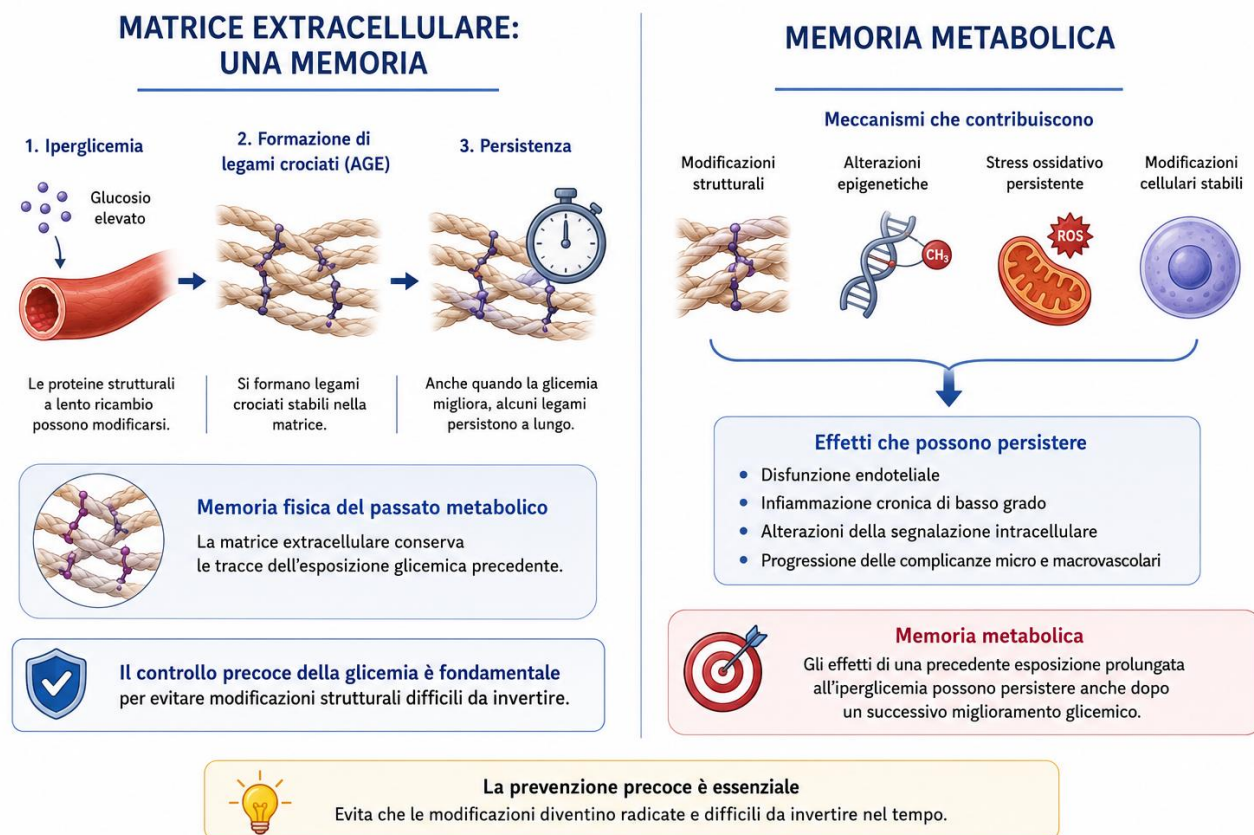
Questo fenomeno aiuta a comprendere perché il controllo precoce della glicemia possieda un valore particolare.

Memoria metabolica

Gli effetti di una precedente esposizione prolungata all'iperglicemia possono persistere anche dopo un successivo miglioramento glicemico.

Oltre alle modificazioni strutturali della matrice, possono contribuire alterazioni epigenetiche, stress ossidativo persistente e modificazioni cellulari relativamente stabili. Questo fenomeno viene spesso definito memoria metabolica.

La prevenzione precoce risulta di particolare rilievo perché evita che alcune modificazioni diventino difficili da invertire.



Picchi glicemici e glicazione

La formazione di prodotti glicati dipende soprattutto dall'esposizione complessiva al glucosio nel tempo.

Anche frequenti escursioni glicemiche elevate possono contribuire all'ambiente ossidativo e metabolico.

Non è però corretto considerare ogni aumento post-prandiale come un evento patologico.

Il problema riguarda soprattutto l'entità, la durata e la frequenza delle esposizioni eccessive.

La fisiologia tollera oscillazioni; il danno nasce dall'eccesso cronico.

Fruttosio e glicazione

Diversi zuccheri possiedono capacità differenti di partecipare alle reazioni di glicazione.

Il fruttosio può risultare chimicamente molto reattivo in alcuni sistemi sperimentali.

Il significato fisiologico dipende però dalle concentrazioni e dal metabolismo reale nell'organismo.

La maggior parte del fruttosio alimentare viene metabolizzata principalmente nell'intestino e nel fegato e le concentrazioni sistemiche rimangono molto inferiori rispetto a quelle del glucosio.

Non è quindi corretto trasferire direttamente la reattività chimica osservata in laboratorio al rischio prodotto da ogni alimento contenente fruttosio.

AGE introdotti con gli alimenti

Alcuni AGE possono essere presenti anche negli alimenti soprattutto quando la cottura avviene ad alte temperature e in condizioni relativamente secche.

Grigliatura, tostatura e frittura possono favorire reazioni di imbrunimento che producono numerosi composti.

Una quota degli AGE alimentari può essere assorbita.

Il contributo dietetico al carico sistemico rimane però differente rispetto alla produzione endogena favorita da iperglicemia e stress ossidativo. Nell'iperglicemia cronica il danno più importante deriva soprattutto dalla glicazione endogena, cioè da quella che avviene continuamente nei tessuti per effetto dell'eccessiva esposizione al glucosio e dello stress ossidativo. Gli AGE alimentari contribuiscono al carico complessivo ma rappresentano, in genere, un fattore secondario rispetto al controllo metabolico sistemico.

Gli AGE introdotti con gli alimenti non vengono assorbiti completamente: le stime disponibili indicano una quota assorbita nell'ordine di circa 10–30%, con forte variabilità a seconda del composto. Ridurre gli AGE alimentari può diminuire AGE circolanti, stress ossidativo e alcuni marker infiammatori ma negli studi clinici gli effetti su glicemia e HbA1c risultano molto più modesti e inconsistenti rispetto all'importanza del controllo dell'iperglicemia.

Il controllo metabolico complessivo rimane quindi prioritario.

La reazione di Maillard

La glicazione appartiene alla stessa grande famiglia chimica delle reazioni di Maillard osservate negli alimenti.

Durante la cottura zuccheri e aminoacidi possono reagire e produrre composti responsabili di colore, aroma e sapore.

Nell'organismo processi chimici simili avvengono molto più lentamente e in condizioni differenti.

Questa analogia permette di comprendere il principio ma non deve portare a considerare il corpo come un alimento che "caramellizza".

La fisiologia utilizza sistemi di riparazione, degradazione e rinnovo che rendono il processo molto più complesso.

I sistemi di difesa

L'organismo possiede sistemi che limitano il danno da glicazione e ossidazione.

Le proteine danneggiate possono essere degradate e sostituite.

I sistemi antiossidanti limitano la propagazione delle reazioni ossidative.

I reni contribuiscono all'eliminazione di diversi prodotti metabolici.

La capacità di difesa dipende però dal rapporto tra velocità di formazione e capacità di rimozione.

Quando l'iperglicemia persiste per anni, il carico può superare gradualmente le capacità di compensazione.

Funzione renale e AGE

Il rene partecipa alla rimozione di diversi prodotti della glicazione.

Quando la funzione renale diminuisce, alcuni AGE possono accumularsi più facilmente.

A loro volta AGE e stress ossidativo possono contribuire al danno renale.

Si può creare un ulteriore circuito di retroazione.

La protezione renale possiede quindi anche un significato nel controllo del carico glicativo complessivo.

Glicazione e invecchiamento

La formazione di AGE aumenta anche durante il normale invecchiamento.

La lunga esposizione delle proteine strutturali agli zuccheri favorisce progressivamente l'accumulo di modificazioni.

Il diabete accelera questo processo.

Alcuni aspetti delle complicanze diabetiche possono essere interpretati come un'accelerazione di fenomeni che avvengono più lentamente anche nell'invecchiamento fisiologico.

Perché il controllo precoce conta più di quanto sembri

Ridurre la glicemia quando il danno tissutale è ancora limitato significa diminuire la velocità di formazione di nuovi prodotti glicati. Significa inoltre ridurre stress ossidativo e attivazione infiammatoria.

Quando una grande quantità di matrice extracellulare è già stata modificata, il recupero può essere molto più lento perché il ricambio strutturale richiede tempo.

Il momento dell'intervento possiede quindi un'importanza biologica oltre che statistica.

Attività fisica e glicazione

L'attività fisica migliora la captazione muscolare del glucosio e può ridurre l'esposizione glicemica.

L'esercizio migliora inoltre la funzione endoteliale e la sensibilità insulinica.

La riduzione della glicemia media e dei picchi eccessivi diminuisce indirettamente la pressione sui processi di glicazione.

Il beneficio non deriva quindi da una presunta capacità dell'esercizio di "rimuovere gli AGE" in modo diretto; deriva soprattutto dal miglioramento dell'ambiente metabolico.

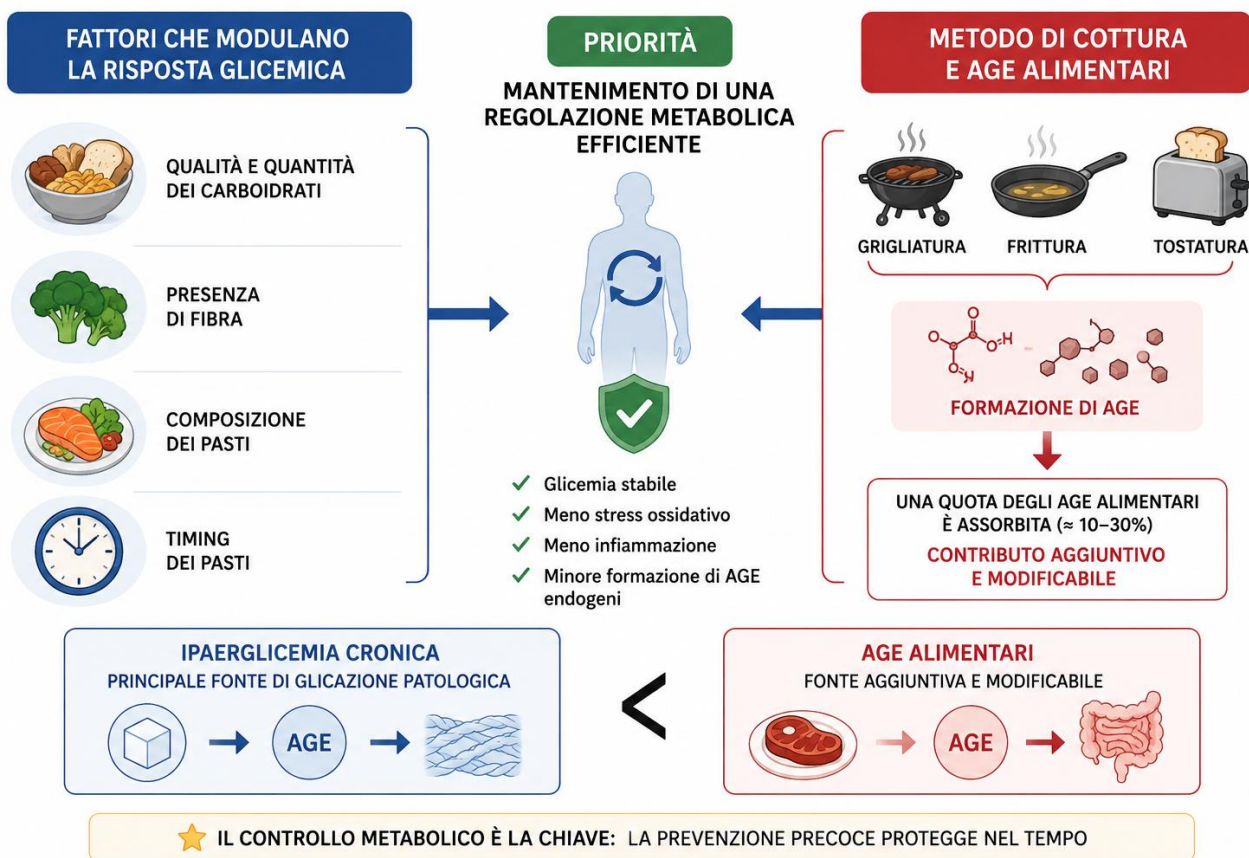
Alimentazione e carico glicativo

L'alimentazione influenza la glicazione principalmente attraverso il controllo della glicemia e del bilancio energetico.

La qualità e la quantità dei carboidrati, la presenza di fibra, la composizione dei pasti e il timing possono modificare la risposta glicemica.

Come abbiamo visto anche il metodo di cottura può influenzare l'esposizione ad AGE alimentari.

La priorità rimane però il mantenimento di una regolazione metabolica efficiente.



Dal valore alla fisiologia

L'HbA1c è uno degli indicatori più utili dell'esposizione cronica al glucosio.

La fruttosamina può offrire informazioni su un periodo temporale più breve perché riflette la glicazione delle proteine plasmatiche.

L'albumina glicata è un altro indicatore utilizzato in alcuni contesti.

Questi parametri non misurano direttamente la quantità totale di AGE accumulati nei tessuti.

La glicazione tissutale dipende infatti da esposizione glicemica, durata delle proteine, stress ossidativo e capacità di ricambio.

La valutazione clinica deve distinguere tra marcatori dell'esposizione al glucosio e danno strutturale già accumulato.

Take-home message

La glicazione è una reazione spontanea tra zuccheri e strutture biologiche.

Quando l'esposizione al glucosio rimane elevata per lungo tempo, aumenta la formazione di AGE.

Gli AGE possono modificare direttamente le proprietà delle proteine e possono attivare recettori come RAGE che favoriscono infiammazione e stress ossidativo.

Collagene, elastina, endotelio, membrane basali e lipoproteine possono essere gradualmente alterati.

L'iperglicemia cronica modifica quindi non soltanto il metabolismo cellulare ma anche la struttura fisica dei tessuti.

Box – Fermati un attimo

Una glicemia elevata oggi può tornare normale domani.

Una proteina strutturale glicata può invece rimanere modificata per mesi oppure per anni.

Questa differenza spiega perché il danno metabolico dipenda non soltanto dal valore presente ma anche dalla storia dell'esposizione.

La glicemia descrive il momento; la matrice extracellulare può conservare la memoria del passato.

Messaggi chiave

- La glicazione è una reazione spontanea e non enzimatica tra zuccheri e molecole biologiche.
- La glicosilazione enzimatica rappresenta invece un processo cellulare regolato.
- L'HbA1c è un esempio clinicamente utile di glicazione.
- La formazione degli AGE aumenta con concentrazione e durata dell'esposizione al glucosio.
- Gli AGE comprendono numerose molecole differenti.
- Le proteine a lento ricambio possono accumulare modificazioni per periodi molto lunghi.
- Il collagene è un importante bersaglio della glicazione.
- I legami crociati tra molecole di collagene possono aumentare la rigidità dei tessuti.
- La glicazione di collagene ed elastina può contribuire alla rigidità arteriosa.
- RAGE è un recettore capace di trasformare la presenza di AGE in segnali infiammatori e ossidativi.
- Glicazione, stress ossidativo e infiammazione possono rafforzarsi reciprocamente.
- L'endotelio è un importante bersaglio dell'iperglicemia cronica.
- Le alterazioni della membrana basale contribuiscono alle complicanze microvascolari.
- Retina, rene e nervi periferici risultano particolarmente vulnerabili.
- La via dei polioli è un ulteriore meccanismo di danno da iperglicemia.
- L'attivazione della protein-chinasi C può contribuire alle alterazioni vascolari.
- La via dell'esosamina può modificare la regolazione cellulare.
- Le lipoproteine possono subire glicazione e alterazioni funzionali.
- Le proteine strutturali possono conservare una vera memoria fisica dell'esposizione glicemica.
- La memoria metabolica può persistere anche dopo il miglioramento del controllo glicemico.
- Le oscillazioni glicemiche fisiologiche non devono essere confuse con un'esposizione cronica eccessiva.
- Il controllo precoce della glicemia limita la formazione di nuove modificazioni strutturali.
- L'attività fisica riduce indirettamente il carico glicativo attraverso il miglioramento della gestione del glucosio.
- HbA1c, fruttosamina e albumina glicata misurano aspetti dell'esposizione glicemica ma non quantificano direttamente tutti gli AGE tissutali.

Endotelio, microcircolo e rischio cardiovascolare

Il diabete di tipo 2 aumenta il rischio cardiovascolare perché modifica contemporaneamente metabolismo glucidico, metabolismo lipidico, funzione endoteliale, infiammazione, coagulazione e struttura della parete vascolare.

L'iperglicemia è soltanto una componente del problema.

L'endotelio occupa una posizione centrale perché riveste internamente tutti i vasi sanguigni e costituisce l'interfaccia tra sangue e tessuti. Esso regola tono vascolare, permeabilità, adesione cellulare, coagulazione e distribuzione del flusso.

Quando l'ambiente metabolico diventa cronicamente sfavorevole, l'endotelio può perdere gradualmente parte della propria funzione protettiva.

L'endotelio non è un semplice rivestimento

L'endotelio viene spesso immaginato come una superficie passiva che ricopre l'interno dei vasi.

In realtà esso è un vero organo diffuso.

Le cellule endoteliali percepiscono pressione, velocità del flusso, composizione del sangue, ormoni, citochine e segnali metabolici.

La risposta endoteliale modifica continuamente il comportamento della parete vascolare.

L'endotelio decide quindi in parte quanto il vaso deve dilatarsi, quanto deve essere permeabile e come deve interagire con piastrine e cellule immunitarie.

Ossido nitrico

L'ossido nitrico è uno dei principali mediatori prodotti dall'endotelio.

La sua produzione favorisce il rilassamento della muscolatura liscia vascolare e quindi la vasodilatazione.

L'ossido nitrico esercita inoltre effetti antiaggreganti, antinfiammatori e antiproliferativi.

Una buona disponibilità di ossido nitrico contribuisce a mantenere il vaso in uno stato funzionalmente protetto.

Insulina ed endotelio

L'insulina possiede anche effetti vascolari.

In condizioni fisiologiche essa può stimolare la produzione endoteliale di ossido nitrico attraverso vie intracellulari che coinvolgono PI3K e Akt.

La vasodilatazione facilita l'arrivo di sangue ai tessuti periferici.

Nel muscolo questo effetto contribuisce alla distribuzione di glucosio e insulina.

La funzione vascolare partecipa quindi direttamente al metabolismo.

Insulino-resistenza endoteliale

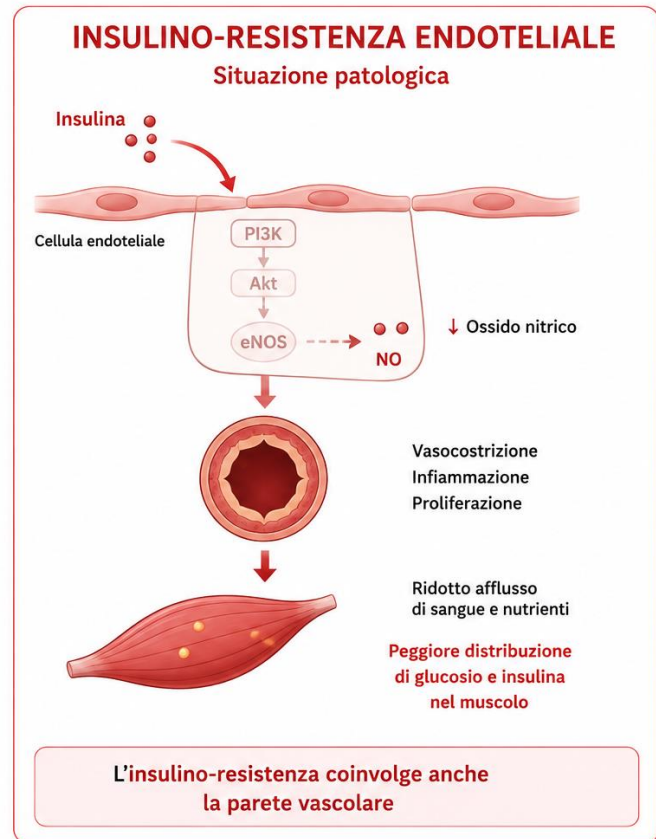
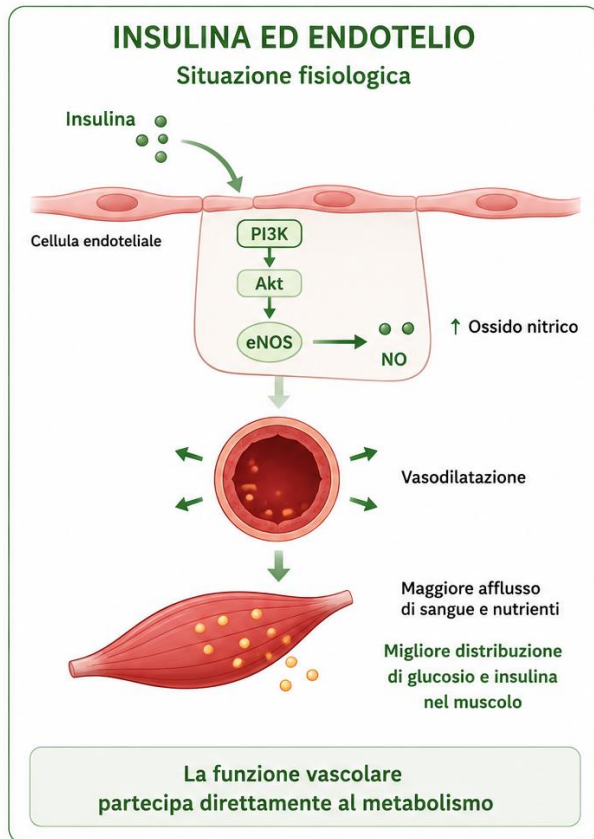
Nell'insulino-resistenza alcune vie di segnalazione endoteliale possono diventare meno efficienti.

La produzione di ossido nitrico può diminuire.

Altri segnali legati all'insulina possono invece rimanere relativamente conservati.

L'equilibrio vascolare può spostarsi verso vasocostrizione, infiammazione e proliferazione.

L'insulino-resistenza non coinvolge quindi soltanto muscolo, fegato e tessuto adiposo; coinvolge anche la parete vascolare.



Stress ossidativo e ossido nitrico

Le specie reattive dell'ossigeno possono reagire con l'ossido nitrico e ridurne la disponibilità.

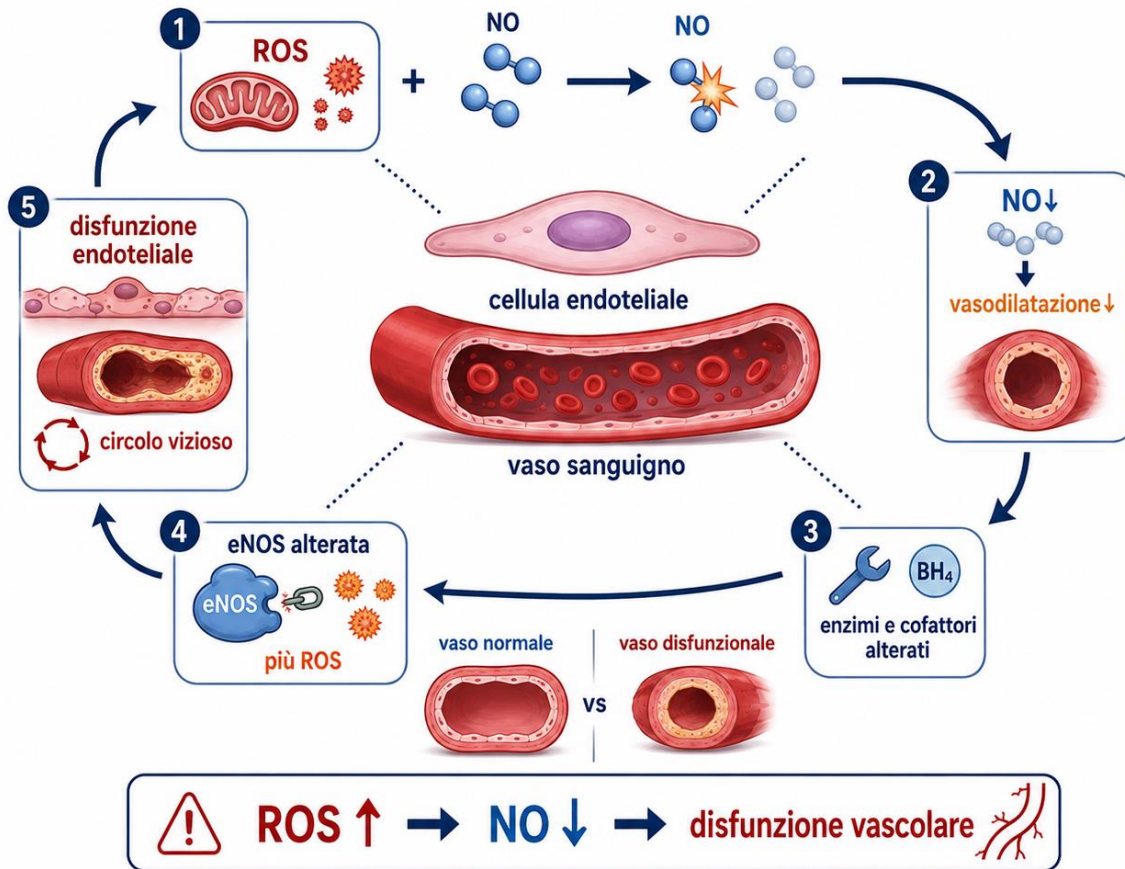
L'endotelio perde quindi parte della propria capacità vasodilatatrice.

Lo stress ossidativo può inoltre modificare enzimi e cofattori coinvolti nella produzione di ossido nitrico.

In alcune condizioni l'enzima che dovrebbe produrlo può diventare meno efficiente e può generare ulteriori specie reattive.

Si può creare un circuito nel quale lo stress ossidativo riduce l'ossido nitrico e la riduzione della funzione endoteliale favorisce ulteriore disfunzione vascolare.

Stress ossidativo e ossido nitrico endoteliale



Iperglicemia e funzione endoteliale

L'iperglicemia aumenta il flusso attraverso diverse vie metaboliche che possono favorire stress ossidativo e infiammazione.

AGE, protein-chinasi C, via dei polioli e altre modificazioni possono contribuire alla disfunzione endoteliale.

L'endotelio diventa più permeabile e più reattivo ai segnali infiammatori.

La superficie vascolare perde progressivamente parte delle caratteristiche che normalmente impediscono adesione leucocitaria e trombosi.

Il glicocalice

La superficie endoteliale è ricoperta da una sottile struttura ricca di glicoproteine e proteoglicani chiamata glicocalice.

Il glicocalice crea un'interfaccia dinamica tra sangue e parete vascolare.

Questa struttura partecipa alla regolazione della permeabilità, alla meccano-trasduzione del flusso e alla protezione dell'endotelio dal contatto diretto con cellule e proteine circolanti.

L'iperglicemia, lo stress ossidativo e l'infiammazione possono danneggiare il glicocalice.

La perdita di questa protezione rende l'endotelio più vulnerabile.

Shear stress

Il sangue esercita una forza tangenziale sulla superficie endoteliale.

Questa forza prende il nome di shear stress.

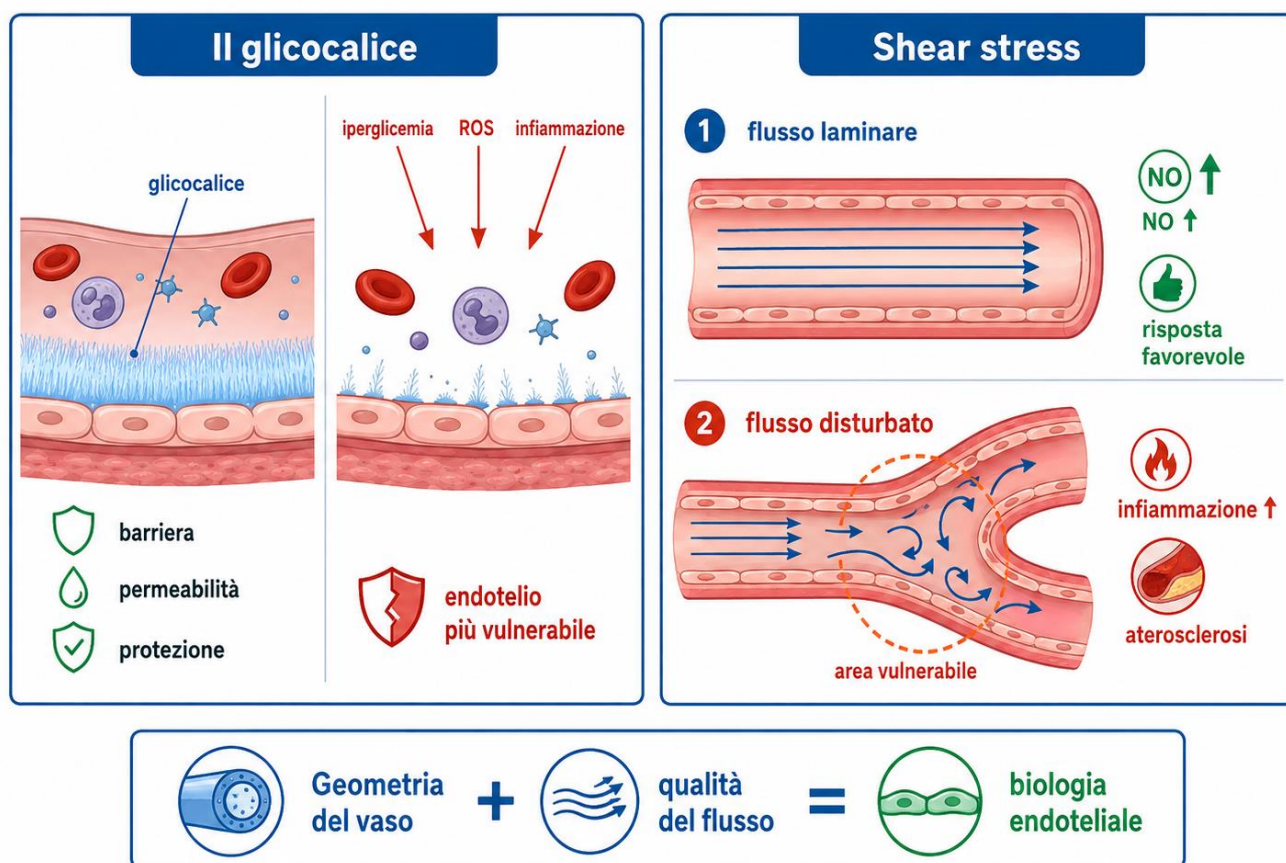
Un flusso laminare regolare stimola generalmente risposte endoteliali favorevoli e aumenta la produzione di ossido nitrico.

Un flusso disturbato oppure oscillatorio può invece favorire segnali pro-infiammatori.

Le zone di biforcazione arteriosa risultano particolarmente vulnerabili allo sviluppo aterosclerotico.

La geometria del vaso partecipa così alla biologia dell'endotelio.

Glicocalice e shear stress



Il microcircolo

Il microcircolo comprende arteriole, capillari e venule di piccolo calibro.

A questo livello avviene gran parte degli scambi tra sangue e tessuti.

Il microcircolo regola l'arrivo di ossigeno, glucosio, acidi grassi, ormoni e altri nutrienti.

La salute metabolica dipende quindi anche dalla capacità di distribuire correttamente il flusso nei distretti periferici.

Microcircolo e muscolo

Il muscolo non può utilizzare efficacemente il glucosio se il sangue non raggiunge adeguatamente le fibre.

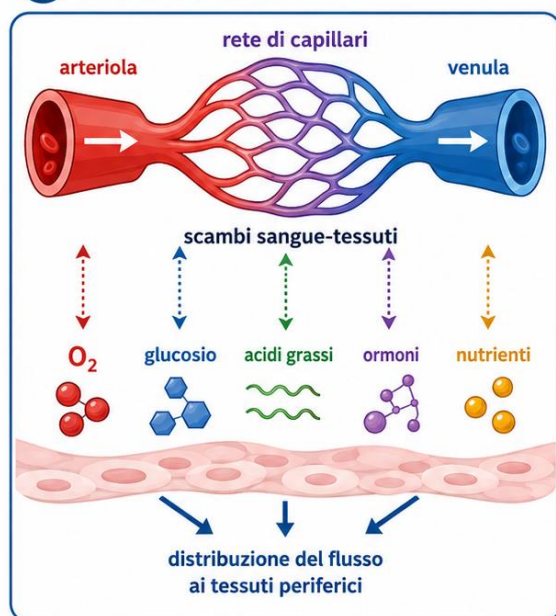
L'insulina favorisce fisiologicamente il reclutamento di capillari muscolari. Questo meccanismo aumenta la superficie disponibile per gli scambi.

Nell'insulino-resistenza il reclutamento capillare può ridursi. Il glucosio e l'insulina raggiungono quindi meno efficacemente alcune fibre.

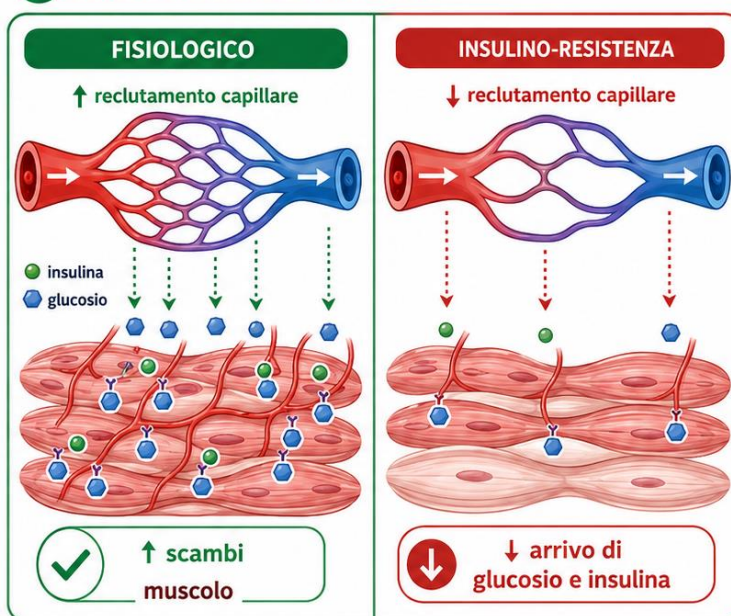
La componente vascolare può così amplificare la componente metabolica dell'insulino-resistenza muscolare.

MICROCIRCOLO E MUSCOLO

1 Il microcircolo



2 Microcircolo e muscolo



Rouleaux eritrocitario

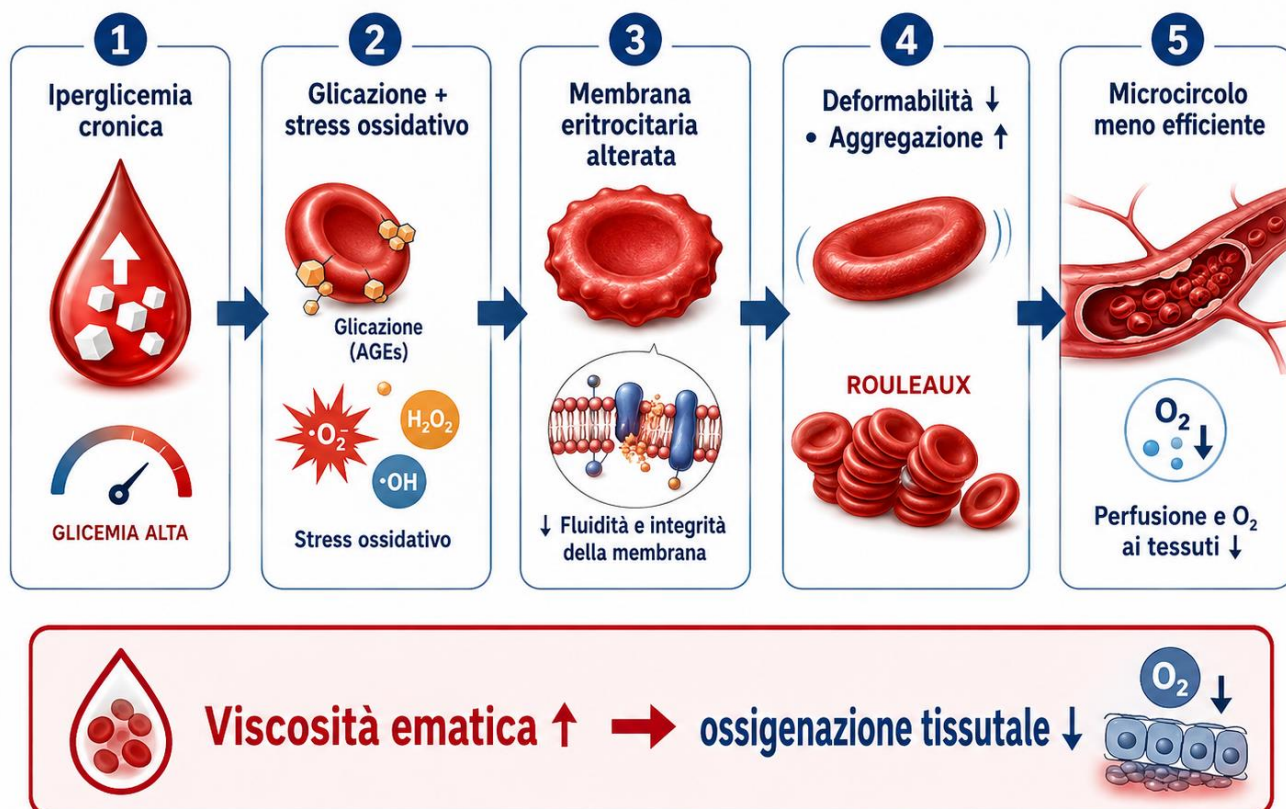
L'iperglicemia cronica può modificare membrana, deformabilità e proprietà reologiche dei globuli rossi. Gli eritrociti possono diventare meno deformabili e mostrare una maggiore tendenza all'aggregazione, compresa la formazione di **rouleaux**, cioè impilamenti simili a "pile di monete". Questo fenomeno può aumentare la viscosità ematica e ostacolare il passaggio nei piccoli vasi.

La sequenza corretta è quindi:

iperglicemia cronica → glicazione + stress ossidativo + alterazioni della membrana eritrocitaria → deformabilità ↓ + aggregazione ↑ → microcircolo meno efficiente → perfusione e apporto di ossigeno ai tessuti potenzialmente ridotti

Le alterazioni reologiche importanti possono **peggiore** la perfusione microvascolare e quindi la distribuzione di ossigeno, anche a livello cerebrale. Il legame diretto tra consumo alimentare di zuccheri, rouleaux e ipossia cerebrale non è dimostrato in modo così semplice.

Iperglicemia cronica ed eritrociti



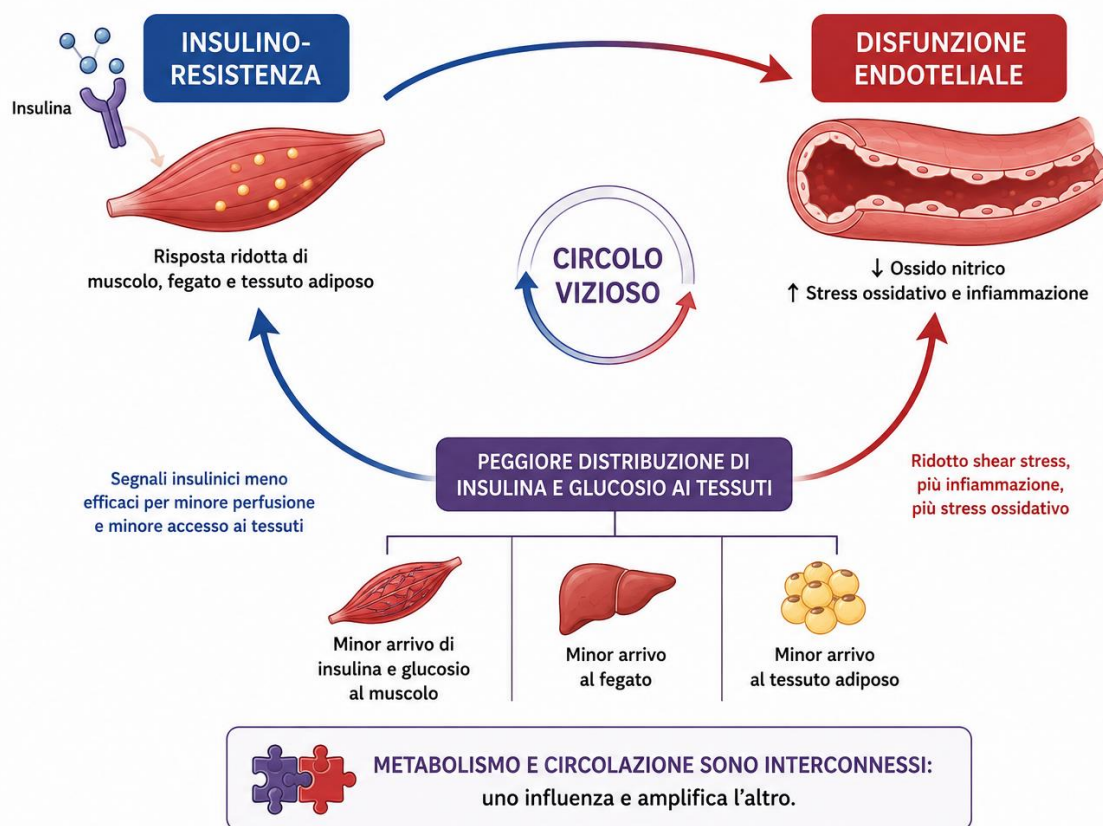
Una relazione bidirezionale

L'insulino-resistenza può peggiorare la funzione endoteliale.

La disfunzione endoteliale può a sua volta peggiorare la distribuzione di insulina e glucosio ai tessuti.

I due fenomeni possono rafforzarsi reciprocamente.

Questo rapporto dimostra che metabolismo e circolazione non rappresentano sistemi separati.



Retinopatia diabetica

La retina dipende da una rete microvascolare estremamente fine.

L'iperglicemia cronica può danneggiare periciti, cellule endoteliali e membrana basale.

La permeabilità vascolare aumenta e possono comparire microaneurismi ed emorragie.

La progressiva riduzione della perfusione può determinare aree ischemiche.

Nelle fasi più avanzate l'ischemia stimola la produzione di fattori angiogenici come VEGF e può favorire la crescita di nuovi vasi fragili.

La retinopatia è una complicanza nella quale metabolismo, microcircolo e angiogenesi risultano strettamente collegati.

Nefropatia diabetica

Il glomerulo renale è una struttura microvascolare altamente specializzata.

L'iperglicemia e l'alterazione della regolazione intrarenale possono aumentare inizialmente la pressione di filtrazione.

Nel tempo la membrana basale glomerulare e le cellule coinvolte nella filtrazione possono subire modificazioni.

L'albumina può iniziare a comparire nelle urine.

La progressione del danno può ridurre gradualmente la funzione renale.

La protezione del rene richiede quindi controllo glicemico, controllo pressorio e protezione emodinamica glomerulare.

Neuropatia e microcircolo

Anche i nervi periferici dipendono da piccoli vasi che assicurano ossigeno e nutrienti.

Il danno microvascolare può ridurre la perfusione nervosa.

Contemporaneamente l'iperglicemia altera direttamente il metabolismo delle cellule nervose.

La neuropatia diabetica deriva quindi dall'interazione tra danno metabolico e ischemico.

Dalla microangiopatia alla macroangiopatia

Il diabete danneggia sia piccoli vasi sia grandi arterie.

Le alterazioni microvascolari riguardano soprattutto retina, rene e nervi.

Le alterazioni macrovascolari aumentano invece il rischio di infarto, ictus e arteriopatia periferica.

I due processi condividono numerosi meccanismi ma non sono identici.

La compromissione endoteliale è uno dei principali elementi comuni.

Aterosclerosi e diabete

L'aterosclerosi nasce dall'interazione tra lipoproteine, endotelio, cellule immunitarie e matrice della parete arteriosa.

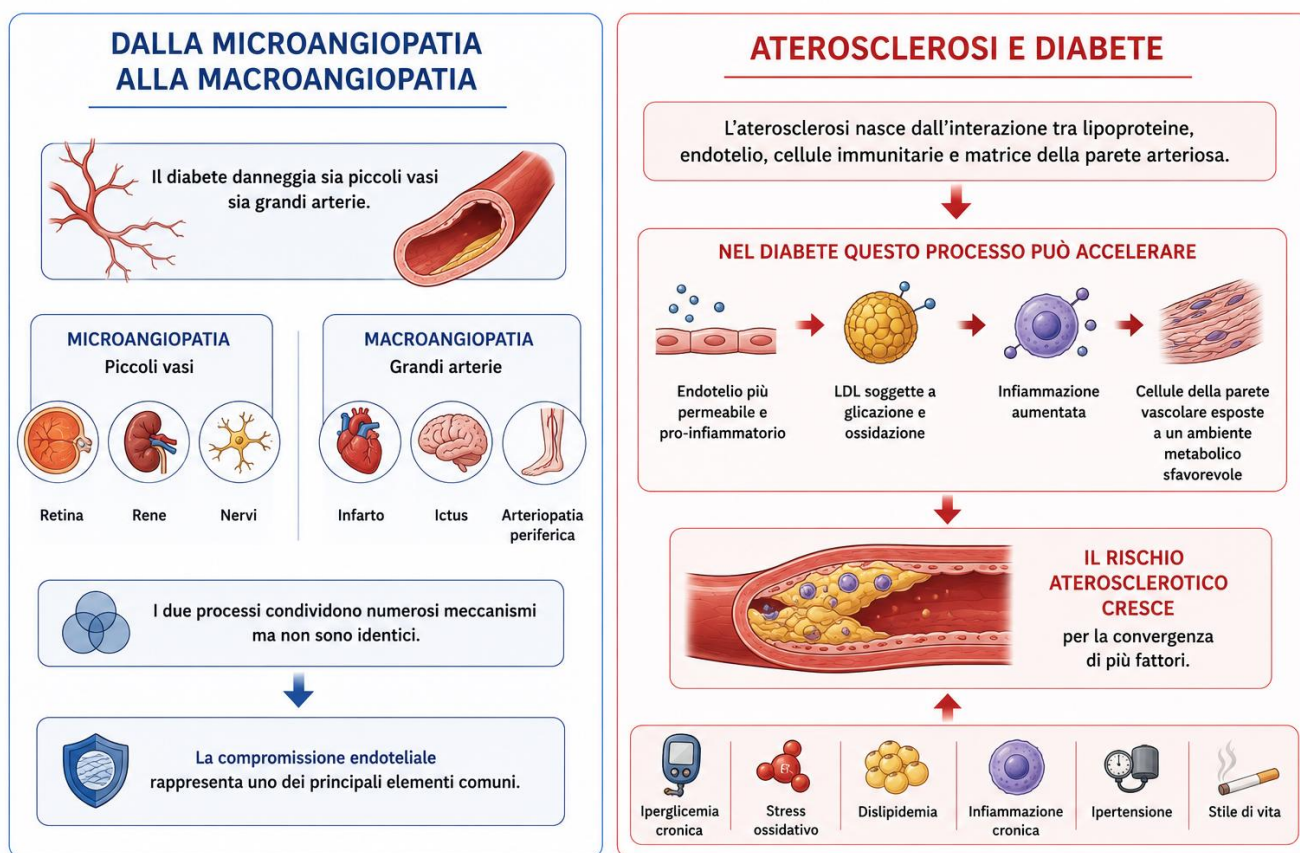
Nel diabete questo processo può accelerare.

L'endotelio diventa più permeabile e pro-infiammatorio.

Le LDL possono subire glicazione e ossidazione.

L'infiammazione aumenta e le cellule della parete vascolare vengono esposte a un ambiente metabolico sfavorevole.

Il rischio aterosclerotico cresce quindi per la convergenza di più fattori.



Le LDL nel diabete

La quantità di LDL rimane importante ma anche la qualità delle particelle può modificarsi.

L'insulino-resistenza si associa frequentemente a ipertrigliceridemia e a una maggiore presenza di LDL piccole e dense.

Queste particelle possono entrare più facilmente nella parete arteriosa e possono risultare maggiormente suscettibili a modificazioni ossidative.

La glicazione può inoltre alterare ulteriormente il loro comportamento.

Il profilo lipidico diabetico deve essere interpretato nel suo insieme.

Trigliceridi e VLDL

Il fegato insulino-resistente produce spesso una maggiore quantità di VLDL.

Le VLDL trasportano trigliceridi nel sangue.

L'aumento delle lipoproteine ricche di trigliceridi modifica il metabolismo delle LDL e delle HDL.

La dislipidemia diabetica comprende quindi frequentemente trigliceridi elevati, HDL ridotto e modificazioni qualitative delle LDL.

HDL e funzione

Le HDL partecipano al trasporto inverso del colesterolo ma svolgono anche funzioni antiossidanti e antinfiammatorie.

Nel diabete glicazione e stress ossidativo possono modificarne la funzione.

Un valore numerico di HDL relativamente elevato non garantisce quindi che tutte le proprietà funzionali siano conservate.

Questo principio dimostra ancora una volta che la quantità non descrive sempre la qualità biologica.

Ipertensione e diabete

Ipertensione e diabete di tipo 2 coesistono frequentemente.

Insulino-resistenza, aumento dell'attività simpatica, ritenzione di sodio, rigidità arteriosa e disfunzione endoteliale possono contribuire alla loro associazione.

La presenza simultanea delle due condizioni aumenta significativamente il rischio cardiovascolare e renale.

Il controllo pressorio assume quindi un'importanza simile al controllo glicemico.

Rigidità arteriosa

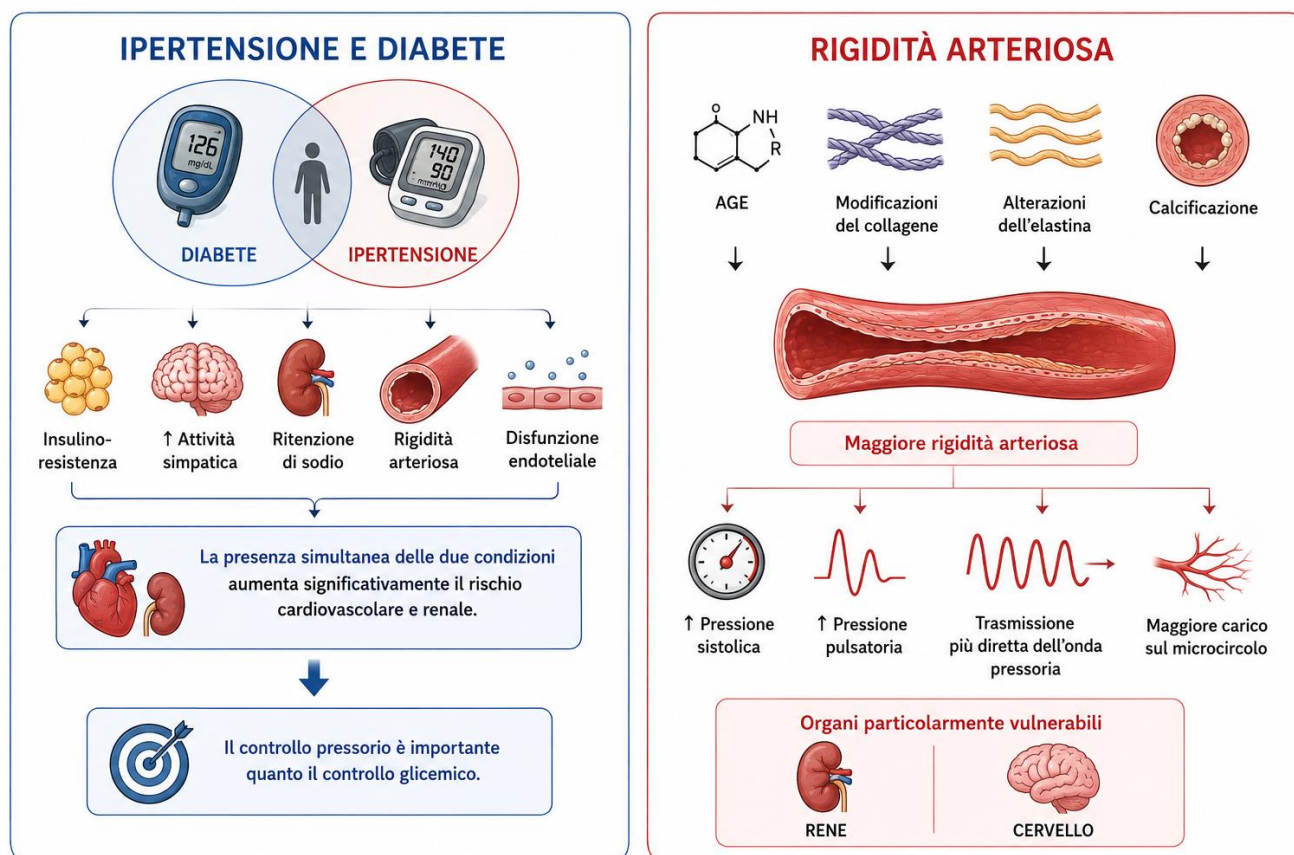
AGE, modificazioni del collagene, alterazioni dell'elastina e calcificazione possono aumentare la rigidità arteriosa.

Una maggiore rigidità riduce la capacità delle grandi arterie di ammortizzare l'onda pressoria generata dal cuore.

La pressione sistolica e la pressione pulsatoria possono aumentare.

L'energia dell'onda viene inoltre trasmessa più direttamente verso il microcircolo.

Rene e cervello possono risultare particolarmente vulnerabili.



Endotelio e coagulazione

Un endotelio sano possiede proprietà antitrombotiche.

La superficie endoteliale limita l'adesione piastrinica e mantiene un equilibrio tra sistemi procoagulanti e anticoagulanti.

Quando l'endotelio diventa disfunzionale, questo equilibrio può spostarsi.

Il diabete si associa inoltre a modificazioni piastriniche e della fibrinolisi.

Il sangue può trovarsi in un ambiente relativamente più favorevole alla trombosi.

PAI-1

Il tessuto adiposo viscerale e altri tessuti possono aumentare la produzione di PAI-1, l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1. PAI-1 riduce la fibrinolisi.

Una minore capacità di degradare i coaguli può contribuire a uno stato pro-trombotico.

Insulino-resistenza, adiposità viscerale e coagulazione risultano direttamente collegati.

Piastrine e diabete

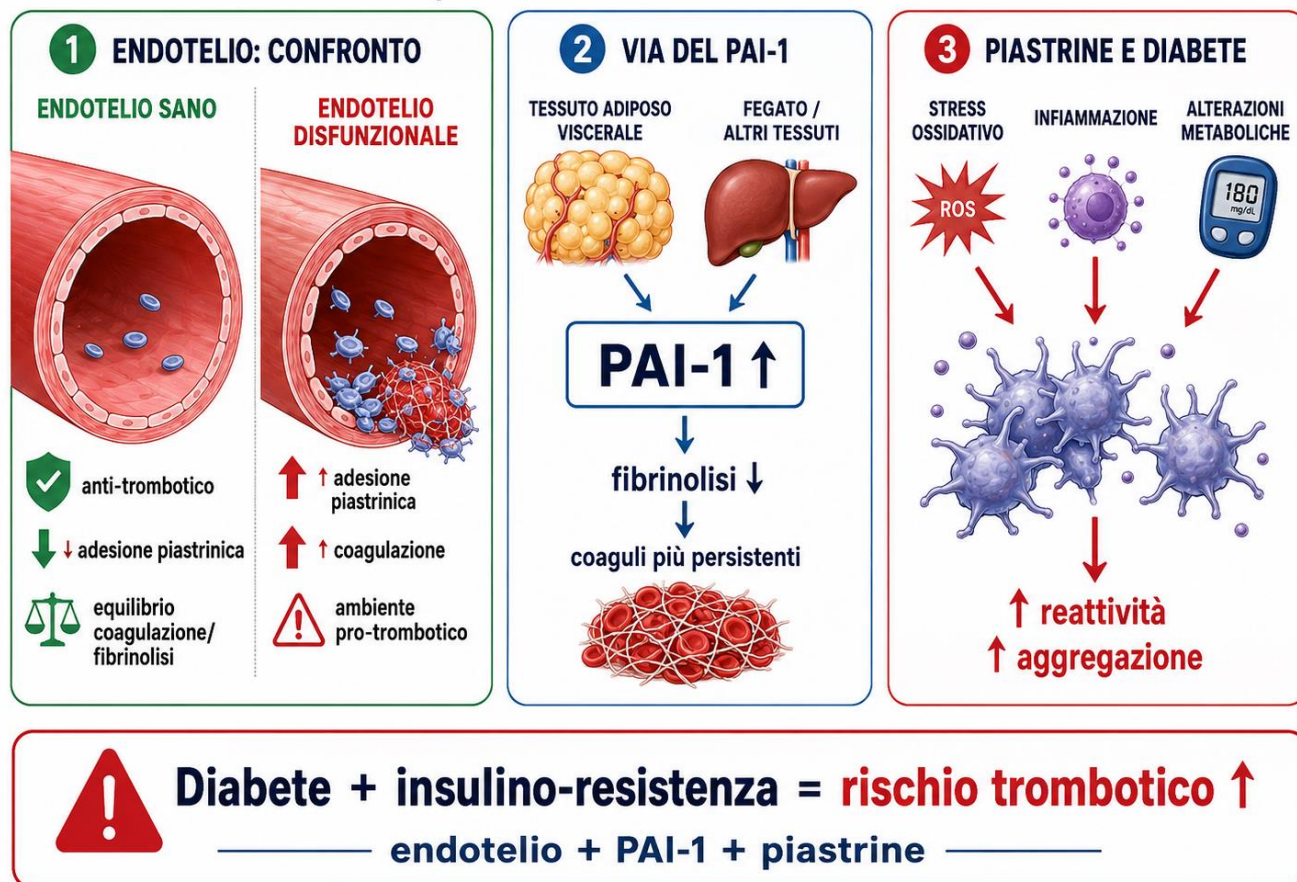
Le piastrine possono diventare più reattive nel diabete.

Stress ossidativo, infiammazione e alterazioni metaboliche possono favorire una maggiore aggregabilità.

Questo effetto si somma alla disfunzione endoteliale e alla riduzione della fibrinolisi.

Il rischio trombotico deriva quindi dalla convergenza di più meccanismi.

ENDOTELIO, COAGULAZIONE E PIASTRINE



L'infiammazione della parete arteriosa

Quando le lipoproteine entrano nella parete arteriosa e subiscono modificazioni, il sistema immunitario viene attivato.

Monociti e macrofagi partecipano alla formazione della placca.

Nel diabete l'ambiente infiammatorio può favorire una progressione più rapida.

La stabilità della placca dipende però da molteplici fattori e non soltanto dalla quantità di colesterolo accumulato.

Placca stabile e placca vulnerabile

Una placca con cappuccio fibroso relativamente spesso può rimanere stabile per lungo tempo.

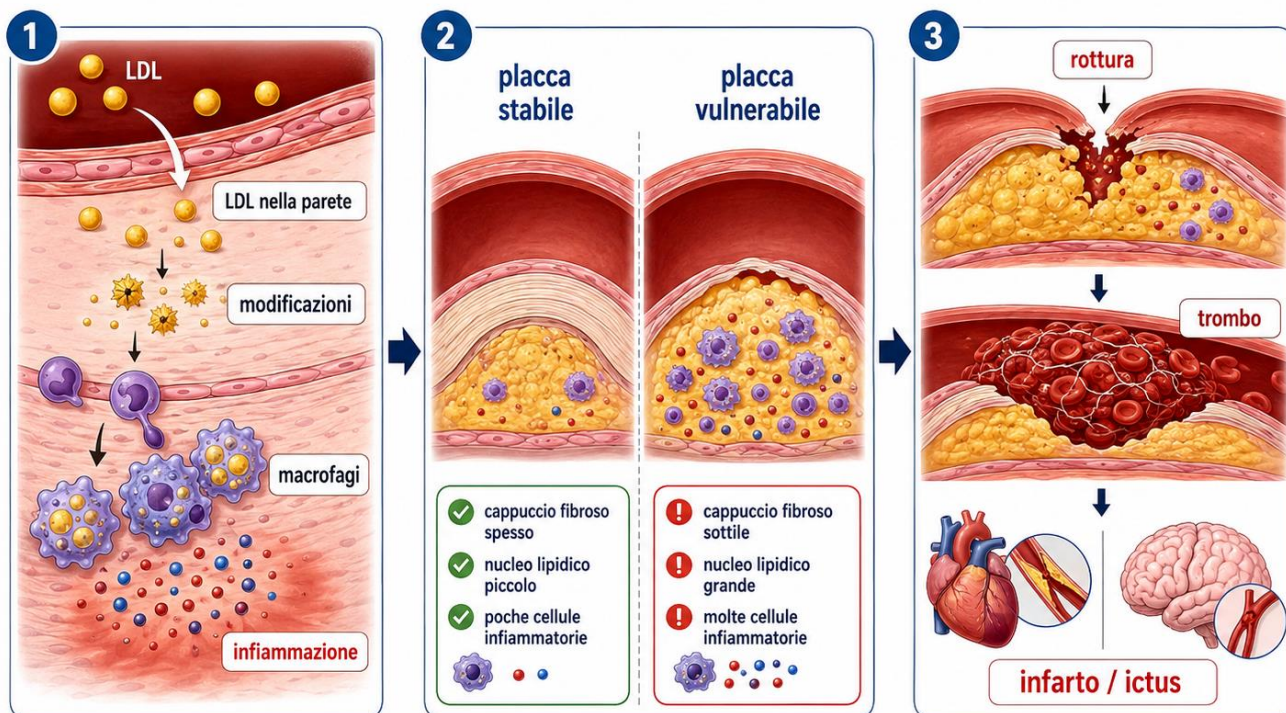
Una placca con grande nucleo lipidico, intensa infiammazione e cappuccio fibroso sottile può risultare invece più vulnerabile alla rottura.

Quando la superficie si rompe, il sangue entra in contatto con materiale altamente trombogénico.

La rottura della placca può favorire rapidamente la formazione di un trombo.

Infarto e ictus derivano spesso da questo evento acuto sovrapposto a una malattia aterosclerotica cronica.

INFIAMMAZIONE DELLA PARETE ARTERIOSA



 **Nel diabete l'infiammazione può accelerare la progressione aterosclerotica**

Diabete e arteriopatia periferica

Le arterie degli arti inferiori possono essere interessate dall'aterosclerosi.

La riduzione del flusso può provocare dolore durante la deambulazione e nei casi avanzati può compromettere la vitalità dei tessuti.

La neuropatia può contemporaneamente ridurre la percezione del dolore e delle lesioni.

La combinazione tra ischemia, neuropatia e alterazione della guarigione aumenta il rischio di ulcere del piede.

Il piede diabetico è una complicanza di rete

Il piede diabetico non deriva da una sola causa.

Neuropatia sensitiva, neuropatia autonoma, deformazioni biomeccaniche, ridotta perfusione e maggiore vulnerabilità alle infezioni possono coesistere.

Una piccola lesione può non essere percepita e può guarire lentamente.

La prevenzione richiede controllo metabolico, valutazione vascolare, cura della cute e attenzione biomeccanica.

Il cuore diabetico

Il diabete influenza anche direttamente il miocardio.

Insulino-resistenza, alterazione del metabolismo degli acidi grassi, stress ossidativo, fibrosi e microangiopatia possono modificare la funzione cardiaca.

Il rischio di scompenso cardiaco aumenta anche indipendentemente dagli eventi coronarici.

Il diabete deve essere considerato una condizione capace di modificare l'intero sistema cardiovascolare.



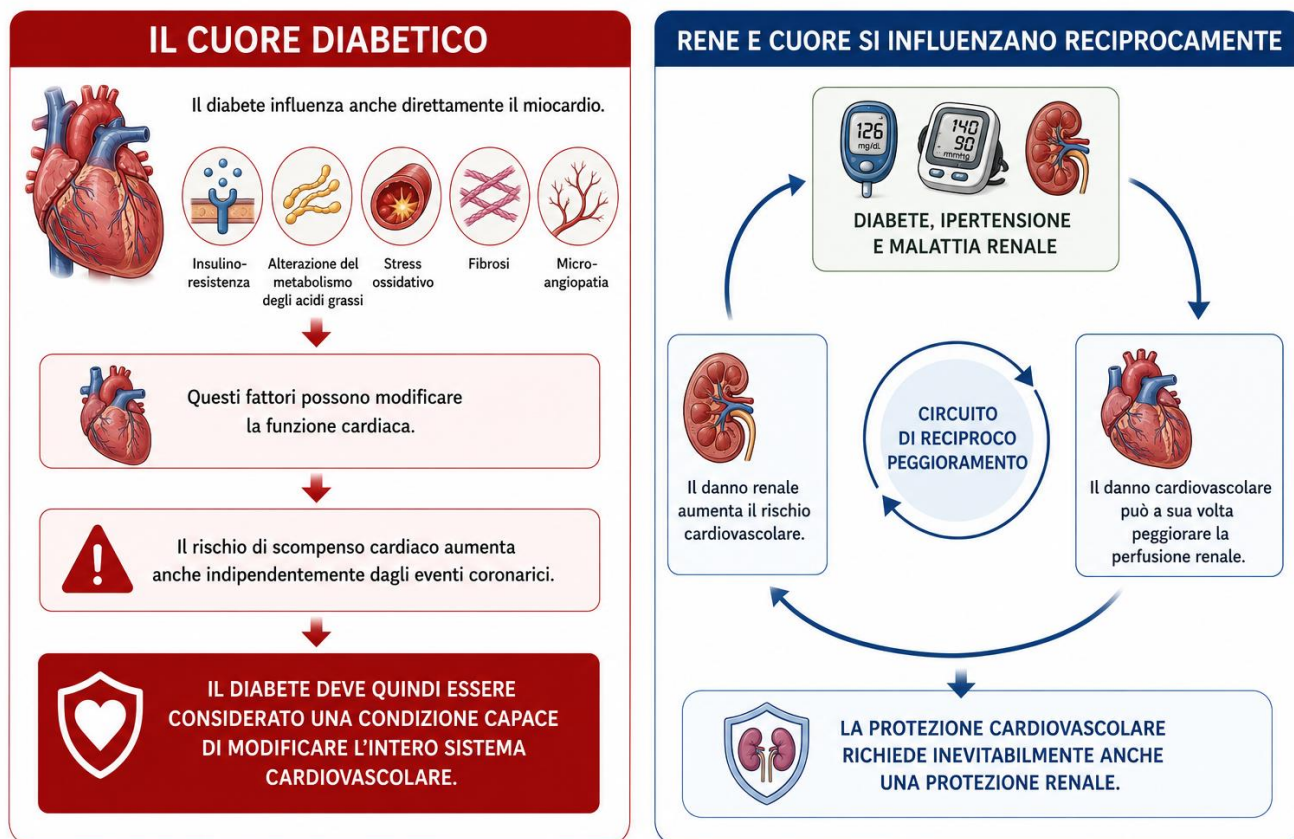
Rene e cuore si influenzano reciprocamente

Il danno renale aumenta il rischio cardiovascolare.

Il danno cardiovascolare può a sua volta peggiorare la perfusione renale.

Diabete, ipertensione e malattia renale possono entrare in un circuito di reciproco peggioramento.

La protezione cardiovascolare richiede inevitabilmente anche una protezione renale.



Il rischio non dipende soltanto dall'HbA1c

Un buon controllo glicemico riduce il rischio di complicanze soprattutto microvascolari.

Il rischio cardiovascolare dipende però anche da pressione arteriosa, lipoproteine aterogene, fumo, funzione renale, attività fisica e altri fattori.

Un soggetto può avere un'HbA1c relativamente buona e mantenere comunque un rischio cardiovascolare elevato.

La valutazione deve essere globale.

La glicemia bassa non deve diventare l'unico obiettivo

Una riduzione eccessivamente aggressiva della glicemia può aumentare il rischio di ipoglicemia in alcuni soggetti e con alcune terapie.

L'obiettivo deve essere personalizzato.

Età, durata del diabete, funzione renale, comorbidità e rischio ipoglicemico modificano il target appropriato.

Il trattamento efficace cerca quindi il miglior equilibrio tra protezione metabolica e sicurezza.

Attività fisica ed endotelio

L'esercizio aumenta il flusso sanguigno e quindi lo shear stress fisiologico sulla parete vascolare.

Questo stimolo favorisce la produzione di ossido nitrico e l'adattamento endoteliale.

L'attività fisica migliora inoltre sensibilità insulinica, pressione arteriosa e profilo lipidico.

Il movimento è uno dei pochi interventi capaci di agire contemporaneamente sul metabolismo e sulla funzione vascolare.

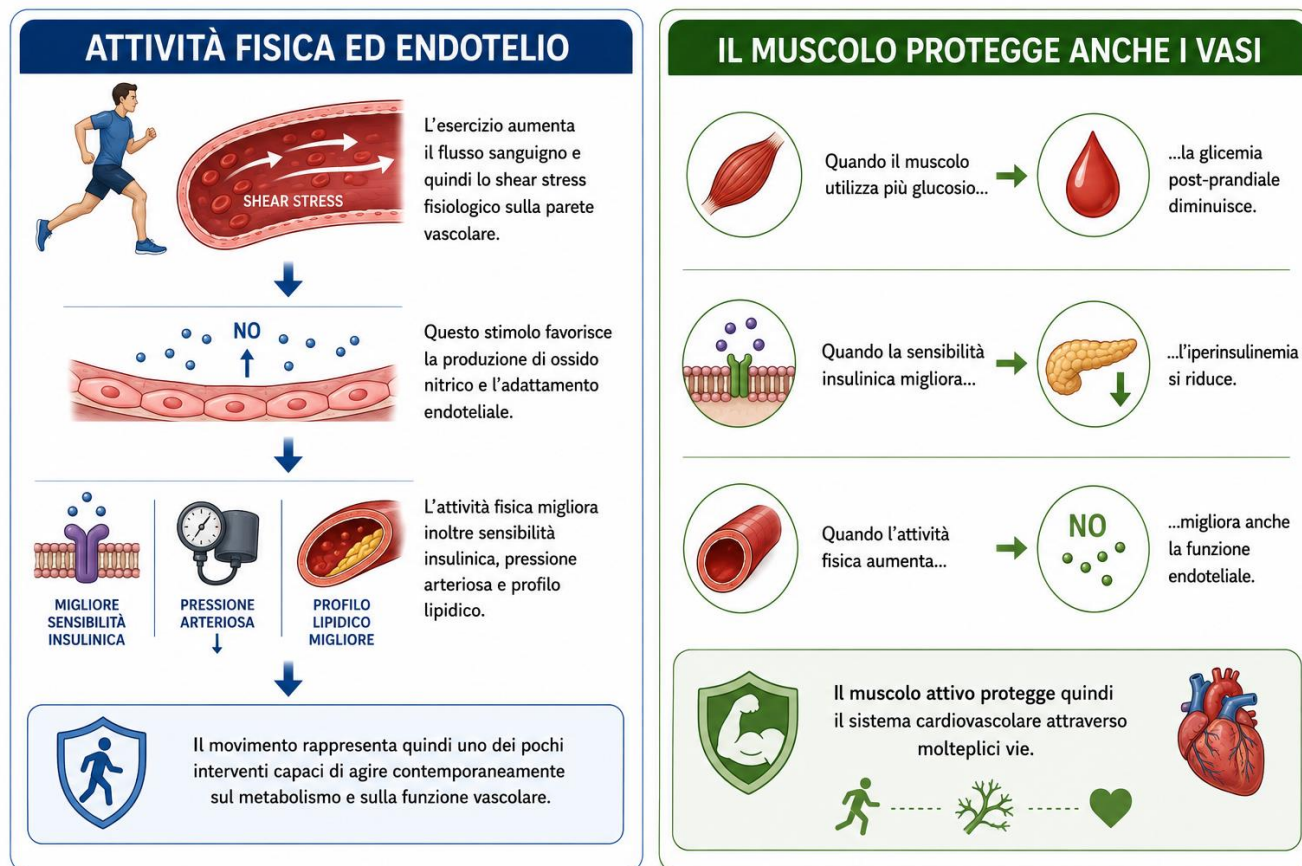
Il muscolo protegge anche i vasi

Quando il muscolo utilizza più glucosio, la glicemia post-prandiale diminuisce.

Quando la sensibilità insulinica migliora, l'iperinsulinemia si riduce.

Quando l'attività fisica aumenta, migliora anche la funzione endoteliale.

Il muscolo attivo protegge quindi il sistema cardiovascolare attraverso molteplici vie.



Alimentazione e rischio vascolare

Una strategia alimentare efficace deve considerare non soltanto la glicemia ma anche pressione, lipidi, peso, infiammazione e qualità complessiva della dieta.

Fibre, alimenti vegetali, adeguata quota proteica e qualità dei grassi possono contribuire a un profilo cardiometabolico più favorevole.

La riduzione degli alimenti ultraprocesati e del surplus energetico può migliorare simultaneamente glicemia, trigliceridi e composizione corporea.

La dieta metabolica e la dieta cardiovascolare non rappresentano quindi due strategie separate.

Fumo e diabete

Il fumo danneggia l'endotelio, aumenta lo stress ossidativo e accelera l'aterosclerosi.

In presenza di diabete questi effetti si sommano a un ambiente vascolare già sfavorevole.

La cessazione del fumo è uno degli interventi più importanti per la riduzione del rischio cardiovascolare.

Il beneficio va molto oltre il controllo della glicemia.

Dal valore alla fisiologia

La valutazione del rischio cardiovascolare nel diabete non deve fermarsi alla glicemia.

Pressione arteriosa, LDL e altre lipoproteine aterogene, trigliceridi, funzione renale, albuminuria, fumo e composizione corporea forniscono informazioni fondamentali.

La presenza di albuminuria possiede particolare rilievo perché rappresenta sia un segnale di danno renale sia un indicatore di aumentato rischio cardiovascolare.

Gli esami devono essere interpretati come parti dello stesso sistema.

Take-home message

Il diabete di tipo 2 danneggia il sistema cardiovascolare attraverso molteplici vie.

Iperglicemia, insulino-resistenza, dislipidemia, infiammazione, stress ossidativo, glicazione e alterazioni della coagulazione convergono sull'endotelio e sulla parete vascolare.

Il microcircolo può essere compromesso in retina, rene e nervi mentre le grandi arterie possono sviluppare una progressione accelerata dell'aterosclerosi.

Il rischio cardiovascolare non dipende quindi soltanto dalla glicemia.

Pressione, lipoproteine, funzione renale, attività fisica, fumo e composizione corporea devono essere valutati insieme.

Box – Fermati un attimo

Se una persona con diabete raggiunge una buona HbA1c ma continua a fumare, presenta ipertensione, trigliceridi elevati, adiposità viscerale e albuminuria, possiamo considerare realmente controllato il suo rischio?

La glicemia è una parte importante del problema ma il vaso riceve contemporaneamente molti altri segnali.

Proteggere il sistema cardiovascolare significa quindi correggere l'intero ambiente metabolico nel quale l'endotelio vive.

Messaggi chiave

- L'endotelio è un organo diffuso e metabolicamente attivo.
- L'ossido nitrico contribuisce a vasodilatazione e protezione vascolare.
- L'insulina possiede effetti endoteliali fisiologici.
- L'insulino-resistenza può ridurre la produzione endoteliale di ossido nitrico.
- Lo stress ossidativo riduce la disponibilità biologica dell'ossido nitrico.
- L'iperglicemia cronica contribuisce alla disfunzione endoteliale.
- Il glicocalice protegge la superficie endoteliale e può essere danneggiato dal terreno metabolico.
- Lo shear stress laminare favorisce risposte endoteliali protettive.
- Il microcircolo regola l'arrivo di nutrienti e ormoni ai tessuti.
- Una ridotta perfusione muscolare può peggiorare la gestione del glucosio.
- Retinopatia, nefropatia e neuropatia presentano una forte componente microvascolare.
- Il diabete accelera il processo aterosclerotico.

- La dislipidemia insulinico-resistente comprende spesso trigliceridi elevati, HDL ridotto e LDL più piccole e dense.
- Ipertensione e diabete si associano frequentemente e aumentano reciprocamente il rischio.
- AGE e modificazioni della matrice possono contribuire alla rigidità arteriosa.
- Il diabete favorisce uno stato relativamente più pro-trombotico.
- PAI-1 può ridurre la fibrinolisi.
- Le piastrine possono diventare più reattive.
- La rottura di una placca vulnerabile può determinare trombosi acuta.
- Il piede diabetico nasce dall'interazione tra neuropatia, ischemia e alterazioni biomeccaniche.
- Il diabete aumenta anche il rischio di scompenso cardiaco.
- Albuminuria e riduzione della funzione renale aumentano il rischio cardiovascolare.
- Il rischio cardiovascolare non può essere valutato attraverso la sola HbA1c.
- L'attività fisica migliora simultaneamente funzione endoteliale e metabolismo.
- La protezione cardiovascolare richiede un approccio integrato a glicemia, pressione, lipidi, fumo, funzione renale e stile di vita.

Rene, retina e sistema nervoso: le complicanze microvascolari

Le complicanze microvascolari del diabete interessano soprattutto retina, rene e sistema nervoso periferico. Questi distretti possiedono caratteristiche anatomiche e metaboliche che li rendono particolarmente vulnerabili all'esposizione prolungata a iperglicemia, stress ossidativo, glicazione e alterazioni del microcircolo.

Il danno non deriva da un singolo meccanismo. Iperglicemia, AGE, stress ossidativo, disfunzione endoteliale, alterazioni della membrana basale e infiammazione agiscono insieme e modificano gradualmente la struttura e la funzione dei piccoli vasi.

Le complicanze microvascolari rappresentano quindi il risultato di una lunga esposizione a un ambiente metabolico sfavorevole.

Perché alcuni tessuti risultano più vulnerabili

Non tutti i tessuti regolano allo stesso modo l'ingresso del glucosio nelle cellule.

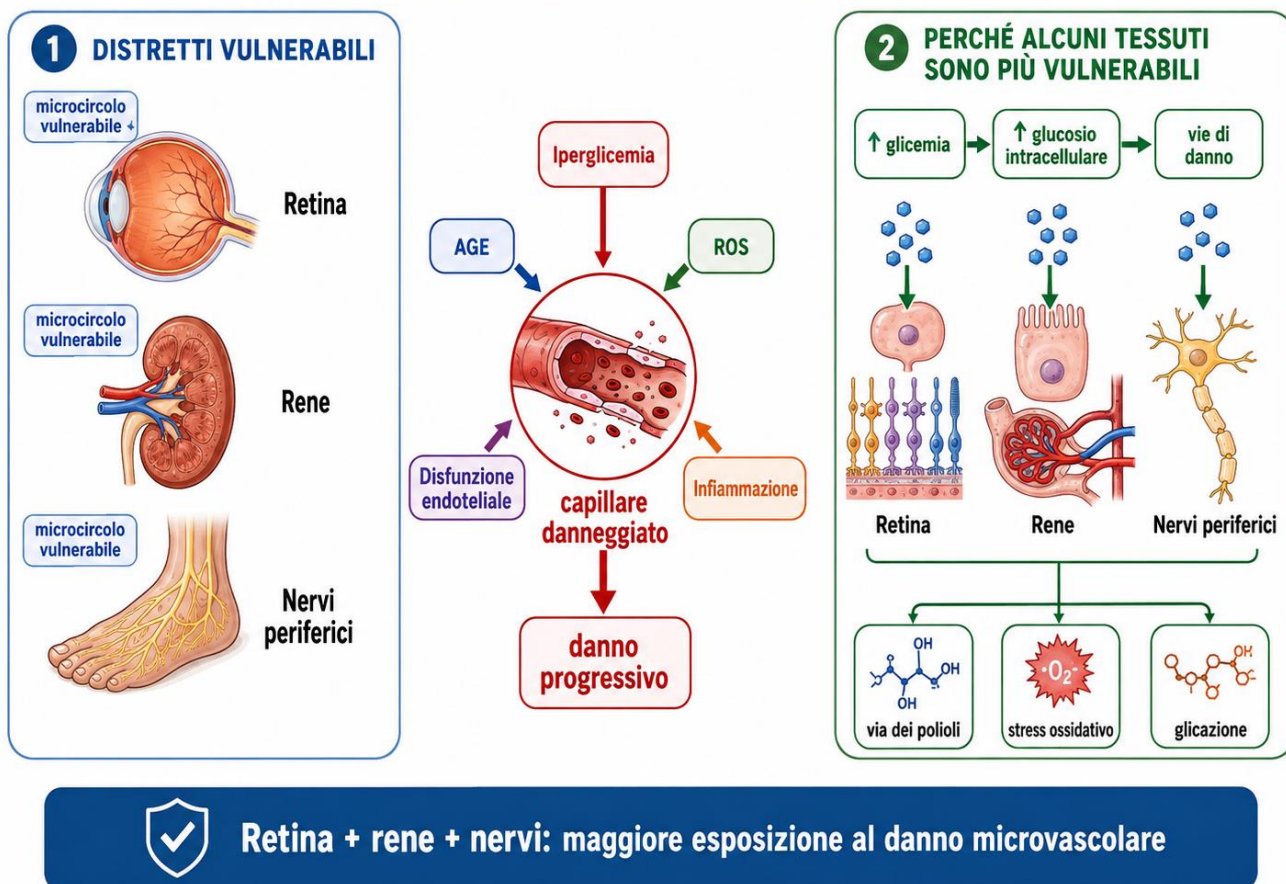
In alcuni distretti l'assorbimento di glucosio dipende meno direttamente dall'insulina.

Quando la glicemia aumenta, queste cellule possono essere esposte a una maggiore quantità di glucosio intracellulare.

Retina, rene e nervi periferici risultano particolarmente sensibili a questo fenomeno.

L'iperglicemia può attivare all'interno di queste cellule diverse vie metaboliche capaci di produrre stress e danno.

COMPLICANZE MICROVASCOLARI DEL DIABETE



La microangiopatia diabetica

Il termine microangiopatia descrive il danno dei piccoli vasi.

Le membrane basali possono ispessirsi, la funzione endoteliale può peggiorare e la permeabilità può aumentare.

Il flusso sanguigno diventa meno efficiente e gli scambi tra sangue e tessuti possono alterarsi.

Il problema non sta soltanto nella riduzione del calibro vascolare; nel tempo cambiano anche la qualità della barriera e della perfusione.

Il ruolo degli AGE

Gli AGE possono modificare proteine della matrice extracellulare e della membrana basale.

Le strutture diventano progressivamente più rigide e meno funzionali.

L'attivazione del recettore RAGE può inoltre aumentare infiammazione e stress ossidativo.

Il danno microvascolare deriva quindi sia da modificazioni strutturali sia da segnali cellulari persistenti.

La retina: un tessuto ad altissima richiesta metabolica

La retina presenta una richiesta energetica molto elevata.

Il suo funzionamento dipende da una perfusione continua e da una rete capillare estremamente fine. Anche piccole alterazioni della microcircolazione possono avere conseguenze importanti. La retinopatia diabetica è una delle manifestazioni più caratteristiche del danno microvascolare cronico.

Periciti e capillari retinici

I capillari retinici sono sostenuti da cellule chiamate periciti. I periciti contribuiscono alla stabilità della parete vascolare e alla regolazione del microcircolo. L'iperglicemia cronica può favorire la perdita di queste cellule. La parete capillare diventa più vulnerabile e possono comparire dilatazioni locali chiamate microaneurismi. Queste alterazioni rappresentano tra i primi segni visibili della retinopatia diabetica.

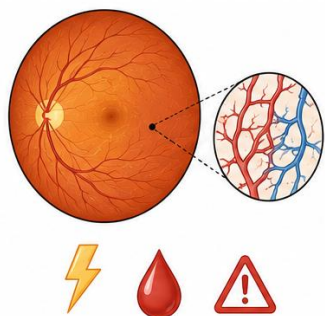
Aumento della permeabilità retinica

Il danno endoteliale può aumentare la permeabilità dei capillari. Liquidi e componenti plasmatiche possono fuoriuscire nel tessuto retinico. Se questo fenomeno interessa la macula, può comparire edema maculare. La funzione visiva può ridursi anche in assenza di una perdita completa del flusso sanguigno. La retinopatia diabetica comprende quindi sia problemi di perfusione sia problemi di permeabilità.

Ischemia retinica

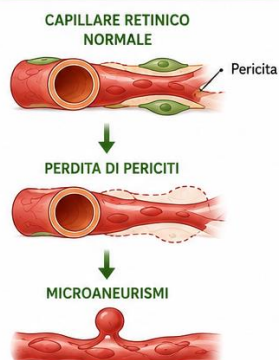
Con il progredire del danno alcuni capillari possono chiudersi. La retina riceve meno ossigeno e si sviluppano aree ischemiche. Le cellule retiniche rispondono producendo segnali angiogenici. VEGF è uno dei principali mediatori coinvolti. L'organismo cerca quindi di creare nuovi vasi per migliorare la perfusione.

LA RETINA: UN TESSUTO AD ALTISSIMA RICHIESTA METABOLICA



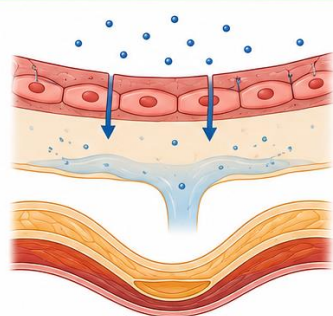
- La retina presenta una richiesta energetica molto elevata.
- Il suo funzionamento dipende da una perfusione continua e da una rete capillare estremamente fine.
- Anche piccole alterazioni della microcircolazione possono quindi avere conseguenze importanti.
- La retinopatia diabetica rappresenta una delle manifestazioni più caratteristiche del danno microvascolare cronico.

PERICITI E CAPILLARI RETINICI



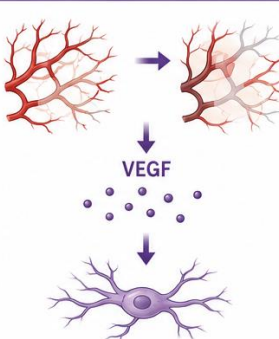
- I capillari retinici sono sostenuti da cellule chiamate periciti.
- I periciti contribuiscono alla stabilità della parete vascolare e alla regolazione del microcircolo.
- L'iperglicemia cronica può favorire la perdita di queste cellule.
- La parete capillare diventa quindi più vulnerabile e possono comparire dilatazioni locali chiamate microaneurismi.
- Queste alterazioni rappresentano tra i primi segni visibili della retinopatia diabetica.

AUMENTO DELLA PERMEABILITÀ RETINICA



- Il danno endoteliale può aumentare la permeabilità dei capillari.
- Liquidi e componenti plasmatiche possono quindi fuoriuscire nel tessuto retinico.
- Se questo fenomeno interessa la macula, può comparire edema maculare.
- La funzione visiva può ridursi anche in assenza di una perdita completa del flusso sanguigno.
- La retinopatia diabetica comprende quindi sia problemi di perfusione sia problemi di permeabilità.

ISCHEMIA RETINICA



- Con il progredire del danno alcuni capillari possono chiudersi.
- La retina riceve meno ossigeno e si sviluppano aree ischemiche.
- Le cellule retiniche rispondono producendo segnali angiogenici.
- VEGF rappresenta uno dei principali mediatori coinvolti.

Quando la risposta angiogenica diventa un problema

I nuovi vasi prodotti in risposta all'ischemia risultano fragili e disorganizzati.

Essi possono sanguinare facilmente.

La proliferazione vascolare può inoltre favorire la formazione di tessuto fibroso.

Nelle fasi più avanzate possono verificarsi emorragie vitreali e trazioni sulla retina.

Una risposta inizialmente adattativa può diventare responsabile di ulteriori complicanze.

Retinopatia non proliferante e proliferante

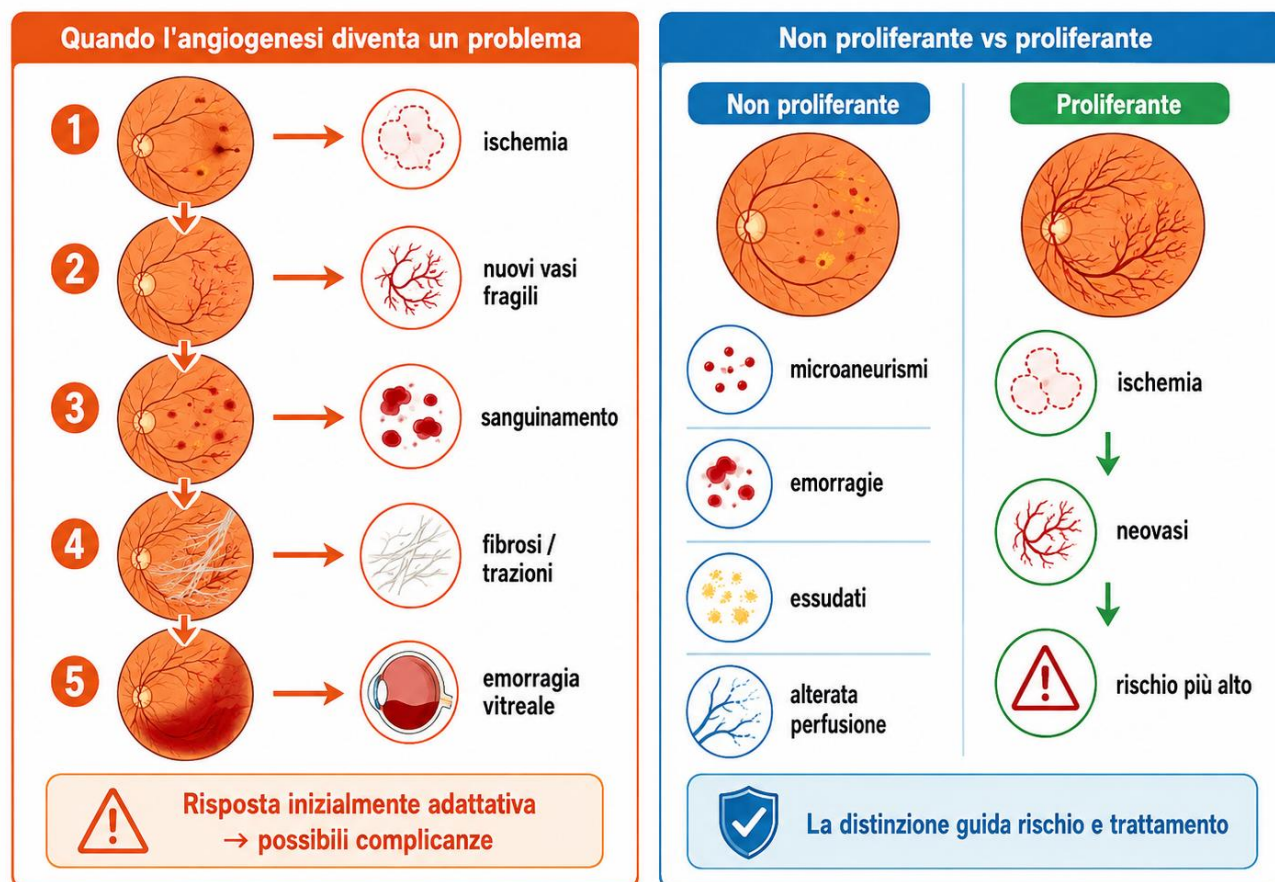
Nelle fasi iniziali si parla generalmente di retinopatia diabetica non proliferante.

La retinopatia diabetica non proliferante può presentare microaneurismi, emorragie, essudati e alterazioni della perfusione.

Quando l'ischemia stimola la crescita di nuovi vasi, la condizione entra nella fase proliferante.

La distinzione possiede importanza clinica perché modifica il rischio e le strategie di trattamento.

RETINOPATIA DIABETICA: RISPOSTA ANGIOGENICA E PROGRESSIONE



Il danno retinico può essere silenzioso

La retinopatia può progredire per lungo tempo senza produrre sintomi evidenti.

La visione centrale può rimanere apparentemente normale nelle fasi iniziali.

Il soggetto potrebbe quindi non percepire il danno mentre le alterazioni vascolari stanno già progredendo.

Questo fenomeno rende fondamentale il monitoraggio oftalmologico periodico.

Il rene: un filtro ad alta pressione

Il rene riceve una quota rilevante della gittata cardiaca.

Ogni glomerulo contiene una rete capillare specializzata che filtra il plasma.

La barriera di filtrazione deve permettere il passaggio di acqua e piccole molecole e deve contemporaneamente trattenere proteine e cellule.

Questa funzione richiede un equilibrio estremamente preciso tra pressione, struttura e selettività.

Il diabete può alterare tutti questi elementi.

Iperfiltrazione iniziale

Nelle fasi iniziali del diabete alcuni soggetti sviluppano iperfiltrazione glomerulare.

La pressione all'interno dei capillari glomerulari aumenta.

La velocità di filtrazione può risultare temporaneamente elevata.

Questo fenomeno può sembrare favorevole perché la funzione renale apparente risulta normale oppure superiore alla media.

L'aumento cronico della pressione intraglomerulare può però sottoporre il filtro a uno stress meccanico e metabolico.

Il ruolo del sodio e del tubulo prossimale

Nel diabete aumenta la quantità di glucosio filtrata.

Il tubulo prossimale riassorbe una quota maggiore di glucosio insieme al sodio attraverso trasportatori specifici.

Una quantità minore di sodio raggiunge quindi la macula densa.

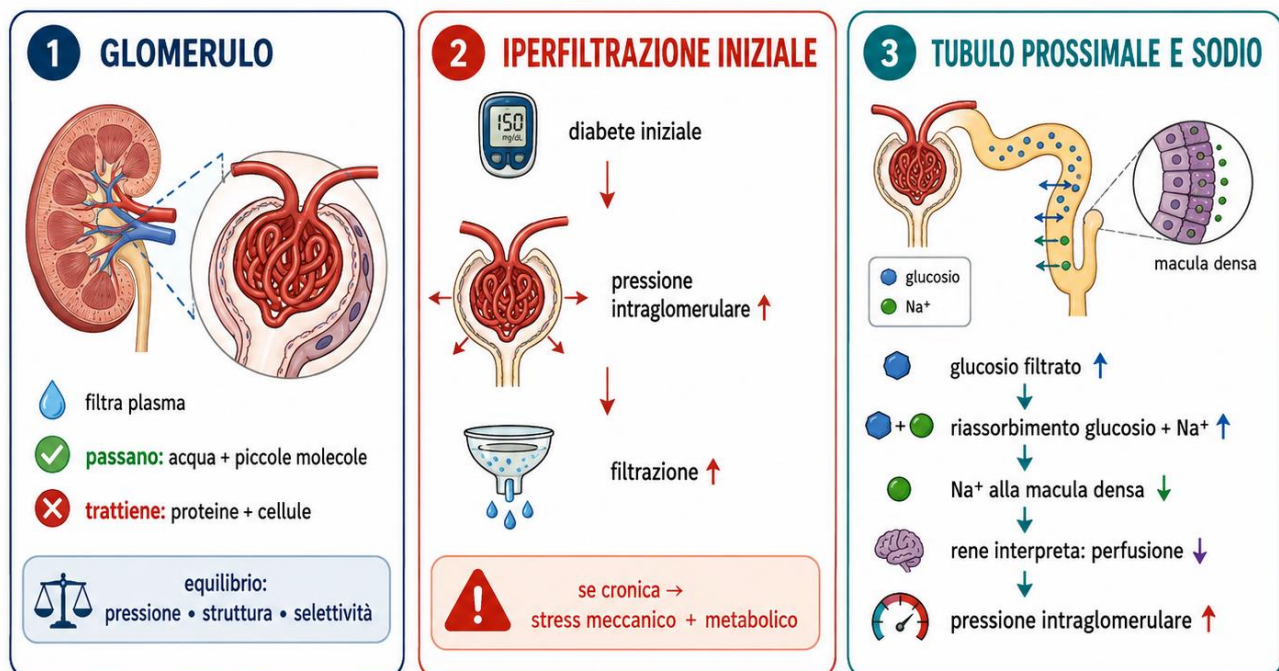
Il rene interpreta questo segnale come una riduzione della perfusione e modifica il tono delle arteriole glomerulari.

La pressione intraglomerulare può aumentare.

Il metabolismo del glucosio influenza quindi direttamente l'emodinamica renale.

IL RENE: UN FILTRO AD ALTA PRESSIONE

Diabete e iperfiltrazione iniziale



Il metabolismo del glucosio influenza direttamente l'emodinamica renale

La barriera glomerulare

La barriera di filtrazione comprende endotelio, membrana basale e podociti.

Queste strutture lavorano insieme per impedire la perdita eccessiva di proteine.

L'iperglicemia cronica può modificare la membrana basale e danneggiare i podociti.

La selettività della barriera diminuisce.

L'albumina può iniziare a comparire nelle urine.

Albuminuria

L'albuminuria è un importante segnale di alterazione glomerulare.

Nelle fasi iniziali la quantità può essere relativamente modesta.

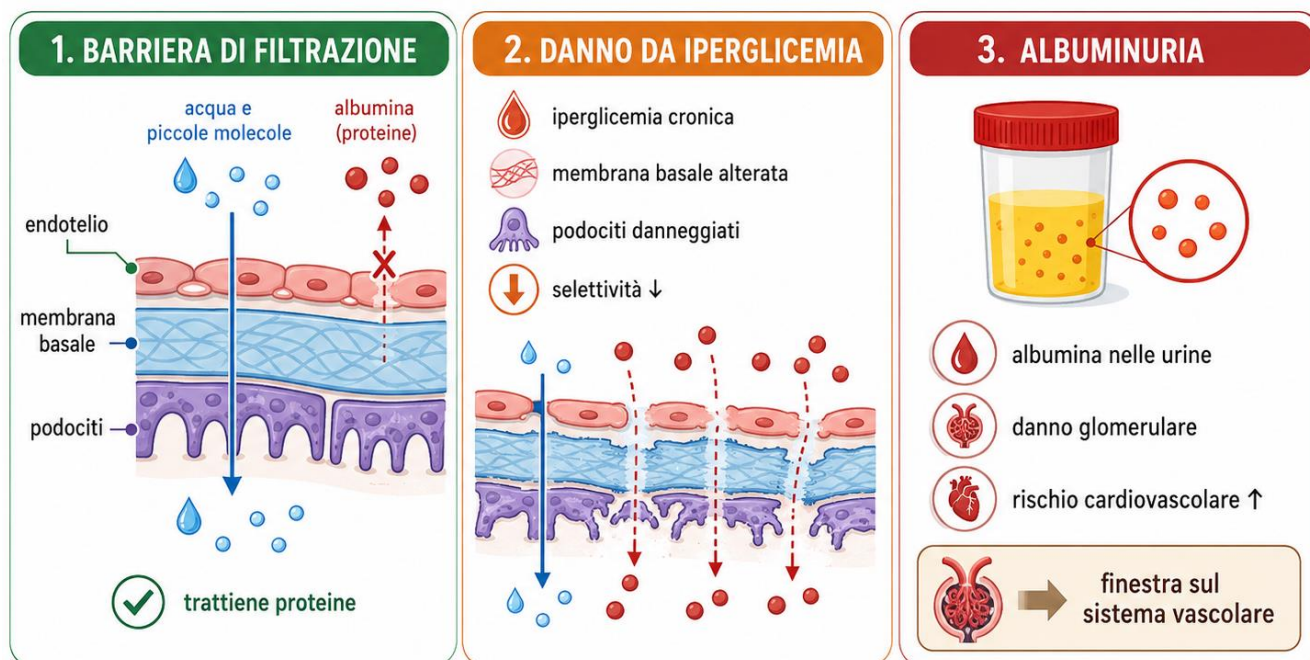
Con la progressione del danno la perdita può aumentare.

L'albuminuria non è soltanto un indicatore renale; essa si associa anche a un maggiore rischio cardiovascolare.

Il glomerulo diventa una sorta di finestra sullo stato del sistema vascolare.

LA BARRIERA GLOMERULARE

Albuminuria e danno glomerulare



Il glomerulo è una finestra sullo stato vascolare

Il rapporto albumina-creatinina urinario (ACR)

La quantità di albumina urinaria può essere valutata attraverso il rapporto albumina-creatinina su un campione urinario.

Il rapporto albumina/creatinina urinario, indicato come **ACR (Albumin-to-Creatinine Ratio)**, viene utilizzato per valutare la presenza di albumina nelle urine senza dover raccogliere le urine per 24 ore.

La sola concentrazione di albumina urinaria può essere influenzata da quanto le urine sono diluite o concentrate. Per questo motivo il valore dell'albumina viene rapportato alla creatinina urinaria, che funziona come riferimento della concentrazione del campione.

Questo approccio permette quindi di correggere parzialmente le differenze nella concentrazione delle urine.

I valori ACR vengono generalmente interpretati così:

- < 30 mg/g: albuminuria normale o lievemente aumentata
- 30–300 mg/g: albuminuria moderatamente aumentata
- > 300 mg/g: albuminuria severamente aumentata

Un singolo valore alterato non basta però per formulare una conclusione definitiva. L'albuminuria può aumentare temporaneamente dopo esercizio intenso, febbre, infezioni urinarie, scompenso cardiaco, marcata iperglicemia, aumento pressorio importante o altre condizioni acute.

Per questo motivo un risultato anomalo deve essere in genere **confermato su campioni successivi**, preferibilmente raccolti in condizioni stabili.

Un singolo valore anomalo non deve mai essere interpretato isolatamente.

La funzione renale può diminuire anche senza grande albuminuria

Non tutti i soggetti con malattia renale diabetica seguono lo stesso percorso. Alcuni possono presentare una progressiva riduzione della filtrazione glomerulare con albuminuria modesta.

La valutazione renale deve considerare sia albuminuria sia funzione di filtrazione.

Concentrarsi soltanto su uno dei due parametri può perdere una parte del quadro.

eGFR

La velocità di filtrazione glomerulare stimata, o eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate), viene calcolata generalmente a partire dalla creatinina e da altri dati individuali.

Essa fornisce una stima della funzione renale globale.

La creatinina dipende però anche dalla massa muscolare.

Un soggetto molto muscoloso può presentare valori differenti rispetto a un soggetto sarcopenico a parità di funzione renale.

Anche l'eGFR deve essere interpretato nel contesto corporeo.

Cistatina C

La cistatina C è un altro marcatore utilizzabile per stimare la funzione renale. Essa risente meno direttamente della massa muscolare rispetto alla creatinina.

In alcuni soggetti può offrire informazioni complementari.

Nessun marcatore rimane però completamente indipendente dal contesto biologico.

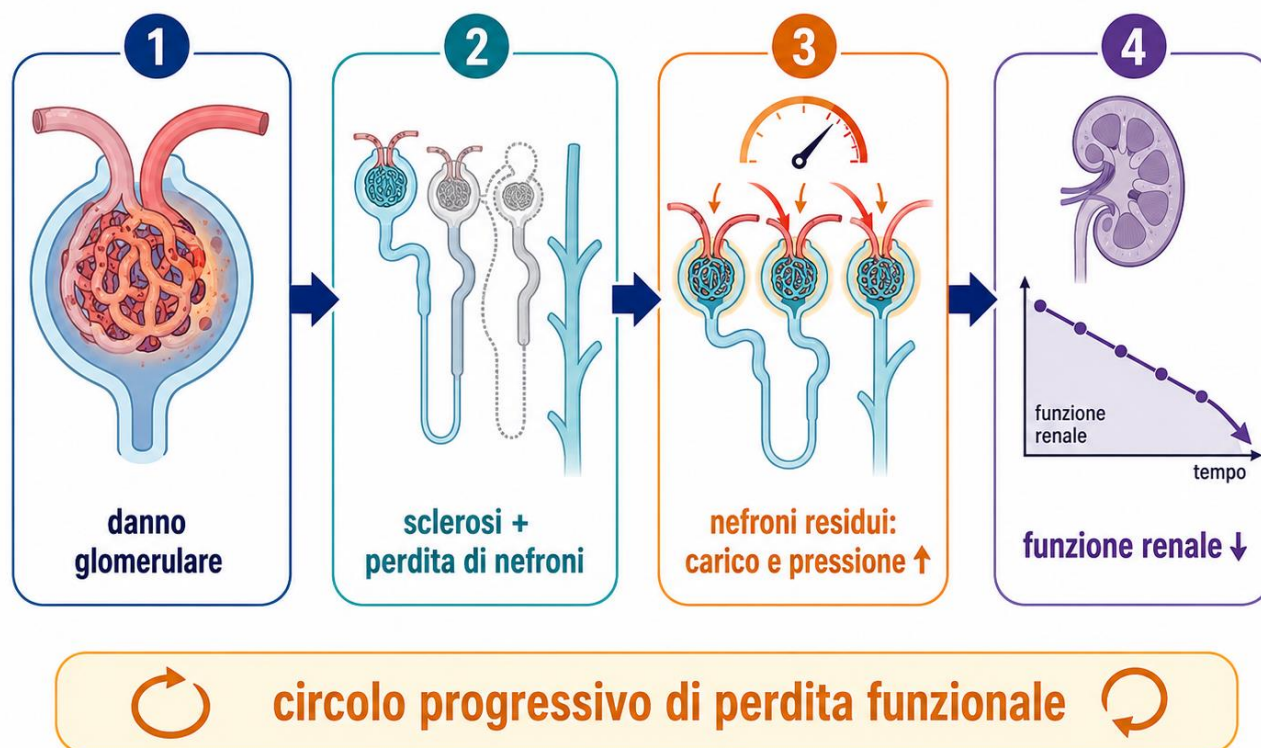
Progressione della nefropatia

Il danno glomerulare può favorire gradualmente sclerosi e perdita di unità filtranti.

I nefroni residui devono sostenere un carico maggiore. Questa compensazione può aumentare ulteriormente la pressione sulle unità ancora funzionanti.

Si può creare un circolo di progressiva perdita funzionale.

PROGRESSIONE DELLA NEFROPATIA



Rene e pressione arteriosa

La pressione arteriosa è un determinante fondamentale della progressione renale.

Un'elevata pressione sistemica può aumentare il carico sui glomeruli.

Il diabete e l'ipertensione agiscono quindi spesso in modo sinergico.

La protezione renale richiede un controllo adeguato di entrambi i sistemi.

Sistema renina-angiotensina-aldosterone

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone regola pressione, sodio e perfusione renale.

Un'attivazione eccessiva può aumentare la pressione intraglomerulare e favorire fibrosi.

Alcune terapie antipertensive proteggono quindi il rene non soltanto abbassando la pressione sistemica ma anche modificando l'emodinamica glomerulare.

La protezione renale deve essere interpretata in termini sia metabolici sia meccanici.

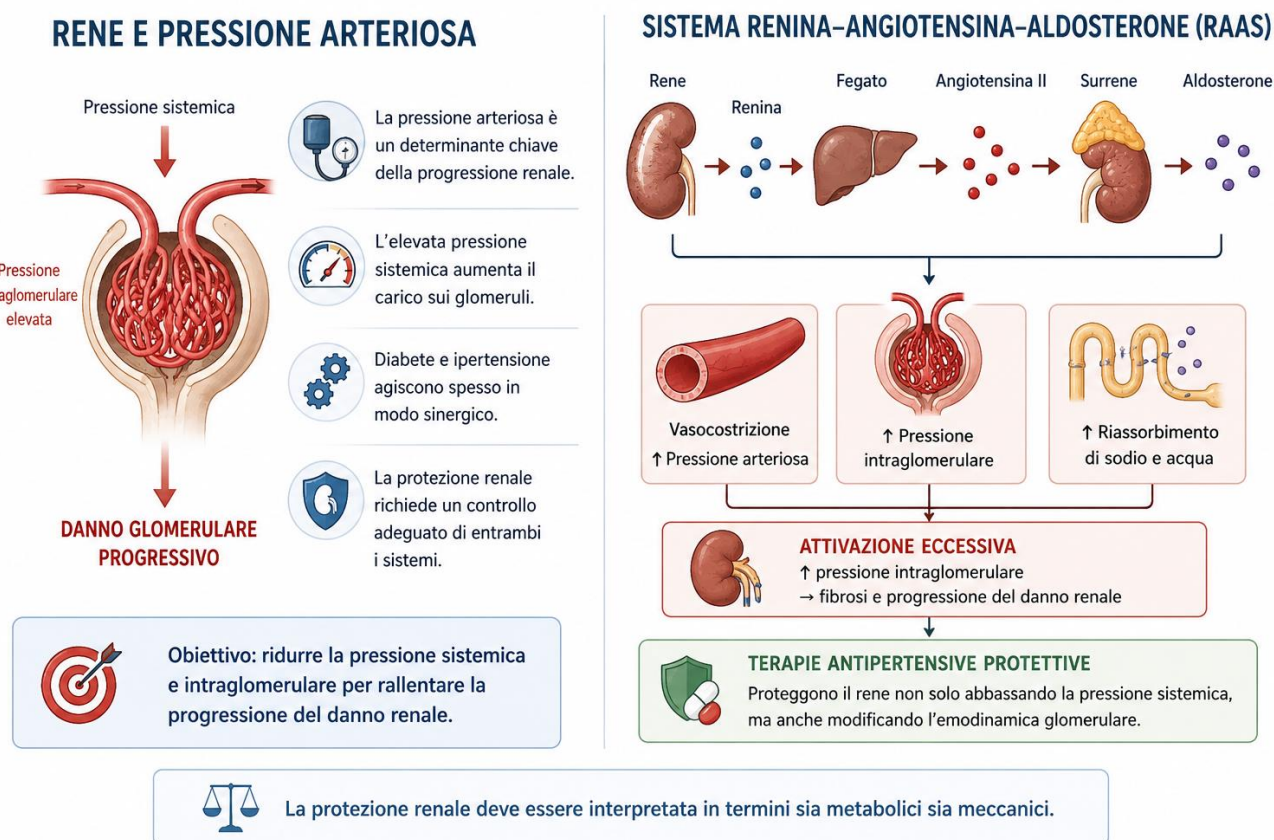
Il sistema nervoso periferico

La neuropatia diabetica è un'altra grande complicanza microvascolare e metabolica.

I nervi periferici sono costituiti da assoni, cellule di supporto e piccoli vasi che forniscono ossigeno e nutrienti.

L'iperglicemia cronica può danneggiare contemporaneamente tutti questi elementi.

La neuropatia non deriva quindi soltanto da una ridotta perfusione oppure soltanto da un danno biochimico; i due meccanismi interagiscono.



Stress metabolico del neurone

Un'elevata quantità di glucosio intracellulare può aumentare il flusso attraverso la via dei polioli.

La disponibilità di sistemi antiossidanti può ridursi e lo stress ossidativo può aumentare.

AGE e altri prodotti metabolici possono modificare ulteriormente proteine e membrane.

La funzione dell'assone può deteriorarsi gradualmente.

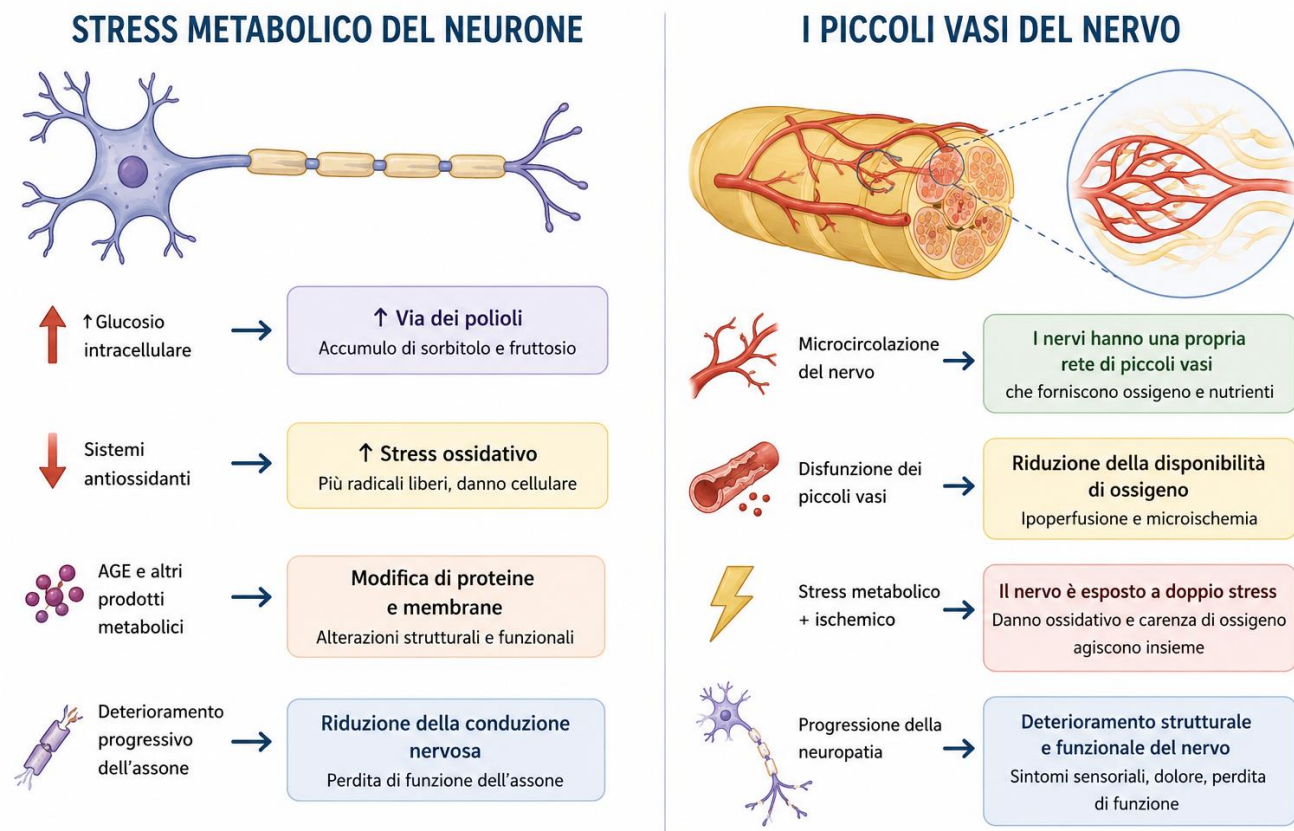
I piccoli vasi del nervo

I nervi possiedono una propria microcircolazione.

Quando questi piccoli vasi diventano disfunzionali, la disponibilità di ossigeno diminuisce.

Il nervo viene quindi esposto contemporaneamente a stress metabolico e ischemico.

Questa combinazione contribuisce alla progressione della neuropatia.



Neuropatia sensitiva

La forma più comune coinvolge inizialmente soprattutto le fibre più lunghe. I sintomi compaiono quindi frequentemente nei piedi prima che nelle mani.

Il soggetto può percepire formicolio, bruciore, dolore oppure sensazioni anomale.

Con il progredire del danno può comparire una riduzione della sensibilità.

La perdita della sensibilità protettiva è una delle complicanze più pericolose.

Quando il dolore diminuisce ma il rischio aumenta

Una neuropatia più avanzata può produrre meno dolore perché le fibre sensitive risultano maggiormente compromesse.

Questo apparente miglioramento può essere ingannevole.

Il soggetto può non percepire una ferita, una pressione eccessiva oppure una temperatura dannosa.

La perdita del dolore può aumentare il rischio di lesione.

Neuropatia motoria

Anche le fibre motorie possono essere interessate.

La funzione di piccoli muscoli del piede può modificarsi.

La neuropatia motoria può favorire squilibri muscolari e deformazioni delle dita e dell'arco plantare.

Le pressioni durante il passo si distribuiscono quindi in modo differente.

La neuropatia può così contribuire indirettamente alla formazione di aree di sovraccarico.

Neuropatia autonoma

Il sistema nervoso autonomo può essere coinvolto dal diabete.

La neuropatia autonoma può interessare cuore, apparato gastrointestinale, vescica, funzione sessuale e regolazione della sudorazione.

Le manifestazioni possono essere molto differenti.

La neuropatia diabetica non deve essere considerata esclusivamente come un problema di sensibilità ai piedi.

Neuropatia autonoma cardiovascolare

La regolazione della frequenza cardiaca e della pressione dipende dal sistema autonomo.

Il danno può ridurre la normale variabilità della frequenza cardiaca.

La risposta all'esercizio fisico e ai cambiamenti posturali può diventare meno efficace.

In alcuni soggetti può comparire ipotensione ortostatica.

Questa complicanza possiede anche un importante significato prognostico cardiovascolare.

Gastroparesi diabetica

Il danno autonomo può ridurre la motilità gastrica.

Lo svuotamento dello stomaco può diventare lento e imprevedibile.

La digestione e l'assorbimento dei carboidrati cambiano quindi nel tempo.

La gestione della glicemia può diventare più complessa soprattutto nei soggetti che utilizzano insulina.

Il sistema nervoso e il metabolismo glucidico si influenzano quindi reciprocamente.

Piede diabetico

Il piede diabetico è un esempio particolarmente chiaro di complicanza multifattoriale.

La neuropatia riduce la sensibilità protettiva.

Le deformazioni modificano la distribuzione delle pressioni.

La cute può diventare più secca e vulnerabile.

L'arteriopatia periferica può ridurre la perfusione.

Una piccola lesione può passare inosservata e può guarire con difficoltà.

PIEDE DIABETICO

Complicanza multifattoriale



La prevenzione del piede parte prima della lesione

La prevenzione richiede una valutazione periodica della sensibilità, della cute, dei polsi periferici e della biomeccanica del piede.

Calzature adeguate e controllo delle aree di pressione possono ridurre il rischio.

La persona deve inoltre imparare a osservare regolarmente i piedi quando la sensibilità risulta ridotta.

La prevenzione meccanica possiede quindi la stessa importanza del controllo metabolico.

Il microcircolo può migliorare?

Una parte delle alterazioni funzionali può migliorare quando glicemia, pressione e funzione endoteliale migliorano.

L'attività fisica aumenta la perfusione e stimola l'adattamento vascolare.

La riduzione dell'iperglicemia diminuisce lo stress metabolico.

Le alterazioni strutturali avanzate possono però essere molto meno reversibili.

Ancora una volta il momento dell'intervento possiede quindi grande importanza.

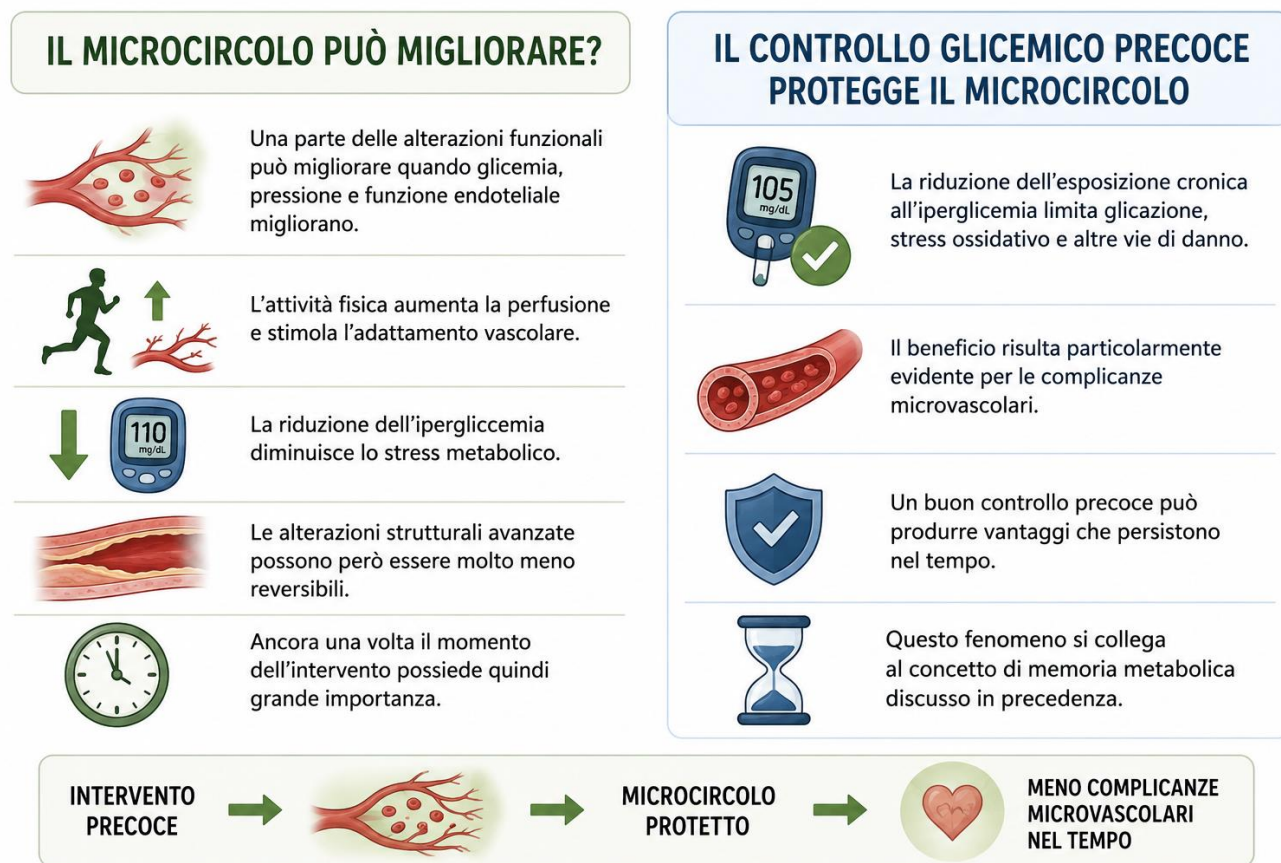
Il controllo glicemico precoce protegge il microcircolo

La riduzione dell'esposizione cronica all'iperglicemia limita glicazione, stress ossidativo e altre vie di danno.

Il beneficio risulta particolarmente evidente per le complicanze microvascolari.

Un buon controllo precoce può produrre vantaggi che persistono nel tempo.

Questo fenomeno si collega al concetto di memoria metabolica discusso in precedenza.



Controllare la glicemia non basta per il rene

La funzione renale dipende anche dalla pressione intraglomerulare, dalla pressione arteriosa sistemica e da altri fattori.

Una buona HbA1c non elimina quindi il rischio renale se persistono ipertensione, albuminuria o altre condizioni sfavorevoli.

La protezione del rene richiede una strategia integrata.

Controllare la glicemia non basta per il nervo

Anche la neuropatia dipende da molteplici fattori.

Fumo, dislipidemia, ipertensione, deficit nutrizionali, alcol e altre condizioni possono aggravare il danno nervoso.

La presenza di neuropatia in una persona con diabete non deve portare automaticamente ad attribuire ogni sintomo al glucosio.

La valutazione deve considerare possibili cause concomitanti.

La vitamina B12 come esempio di diagnosi differenziale

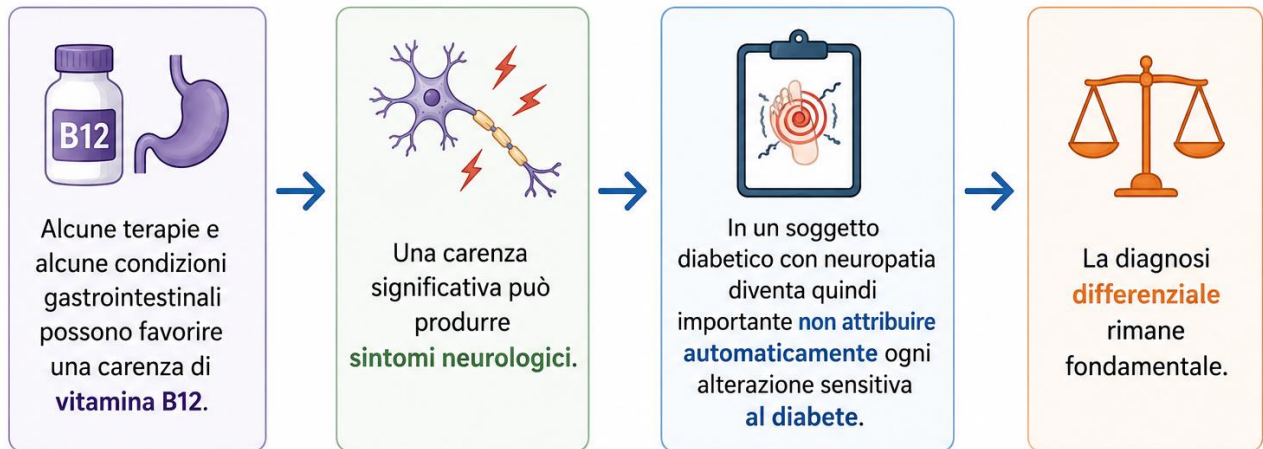
Alcune terapie e alcune condizioni gastrointestinali possono favorire una carenza di vitamina B12.

Una carenza significativa può produrre sintomi neurologici.

In un soggetto diabetico con neuropatia diventa importante non attribuire automaticamente ogni alterazione sensitiva al diabete.

La diagnosi differenziale rimane fondamentale.

La vitamina B12 come esempio di diagnosi differenziale



Considerare sempre possibili **cause alternative o concomitanti** è essenziale per una valutazione corretta e per impostare il trattamento adeguato.

Monitoraggio della retina

L'esame del fondo oculare e le altre valutazioni oftalmologiche permettono di identificare alterazioni prima che compaiano sintomi importanti.

La frequenza del monitoraggio dipende dal tipo di diabete, dalla durata, dal controllo metabolico e dalla presenza di precedenti alterazioni.

L'obiettivo è riconoscere il danno quando può ancora essere trattato efficacemente.

Monitoraggio del rene

Albuminuria ed eGFR rappresentano due elementi fondamentali.

La pressione arteriosa deve essere valutata contestualmente.

Anche potassio ed elettroliti possono assumere importanza in funzione della terapia e della funzione renale.

Il monitoraggio deve essere periodico e adattato al rischio individuale.

Monitoraggio neurologico

La valutazione può includere sensibilità tattile, sensibilità vibratoria, riflessi e percezione della pressione.

Il monofilamento è uno strumento semplice per valutare la perdita della sensibilità protettiva del piede.

Nei casi complessi possono risultare necessari esami neurofisiologici.

La clinica rimane però il punto di partenza.

Dal valore alla fisiologia

Le complicanze microvascolari non possono essere valutate attraverso la sola HbA1c.

Per il rene servono almeno funzione di filtrazione e albuminuria.

Per la retina serve una valutazione diretta del tessuto oculare.

Per la neuropatia serve una valutazione neurologica e sensitiva.

La glicemia descrive l'esposizione metabolica mentre gli esami d'organo descrivono ciò che quell'esposizione ha prodotto nei tessuti.

La prevenzione efficace richiede quindi entrambi i livelli di osservazione.

Take-home message

Retina, rene e nervi periferici risultano particolarmente vulnerabili all'iperglicemia cronica e alla disfunzione microvascolare.

Il danno nasce dall'interazione tra glicazione, stress ossidativo, alterazione della membrana basale, disfunzione endoteliale e ridotta perfusione.

La retinopatia può progredire silenziosamente.

La malattia renale può comparire attraverso albuminuria, riduzione della filtrazione oppure entrambe.

La neuropatia può interessare fibre sensitive, motorie e autonome.

Il controllo glicemico precoce riduce il rischio ma la prevenzione richiede anche controllo pressorio, protezione vascolare e monitoraggio specifico degli organi.

Box – Fermati un attimo

La glicemia può essere misurata con una goccia di sangue.

Il danno prodotto negli anni non può però essere compreso osservando soltanto quel numero.

La retina può essere già alterata senza riduzione evidente della vista, il glomerulo può perdere albumina senza produrre sintomi e il piede può perdere sensibilità prima che la persona se ne accorga.

Controllare il metabolismo significa quindi anche cercare ciò che il soggetto non può ancora percepire.

Messaggi chiave

- Retina, rene e sistema nervoso periferico sono i principali bersagli delle complicanze microvascolari.
- Il danno deriva dall'interazione tra iperglicemia, AGE, stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale.
- La microangiopatia modifica struttura, permeabilità e perfusione dei piccoli vasi.
- I periciti contribuiscono alla stabilità dei capillari retinici.
- La perdita di periciti favorisce la comparsa di microaneurismi.
- L'aumento della permeabilità può determinare edema maculare.
- L'ischemia retinica può stimolare VEGF e neovascolarizzazione.
- La retinopatia può progredire senza sintomi evidenti.

- Il diabete può determinare inizialmente iperfiltrazione glomerulare.
- Il riassorbimento tubulare di glucosio e sodio influenza l'emodinamica glomerulare.
- La barriera glomerulare comprende endotelio, membrana basale e podociti.
- L'albuminuria è un importante segnale di danno renale e rischio cardiovascolare.
- La funzione renale può diminuire anche in presenza di albuminuria modesta.
- eGFR e albuminuria devono essere interpretati insieme.
- La massa muscolare influenza il significato della creatinina.
- La cistatina C può fornire informazioni complementari sulla funzione renale.
- La neuropatia diabetica deriva da danno metabolico e microvascolare.
- Le fibre più lunghe vengono spesso coinvolte per prime.
- La perdita della sensibilità protettiva aumenta il rischio di lesioni del piede.
- La neuropatia può interessare anche fibre motorie e autonome.
- Il piede diabetico nasce dall'interazione tra neuropatia, biomeccanica, ischemia e alterazione della guarigione.
- Una neuropatia in un soggetto diabetico richiede comunque una diagnosi differenziale.
- Retina, rene e nervi devono essere monitorati direttamente e non soltanto attraverso la glicemia.
- La prevenzione precoce è più efficace rispetto all'intervento dopo la comparsa di danni strutturali avanzati.

VALUTAZIONE E STRATEGIE DI INTERVENTO

Quali esami osservare davvero

La valutazione del metabolismo glucidico non può basarsi su un solo valore.

La glicemia a digiuno, l'emoglobina glicata, l'insulina, il peptide C, la curva da carico, i trigliceridi, il colesterolo HDL, la funzione epatica e la composizione corporea descrivono aspetti differenti dello stesso sistema.

Il punto fondamentale consiste quindi nel passare dalla lettura del singolo parametro alla lettura del quadro metabolico complessivo.

Glicemia a digiuno

La glicemia a digiuno è uno dei parametri più utilizzati.

Il valore riflette soprattutto l'equilibrio tra produzione epatica di glucosio e utilizzo periferico durante le ore senza alimentazione.

Una glicemia a digiuno elevata può indicare una ridotta capacità dell'insulina di sopprimere la produzione epatica di glucosio.

Il dato deve però essere interpretato considerando sonno, stress, farmaci, attività fisica, durata reale del digiuno e fenomeno dell'alba.

Glicemia post-prandiale

La glicemia dopo il pasto descrive la capacità dell'organismo di gestire il glucosio introdotto con l'alimentazione.

La risposta dipende dalla quantità e qualità dei carboidrati, dalla composizione del pasto, dalla velocità di svuotamento gastrico, dalla secrezione insulinica e dalla capacità dei tessuti periferici di utilizzare il glucosio.

Il muscolo svolge un ruolo di particolare rilievo.

Una risposta post-prandiale alterata può comparire anche quando la glicemia a digiuno rimane ancora normale.

Emoglobina glicata (HbA1c)

L'HbA1c riflette l'esposizione media dell'emoglobina al glucosio nel corso delle settimane precedenti.

Il parametro offre quindi una visione più ampia rispetto a una singola glicemia.

L'HbA1c non descrive però direttamente la variabilità glicemica.

Due soggetti possono presentare la stessa HbA1c ma curve glicemiche molto differenti.

Anemia, alterazioni della vita dei globuli rossi, emoglobinopatie e altre condizioni possono inoltre modificare il significato del valore.

Insulina a digiuno

L'insulina a digiuno può fornire informazioni sulla quantità di ormone necessaria per mantenere la glicemia nelle condizioni basali.

Una glicemia apparentemente normale associata a un'insulina elevata può suggerire una compensazione metabolica importante.

Il valore deve però essere interpretato con cautela perché l'insulinemia dipende da secrezione pancreatica, clearance epatica e variabilità individuale.

Non esiste quindi un singolo numero capace di definire da solo l'insulino-resistenza.

HOMA-IR: una stima dell'insulino-resistenza a digiuno

HOMA-IR: una stima dell'insulino-resistenza a digiuno

L'HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) è un indice che utilizza glicemia e insulina a digiuno per stimare indirettamente il grado di insulino-resistenza.

La formula più utilizzata è:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia a digiuno (mg/dL)} \times \text{insulina a digiuno (\mu U/mL)} / 405$$

Se la glicemia è espressa in mmol/L, la formula diventa:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia (mmol/L)} \times \text{insulina (\mu U/mL)} / 22,5$$

Il principio è semplice: quando i tessuti rispondono meno all'insulina, il pancreas tende a compensare producendo una quantità maggiore di insulina per mantenere la glicemia entro valori accettabili. Un valore di HOMA-IR più elevato suggerisce quindi in generale una maggiore necessità insulinica per mantenere l'equilibrio glicemico.

HOMA-IR riflette soprattutto la condizione basale a digiuno ed è particolarmente influenzato dal rapporto tra fegato e pancreas. Non descrive invece bene la risposta dinamica dopo un pasto e non sostituisce test più diretti della sensibilità insulinica.

Un limite importante riguarda l'insulina: i diversi metodi di laboratorio possono fornire valori non perfettamente sovrapponibili. Per questo motivo non esiste un unico cut-off universale valido per tutti. L'interpretazione deve considerare metodo analitico, popolazione, età, composizione corporea e quadro clinico complessivo.

In pratica HOMA-IR è particolarmente utile per seguire l'andamento nel tempo nello stesso soggetto e per integrare altri dati come glicemia, insulina, HbA1c, trigliceridi, HDL, circonferenza addominale e composizione corporea.

Il concetto fondamentale è quindi questo: HOMA-IR non misura direttamente l'insulino-resistenza ma stima quanto lavoro insulinico è necessario, a digiuno, per mantenere la glicemia sotto controllo.

Curva glicemica da carico (OGTT)

Il test orale da carico di glucosio (OGTT *Oral Glucose Tolerance Test*) permette di osservare come l'organismo gestisce una quantità standardizzata di glucosio.

La glicemia viene misurata a intervalli definiti dopo l'assunzione.

Questo test può evidenziare un'alterata tolleranza al glucosio anche quando la glicemia a digiuno non risulta particolarmente elevata.

Il test offre quindi informazioni dinamiche.

Curva insulinemica

L'aggiunta della misurazione dell'insulina durante il test da carico può fornire informazioni ulteriori.

Una glicemia relativamente ben controllata può essere ottenuta attraverso una secrezione insulinica molto elevata.

Una risposta insulinica tardiva può inoltre indicare una perdita della normale precisione della secrezione pancreatica.

La curva insulinica può rendere visibile una compensazione che la sola curva glicemica non mostra.

Peptide C

L'insulina viene prodotta inizialmente come proinsulina. La proinsulina viene successivamente divisa in insulina e peptide C. Le due molecole vengono rilasciate in quantità equimolare.

Il peptide C può essere utilizzato come indicatore della secrezione insulinica endogena.

Questo parametro diventa particolarmente utile nei soggetti che utilizzano insulina esogena.

Perché il peptide C non coincide con l'insulina

L'insulina viene in parte rimossa dal fegato prima di raggiungere il circolo sistemico.

Il peptide C segue invece una cinetica differente e viene eliminato soprattutto dal rene.

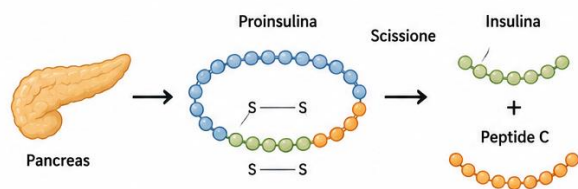
La sua concentrazione risulta generalmente più stabile.

La funzione renale deve però essere considerata perché una riduzione della clearance può aumentare il peptide C.

PEPTIDE C

Origine e significato

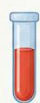
L'insulina viene prodotta inizialmente come proinsulina.



La proinsulina viene divisa in insulina e peptide C.
Le due molecole vengono rilasciate in quantità equimolare.



Indicatore della secrezione insulinica endogena



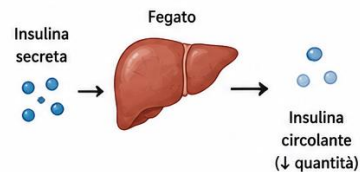
Il peptide C può quindi essere utilizzato come indicatore della secrezione insulinica endogena.



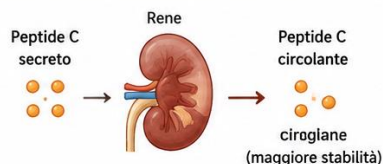
Questo parametro diventa particolarmente utile nei soggetti che utilizzano insulina esogena.

Perché il peptide C non coincide con l'insulina

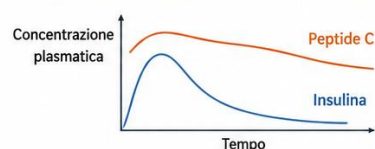
L'insulina viene in parte rimossa dal fegato prima di raggiungere il circolo sistemico.



Il peptide C segue invece una cinetica differente e viene eliminato soprattutto dal rene.



La sua concentrazione risulta quindi generalmente più stabile.



La funzione renale deve però essere considerata: una riduzione della clearance renale può aumentare le concentrazioni di peptide C.

↓ clearance renale → ↑ peptide C plasmatico
↑ clearance renale → ↓ peptide C plasmatico

Proinsulina

Una quota di proinsulina può essere rilasciata nel sangue.

Quando le cellule beta sono sottoposte a forte richiesta, la capacità di processare correttamente la proinsulina può diventare meno efficiente.

Una maggiore proporzione di proinsulina rispetto all'insulina può riflettere stress beta-cellulare.

Il parametro non viene utilizzato di routine in tutti i soggetti ma può avere interesse in contesti selezionati.

Trigliceridi

I trigliceridi sono un importante segnale del metabolismo energetico.

Valori elevati possono riflettere un aumento della produzione epatica di VLDL e un maggiore flusso di acidi grassi verso il fegato.

L'ipertrigliceridemia si associa frequentemente a insulino-resistenza e steatosi epatica.

Il parametro deve essere interpretato anche come indicatore metabolico e non soltanto lipidico.

Colesterolo HDL

Un HDL ridotto si associa frequentemente all'insulino-resistenza.

La combinazione tra trigliceridi elevati e HDL basso è un profilo metabolico particolarmente comune.

N.B.: Il valore dell'HDL non descrive però direttamente la funzione delle particelle HDL (ApoA-I).

N.B.: Anche glicazione e stress ossidativo possono modificarne la qualità biologica.

Rapporto trigliceridi/HDL (TG/HDL-C)

Il rapporto tra trigliceridi (TG) e colesterolo HDL (HDL -C) può fornire un'indicazione indiretta del profilo insulinico-resistente.

Un rapporto elevato può associarsi a un maggiore rischio di dislipidemia aterogena.

Di norma, per il rapporto **TG/HDL-C** si usano soglie orientative:

Interpretazione orientativa	TG/HDL-C (mg/dL)	TG/HDL-C (mmol/L)
Favorevole	< 2,0	< 0,87
Intermedio	2,0–3,0	0,87–1,31
Sfavorevole	> 3,0	> 1,31
Marcatamente sfavorevole	> 4,0	> 1,75

Va però precisato che **non esiste** un cut-off universale unico: sesso, etnia, metodo di laboratorio e contesto metabolico possono modificare l'interpretazione.

Il parametro non sostituisce però la valutazione della glicemia o dell'insulina.

Esso è semplicemente una tessera aggiuntiva del quadro metabolico.

LDL e ApoB

Il colesterolo LDL descrive la quantità di colesterolo trasportata dalle LDL.

ApoB fornisce invece una stima del numero delle particelle aterogene perché ogni particella contenente ApoB possiede generalmente una singola molecola di questa apolipoproteina.

Nel diabete e nell'insulino-resistenza può essere utile distinguere quantità di colesterolo e numero delle particelle.

ApoB può offrire informazioni complementari sul rischio cardiovascolare.

Non-HDL

Il colesterolo non-HDL comprende il colesterolo contenuto in tutte le lipoproteine aterogene.

Il calcolo deriva dalla sottrazione dell'HDL dal colesterolo totale.

Il parametro può risultare particolarmente utile quando i trigliceridi sono elevati.

Anche questo dato amplia la valutazione oltre il semplice LDL.

ALT e GGT

ALT e GGT possono aumentare in presenza di steatosi epatica.

Valori normali non escludono però il fegato grasso.

Questi enzimi rappresentano quindi indicatori indiretti e non misure del contenuto lipidico epatico.

La loro interpretazione assume maggiore significato quando viene associata a trigliceridi, circonferenza addominale e imaging.

Acido urico

L'acido urico può aumentare in associazione a insulino-resistenza, obesità viscerale e sindrome metabolica.

La relazione risulta complessa e non implica necessariamente un rapporto causale semplice.

Il parametro può però contribuire a identificare un terreno metabolico alterato.

Un valore elevato richiede comunque una valutazione specifica anche per il rischio di gotta e altre condizioni.

Pressione arteriosa

La pressione non è un esame biochimico ma costituisce un parametro fondamentale nella valutazione metabolica.

Insulino-resistenza e ipertensione condividono numerosi meccanismi.

La presenza simultanea delle due condizioni aumenta il rischio cardiovascolare e renale.

La valutazione della glicemia senza pressione arteriosa risulta incompleta.

Circonferenza addominale

La circonferenza addominale offre una stima pratica dell'adiposità centrale.

Una sua progressione nel tempo può indicare un aumento del rischio metabolico anche quando il peso corporeo varia poco.

La misurazione deve essere eseguita in modo standardizzato.

Il dato diventa particolarmente utile quando viene seguito longitudinalmente (ripetutamente nel tempo).

Rapporto vita-altezza

Il rapporto vita-altezza mette la circonferenza addominale in relazione alla statura.

Questo indice può risultare utile per confrontare soggetti con corporature differenti.

Il parametro non misura direttamente il grasso viscerale ma offre una stima semplice del rischio centrale.

Anche in questo caso la tendenza nel tempo possiede grande valore.

RAPPORTO VITA-ALTEZZA (Waist-to-Height Ratio)

- Mette la circonferenza addominale in relazione alla statura.
- Utile per confrontare soggetti con corporature differenti.
- Non misura direttamente il grasso viscerale ma offre una stima semplice del rischio centrale.
- La tendenza nel tempo possiede grande valore.

COME SI CALCOLA

$$\text{Rapporto vita-altezza} = \frac{\text{Circonferenza vita (cm)}}{\text{Altezza (cm)}}$$

COME MISURARE LA CIRCONFERENZA ADDOMINALE

LIVELLO DI MISURAZIONE



Livello ombelicale (a metà tra l'ultima costola e la cresta iliaca)

POSIZIONE E TECNICA



- Soggetto in piedi
- Addome rilassato
- Braccia lungo i fianchi
- Piedi uniti
- Espirazione naturale
- Nastro orizzontale, aderente ma non comprimente

STIMA QUANTITATIVA DEL RAPPORTO VITA-ALTEZZA

CATEGORIA DI RISCHIO	UOMO Rapporto vita-altezza	DONNA Rapporto vita-altezza
● BASSO	< 0,50	< 0,50
● MODERATO	0,50 – 0,59	0,50 – 0,59
● ELEVATO	0,60 – 0,69	0,60 – 0,69
● MOLTO ELEVATO	≥ 0,70	≥ 0,70

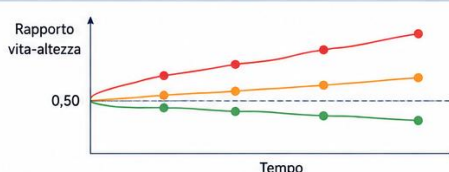
ESEMPIO

Circonferenza vita = 92 cm
Altezza = 175 cm
Rapporto vita-altezza = 92 / 175 = 0,53
● Rischio: MODERATO

IMPORTANZA DELLA TENDENZA NEL TEMPO



Misurazioni periodiche con la stessa tecnica permettono di valutare l'andamento individuale del rischio centrale.



TREND NEL TEMPO

- Stabile o in diminuzione → rischio in riduzione
- Stabile o in aumento → rischio costante o in aumento
- In aumento → rischio in crescita

Composizione corporea

La composizione corporea permette di distinguere almeno in parte massa magra e massa adiposa.

Questo dato possiede particolare rilievo perché due persone con lo stesso peso possono presentare profili metabolici molto differenti.

Una riduzione della massa muscolare può peggiorare la capacità di gestire il glucosio.

Un aumento del grasso viscerale può aumentare il rischio anche senza un grande cambiamento del peso totale.

Steatosi epatica

La presenza di grasso nel fegato è uno dei segnali più importanti di disfunzione metabolica.

L'ecografia può evidenziare una steatosi significativa.

Tecniche più avanzate, come MRI-PDFF, spettroscopia RM protonica e CAP mediante FibroScan, possono quantificare il grasso epatico con maggiore precisione.

La presenza di steatosi deve essere letta insieme a glicemia, insulina, trigliceridi e composizione corporea.

Albuminuria

Il rapporto albumina-creatinina urinario può rilevare una perdita anomala di albumina.

Il parametro risulta importante sia per la valutazione renale sia per la stima del rischio cardiovascolare.

Un singolo valore elevato deve generalmente essere confermato perché alcune condizioni acute possono aumentarlo temporaneamente.

Il monitoraggio nel tempo possiede quindi particolare rilievo.

Creatinina ed eGFR

La creatinina permette di stimare la funzione renale attraverso il calcolo dell'eGFR.

Il dato deve essere interpretato considerando massa muscolare, età e altre caratteristiche individuali.

Una creatinina apparentemente bassa in un soggetto sarcopenico non garantisce automaticamente una funzione renale ottimale.

Il contesto corporeo modifica quindi anche il significato dei parametri renali.

Cistatina C

La cistatina C può offrire una stima complementare della funzione renale.

La sua concentrazione risente meno della massa muscolare rispetto alla creatinina.

L'utilizzo combinato dei due marcatori può aumentare la precisione della stima in alcuni soggetti.

La scelta dipende però dal contesto clinico.

Proteina C-reattiva ad alta sensibilità

La hs-CRP può fornire informazioni sull'infiammazione sistemica di basso grado.

Il valore non identifica però la causa dell'infiammazione.

Infezioni, malattie infiammatorie e numerose altre condizioni possono modificarlo.

Nel contesto metabolico il dato può assumere valore soprattutto quando viene interpretato insieme ad adiposità viscerale e altri fattori di rischio.

Ferritina

La ferritina rappresenta principalmente una proteina di deposito del ferro ma può aumentare anche come proteina di fase acuta.

Valori elevati possono riflettere eccesso di ferro, infiammazione oppure entrambe le condizioni.

In alcuni soggetti con sindrome metabolica e steatosi la ferritina può risultare aumentata.

Il parametro richiede quindi un'interpretazione contestuale.

Test da carico e HbA1c possono non concordare

Un soggetto può presentare HbA1c normale e curva da carico alterata.

Un altro può presentare HbA1c aumentata con glicemia a digiuno relativamente contenuta.

Queste discrepanze non rappresentano necessariamente errori.

I diversi test osservano aspetti differenti della fisiologia glicemica.

La discordanza può offrire informazioni utili invece di costituire un problema.

Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM)

Il CGM permette di osservare la glicemia interstiziale durante l'intera giornata.

Il dispositivo può mostrare picchi post-prandiali, risposta all'attività fisica, fenomeno dell'alba e andamento notturno.

Il CGM (Continuous Glucose Monitoring) produce una grande quantità di dati ma richiede interpretazione.

L'obiettivo non è cercare una linea perfettamente piatta.

La fisiologia normale comprende variazioni.

Time in range (TIR, TAR, TBR)

Time in Range (TIR), Time Above Range (TAR) e Time Below Range (TBR) sono parametri ricavati soprattutto dal **CGM**, perché richiedono molte misurazioni distribuite nell'arco della giornata.

Nei soggetti con diabete il tempo trascorso all'interno di un intervallo glicemico definito può fornire informazioni complementari all'HbA1c.

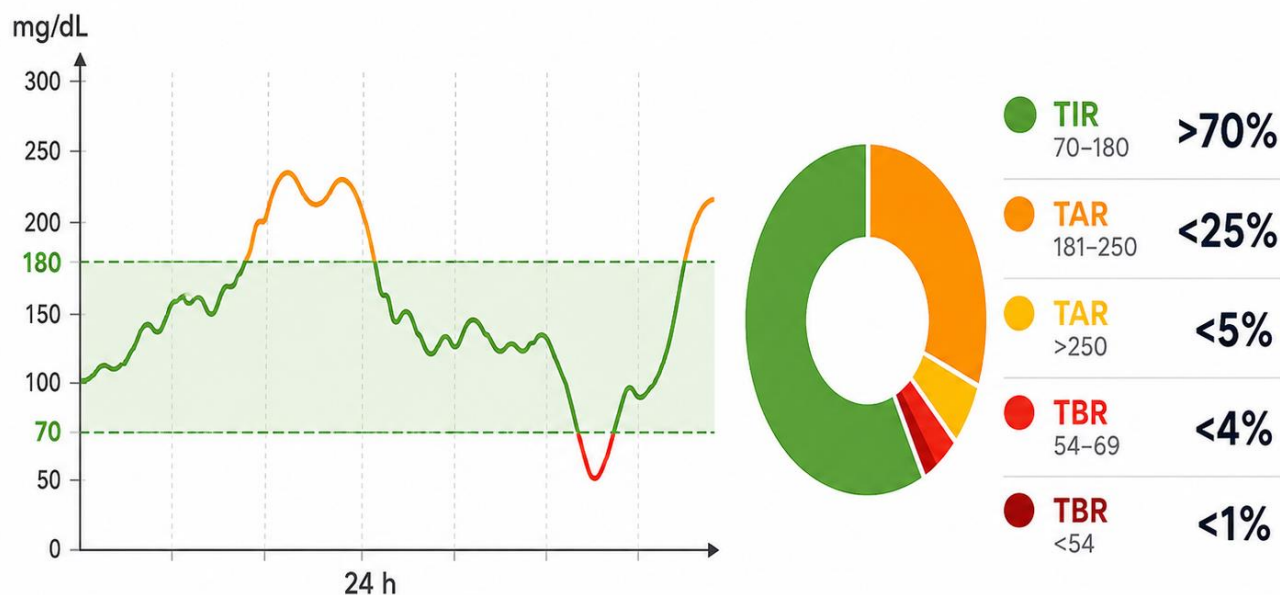
Il time in range descrive infatti quanto tempo il soggetto trascorre entro un determinato intervallo.

Anche il tempo sopra (TAR) e sotto (TBR) il range possiede importanza.

Questi parametri permettono di distinguere profili che potrebbero produrre la stessa media glicemica (HbA1c).

TIME IN RANGE (CGM)

Il CGM mostra quanto tempo la glicemia resta nel range



Stessa HbA1c ≠ stesso profilo glicemico

Variabilità glicemica

La variabilità glicemica, valutata soprattutto attraverso il CG, descrive l'ampiezza delle oscillazioni del glucosio.

Oscillazioni molto ampie possono indicare una regolazione meno stabile.

Il dato deve però essere contestualizzato.

Un aumento transitorio dopo il pasto è una risposta fisiologica e non deve essere classificato automaticamente come dannoso.

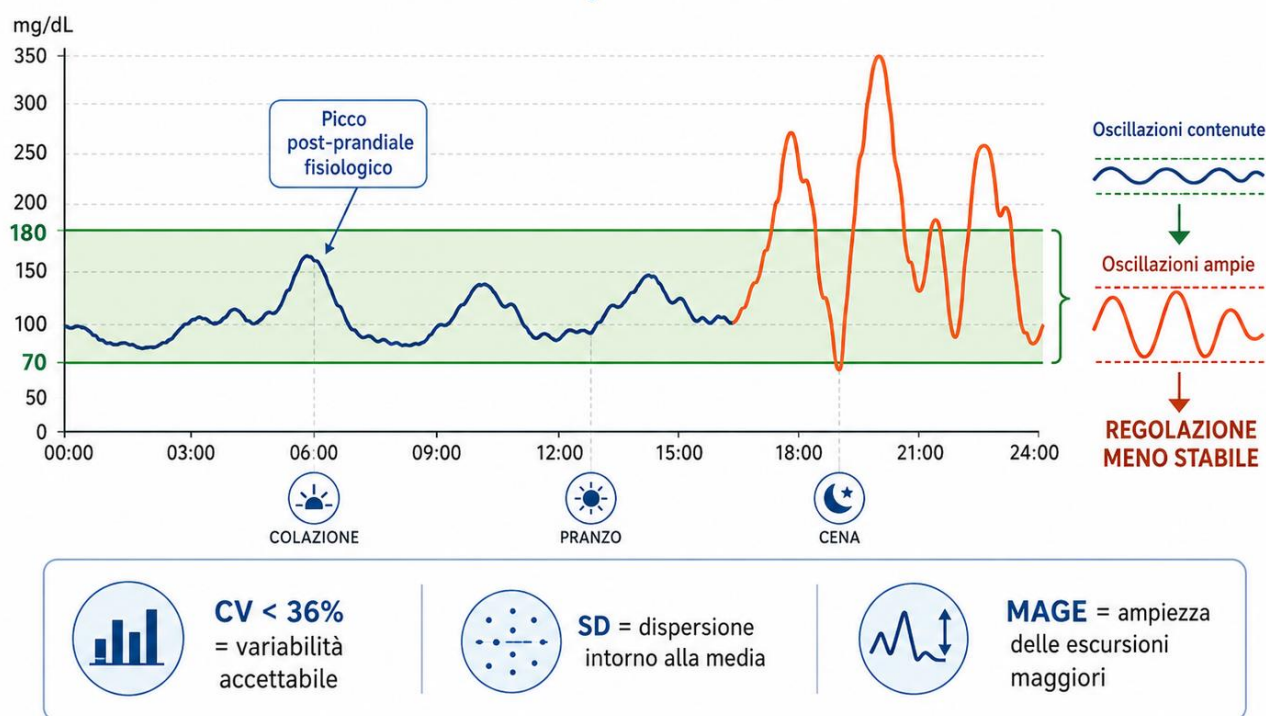
Conta soprattutto il comportamento complessivo.

CGM quindi permette di descrivere non solo la glicemia media ma anche quanto e quanto rapidamente il glucosio oscilla. Tra i parametri più utilizzati vi sono soprattutto:

- CV – coefficiente di variazione: è uno dei parametri più pratici; < 36% viene generalmente considerato indicativo di variabilità accettabile.
- SD – deviazione standard: descrive quanto i valori si disperdono intorno alla media ma dipende molto dal livello glicemico medio.
- MAGE (*Mean Amplitude of Glycemic Excursions*): misura l'ampiezza delle oscillazioni più importanti.

VARIABILITÀ GLICEMICA

Valutata soprattutto con CGM



Conta il comportamento complessivo

Fruttosamina

La fruttosamina riflette la glicazione delle proteine plasmatiche.

Poiché queste proteine possiedono una vita più breve rispetto ai globuli rossi, il parametro descrive un periodo temporale più breve rispetto all'HbA1c.

La fruttosamina può risultare utile quando l'HbA1c non è facilmente interpretabile oppure quando si desidera osservare cambiamenti più rapidi.

Il valore deve comunque essere letto considerando lo stato delle proteine plasmatiche.

Albumina glicata

L'albumina glicata è un altro indicatore dell'esposizione glicemica delle settimane precedenti.

Il parametro può risultare utile in alcune condizioni nelle quali l'HbA1c risulta poco affidabile.

Alterazioni importanti dell'albumina possono però influenzarne il significato.

Anche questo esame deve essere utilizzato nel contesto appropriato.

Non serve misurare tutto in tutti

Una valutazione completa non significa prescrivere ogni esame disponibile a ogni soggetto.

La scelta deve dipendere dal quesito.

Una persona con lieve aumento della glicemia e nessun altro fattore di rischio richiede un percorso differente rispetto a una persona con steatosi, ipertrigliceridemia, adiposità viscerale e familiarità per diabete.

La medicina efficace seleziona gli strumenti in base alle informazioni realmente necessarie.

Un possibile livello di valutazione iniziale

Una valutazione metabolica di base può comprendere glicemia a digiuno, HbA1c, profilo lipidico, pressione arteriosa, circonferenza addominale e funzione epatica.

L'aggiunta dell'insulina a digiuno può offrire informazioni sulla compensazione.

La funzione renale e l'albuminuria assumono particolare rilievo quando sono presenti diabete, ipertensione o altri fattori di rischio.

Gli esami successivi devono essere scelti in base ai risultati iniziali.

Quando approfondire con la curva

La curva glicemica e insulinemica può risultare utile quando esiste il sospetto di un'alterazione post-prandiale non evidente a digiuno.

La curva glicemica e insulinemica può risultare utile anche quando glicemia e HbA1c non spiegano completamente sintomi oppure altri segnali metabolici.

Il test offre però una fotografia di una giornata specifica.

La risposta può variare in funzione di sonno, stress, attività fisica e altri fattori.

Non esiste il valore perfetto isolato

Un'insulina bassa non rappresenta automaticamente un vantaggio se deriva da una scarsa capacità secretoria.

Una glicemia normale non rappresenta automaticamente una buona sensibilità insulinica se viene mantenuta attraverso una marcata iperinsulinemia.

Un peso normale non esclude grasso viscerale e steatosi.

Un HDL elevato non cancella necessariamente tutti gli altri fattori di rischio.

La fisiologia richiede quindi sempre interpretazione e non semplice classificazione.

Dal valore alla fisiologia

Il modo più utile di leggere gli esami consiste nel porre una sequenza di domande.

La glicemia è elevata oppure il pancreas la sta mantenendo normale attraverso molta insulina?

Il fegato produce troppo glucosio?

Il muscolo possiede una quantità e una funzione sufficienti?

Il tessuto adiposo sta accumulando energia in modo fisiologico oppure il grasso si sta spostando verso fegato e distretto viscerale?

Il rene e l'endotelio mostrano già segnali di danno?

Gli esami diventano realmente utili quando aiutano a rispondere a queste domande.

Take-home message

La valutazione metabolica non deve fermarsi alla glicemia.

Glicemia a digiuno, HbA1c, insulina, peptide C, curva glicemica e insulinemica, trigliceridi, HDL, funzione epatica, pressione, composizione corporea e funzione renale descrivono aspetti differenti dello stesso sistema.

Nessun singolo parametro possiede il significato completo.

La qualità dell'interpretazione dipende dalla capacità di collegare i valori tra loro e di inserirli nella fisiologia del soggetto.

Box – Fermati un attimo

Un numero può essere normale perché il sistema funziona bene oppure perché l'organismo sta compensando intensamente.

Se la glicemia è normale ma l'insulina è molto elevata, il dato finale non racconta tutto.

Se il peso è normale ma il fegato è grasso e la massa muscolare è ridotta, la bilancia non racconta tutto.

Gli esami non devono essere letti come semafori verdi o rossi; devono essere utilizzati per ricostruire il funzionamento della rete metabolica.

Messaggi chiave

- La glicemia a digiuno riflette soprattutto produzione epatica e utilizzo periferico del glucosio.
- La glicemia post-prandiale descrive la gestione dei nutrienti dopo il pasto.
- L'HbA1c è una misura indiretta dell'esposizione glicemica delle settimane precedenti.
- L'HbA1c non descrive direttamente la variabilità glicemica.
- L'insulina a digiuno può fornire informazioni sulla compensazione metabolica.
- HOMA-IR è una stima indiretta e non una misura diretta della sensibilità insulinica.
- La curva glicemica offre informazioni dinamiche.
- La curva insulinemica può rendere visibile una compensazione che la sola glicemia non mostra.
- Il peptide C fornisce informazioni sulla secrezione insulinica endogena.
- La funzione renale influenza l'interpretazione del peptide C.
- Trigliceridi elevati e HDL ridotto si associano frequentemente all'insulino-resistenza.
- ApoB e non-HDL possono migliorare la valutazione del rischio aterogeno.

- ALT e GGT possono suggerire un problema epatico ma non escludono steatosi quando risultano normali.
- L'acido urico può inserirsi nel quadro della disfunzione metabolica.
- Pressione arteriosa e composizione corporea fanno parte della valutazione metabolica.
- Circonferenza addominale e rapporto vita-altezza possono fornire indicazioni sull'adiposità centrale.
- Albuminuria ed eGFR rappresentano parametri fondamentali nella protezione renale.
- La hs-CRP può fornire informazioni sull'infiammazione sistemica ma non ne identifica la causa.
- Il CGM permette di osservare il comportamento glicemico nel tempo.
- Time in range e variabilità forniscono informazioni complementari all'HbA1c.
- Fruttosamina e albumina glicata possono essere utili in contesti selezionati.
- Non è necessario misurare ogni parametro in ogni soggetto.
- La scelta degli esami deve rispondere a una domanda fisiologica precisa.
- Nessun valore deve essere interpretato isolatamente.

Alimentazione e regolazione glicemica

L'alimentazione è uno dei principali determinanti della glicemia post-prandiale ma il suo effetto metabolico non dipende soltanto dalla quantità di carboidrati presenti nel pasto.

La risposta glicemica nasce dall'interazione tra quantità e qualità dei carboidrati, presenza di fibre, proteine e grassi, struttura dell'alimento, velocità di digestione, ordine dei nutrienti, attività fisica, sensibilità insulinica e momento della giornata.

Lo stesso alimento può produrre risposte differenti in soggetti diversi oppure nello stesso soggetto in momenti differenti.

La nutrizione destinata al controllo metabolico non dovrebbe quindi inseguire l'eliminazione assoluta del glucosio; dovrebbe migliorare la capacità dell'organismo di gestire i nutrienti.

I carboidrati non sono tutti uguali

Il termine carboidrati comprende molecole e alimenti molto differenti.

Glucosio, fruttosio, saccarosio, amido e fibre appartengono alla stessa grande famiglia ma presentano comportamenti metabolici diversi.

Anche due alimenti contenenti una quantità simile di carboidrati possono produrre risposte glicemiche differenti.

La struttura fisica dell'alimento modifica infatti la velocità con cui gli enzimi digestivi raggiungono l'amido e la velocità con cui il glucosio viene assorbito.

Il metabolismo risponde quindi all'alimento reale e non soltanto alla sua composizione chimica teorica.

La matrice alimentare

Un chicco intero mantiene una struttura fisica differente rispetto alla farina ottenuta macinandolo.

La frammentazione aumenta la superficie disponibile agli enzimi digestivi.

L'amido può essere digerito più rapidamente.

La stessa quantità di carboidrati può produrre una risposta glicemica più rapida quando la struttura dell'alimento viene profondamente modificata.

La matrice alimentare è una componente metabolica reale.

Indice glicemico

L'indice glicemico descrive la velocità con cui una quantità standardizzata di carboidrati disponibili contenuti in un alimento aumenta la glicemia rispetto a un riferimento.

Il parametro offre informazioni utili ma presenta limiti importanti.

L'indice glicemico viene misurato su quantità standardizzate di carboidrati e non sulla porzione normalmente consumata.

Il valore può inoltre cambiare in funzione di varietà, maturazione, cottura e lavorazione.

L'indice glicemico non deve diventare una classificazione rigida degli alimenti.

Carico glicemico

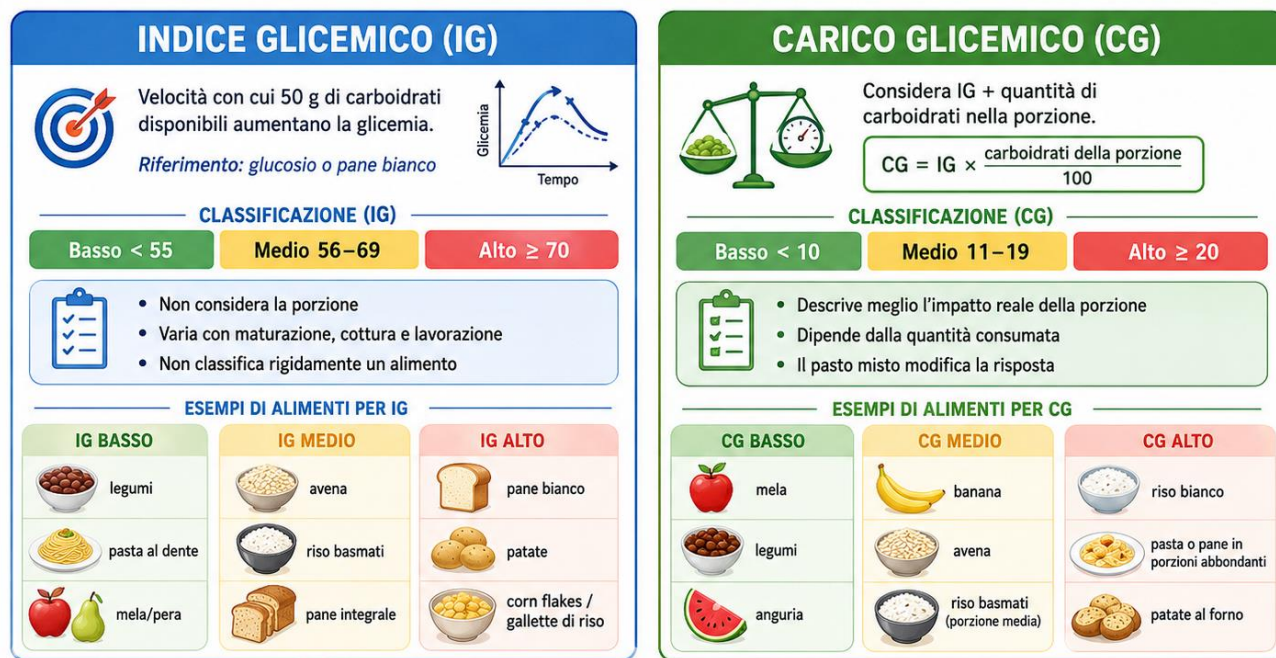
Il carico glicemico considera sia l'indice glicemico sia la quantità di carboidrati contenuta nella porzione.

Questo parametro può descrivere meglio l'impatto glicemico reale di un alimento consumato in quantità determinate.

Anche il carico glicemico rimane però una semplificazione.

Il pasto contiene normalmente più alimenti e la risposta finale dipende dalla loro interazione.

INDICE GLICEMICO E CARICO GLICEMICO



Le fibre rallentano l'assorbimento

Le fibre solubili e viscosi possono rallentare lo svuotamento gastrico e la diffusione dei nutrienti nel lume intestinale.

La velocità di assorbimento del glucosio può diminuire.

La risposta glicemica post-prandiale tende a diventare più graduale.

Le fibre aumentano inoltre la sazietà e alcune vengono fermentate dal microbiota.

Il loro beneficio supera quindi il semplice rallentamento dell'assorbimento dei carboidrati.

Non tutte le fibre svolgono la stessa funzione

Il termine fibra comprende sostanze molto differenti.

Alcune fibre risultano fortemente viscosi.

Altre vengono fermentate rapidamente.

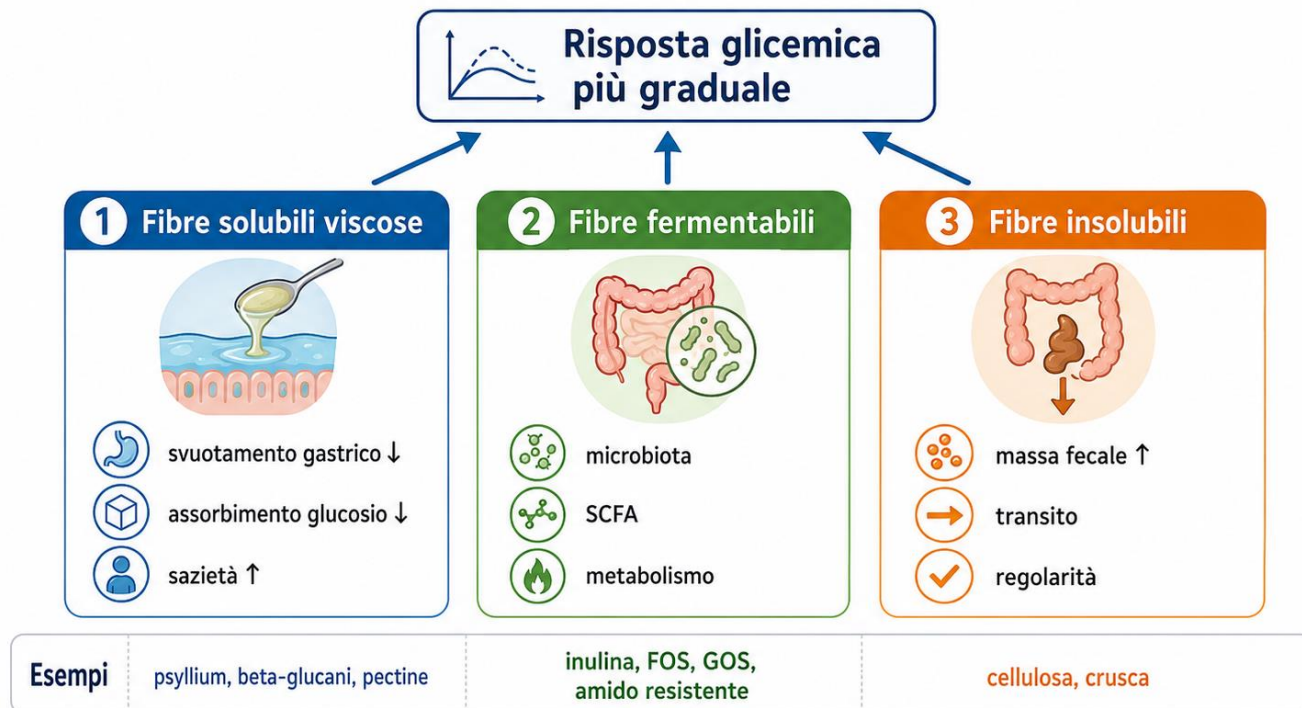
Altre ancora aumentano soprattutto la massa fecale.

Una dieta ricca di alimenti vegetali diversi fornisce quindi un insieme di fibre con funzioni complementari.

La qualità della fibra conta quanto la quantità totale.

LE FIBRE RALLENTANO L'ASSORBIMENTO

Non tutte le fibre svolgono la stessa funzione



La qualità della fibra conta quanto la quantità

Proteine e risposta glicemica

Le proteine possono rallentare lo svuotamento gastrico e modificare la risposta glicemica quando vengono consumate insieme ai carboidrati.

Gli aminoacidi possono inoltre stimolare direttamente la secrezione insulinica.

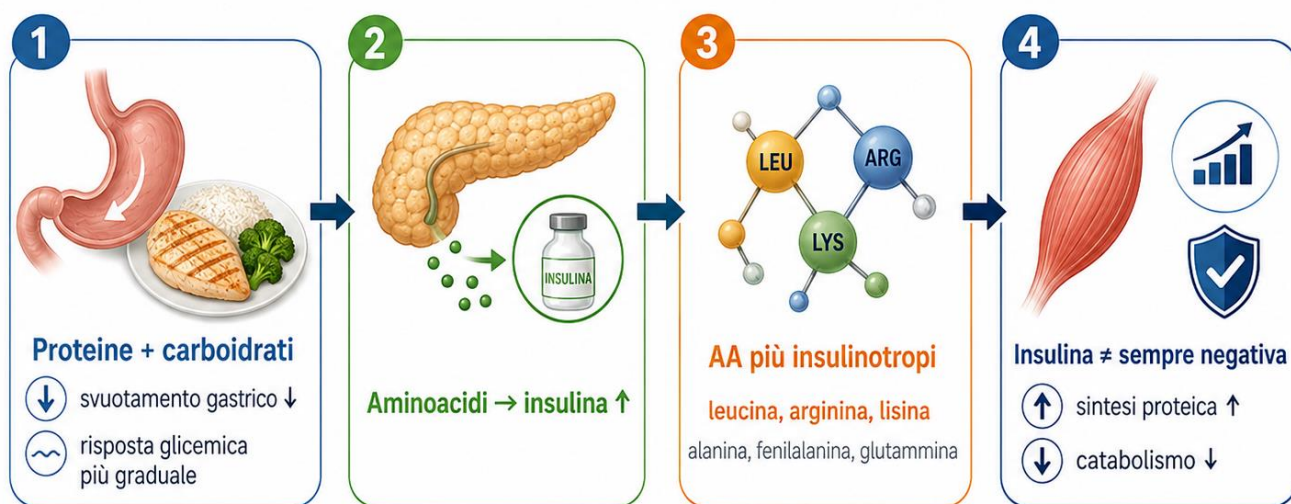
Un aumento insulinico dopo un pasto proteico non rappresenta però automaticamente un effetto negativo.

L'insulina favorisce infatti anche la sintesi proteica e limita il catabolismo.

La risposta deve essere interpretata in relazione alla glicemia e alla funzione fisiologica del pasto.

PROTEINE E RISPOSTA GLICEMICA

Poco testo, concetto chiave



Conta il contesto del pasto
 glicemia + funzione fisiologica

Grassi e risposta post-prandiale

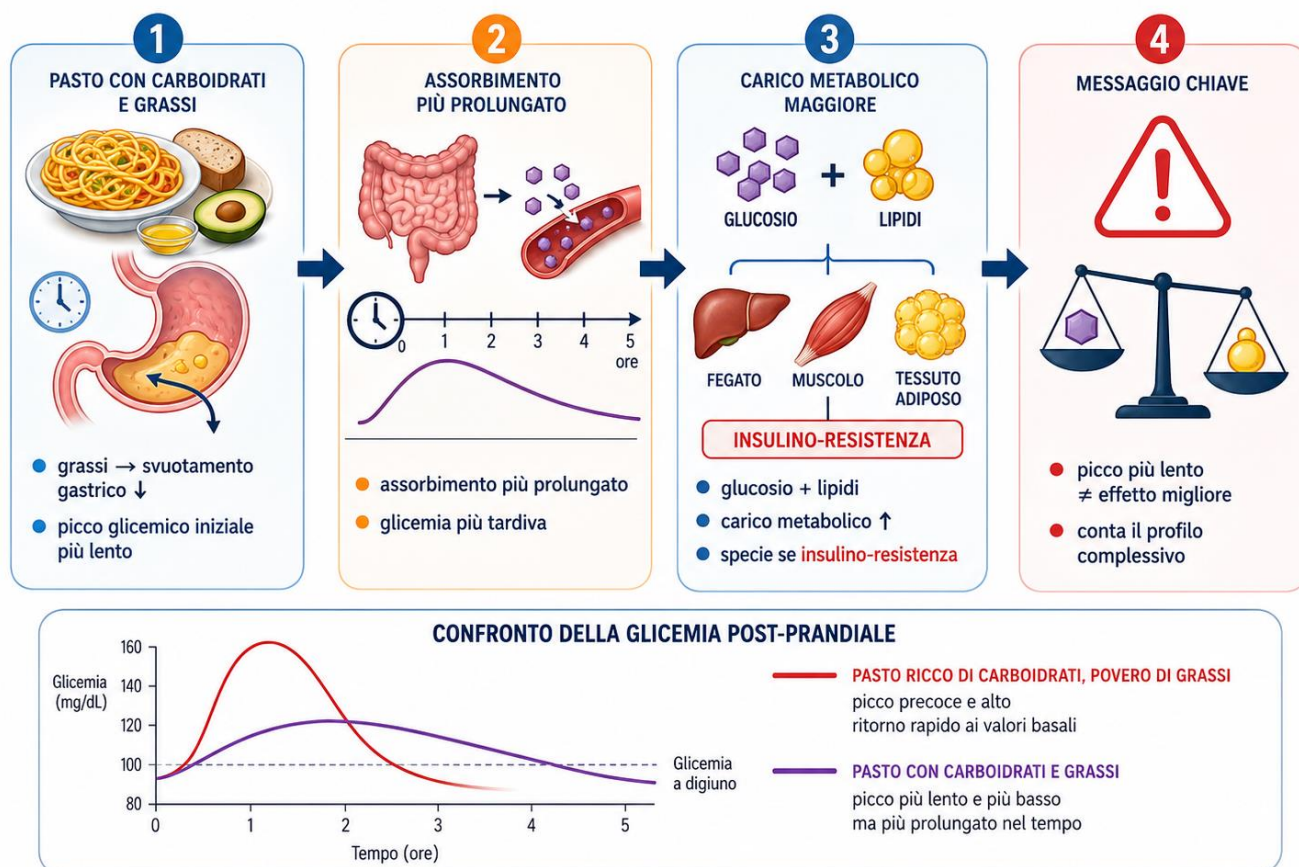
La presenza di grassi può rallentare lo svuotamento gastrico e quindi ridurre la velocità iniziale con cui il glucosio raggiunge il sangue.

Un pasto molto ricco di grassi può però prolungare l'assorbimento e può determinare una risposta glicemica più tardiva.

Nei soggetti insulinico-resistenti un'elevata disponibilità contemporanea di lipidi e glucosio può inoltre aumentare il carico metabolico.

Il rallentamento del picco non significa quindi automaticamente un migliore effetto metabolico complessivo.

GRASSI E RISPOSTA POST-PRANDIALE



Il pasto misto è diverso dal singolo alimento

La fisiologia quotidiana riguarda soprattutto pasti misti.

Carboidrati, proteine, grassi, fibre e acqua interagiscono tra loro.

Un alimento con indice glicemico relativamente elevato può produrre una risposta molto differente quando viene consumato all'interno di un pasto ricco di verdure, proteine e grassi.

La valutazione del singolo alimento deve essere inserita nella struttura dell'intero pasto.

L'ordine degli alimenti

L'ordine nel quale vengono consumati gli alimenti può modificare la risposta post-prandiale.

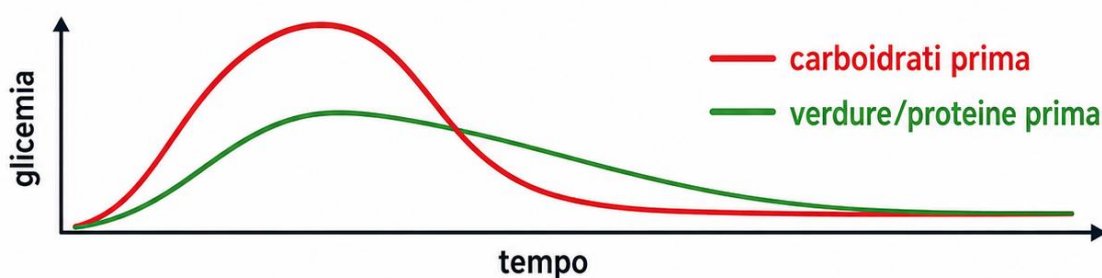
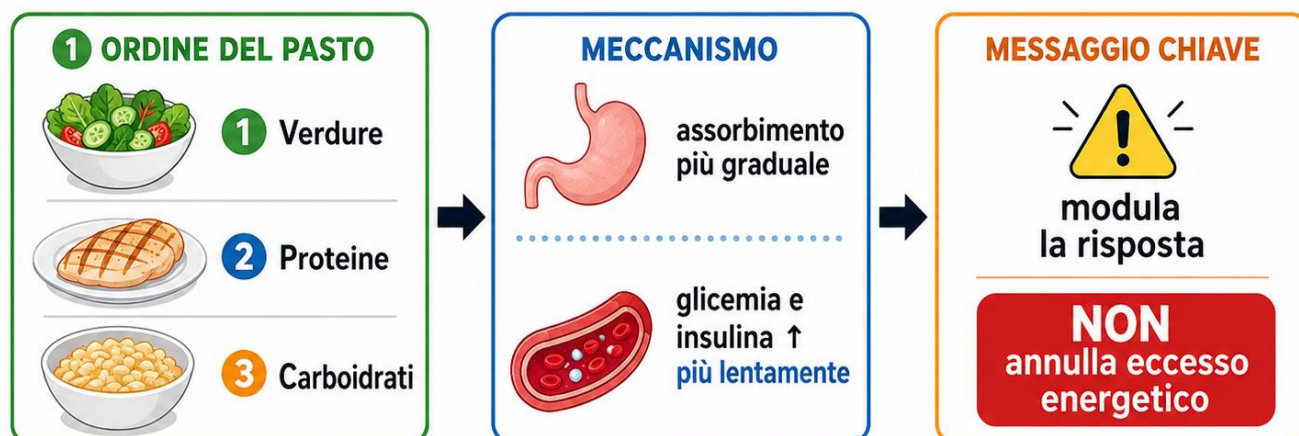
Consumare verdure e proteine prima della quota principale di carboidrati può rallentare la velocità con cui il glucosio raggiunge il circolo in alcuni soggetti.

La risposta insulinica e glicemica può risultare meno rapida.

Questo effetto non trasforma però automaticamente un pasto eccessivo in un pasto metabolicamente adeguato.

L'ordine può modulare la risposta ma non annulla la quantità totale di energia introdotta.

ORDINE DEGLI ALIMENTI E RISPOSTA POST-PRANDIALE



Conta anche quantità totale e qualità del pasto

Cottura e disponibilità dell'amido

La cottura modifica la struttura dell'amido.

Il calore e l'acqua possono gelatinizzare i granuli e renderli più facilmente accessibili agli enzimi digestivi.

La digeribilità aumenta. La risposta glicemica può diventare più rapida.

Il grado di cottura assume particolare rilievo in alimenti come pasta, riso e patate.

Meno gelatinizzazione + maggiore integrità strutturale + eventuale raffreddamento = digestione dell'amido più lenta

In pratica: pasta al dente, riso con chicco integro, cereali non stracotti, patate non ridotte in purea e, quando possibile, raffreddate dopo la cottura.

Raffreddamento e amido resistente

Una parte dell'amido gelatinizzato di cereali, pseudocereali, patate e legumi può riorganizzarsi durante il raffreddamento a temperatura di frigorifero per 12–24 ore; nel pane fresco il processo può proseguire più a lungo.

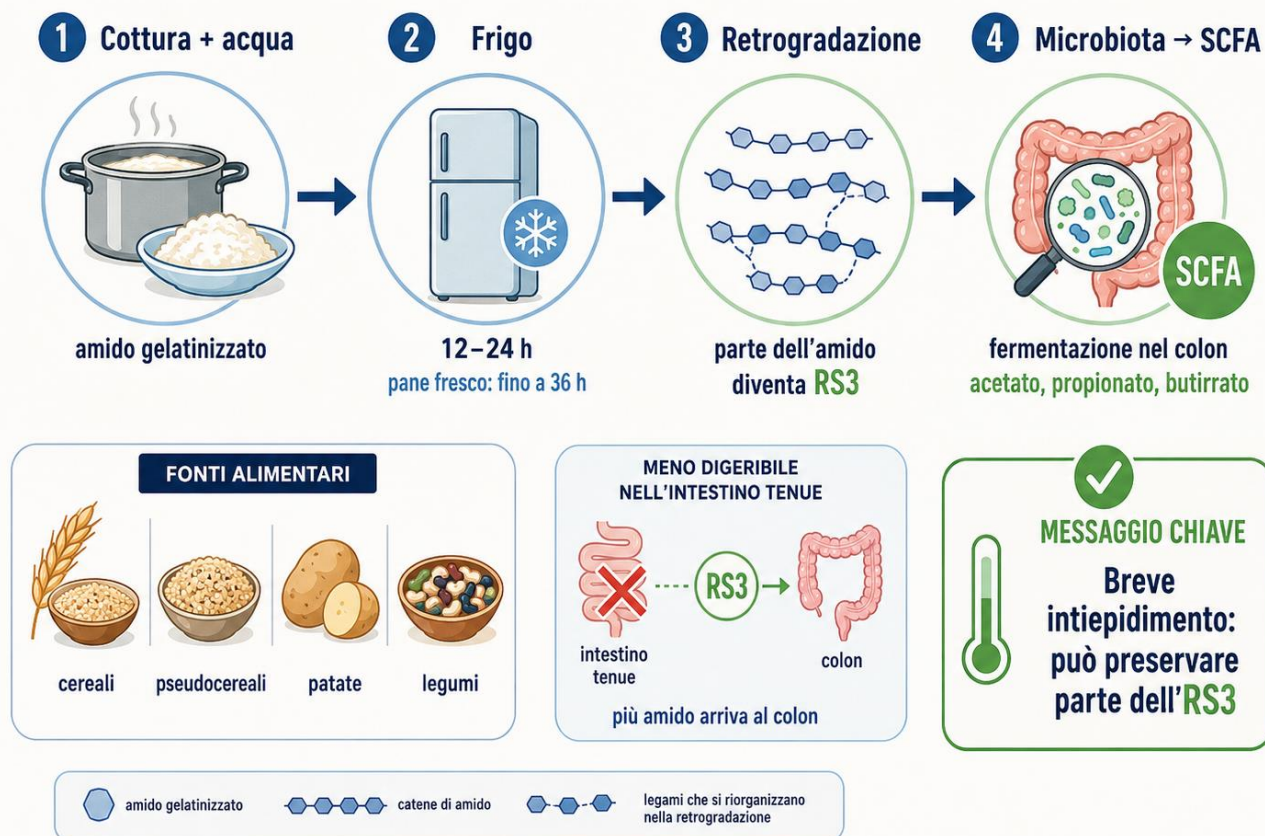
Questo processo prende il nome di **retrogradazione**.

Una quota dell'amido diventa meno facilmente digeribile nell'intestino tenue e può comportarsi come amido resistente. Questo tipo di amido, in particolare l'RS3, può essere fermentato da specifici microrganismi del microbiota con produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA).

Il successivo riscaldamento non elimina necessariamente tutto l'amido resistente formato; un riscaldamento breve e moderato può preservarne meglio una parte.

La preparazione dell'alimento può modificare la quota di carboidrati rapidamente disponibili.

RAFFREDDAMENTO E AMIDO RETROGRADATO (RS3)



Cereali interi e raffinati

La raffinazione rimuove spesso parte della fibra e modifica profondamente la struttura del cereale.

La digestione può diventare più rapida e la sazietà può diminuire.

I cereali integrali mantengono generalmente una quota maggiore di fibra, micronutrienti e struttura.

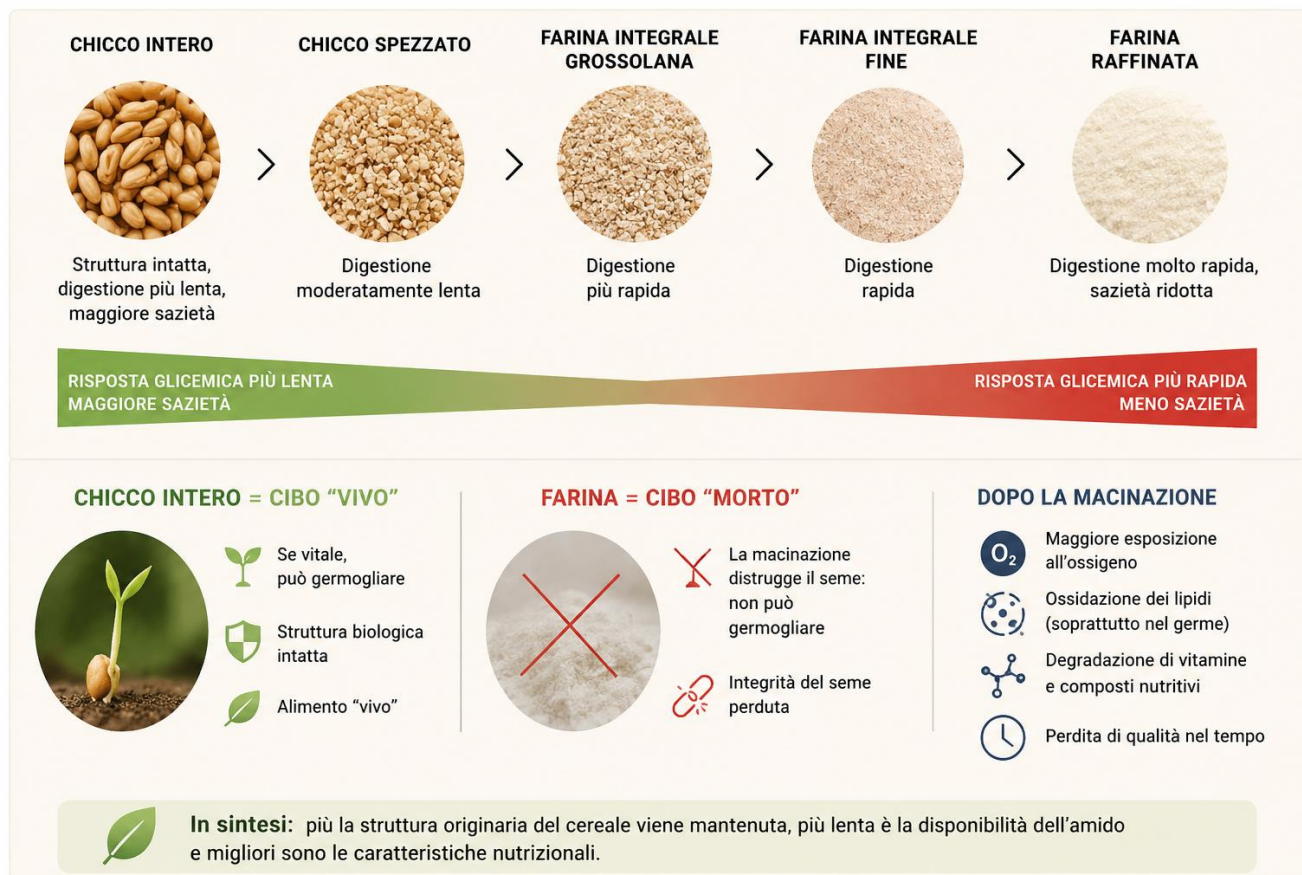
Il termine "integrale" non garantisce però automaticamente una risposta glicemica bassa.

Una farina integrale finemente macinata rimane infatti molto diversa da un chicco integro.

In generale il chicco integro è quindi da preferire alla farina, anche quando la farina è integrale. Se l'obiettivo è ottenere una risposta glicemica più lenta e una maggiore sazietà, una gerarchia orientativa può essere la seguente:

chicco integro > chicco spezzato > farina integrale grossolana > farina integrale fine > farina raffinata

Inoltre il chicco intero conserva la propria struttura biologica e, se vitale, può germogliare. In questo senso può essere considerato un alimento “vivo”. La macinazione distrugge invece l'integrità del seme e rende impossibile la germinazione. Inoltre, dopo la macinazione aumenta l'esposizione all'ossigeno e iniziano più rapidamente processi di ossidazione e degradazione di alcuni nutrienti. Per questo il cereale intero o macinato da poco possiede caratteristiche differenti rispetto a una farina conservata a lungo.



Legumi

I legumi combinano carboidrati, proteine, fibre e una struttura relativamente resistente alla digestione.

La risposta glicemica tende quindi a risultare più graduale rispetto a molti cereali raffinati.

Una parte dell'amido può inoltre raggiungere il colon e diventare substrato per la fermentazione microbica; la quota di amido resistente può aumentare quando i legumi cotti vengono raffreddati in frigorifero per 12–24 ore e successivamente consumati freddi o soltanto intiepiditi, grazie alla formazione di amido retrogradato RS3.

I legumi sono un alimento **particolarmente interessante nella regolazione metabolica quando vengono tollerati**

Per i legumi il rapporto tra cottura e risposta metabolica presenta caratteristiche differenti rispetto a pasta e riso. Una preparazione razionale comprende un ammollo adeguato, quando previsto per quella varietà, una cottura completa senza prolungarla inutilmente e un eventuale raffreddamento successivo.

L'ammollo riduce parte degli oligosaccaridi fermentabili e può accorciare i tempi di cottura. Dopo l'ammollo, l'acqua va eliminata e sostituita con acqua nuova per la cottura.

La cottura deve portare il legume a essere morbido e completamente cotto ma non sfatto. Nei legumi interi è preferibile mantenere quanto più possibile la struttura del seme perché la struttura fisica rallenta la disponibilità dell'amido rispetto a puree, creme e farine di legumi.

In ordine pratico la gerarchia può essere rappresentata così:

legume intero cotto al punto giusto > legume molto sfatto > purea/crema > farina di legumi

Frutta intera e zuccheri liberi

La frutta intera contiene zuccheri ma anche acqua, fibra e una struttura che rallenta l'assunzione e l'assorbimento.

La quantità di zuccheri ingerita con una porzione normale rimane inoltre molto differente rispetto a quella che può essere introdotta rapidamente con una bevanda zuccherata.

Il consumo di frutta intera non deve essere automaticamente equiparato al consumo di zuccheri liberi.

La matrice alimentare modifica profondamente l'effetto metabolico.

Succhi di frutta

Il succo riduce o elimina gran parte della struttura fisica della frutta.

Il consumo diventa più rapido e la sazietà tende a diminuire.

Una quantità di frutta che richiederebbe tempo per essere mangiata può essere bevuta in pochi minuti.

La stessa origine alimentare non implica quindi lo stesso comportamento metabolico.

Bevande zuccherate

Le bevande zuccherate permettono di introdurre grandi quantità di carboidrati rapidamente e con una capacità saziante relativamente ridotta.

Il glucosio e gli altri zuccheri raggiungono quindi rapidamente il sistema metabolico.

Il consumo frequente può favorire surplus energetico, ipertrigliceridemia e aumento del grasso epatico.

La forma liquida è un elemento importante oltre alla quantità di zucchero.

Le bevande zuccherate tipo cola non forniscono soltanto zuccheri rapidamente disponibili. Molte contengono anche **acido fosforico**, utilizzato come acidificante. I fosfati aggiunti agli alimenti risultano generalmente molto biodisponibili e possono aumentare significativamente l'apporto totale di fosforo.

Un consumo elevato e abituale può contribuire ad alterare l'equilibrio tra fosforo e calcio e può assumere particolare rilevanza nei soggetti con **ridotta funzione renale**, nei quali l'eliminazione del fosforo è meno efficiente. Un'elevata esposizione cronica ai fosfati è stata inoltre associata a effetti sfavorevoli sul metabolismo minerale e vascolare.

Il problema delle bevande tipo cola deriva quindi dalla combinazione di più fattori:

zuccheri liberi elevati + elevata velocità di assorbimento + fosfati aggiunti + basso potere saziante

Fruttosio

Il fruttosio possiede un metabolismo differente rispetto al glucosio. Una parte importante viene metabolizzata dall'intestino e dal fegato.

Quantità elevate di fruttosio provenienti soprattutto da zuccheri liberi possono aumentare il carico metabolico epatico e possono favorire la lipogenesi de novo.

Questo fenomeno non deve essere automaticamente trasferito alla frutta intera consumata in quantità fisiologiche.

La dose e la matrice alimentare modificano il significato metabolico.

Saccarosio

Il saccarosio è formato da una molecola di glucosio e una di fruttosio.

La digestione intestinale separa rapidamente le due componenti.

Il suo effetto metabolico dipende quindi sia dalla quantità assunta sia dal contesto alimentare.

Il problema principale emerge quando grandi quantità di zuccheri aggiunti contribuiscono ripetutamente al surplus energetico.

Il problema non è soltanto il picco

Una risposta glicemica molto rapida può risultare sfavorevole in determinati soggetti ma il metabolismo non può essere giudicato soltanto sulla forma del picco.

La quantità totale di energia assunta, la risposta insulinica, la durata dell'iperglicemia e il destino dei nutrienti possiedono altrettanta importanza.

Un alimento può produrre un picco relativamente contenuto ma fornire comunque una grande quantità di energia.

Il controllo metabolico deve superare l'ossessione per la singola curva glicemica.

Carboidrati e insulino-resistenza

Una persona insulino-resistente può tollerare una determinata quantità di carboidrati in modo molto diverso rispetto a una persona metabolicamente flessibile e fisicamente attiva.

La quantità appropriata non può essere definita soltanto attraverso una percentuale universale.

Massa muscolare, attività fisica, grasso viscerale, funzione epatica e terapia farmacologica modificano la risposta.

La personalizzazione assume quindi particolare rilievo.

Ridurre i carboidrati può essere utile?

Una riduzione dei carboidrati può diminuire glicemia post-prandiale e richiesta insulinica in numerosi soggetti.

Questa strategia può risultare particolarmente utile quando l'insulino-resistenza è marcata.

La riduzione non deve però essere automaticamente trasformata nell'eliminazione completa dei carboidrati.

La qualità della dieta, l'apporto di fibre, la massa muscolare, l'attività fisica e la sostenibilità devono essere considerate contemporaneamente.

Crononutrizione e sensibilità insulinica

La risposta metabolica ai carboidrati non è identica in tutte le ore della giornata. La sensibilità insulinica e la tolleranza al glucosio seguono infatti un ritmo circadiano e tendono, in media, a essere **migliori nella prima parte della giornata** e a ridursi progressivamente nelle ore serali e notturne.

A parità di quantità e qualità dei carboidrati, un pasto consumato al mattino o a pranzo tende quindi a produrre una risposta glicemica e insulinica più favorevole rispetto allo stesso pasto consumato molto tardi la sera.

Questa tendenza descrive una media fisiologica e non definisce finestre orarie rigide. Il cronotipo, la qualità del sonno, l'attività fisica, la composizione del pasto, la terapia e le condizioni metaboliche possono modificare significativamente la risposta individuale.

In termini pratici, la distribuzione dei carboidrati può essere organizzata orientativamente così:

- **07:00–10:00:** sensibilità insulinica generalmente buona; finestra favorevole per una quota moderata di carboidrati.
- **10:00–15:00:** finestra spesso molto favorevole, soprattutto se associata ad attività fisica o a un pasto principale; il muscolo utilizza efficacemente glucosio e glicogeno.
- **15:00–18:00:** sensibilità ancora discreta ma gradualmente inferiore rispetto alle ore precedenti.
- **18:00–22:00:** tolleranza glucidica mediamente peggiore; conviene ridurre la quota di carboidrati rapidamente disponibili, soprattutto nei soggetti con insulino-resistenza.
- **Notte:** il metabolismo è orientato verso digiuno, recupero e utilizzo delle riserve; pasti ricchi di carboidrati in questa fascia risultano generalmente meno favorevoli.

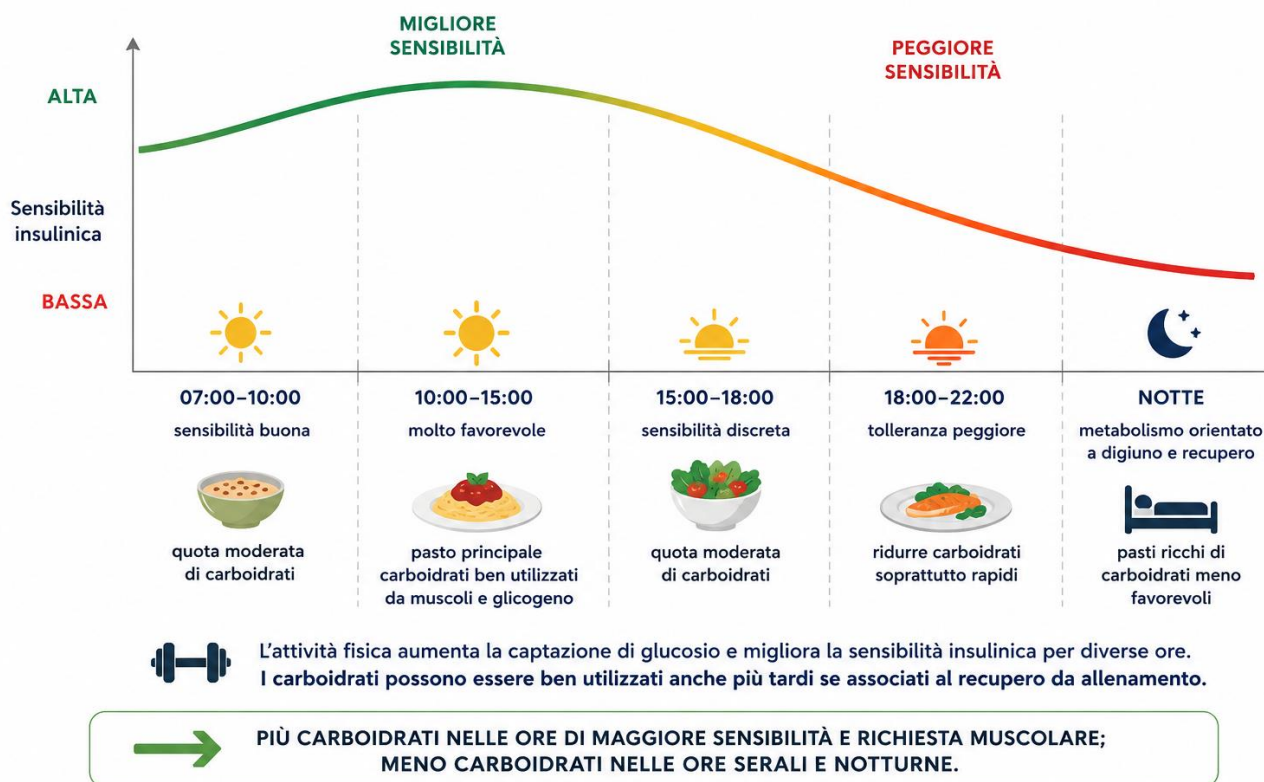
L'attività fisica modifica però significativamente questo schema. Dopo esercizio, soprattutto se intenso o di forza, il muscolo aumenta la captazione del glucosio e la sensibilità insulinica può migliorare per diverse ore. Per questo motivo una quota di carboidrati può essere ben utilizzata anche più tardi nella giornata se coincide con il recupero da un allenamento.

Il principio fondamentale è quindi questo:

più carboidrati nelle ore di maggiore sensibilità insulinica e maggiore richiesta muscolare; meno carboidrati nelle ore serali e notturne, quando la tolleranza glucidica tende a ridursi.

La crononutrizione non riguarda quindi soltanto quanto si mangia ma anche quando i nutrienti vengono introdotti.

SENSIBILITÀ INSULINICA E CARBOIDRATI NELLA GIORNATA



Dieta a basso contenuto di carboidrati

Un modello low-carb può migliorare il controllo glicemico e può facilitare la riduzione dell'introito energetico in alcuni soggetti.

La risposta individuale varia.

Una dieta low-carb costruita con verdure, fonti proteiche adeguate, frutta selezionata, legumi quando compatibili e grassi di buona qualità presenta caratteristiche molto differenti rispetto a una dieta povera di carboidrati basata prevalentemente su prodotti industriali e grassi di scarsa qualità.

La quantità dei carboidrati non descrive da sola la qualità della dieta.

Dieta chetogenica

Una dieta chetogenica riduce fortemente l'apporto di carboidrati e aumenta la produzione di corpi chetonici.

In soggetti selezionati può migliorare rapidamente la glicemia e ridurre la necessità di alcuni farmaci.

La dieta chetogenica richiede però attenzione particolare quando il soggetto utilizza terapie ipoglicemicizzanti e soprattutto farmaci capaci di aumentare il rischio di ipoglicemia o chetoacidosi.

La dieta chetogenica è uno strumento terapeutico specifico e non una scelta obbligatoria per il diabete di tipo 2.

Dieta mediterranea

Un modello mediterraneo tradizionale può favorire il controllo metabolico attraverso elevata presenza di vegetali, legumi, cereali poco raffinati, olio extravergine di oliva, frutta a guscio e adeguate fonti proteiche.

La sua efficacia dipende però dall'applicazione reale.

Una dieta definita mediterranea ma composta da grandi quantità di farine raffinate, dolci e surplus energetico non mantiene automaticamente le caratteristiche metaboliche favorevoli del modello originale.

Il nome della dieta conta meno della sua struttura concreta.

Proteine e massa muscolare

Un apporto proteico adeguato favorisce il mantenimento della massa muscolare.

Questo aspetto assume particolare rilievo durante la perdita di peso e con l'avanzare dell'età.

La massa muscolare rappresenta infatti uno dei principali compartimenti di utilizzo del glucosio.

La nutrizione destinata al controllo glicemico deve proteggere anche il tessuto che utilizza quel glucosio.

Distribuzione delle proteine

La distribuzione delle proteine durante la giornata può influenzare la sintesi proteica muscolare.

Concentrare quasi tutta la quota proteica in un solo pasto può produrre una stimolazione differente rispetto a una distribuzione più equilibrata.

Il fabbisogno reale dipende però da età, massa muscolare, attività fisica e funzione renale.

La strategia metabolica deve considerare anche la composizione corporea.

Grassi alimentari

I grassi rappresentano nutrienti essenziali e una fonte energetica concentrata.

La qualità degli acidi grassi influenza metabolismo lipidico e rischio cardiovascolare.

Grassi monoinsaturi e polinsaturi inseriti in un contesto alimentare adeguato possono sostituire favorevolmente una parte dei carboidrati raffinati o dei grassi saturi.

La quantità totale rimane comunque importante perché i grassi possiedono un'elevata densità energetica.

Grassi saturi

Un elevato consumo di grassi saturi può aumentare il colesterolo LDL in molti soggetti.

La risposta individuale varia ma il rischio cardiovascolare del diabete rende di particolare rilievo considerare anche il profilo lipidico.

La strategia nutrizionale non deve concentrarsi esclusivamente sulla glicemia ignorando le lipoproteine aterogene.

Metabolismo glucidico e rischio cardiovascolare devono essere trattati insieme.

Olio extravergine di oliva

L'olio extravergine di oliva è una fonte importante di acidi grassi monoinsaturi e composti fenolici.

L'olio extravergine di oliva può inserirsi favorevolmente in un modello alimentare metabolico e cardiovascolare.

La sua qualità non elimina però il contenuto energetico.

Anche un alimento nutrizionalmente favorevole può contribuire al surplus quando viene utilizzato in quantità molto elevate.

Frutta a guscio

La frutta a guscio fornisce grassi insaturi, proteine, fibre e micronutrienti.

La matrice fisica limita inoltre l'assorbimento completo dell'energia contenuta.

Questi alimenti possono integrarsi bene in una strategia metabolica.

La quantità deve comunque essere proporzionata al fabbisogno energetico individuale.

Frequenza dei pasti

Mangiare frequentemente non è necessariamente un problema in ogni soggetto.

Una maggiore frequenza dei pasti aumenta però il numero delle fasi post-prandiali e può ridurre il tempo trascorso con insulina relativamente bassa.

In soggetti con iperinsulinemia e surplus energetico può risultare utile ridurre gli episodi alimentari non necessari.

La scelta deve comunque considerare terapia farmacologica, attività fisica, età e tolleranza individuale.

Spuntini

Lo spuntino non possiede un valore fisiologico obbligatorio.

Lo spuntino può risultare utile in alcune condizioni ma può diventare semplicemente un'ulteriore occasione di introduzione energetica.

La domanda appropriata non consiste nel chiedersi se "si debba" fare uno spuntino; occorre chiedersi quale funzione reale esso svolga per quel soggetto.

Digiuno notturno

La notte rappresenta fisiologicamente un periodo prolungato senza introduzione di nutrienti.

Un adeguato intervallo tra cena e colazione permette all'insulina di diminuire e favorisce la mobilizzazione delle riserve.

Mangiare continuamente fino a tarda sera riduce questa fase.

Il digiuno notturno è un componente naturale del ritmo metabolico.

Time-restricted eating

Concentrare i pasti in una finestra temporale può ridurre le occasioni alimentari e può migliorare la sincronizzazione circadiana.

Le finestre anticipate tendono a essere maggiormente coerenti con la fisiologia metabolica rispetto a quelle molto tardive.

Il beneficio può però derivare anche dalla riduzione spontanea dell'introito energetico.

Il time-restricted eating deve essere interpretato come uno strumento organizzativo e metabolico e non come una formula universale.

Colazione: obbligatoria oppure no?

La fisiologia non impone a tutti i soggetti lo stesso schema alimentare.

Alcune persone gestiscono bene una colazione completa.

Altre possono tollerare una finestra alimentare più tardiva.

Il significato dipende dal ritmo circadiano, dall'attività fisica, dalla terapia farmacologica e dalla distribuzione complessiva dell'energia.

La qualità e la coerenza del modello contano più dell'obbligatorietà di un singolo pasto.

Cena tardiva

Una cena molto tardiva può arrivare in una fase nella quale la sensibilità insulinica risulta ridotta.

Il soggetto svolge inoltre generalmente meno attività muscolare nelle ore successive.

Una grande quota di energia introdotta immediatamente prima del sonno può essere gestita in modo meno favorevole.

Ridurre la quantità energetica serale può risultare utile in molti soggetti insulinico-resistenti.

Movimento dopo il pasto

Una breve attività fisica dopo il pasto aumenta la richiesta di glucosio da parte del muscolo.

La glicemia post-prandiale può ridursi.

Questo effetto mostra quanto alimentazione ed esercizio siano inseparabili dal punto di vista fisiologico.

La risposta a un pasto dipende anche da ciò che il soggetto fa dopo aver mangiato.

Aceto e risposta glicemica

L'acido acetico può ridurre modestamente la risposta glicemica post-prandiale in alcuni contesti attraverso effetti sulla digestione e sulla sensibilità insulinica.

L'effetto rimane però modesto rispetto alla struttura complessiva del pasto e allo stile di vita.

L'aceto non trasforma quindi un pasto metabolicamente sfavorevole in un pasto adeguato.

L'aceto deve essere interpretato come un possibile elemento accessorio.

Cannella e altri alimenti "ipoglicemizzanti"

Numerosi alimenti e spezie vengono promossi per presunti effetti sulla glicemia.

Alcuni possono produrre piccoli effetti metabolici ma nessuno sostituisce la qualità complessiva dell'alimentazione, l'attività fisica o la terapia quando necessaria.

La ricerca del singolo alimento capace di "abbassare lo zucchero" rischia di distogliere l'attenzione dalla fisiologia del sistema.

Edulcoranti

Gli edulcoranti possono ridurre l'apporto di zuccheri quando sostituiscono realmente bevande o alimenti zuccherati.

Il loro effetto dipende quindi dal confronto reale.

Sostituire una bevanda ricca di zucchero con una bevanda senza zucchero produce un risultato differente rispetto all'aggiunta di edulcoranti a una dieta già equilibrata.

Il loro utilizzo deve essere considerato come strumento di transizione o di riduzione degli zuccheri e non come fondamento della dieta.

Alcol

L'alcol modifica il metabolismo epatico.

L'alcol può favorire steatosi, aumentare i trigliceridi e contribuire al surplus energetico.

In alcuni soggetti trattati con farmaci ipoglicemizzanti può inoltre aumentare il rischio di ipoglicemia soprattutto quando viene assunto senza cibo.

La valutazione metabolica deve considerare quantità, frequenza e contesto del consumo.

Idratazione

L'acqua non abbassa direttamente la glicemia in un soggetto ben idratato.

Una corretta idratazione sostiene però funzione renale, volume plasmatico e regolazione generale dell'organismo.

In presenza di marcata iperglicemia e glicosuria la perdita di liquidi può aumentare.

La sete intensa può rappresentare anche un segnale di scompenso glicemico.

Personalizzare in base alla composizione corporea

La stessa quantità di carboidrati può avere un significato differente in una persona minuta e sedentaria rispetto a una persona alta, muscolosa e fisicamente attiva.

La massa muscolare modifica infatti la capacità di captare e immagazzinare glucosio.

Anche età, sesso, quantità di grasso viscerale e livello di allenamento modificano il fabbisogno energetico e la tolleranza ai nutrienti.

Una nutrizione metabolica realmente personalizzata deve considerare la struttura del soggetto.

Personalizzare in base all'attività fisica

Un muscolo che utilizza regolarmente glicogeno possiede una maggiore capacità di ricevere nuovi carboidrati.

La quota glucidica può essere distribuita in relazione al lavoro muscolare.

I pasti vicini all'attività fisica possono essere gestiti diversamente rispetto ai pasti consumati durante giornate completamente sedentarie.

Il metabolismo deve essere nutrito in funzione di ciò che deve fare.

Perdere peso oppure perdere grasso?

La riduzione del peso corporeo può migliorare il metabolismo nei soggetti con eccesso adiposo.

Il vero obiettivo consiste però soprattutto nella riduzione del grasso viscerale ed ectopico preservando la massa muscolare.

Una perdita rapida accompagnata da importante perdita muscolare può ridurre il peso ma non ottimizzare la capacità metabolica.

La composizione corporea è un obiettivo più utile rispetto al semplice numero sulla bilancia.

La dieta deve essere sostenibile

Un modello alimentare produce beneficio soltanto se può essere mantenuto abbastanza a lungo da modificare realmente il terreno metabolico.

Una strategia estremamente restrittiva può produrre risultati rapidi ma può fallire se il soggetto non riesce a mantenerla.

La sostenibilità non è un dettaglio comportamentale; è una componente dell'efficacia biologica.

Il monitoraggio deve guidare gli aggiustamenti

La risposta individuale deve essere verificata.

Peso, circonferenza addominale, composizione corporea, glicemia, HbA1c, insulina, trigliceridi e altri parametri possono mostrare se la strategia sta migliorando realmente il metabolismo.

Anche fame, energia, qualità del sonno e performance fisica offrono informazioni utili.

La dieta deve essere corretta in base alla risposta e non soltanto in base alla teoria.

Dal valore alla fisiologia

Una risposta glicemica elevata dopo un pasto può dipendere da quantità e qualità dei carboidrati ma può dipendere anche da ridotta sensibilità insulinica, scarso utilizzo muscolare o timing sfavorevole.

Una risposta apparentemente buona può essere ottenuta attraverso una secrezione insulinica molto elevata.

Il controllo della glicemia non deve diventare l'unico criterio con cui giudicare un modello alimentare.

La domanda più utile consiste nel chiedersi se quella dieta stia migliorando contemporaneamente glicemia, insulina, composizione corporea, grasso epatico, profilo lipidico, sazietà e capacità fisica.

Take-home message

L'effetto metabolico di un pasto dipende da molto più della quantità di zuccheri.

Matrice alimentare, fibre, proteine, grassi, cottura, timing, attività fisica e sensibilità insulinica modificano profondamente la risposta.

La distribuzione temporale dei pasti rappresenta inoltre una variabile metabolica: in media l'organismo gestisce il glucosio meglio nelle ore diurne e nella prima parte della giornata mentre attività fisica e caratteristiche individuali possono modificare questa tendenza.

La riduzione dei carboidrati può risultare utile in molti soggetti insulinico-resistenti ma non rappresenta l'unica strategia possibile.

L'obiettivo è ridurre il sovraccarico metabolico, migliorare la qualità degli alimenti, preservare la massa muscolare e adattare l'apporto energetico alla reale richiesta dell'organismo.

Box – Fermati un attimo

Una persona può mangiare pochissimi carboidrati ma continuare a introdurre più energia di quanta ne utilizzi.

Un'altra può assumere una quota maggiore di carboidrati e gestirla bene perché possiede una buona massa muscolare e utilizza regolarmente le proprie riserve.

La domanda corretta non consiste quindi soltanto nel chiedersi quanti carboidrati contiene un pasto.

Occorre chiedersi quale organismo deve gestire quei nutrienti e quale richiesta energetica possiede in quel momento.

Messaggi chiave

- La risposta glicemica dipende dall'intero pasto e non soltanto dai carboidrati.
- La matrice alimentare modifica la velocità di digestione e assorbimento.
- Indice glicemico e carico glicemico forniscono informazioni utili ma incomplete.
- Le fibre possono rallentare l'assorbimento e migliorare la sazietà.
- Proteine e grassi modificano la risposta post-prandiale.
- La presenza di grassi può ritardare la risposta glicemica senza necessariamente migliorare il carico metabolico complessivo.
- L'ordine degli alimenti può modulare la glicemia post-prandiale.
- Cottura e trasformazione modificano la disponibilità dell'amido.
- Il raffreddamento può aumentare una quota di amido resistente.
- Cereali interi e farine raffinate non sono metabolicamente equivalenti.
- I legumi combinano fibre, proteine e carboidrati a digestione relativamente lenta.
- La frutta intera non deve essere equiparata agli zuccheri liberi.
- Le bevande zuccherate sono una fonte particolarmente rapida di energia.
- Quantità elevate di fruttosio da zuccheri liberi possono aumentare il carico metabolico epatico.
- Il problema non sta soltanto nel picco glicemico ma nell'intero carico energetico e insulinico.
- Una riduzione dei carboidrati può essere utile ma deve essere personalizzata.
- Una dieta chetogenica è uno strumento specifico e non una necessità universale.
- Un modello mediterraneo ben costruito può risultare efficace anche nel diabete di tipo 2.
- Un apporto proteico adeguato aiuta a preservare la massa muscolare.
- La qualità dei grassi deve essere considerata insieme al controllo glicemico.
- Frequenza dei pasti e spuntini devono avere una funzione reale.
- Un adeguato digiuno notturno favorisce l'alternanza tra fase alimentata e mobilitazione delle riserve.
- I pasti molto tardivi possono risultare metabolicamente meno favorevoli.
- La sensibilità insulinica e la tolleranza al glucosio presentano una modulazione circadiana.
- La crononutrizione privilegia in generale una maggiore quota energetica nelle ore diurne senza imporre finestre orarie identiche per tutti.
- L'attività fisica può modificare temporaneamente la gestione dei carboidrati e rende il timing necessariamente individuale.
- Il movimento dopo il pasto aumenta l'utilizzo muscolare del glucosio.
- La quantità di nutrienti deve essere adattata a struttura corporea, età e attività fisica.
- La riduzione del grasso viscerale deve essere ottenuta preservando il più possibile la massa muscolare.
- La sostenibilità è una componente essenziale dell'efficacia nutrizionale.
- Il monitoraggio permette di adattare la strategia alla risposta reale del soggetto.

Exercise Physiology e sensibilità insulinica

L'attività fisica è uno degli strumenti più efficaci per migliorare la sensibilità insulinica e la gestione del glucosio.

L'esercizio agisce attraverso numerosi meccanismi contemporaneamente. Il muscolo aumenta la captazione di glucosio, utilizza glicogeno, migliora la funzione mitocondriale, aumenta la capacità ossidativa, modifica la produzione di miokine e può favorire una riduzione del grasso viscerale.

Questi effetti possono comparire anche in assenza di una grande perdita di peso.

L'esercizio non deve essere considerato soltanto come un mezzo per consumare calorie; esso è un vero stimolo fisiologico capace di modificare il metabolismo.

Il muscolo utilizza glucosio durante la contrazione

Quando il muscolo si contrae, la richiesta di ATP aumenta.

La cellula muscolare attiva quindi vie che aumentano la disponibilità di substrati energetici.

La traslocazione di GLUT4 verso la membrana aumenta anche attraverso meccanismi parzialmente indipendenti dall'insulina.

Il glucosio può entrare più facilmente nella cellula.

Questo meccanismo assume particolare rilievo nell'insulino-resistenza perché offre una via alternativa alla segnalazione insulinica.

L'effetto continua dopo l'esercizio

La sensibilità insulinica non torna immediatamente al livello precedente quando l'esercizio termina.

Il muscolo deve ricostituire le riserve di glicogeno e mantenere attivi numerosi adattamenti cellulari.

La captazione del glucosio rimane quindi favorita per diverse ore.

La durata dell'effetto dipende dal tipo di esercizio, dall'intensità, dalla durata e dallo stato metabolico del soggetto.

L'attività fisica può influenzare anche la risposta ai pasti successivi.

Il glicogeno crea spazio metabolico

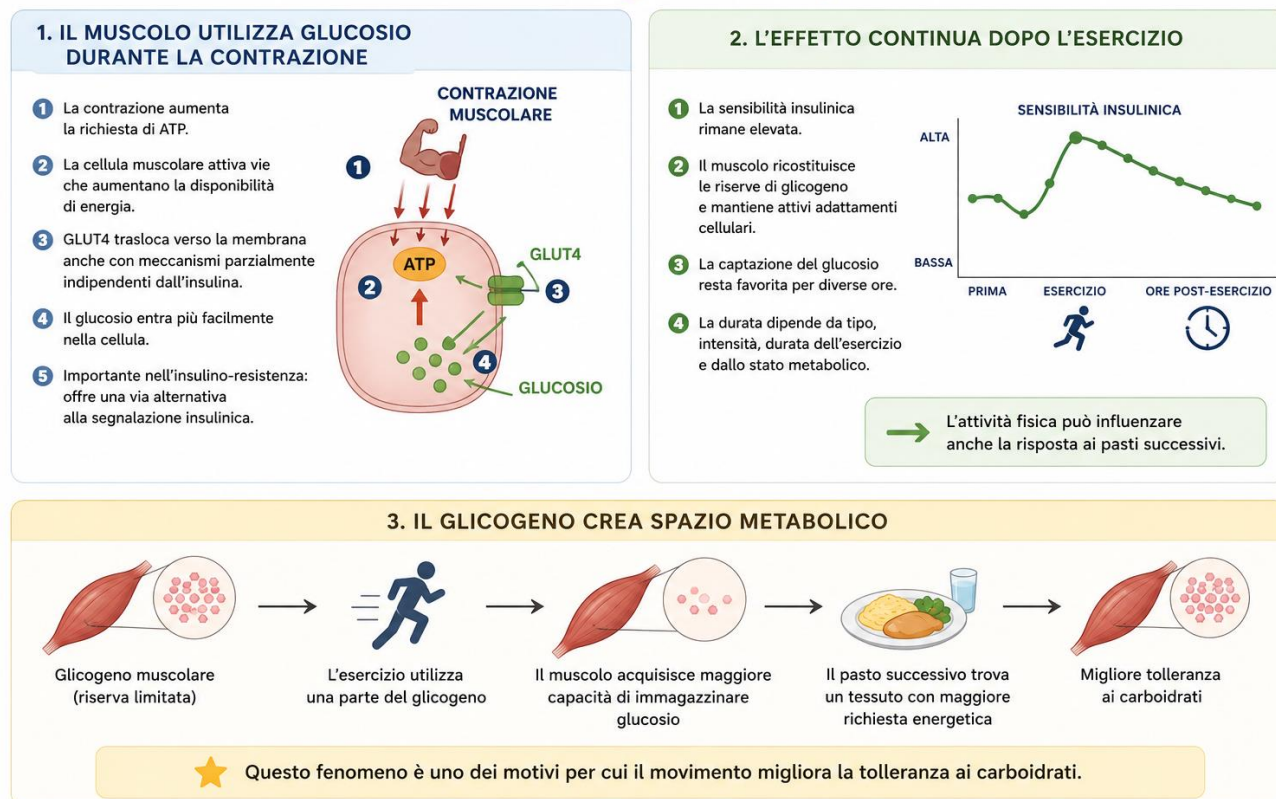
Il glicogeno muscolare è una riserva limitata.

Quando l'esercizio ne utilizza una parte, il muscolo acquisisce una maggiore capacità di immagazzinare nuovo glucosio.

Il pasto successivo trova quindi un tessuto che possiede una maggiore richiesta energetica.

Questo fenomeno aiuta a spiegare perché il movimento migliora la tolleranza ai carboidrati.

Perché l'attività fisica migliora la risposta ai carboidrati



L'esercizio aerobico

L'esercizio aerobico aumenta la richiesta energetica per periodi relativamente prolungati.

Il muscolo utilizza una combinazione di glucosio e acidi grassi.

L'allenamento regolare migliora la capacità mitocondriale e può aumentare la densità capillare.

La sensibilità insulinica tende quindi a migliorare.

Attività come cammino sostenuto, corsa, ciclismo e nuoto possono rientrare in questa categoria.

L'intensità modifica il carburante

Durante attività a intensità bassa o moderata, gli acidi grassi possono contribuire in misura importante alla produzione energetica.

Quando l'intensità aumenta, cresce la quota di carboidrati utilizzata.

Questo fenomeno è fisiologico perché il metabolismo dei carboidrati permette una produzione di ATP più rapida.

Un esercizio intenso può risultare molto utile anche se utilizza prevalentemente glicogeno.

Il consumo di glucosio non è un problema; è una delle funzioni per le quali il muscolo conserva il glicogeno.

Allenamento di forza

L'allenamento di forza stimola muscolo e sistema nervoso attraverso carichi meccanici relativamente elevati.

Questo tipo di esercizio può aumentare o preservare la massa muscolare.

Una maggiore massa muscolare amplia il compartimento disponibile per la captazione e l'immagazzinamento del glucosio.

L'allenamento di forza migliora inoltre la sensibilità insulinica anche attraverso effetti indipendenti dall'aumento della massa muscolare.



Perché la forza diventa ancora più importante con l'età

Con l'avanzare dell'età la massa e la forza muscolare tendono a diminuire.

La sedentarietà accelera questa perdita.

La riduzione del tessuto muscolare diminuisce il compartimento disponibile per l'utilizzo del glucosio.

L'allenamento di forza contrasta quindi contemporaneamente sarcopenia, perdita funzionale e peggioramento metabolico.

Forza e aerobico non devono essere contrapposti

L'allenamento aerobico migliora soprattutto capacità cardiovascolare, densità mitocondriale e metabolismo ossidativo.

L'allenamento di forza aumenta soprattutto massa, forza e capacità di utilizzare grandi quantità di glucosio durante il lavoro muscolare.

Le due forme di esercizio possiedono quindi effetti differenti e complementari.

Un programma metabolico completo dovrebbe normalmente includere entrambe quando le condizioni individuali lo permettono.

HIT

Più intenso non significa

L'allenamento intervallato ad alta intensità alterna fasi di lavoro intenso e periodi di recupero.

Questa modalità produce un forte stimolo metabolico in tempi relativamente brevi.

L'allenamento intervallato ad alta intensità può migliorare capacità cardiorespiratoria, sensibilità insulinica e funzione mitocondriale.

L'intensità elevata richiede però una buona valutazione iniziale soprattutto nei soggetti sedentari, anziani oppure con malattia cardiovascolare.

L'esercizio efficace deve essere adeguato alla capacità reale del soggetto.

Più intenso non significa sempre migliore

Un esercizio molto intenso produce uno stimolo maggiore ma anche una richiesta maggiore di recupero.

Se il carico supera continuamente la capacità di adattamento, aumentano affaticamento, rischio di infortunio e difficoltà nel mantenere la programmazione.

L'esercizio deve rispettare il principio della dose.

Una dose insufficiente produce pochi adattamenti; una dose eccessiva può produrre un carico non sostenibile.

Frequenza dell'esercizio

Gli effetti dell'esercizio sulla sensibilità insulinica diminuiscono nei giorni successivi.

Una singola sessione settimanale non produce quindi lo stesso effetto di una distribuzione più regolare.

La continuità è una componente essenziale.

L'obiettivo è ridurre il numero di giorni completamente privi di stimolo muscolare.

La sedentarietà è un fattore indipendente

Una persona può svolgere tre sessioni di allenamento alla settimana e trascorrere comunque molte ore seduta ogni giorno.

Queste lunghe fasi di inattività possono ridurre la richiesta metabolica del muscolo.

L'esercizio strutturato non elimina quindi completamente gli effetti della sedentarietà prolungata.

Il comportamento quotidiano deve essere considerato insieme all'allenamento.

Interrompere il tempo seduto

Brevi interruzioni della posizione seduta possono aumentare il consumo energetico e la captazione muscolare del glucosio.

Una breve camminata, alcune rampe di scale oppure semplici movimenti ripetuti possono creare un piccolo stimolo metabolico.

Il beneficio della singola interruzione rimane modesto ma la ripetizione durante la giornata può diventare significativa.

La strategia può risultare particolarmente utile nei lavori sedentari.

Camminare dopo il pasto

Il periodo successivo al pasto è un momento particolarmente favorevole al movimento.

La glicemia sta aumentando e il muscolo può utilizzare direttamente una parte del glucosio disponibile.

Una breve camminata post-prandiale può ridurre il picco e la durata dell'aumento glicemico.

Questo intervento risulta semplice e può essere applicato frequentemente.

Il timing dell'esercizio

L'orario ideale dipende dall'obiettivo e dalle caratteristiche individuali.

Un esercizio svolto prima del pasto può aumentare la sensibilità insulinica per il pasto successivo.

Un esercizio svolto dopo il pasto può utilizzare parte del glucosio appena assorbito.

Un allenamento intenso richiede invece una programmazione che consideri alimentazione, recupero e sonno.

Il timing è uno strumento di modulazione e non una regola unica.

Allenamento e ritmo circadiano

La capacità prestativa e la temperatura corporea cambiano durante il giorno.

Molti soggetti esprimono prestazioni elevate nelle ore centrali o pomeridiane.

L'esercizio molto intenso e tardivo può però disturbare il sonno in alcuni individui.

Il momento migliore deve integrare prestazione, risposta glicemica e qualità del recupero.

Attività fisica a digiuno

L'esercizio svolto a digiuno aumenta generalmente la disponibilità relativa di acidi grassi e può aumentare l'ossidazione lipidica durante la sessione.

Questo dato non significa automaticamente che l'attività a digiuno produca una maggiore perdita di grasso nel lungo periodo.

Il risultato dipende dal bilancio energetico complessivo e dalla risposta individuale.

L'esercizio a digiuno può rappresentare uno strumento ma non una necessità.

Esercizio dopo un pasto

L'esercizio dopo il pasto aumenta la richiesta periferica di glucosio.

Il muscolo può utilizzare parte del glucosio assorbito prima che esso rimanga a lungo nel sangue.

Questo approccio può risultare particolarmente utile nei soggetti che presentano importanti aumenti post-prandiali.

L'intensità deve però essere compatibile con la digestione e con la tolleranza individuale.

Il ruolo della massa muscolare

Una persona con una maggiore massa muscolare possiede un compartimento potenzialmente maggiore per l'utilizzo del glucosio.

La massa deve però essere realmente utilizzata.

L'allenamento di forza e l'attività quotidiana permettono di mantenere il tessuto metabolicamente attivo.

La strategia metabolica deve considerare sia costruzione sia utilizzo del muscolo.

Il ruolo della capacità aerobica

La capacità cardiorespiratoria è un importante indicatore di salute.

Una maggiore capacità aerobica si associa generalmente a una migliore funzione mitocondriale, vascolare e metabolica.

Il valore può essere valutato attraverso il consumo massimo o di picco di ossigeno.

Il miglioramento della capacità aerobica è un obiettivo fisiologico indipendente dal peso corporeo.

VO2max

Il VO2max descrive la massima quantità di ossigeno che l'organismo può utilizzare durante un esercizio progressivamente intenso.

Il dato dipende da cuore, polmoni, sangue, microcircolo e muscolo.

Esso è un indice integrato della capacità di trasporto e utilizzo dell'ossigeno.

Una bassa capacità cardiorespiratoria si associa a un maggiore rischio metabolico e cardiovascolare.

Esercizio e mitocondri

L'attività muscolare aumenta la richiesta di ATP.

La cellula risponde aumentando segnali che favoriscono biogenesi mitocondriale e capacità ossidativa.

AMPK e PGC-1 α partecipano a questa risposta.

L'allenamento modifica quindi realmente l'infrastruttura energetica del muscolo.

Esercizio e microcircolo

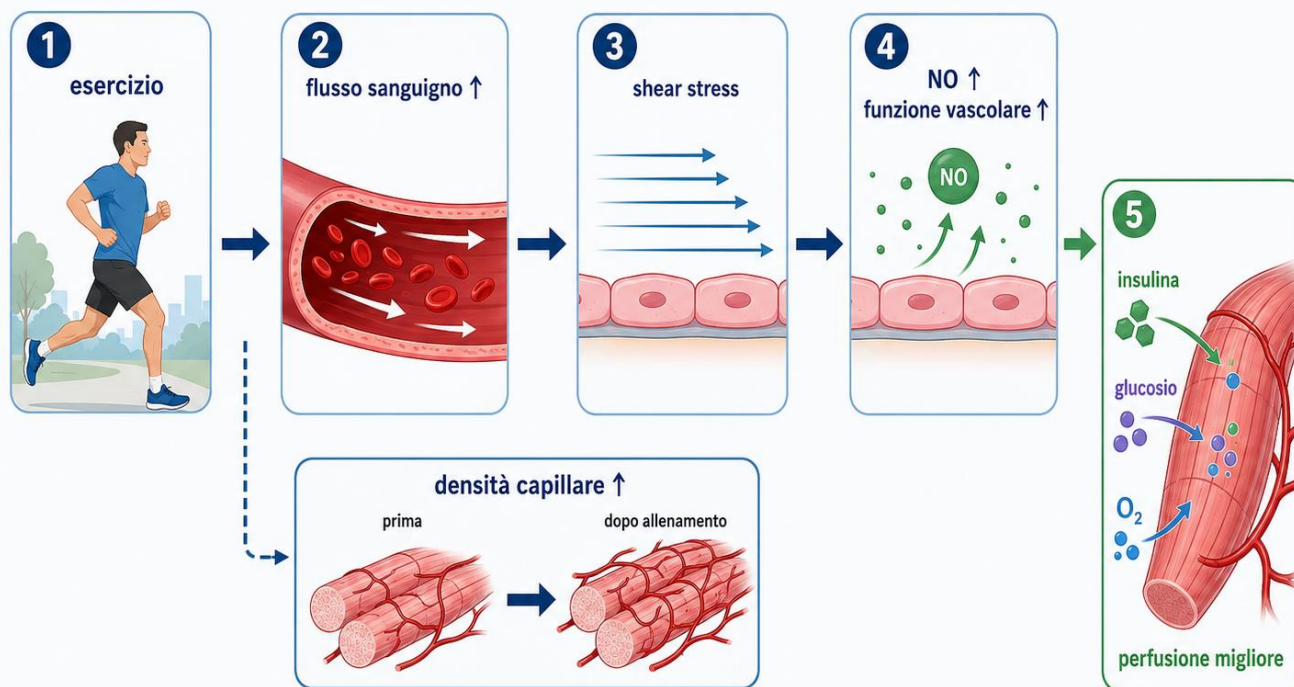
L'aumento del flusso sanguigno produce shear stress sull'endotelio.

Questo stimolo favorisce la produzione di ossido nitrico e migliora la funzione vascolare.

La densità capillare muscolare può inoltre aumentare con l'allenamento.

Una migliore perfusione facilita l'arrivo di insulina, glucosio e ossigeno alle fibre.

ESERCIZIO E MICROCIRCOLO



Migliore perfusione = migliore arrivo di insulina, glucosio e ossigeno

Esercizio e grasso viscerale

L'attività fisica può ridurre il grasso viscerale anche quando la perdita di peso totale rimane modesta.

Questo effetto possiede grande importanza perché il grasso viscerale è uno dei principali determinanti dell'insulino-resistenza.

La riduzione del grasso viscerale diminuisce il flusso di acidi grassi verso il fegato e può migliorare il profilo delle adipochine.

Il beneficio dell'esercizio va quindi oltre il consumo energetico della singola sessione.

Esercizio e fegato grasso

L'attività fisica può ridurre la steatosi epatica attraverso diversi meccanismi.

L'utilizzo dei substrati aumenta.

La sensibilità insulinica migliora.

Il flusso di acidi grassi proveniente dal tessuto adiposo può diminuire.

Il miglioramento può comparire anche senza una grande perdita di peso.

Esercizio e infiammazione

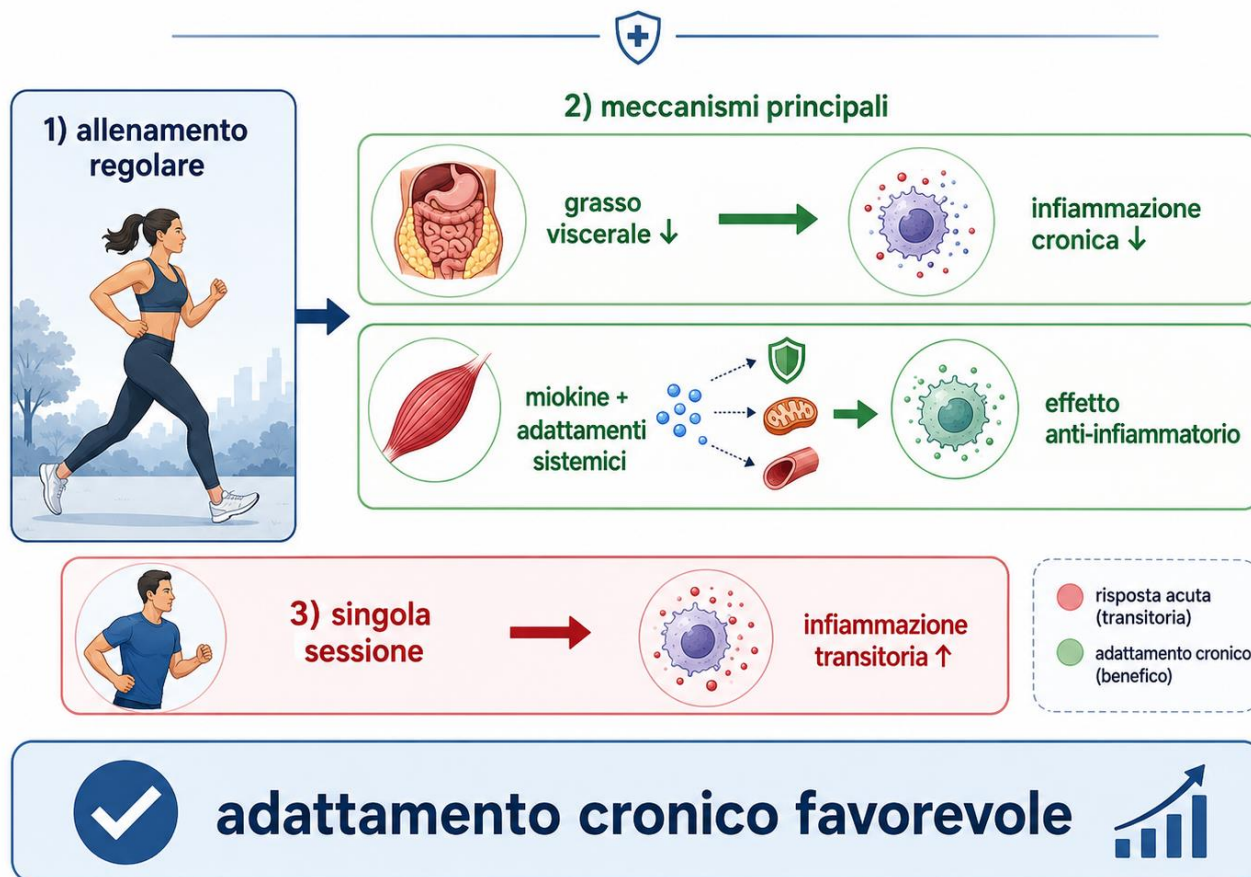
L'allenamento regolare può ridurre l'infiammazione cronica di basso grado.

Una parte dell'effetto deriva dalla riduzione del grasso viscerale.

Una parte deriva dalla produzione di miokine e dagli adattamenti sistemici all'esercizio.

La singola sessione può produrre una risposta infiammatoria transitoria ma l'adattamento cronico può risultare favorevole.

ESERCIZIO E INFIAMMAZIONE



Esercizio e stress

L'attività fisica attiva temporaneamente il sistema simpatico e può aumentare catecolamine e cortisolo.

La risposta termina però normalmente con il recupero.

L'allenamento regolare può migliorare la capacità dell'organismo di passare dall'attivazione al riposo.

L'esercizio è uno stress fisiologico capace di allenare la risposta allo stress.

Esercizio e sonno

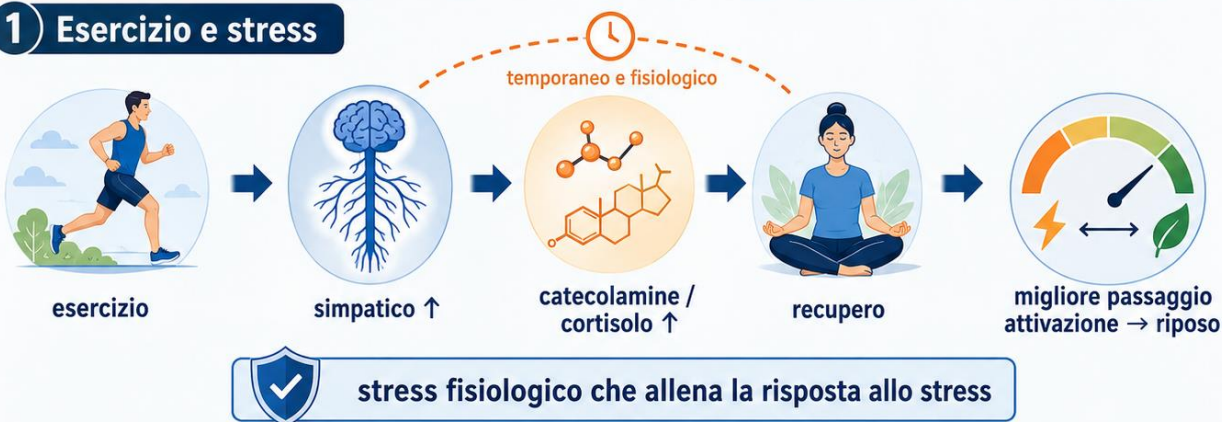
L'attività fisica regolare può migliorare qualità e continuità del sonno.

Un sonno migliore contribuisce a sua volta alla sensibilità insulinica e al recupero muscolare.

Esercizio, sonno e metabolismo possono entrare in un circuito favorevole.

ESERCIZIO, STRESS E SONNO

1 Esercizio e stress



2 Esercizio e sonno



L'esercizio nel prediabete

Nel prediabete la funzione beta-cellulare è spesso ancora relativamente conservata.

Il miglioramento della sensibilità insulinica riduce la quantità di insulina necessaria.

Il pancreas deve lavorare meno.

L'attività fisica può rappresentare in questa fase uno degli strumenti più efficaci per modificare la traiettoria metabolica.

L'esercizio nel diabete di tipo 2

Anche nel diabete manifesto l'esercizio mantiene un ruolo centrale.

La captazione muscolare di glucosio aumenta.

La sensibilità insulinica migliora.

Pressione, composizione corporea e capacità cardiovascolare possono migliorare.

La terapia farmacologica deve essere eventualmente adattata per ridurre il rischio di ipoglicemia in funzione dei farmaci utilizzati.

Farmaci e rischio di ipoglicemia

Non tutti i farmaci per il diabete producono lo stesso rischio di ipoglicemia.

Insulina e farmaci che stimolano direttamente la secrezione insulinica possono aumentare maggiormente il rischio durante e dopo l'esercizio.

Altre classi presentano un rischio molto inferiore quando utilizzate da sole.

La programmazione dell'esercizio deve considerare sempre la terapia reale del soggetto.

Ipoglicemia durante l'esercizio

Quando la concentrazione di insulina circolante risulta elevata e il muscolo aumenta contemporaneamente la captazione di glucosio, la glicemia può diminuire eccessivamente.

Il rischio può persistere anche nelle ore successive soprattutto dopo attività prolungata.

La gestione deve considerare glicemia iniziale, tipo di esercizio, durata, terapia e assunzione di carboidrati.

L'attività fisica nel diabete richiede quindi competenza e monitoraggio.

Iperglicemia ed esercizio intenso

Un esercizio molto intenso può aumentare temporaneamente la glicemia.

Catecolamine e altri ormoni controregolatori aumentano infatti la produzione epatica di glucosio.

Questo fenomeno può comparire soprattutto durante attività brevi e molto intense.

Un aumento transitorio non implica necessariamente che l'esercizio abbia peggiorato il metabolismo.

La risposta deve essere interpretata nel contesto.

IPOGLICEMIA DURANTE L'ESERCIZIO



1. Insulina elevata + aumento della captazione di glucosio possono far scendere troppo la glicemia.



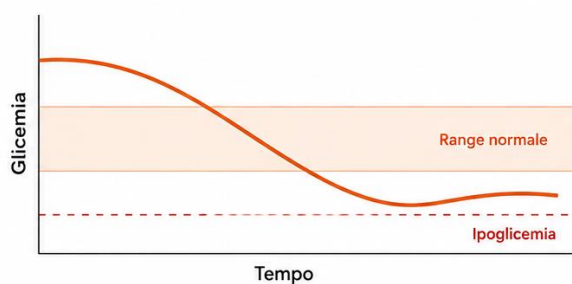
2. Il rischio può persistere anche nelle ore successive, soprattutto dopo attività prolungata.



3. La gestione deve considerare glicemia iniziale, tipo di esercizio, durata, terapia e assunzione di carboidrati.



4. L'attività fisica nel diabete richiede quindi competenza e monitoraggio.



IPERGLICEMIA ED ESERCIZIO INTENSO



1. Un esercizio molto intenso può aumentare temporaneamente la glicemia.



2. Catecolamine e altri ormoni controregolatori aumentano la produzione epatica di glucosio.



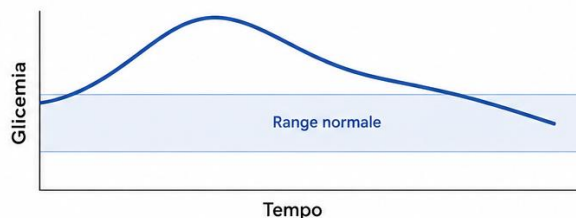
3. Questo fenomeno può comparire soprattutto durante attività brevi e molto intense.



4. Un aumento transitorio non significa necessariamente che l'esercizio abbia peggiorato il metabolismo.



5. La risposta deve essere interpretata nel contesto.



Chetoni ed esercizio

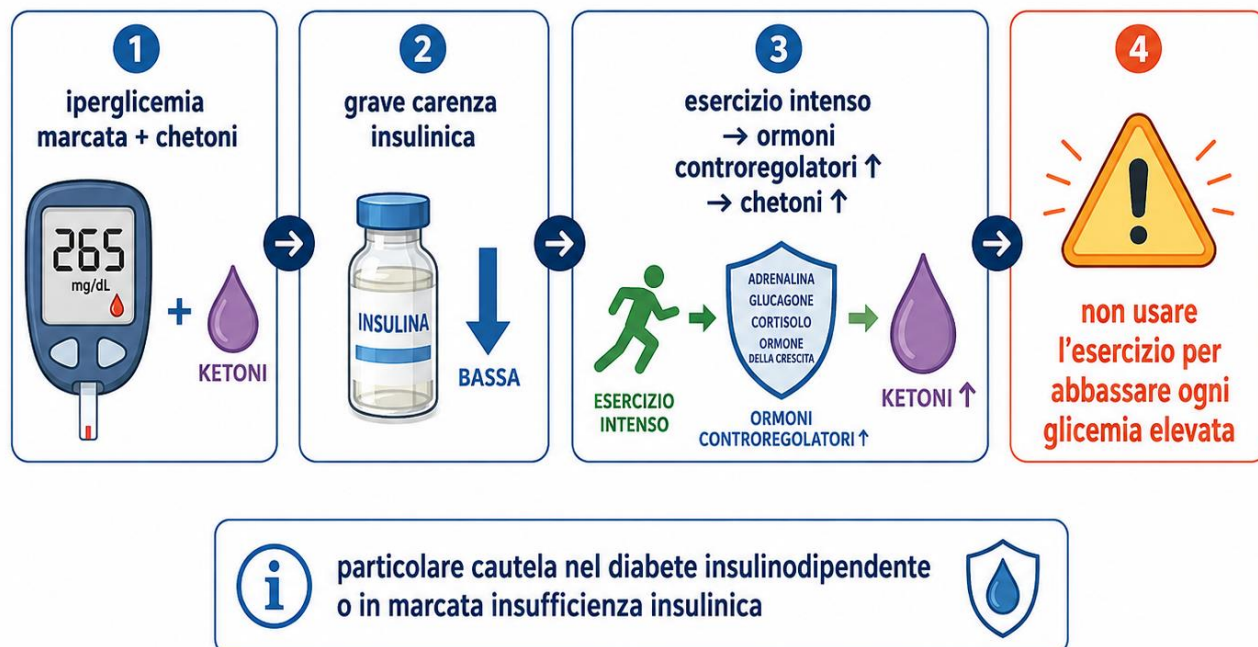
La presenza di iperglicemia marcata associata a chetoni richiede particolare cautela.

In una condizione di grave carenza insulinica l'esercizio può aumentare ulteriormente gli ormoni controregolatori e la produzione di chetoni.

Questa situazione riguarda soprattutto il diabete insulinoindipendente o condizioni di marcata insufficienza insulinica.

L'esercizio non deve essere utilizzato automaticamente come mezzo per abbassare ogni glicemia elevata.

CHETONI ED ESERCIZIO



Neuropatia ed esercizio

La neuropatia periferica può modificare la scelta dell'attività.

Una ridotta sensibilità plantare aumenta il rischio di lesioni e sovraccarichi non percepiti.

Il programma deve considerare calzature, superfici, controllo del piede e distribuzione delle pressioni.

In alcuni soggetti attività a minore impatto possono risultare più appropriate.

Retinopatia ed esercizio

La presenza di retinopatia avanzata può richiedere precauzioni specifiche.

Attività che determinano forti aumenti pressori oppure manovre di Valsalva intense possono risultare inappropriate in alcune condizioni proliferative.

La scelta deve dipendere dalla gravità del quadro oftalmologico.

Il programma deve essere adattato alle complicanze presenti.

Malattia cardiovascolare

Il diabete aumenta il rischio cardiovascolare e alcuni soggetti possono presentare ischemia silente.

Un programma di intensità elevata richiede quindi una valutazione appropriata quando sono presenti età avanzata, sintomi, lunga durata del diabete o altri fattori di rischio.

La sicurezza è una componente dell'efficacia.

Non esiste un programma identico per tutti

Una donna minuta, sedentaria e sarcopenica richiede una strategia differente rispetto a un uomo alto, molto muscoloso e già allenato.

Età, composizione corporea, capacità cardiovascolare, funzione articolare, terapia e complicanze modificano profondamente la prescrizione.

L'Exercise Physiology deve essere personalizzata come la nutrizione.

Progressione

Un programma efficace deve aumentare gradualmente il carico.

Volume, intensità, frequenza e complessità rappresentano variabili differenti.

La progressione permette all'organismo di adattarsi senza superare continuamente la capacità di recupero.

La continuità risulta più importante di singole sessioni eccezionalmente intense.

Aderenza a programma

Il miglior programma teorico diventa inutile quando il soggetto non riesce a mantenerlo.

Preferenze, disponibilità di tempo, accesso agli spazi e limitazioni fisiche devono essere considerate.

Camminare con regolarità può risultare metabolicamente più efficace di un programma sofisticato seguito soltanto per poche settimane.

La sostenibilità è anche nell'esercizio una componente fisiologica dell'efficacia.

Dal valore alla fisiologia

Il beneficio dell'esercizio può essere monitorato attraverso più parametri.

Glicemia post-prandiale e CGM possono mostrare effetti immediati.

HbA1c, insulina, trigliceridi e pressione possono mostrare adattamenti nel medio periodo.

Circonferenza addominale e composizione corporea possono evidenziare cambiamenti strutturali.

Forza, capacità aerobica e performance mostrano invece quanto il sistema funzionale sia realmente migliorato.

Il successo non deve essere misurato soltanto in chilogrammi persi.

Take-home message

L'esercizio è un intervento diretto sulla fisiologia dell'insulino-resistenza.

La contrazione muscolare aumenta la captazione del glucosio anche attraverso vie parzialmente indipendenti dall'insulina.

L'allenamento migliora capacità mitocondriale, microcircolo, massa muscolare e utilizzo dei substrati.

Forza e attività aerobica producono adattamenti differenti e complementari.

La sedentarietà deve essere ridotta anche nei soggetti che svolgono allenamento strutturato.

Il movimento è una vera terapia metabolica che deve essere dosata e personalizzata.

Box – Fermati un attimo

Quando la glicemia aumenta possiamo chiedere al pancreas di produrre più insulina oppure possiamo chiedere al muscolo di utilizzare più glucosio.

La prima soluzione aumenta il lavoro di un sistema già sotto pressione.

La seconda crea una reale domanda energetica.

Il muscolo non abbassa semplicemente la glicemia; offre al glucosio un luogo nel quale svolgere la funzione per cui esiste: produrre energia.

Messaggi chiave

- L'esercizio migliora direttamente la sensibilità insulinica.
- La contrazione aumenta la traslocazione di GLUT4 anche attraverso vie parzialmente indipendenti dall'insulina.
- L'effetto sulla sensibilità insulinica continua per diverse ore dopo l'esercizio.
- Il consumo di glicogeno crea maggiore capacità di captare glucosio.
- L'esercizio aerobico migliora capacità ossidativa e funzione cardiovascolare.
- L'allenamento di forza aumenta o preserva la massa muscolare.
- La massa muscolare è un importante compartimento di utilizzo del glucosio.
- Forza e aerobico possiedono effetti complementari.
- HIIT può risultare efficace ma richiede una adeguata selezione del soggetto.
- Una maggiore intensità non rappresenta sempre una scelta migliore.
- La regolarità dell'esercizio mantiene più stabile l'effetto sulla sensibilità insulinica.
- La sedentarietà è un fattore metabolico indipendente.
- Interrompere frequentemente il tempo seduto può migliorare la gestione post-prandiale.
- Una breve camminata dopo il pasto può ridurre l'escursione glicemica.
- Il timing dell'esercizio può essere utilizzato in funzione dell'obiettivo metabolico.
- L'attività a digiuno aumenta l'ossidazione lipidica durante la sessione ma non garantisce automaticamente una maggiore perdita di grasso nel lungo periodo.
- La capacità cardiorespiratoria è un importante indicatore di salute metabolica.
- L'esercizio stimola biogenesi mitocondriale e adattamento vascolare.
- L'attività fisica può ridurre grasso viscerale e steatosi anche senza grandi variazioni del peso.
- L'allenamento regolare può ridurre la metainfiammazione.
- Esercizio e sonno possono rafforzarsi reciprocamente.
- Nel prediabete l'esercizio può ridurre la richiesta sulle cellule beta.
- Nel diabete la terapia farmacologica deve essere considerata nella gestione dell'attività.
- Insulina e alcuni secretagoghi aumentano il rischio di ipoglicemia durante e dopo l'esercizio.
- Un aumento transitorio della glicemia durante esercizio intenso può rappresentare una risposta fisiologica.
- Neuropatia, retinopatia e malattia cardiovascolare possono richiedere modifiche specifiche del programma.
- L'Exercise Physiology deve essere personalizzata in base a età, struttura, composizione corporea, capacità funzionale e terapia.
- La continuità è una componente fondamentale dell'efficacia.

Peso corporeo, massa muscolare e composizione corporea

Il peso corporeo è un dato utile ma non descrive da solo la salute metabolica.

Due persone con lo stesso peso possono presentare quantità molto differenti di massa muscolare, grasso sottocutaneo, grasso viscerale e grasso ectopico. Queste differenze modificano profondamente la sensibilità insulinica e il rischio di diabete di tipo 2.

La composizione corporea permette di leggere il peso in modo più fisiologico.

Il peso non dice dove si trova l'energia

Il tessuto adiposo è la principale riserva energetica dell'organismo.

La massa muscolare rappresenta invece uno dei principali compartimenti capaci di utilizzare glucosio e acidi grassi.

Il peso totale somma questi tessuti ma non distingue la loro funzione.

Un aumento del peso dovuto a incremento della massa muscolare possiede un significato metabolico molto diverso rispetto a un aumento dovuto a grasso viscerale.

BMI: utile ma limitato

Il BMI mette in relazione peso e altezza.

Questo indice risulta utile negli studi epidemiologici e permette una classificazione generale del peso corporeo.

Il BMI non distingue però massa magra e massa adiposa.

Un soggetto molto muscoloso può presentare un BMI elevato senza possedere un eccesso importante di grasso.

Un soggetto apparentemente normopeso può invece presentare poca massa muscolare e un'elevata percentuale di grasso.

Il BMI deve essere interpretato come uno strumento di screening e non come una misura completa della composizione corporea.

Normopeso non significa automaticamente basso rischio

Il diabete di tipo 2 può comparire anche in persone con BMI nella norma.

Il rischio aumenta quando la massa muscolare risulta ridotta e il grasso tende ad accumularsi soprattutto a livello viscerale ed epatico.

Una persona può possedere un peso considerato normale ma una capacità metabolica ridotta.

Questo profilo viene talvolta descritto come obesità metabolica a peso normale.

Il concetto evidenzia i limiti della sola bilancia.

Massa muscolare e gestione del glucosio

Il muscolo scheletrico è uno dei principali tessuti che captano glucosio dopo il pasto.

Una maggiore massa muscolare offre un compartimento più ampio per utilizzare il glucosio e immagazzinarlo sotto forma di glicogeno.

La quantità di muscolo non rappresenta però l'unico elemento.

Il muscolo deve essere metabolicamente attivo.

Un tessuto muscolare regolarmente utilizzato risponde generalmente meglio all'insulina rispetto a un muscolo sedentario.

La massa muscolare rappresenta una riserva metabolica

Il concetto di riserva muscolare non riguarda soltanto la forza.

Una buona massa muscolare offre maggiore capacità di affrontare pasti, periodi di stress, malattie e riduzioni temporanee dell'attività.

La perdita di muscolo riduce invece la capacità dell'organismo di gestire i nutrienti.

La massa muscolare può essere interpretata come una vera riserva funzionale e metabolica.

Sarcopenia e insulino-resistenza

La sarcopenia descrive una riduzione progressiva di massa, forza e funzione muscolare.

La perdita di muscolo riduce il compartimento disponibile per l'utilizzo del glucosio.

La riduzione dell'attività fisica può inoltre peggiorare la sensibilità insulinica.

Sarcopenia e insulino-resistenza possono rafforzarsi reciprocamente.

Obesità sarcopenica

Quando una riduzione della massa muscolare si associa a un aumento della massa adiposa, si parla di obesità sarcopenica.

Questa condizione può risultare particolarmente sfavorevole dal punto di vista metabolico.

Il soggetto possiede meno tessuto capace di utilizzare glucosio e più tessuto adiposo capace di produrre acidi grassi e segnali infiammatori.

Il peso corporeo può però non aumentare in modo impressionante perché perdita muscolare e aumento del grasso possono compensarsi parzialmente.

Il peso stabile può nascondere un peggioramento

Una persona può mantenere lo stesso peso per anni mentre perde gradualmente muscolo e accumula grasso viscerale.

La bilancia mostra stabilità.

Il metabolismo può invece peggiorare.

Questo fenomeno dimostra perché il monitoraggio della composizione corporea possa essere più informativo del semplice peso.

Il grasso sottocutaneo

Il grasso sottocutaneo è una sede fisiologica di deposito energetico.

In alcuni soggetti questo compartimento riesce a espandersi relativamente bene senza produrre immediatamente una forte alterazione metabolica.

La capacità di immagazzinare lipidi nel tessuto adiposo sottocutaneo può limitare temporaneamente il deposito in sedi ectopiche.

Il grasso sottocutaneo non deve essere considerato automaticamente equivalente al grasso viscerale.

Il grasso viscerale

Il grasso viscerale possiede una maggiore attività metabolica e lipolitica.

Esso libera acidi grassi che possono raggiungere il fegato attraverso il circolo portale.

Il grasso viscerale produce inoltre un profilo di adipochine e mediatori che può favorire insulino-resistenza e infiammazione.

La quantità di grasso viscerale possiede quindi un significato metabolico di particolare rilievo.

Grasso ectopico

Quando la capacità del tessuto adiposo di immagazzinare energia viene superata, i lipidi possono accumularsi in altri organi.

Fegato, muscolo e pancreas rappresentano sedi particolarmente rilevanti.

Questo deposito viene definito grasso ectopico.

La presenza di grasso ectopico può contribuire direttamente alla disfunzione insulinica.

Il fegato può cambiare prima della bilancia

Il contenuto di grasso epatico può aumentare oppure diminuire rapidamente rispetto alla massa adiposa totale.

Un soggetto può mostrare un miglioramento importante della sensibilità insulinica epatica senza una perdita di peso enorme.

La bilancia può sottostimare il cambiamento metabolico.

Il grasso epatico è uno degli esempi più chiari di come il peso totale non descriva il rischio.

Il grasso pancreatico

Anche il pancreas può accumulare lipidi.

La presenza di grasso pancreatico si associa spesso a un quadro di adiposità viscerale e steatosi epatica.

Una riduzione del grasso ectopico può accompagnarsi a un miglioramento della funzione beta-cellulare in alcuni soggetti.

La composizione corporea deve essere interpretata anche in termini di distribuzione interna.

Circonferenza addominale

La circonferenza addominale è un indicatore semplice dell'adiposità centrale.

Una sua riduzione può suggerire una diminuzione del grasso viscerale anche quando il peso corporeo cambia poco.

La misurazione deve essere eseguita sempre nello stesso modo.

Il monitoraggio nel tempo può risultare più utile del singolo valore.

Rapporto vita-altezza

Il rapporto tra circonferenza vita e altezza permette di contestualizzare la dimensione addominale rispetto alla statura.

Una circonferenza identica può infatti assumere un significato differente in una persona alta 150 cm rispetto a una persona alta 195 cm.

Questo rapporto può offrire quindi una lettura più proporzionata della distribuzione adiposa.

Il parametro non misura direttamente il grasso viscerale ma può fornire informazioni utili sul rischio metabolico.

Rapporto vita-fianchi

Il rapporto vita-fianchi confronta la circonferenza addominale con quella dei fianchi.

Una maggiore concentrazione del grasso a livello addominale tende ad associarsi a un rischio metabolico più elevato rispetto a una distribuzione prevalentemente gluteo-femorale.

Il parametro può fornire informazioni sulla distribuzione del tessuto adiposo.

Anche la struttura scheletrica e la massa muscolare dei glutei influenzano però il valore.

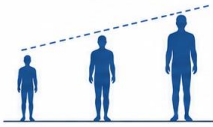
Distribuzione gluteo-femorale

Il grasso accumulato a livello di glutei e cosce presenta caratteristiche metaboliche differenti rispetto al grasso viscerale.

Questo compartimento può trattenere gli acidi grassi in modo relativamente stabile e può ridurre il flusso verso il fegato.

Una distribuzione prevalentemente gluteo-femorale può risultare metabolicamente meno sfavorevole rispetto a una distribuzione addominale.

Il rischio non dipende quindi soltanto dalla quantità totale di grasso.

CIRCONFERENZA ADDOMINALE	RAPPORTO VITA-ALTEZZA	RAPPORTO VITA-FIANCHI	DISTRIBUZIONE GLUTEO-FEMORALE
			
VITA ALTEZZA	VITA FIANCHI		
- Indicatore semplice dell'adiposità centrale. - La riduzione può suggerire una diminuzione del grasso viscerale anche se il peso cambia poco. - Misurazione sempre nello stesso modo. - Il monitoraggio nel tempo è più utile del singolo valore. 	- Contestualizza la circonferenza vita rispetto alla statura. - Una circonferenza identica può avere significati diversi tra persone di altezze differenti. - Offre una lettura più proporzionata della distribuzione adiposa. - Non misura direttamente il grasso viscerale ma fornisce informazioni utili sul rischio metabolico. 	- Confronta la circonferenza vita con quella dei fianchi. - Maggiore grasso addominale → rischio metabolico più elevato rispetto a distribuzione gluteo-femorale. - Fornisce informazioni sulla distribuzione del tessuto adiposo. - Struttura scheletrica e massa muscolare dei glutei influenzano il valore. 	- Grasso accumulato in glutei e cosce ha caratteristiche metaboliche differenti dal grasso viscerale. - Trattiene gli acidi grassi in modo relativamente stabile e riduce il loro flusso verso il fegato. - Distribuzione gluteo-femorale metabolicamente meno sfavorevole rispetto a quella addominale. - Il rischio non dipende quindi solo dalla quantità totale di grasso. 

Sesso e distribuzione adiposa

Gli ormoni sessuali influenzano la distribuzione del tessuto adiposo.

Prima della menopausa molte donne presentano una maggiore tendenza alla distribuzione gluteo-femorale.

Dopo la menopausa il grasso può redistribuirsi maggiormente verso il compartimento addominale.

Negli uomini l'adiposità viscerale risulta spesso più pronunciata già in età più giovane.

Il sesso biologico modifica quindi il profilo di rischio.

Età e composizione corporea

Con l'età la massa muscolare tende a diminuire e il grasso viscerale tende ad aumentare.

Il peso totale può rimanere relativamente stabile.

La composizione corporea può peggiorare senza modificazioni evidenti della bilancia.

Questo fenomeno contribuisce al progressivo aumento del rischio di insulino-resistenza con l'età.

Altezza e struttura corporea

Le quantità assolute di tessuto non devono essere interpretate allo stesso modo in persone con statura e struttura molto differenti.

Una donna di 160 cm e 50 kg possiede una massa metabolicamente attiva molto diversa rispetto a un uomo di 196 cm e 90 kg con elevata muscolarità.

Anche fabbisogno energetico, capacità di deposito del glicogeno e risposta a una determinata dose di nutrienti possono differire sensibilmente.

La personalizzazione deve considerare dimensione e composizione corporea.

Perché il dosaggio nutrizionale non può essere identico per tutti

Una quantità fissa di carboidrati è una quota differente del fabbisogno energetico in soggetti con dimensioni corporee molto diverse.

Lo stesso principio vale per proteine e altri nutrienti.

La massa muscolare modifica inoltre la capacità di utilizzare glucosio.

La prescrizione alimentare dovrebbe quindi essere proporzionata alla struttura e alla funzione del soggetto.

La massa magra non coincide perfettamente con il muscolo

La massa magra comprende acqua, organi, ossa e altri tessuti oltre al muscolo.

Una tecnica che stima la massa magra non misura quindi necessariamente in modo diretto la massa muscolare.

L'interpretazione deve considerare il metodo utilizzato.

La distinzione diventa importante quando si monitorano piccoli cambiamenti nel tempo.

Bioimpedenziometria (BIA)

La bioimpedenziometria stima alcuni compartimenti corporei attraverso la risposta dei tessuti a una corrente elettrica molto debole.

Il risultato dipende dal modello utilizzato e dallo stato di idratazione.

Pasti, attività fisica, temperatura e distribuzione dei liquidi possono modificare la misurazione.

La standardizzazione delle condizioni migliora quindi la confrontabilità nel tempo.

Angolo di fase

L'angolo di fase deriva direttamente da parametri elettrici misurati dalla bioimpedenza.

Il valore viene spesso interpretato come indicatore indiretto dell'integrità cellulare e della distribuzione dei fluidi.

Esso varia con età, sesso, stato nutrizionale e massa cellulare.

L'angolo di fase non è una misura diretta della sensibilità insulinica ma può offrire informazioni complementari sullo stato funzionale del soggetto.

DEXA

La DEXA permette una valutazione più precisa di massa ossea, massa magra e massa adiposa.

La DEXA può inoltre fornire informazioni sulla distribuzione del grasso.

La tecnica risulta utile in contesti selezionati ma non è una necessità per ogni soggetto con insulino-resistenza.

La scelta dello strumento deve dipendere dalla domanda clinica.

TC e risonanza magnetica

Tomografia computerizzata e risonanza magnetica possono quantificare più direttamente alcuni depositi di grasso viscerale ed ectopico.

Questi metodi vengono utilizzati soprattutto in contesti specifici o di ricerca.

Il loro impiego routinario non risulta necessario nella maggior parte dei soggetti.

La valutazione pratica può spesso partire da misure antropometriche, esami metabolici e composizione corporea.

Il peso da perdere dipende dal soggetto

Non esiste una percentuale universale di perdita di peso capace di garantire lo stesso beneficio a tutti.

Un soggetto con molto grasso viscerale può migliorare notevolmente attraverso una riduzione relativamente modesta.

Un altro può richiedere una perdita maggiore per ridurre significativamente il grasso ectopico.

La risposta metabolica deve guidare l'obiettivo.

Perdere grasso preservando muscolo

Una riduzione calorica molto aggressiva può favorire una perdita rapida di peso ma può aumentare anche la perdita di massa muscolare.

Questo effetto diventa particolarmente problematico nei soggetti anziani oppure già sarcopenici.

Un apporto proteico adeguato e l'allenamento di forza aiutano a preservare il muscolo durante il dimagrimento.

La qualità della perdita di peso conta quindi quanto la quantità.

Il dimagrimento rapido non è sempre negativo

Una perdita di peso relativamente rapida può risultare utile in contesti specifici quando viene condotta sotto adeguata supervisione e preserva la sicurezza nutrizionale.

Una riduzione marcata dell'energia può diminuire rapidamente il grasso epatico e migliorare la glicemia.

Il problema non sta nella velocità in sé.

Conta il metodo, il soggetto e la capacità di mantenere il risultato.

Il rischio del recupero ponderale

Una perdita di peso seguita da rapido recupero può ridurre la durata del beneficio metabolico.

Il mantenimento richiede un nuovo equilibrio tra introito energetico, attività fisica e composizione corporea.

Il muscolo assume un ruolo importante perché aumenta il dispendio funzionale e sostiene la capacità di utilizzare nutrienti.

Il trattamento non termina quindi quando la bilancia raggiunge un numero prefissato.

Ricomposizione corporea

La ricomposizione corporea descrive una riduzione della massa adiposa associata al mantenimento oppure all'aumento della massa muscolare.

Il peso totale può modificarsi poco.

Il profilo metabolico può però migliorare significativamente.

Questo obiettivo risulta particolarmente interessante nei soggetti con insulino-resistenza ma senza obesità severa.

Il peso corporeo non deve diventare l'unico successo misurabile

La circonferenza addominale può diminuire.

La forza può aumentare.

La glicemia può migliorare.

L'insulina può ridursi.

Il grasso epatico può diminuire.

Questi risultati possono verificarsi anche quando la bilancia cambia relativamente poco.

Il successo metabolico deve essere misurato attraverso più dimensioni.

Il concetto di capacità adiposa personale

Ogni soggetto possiede una diversa capacità di immagazzinare energia nel tessuto adiposo senza sviluppare una marcata disfunzione metabolica.

Quando questa capacità viene superata, aumenta il deposito viscerale ed ectopico.

La soglia varia tra individui.

Questo concetto aiuta a comprendere perché il diabete possa comparire a pesi corporei molto differenti.

La soglia personale può cambiare

Età, attività fisica, ormoni e massa muscolare possono modificare la capacità di gestire il surplus energetico.

Una persona che tollerava bene un determinato peso a 30 anni può presentare un profilo metabolico differente a 65 anni se ha perso muscolo e aumentato grasso viscerale.

Il numero sulla bilancia deve essere interpretato nel tempo.

Dal valore alla fisiologia

La composizione corporea deve rispondere a domande precise.

Quanto muscolo possiede il soggetto?

Quanto di quel muscolo viene realmente utilizzato?

Dove si trova il tessuto adiposo?

La circonferenza addominale sta aumentando oppure diminuendo?

Esistono segni di grasso epatico?

La variazione di peso deriva da grasso, muscolo oppure acqua?

Queste domande permettono di trasformare il peso in un dato fisiologicamente significativo.

Take-home message

Il peso corporeo non descrive da solo il rischio metabolico.

La massa muscolare è un grande compartimento di utilizzo del glucosio mentre il grasso viscerale ed ectopico contribuisce all'insulino-resistenza.

Due persone con lo stesso BMI possono presentare condizioni metaboliche profondamente differenti.

La valutazione deve considerare massa muscolare, circonferenza addominale, distribuzione del grasso, funzione del muscolo e presenza di steatosi.

L'obiettivo non consiste semplicemente nel pesare meno; consiste nel possedere una composizione corporea più funzionale.

Box – Fermati un attimo

Se una persona perde 5 kg ma 3 kg derivano dal muscolo, possiamo considerare quel risultato metabolicamente ideale?

Se un'altra persona perde soltanto 2 kg ma riduce la circonferenza addominale, il grasso epatico e l'insulinemia mentre aumenta la forza, quale delle due ha realmente migliorato il proprio metabolismo?

La bilancia misura massa.

La fisiologia deve capire quale massa è cambiata e dove.

Messaggi chiave

- Il peso corporeo è un dato utile ma incompleto.
- Il BMI non distingue massa muscolare e massa adiposa.
- Un soggetto normopeso può presentare insulino-resistenza e grasso viscerale.
- La massa muscolare è un importante compartimento per l'utilizzo del glucosio.

- Sarcopenia e insulino-resistenza possono rafforzarsi reciprocamente.
- L'obesità sarcopenica combina ridotta capacità metabolica muscolare e aumento del carico adiposo.
- Un peso stabile può nascondere perdita di muscolo e aumento del grasso.
- Il grasso sottocutaneo e il grasso viscerale non possiedono lo stesso significato metabolico.
- Il grasso ectopico può accumularsi in fegato, muscolo e pancreas.
- La circonferenza addominale è un indicatore pratico dell'adiposità centrale.
- Il rapporto vita-altezza contestualizza la circonferenza addominale rispetto alla statura.
- Il rapporto vita-fianchi offre informazioni sulla distribuzione del grasso.
- La distribuzione gluteo-femorale può risultare metabolicamente meno sfavorevole rispetto a quella viscerale.
- Età e sesso influenzano la distribuzione del tessuto adiposo.
- Struttura corporea e massa muscolare modificano la tolleranza ai nutrienti.
- La stessa quantità di nutrienti non è la stessa dose metabolica in soggetti molto differenti.
- La massa magra non coincide esattamente con la massa muscolare.
- La bioimpedenziometria richiede condizioni di misurazione standardizzate.
- L'angolo di fase può fornire informazioni complementari sullo stato funzionale.
- DEXA e imaging possono approfondire la composizione corporea in contesti selezionati.
- La perdita di peso dovrebbe ridurre soprattutto grasso viscerale ed ectopico preservando il muscolo.
- Allenamento di forza e adeguato apporto proteico aiutano a preservare massa muscolare durante il dimagrimento.
- La ricomposizione corporea può migliorare il metabolismo anche con variazioni modeste del peso.
- Ogni individuo possiede una soglia personale di capacità di deposito adiposo.
- Il successo metabolico deve essere valutato attraverso composizione corporea, funzione e parametri biochimici e non soltanto attraverso la bilancia.

Farmaci: meccanismi, utilità e limiti

La terapia farmacologica del diabete di tipo 2 è cambiata profondamente negli ultimi anni.

L'obiettivo non consiste più soltanto nell'abbassare la glicemia. La scelta del farmaco deve considerare contemporaneamente rischio cardiovascolare, funzione renale, scompenso cardiaco, peso corporeo, steatosi epatica, rischio di ipoglicemia e caratteristiche individuali.

Le linee guida attuali riflettono questa evoluzione: nei soggetti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, scompenso cardiaco oppure malattia renale cronica alcuni farmaci vengono utilizzati anche per la protezione d'organo indipendentemente dal valore dell'HbA1c.

Questo cambiamento possiede un significato fisiologico importante.

Il diabete di tipo 2 non è semplicemente un eccesso di glucosio nel sangue; è una disfunzione sistemica. Anche la farmacologia deve quindi spostare l'attenzione dal solo valore numerico alla protezione dell'organismo.

Un farmaco può agire in punti differenti della rete

La glicemia deriva dall'equilibrio tra produzione epatica di glucosio, assorbimento intestinale, secrezione insulinica, azione dell'insulina sui tessuti e perdita renale di glucosio.

I farmaci possono intervenire su uno oppure più di questi meccanismi.

Alcuni riducono la produzione epatica.

Alcuni aumentano l'eliminazione urinaria del glucosio.

Altri potenziano i segnali incretinici.

Altri ancora stimolano direttamente la secrezione insulinica oppure sostituiscono l'insulina che il pancreas non riesce più a produrre in quantità adeguata.

La stessa riduzione della glicemia può essere ottenuta attraverso meccanismi fisiologicamente molto differenti.

Metformina

La metformina è uno dei farmaci più utilizzati nel diabete di tipo 2.

Il suo effetto principale consiste nella riduzione della produzione epatica di glucosio.

La gluconeogenesi epatica diminuisce e la glicemia a digiuno può migliorare.

La metformina può inoltre migliorare indirettamente la sensibilità insulinica e possiede effetti intestinali che sembrano contribuire alla sua attività metabolica.

Metformina e mitocondri

Una parte dell'azione della metformina coinvolge il metabolismo energetico cellulare.

Il farmaco modifica lo stato energetico dell'epatocita e può influenzare vie collegate ad AMPK e ad altri sistemi di regolazione metabolica.

Il meccanismo reale risulta più complesso della semplice affermazione secondo cui la metformina "attiva AMPK". L'effetto finale più rilevante rimane comunque la riduzione dell'eccessiva produzione epatica di glucosio.

Vantaggi della metformina

La metformina possiede una lunga esperienza clinica.

Il rischio di ipoglicemia risulta molto basso quando viene utilizzata da sola perché il farmaco non stimola direttamente la secrezione insulinica.

Il peso corporeo tende a rimanere stabile oppure può diminuire moderatamente.

Il costo risulta generalmente contenuto.

Queste caratteristiche spiegano perché la metformina mantenga un ruolo molto importante nella terapia.

Limiti della metformina

Gli effetti gastrointestinali rappresentano il problema più frequente.

Nausea, diarrea, gonfiore oppure discomfort addominale possono limitare la tollerabilità soprattutto nelle prime fasi.

Le formulazioni a rilascio prolungato possono risultare meglio tollerate in alcuni soggetti.

La funzione renale deve inoltre essere considerata per ridurre il rischio di accumulo del farmaco.

Metformina e vitamina B12

L'utilizzo prolungato della metformina può ridurre l'assorbimento della vitamina B12.

Il rischio aumenta con durata della terapia e dose.

Una carenza di B12 può produrre anemia e sintomi neurologici che potrebbero essere erroneamente attribuiti alla neuropatia diabetica.

Le raccomandazioni ADA 2026 suggeriscono quindi una valutazione periodica della vitamina B12 nei soggetti in trattamento prolungato con metformina soprattutto quando sono presenti anemia oppure neuropatia periferica.

SGLT2-inibitori

Gli SGLT2-inibitori agiscono principalmente nel rene.

Il tubulo prossimale riassorbe normalmente gran parte del glucosio filtrato attraverso il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT2. L'inibizione di questo trasportatore riduce il riassorbimento.

Una quota maggiore di glucosio rimane quindi nelle urine e viene eliminata.

La glicemia diminuisce attraverso un meccanismo che dipende relativamente poco dall'insulina.

Una perdita controllata di glucosio

Gli SGLT2-inibitori modificano una funzione che nel diabete può risultare paradossale.

Il rene continua infatti a recuperare glucosio anche quando il sangue ne contiene già troppo.

Il farmaco abbassa la soglia funzionale del riassorbimento e permette l'eliminazione di una parte del glucosio.

Insieme al glucosio vengono perse anche calorie.

Il peso corporeo può diminuire moderatamente.

SGLT2 e pressione

L'eliminazione di glucosio determina anche una diuresi osmotica.

Il bilancio di sodio e acqua viene modificato.

La pressione arteriosa può ridursi moderatamente.

Questo effetto emodinamico contribuisce probabilmente a una parte dei benefici cardiovascolari e renali della classe.

Protezione cardiaca e renale

Gli SGLT2-inibitori hanno dimostrato benefici che superano il semplice controllo glicemico.

Nei soggetti con diabete di tipo 2 e scompenso cardiaco sono una classe di particolare rilievo.

Anche nella malattia renale cronica possono rallentare la progressione del danno e ridurre il rischio cardiovascolare.

Le attuali raccomandazioni li indicano in specifici soggetti indipendentemente dalla necessità di un'ulteriore riduzione dell'HbA1c.

Il paradosso della filtrazione renale

Gli SGLT2-inibitori modificano anche il feedback tubulo-glomerulare.

Una maggiore quantità di sodio raggiunge la macula densa.

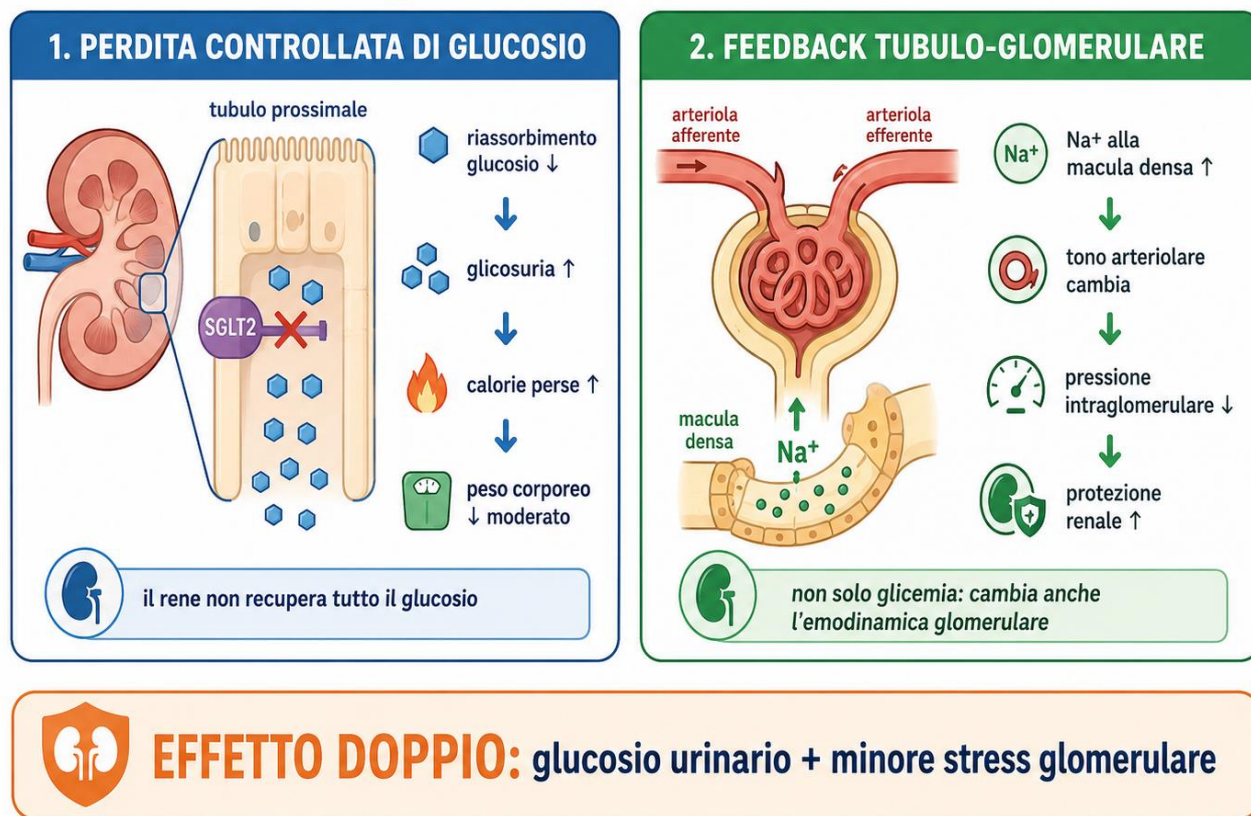
Il rene interpreta questo segnale come una maggiore disponibilità di filtrato e modifica il tono arteriolare.

La pressione intraglomerulare può diminuire.

La protezione renale deriva dunque anche da un cambiamento della biofisica del glomerulo e non soltanto dalla riduzione della glicemia.

SGLT2-INIBITORI

glicosuria + protezione renale



Limiti degli SGLT2-inibitori

L'aumento della glicosuria favorisce un ambiente ricco di glucosio nelle vie genitali.

Le infezioni micotiche genitali risultano più frequenti.

La diuresi osmotica può inoltre favorire disidratazione oppure ipotensione in soggetti predisposti.

La terapia deve essere gestita con particolare attenzione durante malattie acute, ridotta introduzione di liquidi, digiuno prolungato oppure interventi chirurgici.

Chetoacidosi euglicemica

Gli SGLT2-inibitori possono raramente aumentare il rischio di chetoacidosi anche con glicemia non particolarmente elevata.

Questa condizione viene definita chetoacidosi euglicemica.

Digiuno prolungato, grave restrizione dei carboidrati, malattia acuta, interventi chirurgici e insufficienza insulinica possono aumentare il rischio.

Le raccomandazioni ADA 2026 sottolineano la necessità di educare i soggetti trattati con SGLT2-inibitori al riconoscimento della chetoacidosi e sconsigliano un modello alimentare chetogenico in questo contesto.

Agonisti del recettore GLP-1 e GIP/GLP-1

Gli agonisti del recettore GLP-1 riproducono oppure potenziano l'azione di uno degli ormoni incretinici prodotti dall'intestino.

Il GLP-1 aumenta la secrezione insulinica quando la glicemia è elevata.

Il GLP-1 riduce inoltre la secrezione di glucagone in determinate condizioni.

Lo svuotamento gastrico può rallentare e la sazietà può aumentare.

La risposta metabolica coinvolge quindi pancreas, intestino e sistema nervoso centrale.

Una secrezione insulinica dipendente dal glucosio

Gli agonisti GLP-1 non stimolano l'insulina nello stesso modo delle sulfoniluree (classe di farmaci descritta in seguito).

La loro azione dipende maggiormente dalla presenza di glucosio.

Quando la glicemia diminuisce, anche la stimolazione insulinica si riduce.

Il rischio di ipoglicemia rimane quindi relativamente basso quando questi farmaci vengono utilizzati senza insulina oppure secretagoghi.

GLP-1 e peso corporeo

L'aumento della sazietà può ridurre l'introito energetico.

Alcune molecole di questa classe possono produrre perdite di peso significative.

La diminuzione del grasso viscerale ed ectopico può migliorare ulteriormente la sensibilità insulinica.

Una parte dell'effetto metabolico diventa indiretta perché il farmaco modifica anche la quantità di energia che entra nel sistema.

GLP-1 e rischio cardiovascolare

Alcuni agonisti GLP-1 hanno dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari in popolazioni selezionate.

Questa caratteristica ha modificato profondamente il loro ruolo terapeutico.

Nei soggetti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica oppure elevato rischio cardiovascolare possono essere scelti per una finalità che supera il semplice abbassamento della glicemia.

GLP-1 e rene

Alcuni agonisti GLP-1 hanno mostrato benefici anche sul rischio renale.

Nei soggetti con malattia renale cronica possono rappresentare una parte importante della strategia terapeutica.

Nella malattia renale avanzata le linee guida ADA 2026 preferiscono una terapia basata su GLP-1 per il controllo glicemico quando appropriata per il basso rischio di ipoglicemia e i benefici cardiovascolari.

Effetti gastrointestinali

Nausea, sensazione di pienezza, vomito, diarrea oppure stipsi possono comparire soprattutto durante l'inizio della terapia oppure gli aumenti di dose.

La titolazione graduale migliora spesso la tollerabilità.

Il rallentamento dello svuotamento gastrico rappresenta parte del meccanismo farmacologico ma può diventare problematico nei soggetti con importanti disturbi gastrointestinali.

Perdere peso troppo rapidamente

Una marcata riduzione dell'introito energetico può determinare una perdita importante di peso.

Una parte della massa persa può essere costituita da tessuto magro.

Il problema diventa particolarmente rilevante nei soggetti anziani oppure sarcopenici.

La terapia dovrebbe quindi essere accompagnata da un adeguato apporto proteico e da esercizio di forza quando possibile.

Il successo non consiste semplicemente nel diminuire il peso; occorre migliorare la composizione corporea.

Doppio agonismo GIP/GLP-1

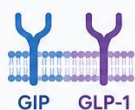
Il tirzepatide attiva i recettori di GIP e GLP-1.

La combinazione dei due segnali incretinici può produrre importanti effetti sulla glicemia e sul peso corporeo.

Questa classe ha ampliato ulteriormente il concetto di **terapia incretinica**.

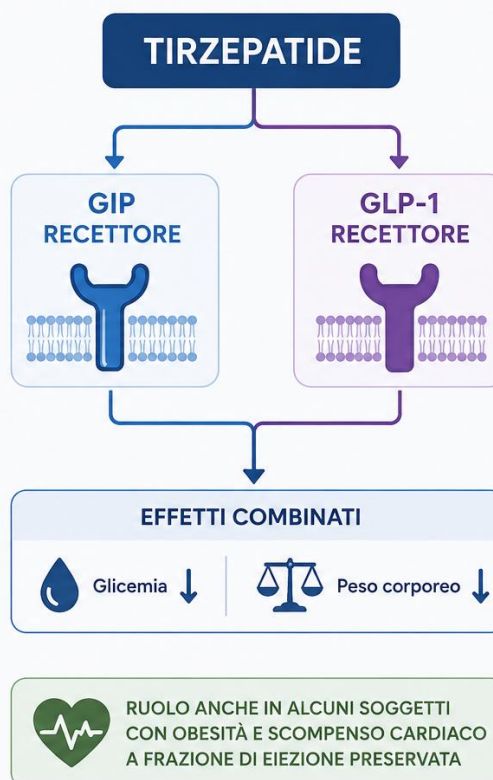
Le linee guida ADA 2026 includono il doppio agonismo GIP/GLP-1 tra le terapie a elevata efficacia per glicemia e peso e ne riconoscono un ruolo specifico anche in alcuni soggetti con obesità e scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata.

DOPPIO AGONISMO GIP/GLP-1



- 1** Il tirzepatide attiva i recettori di GIP e GLP-1.
- 2** La combinazione dei due segnali incretinici può produrre importanti effetti sulla glicemia e sul peso corporeo.
- 3** Questa classe ha ampliato ulteriormente il concetto di terapia incretinica.
- 4** Le linee guida ADA 2026 includono il doppio agonismo GIP/GLP-1 tra le terapie a elevata efficacia per glicemia e peso e ne riconoscono un ruolo specifico anche in alcuni soggetti con obesità e scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata.

(Diabetes Journals)



Terapia incretinica e obesità

Quando diabete e obesità coesistono, la riduzione del tessuto adiposo può rappresentare una componente centrale della terapia metabolica.

Le raccomandazioni ADA 2026 indicano GLP-1 agonisti oppure doppio agonismo GIP/GLP-1 ad alta efficacia, come semaglutide e tirzepatide, tra le opzioni preferenziali per la gestione farmacologica del peso nei soggetti con diabete e sovrappeso oppure obesità quando appropriate.

Limiti e rischi degli agonisti e rischi degli agonisti GLP-1 e GIP/GLP-1

Farmaci come semaglutide (agonista GLP-1) e tirzepatide (agonista combinato GIP/GLP-1) possono migliorare glicemia, peso corporeo e alcuni parametri cardiometabolici ma non sono privi di limiti.

Gli effetti indesiderati più comuni sono **nausea, vomito, diarrea, stipsi, dolore e distensione addominale**. Questi effetti risultano particolarmente frequenti durante l'aumento della dose.

Il rallentamento dello svuotamento gastrico può diventare problematico nei soggetti predisposti e richiede particolare attenzione in presenza di sintomi gastrointestinali importanti. La perdita di peso può inoltre comprendere una quota di **massa magra**, soprattutto se l'apporto proteico e lo stimolo muscolare risultano insufficienti.

Sono stati segnalati casi di **pancreatite acuta**; per tirzepatide l'EMA raccomanda cautela nei soggetti con anamnesi di pancreatite e sospensione del farmaco quando la pancreatite viene sospettata.

La perdita di peso rapida e questi farmaci possono associarsi anche a **colecistiti e colelitiasi**. Per semaglutide, negli studi registrativi di Wegovy, la colecistiti è stata riportata più frequentemente rispetto al placebo.

La perdita di peso è uno degli effetti clinicamente più evidenti di queste terapie ma la risposta varia considerevolmente tra individui.

Con semaglutide va inoltre ricordata la **NAION, neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica**: nel 2025 il comitato di farmacovigilanza EMA l'ha riconosciuta come effetto indesiderato **molto raro**, fino a circa 1 caso su 10.000 trattati.

Un altro limite importante riguarda la **dipendenza dall'effetto farmacologico**: dopo la sospensione può verificarsi recupero di peso e peggioramento di alcuni parametri metabolici se nel frattempo non sono stati modificati alimentazione, attività fisica, massa muscolare e comportamento.

La riduzione dell'introito energetico può contribuire al miglioramento metabolico ma la terapia deve essere accompagnata da un apporto proteico adeguato e da attività muscolare per limitare la perdita di massa magra.

Il concetto corretto quindi non è “farmaco buono” o “farmaco cattivo”: il rapporto beneficio/rischio dipende dal soggetto, dall'indicazione, dalla dose, dalle associazioni terapeutiche e dal monitoraggio.

DPP-4-inibitori

L'enzima DPP-4 degrada rapidamente GLP-1 e GIP endogeni.

Gli inibitori della DPP-4 prolungano quindi l'attività delle incretine prodotte dall'organismo.

La secrezione insulinica aumenta in modo glucosio-dipendente e la secrezione di glucagone può diminuire.

L'effetto sulla glicemia risulta generalmente più moderato rispetto agli agonisti GLP-1.

Vantaggi dei DPP-4-inibitori

Il rischio di ipoglicemia risulta generalmente basso quando vengono utilizzati da soli.

Il peso corporeo tende a rimanere neutro.

La somministrazione orale può rappresentare un vantaggio per alcuni soggetti.

La tollerabilità gastrointestinale risulta generalmente buona.

Limiti dei DPP-4-inibitori

L'efficacia sulla riduzione dell'HbA1c risulta generalmente inferiore rispetto alle terapie incretiniche più potenti.

Il beneficio sul peso risulta minimo.

Non tutti i farmaci della classe possiedono lo stesso profilo nelle diverse condizioni cliniche.

L'associazione tra un DPP-4-inibitore e un agonista GLP-1 oppure un doppio agonista GIP/GLP-1 non è raccomandata perché non offre un beneficio glicemico aggiuntivo significativo.

Sulfoniluree

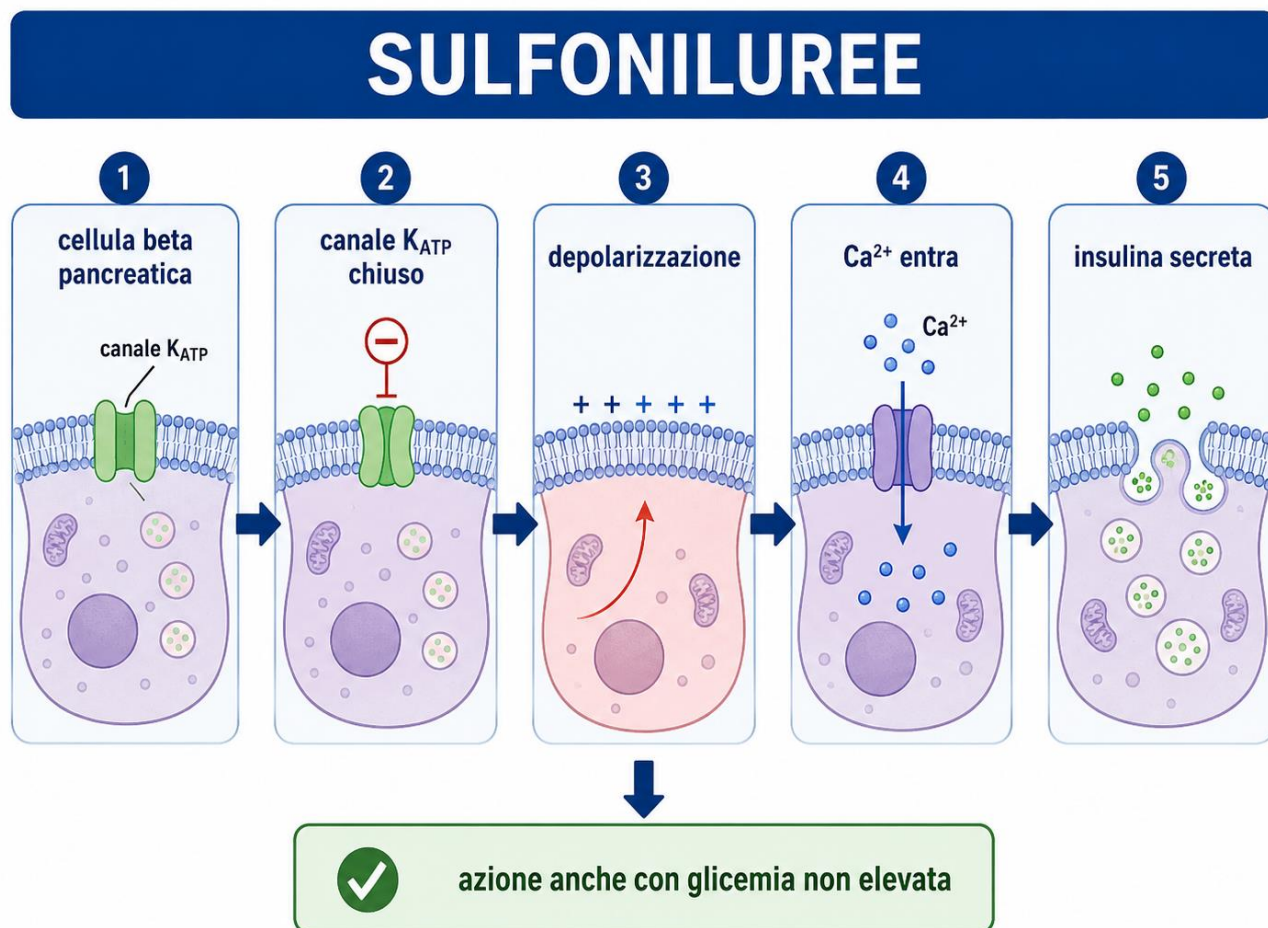
Le sulfoniluree stimolano direttamente la secrezione insulinica attraverso i canali del potassio ATP-dipendenti delle cellule beta del pancreas.

Il canale viene chiuso.

La membrana si depolarizza.

Il calcio entra nella cellula e l'insulina viene secreta.

Il meccanismo può funzionare anche quando la glicemia non risulta particolarmente elevata.



Vantaggi delle sulfoniluree

Le sulfoniluree possono ridurre efficacemente la glicemia.

Il costo è generalmente contenuto.

L'effetto compare rapidamente.

Queste caratteristiche spiegano perché la classe continui a essere utilizzata in numerosi contesti.

Limiti delle sulfoniluree

La stimolazione insulinica relativamente indipendente dal glucosio aumenta il rischio di ipoglicemia.

L'iperinsulinemia può inoltre favorire aumento ponderale.

L'efficacia può diminuire con il progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare.

Dal punto di vista fisiologico il farmaco chiede quindi al pancreas di produrre più insulina senza correggere direttamente la resistenza dei tessuti.

Meglitinidi

I meglitinidi stimolano anch'essi la secrezione insulinica attraverso meccanismi legati ai canali del potassio.

La loro azione risulta più rapida e più breve rispetto a quella di molte sulfoniluree.

Essi vengono utilizzati soprattutto per controllare la risposta post-prandiale.

Il rischio di ipoglicemia e l'aumento di peso rimangono comunque possibili.

Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni agiscono attraverso il recettore nucleare PPAR- γ .

Essi modificano l'espressione di numerosi geni coinvolti nel metabolismo lipidico e glucidico.

La sensibilità insulinica può migliorare soprattutto nel tessuto adiposo e in altri distretti.

Il meccanismo risulta profondamente diverso da quello dei secretagoghi.

Tessuto adiposo e tiazolidinedioni

PPAR- γ favorisce una maggiore capacità del tessuto adiposo sottocutaneo di immagazzinare lipidi.

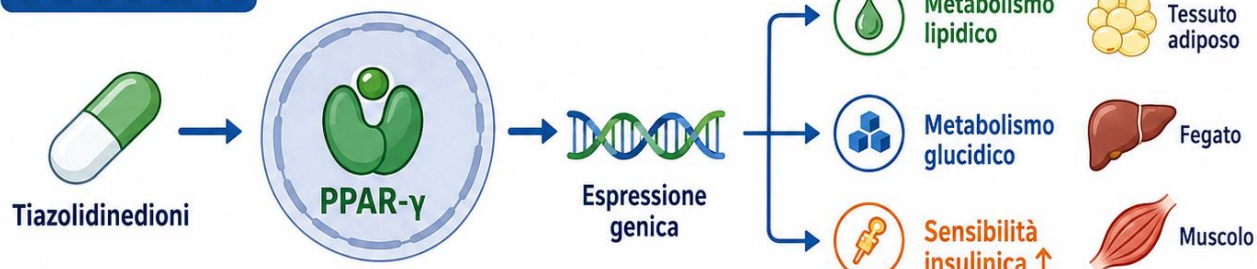
Una migliore capacità di deposito può ridurre il flusso di acidi grassi verso fegato e muscolo.

La sensibilità insulinica può migliorare nonostante un possibile aumento del peso corporeo.

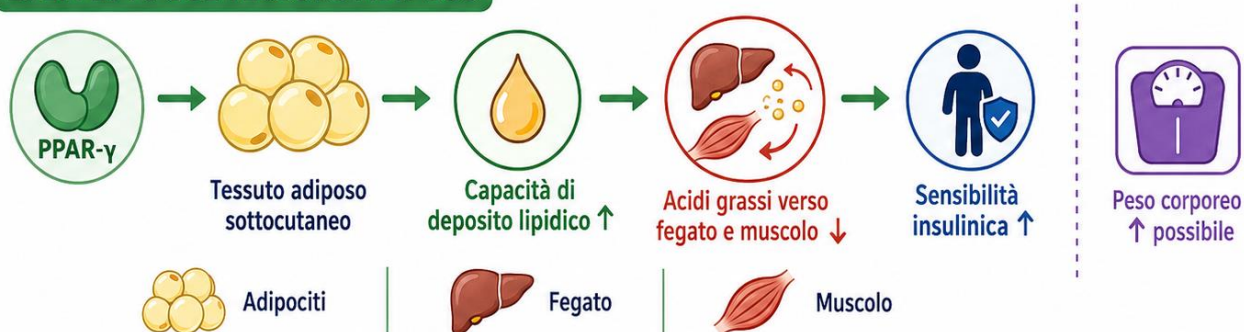
Questo apparente paradosso mostra quanto la distribuzione del grasso possa essere più importante del solo peso totale.

TIAZOLIDINEDIONI E PPAR- γ

1. MECCANISMO



2. EFFETTO SUL TESSUTO ADIPOSO



Conta più la distribuzione del grasso del solo peso totale

Limiti dei tiazolidinedioni

La ritenzione di liquidi è un limite importante.

Il peso corporeo può aumentare.

Il rischio di scompenso cardiaco deve essere considerato.

Anche il rischio di alcune fratture può aumentare.

Il miglioramento della sensibilità insulinica deve essere bilanciato con un profilo di sicurezza specifico.

Inibitori dell'alfa-glucosidasi

Farmaci come acarbiosio rallentano la digestione intestinale dei carboidrati complessi.

L'assorbimento del glucosio viene quindi distribuito su un periodo più lungo.

Il picco glicemico post-prandiale può diminuire.

Il meccanismo agisce direttamente sulla velocità con cui il carico glucidico entra nel sistema.

Limiti degli inibitori dell'alfa-glucosidasi

Una maggiore quantità di carboidrati non completamente digeriti raggiunge i segmenti intestinali distali.

La fermentazione microbica può aumentare.

Meteorismo e distensione addominale rappresentano quindi effetti collaterali frequenti.

La tollerabilità può limitarne l'utilizzo.

Insulina

L'insulina rappresenta l'ormone fisiologico che permette all'organismo di controllare la glicemia.

Quando il pancreas non riesce più a fornire una quantità sufficiente rispetto alle necessità, la somministrazione esogena può diventare necessaria.

L'insulina possiede una capacità praticamente illimitata di ridurre la glicemia se la dose viene correttamente adeguata.

Questo vantaggio richiede però una gestione attenta.

Quando l'insulina diventa necessaria

L'insulina può essere indispensabile in presenza di grave iperglicemia, sintomi catabolici oppure marcata insufficienza insulinica.

Le raccomandazioni ADA 2026 suggeriscono di considerarla quando sono presenti sintomi di iperglicemia oppure livelli molto elevati, indicativamente HbA1c superiore al 10% oppure glicemia almeno pari a 300 mg/dL, pur richiedendo sempre la valutazione del contesto clinico.

GLP-1 prima dell'insulina in molti casi

Quando non esiste una grave iperglicemia oppure una crisi iperglicemica, le attuali raccomandazioni preferiscono generalmente una terapia basata sul GLP-1 prima di iniziare l'insulina come terapia iniettabile aggiuntiva.

Questa preferenza deriva dalla buona efficacia glicemica associata a minore rischio di ipoglicemia e a un effetto generalmente favorevole sul peso.

Insulina basale

L'insulina basale cerca di riprodurre la secrezione insulinica presente durante le **ore di digiuno**.

Il suo obiettivo principale consiste nel controllare la produzione epatica di glucosio soprattutto durante la notte.

La glicemia a digiuno è uno dei principali parametri utilizzati per la titolazione.

Insulina prandiale

Quando la secrezione endogena non riesce più a gestire adeguatamente i **pasti**, può essere necessaria insulina ad azione rapida.

La dose deve essere coordinata con quantità di carboidrati, glicemia iniziale, attività fisica e sensibilità insulinica.

La terapia diventa un tentativo di riprodurre farmacologicamente la precisione di un pancreas sano.

Il rischio di ipoglicemia

L'insulina continua ad agire anche se la disponibilità di glucosio diminuisce.

Una dose eccessiva rispetto al pasto oppure all'attività fisica può provocare ipoglicemia.

L'esercizio aumenta ulteriormente la captazione muscolare del glucosio.

La terapia insulinica deve essere integrata con alimentazione, attività fisica e monitoraggio.

Insulina e aumento di peso

Quando la glicemia è molto elevata, una parte del glucosio viene persa attraverso le urine.

L'insulina riduce la glicosuria e permette all'organismo di trattenere nuovamente quell'energia.

L'ormone favorisce inoltre i processi anabolici e riduce la lipolisi.

Un aumento ponderale può accompagnare l'inizio della terapia.

Questo fenomeno non significa che l'insulina sia "cattiva"; significa che il bilancio energetico deve essere riconsiderato dopo il miglioramento del controllo glicemico.

Il rischio di trattare soltanto il numero

Un farmaco può abbassare efficacemente la glicemia senza correggere tutti i meccanismi che hanno prodotto l'insulino-resistenza.

Una sulfonilurea può aumentare la secrezione insulinica.

L'insulina esogena può superare parzialmente la resistenza aumentando la quantità di ormone disponibile.

La glicemia migliora ma adiposità viscerale, sedentarietà, steatosi e perdita muscolare possono rimanere presenti.

Il valore corretto non garantisce quindi che il terreno metabolico sia stato completamente riequilibrato.

Il caso opposto: farmaci che modificano anche il terreno

Alcune terapie producono effetti che vanno oltre la glicemia.

La riduzione del peso attraverso farmaci incretinici può diminuire il grasso viscerale ed ectopico.

Gli SGLT2-inibitori modificano emodinamica renale e rischio di scompenso cardiaco.

La metformina riduce l'eccessiva produzione epatica di glucosio.

La distinzione tra trattamento sintomatico e trattamento del terreno non deve essere applicata in modo troppo rigido alla farmacologia moderna.

Alcuni farmaci modificano realmente parti importanti della fisiopatologia.

Il farmaco può interrompere un circolo vizioso

Una glicemia molto elevata produce glucotossicità.

Ridurre rapidamente la glicemia attraverso un farmaco può migliorare la funzione beta-cellulare e la sensibilità insulinica.

La terapia farmacologica può interrompere un circuito che l'organismo non riesce più a correggere autonomamente.

In questo contesto il farmaco non maschera il problema; crea le condizioni affinché il sistema possa recuperare parte della propria funzione.

Farmaco e medicina del terreno

La terapia farmacologica e il riequilibrio fisiologico non rappresentano strategie alternative.

Il farmaco può controllare rapidamente un rischio che non può essere lasciato evolvere.

La medicina del terreno deve contemporaneamente intervenire sui fattori che mantengono la disfunzione: composizione corporea, massa muscolare, attività fisica, alimentazione, sonno, ritmi circadiani, stress, funzione epatica e ambiente intestinale.

Il farmaco protegge mentre il sistema viene riequilibrato.

Quando il terreno metabolico migliora, anche la necessità farmacologica può cambiare.

Ridurre i farmaci quando la fisiologia migliora

Un'importante riduzione del peso, un aumento dell'attività fisica oppure un cambiamento sostanziale dell'alimentazione possono modificare rapidamente la glicemia.

Le dosi dei farmaci devono essere rivalutate.

Questo principio risulta di particolare rilievo per insulina, sulfoniluree e altri farmaci capaci di produrre ipoglicemia.

Il miglioramento metabolico senza adeguamento della terapia può infatti trasformare una dose prima appropriata in una dose eccessiva.

Intensificare quando necessario

Il principio opposto possiede la stessa importanza.

Una terapia insufficiente non deve essere mantenuta soltanto perché il soggetto desidera assumere pochi farmaci.

L'iperglicemia persistente produce danno.

Quando gli interventi sullo stile di vita non bastano oppure richiedono tempo, la terapia deve essere intensificata.

La prudenza farmacologica non deve trasformarsi in inerzia terapeutica.

Terapia combinata

Il diabete di tipo 2 coinvolge numerosi meccanismi.

Utilizzare farmaci con azioni complementari può risultare fisiologicamente razionale.

Una terapia può ridurre la produzione epatica di glucosio.

Un'altra può aumentare l'eliminazione renale.

Un'altra può migliorare sazietà e risposta incretinica.

La combinazione può ottenere un risultato maggiore utilizzando dosi differenti e riducendo la necessità di spingere eccessivamente un singolo meccanismo.

Le linee guida 2026 considerano anche la terapia combinata iniziale in soggetti selezionati quando può permettere di raggiungere più rapidamente gli obiettivi individualizzati.

La scelta dipende dalla persona

Non esiste un farmaco universalmente migliore.

Un soggetto con scompenso cardiaco può avere priorità differenti rispetto a un soggetto con obesità severa.

Una persona con malattia renale richiede considerazioni differenti rispetto a una persona giovane senza complicanze.

Un soggetto sarcopenico non deve essere gestito esattamente come un soggetto con marcata adiposità viscerale.

La terapia deve partire dal fenotipo metabolico e dalle comorbidità.

Dal valore alla fisiologia

Quando un farmaco abbassa la glicemia occorre chiedersi attraverso quale meccanismo abbia ottenuto il risultato.

Ha ridotto la produzione epatica?

Ha aumentato la secrezione insulinica?

Ha eliminato glucosio attraverso il rene?

Ha ridotto l'assunzione energetica?

Ha migliorato la sensibilità insulinica?

Ha sostituito una secrezione pancreatica insufficiente?

Comprendere il meccanismo permette di interpretare correttamente sia i benefici sia gli effetti collaterali.

Take-home message

I farmaci per il diabete di tipo 2 agiscono su differenti componenti della rete metabolica.

La terapia moderna non cerca soltanto di abbassare l'HbA1c; considera anche protezione cardiovascolare, funzione renale, scompenso cardiaco, peso, rischio di ipoglicemia e caratteristiche individuali.

Metformina, SGLT2-inibitori, terapie incretiniche, DPP-4-inibitori, tiazolidinedioni, secretagoghi e insulina possiedono meccanismi profondamente differenti.

Il farmaco può ridurre rapidamente un rischio e può interrompere circuiti metabolici sfavorevoli.

La terapia farmacologica non sostituisce però alimentazione, attività fisica, sonno e miglioramento della composizione corporea.

La strategia più efficace utilizza farmacologia e riequilibrio fisiologico come strumenti complementari.

Box – Fermati un attimo

Se un farmaco normalizza la glicemia possiamo concludere che l'intero metabolismo sia tornato fisiologico?

La risposta non è necessariamente affermativa.

Dobbiamo chiederci quanto grasso viscerale rimanga, quanta massa muscolare sia presente, come funzioni il fegato, quanto il soggetto si muova e quanta insulina sia necessaria per mantenere quel risultato.

Allo stesso tempo sarebbe sbagliato considerare il farmaco soltanto come una soluzione artificiale.

Quando l'iperglicemia produce glucotossicità, abbassarla rapidamente può proteggere cellule beta, vasi, rene e sistema nervoso e può creare le condizioni per un recupero metabolico.

Il farmaco può salvare il presente mentre il riequilibrio fisiologico modifica la traiettoria futura.

Messaggi chiave

- La terapia farmacologica moderna non ha come unico obiettivo la riduzione della glicemia.
- La scelta deve considerare rischio cardiovascolare, rene, cuore, peso e rischio di ipoglicemia.
- La metformina riduce soprattutto l'eccessiva produzione epatica di glucosio.
- La terapia prolungata con metformina può favorire una riduzione della vitamina B12.
- Gli SGLT2-inibitori aumentano l'eliminazione urinaria del glucosio.
- Gli SGLT2-inibitori possono offrire importanti benefici cardiaci e renali.
- Gli SGLT2-inibitori possono raramente favorire una chetoacidosi euglicemica.
- Una dieta chetogenica richiede particolare cautela ed è sconsigliata dalle attuali raccomandazioni nei soggetti trattati con SGLT2-inibitori.
- Gli agonisti GLP-1 aumentano la secrezione insulinica in modo dipendente dal glucosio e aumentano la sazietà.
- Alcuni agonisti GLP-1 possiedono benefici cardiovascolari e renali.
- Il doppio agonismo GIP/GLP-1 può produrre importanti effetti su glicemia e peso corporeo.
- Una grande perdita di peso deve essere accompagnata dalla protezione della massa muscolare.
- I DPP-4-inibitori potenziano le incretine endogene.
- DPP-4-inibitori e agonisti GLP-1 non devono essere associati routinariamente.
- Le sulfoniluree stimolano direttamente la secrezione insulinica e possono produrre ipoglicemia.
- I tiazolidinedioni migliorano la sensibilità insulinica ma possono favorire ritenzione di liquidi e aumento ponderale.
- Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi rallentano la digestione dei carboidrati.

- L'insulina diventa necessaria quando la secrezione endogena risulta insufficiente rispetto al fabbisogno.
- Nei soggetti senza grave iperglicemia le attuali raccomandazioni preferiscono generalmente una terapia basata sul GLP-1 prima dell'insulina.
- L'insulina non è necessariamente il fallimento definitivo del trattamento.
- Ridurre rapidamente la glucotossicità può permettere un recupero parziale della funzione metabolica.
- Una glicemia ben controllata farmacologicamente non implica automaticamente la correzione di tutti i determinanti dell'insulino-resistenza.
- Alcuni farmaci moderni modificano però anche componenti rilevanti della fisiopatologia e proteggono direttamente gli organi.
- Il miglioramento della fisiologia può richiedere una riduzione della terapia farmacologica.
- Una terapia insufficiente non deve essere mantenuta per evitare i farmaci a ogni costo.
- Farmacologia e medicina del terreno devono essere considerate complementari.

Nutraceutica: cosa ha basi fisiologiche e cosa no

La nutraceutica occupa una posizione particolare nella gestione dell'insulino-resistenza e del diabete di tipo 2.

Numerose molecole possiedono meccanismi biochimici plausibili e alcune hanno mostrato effetti favorevoli in studi clinici. La qualità delle prove risulta però molto variabile e gli effetti osservati sono generalmente inferiori rispetto a quelli ottenibili attraverso perdita del grasso viscerale, attività fisica, alimentazione adeguata e terapia farmacologica quando necessaria.

La nutraceutica deve essere inserita nella fisiologia del soggetto e non utilizzata come raccolta indiscriminata di sostanze potenzialmente "ipoglicemizzanti".

Il primo principio: correggere una carenza non significa curare il diabete

Una carenza di magnesio, vitamina D, vitamina B12 oppure altri micronutrienti può compromettere specifiche funzioni fisiologiche.

La correzione della carenza può migliorare il funzionamento dell'organismo.

Questo principio non significa però che una dose crescente dello stesso nutriente produca benefici crescenti quando lo stato nutrizionale è già adeguato.

Il passaggio da insufficienza a sufficienza possiede un significato biologico molto diverso dal passaggio da sufficienza a sovradosaggio.

Nutraceutica e medicina del terreno

Un nutraceutico può correggere una carenza, modulare una via biochimica oppure sostenere una funzione metabolica.

Esso non può però compensare indefinitamente un surplus energetico cronico, una grave sedentarietà, una marcata perdita di massa muscolare oppure un sonno persistentemente insufficiente.

Il terreno metabolico rimane quindi determinante.

La nutraceutica può accompagnare il riequilibrio ma non sostituirlo.

Magnesio

Il magnesio partecipa a centinaia di reazioni enzimatiche (oltre 600 secondo recenti studi scientifici) e interviene direttamente nel metabolismo energetico.

ATP e magnesio funzionano infatti frequentemente come complesso Mg-ATP.

Il minerale partecipa inoltre alla funzione dei canali ionici, alla contrazione muscolare e a numerose vie coinvolte nella segnalazione insulinica.

Una carenza di magnesio possiede quindi un razionale biologico plausibile come possibile fattore capace di peggiorare la funzione metabolica.

Magnesio e diabete

Una ridotta disponibilità di magnesio viene osservata con una certa frequenza nei soggetti con diabete di tipo 2.

L'iperglicemia e l'aumento della diuresi possono favorire perdite urinarie.

Alimentazione, farmaci e funzione renale possono modificare ulteriormente lo stato del minerale.

Il diabete può instaurare un rapporto bidirezionale con il magnesio: il disturbo metabolico favorisce una riduzione del minerale e una carenza significativa può compromettere ulteriormente alcune funzioni cellulari.

Integrare magnesio migliora necessariamente l'insulino-resistenza?

La risposta è no.

Gli studi clinici non mostrano un beneficio uniforme.

Una meta-analisi aggiornata del 2026 su studi randomizzati in soggetti con diabete o prediabete non ha rilevato un miglioramento statisticamente significativo complessivo di insulina e HOMA-IR, anche se alcuni sottogruppi potrebbero rispondere diversamente. Altre analisi hanno rilevato miglioramenti modesti in specifici parametri, soprattutto in soggetti con maggiore rischio metabolico oppure ridotta disponibilità di magnesio.

Il significato pratico risulta chiaro: il magnesio possiede grande importanza fisiologica ma non deve essere trasformato in un farmaco universale contro l'insulino-resistenza.

Magnesio e funzione renale

Il rene regola gran parte dell'omeostasi del magnesio.

Quando la funzione renale è significativamente ridotta, la capacità di eliminare un eccesso può diminuire.

L'integrazione deve essere adattata alla funzione renale.

Il concetto secondo cui un minerale sia automaticamente innocuo perché naturale è un errore.

Vitamina D

La vitamina D possiede funzioni che superano il metabolismo osseo.

Il suo recettore è presente in numerosi tessuti e la vitamina D partecipa alla regolazione immunitaria, muscolare e metabolica.

Associazioni epidemiologiche hanno frequentemente collegato basse concentrazioni di vitamina D a insulino-resistenza e diabete di tipo 2.

L'associazione non dimostra però automaticamente che la carenza rappresenti la causa primaria della disfunzione metabolica.

Vitamina D e prediabete

Alcune meta-analisi di studi randomizzati hanno osservato modesti miglioramenti di alcuni parametri glicemici e, in determinate popolazioni, una possibile riduzione della progressione da prediabete a diabete.

Le analisi più recenti confermano però che l'entità del beneficio rimane contenuta e non uniforme; una umbrella review del 2025 non ha rilevato una riduzione significativa del rischio complessivo di progressione a diabete.

La vitamina D deve essere corretta quando insufficiente o carente ma non deve essere presentata come terapia autonoma dell'insulino-resistenza.

Vitamina D nel diabete manifesto

Gli studi sulla supplementazione nei soggetti con diabete di tipo 2 hanno prodotto risultati eterogenei.

Alcune analisi riportano miglioramenti modesti di specifici parametri mentre altre non mostrano effetti clinicamente rilevanti.

La presenza di una carenza iniziale può influenzare la risposta.

Anche in questo caso la correzione dello stato vitaminico possiede maggiore razionalità rispetto alla somministrazione indiscriminata di dosi elevate.

Vitamina B12

La vitamina B12 non è un nutraceutico ipoglicemizzante.

La sua importanza nel diabete deriva soprattutto dalla funzione neurologica ed ematologica.

La metformina può ridurre progressivamente l'assorbimento della vitamina B12.

Una carenza può contribuire a neuropatia, alterazioni sensitive e anemia.

Il monitoraggio della B12 assume particolare rilievo nei soggetti in trattamento prolungato con metformina e in presenza di sintomi neurologici.

Berberina

La berberina è uno dei nutraceutici maggiormente studiati nell'ambito del metabolismo glucidico.

La berberina è un alcaloide presente in diverse specie vegetali.

I suoi meccanismi proposti comprendono effetti sulla produzione epatica di glucosio, sul metabolismo energetico cellulare, sulla sensibilità insulinica, sul microbiota e sul metabolismo lipidico.

Una parte degli effetti sembra coinvolgere vie collegate ad AMPK ma il meccanismo non deve essere ridotto a una singola molecola bersaglio.

Berberina e glicemia

Diverse meta-analisi hanno osservato riduzioni di glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale e HbA1c.

Una meta-analisi comprendente 28 studi e oltre duemila soggetti ha rilevato miglioramenti dei principali parametri glicemici.

Questi dati rendono la berberina interessante ma richiedono alcune precisazioni.

Molti studi presentano dimensioni ridotte, durata limitata, eterogeneità delle preparazioni e qualità metodologica non uniforme.

La berberina non deve essere automaticamente considerata equivalente a un farmaco con evidenze regolatorie più solide.

Berberina e lipidi

La berberina può influenzare anche il metabolismo lipidico.

Alcuni studi hanno osservato riduzioni di trigliceridi e colesterolo LDL.

Questo effetto potrebbe risultare interessante nei soggetti con profilo insulinico-resistente.

La risposta individuale deve però essere verificata attraverso monitoraggio biochimico.

Berberina e intestino

Una quota molto piccola della berberina assunta per via orale raggiunge il circolo sistemico in forma immodificata.

Questo dato inizialmente appariva paradossale rispetto agli effetti metabolici osservati.

Una parte dell'attività potrebbe dipendere proprio dalle interazioni intestinali, dalla trasformazione microbica e dalla modulazione di segnali provenienti dal tratto gastrointestinale.

Il basso assorbimento non significa quindi automaticamente assenza di attività biologica.

Limiti della berberina

Gli effetti gastrointestinali sono uno dei problemi più frequenti.

La berberina può inoltre interagire con farmaci attraverso trasportatori ed enzimi coinvolti nel metabolismo farmacologico.

La cautela aumenta quando vengono utilizzati contemporaneamente farmaci ipoglicemizzanti perché gli effetti sulla glicemia possono sommarsi.

La nutraceutica non deve mai essere interpretata come un compartimento separato dalla farmacologia.

Acido alfa-lipoico (ALA)

L'acido alfa-lipoico partecipa come cofattore a complessi enzimatici mitocondriali.

La molecola presenta inoltre proprietà redox e può contribuire alla rigenerazione di altri sistemi antiossidanti.

Il suo impiego nel diabete è stato studiato soprattutto nell'ambito della neuropatia diabetica.

Il razionale metabolico deriva anche dalla possibile influenza sulla captazione del glucosio e sulla sensibilità insulinica.

Acido alfa-lipoico e neuropatia

Alcuni studi hanno rilevato miglioramenti dei sintomi della neuropatia diabetica soprattutto con specifici protocolli e vie di somministrazione.

L'effetto sulla glicemia risulta invece meno consistente.

L'acido alfa-lipoico deve essere interpretato maggiormente come possibile supporto in contesti selezionati di neuropatia rispetto a un trattamento primario del diabete.

R-ALA

L'acido alfa-lipoico esiste in differenti forme stereochimiche.

L'isomero R è la forma biologicamente presente nei sistemi enzimatici.

Alcune formulazioni utilizzano R-ALA oppure suoi sali stabilizzati.

La maggiore plausibilità biochimica non garantisce però automaticamente un vantaggio clinico proporzionale rispetto alle formulazioni racemiche.

La qualità della preparazione e la dose devono essere considerate insieme alle prove cliniche disponibili.

Cromo

Il cromo è stato a lungo proposto come sostanza capace di migliorare l'azione insulinica.

Il razionale nasce dal suo possibile coinvolgimento nella segnalazione dell'insulina.

Gli studi clinici hanno però prodotto risultati inconsistenti.

Le attuali raccomandazioni ADA non consigliano la supplementazione routinaria di cromo per migliorare la glicemia.

Una supplementazione indiscriminata non risulta giustificata.

Cannella

La cannella contiene numerosi composti bioattivi.

Alcune meta-analisi hanno osservato modeste riduzioni di glicemia a digiuno e altri parametri.

La grande eterogeneità degli studi, delle specie di cannella, delle dosi e delle preparazioni limita però la possibilità di definire un effetto clinico affidabile.

Le raccomandazioni ADA non consigliano la cannella come trattamento routinario per ottenere benefici glicemici.

Una spezia può far parte di una dieta sana senza diventare necessariamente una terapia.

Curcumina

La curcumina possiede attività biologiche su numerose vie infiammatorie e redox.

Gli studi metabolici hanno osservato possibili effetti su infiammazione e sensibilità insulinica.

La biodisponibilità orale risulta però generalmente limitata e le formulazioni differiscono profondamente.

Le prove non risultano sufficienti per raccomandarne l'utilizzo routinario come terapia glicemica.

Anche la curcumina compare tra gli esempi di supplementi per i quali le attuali raccomandazioni non supportano l'impiego sistematico per migliorare la glicemia.

Omega-3

EPA e DHA partecipano alla struttura delle membrane e alla produzione di mediatori lipidici.

La supplementazione può ridurre significativamente i trigliceridi quando utilizzata a dosi appropriate.

Questo effetto può risultare particolarmente utile in specifici quadri di ipertrigliceridemia.

Il beneficio glicemico diretto risulta invece molto meno consistente.

Gli omega-3 devono essere considerati soprattutto nel contesto del metabolismo lipidico e cardiovascolare e non come veri ipoglicemizzanti.

Omega-3 e alimentazione

Il consumo di pesce e altre fonti alimentari di omega-3 appartiene a un modello nutrizionale complessivo.

L'effetto di un alimento non coincide necessariamente con quello di una capsula contenente un singolo componente.

La decisione di integrare deve considerare dieta abituale, trigliceridi, rischio cardiovascolare e caratteristiche individuali.

Probiotici

Il razionale dei probiotici deriva dalla possibile modulazione del microbiota, della barriera intestinale e dei metaboliti microbici.

Alcuni studi hanno osservato piccoli miglioramenti di glicemia oppure insulino-resistenza.

La risposta risulta però fortemente dipendente da ceppi, combinazioni, dose e durata.

Il termine "probiotico" non identifica quindi un trattamento unico.

Non è scientificamente corretto trasferire l'effetto osservato con un ceppo a tutti i microrganismi commercializzati come probiotici.

Prebiotici

Fibre fermentabili e prebiotici possono modificare l'ecosistema intestinale e la produzione di acidi grassi a corta catena.

Il loro utilizzo possiede un razionale fisiologico maggiore quando viene inserito in un modello alimentare complessivamente povero di fibre.

Anche la tollerabilità deve essere considerata.

Un aumento troppo rapido della fermentazione può produrre gonfiore e discomfort.

L'obiettivo non è utilizzare la dose più elevata possibile ma creare un ambiente intestinale funzionale.

Psyllium e fibre viscosi

Lo psyllium forma una massa viscosa a contatto con l'acqua.

Questa caratteristica può rallentare l'assorbimento dei nutrienti e attenuare la risposta glicemica post-prandiale.

Lo psyllium può inoltre contribuire alla regolazione intestinale e alla riduzione del colesterolo LDL.

L'effetto deriva da un meccanismo fisico oltre che biochimico.

Questo esempio mostra come una sostanza possa modificare il metabolismo attraverso la biofisica del contenuto intestinale.

Acido acetico

L'acido acetico presente nell'aceto può produrre piccoli effetti sulla risposta glicemica post-prandiale.

I meccanismi proposti comprendono rallentamento dello svuotamento gastrico e modificazioni del metabolismo periferico.

L'effetto rimane generalmente modesto.

L'aceto deve essere considerato un possibile modulatore del pasto e non una terapia del diabete.

N-acetilcisteina (NAC)

La N-acetilcisteina è un precursore della cisteina e può sostenere la sintesi del glutathione.

Il razionale metabolico deriva dal ruolo dello stress ossidativo nell'insulino-resistenza e nelle complicanze diabetiche.

Gli studi clinici non permettono però di considerare la NAC un trattamento standard per migliorare la glicemia.

La molecola può possedere indicazioni e razionali specifici ma l'effetto antiossidante non equivale automaticamente a un beneficio clinico sul diabete.

Coenzima Q10

Il coenzima Q10 partecipa alla catena respiratoria mitocondriale.

La sua funzione rende biologicamente plausibile un interesse nei disturbi metabolici caratterizzati da alterazioni mitocondriali e stress ossidativo.

Gli studi nel diabete mostrano risultati variabili.

L'integrazione può avere un razionale specifico in alcuni soggetti ma non è un trattamento primario dell'insulino-resistenza.

Taurina

La taurina partecipa all'omeostasi osmotica, alla funzione mitocondriale, alla regolazione del calcio e a numerosi processi cellulari.

Studi sperimentali suggeriscono possibili effetti metabolici e vascolari.

Le prove cliniche disponibili non permettono però di considerarla una terapia consolidata del diabete.

Il suo possibile utilizzo deve essere inserito in obiettivi fisiologici specifici e non presentato come sostanza ipoglicemizzante universale.

Biotina (vitamina B7)

La biotina, vitamina B7, partecipa come cofattore a diverse carbossilasi coinvolte nel metabolismo di glucosio, acidi grassi e aminoacidi. Dal punto di vista metabolico essa può influenzare gluconeogenesi, lipogenesi e metabolismo energetico.

Studi sperimentali suggeriscono possibili effetti favorevoli sulla secrezione insulinica, sulla sensibilità insulinica e su alcune vie di segnalazione metabolica. Tuttavia nell'uomo le evidenze disponibili non dimostrano ancora un beneficio glicemico sufficientemente solido da considerare la biotina un trattamento specifico dell'insulino-resistenza o del diabete di tipo 2. Una recente umbrella review non ha rilevato un effetto significativo e consistente della supplementazione di biotina sul controllo glicemico o sull'insulino-resistenza.

La biotina può essere considerata soprattutto quando esiste una carenza o un aumentato fabbisogno mentre il suo impiego ad alte dosi con finalità metaboliche rimane ancora poco supportato.

Un aspetto pratico molto importante riguarda inoltre le interferenze con alcuni esami di laboratorio: dosi elevate di biotina possono alterare immunodosaggi che utilizzano il sistema biotina-streptavidina. Le interferenze possono riguardare soprattutto TSH, FT4, FT3, tireoglobulina, troponina, PTH, cortisolo, alcuni ormoni sessuali, vitamina B12, folati e altri analiti; il rischio dipende dalla metodica utilizzata dal laboratorio.

Questo elemento deve essere considerato prima dei prelievi.

GABA

Il GABA, acido γ -aminobutirrico, è noto soprattutto come principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale ma possiede anche un ruolo nel pancreas endocrino.

Le isole pancreatiche esprimono infatti un sistema GABAergico e le cellule beta possono produrre e rilasciare GABA. Studi sperimentali indicano che il GABA può modulare secrezione insulinica, sopravvivenza e funzione delle cellule beta e alcune vie di segnalazione come PI3K/Akt.

Esistono inoltre dati preclinici interessanti su possibili effetti sulla proliferazione beta-cellulare, sulla funzione delle cellule alfa e sul controllo dell'omeostasi glucidica. Una revisione recente ha riportato effetti favorevoli in diversi modelli sperimentali di diabete ma gran parte di queste evidenze deriva ancora da studi animali e cellulari.

Nel contesto nutraceutico il GABA possiede quindi un interesse duplice:

Nel sistema nervoso il GABA modula l'eccitabilità e può contribuire al rilassamento e al sonno.

Nel pancreas il GABA può modulare il sistema GABAergico insulare e la funzione beta-cellulare.

Il secondo utilizzo rimane però sperimentale e non giustifica al momento la presentazione del GABA come nutraceutico antidiabetico consolidato.

Il GABA risulta pertanto una molecola neuroattiva con interessanti funzioni pancreatiche sperimentali; l'evidenza clinica nel diabete di tipo 2 rimane però insufficiente.

Polifenoli

Polifenoli presenti in tè, cacao, frutti di bosco, olio extravergine di oliva e numerosi vegetali possono interagire con vie redox, endoteliali e metaboliche.

Una dieta ricca di questi alimenti si associa frequentemente a un profilo cardiometabolico favorevole.

Questo dato non implica che l'estrazione di un singolo polifenolo in dose elevata riproduca automaticamente gli effetti dell'alimento o del modello dietetico.

La matrice alimentare torna quindi ad assumere un ruolo centrale.

EGCG

L'epigallocatechina gallato è uno dei principali polifenoli del tè verde.

La molecola possiede numerose attività biologiche studiate a livello sperimentale.

Gli effetti clinici sul controllo glicemico risultano però modesti e non uniformi.

Dosi concentrate possono inoltre presentare problematiche di tollerabilità e, in alcune condizioni, di sicurezza epatica.

La maggiore concentrazione non rappresenta automaticamente un vantaggio.

Antiossidanti

Antiossidanti: un concetto da usare con cautela

Le specie reattive dell'ossigeno non sono soltanto sostanze dannose.

Esse funzionano anche come segnali fisiologici.

L'esercizio fisico utilizza una quota di stress ossidativo per attivare adattamenti cellulari.

Una soppressione indiscriminata di questi segnali attraverso dosi elevate di antiossidanti potrebbe quindi interferire con alcuni processi adattativi.

L'obiettivo fisiologico non consiste nell'eliminare ogni specie reattiva; consiste nel mantenere l'equilibrio redox.

Più antiossidanti non significa maggiore protezione

Il termine antiossidante possiede una forte attrattiva commerciale.

Il sistema biologico utilizza però reti redox molto complesse.

Una molecola può svolgere effetti differenti in funzione della dose, del compartimento cellulare e dello stato metabolico.

La strategia nutraceutica non deve essere costruita sommando indiscriminatamente numerosi antiossidanti.

Combinazioni di nutraceutici

L'associazione di più sostanze può produrre effetti complementari.

L'associazione di più sostanze può però aumentare anche il rischio di interazioni e rendere difficile capire quale molecola produca realmente un beneficio oppure un effetto collaterale.

Un programma con molte sostanze introdotte contemporaneamente impedisce inoltre una valutazione fisiologica della risposta.

La complessità non rappresenta automaticamente precisione.

Nutraceutici e farmaci ipoglicemizzanti

Un nutraceutico capace di ridurre la glicemia può sommarsi all'azione del farmaco.

Questo fenomeno può risultare utile ma può anche aumentare il rischio di ipoglicemia soprattutto con insulina oppure secretagoghi.

Il monitoraggio deve accompagnare ogni modifica significativa.

L'etichetta "integratore" non elimina la possibilità di un'interazione farmacodinamica.

Interazioni farmacocinetiche

Alcuni nutraceutici possono influenzare enzimi epatici, trasportatori intestinali oppure proteine coinvolte nel metabolismo dei farmaci.

La concentrazione del farmaco può aumentare oppure diminuire.

Questo problema assume particolare rilievo nei soggetti che assumono numerose terapie.

Una valutazione nutraceutica competente deve includere anche la farmacologia.

Qualità del prodotto

Due prodotti contenenti la stessa sostanza nominale possono presentare biodisponibilità, purezza e stabilità differenti.

Estratti vegetali possono contenere concentrazioni differenti dei principi attivi.

Contaminanti oppure sostanze non dichiarate sono un ulteriore problema nei prodotti di scarsa qualità.

La scelta della formulazione fa quindi parte dell'intervento.

Dose

La dose determina l'effetto biologico.

Una quantità insufficiente può non produrre alcun risultato.

Una dose eccessiva può aumentare effetti collaterali e interazioni senza aggiungere beneficio.

Il concetto secondo cui una sostanza naturale possa essere assunta liberamente perché priva di tossicità risulta fisiologicamente scorretto.

Ogni molecola biologicamente attiva possiede una relazione dose-risposta.

La struttura corporea conta anche nella nutraceutica

Una dose identica non è necessariamente lo stesso carico fisiologico per tutti.

Età, peso, massa magra, distribuzione dei fluidi, funzione renale ed epatica possono modificare farmacocinetica e risposta.

La nutraceutica viene frequentemente proposta attraverso dosaggi standardizzati ma la fisiologia individuale rimane variabile.

La personalizzazione deve considerare anche struttura e composizione corporea quando il margine terapeutico e le conoscenze disponibili lo permettono.

Il monitoraggio trasforma l'integrazione in un intervento razionale

Una sostanza viene introdotta per un motivo.

Quel motivo dovrebbe essere verificabile.

Se viene utilizzato magnesio per correggere una carenza, lo stato del minerale e il contesto clinico devono essere rivalutati.

Se viene utilizzata berberina per migliorare il quadro metabolico, glicemia, insulina, HbA1c e profilo lipidico possono documentare la risposta.

L'integrazione senza obiettivo e senza monitoraggio rischia di diventare semplice consumo.

La nutraceutica non deve inseguire la glicemia perfetta

Una piccola riduzione del picco glicemico ottenuta attraverso numerosi integratori possiede un valore limitato se il soggetto continua a perdere massa muscolare, dorme poco e accumula grasso epatico.

La priorità deve rimanere la traiettoria metabolica complessiva.

Una sostanza può migliorare un biomarcatore senza modificare significativamente il rischio clinico.

Anche nella nutraceutica dobbiamo distinguere il numero dalla fisiologia.

Quando la nutraceutica possiede maggiore razionalità

L'impiego risulta particolarmente razionale quando esiste una carenza documentata, un fabbisogno aumentato, un effetto farmacologico noto che produce una deplezione oppure un obiettivo fisiologico specifico sostenuto da prove sufficienti.

La razionalità diminuisce quando molti prodotti vengono utilizzati contemporaneamente soltanto perché ciascuno possiede un possibile meccanismo teorico.

Un meccanismo biochimicamente plausibile è il punto di partenza della ricerca e non la dimostrazione dell'efficacia clinica.

Dal valore alla fisiologia

Prima di utilizzare un nutraceutico occorre chiedersi quale problema stiamo realmente cercando di correggere.

Esiste una carenza?

Esiste un meccanismo plausibile rilevante per quel soggetto?

Le prove cliniche dimostrano un beneficio sufficientemente consistente?

La dose utilizzata negli studi è compatibile con quella del prodotto?

Esistono interazioni con farmaci oppure altri nutraceutici?

Quale parametro utilizzeremo per verificare se l'intervento funziona?

La nutraceutica diventa realmente fisiologica quando queste domande precedono la prescrizione.

Take-home message

La nutraceutica può rappresentare un supporto utile nella gestione metabolica ma il suo ruolo deve essere proporzionato alla qualità delle prove.

Magnesio e vitamina D possiedono particolare rilievo quando esistono carenze o insufficienze.

La vitamina B12 richiede attenzione soprattutto nei soggetti trattati a lungo con metformina.

La berberina presenta dati clinici interessanti sul metabolismo glucidico e lipidico ma le evidenze risultano meno solide e standardizzate rispetto a quelle dei farmaci approvati.

Acido alfa-lipoico può possedere un ruolo selettivo soprattutto nella neuropatia.

Omega-3 agiscono maggiormente sul metabolismo dei trigliceridi che sulla glicemia.

Probiotici, polifenoli e altri nutraceutici possono modulare specifiche componenti della rete ma non devono essere trasformati in soluzioni universali.

La biotina possiede un ruolo fisiologico come cofattore ma le prove disponibili non dimostrano un beneficio glicemico clinicamente consistente; dosi elevate possono inoltre interferire con alcuni immunodosaggi.

Il GABA possiede interessanti funzioni pancreatiche sperimentali ma l'evidenza clinica non consente di considerarlo un nutraceutico antidiabetico consolidato.

La strategia più razionale corregge prima ciò che manca e utilizza successivamente molecole selezionate per obiettivi definiti.

Box – Fermati un attimo

Se una persona assume dieci integratori per migliorare la sensibilità insulinica ma rimane seduta dodici ore al giorno, quale segnale biologico sarà più potente?

Il muscolo inattivo continua a richiedere poca energia.

Se la stessa persona aumenta massa e attività muscolare, riduce il grasso viscerale e dorme meglio, numerose vie metaboliche cambiano contemporaneamente.

Il nutraceutico può affinare il sistema.

Il nutraceutico non può sostituire il sistema.

Messaggi chiave

- La nutraceutica deve essere integrata nella fisiologia complessiva del soggetto.
- Correggere una carenza possiede un significato differente dall'integrare oltre la sufficienza.
- Le attuali raccomandazioni non supportano l'uso routinario di micronutrienti ed erbe per ottenere benefici glicemici.
- Il magnesio partecipa direttamente al metabolismo energetico e alla funzione insulinica.
- L'integrazione di magnesio non migliora uniformemente l'insulino-resistenza in tutti i soggetti.
- La funzione renale deve essere considerata prima di utilizzare dosi significative di magnesio.
- Una carenza di vitamina D deve essere corretta ma la vitamina D non è una terapia autonoma del diabete.
- Nel prediabete la vitamina D potrebbe produrre un modesto beneficio in specifiche popolazioni.
- La metformina può favorire una carenza di vitamina B12.
- La berberina è uno dei nutraceutici con maggiore interesse metabolico.
- Gli studi sulla berberina mostrano possibili miglioramenti di glicemia, HbA1c e metabolismo lipidico ma presentano limiti metodologici.
- La berberina può interagire con farmaci e può sommarsi agli effetti ipoglicemizzanti.
- L'acido alfa-lipoico possiede un razionale particolare nella neuropatia diabetica.
- Il cromo non è raccomandato routinariamente per il controllo glicemico.
- La cannella non deve essere considerata una terapia del diabete.
- Gli omega-3 possiedono effetti più consistenti sui trigliceridi che sulla glicemia.

- Gli effetti dei probiotici sono ceppo-specifici.
- Fibre viscosi e prebiotici possono agire attraverso meccanismi intestinali e metabolici differenti.
- NAC, CoQ10, taurina e polifenoli possiedono meccanismi biologicamente interessanti ma non rappresentano terapie consolidate del diabete.
- La biotina non ha dimostrato un beneficio glicemico consistente e dosi elevate possono interferire con alcuni immunodosaggi.
- Il GABA possiede un ruolo fisiologico nelle isole pancreatiche ma il suo impiego nutraceutico nel diabete rimane sperimentale.
- Antiossidante non significa automaticamente benefico in qualunque dose.
- Lo stress ossidativo svolge anche funzioni fisiologiche di segnalazione.
- L'associazione indiscriminata di molti nutraceutici aumenta complessità e rischio di interazioni.
- Un integratore biologicamente attivo può interagire con un farmaco.
- La qualità e la formulazione del prodotto possono modificare la risposta.
- La dose deve essere proporzionata all'obiettivo e alle caratteristiche individuali.
- Età, struttura corporea, composizione corporea e funzione renale ed epatica possono modificare la risposta.
- Ogni intervento nutraceutico dovrebbe possedere un obiettivo e un monitoraggio.
- La nutraceutica può sostenere il riequilibrio metabolico ma non può sostituire muscolo, movimento, alimentazione, sonno e terapia farmacologica quando necessaria.

MEDICINA INTEGRATA E PREVENZIONE

Medicina del terreno e riequilibrio metabolico

Il diabete di tipo 2 non nasce da un singolo organo e non può essere compreso attraverso un solo valore di laboratorio.

La glicemia aumenta quando numerosi sistemi perdono gradualmente la propria coordinazione. Il muscolo utilizza meno glucosio; il fegato ne produce troppo; il tessuto adiposo libera una quantità eccessiva di acidi grassi; il pancreas aumenta inizialmente la secrezione insulinica e successivamente può perdere parte della propria capacità di compensazione. Sonno, stress, ritmi circadiani, microbiota, infiammazione, funzione mitocondriale e microcircolo possono modificare ulteriormente questa rete.

La medicina del terreno parte da questa osservazione.

Il suo obiettivo non consiste nel sostituire la diagnosi oppure la terapia farmacologica; consiste nel comprendere e modificare, quando possibile, l'insieme delle condizioni biologiche che favoriscono la comparsa e il mantenimento della disfunzione metabolica.

Che cosa significa “terreno”

Il termine terreno non identifica una singola struttura anatomica.

Il terreno rappresenta l'insieme delle condizioni nelle quali cellule, tessuti e organi devono funzionare.

Disponibilità energetica, composizione corporea, equilibrio ormonale, attività muscolare, perfusione, stato infiammatorio, qualità del sonno, ritmo circadiano, nutrizione e ambiente intestinale contribuiscono tutti alla costruzione di questo contesto.

Una stessa predisposizione genetica può produrre conseguenze differenti in terreni differenti.

Il terreno non è un concetto alternativo alla fisiologia

Parlare di terreno non significa introdurre una spiegazione vaga oppure estranea alla medicina.

Il concetto acquista significato soltanto quando viene tradotto in variabili fisiologiche misurabili.

Grasso viscerale, steatosi epatica, massa muscolare, pressione arteriosa, sensibilità insulinica, qualità del sonno, capacità aerobica, funzione renale e stato nutrizionale rappresentano esempi concreti di componenti del terreno metabolico.

Il termine serve quindi a ricordare che nessuno di questi elementi deve essere interpretato isolatamente.

Dal sintomo alla causa mantenente

Una glicemia elevata richiede controllo perché l'iperglicemia produce danno.

La correzione del valore non risponde però necessariamente alla domanda successiva: perché quella glicemia è aumentata?

La causa mantenente può essere una marcata insulino-resistenza epatica.

In alcuni soggetti può prevalere una ridotta capacità muscolare.

In altri soggetti può essere presente un grande eccesso di grasso viscerale.

In altri casi può esistere una progressiva insufficienza beta-cellulare.

Molto più frequentemente più meccanismi coesistono.

Il riequilibrio metabolico cerca quindi di identificare quali componenti della rete stiano sostenendo il problema nel singolo soggetto.

Non esiste un terreno metabolico identico per tutti

Due persone con la stessa HbA1c possono possedere quadri fisiologici molto differenti.

Una può presentare obesità viscerale, fegato grasso e iperinsulinemia marcata.

Un'altra può essere relativamente magra ma possedere poca massa muscolare e una ridotta capacità beta-cellulare.

Una terza può presentare forte sedentarietà, alterazione del sonno e importante iperglicemia post-prandiale.

La diagnosi può essere la stessa ma la strategia di riequilibrio non dovrebbe necessariamente esserlo.

Il primo obiettivo: ridurre il sovraccarico metabolico

Una grande parte dell'insulino-resistenza nasce in un organismo che deve gestire più energia di quanta ne utilizzi oppure più energia di quanta riesca a immagazzinare nei compartimenti fisiologici.

La riduzione del sovraccarico può rappresentare uno dei primi obiettivi.

Questo risultato può essere ottenuto attraverso una riduzione dell'introito energetico, un aumento dell'attività fisica oppure entrambe le strategie.

Il problema non sta nel creare semplicemente un deficit calorico; occorre spostare l'organismo verso un rapporto più fisiologico tra disponibilità e richiesta energetica.

Ripristinare l'alternanza tra accumulo e utilizzo

L'organismo non è progettato per rimanere continuamente nella fase post-prandiale.

Dopo il pasto l'insulina aumenta e favorisce utilizzo e deposito dei nutrienti.

Nelle ore successive l'insulina diminuisce e aumenta gradualmente la mobilizzazione delle riserve.

Una frequenza alimentare eccessiva può ridurre il tempo trascorso in questa seconda fase soprattutto nei soggetti con iperinsulinemia.

Ripristinare una normale alternanza tra alimentazione e digiuno è uno degli elementi del riequilibrio metabolico.

Il muscolo come primo organo terapeutico

Il muscolo possiede una caratteristica unica: può aumentare rapidamente il consumo di glucosio attraverso la contrazione.

Il miglioramento della funzione muscolare riduce il carico richiesto all'insulina.

L'allenamento di forza può aumentare oppure preservare la massa muscolare.

L'attività aerobica migliora capacità ossidativa e microcircolo.

La riduzione della sedentarietà mantiene il muscolo metabolicamente coinvolto durante la giornata.

Il riequilibrio del terreno deve attribuire al muscolo un ruolo centrale.

Non basta avere muscolo: bisogna utilizzarlo

Una buona massa muscolare è una riserva metabolica ma il tessuto deve ricevere regolarmente uno stimolo.

Un muscolo inattivo consuma meno glucosio e meno glicogeno.

Le riserve rimangono relativamente piene e la necessità di captare nuovi nutrienti diminuisce.

L'attività fisica crea invece spazio metabolico.

La funzione conta quindi quanto la struttura.

Proteggere la massa muscolare durante il dimagrimento

Una strategia di perdita di peso che riduca contemporaneamente grandi quantità di muscolo può diminuire la capacità futura di gestire il glucosio.

Il deficit energetico deve essere accompagnato da un apporto proteico adeguato e da stimolo meccanico.

Questo principio diventa di particolare rilievo nei soggetti anziani oppure sarcopenici.

La riduzione del grasso dovrebbe migliorare il terreno senza impoverire il principale organo di utilizzo del glucosio.

Ridurre il grasso viscerale

Il grasso viscerale è una delle componenti più importanti del terreno insulinico-resistente.

La sua riduzione diminuisce il flusso di acidi grassi verso il fegato e può migliorare il profilo delle adipochine.

L'infiammazione di basso grado può diminuire.

La sensibilità insulinica può migliorare.

La circonferenza addominale è un parametro semplice ma fisiologicamente rilevante nel monitoraggio del riequilibrio.

Ridurre il grasso epatico

Il fegato grasso costituisce uno dei principali nodi metabolici della rete.

La riduzione del grasso epatico può migliorare rapidamente la capacità dell'insulina di sopprimere la produzione di glucosio.

La glicemia a digiuno può migliorare prima che il peso corporeo cambi in modo impressionante.

Questo fenomeno dimostra ancora una volta che il metabolismo può modificarsi più rapidamente della bilancia.

Proteggere il pancreas riducendo la domanda

La cellula beta deve produrre più insulina quando i tessuti rispondono meno.

Ogni miglioramento della sensibilità insulinica riduce quindi il lavoro pancreatico.

La perdita di grasso viscerale, l'attività muscolare e il miglioramento della funzione epatica diminuiscono la quantità di insulina necessaria.

Proteggere il pancreas non significa soltanto agire direttamente sul pancreas; significa soprattutto ridurre la domanda che il resto dell'organismo gli impone.

Alimentazione come segnale e non soltanto come calorie

Gli alimenti forniscono energia ma producono anche segnali.

Glucosio, aminoacidi e acidi grassi influenzano insulina, glucagone, incretine, AMPK, mTOR e numerose altre vie.

La struttura dei pasti modifica inoltre sazietà, velocità di assorbimento e risposta post-prandiale.

La nutrizione del terreno deve considerare quantità, qualità, distribuzione temporale e relazione con l'attività fisica.

Nutrizione personalizzata

Una strategia alimentare efficace deve adattarsi alla fisiologia del soggetto.

Età, sesso, statura, massa muscolare, attività fisica, funzione renale, stato epatico e terapia modificano fabbisogni e risposta.

Una quantità appropriata per un soggetto può risultare eccessiva oppure insufficiente per un altro.

La personalizzazione non è un lusso metodologico; deriva direttamente dalla variabilità biologica.

Sonno come intervento metabolico

Il sonno insufficiente riduce la sensibilità insulinica e modifica fame, attività simpatica e risposta ormonale.

Una persona può seguire una buona alimentazione e allenarsi ma mantenere un terreno metabolico sfavorevole se dorme cronicamente poco.

La qualità del sonno deve essere considerata una componente terapeutica.

La presenza di apnee ostruttive deve inoltre essere riconosciuta perché ipossia intermittente e frammentazione del sonno possono aggravare il quadro metabolico.

Ritmi circadiani

Il metabolismo varia durante le ventiquattro ore.

L'insulina, il cortisolo, la melatonina, il fegato, il pancreas e il muscolo seguono ritmi temporali.

Mangiare, dormire e allenarsi in orari profondamente irregolari può disturbare questa organizzazione.

La regolarità dei ritmi è un ulteriore elemento del terreno.

Non conta soltanto ciò che facciamo; conta anche quando lo facciamo.

Stress e carico allostatico

Lo stress acuto mobilita energia e è una risposta fisiologica.

Il problema nasce quando la risposta rimane attiva troppo a lungo oppure viene continuamente riattivata.

Cortisolo, catecolamine e attività simpatica possono aumentare la produzione di glucosio e modificare sonno e comportamento alimentare.

La gestione dello stress non è un intervento puramente psicologico; modifica realmente il contesto neuroendocrino nel quale il metabolismo opera.

Respirazione e sistema autonomo

La respirazione lenta e controllata può modificare temporaneamente l'equilibrio autonomo.

Il tono parasimpatico può aumentare e l'attivazione simpatica può ridursi.

Questo effetto non cura l'insulino-resistenza ma può contribuire alla gestione di uno dei fattori che la mantengono quando lo stress cronico risulta importante.

La fisiologia del terreno comprende quindi anche strumenti semplici capaci di modulare il sistema nervoso autonomo.

Microbiota e terreno intestinale

Il microbiota risponde alla dieta, ai farmaci, ai ritmi circadiani e all'attività fisica.

Il microbiota non può essere trattato come una componente indipendente.

La presenza di fibre, polifenoli e substrati fermentabili modifica l'ambiente intestinale.

La barriera e il sistema immunitario rispondono a loro volta ai metaboliti microbici.

Il riequilibrio del microbiota deve partire soprattutto dall'ambiente che lo alimenta.

Prima il terreno, poi eventualmente il probiotico

Un probiotico può essere utile in specifici contesti.

Il suo effetto rimane però limitato se l'ecosistema intestinale continua a ricevere segnali sfavorevoli.

Una dieta povera di fibre, una forte irregolarità dei pasti e l'uso non necessario di antibiotici possono mantenere l'ambiente alterato.

Il microrganismo introdotto è soltanto una piccola componente dell'ecosistema.

L'ambiente nel quale esso deve vivere rimane determinante.

Infiammazione come risultato della rete

L'infiammazione metabolica non deve essere interpretata come una malattia separata da spegnere con una sostanza antinfiammatoria.

Il grasso viscerale, l'iperglicemia, l'alterazione intestinale, il sonno insufficiente e la sedentarietà possono alimentarla.

La riduzione dell'infiammazione richiede quindi soprattutto la riduzione delle cause che mantengono l'attivazione.

Il miglioramento della hs-CRP può rappresentare un risultato del riequilibrio e non necessariamente il bersaglio diretto principale.

Mitocondri: adattare la capacità alla richiesta

I mitocondri rispondono all'utilizzo.

L'attività fisica stimola biogenesi e qualità mitocondriale.

Il digiuno fisiologico e la variazione dei substrati stimolano flessibilità.

Il continuo surplus energetico produce invece una disponibilità di substrati superiore alla richiesta.

Il riequilibrio mitocondriale non dipende quindi principalmente dall'assunzione di sostanze "energizzanti"; dipende dalla corretta alternanza tra lavoro, disponibilità energetica e recupero.

Il microcircolo deve ricevere uno stimolo

Il muscolo può utilizzare glucosio soltanto se sangue, ossigeno e nutrienti raggiungono adeguatamente le fibre.

L'attività fisica aumenta il flusso e lo shear stress fisiologico sull'endotelio.

La funzione endoteliale può migliorare.

Il terreno metabolico comprende quindi anche la qualità della distribuzione dei substrati e non soltanto la loro concentrazione nel sangue.

Pressione arteriosa e metabolismo

L'ipertensione accompagna frequentemente l'insulino-resistenza.

Una parete vascolare più rigida, un aumento dell'attività simpatica, il sistema renina-angiotensina e la gestione renale del sodio possono partecipare al quadro.

Il controllo metabolico senza controllo pressorio rimane quindi incompleto.

Il terreno cardiovascolare e quello glicemico appartengono allo stesso organismo.

L'ambiente extracellulare

Le cellule non vivono isolate.

Esse sono immerse in una matrice extracellulare che trasmette forze, organizza segnali e modifica il comportamento cellulare.

Glicazione, fibrosi e infiammazione possono modificare progressivamente questa matrice.

Il terreno possiede quindi anche una componente fisica.

La biochimica modifica la struttura e la struttura modifica successivamente la biochimica.

Biochimica e biofisica non sono separabili

Una parete arteriosa glicata diventa più rigida.

Un muscolo poco perfuso riceve meno substrati.

Un tessuto adiposo ipertrofico sviluppa ipossia locale.

Una matrice fibrotica modifica diffusione e trasmissione dei segnali.

Il metabolismo non avviene quindi in uno spazio astratto.

Ogni reazione biochimica avviene all'interno di una struttura fisica con specifiche caratteristiche meccaniche e di trasporto.

Il terreno è una rete di reti

Il sistema nervoso comunica con il pancreas.

Il pancreas comunica con il fegato.

Il fegato comunica con il tessuto adiposo.

Il muscolo modifica la glicemia e produce miokine.

L'intestino modifica incretine e metaboliti.

Il rene modifica glucosio, pressione e volume.

L'endotelio regola la distribuzione del flusso.

Nessun nodo possiede quindi un significato indipendente dalla rete.

Non tutti gli interventi hanno lo stesso peso

Una strategia integrata non significa attribuire la stessa importanza a ogni possibile intervento.

Alcuni fattori possiedono un impatto molto maggiore.

Attività fisica, riduzione del grasso viscerale, controllo dell'eccesso energetico, sonno adeguato e terapia farmacologica quando necessaria costituiscono spesso i pilastri principali.

Nutraceutici, tecniche di gestione dello stress e altri strumenti possono completare la strategia.

L'integrazione non deve trasformarsi in dispersione.

Stabilire le priorità

Un soggetto con HbA1c molto elevata, sintomi e perdita di peso involontaria richiede prima di tutto un controllo rapido dell'iperglicemia.

Un soggetto con glicemia ancora normale ma iperinsulinemia, steatosi e marcata adiposità viscerale richiede invece un forte intervento preventivo.

Una persona anziana sarcopenica può avere come priorità il recupero muscolare.

La medicina del terreno deve stabilire una gerarchia degli interventi.

Prima ciò che modifica maggiormente il rischio

La priorità dovrebbe essere attribuita agli interventi che modificano maggiormente rischio e fisiologia.

Smettere di fumare può essere più importante di aggiungere un integratore.

Trattare un'apnea notturna può produrre più beneficio di un ulteriore perfezionamento marginale della dieta.

Ridurre un'HbA1c molto elevata può avere priorità rispetto alla ricerca di un picco glicemico perfettamente piatto.

L'approccio integrato richiede quindi anche capacità di scegliere.

Terapia farmacologica e terreno

Il farmaco può essere fondamentale per ridurre rapidamente un rischio.

La medicina del terreno interviene contemporaneamente sui meccanismi che mantengono la disfunzione.

Le due strategie non devono essere contrapposte.

Una glicemia severamente elevata non deve essere lasciata tale nell'attesa che lo stile di vita produca risultati.

Allo stesso modo una glicemia controllata farmacologicamente non dovrebbe far dimenticare sedentarietà, adiposità viscerale oppure steatosi persistenti.

Il farmaco può creare spazio per il recupero

La riduzione dell'iperglicemia diminuisce la glucotossicità.

Il pancreas può lavorare in condizioni migliori.

La diuresi osmotica e la disidratazione diminuiscono.

Il soggetto può recuperare energia e iniziare più facilmente un programma di movimento.

La terapia farmacologica può diventare parte stessa del riequilibrio del terreno quando viene utilizzata correttamente.

Nutraceutica come rifinitura del terreno

La nutraceutica può avere un ruolo quando esiste un obiettivo specifico.

Una carenza di vitamina B12 deve essere corretta.

Un deficit di vitamina D oppure magnesio deve essere valutato.

Alcune molecole possono offrire un supporto aggiuntivo in soggetti selezionati.

L'ordine delle priorità rimane però fondamentale.

Il nutraceutico dovrebbe rifinire una strategia già coerente e non tentare di sostituirla le fondamenta.

Monitorare significa verificare l'ipotesi

Ogni intervento nasce da una ipotesi fisiologica.

Se ipotizziamo che il grasso epatico rappresenti un nodo importante, dovremmo osservare nel tempo glicemia a digiuno, trigliceridi, enzimi epatici, imaging quando indicato e composizione corporea.

Se ipotizziamo che il muscolo rappresenti il principale limite, dovremmo monitorare forza, massa muscolare, attività e risposta glicemica ai pasti.

Il monitoraggio permette di verificare se la nostra interpretazione iniziale fosse corretta.

Non cambiare troppe variabili contemporaneamente

Modificare dieta, allenamento, dieci integratori e terapia contemporaneamente rende difficile comprendere quale elemento abbia prodotto un beneficio oppure un problema.

In condizioni cliniche che richiedono un intervento rapido può essere necessario agire su più fronti.

Quando la situazione lo permette, una strategia progressiva facilita però l'interpretazione della risposta.

Il riequilibrio deve essere integrato ma non necessariamente caotico.

La personalizzazione è dinamica

Una strategia appropriata oggi può diventare inadeguata dopo sei mesi.

Il soggetto può perdere grasso, aumentare muscolo e migliorare sensibilità insulinica.

La stessa quantità di farmaco oppure la stessa restrizione glucidica possono non essere più necessarie.

La personalizzazione non consiste nel creare un programma una volta; consiste nel modificarlo mentre cambia la fisiologia.

Dal controllo alla resilienza metabolica

L'obiettivo più ambizioso non consiste soltanto nel mantenere una buona glicemia.

Un organismo metabolicamente resiliente riesce a gestire un pasto senza una risposta eccessiva, utilizza bene il grasso durante il digiuno, possiede una buona capacità muscolare, tollera l'esercizio e recupera efficacemente.

La resilienza implica quindi flessibilità.

Il vero riequilibrio metabolico cerca di restituire al sistema capacità di adattamento e non soltanto valori di laboratorio migliori.

La salute non è una glicemia perfettamente piatta

Un organismo sano modifica continuamente il proprio metabolismo.

La glicemia aumenta dopo il pasto.

L'insulina aumenta.

Durante l'esercizio catecolamine e produzione epatica di glucosio possono aumentare.

Durante il digiuno cambia il carburante utilizzato.

La salute non consiste nell'assenza di variazioni; consiste nella capacità di produrle quando servono e di tornare successivamente all'equilibrio.

Omeostasi e allostasi

L'omeostasi mantiene alcune variabili entro intervalli compatibili con la vita.

L'allostasi permette invece di modificare temporaneamente il funzionamento dell'organismo per rispondere a una richiesta.

Dopo un pasto l'insulina aumenta.

Durante l'esercizio il flusso muscolare aumenta.

Durante uno stress acuto il glucosio viene mobilizzato.

Il problema nasce quando una risposta adattativa rimane attiva troppo a lungo.

Dal compenso alla malattia

L'iperinsulinemia può inizialmente rappresentare un compenso efficace.

La produzione epatica di insulina aumenta per mantenere normale la glicemia.

Con il tempo il compenso può diventare costoso.

Il pancreas lavora di più, il metabolismo rimane continuamente orientato verso l'accumulo e la flessibilità diminuisce.

La malattia può essere interpretata anche come il risultato di adattamenti utili nel breve periodo che diventano sfavorevoli quando cronicizzati.

Riequilibrare significa ridurre la necessità di compensare

L'obiettivo non è costringere l'organismo a mantenere valori normali attraverso compensi sempre maggiori.

Occorre ridurre la quantità di compenso necessaria.

Se il muscolo diventa più sensibile, serve meno insulina.

Se il fegato produce meno glucosio, la glicemia a digiuno diminuisce.

Se il grasso viscerale diminuisce, il flusso lipidico verso il fegato si riduce.

Il miglioramento vero consiste quindi nella riduzione del lavoro necessario per mantenere l'equilibrio.

Dal valore alla fisiologia

Un programma di riequilibrio metabolico dovrebbe essere giudicato su più livelli.

La glicemia è migliorata?

L'insulina necessaria per mantenerla si è ridotta?

La circonferenza addominale è diminuita?

La massa muscolare e la forza sono state preservate oppure aumentate?

Il fegato è meno grasso?

La pressione è migliorata?

Il soggetto dorme meglio e svolge più attività?

La terapia farmacologica può essere mantenuta alla dose minima efficace compatibile con la sicurezza?

Il successo emerge quando più elementi della rete si muovono nella stessa direzione.

Take-home message

La medicina del terreno interpreta il diabete di tipo 2 come una disfunzione di rete.

Il suo obiettivo consiste nel modificare le condizioni che favoriscono insulino-resistenza, iperinsulinemia e progressiva perdita della funzione beta-cellulare.

Muscolo, tessuto adiposo, fegato, sonno, ritmi circadiani, stress, intestino, microcircolo e composizione corporea devono essere considerati insieme.

Farmaci, nutrizione, Exercise Physiology e nutraceutica non rappresentano strumenti alternativi.

Ogni strumento deve essere utilizzato in base alla priorità e alla fisiologia del soggetto.

Il vero riequilibrio non consiste soltanto nel normalizzare la glicemia; consiste nel ridurre quanto lavoro e quanto compenso siano necessari per mantenerla normale.

Box – Fermati un attimo

Una glicemia normale ottenuta attraverso una quantità sempre maggiore di insulina è lo stesso risultato di una glicemia normale ottenuta con una buona sensibilità insulinica?

Il numero può essere identico.

La fisiologia non lo è.

Nel primo caso il sistema deve compensare intensamente.

Nel secondo il glucosio viene gestito con minore sforzo.

La medicina del terreno cerca quindi di migliorare non soltanto il risultato finale ma anche il costo biologico necessario per ottenerlo.

Messaggi chiave

- Il terreno metabolico rappresenta l'insieme delle condizioni nelle quali cellule e organi devono funzionare.
- Il concetto di terreno deve essere tradotto in variabili fisiologiche concrete e misurabili.
- La stessa diagnosi può derivare da combinazioni metaboliche differenti.
- Il riequilibrio deve essere personalizzato.
- Ridurre il sovraccarico energetico rappresenta spesso una delle prime priorità.
- L'organismo necessita di alternanza tra fase alimentata e utilizzo delle riserve.
- Il muscolo è uno dei principali organi terapeutici dell'insulino-resistenza.
- La massa muscolare deve essere preservata soprattutto durante il dimagrimento.
- La riduzione del grasso viscerale migliora numerosi segnali metabolici.
- La riduzione del grasso epatico può migliorare rapidamente la glicemia a digiuno.
- Migliorare la sensibilità insulinica riduce il lavoro richiesto alle cellule beta.
- Alimentazione, quantità energetica e timing devono essere personalizzati.
- Il sonno è una componente metabolica e non soltanto comportamentale.
- I ritmi circadiani modificano la risposta ai nutrienti e agli ormoni.
- Lo stress cronico può mantenere un ambiente neuroendocrino sfavorevole.
- Il microbiota deve essere modificato soprattutto attraverso l'ambiente nel quale vive.
- L'infiammazione metabolica rappresenta spesso il risultato di più fattori convergenti.
- La funzione mitocondriale dipende anche dalla corretta relazione tra disponibilità energetica e utilizzo.
- Endotelio e microcircolo partecipano direttamente alla gestione dei substrati.
- Biochimica e biofisica dei tessuti risultano inseparabili.
- Un approccio integrato non attribuisce la stessa importanza a ogni intervento.
- Le priorità devono dipendere dal rischio e dal fenotipo metabolico.
- Farmaci e medicina del terreno sono complementari e non alternativi.
- La nutraceutica dovrebbe avere obiettivi precisi e una posizione subordinata alle priorità maggiori.
- Ogni intervento dovrebbe essere accompagnato da un monitoraggio coerente con l'ipotesi fisiologica.
- La strategia deve cambiare quando cambia la fisiologia del soggetto.
- L'obiettivo finale consiste nel recuperare flessibilità e resilienza metabolica.
- La salute metabolica non richiede assenza di variazioni ma capacità di adattamento e ritorno all'equilibrio.
- Il miglioramento reale riduce la necessità di compensazioni eccessive.

Prevenire e possibilmente invertire la traiettoria metabolica

Il diabete di tipo 2 non compare improvvisamente.

La malattia rappresenta spesso il punto di arrivo di una traiettoria iniziata molti anni prima attraverso iperinsulinemia, insulino-resistenza, accumulo di grasso viscerale ed ectopico, progressiva perdita della flessibilità metabolica e crescente difficoltà delle cellule beta a compensare.

Questo modello possiede una conseguenza importante: se la traiettoria si costruisce gradualmente, una parte del processo può essere intercettata prima che il diabete diventi manifesto.

In molti soggetti può essere anche profondamente modificata.

Prevenire significa riconoscere precocemente la direzione nella quale il metabolismo si sta muovendo e intervenire prima che la capacità di compensazione venga gradualmente esaurita.

La prevenzione comincia prima del prediabete

La glicemia può rimanere normale per anni mentre l'insulina aumenta.

Il fegato può accumulare grasso.

La circonferenza addominale può crescere.

I trigliceridi possono aumentare.

La massa muscolare può diminuire.

Questi cambiamenti possono precedere il superamento delle soglie diagnostiche.

Una prevenzione realmente fisiologica non dovrebbe quindi iniziare soltanto quando compare il prediabete.

Riconoscere la compensazione

Un organismo insulino-resistente può mantenere una glicemia apparentemente normale aumentando la secrezione insulinica.

Il valore finale può sembrare rassicurante mentre il costo biologico necessario per mantenerlo sta crescendo.

L'insulina a digiuno, la risposta insulinica post-prandiale, la steatosi epatica, la composizione corporea e il profilo lipidico possono contribuire a rendere visibile questa fase.

L'obiettivo non è diagnosticare una malattia inesistente; è riconoscere un adattamento che sta diventando progressivamente più impegnativo.

La traiettoria conta più della fotografia

Un singolo valore descrive un momento.

La progressione nel tempo descrive invece una direzione.

Una glicemia passata da 82 a 96 mg/dL nel corso degli anni può possedere un significato diverso rispetto a un valore stabile di 96 mg/dL.

Lo stesso principio vale per circonferenza addominale, trigliceridi, insulina e pressione arteriosa.

La prevenzione metabolica deve osservare soprattutto le tendenze.

Il momento migliore per intervenire

La fase iniziale dell'insulino-resistenza rappresenta spesso il momento nel quale la capacità di recupero risulta maggiore.

La funzione beta-cellulare è ancora relativamente conservata.

Il grasso ectopico può essere ridotto.

Il muscolo può recuperare sensibilità insulinica.

L'iperinsulinemia può diminuire.

Intervenire precocemente significa quindi modificare il sistema quando molte alterazioni risultano ancora prevalentemente funzionali.

Non aspettare il sintomo

L'insulino-resistenza produce raramente sintomi specifici nelle fasi iniziali.

Anche il diabete di tipo 2 può rimanere asintomatico per molto tempo.

La mancanza di sintomi non coincide quindi con la mancanza di alterazioni.

La prevenzione richiede monitoraggio proprio perché una parte importante della progressione avviene silenziosamente.

Il primo bersaglio è il sovraccarico energetico

Quando l'energia introdotta supera cronicamente quella utilizzata, l'organismo deve trovare un luogo nel quale conservarla.

Il tessuto adiposo può espandersi.

Quando la sua capacità funzionale viene gradualmente superata, aumentano grasso viscerale ed ectopico.

Ridurre il surplus energetico è uno degli interventi più potenti nei soggetti nei quali questo meccanismo domina.

Il metodo concreto può variare ma il principio fisiologico rimane lo stesso.

Ridurre il grasso epatico può cambiare rapidamente la traiettoria

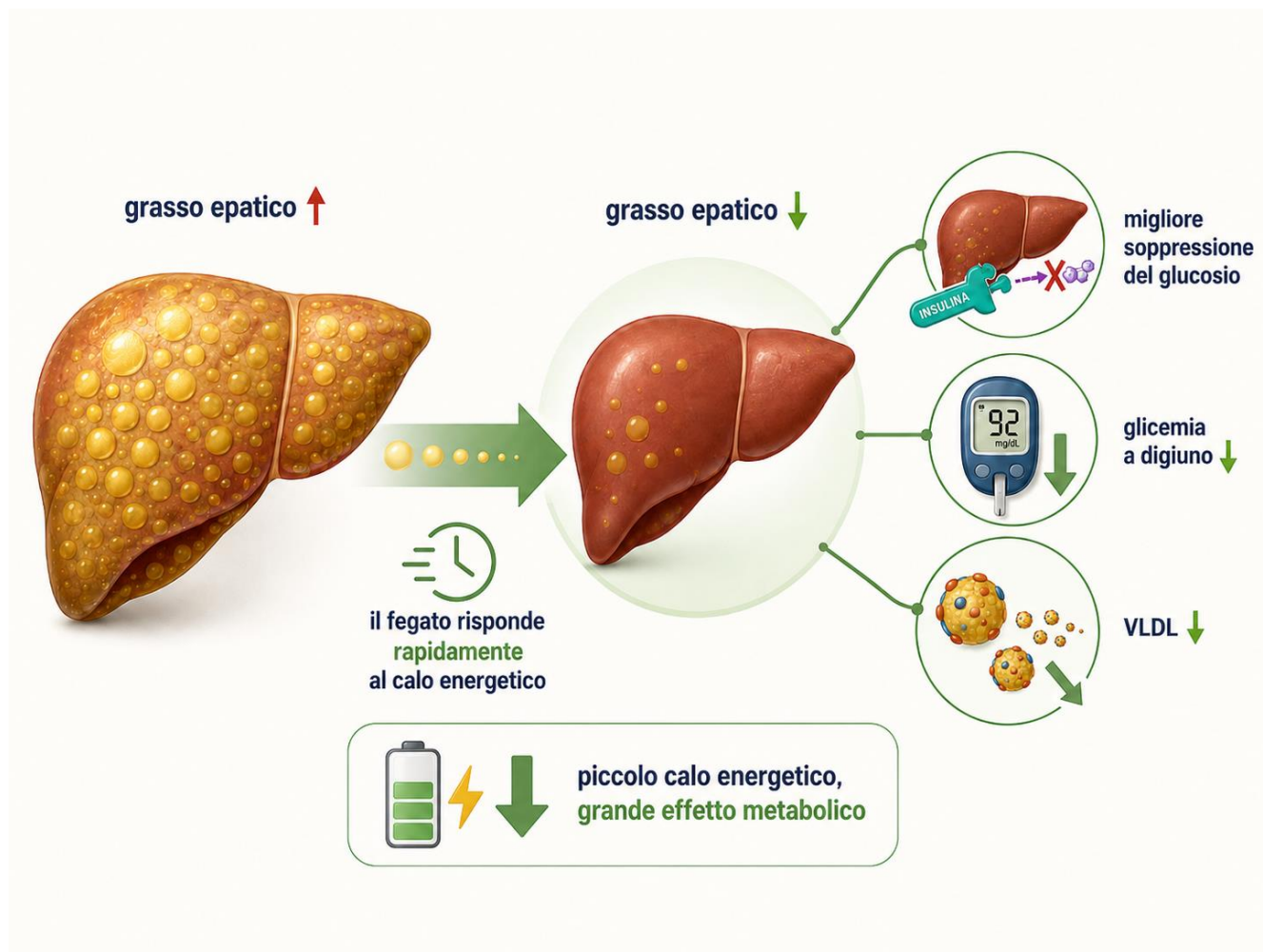
Il fegato risponde rapidamente alle modificazioni del bilancio energetico.

Una riduzione del grasso epatico può migliorare la capacità dell'insulina di sopprimere la produzione di glucosio.

La glicemia a digiuno può diminuire.

La produzione di VLDL può ridursi.

Un miglioramento apparentemente piccolo del peso può accompagnarsi a un cambiamento metabolico molto più importante.



Ridurre il grasso viscerale

Il tessuto adiposo viscerale è un importante nodo nella progressione dell'insulino-resistenza.

La sua riduzione può diminuire il flusso di acidi grassi verso il fegato e migliorare il profilo infiammatorio.

La circonferenza addominale può diventare uno dei parametri più semplici per osservare la direzione del cambiamento.

La prevenzione non richiede necessariamente un corpo molto magro; richiede soprattutto una distribuzione energetica più fisiologica.

Recuperare muscolo

La perdita muscolare riduce il compartimento disponibile per l'utilizzo del glucosio.

Il recupero della massa e soprattutto della funzione muscolare aumenta invece la capacità metabolica.

L'allenamento di forza diventa una vera strategia preventiva.

L'effetto assume particolare rilievo con l'avanzare dell'età perché la sarcopenia può trasformare gradualmente un soggetto metabolicamente stabile in un soggetto più vulnerabile.

Il movimento quotidiano conta quanto l'allenamento

Tre sessioni settimanali di esercizio non compensano completamente una giornata trascorsa quasi interamente seduti.

Il muscolo deve ricevere richieste metaboliche con regolarità.

Camminare, salire scale, interrompere il tempo seduto e muoversi dopo i pasti contribuiscono alla gestione quotidiana del glucosio.

L'attività spontanea è una parte della prevenzione e non soltanto un consumo calorico marginale.

L'esercizio crea una domanda fisiologica

Il metabolismo gestisce meglio i nutrienti quando esiste una reale richiesta energetica.

Un muscolo che ha utilizzato glicogeno riceve più facilmente nuovo glucosio.

Un muscolo allenato possiede una maggiore capacità ossidativa.

L'esercizio non costringe semplicemente la glicemia a diminuire; modifica il motivo per cui il glucosio deve essere utilizzato.

Questo principio rende il movimento uno degli strumenti più fisiologici disponibili.



L'alimentazione deve ridurre il lavoro del sistema

Una strategia nutrizionale efficace dovrebbe ridurre il sovraccarico energetico e limitare esposizioni glicemiche e insuliniche eccessive.

La qualità dei carboidrati, la presenza di fibra, la quota proteica, la qualità dei grassi e la densità energetica devono essere considerate insieme.

Il modello migliore non è necessariamente quello con la percentuale più bassa possibile di carboidrati.

Il modello migliore è quello che il soggetto riesce a utilizzare metabolicamente e a mantenere nel tempo.

Ridurre gli zuccheri liberi è diverso dall'eliminare la frutta

Bevande zuccherate, dolci e prodotti ultraprocessati possono introdurre rapidamente grandi quantità di energia.

La frutta intera contiene invece acqua, fibra e una struttura che modifica profondamente la velocità di consumo e assorbimento.

Una prevenzione razionale deve distinguere gli alimenti in base alla matrice e al contesto.

La semplice presenza di zuccheri non basta per equiparare alimenti metabolicamente differenti.

La qualità del pasto conta

Un pasto ricco di vegetali, proteine adeguate, fibre e grassi di buona qualità produce una risposta differente rispetto a un pasto composto prevalentemente da farine raffinate e zuccheri.

La sazietà cambia.

La velocità di assorbimento cambia.

La richiesta insulinica cambia.

La qualità alimentare contribuisce alla prevenzione anche indipendentemente dal conteggio delle calorie.

La quantità continua però a contare

Un alimento nutrizionalmente favorevole può comunque contribuire a un surplus energetico quando viene consumato in quantità eccessive.

Frutta a guscio, olio extravergine di oliva e altri alimenti di buona qualità possiedono elevata densità energetica.

La qualità non annulla la quantità.

Una strategia metabolica deve evitare sia il semplice conteggio calorico sia l'idea opposta secondo cui le calorie non contino affatto.

Il timing può migliorare la coerenza metabolica

Mangiare continuamente fino a tarda sera riduce la durata della fase di digiuno fisiologico.

Una maggiore concentrazione dei pasti nelle ore diurne può risultare più coerente con i ritmi circadiani.

L'intervallo notturno senza alimentazione consente all'insulina di diminuire e favorisce la mobilitazione delle riserve.

Il timing deve comunque essere compatibile con terapia, attività fisica e caratteristiche individuali.

Timing dei pasti e coerenza metabolica

Pasti diurni • cena anticipata • digiuno notturno



Sonno: prevenzione metabolica quotidiana

Una notte insufficiente può ridurre temporaneamente la sensibilità insulinica.

Quando il fenomeno diventa cronico, il sistema trascorre ogni giorno in condizioni metaboliche meno favorevoli.

Il sonno modifica inoltre appetito, stress e capacità di svolgere attività fisica.

Proteggere la qualità del sonno è una strategia preventiva concreta.

Cercare le apnee quando esiste il sospetto

Le apnee ostruttive del sonno producono ipossia intermittente e frammentano il riposo.

Obesità viscerale e diabete aumentano la probabilità di questa condizione.

Le apnee possono contemporaneamente peggiorare pressione e metabolismo.

Il riconoscimento e il trattamento possono interrompere un circuito di reciproco mantenimento.

Ritmo circadiano e prevenzione

L'organismo anticipa gli eventi quotidiani attraverso orologi biologici.

Luce, sonno, pasti e attività fisica forniscono segnali temporali.

Una vita profondamente irregolare può creare disallineamento tra questi segnali.

La regolarità non è soltanto ordine comportamentale; rappresenta informazione biologica.

Stress cronico

Un periodo di stress non produce automaticamente diabete.

Una risposta cronica può però aumentare produzione epatica di glucosio, alterare il sonno, modificare il comportamento alimentare e ridurre l'attività fisica.

Lo stress può contribuire alla traiettoria attraverso numerose vie.

La prevenzione richiede strumenti che riducano il carico allostatico quando questo è un fattore dominante.

Smettere di fumare

Il fumo aumenta il rischio cardiovascolare e danneggia l'endotelio.

Il soggetto con insulino-resistenza possiede spesso già un terreno vascolare sfavorevole.

L'associazione dei due fattori aumenta ulteriormente il rischio.

La cessazione del fumo può produrre un beneficio molto maggiore rispetto a numerosi interventi metabolici marginali.

L'alcol deve essere considerato nel bilancio reale

L'alcol fornisce energia e viene metabolizzato prioritariamente dal fegato.

Un consumo elevato può favorire ipertrigliceridemia, steatosi e alterazioni del controllo glicemico.

La quantità reale deve essere inclusa nella valutazione metabolica.

Ignorare l'alcol mentre si perfezionano piccole componenti della dieta è un errore di priorità.

La prevenzione deve essere personalizzata

Una persona giovane con marcata obesità viscerale richiede un intervento differente rispetto a una persona anziana normopeso e sarcopenica.

Nel primo caso può dominare la necessità di ridurre il grasso ectopico.

Nel secondo può essere prioritario ricostruire massa e forza muscolare evitando eccessive restrizioni energetiche.

La prevenzione efficace non applica semplicemente la stessa ricetta a tutti.

La familiarità modifica la soglia di attenzione

Una forte familiarità per diabete di tipo 2 suggerisce una maggiore vulnerabilità.

Questo dato non determina inevitabilmente la malattia ma può giustificare un monitoraggio più attento e interventi più precoci.

La genetica modifica la probabilità; l'ambiente modifica in larga parte la traiettoria sulla quale quella predisposizione si esprime.

Il prediabete rappresenta una finestra terapeutica

Quando compare il prediabete, la regolazione glicemica risulta già alterata ma una quota importante della funzione beta-cellulare può essere ancora presente.

Il miglioramento della sensibilità insulinica può ridurre rapidamente la richiesta pancreatica.

La glicemia può tornare sotto le soglie utilizzate per definire il prediabete.

Questa fase deve essere considerata una finestra di intervento e non semplicemente una diagnosi da osservare passivamente.

Ritornare alla normoglicemia non significa aver cancellato la predisposizione

Una persona può uscire dai criteri del prediabete oppure entrare in remissione dal diabete.

Il sistema può però tornare nella direzione precedente se ricompaiono le condizioni che avevano prodotto l'alterazione.

La prevenzione secondaria deve continuare anche dopo il miglioramento.

La normalizzazione del valore è una tappa e non necessariamente il termine del percorso.

Remissione del diabete di tipo 2

In alcuni soggetti il diabete di tipo 2 può entrare in remissione.

La probabilità risulta generalmente maggiore quando la durata della malattia è relativamente breve e la funzione beta-cellulare residua è ancora sufficiente.

Una riduzione significativa del peso e soprattutto del grasso epatico e pancreatico può produrre miglioramenti molto importanti.

La remissione dimostra che una parte della fisiopatologia del diabete può essere reversibile.

Remissione non significa guarigione definitiva

Il termine remissione viene utilizzato proprio perché la vulnerabilità può persistere.

Il soggetto deve continuare a mantenere le condizioni che hanno permesso il recupero metabolico.

Un nuovo aumento del grasso ectopico oppure una forte riduzione dell'attività fisica può favorire la ricomparsa dell'iperglicemia.

La remissione è un equilibrio recuperato che deve essere protetto.

Quanto dimagrimento serve?

Non esiste una risposta identica per tutti.

In soggetti con importante eccesso ponderale una perdita significativa può produrre grandi benefici.

In altri soggetti una riduzione più modesta può essere sufficiente se determina una forte diminuzione del grasso epatico.

La soglia personale di accumulo ectopico varia.

Il parametro decisivo rimane quindi la risposta metabolica e non una percentuale universale.

Il concetto di soglia personale del grasso

Ogni individuo possiede una diversa capacità di accumulare energia nel tessuto adiposo sottocutaneo senza sviluppare importanti alterazioni metaboliche.

Quando questa capacità viene superata, il grasso tende a comparire in fegato e altri organi.

Una persona può sviluppare diabete a un BMI relativamente basso mentre un'altra rimane metabolicamente più stabile a un peso superiore.

La prevenzione deve considerare la soglia individuale e non soltanto categorie statistiche.

La reversibilità ha limiti biologici

Non tutte le alterazioni possono essere invertite completamente.

Una lunga esposizione all'iperglicemia può produrre danni strutturali.

La funzione beta-cellulare può ridursi in modo importante.

AGE e modificazioni della matrice possono persistere.

Retinopatia, nefropatia oppure neuropatia avanzate possono non regredire completamente.

La possibilità di miglioramento non deve essere trasformata nella promessa che tutto sia sempre reversibile.

Prevenire il danno è più facile che ricostruire il tessuto

Una cellula ancora funzionale può essere protetta.

Una parete vascolare ancora elastica può essere preservata.

Una cellula beta sovraccarica può talvolta recuperare parte della propria funzione.

Una struttura ormai profondamente fibrotica oppure una cellula perduta sono molto più difficili da recuperare.

La prevenzione possiede quindi un valore biologico che aumenta quanto più precocemente viene applicata.

Farmaci e prevenzione delle complicanze

La prevenzione non significa evitare la farmacologia.

Un farmaco capace di ridurre un rischio cardiovascolare oppure renale può rappresentare un intervento preventivo di grande importanza.

Allo stesso modo una terapia che riduce rapidamente una grave iperglicemia previene ulteriore glucotossicità.

La medicina preventiva moderna deve utilizzare tutti gli strumenti realmente utili senza creare contrapposizioni ideologiche.

Nutraceutica: scegliere soltanto ciò che serve

Un nutraceutico può essere utile quando corregge una carenza oppure possiede un obiettivo fisiologico specifico.

L'aggiunta indiscriminata di molte sostanze produce invece complessità senza garantire un beneficio proporzionale.

La prevenzione dovrebbe partire dai grandi determinanti del rischio.

La rifinitura nutraceutica può arrivare successivamente.

Monitoraggio: sapere se la traiettoria sta cambiando

Il cambiamento deve essere verificato.

Glicemia, HbA1c, insulina quando appropriata, trigliceridi, pressione, funzione renale, circonferenza addominale e composizione corporea possono descrivere aspetti differenti.

La forza e la capacità aerobica possono documentare il recupero funzionale.

La qualità del sonno e la quantità di movimento completano il quadro.

Il monitoraggio permette di capire se il sistema sta realmente diventando più resiliente.

Osservare più di un parametro

Una glicemia può migliorare mentre il soggetto perde eccessiva massa muscolare.

Il peso può diminuire mentre la forza peggiora.

L'HbA1c può migliorare ma la pressione può rimanere elevata.

Una strategia realmente preventiva deve evitare di ottimizzare un parametro peggiorandone un altro.

La salute metabolica è multidimensionale.

Obiettivi realistici

Una strategia eccessivamente complessa può risultare teoricamente perfetta ma praticamente impossibile da mantenere.

Il cambiamento deve essere sufficiente per produrre un adattamento e sostenibile abbastanza a lungo perché quell'adattamento si consolidi.

La perfezione quotidiana non è un requisito biologico.

La continuità produce generalmente più beneficio rispetto a brevi periodi di estrema rigidità.

Il comportamento deve diventare ambiente

Un intervento produce risultati duraturi quando smette di essere percepito come una parentesi temporanea.

Camminare, allenarsi, dormire con regolarità e costruire pasti adeguati devono diventare progressivamente parte dell'ambiente quotidiano.

La prevenzione efficace modifica quindi anche l'organizzazione della vita.

La fisiologia risponde a ciò che viene ripetuto.

Dal trattamento alla capacità di autoregolazione

Un sistema metabolicamente sano non ha bisogno di condizioni perfette.

Un sistema metabolicamente sano può gestire occasionalmente un pasto più abbondante.

Lo stesso sistema può utilizzare il glucosio durante l'attività.

Lo stesso sistema può mobilizzare grassi durante il digiuno.

Lo stesso sistema può affrontare variazioni senza rimanere bloccato in una condizione metabolica sfavorevole.

L'obiettivo finale consiste quindi nel recuperare capacità di autoregolazione.

La flessibilità metabolica torna al centro

La traiettoria verso il diabete è caratterizzata anche dalla perdita progressiva della capacità di cambiare carburante e adattare correttamente i flussi energetici.

Il recupero metabolico deve ristabilire questa flessibilità.

Il soggetto deve poter utilizzare carboidrati quando servono e grassi quando la disponibilità alimentare diminuisce.

La salute non appartiene a un singolo carburante ma appartiene alla capacità di utilizzare quello appropriato nel momento appropriato.

La flessibilità metabolica, miofasciale-scheletrica e mentale è sinonimo di salute.



Dal valore alla fisiologia

Quando un programma di prevenzione funziona, non dovrebbe migliorare soltanto la glicemia.

L'insulina necessaria dovrebbe diminuire quando era eccessiva.

Il grasso epatico e la circonferenza addominale dovrebbero ridursi quando rappresentavano un problema.

La massa muscolare e la forza dovrebbero essere preservate oppure migliorate.

La capacità aerobica dovrebbe aumentare.

Pressione, trigliceridi e funzione endoteliale dovrebbero muoversi nella stessa direzione.

Il successo consiste quindi in una riduzione complessiva del costo biologico necessario per mantenere l'omeostasi.

Take-home message

Il diabete di tipo 2 rappresenta spesso il risultato finale di una traiettoria metabolica iniziata molti anni prima.

Insulino-resistenza, iperinsulinemia, grasso viscerale ed ectopico, sedentarietà, perdita muscolare, sonno insufficiente e alterazioni circadiane possono precedere l'iperglicemia manifesta.

La prevenzione deve iniziare prima del superamento delle soglie diagnostiche.

L'attività muscolare, la riduzione del sovraccarico energetico, il miglioramento della composizione corporea, una nutrizione adeguata, il sonno e il controllo dei fattori cardiovascolari possono modificare profondamente la traiettoria.

In alcuni soggetti il prediabete può regredire e il diabete di tipo 2 può entrare in remissione.

La reversibilità non è però illimitata.

Prima si interviene, maggiore è la quota di fisiologia che può essere preservata.

Box – Fermati un attimo

Quando compare una glicemia elevata vediamo il punto in cui il metabolismo si trova oggi.

La domanda più importante riguarda però la direzione.

Il soggetto sta richiedendo ogni anno più insulina oppure meno?

Sta accumulando oppure riducendo grasso viscerale?

Sta perdendo oppure costruendo muscolo?

La capacità fisica sta peggiorando oppure migliorando?

Il fegato sta accumulando grasso oppure lo sta perdendo?

Prevenire significa cambiare queste frecce prima che il valore finale renda evidente ciò che il sistema stava già costruendo da anni.

Messaggi chiave

- Il diabete di tipo 2 rappresenta spesso l'esito di una traiettoria metabolica progressiva.
- L'insulino-resistenza può iniziare molti anni prima dell'iperglicemia manifesta.
- Una glicemia normale può essere mantenuta attraverso iperinsulinemia compensatoria.
- La prevenzione deve iniziare prima del prediabete quando sono presenti segnali coerenti di disfunzione metabolica.
- Le tendenze nel tempo possono essere più informative del singolo valore.
- Il sovraccarico energetico è un importante determinante della progressione in molti soggetti.
- La riduzione del grasso epatico può migliorare rapidamente la sensibilità insulinica.
- La riduzione del grasso viscerale diminuisce numerosi segnali metabolici sfavorevoli.
- Massa e funzione muscolare rappresentano importanti fattori protettivi.
- Ridurre la sedentarietà completa gli effetti dell'allenamento strutturato.
- L'esercizio crea una reale domanda fisiologica di glucosio.
- La nutrizione deve ridurre il carico metabolico senza impoverire il soggetto.

- Qualità e quantità degli alimenti devono essere considerate insieme.
- Il timing dei pasti può migliorare la coerenza circadiana.
- Il sonno è un importante fattore di prevenzione metabolica.
- Le apnee ostruttive possono contribuire al deterioramento metabolico.
- La regolarità circadiana è un segnale biologico.
- Lo stress cronico può favorire la progressione attraverso vie endocrine e comportamentali.
- Fumo e consumo eccessivo di alcol devono essere considerati tra le priorità modificabili.
- La prevenzione deve essere personalizzata in base al fenotipo metabolico.
- Il prediabete è una importante finestra di intervento.
- Il ritorno alla normoglicemia non elimina necessariamente la predisposizione.
- Il diabete di tipo 2 può entrare in remissione in alcuni soggetti.
- La remissione non equivale necessariamente a guarigione definitiva.
- La probabilità di recupero tende a essere maggiore quando si interviene precocemente.
- La reversibilità diminuisce quando compaiono danni strutturali avanzati.
- La farmacologia può svolgere un importante ruolo preventivo sulle complicanze.
- La nutraceutica deve essere subordinata alle priorità fisiologiche maggiori.
- Il monitoraggio deve verificare se la traiettoria metabolica sta realmente cambiando.
- Il successo non coincide con il miglioramento di un solo parametro.
- La sostenibilità è una componente biologica dell'efficacia.
- L'obiettivo finale consiste nel recuperare flessibilità, resilienza e capacità di autoregolazione metabolica.

CONCLUSIONE

Oltre la glicemia

La glicemia è uno dei parametri biologici più semplici da misurare e uno dei più importanti da controllare. Proprio questa semplicità può però diventare un limite quando porta a identificare l'intero metabolismo glucidico con un solo numero.

Il percorso sviluppato in questo libro mostra una realtà molto più complessa.

La glicemia dipende dal fegato che produce e immagazzina glucosio, dal muscolo che lo utilizza, dal tessuto adiposo che gestisce le riserve energetiche, dal pancreas che produce insulina e glucagone, dall'intestino che assorbe nutrienti e genera segnali endocrini, dal rene che filtra e riassorbe glucosio, dal sistema nervoso che coordina la risposta allo stress e dall'endotelio che distribuisce sangue e substrati ai tessuti.

La regolazione glicemica è il risultato emergente di una rete.

Prima dell'iperglicemia

Uno dei concetti più importanti riguarda ciò che può accadere molto prima che la glicemia superi le soglie diagnostiche.

Quando i tessuti iniziano a rispondere meno all'insulina, il pancreas può aumentare la secrezione dell'ormone.

La glicemia rimane normale.

Il laboratorio può sembrare rassicurante.

Il costo fisiologico necessario per ottenere quel valore è però aumentato.

L'iperinsulinemia compensatoria può precedere per anni il prediabete e il diabete manifesto.

Questa fase dimostra perché la domanda più utile non sia soltanto «Quanto glucosio è presente nel sangue?»; occorre chiedersi anche quanta insulina sia necessaria per mantenerlo a quel livello e quale lavoro debbano compiere gli organi per conservare l'equilibrio.

L'insulina non è il nemico

L'insulina è un ormone indispensabile.

Dopo un pasto la sua secrezione aumenta fisiologicamente e permette all'organismo di utilizzare e immagazzinare i nutrienti.

Il problema non sta nella presenza dell'insulina.

Il problema nasce quando i tessuti rispondono meno e il pancreas deve produrne quantità gradualmente maggiori per ottenere lo stesso risultato.

La distinzione tra risposta insulinica fisiologica e iperinsulinemia compensatoria cronica permette di evitare una delle semplificazioni più diffuse.

L'insulino-resistenza non appartiene a un solo organo

Il termine insulino-resistenza può sembrare descrivere una condizione unica.

In realtà il fenomeno assume caratteristiche differenti nei diversi tessuti.

Nel muscolo diminuisce la captazione del glucosio.

Nel fegato l'insulina perde parte della capacità di sopprimere la produzione di glucosio.

Nel tessuto adiposo la lipolisi può rimanere eccessivamente attiva.

Nell'endotelio possono ridursi alcuni effetti vasodilatatori dell'insulina.

Queste alterazioni comunicano tra loro.

Gli acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo raggiungono fegato e muscolo; il fegato produce glucosio e lipoproteine; il pancreas aumenta la secrezione insulinica. Il problema diventa sistemico.

Il metabolismo riguarda anche i lipidi

La storia del diabete di tipo 2 non può essere raccontata soltanto attraverso il glucosio.

Quando il tessuto adiposo perde parte della capacità di immagazzinare energia in modo fisiologico, aumenta il flusso di acidi grassi verso altri organi.

Il grasso può accumularsi nel fegato, nel muscolo e nel pancreas.

La lipotossicità può affiancarsi alla glucotossicità.

Il metabolismo glucidico e quello lipidico rappresentano parti dello stesso sistema energetico.

Il fegato racconta una parte fondamentale della storia

Il fegato controlla la disponibilità di glucosio durante il digiuno e contribuisce alla gestione dei nutrienti dopo il pasto.

Quando sviluppa insulino-resistenza, può continuare a produrre glucosio anche quando la glicemia è già elevata.

La steatosi epatica può comparire molto prima del diabete manifesto.

Il fegato grasso non è soltanto una conseguenza del sovrappeso; può diventare uno dei nodi centrali della disfunzione metabolica.

Il muscolo rappresenta una soluzione fisiologica

Il muscolo scheletrico possiede una caratteristica straordinaria: può aumentare la captazione del glucosio semplicemente attraverso la contrazione.

Il movimento crea una reale richiesta energetica.

Il glicogeno viene utilizzato.

I mitocondri vengono stimolati.

Il microcircolo aumenta la perfusione.

La sensibilità insulinica migliora.

Per questo motivo l'attività fisica non va interpretata soltanto come uno strumento per consumare calorie.

L'esercizio modifica direttamente la fisiologia dell'insulino-resistenza.

La massa muscolare rappresenta una riserva

Una buona massa muscolare aumenta la capacità dell'organismo di gestire il glucosio.

La sarcopenia riduce invece questa riserva metabolica.

Questo principio diventa di particolare rilievo con l'età perché una persona può mantenere lo stesso peso mentre perde muscolo e accumula grasso viscerale.

La bilancia può rimanere stabile mentre il metabolismo cambia profondamente.

La composizione corporea racconta molto più del peso totale.

Il tessuto adiposo non è soltanto grasso

Il tessuto adiposo è un organo endocrino e metabolico.

La sua funzione consiste anche nel proteggere gli altri organi dall'accumulo eccessivo di lipidi.

Finché il deposito sottocutaneo rimane funzionale, l'energia può essere immagazzinata in modo relativamente sicuro.

Quando questa capacità viene superata oppure il tessuto adiposo diventa disfunzionale, aumentano grasso viscerale, flusso di acidi grassi e deposito ectopico.

Il problema non sta semplicemente nell'avere grasso; conta dove esso si trova e come funziona.

I mitocondri rispondono alla domanda energetica

I mitocondri trasformano l'energia dei nutrienti in ATP.

Il loro funzionamento dipende però dalla relazione tra disponibilità e richiesta.

Un organismo continuamente esposto a grandi quantità di substrati ma con scarsa attività fisica deve gestire energia senza utilizzarla adeguatamente.

L'esercizio crea invece domanda e stimola biogenesi, qualità mitocondriale e capacità ossidativa.

La salute metabolica dipende quindi anche dalla capacità di alternare disponibilità energetica e consumo.

Il metabolismo possiede un tempo

L'organismo non funziona nello stesso modo durante tutte le ore della giornata.

Cortisolo, melatonina, insulina, fegato, muscolo e pancreas seguono ritmi circadiani.

Anche la sensibilità insulinica cambia.

Mangiare, dormire e svolgere attività fisica possiedono quindi una dimensione temporale.

Il metabolismo non riceve soltanto nutrienti; riceve anche informazioni su quando quei nutrienti arrivano.

Il sonno entra nella glicemia

Dormire poco oppure male modifica la sensibilità insulinica.

Il sistema nervoso simpatico può rimanere più attivo.

Il cortisolo può cambiare.

La fame e la risposta agli stimoli alimentari possono aumentare.

Le apnee ostruttive aggiungono ipossia intermittente e frammentazione del sonno.

Una strategia metabolica che ignora il sonno rimane quindi incompleta.

Anche lo stress utilizza energia

La risposta allo stress è progettata per mobilitare substrati.

Catecolamine e cortisolo aumentano la disponibilità di glucosio perché l'organismo deve prepararsi all'azione.

Questo meccanismo è fisiologico quando lo stress è acuto.

Quando l'attivazione diventa cronica e non è accompagnata da un reale utilizzo muscolare dell'energia mobilizzata, il significato metabolico cambia.

Lo stress cronico può contribuire al carico allostatico e alla perdita della regolazione metabolica.

L'intestino partecipa alla rete

L'intestino non è soltanto la sede nella quale vengono assorbiti i nutrienti.

L'intestino produce incretine, ospita il microbiota, regola la barriera tra ambiente esterno e organismo e trasforma gli acidi biliari in segnali metabolici.

Il microbiota produce metaboliti che possono influenzare intestino, fegato, sistema immunitario e sistema nervoso.

Anche in questo caso il problema non può essere ridotto alla presenza di un singolo batterio.

Conta l'ecosistema e conta soprattutto l'ambiente nel quale quell'ecosistema vive.

L'iperglicemia lascia tracce

Quando la glicemia rimane elevata per lungo tempo, il danno supera la dimensione puramente metabolica.

La glicazione modifica proteine e matrice extracellulare.

Gli AGE possono aumentare rigidità tissutale, stress ossidativo e infiammazione.

Endotelio, retina, glomerulo renale e nervi periferici possono subire alterazioni progressive.

Il metabolismo modifica quindi anche la struttura fisica dei tessuti.

La matrice ricorda ciò che il sangue dimentica

Una glicemia elevata può tornare normale in poche ore.

Una proteina strutturale glicata può rimanere modificata per molto tempo.

La matrice extracellulare possiede quindi una sorta di memoria del passato metabolico.

Questa osservazione spiega perché il controllo precoce abbia un valore particolare.

Prevenire una modificazione strutturale risulta generalmente più semplice che invertire un danno ormai consolidato.

Il diabete è anche una malattia vascolare

L'endotelio collega direttamente metabolismo e circolazione.

Il sangue deve non soltanto contenere quantità adeguate di glucosio e insulina; deve anche riuscire a distribuirli correttamente ai tessuti.

Disfunzione endoteliale, riduzione dell'ossido nitrico, alterazione del glicocalice e rigidità arteriosa possono aggravare la disfunzione metabolica.

Il diabete aumenta inoltre il rischio aterosclerotico e trombotico.

La protezione cardiovascolare non può essere separata dal trattamento metabolico.

Il valore di laboratorio deve diventare una domanda

Ogni parametro assume maggiore significato quando viene trasformato in una domanda fisiologica.

Una glicemia normale richiede molta insulina?

Una glicemia a digiuno elevata deriva soprattutto da una produzione epatica eccessiva?

I trigliceridi elevati suggeriscono una sovrapproduzione di VLDL?

La circonferenza addominale sta aumentando?

La massa muscolare sta diminuendo?

Il fegato sta accumulando grasso?

L'albuminuria segnala già un coinvolgimento vascolare e renale?

La medicina diventa più informativa quando smette di limitarsi alla distinzione tra valori alti e bassi.

Il farmaco ha un ruolo fondamentale

Una visione fisiologica del diabete non deve mai trasformarsi in una contrapposizione alla farmacologia.

Quando l'iperglicemia è importante, il farmaco può ridurre rapidamente la glucotossicità e proteggere organi e cellule beta.

Alcune classi farmacologiche moderne offrono inoltre protezione cardiovascolare e renale che supera la semplice riduzione dell'HbA1c.

Il farmaco può modificare profondamente la prognosi.

Il suo utilizzo deve essere integrato con il miglioramento del terreno metabolico e non contrapposto a esso.

Il farmaco salva il presente, il terreno modifica il futuro

Questa distinzione non deve essere interpretata in modo assoluto.

Alcuni farmaci modificano anche aspetti importanti della fisiopatologia e alcuni interventi sullo stile di vita possono produrre effetti molto rapidi.

Il concetto serve però a ricordare una priorità.

Quando esiste un rischio immediato bisogna controllarlo.

Contemporaneamente occorre intervenire sui fattori che continuano a generare quel rischio.

La terapia più completa lavora quindi su entrambe le scale temporali.

La nutraceutica occupa uno spazio preciso

La nutraceutica può correggere carenze oppure modulare specifici meccanismi.

La nutraceutica non deve però diventare una scorciatoia per evitare interventi più importanti.

Nessun integratore può sostituire una massa muscolare attiva.

Nessun antiossidante può neutralizzare completamente gli effetti di un continuo surplus energetico.

Nessun probiotico può da solo ricostruire un ecosistema alimentato quotidianamente da condizioni sfavorevoli.

La nutraceutica acquista valore quando viene utilizzata con un obiettivo preciso all'interno di una strategia coerente.

Il metabolismo non richiede perfezione

Una persona sana può mangiare un pasto ricco di carboidrati e aumentare temporaneamente la glicemia.

Una persona sana può attraversare alcune ore di digiuno e aumentare l'utilizzo dei grassi.

Una persona sana può svolgere esercizio intenso e mobilitare rapidamente glucosio.

Una persona sana può affrontare uno stress acuto.

Il problema non sta nella variazione.

Il problema nasce quando il sistema perde la capacità di passare efficacemente da una condizione all'altra.

La salute metabolica è flessibilità

La flessibilità metabolica rappresenta forse uno dei concetti capaci di riassumere l'intero percorso.

Un organismo metabolicamente flessibile utilizza glucosio quando il glucosio è disponibile e richiesto.

Un organismo metabolicamente flessibile utilizza grassi quando l'insulina diminuisce e il digiuno si prolunga.

Lo stesso organismo aumenta la produzione energetica durante l'esercizio.

Lo stesso organismo riduce successivamente l'attivazione e recupera.

La salute non coincide quindi con uno stato metabolico immobile.

La salute coincide con la capacità di cambiare.

La flessibilità appartiene all'intera fisiologia

La flessibilità metabolica è una manifestazione di un principio più generale. L'apparato miofasciale-scheletrico deve adattare tensioni e strategie motorie; il sistema nervoso deve modulare attivazione, inibizione e apprendimento; il sistema endocrino deve modificare intensità e ritmo dei segnali ormonali; il sistema immunitario deve attivarsi quando serve e deve successivamente risolvere la risposta.

La funzione modella nel tempo il sistema che la esercita. Il movimento modifica muscoli, fasce, tendini e osso; l'attività metabolica modifica enzimi e mitocondri; l'attività nervosa modifica reti e automatismi; gli stimoli endocrini e immunitari modificano sensibilità, feedback e memoria biologica. La salute emerge dall'equilibrio tra stabilità e capacità di adattamento.

La salute metabolica è anche resilienza

La resilienza descrive la capacità di affrontare una perturbazione e tornare successivamente verso l'equilibrio.

Un pasto è una perturbazione.

L'esercizio è una perturbazione.

Il digiuno è una perturbazione.

Anche lo stress è una perturbazione.

Un sistema sano risponde e poi recupera.

Nel diabete questa capacità di autoregolazione diventa progressivamente meno efficiente.

Il trattamento dovrebbe quindi cercare di recuperarla.

Prevenire significa osservare le frecce

Una persona non diventa insulinico-resistente in un giorno.

La circonferenza addominale può aumentare lentamente.

La massa muscolare può diminuire lentamente.

L'insulina può aumentare lentamente.

Il fegato può accumulare grasso lentamente.

La glicemia può infine iniziare a salire.

La prevenzione consiste nel riconoscere la direzione di questi cambiamenti prima che il punto di arrivo diventi inevitabile.

Anche il diabete può cambiare direzione

Il diabete di tipo 2 non è necessariamente una strada a senso unico.

La sensibilità insulinica può migliorare.

Il grasso epatico può diminuire.

Il tessuto adiposo viscerale può ridursi.

La massa muscolare può aumentare.

Il pancreas può diminuire il proprio carico.

In alcuni soggetti la malattia può entrare in remissione.

Questa possibilità non deve essere trasformata in una promessa universale ma dimostra che una parte importante della fisiopatologia rimane modificabile.

Il tempo biologico conta

Una cellula beta sovraccarica ma ancora vitale possiede possibilità differenti rispetto a una cellula perduta.

Un endotelio disfunzionale ma strutturalmente conservato possiede possibilità differenti rispetto a una parete profondamente fibrotica e calcificata.

Una neuropatia iniziale possiede possibilità differenti rispetto a una perdita nervosa avanzata.

La reversibilità tende quindi a diminuire man mano che la disfunzione funzionale diventa danno strutturale.

Intervenire presto è uno dei messaggi più importanti dell'intero libro.

Oltre la glicemia

Alla fine del percorso possiamo tornare al punto dal quale siamo partiti.

La glicemia è importante; essa deve essere misurata e controllata quando risulta elevata.

La glicemia non deve però diventare l'unica cosa che vediamo.

Dietro quel valore esistono pancreas, fegato, muscolo, tessuto adiposo, intestino, cervello, sistema nervoso autonomo, mitocondri, endotelio, rene, microbiota e matrice extracellulare.

Esistono il sonno, il movimento, l'alimentazione, il ritmo circadiano e lo stress.

Esiste soprattutto una rete che cerca continuamente di mantenere l'equilibrio.

Comprendere questa rete permette di passare dalla semplice correzione del numero alla comprensione della fisiologia che lo produce.

La domanda conclusiva non è quindi soltanto:

«Quanto è alta la glicemia?»

La domanda diventa:

«Perché l'organismo deve mantenere quella glicemia in quel modo, quanto lavoro gli costa farlo e che cosa possiamo modificare perché torni a regolarla con minore sforzo?»

Questa domanda segna davvero l'inizio del viaggio oltre la glicemia.

BIBLIOGRAFIA

Fisiologia del glucosio, insulina e diabete di tipo 2

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S27-S49.
2. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Hirsch IB, Hoang TD, Isaacs SD, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: algorithm for management of adults with type 2 diabetes – 2026 update. *Endocr Pract*. 2026;32(4):473-518.
3. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795.
4. Accili D, Deng Z, Liu Q. Insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2025;21(7):413-426.
5. Lim S, Lee SH, Eckel RH. Revisiting insulin resistance in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: a multi-organ perspective. *Diabetes Metab J*. 2026;50(4):641-665.
6. Vorotnikov AV, Podkuychenko NV, Shestakova MV. Pathophysiology, biochemistry, and molecular landscape of insulin resistance in type 2 diabetes. *Biochemistry (Mosc)*. 2026;91(Suppl 1):S373-S393.
7. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: Feingold KR, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com; updated 2026.
8. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-846.
9. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-2223.
10. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*. 2019;576(7785):51-60.
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607.
12. Ferrannini E. A journey in diabetes: from clinical physiology to novel therapeutics. *Diabetes*. 2021;70(2):338-346.

Cellula beta, iperinsulinemia e progressione del diabete

13. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1751-1758.
14. Cui D, Feng X, Lei S, Zhang H, Hu W, Yang S, et al. Pancreatic β -cell failure, clinical implications, and therapeutic strategies in type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137(7):791-805.
15. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802-1812.

16. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 3):S16-S21.

17. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(3):351-366.

18. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98-107.

Flessibilità metabolica, muscolo e mitocondri

19. Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(5):E1009-E1017.

20. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab*. 2017;25(5):1027-1036.

21. Whytock KL, Goodpaster BH. Unraveling skeletal muscle insulin resistance: molecular mechanisms and the restorative role of exercise. *Circ Res*. 2025;137(2):184-204.

22. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-871.

23. Szendroedi J, Phielix E, Roden M. The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(2):92-103.

24. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect*. 2015;4(1):R1-R15.

25. Holloszy JO. Skeletal muscle “mitochondrial deficiency” does not mediate insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):463S-466S.

Tessuto adiposo, grasso viscerale, fegato e grasso ectopico

26. Taylor R. Aetiology of type 2 diabetes: an experimental medicine odyssey. *Diabetologia*. 2025;68(7):1375-1389.

27. Taylor R. Understanding the cause of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(9):664-673.

28. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, et al. Remission of human type 2 diabetes requires decrease in liver and pancreas fat content but is dependent upon capacity for β cell recovery. *Cell Metab*. 2018;28(4):547-556.e3.

29. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metab*. 2018;27(1):22-41.

30. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313-324.

31. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome: an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):338-349.
32. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404.
33. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-725.

Infiammazione, microbiota e barriera intestinale

34. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-867.
35. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445.
36. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772.
37. Fang X, Zhang Y, Huang X, Miao R, Zhang Y, Tian J. Gut microbiome research: revealing the pathological mechanisms and treatment strategies of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(8):4051-4068.
38. Nikolaidis CG, Gyriki D, Stavropoulou E, Karlafti E, Didangelos T, Tsigalou C, et al. Modulating the gut microbiome in type 2 diabetes: nutritional and therapeutic strategies. *Nutrients*. 2026;18(1):89.
39. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and type 2 diabetes. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):261-273.
40. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):40-54.

Sonno, ritmi circadiani e stress

41. Tran HT, Kondo T, Ashry A, Fu Y, Okawa H, Sawangmake C, Egusa H. Effect of circadian clock disruption on type 2 diabetes. *Front Physiol*. 2024;15:1435848.
42. Liu H, Zhu H, Lu Q, Ye W, Huang T, Li Y, et al. Sleep features and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2025;57(1):2447422.
43. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4453-4458.
44. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, Bhatt DL. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health. *Circulation*. 2016;134(18):e367-e386.
45. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215-229.

Glicazione, endotelio e complicanze vascolari

46. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(4):542.
47. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1-14.
48. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-820.
49. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-1070.
50. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction: a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2216-2231.
51. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S216-S245.
52. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S246-S260.
53. Prathigudupu V, Lee M, Uriarte I, So G, Kaur R, Kaur S, et al. Diabetes-related complications: mechanisms and emerging therapies. *Cells*. 2026;15(14):1296.

Alimentazione, esercizio e prevenzione

54. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
55. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-551.
56. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-355.
57. Liang LB, Zhao ZH, Li WX, Wang S, Shen QS, Wu CQ, Li KP. Exercise modalities and dosages on glycated haemoglobin and exerkines in type 2 diabetes: a systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *Cardiovasc Diabetol*. 2026. doi:10.1186/s12933-026-03236-7.
58. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079.
59. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-754.

60. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5(8):e008222.
61. Oh RC, Murphy KC, Jenks CM, Lopez KB, Patel MA, Scotland EE, Khanna M. Low-carbohydrate and ketogenic dietary patterns for type 2 diabetes management. *Fed Pract*. 2024;41(1):6-15.
62. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Obesity and weight management for the prevention and treatment of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S166-S182.

Terapia farmacologica

63. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S183-S215.
64. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight subjects with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
65. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
66. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
67. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
68. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
69. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
70. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515.

Nutraceutica e supporto metabolico

71. Veronese N, Watutantrige-Fernando S, Luchini C, Solmi M, Sartore G, Sergi G, et al. Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(12):1354-1359.
72. Zhang Y, Li X, Zou D, Liu W, Yang J, Zhu N, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2559-2565.
73. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of

berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol.* 2015;161:69-81.

74. Zhang X, Zhao Y, Zhang M, Pang X, Xu J, Kang C, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. *PLoS One.* 2012;7(8):e42529.

75. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2365-2370.

76. Suksomboon N, Poolsup N, Sinprasert S. Effects of chromium supplementation on glycemic control in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(3):292-306.

77. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2013;11(5):452-459.

78. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HAW, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD003205.

79. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care.* 2026;49(Suppl 1):S89-S131.

Visione integrata e prevenzione

80. Eckel RH, Bornfeldt KE, Goldberg IJ. Cardiovascular disease in diabetes, beyond glucose. *Cell Metab.* 2021;33(8):1519-1545.

81. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-based chronic disease, addressing knowledge and clinical practice gaps: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):539-555.

82. Neeland IJ, Lim S, Tchernof A, Gastaldelli A, Rangaswami J, Ndumele CE, et al. Metabolic syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10:77.

83. Salive ME, Tjaden AH, Ames JR, Crandall JP, Dabelea D, Hazuda HP, et al.; DPP Research Group. Lifestyle and metformin interventions and risk of multimorbidity in adults with prediabetes. *JAMA.* 2026. doi:10.1001/jama.2026.8492.

84. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care.* 2026;49(Suppl 1).

Riferimenti integrativi sul propionato e sugli SCFA

85. Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, Scott KP, Flint HJ, Louis P. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J.* 2014;8(6):1323-1335.

86. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189-200.

87. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325-2340.

Riferimenti integrativi su crononutrizione, biotina e GABA

88. Slebe R, Wenker E, et al. Effects of timing of meal intake on glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis of human intervention studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2026;104878. doi:10.1016/j.numecd.2026.104878.

89. Rovira-Llopis S, Luna-Marco C, Perea-Galera L, Bañuls C, Morillas C, Victor VM. Circadian alignment of food intake and glycaemic control by time-restricted eating: a systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(2):325-337. doi:10.1007/s11154-023-09853-x.

90. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab*. 2018;27(6):1212-1221.e3. doi:10.1016/j.cmet.2018.04.010.

91. Chai Y, Chen C, Yin X, Wang X, Yu W, Pan H, et al. Effects of water-soluble vitamins on glycemic control and insulin resistance in adult type 2 diabetes: an umbrella review of meta-analyses. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2025;34(1):118-130. doi:10.6133/apjcn.202502_34(1).0012.

92. Moerman A, Delanghe JR. Sense and nonsense concerning biotin interference in laboratory tests. *Acta Clin Belg*. 2022;77(1):204-210. doi:10.1080/17843286.2020.1780770.

93. Jin Z, Korol SV. GABA signalling in human pancreatic islets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1059110. doi:10.3389/fendo.2023.1059110.

94. Barakat H, Aljutaily T. Role of γ -aminobutyric acid (GABA) as an inhibitory neurotransmitter in diabetes management: mechanisms and therapeutic implications. *Biomolecules*. 2025;15(3):399. doi:10.3390/biom15030399.

95. Amiri A, Seighali F, Gholami-Chahkand MS, Jannat B, Seighali N. Oral magnesium supplements and insulin resistance in individuals with diabetes and pre-diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nutr*. 2026. doi:10.1186/s40795-026-01424-y.

96. Molani-Gol R, Rafrat M, Safari S. Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters, anthropometric measures, and diabetes risk in patients with prediabetes: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab (Lond)*. 2025;22:99. doi:10.1186/s12986-025-00994-1.

L'AUTORE



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

www.giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – settembre 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.