

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“Amedeo Avogadro”



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica
Corso di Laurea in Biologia – Biomedico & Biomolecolare

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

L'aumento dei casi di prediabete nei giovani adulti: indagine sui valori di glicemia, colesterolo totale, LDL e trigliceridi

RELATORE:

Prof.ssa Elisa ROBOTTI



CORRELATORE:

Dott.ssa Sabrina DAGNA

CANDIDATO:

Valentina FERRO



20030773

INDICE

INTRODUZIONE.....	2
1. IL PREDIABETE: ANALISI ED EVIDENZE SCIENTIFICHE	5
1.1 IL PANCREAS	5
1.2 INSULINA E GLUCAGONE	10
1.2.1 INSULINA	10
1.2.2 GLUCAGONE	15
1.3 TIPOLOGIE DI DIABETE E DEFINIZIONE DI PREDIABETE	17
1.4 CRITERI DIAGNOSTICI	21
1.5 FATTORI DI RISCHIO.....	27
1.6 PREVENZIONE E TRATTAMENTO.....	29
1.6.1 TERAPIA FARMACOLOGICA.....	30
1.7 CORRELAZIONE CON COLESTEROLO TOT, LDL E TRIGLICERIDI.....	33
1.7.1 COLESTEROLO TOTALE	33
1.7.2 COLESTEROLO LDL	36
1.7.3 TRIGLICERIDI.....	37
1.8 PREDIABETE: USA ED ITALIA	39
1.9 DIFFERENZE DI ALIMENTAZIONE.....	42
1.9.1 STATI UNITI D'AMERICA	42
1.9.2 ITALIA	44
1.10 POLITICA NUTRIZIONALE EUROPEA E FDA	45
1.11 SVANTAGGIO SOCIOECONOMICO	50
2. SCOPO DEL LAVORO	52
3. MATERIALI E METODI.....	53
3.1 TIROCINIO PRATICO	53
3.2 STRUMENTI DI LABORATORIO	54
3.3 SISTEMA DI SUPPORTO INFORMATIVO.....	57
3.4 ANALISI DEI DATI.....	59
3. DISCUSSIONE	68
5. CONCLUSIONE	70
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	71

INTRODUZIONE

Il prediabete è una grave condizione di salute che si verifica quando i livelli di glucosio nel sangue sono più alti della norma, ma non abbastanza per poter diagnosticare il diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Esso negli ultimi anni ha assunto una rilevanza crescente a livello globale, infatti presenta una serie di implicazioni significative per la salute pubblica e richiede una grande attenzione da parte della comunità scientifica e sanitaria (Brunetti, 2013).

L'aumento dei casi di prediabete nel mondo è un fenomeno abbastanza complesso, che può essere influenzato da una combinazione di fattori genetici, ambientali e comportamentali. Per esempio: l'urbanizzazione, i cambiamenti nello stile di vita, le abitudini alimentari poco salutari e la diminuzione dell'attività fisica sono solo alcune delle variabili che hanno contribuito alla diffusione sempre maggiore di questa condizione. Inoltre, la correlazione tra prediabete e obesità, insieme alla crescente incidenza di quest'ultima in molte parti del mondo, ha ulteriormente accentuato il rischio di sviluppare la patologia.

Normalmente l'insulina, ormone prodotto dal pancreas, regola il livello di glucosio (che deriva dal cibo ingerito) nel sangue, ma nella condizione di prediabete le cellule non rispondono ad essa come dovrebbero (SISMED, 2021; Autori vari Edi Ermes, 2018).

I soggetti a cui è stato diagnosticato il prediabete (o che sono inconsapevoli di averlo), se non cambiano stile di vita o prendono precauzioni, hanno maggiori possibilità di sviluppare il diabete di tipo 2 (Brunetti, 2013). Aumenta inoltre la possibilità di rischio cardiovascolare, con insufficienza cardiaca e malattia coronarica (CAD) (Zand et al., 2018). Per questo è fondamentale comprendere i meccanismi sottostanti all'aumento dei casi di prediabete, così da sviluppare strategie preventive efficaci ed intervenire precocemente.

Ciò che preoccupa è il fatto che questa condizione sia sempre più riscontrata in soggetti relativamente giovani, con un aumento della percentuale negli anni, a causa soprattutto di stili di vita sbagliati e dell'abuso di cibi elaborati e ricchi di zucchero (ISTAT, 2017).

Ci sono infatti studi (Andes et al., 2020; Lascar et al., 2018) che evidenziano come negli Stati Uniti d'America ci sia un aumento dei livelli basali della glicemia negli adolescenti e nei giovani adulti; ciò è riscontrabile in generale in molti altri Paesi del mondo (IDF, 2021), inclusa l'Italia, e in specifiche realtà con afferenza di popolazione meno numerose come quella di Villa Igea e quindi di Acqui Terme.

In concomitanza ad elevati livelli di glicemia spesso sono riscontrabili anche valori alterati di altri parametri, tra cui: colesterolo totale, colesterolo LDL (Low Density Lipoproteins) e trigliceridi, tutti fattori di grande importanza per quanto riguarda la salute dei pazienti e che possono essere dei segnali di allarme per lo sviluppo della patologia. Sono infatti indicatori di rischio per malattie cardiovascolari, aumentando la probabilità di formazione di placche aterosclerotiche e portando ad eventi come infarto ed ictus. I trigliceridi possono anche contribuire alla resistenza insulinica, fattore importante per lo sviluppo del prediabete e DMT2.

Il lavoro ha previsto l'esplorazione dell'attuale panorama epidemiologico del prediabete a livello mondiale, analizzando le tendenze di prevalenza e incidenza in diverse popolazioni e regioni geografiche. Inoltre, sono stati esaminati i principali fattori di rischio associati al prediabete, nonché le implicazioni per la salute pubblica e le strategie di prevenzione e gestione attualmente disponibili.

E' stata studiata la letteratura scientifica più recente riguardante il prediabete, con una successiva indagine sui casi riscontrati in Italia ed in altri Paesi, sfruttando anche i dati raccolti nel laboratorio di analisi biochimiche cliniche di Villa Igea. Inoltre, per la maggior parte dei pazienti iperglicemici osservati durante lo studio, erano disponibili anche i valori di colesterolo, colesterolo LDL, trigliceridi; ciò ha permesso di verificare la correlazione di quest'ultimi

con la glicemia, approfondendo il loro ruolo per la salute metabolica dei soggetti e quindi anche la loro relazione col prediabete.

Per un certo numero di individui era disponibile anche l'emoglobina glicata (HbA1c), parametro che permette di controllare l'andamento del glucosio nel circolo sanguigno degli ultimi 2-3 mesi, strumento quindi fondamentale per la diagnosi sicura di prediabete e diabete.

1. IL PREDIABETE: ANALISI ED EVIDENZE SCIENTIFICHE

1.1 IL PANCREAS

Il pancreas è una ghiandola lobulata connessa al duodeno, disposta trasversalmente nella parete superiore della parete addominale posteriore dove forma una curva a concavità posteriore.

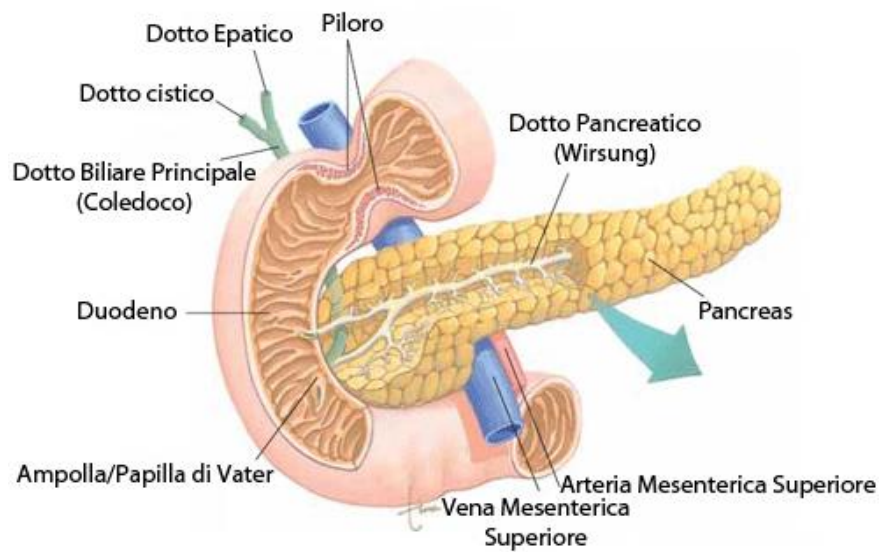


Figura 1: rappresentazione del pancreas (Autori vari Edi Ermes, 2018).

È costituito da due ben distinti tipi di tessuto ghiandolare in stretta associazione. La parte esocrina è quella più voluminosa, tra questa si trova poi anche la parte endocrina costituita da isole di cellule.



Figura 2: immagine macroscopica di un pancreas in condizioni normali (Robbin & Cotran, 2016).

Le isole pancreatiche, dette anche Isole di Langerhans, sono dei raggruppamenti di cellule sferoidali con un diametro di 50-30 μm . Costituiscono l'1-3 % della massa totale della ghiandola (all'incirca un milione in un individuo sano).

Ogni isola è composta da cellule poliedriche clusterizzate intorno a capillari, formando così dei plessi in cui riversano il loro prodotto che, finendo nella vena pancreatica, fluisce direttamente nel sistema portale e arriva al fegato.

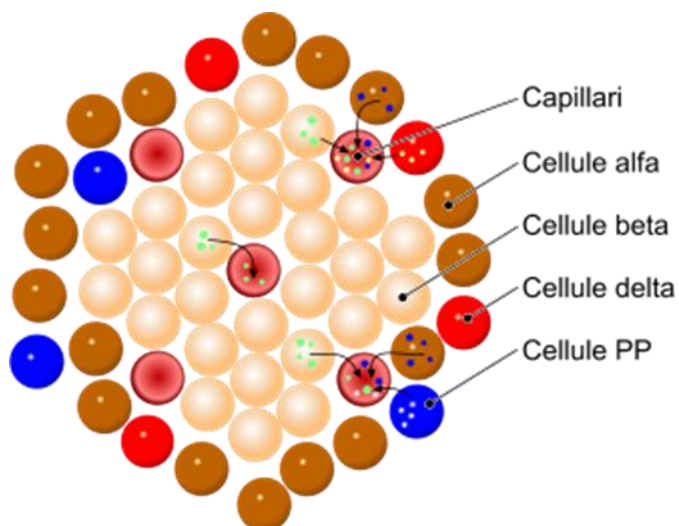


Figura 3: disposizione delle diverse cellule in un'isola pancreatica (Autori vari Edi Ermes, 2018).

Ogni cellula è in grado di produrre ormoni diversi. Inoltre, le cellule hanno un citoplasma ricco di ribosomi, reticolo endoplasmatico (RE) liscio e rugoso, mitocondri, granuli di secrezione, microtubuli e microfilamenti.

Cellule beta: rappresentano il 60% del numero totale, sono raggruppate nella parte centrale dell'isola in rapporto con le cellule delta e le alfa. Compaiono durante l'undicesima settimana di gestazione.

Il nucleo della cellula è in posizione centrale o eccentrico, con un citoplasma granulare. La struttura è variabile: talvolta possono essere piene di granuli secretori che contengono insulina e pochi ribosomi, altre volte hanno un ricco sistema endoplasmatico rugoso e pochi granuli.

I granuli, circondati da una membrana, sono polimorfi ed elettrodensi; il glucosio somministrato determina la secrezione di insulina per esocitosi.

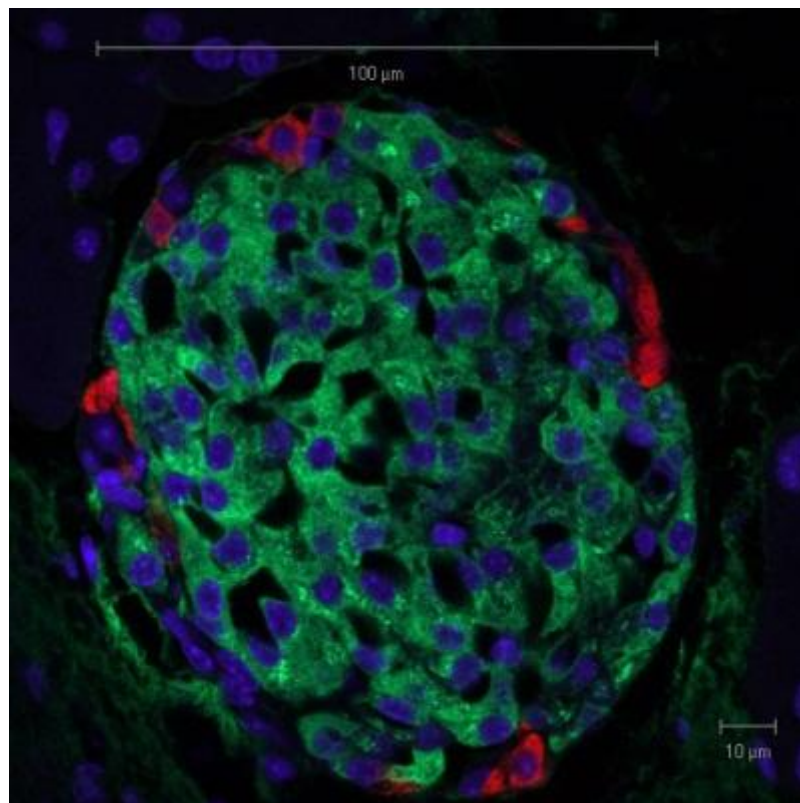


Figura 4: Isola pancreatica di topo vista al microscopio ottico. Le cellule β possono essere riconosciute dalla colorazione verde dell'insulina. Il glucagone è in rosso e i nuclei in blu (Robbins & Cotran, 2016).

Cellule alfa: localizzate in periferia delle isole, costituiscono il 25% del pancreas endocrino. Generalmente più grandi delle cellule beta. Il reticolo endoplasmatico è più accentuato rispetto alle beta e contiene dei granuli all'interno. Sono responsabili della produzione di glucagone.

Cellule delta: irregolari e dendritiche, situate tra le cellule alfa e le beta, contengono grossi granuli con all'interno materiale omogeneo rivestito da una stretta membrana. Hanno dei prolungamenti citoplasmatici lungo i quali è possibile localizzare la somatostatina che producono.

Cellule PP (o F): presenti nel pancreas ventrale alla periferia dell'isola pancreatiche dove prendono il posto della cellula alfa: esiste una relazione inversa e reciproca tra il numero delle alfa e delle PP. Si possono trovare anche nel parenchima esocrino. Producono polipeptide pancreatico.

Cellule ε: producono grelina e insieme alle PP sono importanti per la regolazione dell'appetito.

Cellule G: producono gastrina, aumentando la secrezione acida e peptidica delle ghiandole gastriche agendo su cellule parietali e principali.

Cellule D1: hanno granuli contenenti una sostanza simile al VIP.

Nelle Isole di Langerhans è presente una fitta rete di capillari che si anastomizzano fittamente tra loro, rivestiti da cellule endoteliali che facilitano la diffusione degli ormoni verso il torrente ematico (Autori vari Edi Ermes, 2018; Rasso, 1984).

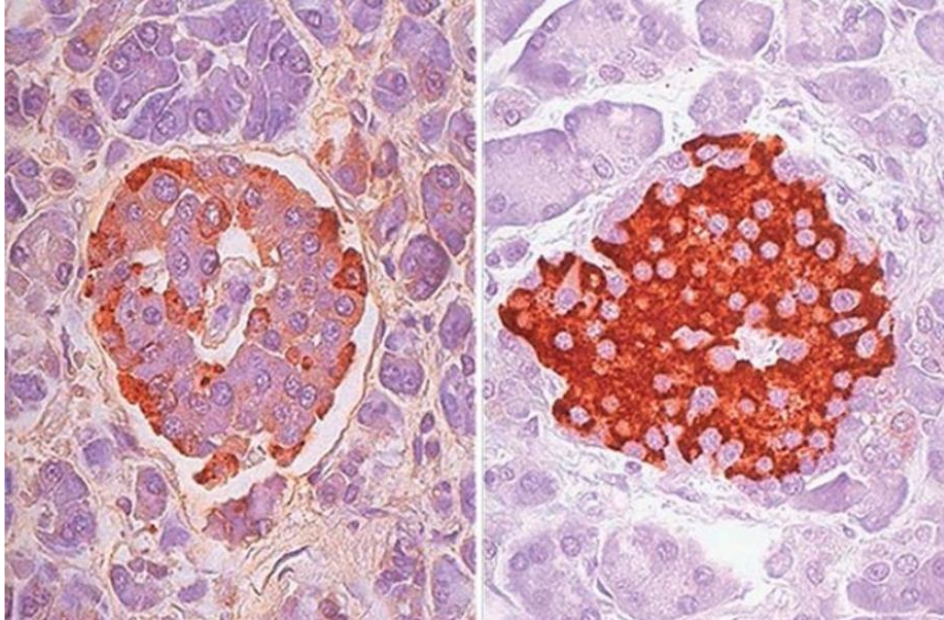


Figura 5: Isole di Langerhans con colorazione immunohistochemica: cellule β a sinistra e cellule α a destra (Robbins & Cotran, 2016).

1.2 INSULINA E GLUCAGONE

1.2.1 INSULINA

L'insulina è un ormone ipoglicemizzante prodotto dal pancreas. Le cellule beta sintetizzano nel RE rugoso una grossa proteina del peso di 11500 Dalton, detta preproinsulina. Questa ha, rispetto alla proinsulina, 20/30 residui amminoacidici aggiuntivi al terminale amminico. Per azione enzimatica darà poi origine alla proinsulina, che verrà trasportata nell'apparato di Golgi e verrà trasformata in insulina.

La struttura primaria dell'insulina è costituita da due catene polipeptidiche legate da due ponti disolfuro (catena A da 21 amminoacidi e catena B da 30 amminoacidi).

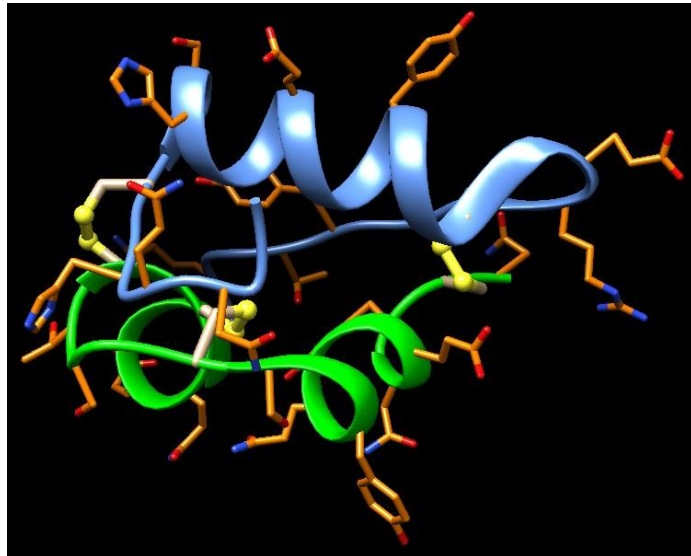


Figura 6: struttura dell'insulina (Baker, 1988).

La sua secrezione avviene tramite la migrazione dei granuli in cui è contenuta verso la membrana cellulare, dove poi si fonderanno e permetteranno quindi la liberazione del contenuto con un processo definito “emiocitosi”.

parasimpatico) incrementa la secrezione dell'insulina. Inoltre, la somministrazione di acetilcolina (mediatore del parasimpatico) è in grado di portare alla produzione dell'ormone.

Nel caso invece del sistema simpatico, i recettori alfa-adrenergici vanno a mediare l'inibizione della secrezione dell'insulina, al contrario dei beta-adrenergici che hanno invece un effetto stimolatorio.

Questi due sistemi sono importanti in quanto non agiscono solo nella fase post-prandiale ma anche durante il digiuno, periodi di stress e in altre condizioni indipendenti dall'ingestione. L'azione di entrambi viene regolata attraverso i nuclei dell'ipotalamo.

La produzione di insulina è inoltre stimolata da numerosi ormoni diversi, tra cui:

- Neurotensina, prodotta da cellule della mucosa gastrointestinale, che stimola la secrezione in condizione di basse concentrazioni di glucosio
- Prostaglandine
- GH, ha un'azione diretta sulle isole pancreatiche, sebbene poi abbia un effetto diabetogeno globale
- Estrogeni
- Progesterone
- ACTH
- Ormoni tiroidei

Ovviamente da ricordare anche l'effetto che ha l'obesità sulla produzione di insulina basale e stimolata.

Come agisce l'insulina?

L'insulina si lega a specifici recettori che le permettono così di agire sulla cellula bersaglio. Questi recettori si trovano nel tessuto adiposo, muscolo, fegato, cervello, globuli rossi, globuli bianchi, pancreas, placenta, piastrine, rene ed in altri tessuti.

Il recettore insulinico è una glicoproteina costituita da quattro subunità connesse tra loro da ponti di-sulfidrilici.

Il comportamento dei recettori di membrana non sembrerebbe essere omogeneo, e questo è dovuto all'esistenza di due classi: una a bassa affinità ed una ad alta affinità.

Inoltre il loro numero dipende dalla concentrazione plasmatica di insulina, infatti il suo incremento comporta una riduzione del numero di recettori (down regulation).

Un altro fenomeno è la “cooperatività negativa”, ovvero la progressiva saturazione dei recettori con l'insulina va ad abbassare progressivamente l'affinità degli altri recettori liberi vicini.

Effetti dell'insulina

L'insulina ha un effetto anabolico ed anticatabolico, con tre tessuti target principali:

- Fegato

Effetto anabolico:

l'epatocita internalizza glucosio senza aiuto di insulina. Presenta un trasportatore GLUT2 che garantisce ingresso o uscita di glucosio a seconda degli ormoni presenti. Viene stimolata la via della glicolisi grazie alla presenza del glucosio: esso viene fosforilato e va ad attivare la glicogeno sintetasi (che unisce i vari monomeri di glucosio per formare glicogeno, immagazzinato all'interno dell'epatocita).

Effetto anticatabolico: si stimola la glicogeno sintetasi e viene inibita la glicogeno fosforilasi. Viene promossa la sintesi di trigliceridi e colesterolo, perché quando l'epatocita comincia ad essere saturo di glicogeno, lo zucchero viene direzionato nella produzione di grassi. Allo stesso modo si inibiscono sia la chetogenesi sia la gluconeogenesi.

- Tessuto adiposo

Il glucosio in eccesso porta alla sintesi di trigliceridi. Quest'ultimi e il colesterolo sono impaccati nelle lipoproteine (LDL). Le VLDL, arrivano a livello del tessuto adiposo ed hanno sulla superficie un'apolipoproteina C2: l'insulina attiva una lipoproteina lipasi che, grazie all'interazione con

APOC2, cattura i trigliceridi per depositarli all'interno del tessuto adiposo. A livello del tessuto adiposo l'insulina promuove l'immissione sulla membrana della cellula adiposa dell'uniporto per glucosio GLUT4 (trasportatore insulino-dipendente). Attraverso il GLUT4 la cellula internalizza il glicerolo e forma così i trigliceridi all'interno del tessuto adiposo.

- *Muscolo striato*

GLUT4 cattura glucosio nel sangue solo se è presente insulina. Il glucosio che entra viene fosforilato, diventa substrato di una glicogeno sintetasi e viene immagazzinato nel muscolo sotto forma di glicogeno. Questo glicogeno rimarrà di proprietà del muscolo, cioè non potrà più essere prelevato. Inoltre, l'insulina promuove l'uptake di glucosio e di aminoacidi come leucina e valina. Il muscolo striato, tramite una lipoproteina lipasi può incamerare anche grassi, nel caso ce ne fosse bisogno (Autori vari Edi Ermes, 2018; Rassa, 1984).

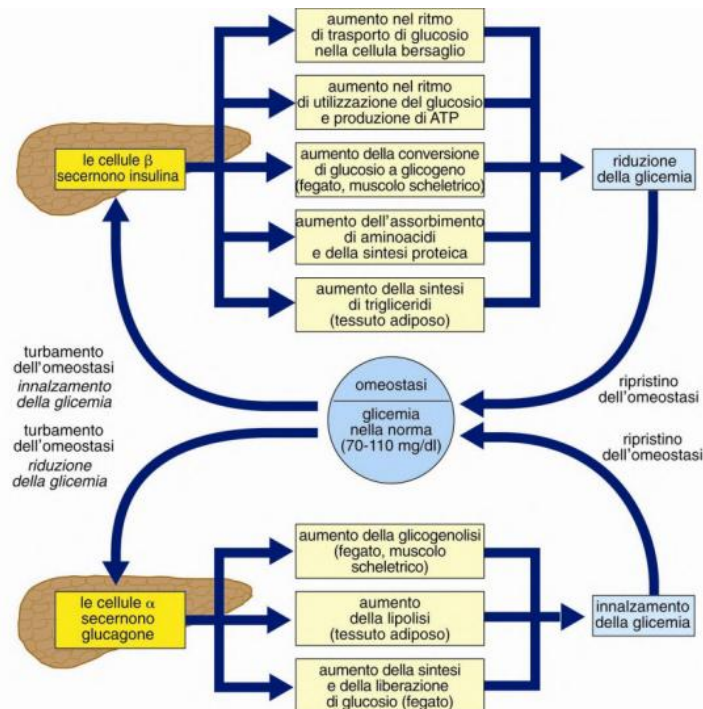


Figura 8: mantenimento dell'omeostasi della glicemia (Widmaier, 2018).

1.2.2 GLUCAGONE

Il glucagone è un ormone iperglicemizzante secreto dalle cellule alfa del pancreas. È un polipeptide costituito da 29 amminoacidi con un peso molecolare di 3485 Daltons.

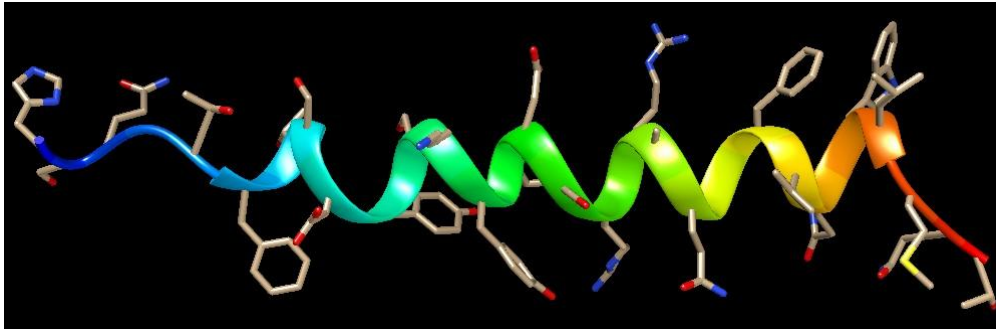


Figura 9: struttura molecolare del glucagone (Sasaki, 1975).

La struttura di questo ormone è costituita da una singola catena amminoacidica che deriva da un precursore, il proglucagone. Oltre ad essere presente nelle isole pancreatiche, si può trovare anche in alcune cellule dello stomaco simili alle cellule alfa del pancreas.

Dopo essere stato sintetizzato nel RE, l'ormone viene trasportato nell'apparato di Golgi, accumulato sotto forma di granuli che poi vengono trasportati verso la membrana cellulare, così da essere secreti con un processo di emiocitosi, simile a quello dell'insulina.

È secreto in risposta a ipoglicemia e stimolazione simpatica; iperglicemia e stimolazione vagale, invece, ne inibiscono la secrezione.

Il glucagone si lega ad un recettore di membrana specifico sulla cellula bersaglio, attraverso i primi sei amminoacidi della parte N-terminale dell'ormone.

Ha un importantissimo ruolo nell'indurre una costante disponibilità di glucosio per l'organismo, stimolando la produzione di glucosio epatico ad una velocità che impedisce una situazione di ipoglicemia.

È in grado di:

- Stimolare la lipolisi
- Inibire la secrezione di lipoproteine e la sintesi di DNA
- Stimolare la glicogenolisi
- Stimolare la gluconeogenesi

Nel momento in cui il glucagone si lega ai recettori epatici, induce una cascata che fa capo all'adenilato ciclasi e all'AMP ciclico e determina un doppio effetto:

- l'attivazione della glicogeno fosforilasi, la quale, una volta attivata, degrada il glicogeno e ne estrae glucosio-1-fosfato il quale viene defosforilato e attraverso GLUT2 viene immesso in circolo
- l'inibizione della glicogeno sintetasi

Si distribuisce in tutti i tessuti ma con differenti concentrazioni e viene metabolizzato rapidamente (emivita intorno ai 3-6 minuti). L'inattivazione consiste in una proteolisi enzimatica della molecola nel citosol della cellula e fa seguito all'internalizzazione dell'ormone stesso (Rassu, 1984).

1.3 TIPOLOGIE DI DIABETE E DEFINIZIONE DI PREDIABETE

Il diabete mellito viene definito come una malattia metabolica caratterizzata da iperglicemia. È uno stato cronico di malattia derivante dall'alterato metabolismo del glucosio, a causa di carente produzione di insulina, resistenza cellulare alla sua azione o per entrambi i fattori. Il termine “diabete” indica la perdita d'acqua con le urine, sintomo più evidente della malattia. Invece l'aggettivo “mellito” si riferisce al fatto che il sangue dei pazienti diabetici abbia un sapore dolce.

Esistono diverse forme di diabete, ma quelle più importanti sono:

Il *diabete mellito di tipo 1*: è una patologia cronica, autoimmune, che dipende da un'alterazione del sistema immunitario che porta alla distruzione di cellule dell'organismo che vengono considerate estranee. In questo caso sono le cellule beta del pancreas a venir prese di mira dagli autoanticorpi. Rappresenta il 10% delle forme di diabete, definito anche “diabete giovanile” in quanto solitamente insorge in giovane età. L'unico trattamento disponibile è quello con l'insulina (Ministero della Salute, 2023).

Il *diabete mellito di tipo 2*: è la forma più diffusa (90% dei casi). Solitamente insorge in età più avanzata, con un'eziologia multifattoriale, legata a fattori di tipo genetico e/o ambientale. L'alterato controllo glicemico è dovuto ad una ridotta sensibilità (insulino-resistenza) dei tessuti bersaglio (muscolo, fegato e tessuto adiposo) all'azione dell'ormone o ad una insufficiente produzione di insulina da parte del pancreas (deficit parziale di insulina).

Un fattore di rischio è l'obesità viscerale: alcune sostanze prodotte dal tessuto adiposo possono contribuire allo sviluppo della resistenza. È infatti collegato a scorretta alimentazione, sedentarietà, condizioni socio-economiche svantaggiate (Junqueira et al., 2017; Autori vari Edi Ermes, 2018).

I 2/3 dei casi interessano persone di oltre 60 anni, ma negli ultimi anni è stato registrato un aumento anche in soggetti adolescenti e giovani adulti (Ministero della Salute, 2023).

Il *prediabete* è una condizione clinica caratterizzata da livelli di glucosio plasmatico superiori a quelli considerati normali, ma non così elevati da permettere la diagnosi del DMT2. Vengono definiti “prediabetici” i soggetti che rispondono ai seguenti criteri diagnostici: alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG), alterata glicemia dopo carico orale di glucosio (*impaired glucose tolerance*, IGT), emoglobina glicata (HbA1c) compresa tra 5,7 e 6,4% (39-46 mmol/mol).

IFG e IGT non devono essere ritenute entità cliniche in quanto tali ma piuttosto fattori di rischio per la successiva comparsa di diabete e di malattie cardiovascolari. Vengono associate ad obesità, specialmente addominale o viscerale, a dislipidemia con aumento dei trigliceridi e/o riduzione del colesterolo HDL ed a ipertensione (Di Pino et al., 2016; SISMED, 2021; Brunetti, 2013).

Uno studio (Wagner et al., 2021) eseguito da ricercatori tedeschi su 900 persone per oltre 25 anni, ha mostrato che ci sono sei sottotipi di prediabete distinguibili fra loro, che differiscono nello sviluppo della malattia, nel rischio di prediabete e nello svilupparsi di malattie secondarie.

Tramite tecniche statistiche i ricercatori sono riusciti ad individuare sei differenti sottogruppi, ciascuno dei quali si distingue per specifici parametri metabolici, dando differenti risultati a lungo termine.

I cluster possono essere così suddivisi:

- *Cluster 1, 2 e 4*: comprendono i tipi più “sani” di prediabete, con un rischio più basso. Generalmente al *cluster 2* appartengono le persone più magre, mentre al *cluster 4* quelle in sovrappeso ma comunque con un metabolismo ancora funzionale (grasso distribuito nel tessuto sottocutaneo e senza deterioramento importante della glicemia).
- *Cluster 3, 5, 6*: rischio maggiore di sviluppare la patologia ed anche malattie secondarie cardiovascolari e renali. Il *cluster 5* è rappresentato da persone con fegato grasso, il *cluster 3* invece da coloro con una forte predisposizione genetica e scarsa secrezione insulinica. Nel *cluster 6* i soggetti presentano un marcato accumulo di grasso a livello viscerale, con un rischio relativamente

basso di sviluppare prediabete ma con un più alto rischio di malattie renali e morte.

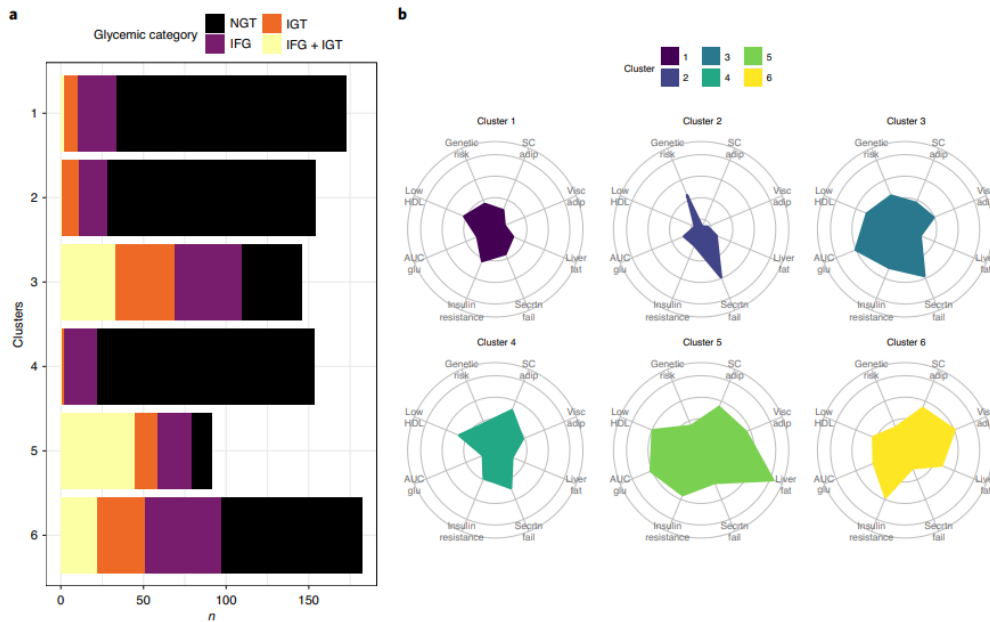


Figura 10: distribuzione delle variabili caratteristiche del cluster (Wagner et al., 2021).

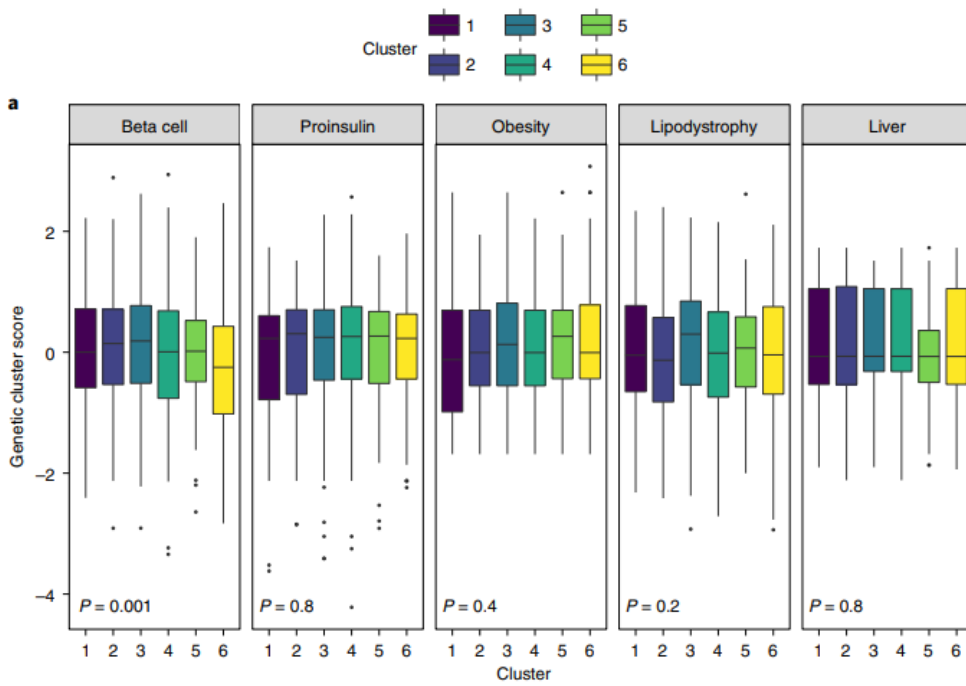


Figura 11: caratteristiche che potenzialmente contribuiscono al patomeccanismo del cluster (Wagner et al., 2021).

Per convalidare ulteriormente i risultati dello studio, i ricercatori hanno esaminato i dati di un altro lavoro, il Whitehall II (Marmot et al., 2005), condotto nel Regno Unito (10000 soggetti per oltre 20 anni): i sei sottotipi di prediabete individuati dai ricercatori tedeschi si adattano ai risultati inglesi.

Questa classificazione permette di attuare delle misure precise di prevenzione e terapia, che possono essere così molto più mirate (Briatore, 2021; Cavaleri et al., 2021).

1.4 CRITERI DIAGNOSTICI

Solitamente è abbastanza complicato diagnosticare il prediabete senza gli specifici esami in quanto spesso non ci sono sintomi particolari o comunque evidenti, ma sono più gradualmente e lievi, tanto da rimanere inosservati magari per anni.

Possono però esserci diversi segnali di allarme a cui prestare attenzione:

- Aumento della sete
- Aumento della fame
- Perdita di peso inspiegabile
- Minzione frequente (lo zucchero in eccesso nel flusso sanguigno induce il corpo a produrre più urina per eliminare il glucosio)
- Pelle scurita su collo, ascelle, gomiti, ginocchia e nocche
- Fatica
- Sudorazione
- Lenta guarigione delle ferite
- Vista sfocata (SISMED, 2021)

Gli *Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito* introducono il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA1c) in alternativa alla glicemia.

Ci sono esami che vengono considerati non necessari per formulare la diagnosi di diabete, in particolare:

- Glicemia post-prandiale o profilo glicemico;
- Insulinemia basale o durante OGTT (Oral Glucose Tolerance Test);
- C-peptide;
- Autoanticorpi;

Attraverso esami del sangue si andranno a controllare i seguenti valori, utili per la diagnosi del prediabete:

- Glicemia a digiuno: valori prediabetici compresi tra 100-125 mg/dl (nota come ridotta alterata glicemia a digiuno, impaired fasting glucose IFG o Fasting Plasma Glucose FPG).
- Test di tolleranza al glucosio orale OGGT: glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio (50-75gr). Valori prediabetici compresi tra 140-199 mg/dl (condizione nota come ridotta tolleranza ai carboidrati o impaired glucose tolerance o IGT).
- HbA1C: riflette la media dei livelli di glucosio nel sangue negli ultimi 2-3 mesi. Valori prediabetici compresi tra 5,7-6,49% (solo con dosaggio allineato con il metodo DCCT/UKPDS (Diabetes Control and Complications Trial/ UK Prospective Diabetes Study)) (Passamonti et al., 2011).

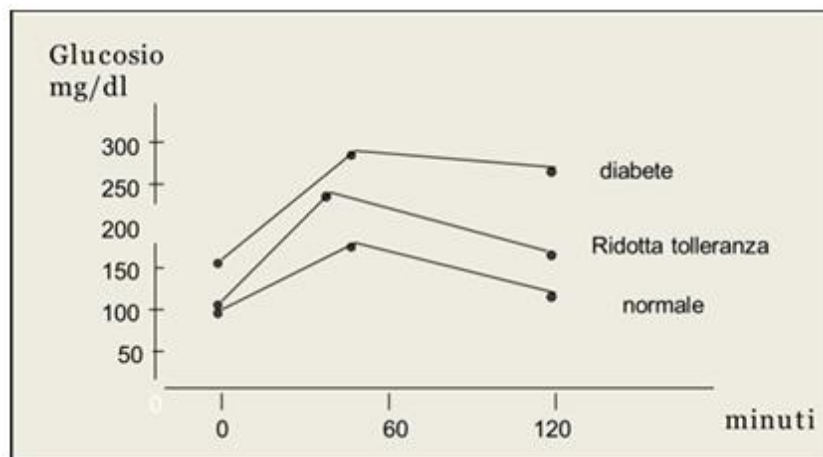


Figura 12: curva da carico di glucosio, in casi normali si ha un picco a 60 minuti e poi una discesa abbastanza rapida; con la ridotta tolleranza si sale più velocemente e si scende più lentamente; in caso di diabete già in partenza la glicemia è più alta, s'innalza ancora e poi non cala molto (Larson, 2016).

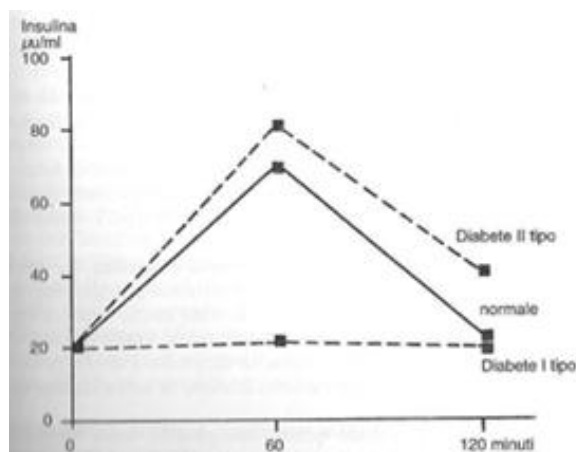


Figura 13: curve insulinemiche, si accompagnano al test della tolleranza al glucosio. Nella normalità, in condizioni basali, l'insulina è di circa 20 unità per ml, ci sarà il picco dopo 60 minuti e una decrescita fino a tornare alla normalità dopo 120 minuti; nel diabete di tipo 2 l'insulina aumenta più del normale e dopo 2 ore non si abbassa come il livello iniziale; nel diabete di tipo 1 si ha praticamente una retta, l'insulina rimane sempre bassa (Larson, 2016).

Se questi saranno ancora maggiori del range riportato sopra, allora si parlerà di diabete di tipo 2. I criteri diagnostici sono stati stabiliti nel 1997 e nel 2003 da un "Comitato di Esperti sulla diagnosi e classificazione del diabete mellito" (vedi figura 14).

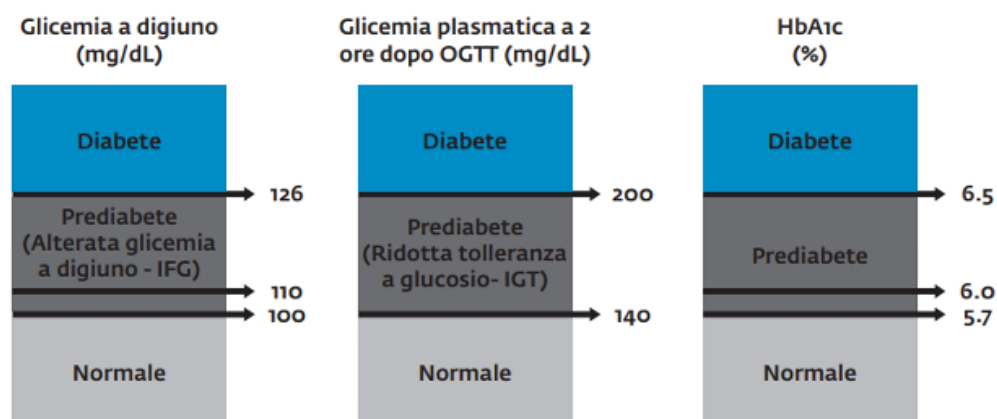


Figura 14: criteri diagnostici (Cocozza, 2016).

Sia la IFG sia la IGT sono categorie arbitrarie che si collocano lungo il continuum che dalla normalità conduce al diabete. Pur derivando entrambe da una combinazione di resistenza insulinica epatica e muscolare e di deficit di secrezione insulinica, riconoscono basi fisiopatologiche diverse. A riprova di ciò, nella maggior parte dei casi IFG e IGT si presentano in forma isolata e non

coincidono negli stessi soggetti. Solo il 30–45% dei soggetti con IFG ha anche IGT e solo il 20–30% dei soggetti con IGT ha anche IFG. D’altro canto, il 5–20% dei soggetti con IFG è diabetico. La IFG è più comune fra gli uomini e la IGT fra le donne. Il rischio di sviluppare diabete non è significativamente differente per IFG e IGT singolarmente considerate, ma quasi si raddoppia laddove vi sia la combinazione dei due difetti che denota, come è facile intuire, una maggiore gravità del disordine metabolico. In entrambe le condizioni è dimostrabile l’esistenza di un deficit di secrezione di insulina e di una riduzione della sensibilità all’insulina, come è tipico del DMT2 (Brunetti, 2013; Coccozza et al., 2016).

Un comitato internazionale di Esperti nel 2009 ha raccomandato l’uso del test dell’HbA1c per la diagnosi di diabete, suggerendo un valore soglia di 6,5%, purché sia standardizzato al test di riferimento del *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* o del *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)* (DCCT, 1987; Little, 2003).

L’emoglobina glicata può rappresentare una media integrata di tutti i valori di glicemia sia pre- sia post- prandiali. Inoltre, ha il vantaggio di non richiedere il digiuno, di evitare l’impiego di tempo di cui ha bisogno l’OGTT e di non essere influenzato da cambiamenti giornalieri della glicemia legate a condizioni di stress o malattia. Non devono sussistere condizioni che rendano problematica l’interpretazione del valore di HbA1c misurato. Tali condizioni includono il diabete tipo 1 in rapida evoluzione, la gravidanza, emoglobinopatie, malaria, anemia cronica, anemia emolitica, recente emorragia, recente trasfusione, splenectomia, uremia, marcata iperbilirubinemia, marcata ipertrigliceridemia, marcata leucocitosi, alcolismo. Ha però un costo più elevato e difficoltà nell’adeguare il test alle norme di esecuzione richieste e non tiene conto delle differenti capacità di glicazione dei diversi individui o gruppi etnici.

Negli stessi soggetti spesso i tre parametri non sono coincidenti, in quanto esprimono condizioni fisiopatologiche di base in parte divergenti.

Condizioni di prediabete possono precedere il diabete anche di molti anni, inoltre si pensa che almeno un terzo dei casi di diabete non sia diagnosticato e che molto frequentemente si giunga alla diagnosi di diabete solo dopo l'insorgenza delle complicanze (per esempio quelle cardiovascolari o microangiopatiche) (Brunetti, 2013; Di Pino et al., 2016).

Le associazioni mediche come *l'American Diabetes Association (ADA)* e *l'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS)* forniscono inoltre delle linee guida simili tra loro, ma con variazioni dei limiti.

	<i>Normale</i>	<i>Pre-diabete</i>	<i>Diabete</i>
Glicemia a digiuno	< 99 mg/dl	100-125 mg/dl	≥ 126 mg/dl
HbA1c (emoglobina glicata)	< 5,6%	5,7-6,4%	> 6,5%*
OGTT (seconda ora)	< 139 mg/dl	140-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl
*(o < 7% secondo altre linee guida)			

Figura 15: criteri diagnostici del prediabete e diabete (Redazione Diabete, 2024).

Recentemente, *l'International Diabetes Federation (IDF)* ha proposto di introdurre dei nuovi criteri per la diagnosi di diabete e prediabete: questi si basano sulla glicemia della prima ora della curva da carico di glucosio (ovvero la “mini curva”) che permette di valutare la capacità dell’organismo di metabolizzare il glucosio. Valori compresi tra 155 mg/dL e 209 mg/dL diagnosticano il prediabete, sopra i 209 mg/dL invece si parla di diabete.

È stato svolto uno studio (Redazione Diabete, 2019) con 21641 partecipanti che ha dimostrato che è possibile utilizzare questo test per identificare i soggetti diabetici di tipo 2 con grande accuratezza, infatti ha ottenuto un valore di sensibilità del 91% (percentuale di veri positivi) e un valore di specificità del 92% (percentuale di veri negativi).

Questa “mini curva” da carico glicemico ci permette di effettuare una diagnosi precoce di prediabete e diabete, addirittura 2 anni prima dei test attualmente in uso; i pazienti potranno così ottenere una diagnosi più tempestiva di queste patologie, permettendo di mettere in atto delle misure preventive (Bergman et al., 2024; Redazione diabete, 2024).

	<i>Normale</i>	<i>Pre-diabete</i>	<i>Diabete</i>
OGTT (prima ora)	< 154 mg/dl	155-208 mg/dl	≥ 209 mg/dl

Figura 16: nuovi parametri IDF (Redazione diabete, 2024).

1.5 FATTORI DI RISCHIO

Prediabete e diabete riconoscono come elementi causali, insieme a fattori genetici, un difetto di attività fisica e un eccesso di introduzione calorica.

- Diete non sane caratterizzate da un'alta introduzione di cibi ricchi di zucchero e lavorati, portano all'aumento del livello di lipoproteine a bassa densità (LDL, *low density lipoprotein*, il cosiddetto “colesterolo cattivo”), della pressione sanguigna e della glicemia.

Come, ad esempio, il consumo frequente di quantità eccessive di cereali raffinati, bevande zuccherate, carni rosse e lavorate. Invece cibi come verdura, frutta, legumi, noci, ecc. (ricchi di flavonoidi), hanno effetto opposto.

Gli acidi grassi non esterificati (NEFA's) sono considerati dei marcatori dell'alterazione di processi metabolici e possono essere associati ad un elevato rischio di sviluppare il diabete. Anche gli acidi grassi trans sono coinvolti nello sviluppo di questa malattia, alterando l'insulinemia postprandiale. Al contrario, il consumo di acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi sembra essere protettivo.

Una dieta sbagliata ovviamente può portare a condizioni di sovrappeso e obesità, ed in particolare l'accumulo di grasso a livello viscerale può avere un ruolo nella resistenza all'insulina. È meglio avere un BMI inferiore a 25 kg/m².

- Eccessiva sedentarietà e fumo contribuiscono all'insorgenza della patologia. Infatti, poco o nullo esercizio fisico incrementano l'insulino-resistenza e l'aumento di peso; la nicotina invece riduce la sensibilità delle cellule all'insulina e le altre sostanze chimiche presenti nelle sigarette causano infiammazione e rendono più difficile per le cellule l'assorbimento dell'insulina.
- L'ereditarietà svolge un ruolo chiave, viene sicuramente condizionato anche da un background genetico. Sono stati individuati oltre 80 loci genici di suscettibilità per il diabete tipo 2, in base ai quali è anche possibile generare

dei punteggi o degli algoritmi per la stratificazione del rischio di diabete ad essi associato.

- L'etnia: Nativi Americani, Indiani Asiatici, Afro-americani ed Ispanici hanno un rischio elevato di sviluppare la malattia.
- Precedenti di diabete gestazionale.
- Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS): condizione caratterizzata da eccesso di androgeni, cisti ovariche, irregolarità mestruali.
- Colesterolo "buono" HDL inferiore a 40 mg/dL (uomini) e 50 mg/dL (donne) o trigliceridi maggiori di 250 mg/dL.
- Età avanzata: con l'avanzare dell'età il rischio di prediabete aumenta, soprattutto dopo i 45 anni. Infatti con l'invecchiamento, la funzione delle cellule beta e la sensibilità all'insulina può ridursi.
- Sindrome metabolica: caratterizzata da ipertensione, bassi livelli di HDL, elevate concentrazioni di trigliceridi, obesità addominale ecc, responsabili dell'aumento dell'insulino-resistenza.
- Disturbi del sonno: mancanza di sonno, oppure sonno irregolare possono influenzare in modo negativo il corretto metabolismo del glucosio ed aumentare la resistenza all'insulina.
- Stress cronico: lo stress cronico può portare al rilascio prolungato di ormoni come il cortisolo, responsabile dell'aumento della glicemia.
- Eccessivo consumo di alcool: l'alcool interferisce con la funzione epatica ed il metabolismo del glucosio, portando ad un aumento dell'insulino resistenza (SISMED, 2021; Brunetti, 2013; Coccozza et al., 2016).

I fattori di rischio possono essere suddivisi in modificabili (come attività fisica, dieta, fumo, alcool) e non modificabili (come genetica, etnia, età).

Inoltre, sono stati fatti studi (Sania et al., 2020) che ricercano la differenza di genere nei fattori di rischio associati al prediabete: obesità addominale, dislipidemia, fumo e consumo di alcool sembrano essere fattori di rischio

specifici per gli uomini; invece ipertensione e dieta di scarsa qualità comportano un rischio alto nelle donne.

1.6 PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Il soggetto non rischia solo di sviluppare il diabete mellito, ma può anche essere interessato da eventi cardio-cerebrovascolari maggiori.

L'atto preventivo deve ovviamente essere controllato e supportato dal medico di medicina generale (MMG), che cercherà di incentivare una perdita di peso ed un aumento dell'esercizio fisico.

Il *Consensus Statement dell'American College of Endocrinology* e dell'*American Association of Clinical Endocrinologists 5* suggerisce, con forza, di utilizzare, nel soggetto con prediabete, gli stessi cut-off usati per il diabete mellito tipo 2, per i parametri della pressione arteriosa e controllo della dislipidemia (Garber et al., 2020).

I dati della letteratura mostrano come il corretto stile di vita sia la scelta migliore per il trattamento, così da migliorare la glicemia e ridurre i fattori di rischio cardiovascolari. Anche se questo approccio spesso non è seguito da successi particolari e che si mantengano nel tempo, in quanto le modificazioni alimentari sono un risultato molto difficile da raggiungere (Fatati, 2017).

“Il corretto stile di vita è l'approccio fondamentale capace di prevenire o ritardare la progressione dello stato di prediabete in diabete”, questa affermazione è stata validata nello studio *“Diabetes Prevention Program (DPP) 19”* dove la terapia “stile di vita” è risultata, in modo statisticamente significativo, più efficace rispetto al placebo e alla metformina (antidiabetico orale per il trattamento del diabete mellito di tipo 2) per ridurre l'incidenza del viraggio a diabete mellito tipo 2 dei soggetti con prediabete.

Si raccomanda un programma di attività fisica, regolare, moderata-intensa di 30/60' al giorno, per 5 giorni alla settimana; bisogna associare anche una dieta con restrizione calorica, un aumento delle fibre e limitazioni dei carboidrati. Ridurre i periodi prolungati di inattività, come stare seduti per molte ore,

intervallando con brevi momenti di attività. Inoltre, nei soggetti con ipertensione si suggerisce di ridurre l'assunzione di sodio e alcool (DPP, 2002).

Non sempre questi metodi possono bastare, e nei casi di soggetti con disglucemia a rischio molto elevato di sviluppare DMT2, viene preso in considerazione il trattamento farmacologico di metformina con integrazione di vitamina B12, in quanto il farmaco potrebbe portare a deficit di quest'ultima (Fatati, 2017).

È molto importante mantenere monitorati i livelli di glucosio nel sangue, sottoporsi a screening regolari (almeno una volta all'anno) per valutare la progressione della condizione e identificare eventuali complicanze.

Hanno un ruolo fondamentale anche l'educazione e il supporto psicologico: programmi educativi possono aiutare a comprendere meglio la condizione ed a capire come trattarla; il supporto psicologico può essere fondamentale per trattare lo stress e le difficoltà, aiutando a superare mentalmente i "blocchi" che possono esserci e portando alla ricerca del cambiamento.

1.6.1 TERAPIA FARMACOLOGICA

Tramite prove, sono emerse delle evidenze che mostrano come la metformina e l'acarbiosio siano in grado di ridurre la progressione del prediabete a diabete; questi sono meno efficaci del classico trattamento con miglioramento dello stile di vita, ma il loro punto forte è il fatto che sono farmaci con un noto profilo di sicurezza, maneggevoli e di quotidiano uso da parte del MMG.

Importanti anche tiazolidinedioni o glitazoni, anche se sono ancora necessari degli studi per confermare la loro sicurezza in un uso protratto. Però sono utili nell'utilizzo nei soggetti con prediabete ad elevato rischio.

I dati dello studio ACT_NOW (*Actos Now for Prevention of Diabetes*), in anteprima presentati al Congresso (602 soggetti con IGT, glicemia basale > 95 mg/dl e un altro fattore di rischio presente), rilevano una riduzione dello sviluppo del diabete (1,5 vs. 6,8%) e un raddoppio della conversione alla normoglicemia, nei soggetti con prediabete in trattamento con pioglitazone rispetto al gruppo trattato con placebo (Brunetti, 2013).

- Metformina: farmaco appartenente alla famiglia delle biguanidi. Il suo meccanismo di azione si basa sull'attivazione della AMPK che porta alla riduzione della glicemia, diminuendo la gluconeogenesi, aumentando la glicolisi e riducendo l'assorbimento intestinale. Ha dimostrato di ridurre il rischio di progressione al DMT2 di circa il 30% rispetto al placebo. Utile nei pazienti con un BMI alto, nelle donne con diabete gestazionale o nei giovani.



Figura 17: variazione media del peso durante la fase randomizzata del Diabetes Prevention Program. Placebo e metformina sono stati somministrati in combinazione ai consigli sullo stile di vita (DPP, 2002).

- Inibitori del SGLT2 (cotrasportatore sodio glucosio 2) o glifozine: sono farmaci che riducono il riassorbimento di glucosio da parte dei reni, aumentandone l'escrezione nelle urine. Hanno un effetto ipoglicemizzante, in quanto riducendo il riassorbimento di glucosio, vanno ad abbassare la glicemia senza l'intervento dell'insulina. Includono tre molecole: dapagliflozin, canagliflozin e empagliflozin. Hanno un ruolo importante sulla cosiddetta "memoria metabolica" ("Legacy effect"), ovvero l'associazione tra l'inadeguato compenso della glicemia successiva alla diagnosi di DMT2 e il futuro rischio di complicanze diabetiche (Ceriello et al., 2023).
- Agonisti del recettore GLP-1: sono responsabili dell'aumento della secrezione di insulina, riducono l'appetito contribuendo alla perdita di peso.
- Inibitori dell'alfa-glucosidasi: come ad esempio l'acarbosio, agiscono ritardando la digestione e anche l'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale, riducendo il picco glicemico post prandiale.

- Tiazolidinedioni (glitazoni): come il pioglitazone, migliorano la sensibilità all'insulina andando ad agire sui recettori PPAR- γ presenti nei tessuti muscolari, adiposi ed epatici.

Per le caratteristiche proprie del prediabete la terapia farmacologica potrebbe dover essere assunta per tutta la vita e l'utilizzo protratto di questi farmaci potrebbe avere controindicazioni:

- Pioglitazone: aumento del peso, edema, maggior rischio di fratture ossee e possibilità di scompenso cardiaco;
- Inibitori dell'alfa-glucosidasi (acarbosio): gonfiore intestinale, diarrea e flatulenza;
- Metformina: effetti collaterali gastro-intestinali come diarrea, nausea e crampi. Si può anche manifestare l'acidosi lattica, ovvero un accumulo di acido lattico nel sangue.
- Inibitori del SGLT2: possono aumentare il rischio di infezioni urinarie e genitali e, a causa della diuresi indotta dal farmaco, si può arrivare ad uno stato di ipotensione.
- Agonisti del recettore GLP-1: nausea, vomito e diarrea possono essere abbastanza frequenti; effetto più raro ma grave è la pancreatite (Granata et al., 2021).

Per questo motivo si cercano modelli di approccio più naturali che possano essere un'alternativa, come ad esempio nutraceutici.

I farmaci potrebbero quindi dare un valido supporto a una strategia di prevenzione, ma hanno effetti collaterali e costi, a volte, rilevanti.

In un prossimo futuro è probabile che ci siano raccomandazioni sempre più convincenti riguardante l'uso precoce di farmaci nei soggetti prediabetici (Fatati, 2017; SID, n.d).

1.7 CORRELAZIONE CON COLESTEROLO TOT, LDL E TRIGLICERIDI

Il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i trigliceridi sono tutti indicatori importanti per determinare la salute metabolica di un paziente, specialmente in relazione al prediabete.

L'interconnessione tra questi valori ed il prediabete si può riscontrare in:

- *insulino-resistenza*: è infatti una caratteristica comune a prediabete e dislipidemia (alterazione della quantità di lipidi nel sangue). L'aumento della resistenza all'insulina può portare ad un accumulo di trigliceridi nel fegato e nel sangue; favorisce anche la produzione di LDL più piccole e dense, che sono più propense a infiltrarsi nelle pareti arteriose e formare placche.

- *infiammazione*: il prediabete viene associato ad uno stato infiammatorio di basso grado che però può contribuire a dislipidemia; possono avvenire alterazioni del metabolismo lipidico ed aumentare i livelli di LDL e trigliceridi (che sono associati ad un aumento delle citochine infiammatorie).

- *disfunzione endoteliale*: un aumento dello stress ossidativo potrebbe essere il collegamento tra la moderata iperglicemia osservata nei pazienti prediabetici e le alterazioni patologiche della funzione endoteliale, che a lungo termine potrebbero favorire l'aterogenesi e causare lo sviluppo della patologia cardiovascolare. LDL e trigliceridi contribuiscono alla disfunzione endoteliale (Maschirow et al., 2015; ESC & EASD, 2013).

1.7.1 COLESTEROLO TOTALE

Il colesterolo è un costituente molto importante per le membrane cellulari, formato da una molecola anfipatica la cui parte idrofoba si addensa verso il core della membrana andandone ad aumentare la rigidità. È essenziale perché in base alla temperatura regola la fluidità della membrana, agendo appunto come un "tampone di fluidità" quando ci sono aumenti o diminuzioni della temperatura.

Il colesterolo è anche il precursore degli ormoni della corticale del surrene (corticosteroidi), in più è fondamentale per la sintesi della Vitamina D e per la produzione degli acidi biliari.

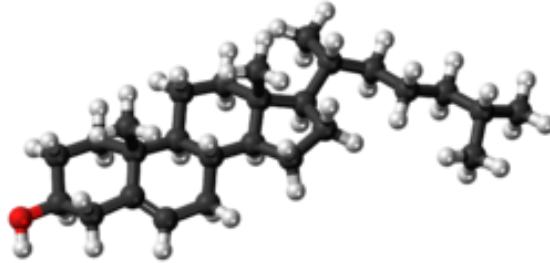


Figura 18: struttura molecolare del colesterolo (Jynto, 2015).

La colesterolemia, ovvero la misura dei livelli di colesterolo nel sangue, è uno degli esami maggiormente richiesti, in quanto importante per poter valutare le condizioni del sistema circolatorio.

Esso rappresenta la quantità di colesterolo presente nelle varie lipoproteine, delle particelle complesse ad alto peso molecolare, con un nucleo lipidico formato da trigliceridi ed esteri del colesterolo. Queste sono: LDL (Low Density Lipoproteins), HDL (High Density Lipoproteins), VLDL (Very Low Density Lipoproteins), chilomicroni (con una densità molto bassa) e IDL (densità intermedia).



Figura 19: struttura di una lipoproteina (Gagliano, 2016).

Il suo trasporto avviene principalmente grazie alle lipoproteine HDL e LDL:

- HDL (definito colesterolo “buono”): lo raccolgono dai tessuti periferici e lo portano al fegato, dove verrà eliminato oppure riutilizzato (“trasporto inverso del colesterolo”).

- LDL (definito colesterolo “cattivo”): lo portano dal fegato ai tessuti periferici.

Il range di valori ottimali è compreso tra 130 e 200 mg/dl, un risultato superiore porterà ad una condizione di ipercolesterolemia che potrà avere effetti gravi sulla salute dei pazienti. Può infatti portare all’aterosclerosi, una malattia a base infiammatoria dovuta all’accumulo di lipidi nella tonaca intima: i lipidi accumulati vengono ossidati e richiamano macrofagi, con anche una deposizione di ECM (matrice extracellulare). Avviene così la formazione di placche (ateromi, placche aterosclerotiche, placche ateromatose) che ostacolano il normale flusso sanguigno, aumentando il rischio di trombi, *angina pectoris*, infarto al miocardio, ictus o *claudicatio intermittens*.

Ci sono diversi fattori che contribuiscono all’ipercolesterolemia, come: dieta, sovrappeso, obesità, scarso esercizio fisico, diabete, fumo, età, predisposizione genetica ecc.

È possibile attuare un trattamento o comunque prevenirla attraverso delle accortezze come: una sana alimentazione povera di grassi saturi, la limitazione di alcool e fumo, il controllo del peso corporeo e l’attività fisica. In casi più gravi si può anche intervenire attraverso l’utilizzo di farmaci (ISS, 2019).

1.7.2 COLESTEROLO LDL

Le lipoproteine più ricche di colesterolo sono le LDL, costituite appunto da colesterolo sotto forma di esteri e da una apoproteina, l'ApoB100, ligando dei recettori LDL. Come già visto, il colesterolo LDL viene anche definito come “colesterolo cattivo”: esso trasporta il colesterolo dal fegato alle cellule dei tessuti periferici del corpo ed il motivo per cui viene considerato così è perché eccessive concentrazioni possono predisporre l'aterosclerosi. Le LDL, se presenti in condizioni abbondanti, possono introdursi ed accumularsi nella tonaca intima delle arterie (che hanno prima probabilmente subito un danno endoteliale) per poi venire perossidate dalle ROS; a questo punto non vengono più riconosciute dai recettori e l'unico modo per eliminarle è attraverso i recettori *scavenger* CD36 posseduti dai macrofagi. Quest'ultimi cercheranno di fagocitarle ma con scarsi risultati, portando alla produzione di cellule schiumose o “foam cell”, con anche il richiamo di altri tipi cellulari come citochine, cellule muscolari lisce ecc.

Questa serie di passaggi sarà poi responsabile dell'avvento dell'aterosclerosi e quindi del rischio di malattie cardiovascolari.

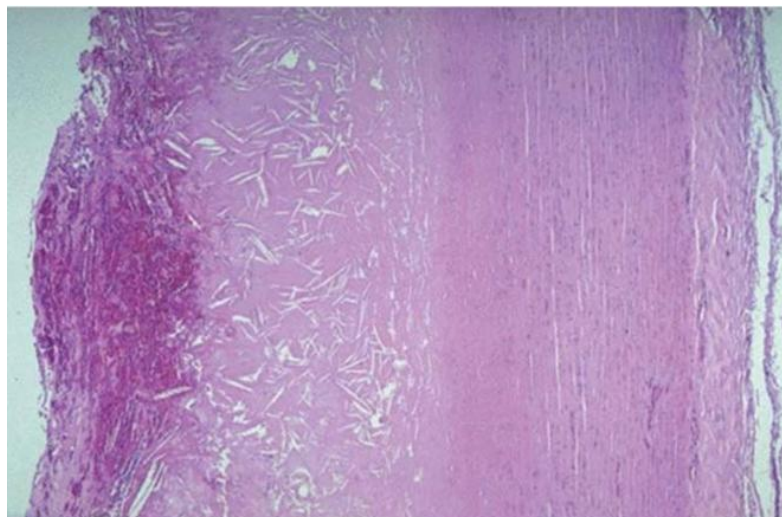


Figura 20: sezione trasversale dell'aorta con esteso ateroma in fase avanzata sul versante intimale. Sono presenti numerose fessure da colesterolo, risultanti dalla disgregazione dei lipidi assorbiti dalle cellule schiumose (Robbins & Cotran, 2016).

I valori di colesterolo LDL:

- Tra i 100 ed i 129 mg/dl: ideali
- Tra i 130 ed i 160 mg/dl: borderline
- Tra i 160 ed i 190 mg/dl: elevati
- >190 mg/dl: molto elevati

1.7.3 TRIGLICERIDI

I trigliceridi costituiscono la forma principale di grasso immagazzinata nel corpo. Possono venire prodotti in modo endogeno dal fegato a partire da carboidrati e proteine, oppure assunti in modo esogeno attraverso la dieta, in particolare consumando alimenti ricchi di grassi come oli, burro, carne e latticini ecc.

Sono composti da una molecola di glicerolo legata a tre acidi grassi che possono essere saturi o insaturi, conferendo diverse proprietà fisiche.

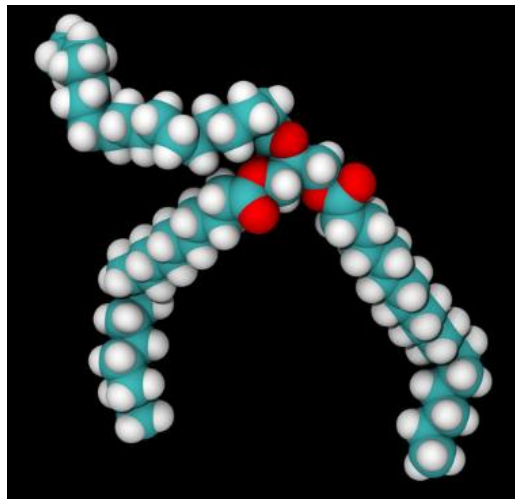


Figura 21: struttura di un trigliceride (Camazine, 2009).

Sono importanti perché rappresentano una riserva energetica per l'organismo, vengono infatti immagazzinati nel tessuto adiposo in modo da poter essere

utilizzati in caso di bisogno. Il grasso è anche un ottimo metodo di isolamento e protezione contro basse temperature o possibili traumi fisici.

Sfruttando chilomicroni e VLDL vengono trasportati per il corpo: i chilomicroni li portano dal fegato ai tessuti periferici, mentre le VLDL li trasportano dal fegato al tessuto adiposo e muscolare, per poter essere immagazzinati o utilizzati dai muscoli.

I valori devono essere compresi tra 50 e 170 mg/dl. Risultati superiori possono rappresentare un rischio per la salute perché:

- aumentano il rischio cardiovascolare (soprattutto se associato a ridotta colesterolemia HDL).
- rappresentano un criterio diagnostico per la sindrome metabolica, ovvero un insieme di condizioni che possono portare a malattie cardiache, ictus, prediabete, DMT2, insulino-resistenza, obesità ecc.
- possono causare pancreatite acuta, un'inflammatione del pancreas.

Come per il colesterolo, i fattori più determinanti sono: la dieta, l'attività fisica, il peso, l'abuso di sostanze come l'alcool ed anche la genetica. Il trattamento si basa quindi sulla modificazione dello stile di vita e su una possibile assunzione di farmaci (ISS, 2020).

1.8 PREDIABETE: USA ED ITALIA

Lo studio pubblicato da *Jama Pediatrics* e condotto dai CDC di Atlanta, evidenzia come ci sia un aumento della prevalenza del prediabete nei giovani adulti. Infatti, circa un giovane adulto su quattro negli Stati Uniti presenta una glicemia leggermente elevata e quindi prediabete.

Sono stati esaminati i dati glicemici per 5.786 persone dai 12 ai 34 anni a cui non era stato diagnosticato il diabete, e il 24% dei soggetti tra 19 e 34 anni presentava una forma di prediabete. Tra i giovani adulti, la percentuale dei maschi con prediabete è del 29%, mentre nelle femmine è del 19%. Le persone con obesità avevano anche maggiori probabilità di avere il prediabete: il 37% dei giovani adulti con obesità presentava questa condizione (Reuters staff, 2019).

Anche per questo motivo la *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)* statunitense, costituita da una commissione di esperti di salute pubblica, ha pubblicato delle nuove linee guida riguardo lo screening per il prediabete e il DMT2.

È stato deciso di portare a 35 anni, invece che 40, l'età consigliata per lo screening del diabete; questa modifica è stata stabilita anche alla luce di nuove evidenze che dimostrano l'importanza della diagnosi precoce. L'identificazione del prediabete tramite questi test di screening, con in aggiunta una terapia farmacologica e cambiamenti nello stile di vita, possono ritardare o prevenire la progressione (Lab Tests Online, 2022; US Preventive Services, 2021).

Anche l'*ADA (American Diabetes Association)*, ha proposto delle linee guida, che però considerano un insieme più ampio di fattori di rischio rispetto a quelle USPSTF 2021. Le prime possono di conseguenza identificare una porzione più ampia di persone con prediabete o diabete. L'applicazione di queste raccomandazioni richiederebbe lo screening di circa il doppio delle persone, fino all'80% degli adulti asintomatici, sarà quindi costoso e comporterà un onere maggiore per i medici (Fang et al., 2022).

Per quanto riguarda l'Italia, anche se i dati sono abbastanza limitati, non sono più rassicuranti: 4,5 milioni con diabete già diagnosticato, circa 1,5 milioni di malati che non sanno di esserlo e altri 4,5 milioni di persone con prediabete, spesso senza sintomi tangibili, e che quindi rischiano, inconsapevolmente, di ammalarsi (Adn Kronos, 2021).

In Italia, secondo le stime dell'*International Diabetes Federation (IDF)*, la prevalenza di IGT è pari all'8,4% con numeri maggiori tra le donne (1.549.000) rispetto agli uomini (1.505.000), invece la prevalenza di IFG corrisponde al 2,8%.

At a glance	2000	2011	2021	2030	2045
Diabetes estimates (20-79 y)					
People with diabetes, in 1,000s	3,125.4	3,560.4	4,470.3	4,699.1	4,595.4
Age-adjusted comparative prevalence of diabetes, %	-	5.1	6.4	7.4	8.0
People with undiagnosed diabetes, in 1,000s	-	-	1,497.7	-	-
Proportion of people with undiagnosed diabetes, %	-	-	33.5	-	-
Impaired glucose tolerance (IGT) estimates (20-79 y)					
People with IGT, in 1,000s	-	4,342.6	4,907.3	4,964.4	4,733.2
Age-adjusted comparative prevalence of IGT, %	-	7.3	8.4	9.0	9.4
Impaired fasting glucose (IFG) estimates (20-79 y)					
People with IFG, in 1,000s	-	-	1,625.3	1,630.3	1,462.4
Age-adjusted comparative prevalence of IFG, %	-	-	2.8	3.1	3.2

Figura 22: Italian Diabetes report 2000-2024 (IDF, 2021).

- La prevalenza di IGT è pari all'8,4%, con numeri superiori nelle donne (1.549.000) rispetto agli uomini (1.105.00)
- La prevalenza di IFG è pari al 2,8%
- Il tasso di conversione a diabete in 10 anni è del 7,6%
- Soggetti con IFG presentano un rischio >11 volte di sviluppare diabete di tipo 2
- Soggetti con IGT presentano un rischio >3,9 volte di sviluppare diabete di tipo 2
- Soggetti con la combinazione IFG/IGT presentano un rischio >20,5 volte di sviluppare diabete di tipo 2

Figura 23: prediabete in Italia (dati estrapolati dalla precedente tabella) (IDF, 2021).

La diffusione del diabete è quasi raddoppiata in trent'anni (coinvolgeva il 2,9% della popolazione nel 1980). Anche rispetto al 2000, i diabetici sono 1 milione in più e ciò è dovuto sia all'invecchiamento della popolazione che ad altri fattori, tra cui l'anticipazione delle diagnosi (che porta in evidenza casi prima sconosciuti) e l'aumento della sopravvivenza dei malati di diabete.

Negli ultimi 15 anni, la mortalità per diabete si è ridotta di oltre il 20% in tutte le classi di età. Inoltre, facendo un confronto tra le generazioni, nelle coorti di nascita più recenti, la quota di diabetici aumenta più precocemente che nelle generazioni precedenti, a conferma anche di una progressiva anticipazione dell'età in cui viene diagnosticata la malattia (SID, 2016; ISTAT, 2017; Soldi, 2022).

1.9 DIFFERENZE DI ALIMENTAZIONE

L'alimentazione non è ovviamente l'unico fattore di rischio per lo svilupparsi del prediabete/diabete, ma sicuramente è uno di quelli su cui porre una maggior attenzione, anche considerando il fatto che sia facilmente “modificabile”.

Importante non solo per quanto riguarda la glicemia, ma anche per i valori di colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi e tutti quegli elementi fondamentali per il corretto funzionamento del nostro organismo.

Si stima che 14 milioni di casi di DMT2 (il 70% delle diagnosi a livello globale nel 2018) siano causati da scorrette abitudini alimentari: Europa centrale e orientale e Asia centrale hanno avuto il maggior numero di casi legati alla dieta, nello specifico in Paesi come Russia e Polonia dove le diete sono ricche di carne rossa, patate e carne lavorata.

Incidenza abbastanza elevata anche nell'America Latina e nei Caraibi, a causa del grande consumo di bevande zuccherate e carne lavorata.

L'Asia meridionale e l'Africa subsahariana sono regioni con un minor impatto dell'alimentazione sui casi di diabete (Visca, 2023).

1.9.1 STATI UNITI D'AMERICA

È evidente che in entrambi i Paesi ci siano stili di vita errati alla base del problema, e l'alimentazione gioca un ruolo chiave. Gli Americani sono famosi per il loro stereotipo riguardante l'abuso del “Junk Food” (cibo spazzatura), ma nella realtà questo viene concretizzato. È infatti evidente come spesso la loro alimentazione si basi su alimenti caratterizzati da:

- scarsi valori nutrizionali;
- elevato apporto di sale;
- elevato apporto di glucidi;
- elevato apporto di colesterolo, lipidi e acidi grassi idrogenati;
- elevato apporto energetico;

Possiedono quindi un'alta densità calorica, assolutamente inutile per persone spesso sedentarie e presentano caratteristiche nutrizionali che non ottemperano alle necessità fisiologiche di vitamine, antiossidanti, fibre alimentari, acidi grassi essenziali ecc...

L'ampio consumo del junk food è determinato soprattutto da un aspetto economico, in quanto spendendo poco è possibile avere un pasto abbondante. Naturalmente prezzi così minimi derivano dal costo molto basso delle stesse materie prime, la cui qualità è direttamente proporzionale. Studenti, ragazzi giovani o lavoratori li preferiranno quindi a piatti più salutari come ad esempio pasta o carne con verdure, per ragioni di convenienza economica e per rapidità di servizio, non a caso si parla di *fast food* (Borgacci, 2020).

Purtroppo negli USA la percentuale di questi ristoranti è altissima, anche perché negli anni si sono differenziati molto, includendo anche altri generi alimentari derivanti da altre culture ed etnie.

Le loro abitudini alimentari sono spesso incentrate su di essi, sia per l'impatto economico, come già accennato, sia perché alla base hanno una scarsa educazione alimentare. Anche quando viene fatta la spesa al supermercato, si scartano spesso alimenti come verdure, frutta, pesce e carne freschi, a discapito di cibi già pronti, surgelati o magari fritti. Questo perché il costo dei primi sarà sicuramente maggiore, ma anche perché i secondi sono di più facile e veloce preparazione, e quindi più pratici per quelle persone che spesso hanno poco tempo a disposizione. Nei negozi americani la varietà di cibi lavorati è molto elevata, idem per quanto riguarda le bevande zuccherate e le bevande energetiche.

1.9.2 ITALIA

In Italia il cibo è alla base della cultura e delle tradizioni, la dieta mediterranea è una delle più equilibrate ed è ampiamente utilizzata nei piani alimentari. Gli italiani solitamente prediligono l'utilizzo di materie prime salutari e naturali, spesso scartando proprio il "cibo spazzatura"; viene evitato sia quello dei fast food, ma anche durante la spesa si preferisce l'acquisto di alimenti più sani da usare come base per la creazione di piatti. È ovvio però come negli ultimi decenni con anche l'influenza stessa degli USA, molte abitudini siano cambiate e che gli italiani siano portati sempre più ad un consumo errato di cibo; anche per quanto riguarda l'Italia, sicuramente il fattore economico è alla base di questo cambiamento, ma anche quello lavorativo e del tempo disponibile: molte persone a causa del lavoro, non avendo la volontà e il tempo di cucinare, utilizzeranno quindi alimenti lavorati o acquisteranno direttamente dal fast food. Guardando sempre il lato economico, in Italia però è più facile comprare alimenti come frutta, verdura, legumi, cereali ecc... perché il prezzo è più basso rispetto a quello americano: negli USA il cibo fresco ed organico costa molto di più rispetto a quello lavorato.

In Italia, e nell'Unione Europea in generale, è presente un'educazione alimentare volta ad informare i cittadini sul giusto consumo di cibo, così da contrastare la malnutrizione e al fine della creazione di un sistema alimentare che si fondi su stili di vita sani, e sulla promozione di un'alimentazione equilibrata. Nonostante però la cultura del "Buon Cibo", le persone sono sempre più portate verso cattive abitudini, date sicuramente dal fattore economico, ma anche dall'influenza americana e da una poca istruzione/educazione alimentare a partire già dall'età giovanile, che non riguarda solo il cibo in sé, bensì anche il movimento e lo sport. Sempre più bambini e adolescenti hanno uno stile di vita molto sedentario, a causa anche delle nuove tecnologie, ma anche dei numerosi impegni, soprattutto scolastici.

1.10 POLITICA NUTRIZIONALE EUROPEA E FDA

Il *Consiglio dell'Unione Europea*, preso atto dell'importanza di «effettuare un lavoro congiunto in questo ambito, di promuovere un'alimentazione equilibrata, e di incoraggiare partenariati orientati all'azione cui partecipino gli Stati membri e la società civile», invita gli Stati membri e la Commissione a «sostenere lo sviluppo e/o l'attuazione dei piani d'azione nazionali in materia di alimentazione e nutrizione» I due elementi trainanti della policy europea sono:

- il riconoscimento che la promozione della salute, di un'alimentazione sana e adeguata e della prevenzione delle malattie ha certamente un impatto positivo per i cittadini e i sistemi sanitari;
- in secondo luogo, la presa d'atto che un approccio multidimensionale alla materia – nell'ambito del quale la responsabilità sociale è condivisa con attori locali, sovra- e internazionali – rappresenta la *conditio sine qua non* per il raggiungimento degli obiettivi preposti.

Nonostante questo e le suddette iniziative e i continui impegni che, soprattutto dall'inizio del nuovo millennio, l'Europa sta portando avanti in materia, le azioni intraprese presentano non poche criticità (Leone, 2015).

La politica di sicurezza alimentare dell'Unione europea (UE) mira a proteggere i consumatori, garantendo allo stesso tempo il regolare funzionamento del mercato unico. La normativa UE, prevede l'utilizzo del metodo *HACCP* per la prevenzione e la mitigazione dei pericoli di sicurezza alimentare.

Ci sono regole abbastanza rigide per quanto riguarda l'utilizzo di additivi alimentari come: antiossidanti, conservanti, coloranti ed edulcoranti (UE, n.d).

Negli USA però la situazione è diversa: è emerso che ci sono una serie di ingredienti e additivi alimentari che altri Paesi hanno vietato, ma che gli Stati Uniti continuano a utilizzare:

1) Additivi della lievitazione: bromato di potassio e azodicarbonammide sono utilizzati per incrementare la forza e la texture degli impasti del pane. Sono considerati come possibili cancerogeni e l'esposizione ad essi può portare a problemi respiratori. Il bromato di potassio è bandito da Cina, India, Brasile, Unione Europea e Canada, mentre l'azodicarbonammide da Australia ed Europa.

2) Olio vegetale bromurato (BVO): può essere trovato in alcune bevande come aromatizzante ed emulsionante. Può portare alla perdita di memoria, perdita di appetito, eruzioni cutanee, problemi cardiaci e danno agli organi.

A partire da luglio 2024, la FDA prendendo in considerazione gli studi svolti dal National Institutes of Health (NIH), ha deciso di non consentirne più l'utilizzo (FDA, 2024).

3) Propilparaben: usato come conservante in diverse tipologie di alimenti, può essere collegato al cancro al seno e può influenzare gli ormoni sessuali.

4) BHA e BHT: antiossidanti usati in cereali, prodotti a base di patate disidratate e nelle confezioni dei prodotti. Sono possibili cancerogeni e possono alterare la normale funzione ormonale.

5) Coloranti alimentari sintetici: Blu 2, Giallo 5 e Rosso 40. Possono aumentare il rischio di tumori ed iperattività nei bambini.

6) GMOs: organismi geneticamente modificati come ad esempio il glifosato, possibile causa di cancro.

7) Roxarsone (farmaco a base di arsenico): usato con i polli, può portare ad anemia, lesioni cutanee, danni ai reni, cancro, aborto e problemi alla nascita.

8) Ractopamina: utilizzato con per la crescita del bestiame, collegato a possibili danni riproduttivi e cardiovascolari, nonché cambiamenti cromosomici e comportamentali.

- 9) Erbicidi, insetticidi, fungicidi: l'EU ha bandito 72 dei 374 ingredienti autorizzati per l'uso agricolo negli U.S.A.
- 10) Olestra (sostituto dei grassi): può portare a diarrea, problemi viscerali e deficit di vitamine A, D, E, K e carotenoidi.
- 11) Ormoni sintetici: come rBGH e rBST, usati per incrementare la produzione del latte. Aumentano i livelli di IGF-1 e anche il rischio di tumore (Robbis, 2022).

Questo accade perché la *FDA (Food and Drug Administration)* afferma che le aziende alimentari possono commercializzare nuove sostanze chimiche e additivi alimentari senza la supervisione o l'approvazione della FDA, purché “la sostanza sia generalmente riconosciuta, tra esperti qualificati, come adeguatamente dimostrata come sicura...”, e viene definito come *Sistema GRAS*.

Le aziende produttrici spesso convocano i propri gruppi di “esperti” per decidere se un ingrediente può essere dannoso o meno, e molti di questi gruppi contengono scienziati con legami finanziari con ogni sorta di industria. Sulla base delle raccomandazioni del gruppo di esperti, le aziende possono poi decidere se condividere o meno i risultati della valutazione con la FDA (Robbins, 2019).

Ciò che accade, è che alimenti identici (solo all'aspetto), in realtà siano poi molto diversi per quanto riguarda la composizione: gli stessi, commercializzati per esempio da catene come McDonald's, differiranno nei diversi Stati.

Si può prendere in considerazione un confronto tra cibi commercializzati/prodotti negli USA e nel Regno Unito:

U.S. Version 	U.K. Version 
 <p>Ingredients: Corn, Vegetable Oil (Corn, Canola, And/or Sunflower Oil), Maltodextrin, Salt, Tomato Powder, Corn Starch, Lactose, Whey, Skim Milk, Corn Syrup Solids, Onion Powder, Sugar, Garlic Powder, Monosodium Glutamate, Cheddar Cheese (Milk, Cheese Cultures, Salt, Enzymes), Dextrose, Malic Acid, Buttermilk, Natural And Artificial Flavors, Sodium Acetate, Artificial Color (Red 40, Blue 1, Yellow 5), Sodium Caseinate, Spice, Citric Acid, Disodium Inosinate, And Disodium Guanylate.</p>	 <p>Ingredients: Corn, Vegetable Oils (Sunflower, Rapeseed), Cool Original Flavour, Salt, Glucose Syrup, Sugar, Potassium Chloride, Cheese Powder, Flavour Enhancers (Monosodium Glutamate, Disodium 5'-Ribonucleotide), Acidity Regulators (Malic Acid, Sodium Acetate, Citric Acid), Colour (Annatto), Milk Proteins, Spice.</p> <p style="text-align: right;">FOOD BABE <small>Yanni Hani</small></p>

Figura 24: differenza tra gli ingredienti delle Doritos (Food Babe, 2019).


McDonald's Fries in the U.S. 	McDonald's Fries in the U.K. 
 <p>Potatoes, Vegetable Oil (Canola Oil, Corn Oil, Soybean Oil, Hydrogenated Soybean Oil, Natural Beef Flavor), Dextrose, Sodium Acid Pyrophosphate, Salt. Fried in a vegetable oil blend with Citric Acid and Dimethylpolysiloxane.</p>	 <p>Potatoes, Vegetable Oil (Sunflower, Rapeseed), Dextrose. Fried in non-hydrogenated vegetable oil. Salt is added after cooking.</p> <p style="text-align: right;">FOOD BABE <small>Yanni Hani</small></p>

Figura 25: differenza tra gli ingredienti delle patatine fritte del McDonald's (Food Babe, 2019).

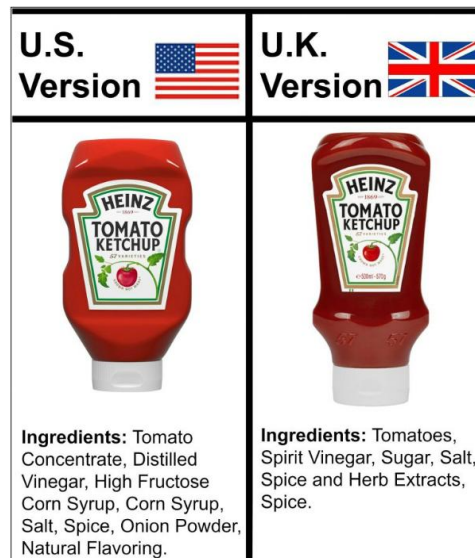


Figura 26: differenza tra gli ingredienti del Ketchup (Food Babe, 2019).

Appare quindi evidente come in America sia molto più difficile adottare un'alimentazione sana, perché a prescindere vengono utilizzati ed aggiunti elementi che non sono necessari e che possono contribuire a problematiche di salute. I livelli di sale e zucchero sono sempre elevati, e anche le porzioni sono molto maggiori rispetto a quelle italiane (Food Babe, 2019).

Molti Paesi riconoscono i problemi che questi alimenti possono creare, per questo prendono precauzioni: nel 2023 in Colombia è stata emanata la prima tassa sul “cibo spazzatura”. Erano già presenti altre normative sui cibi potenzialmente pericolosi, ma questa include ancora un maggior numero di alimenti. I prodotti tassati hanno anche un'etichetta sulla confezione che avverte il consumatore dell'alta concentrazione di zucchero, calorie, grassi o sali presenti in essi, usandola così come un dissuasore (Taylor et al., 2023).



Figura 27: etichette riguardanti gli eccessi di calorie, zuccheri ecc, poste sui prodotti in Colombia (Taylor et al., 2023).

1.11 SVANTAGGIO SOCIOECONOMICO

Un altro fattore che sembra avere molto impatto sull'alimentazione e sulla salute, è lo svantaggio socioeconomico, soprattutto per quanto riguarda le donne. Infatti tra le donne le disuguaglianze sono maggiori in tutte le classi di età: in Italia le donne diabetiche di 65-74 anni con laurea o diploma sono il 6,8%, le coetanee con al massimo la licenza media il 13,8% (i maschi della stessa classe di età sono rispettivamente il 13,2 e il 16,4%). Questa inoltre patologia è più diffusa nelle regioni del Mezzogiorno dove il tasso di prevalenza standardizzato per età è pari al 5,8% contro il 4,0% del Nord (ISTAT, 2017).

La prevalenza riferita di diabete è maggiore tra coloro i quali dichiarano un basso livello d'istruzione e molte difficoltà economiche.

Prevalenza di diabete¹
Pool PASSI 2007-09 (n=68.320)

	Uomini		Donne	
	%	IC95%	%	IC95%
Totale	7,7	7,3-8,1	6,2	5,8-6,5
Istruzione				
nessuna/elementare	16,1	14,8-17,5	14,4	13,4-15,5
media inferiore	8,0	7,3-8,6	5,7	5,1-6,3
media superiore	5,2	4,7-5,7	3,1	2,7-3,5
laurea	4,9	3,9-6,2	1,8	1,2-2,5
Difficoltà economiche				
molte	11,9	10,6-13,3	11,7	10,5-13,1
qualche	8,2	7,6-8,8	6,5	6,0-7,0
nessuna	6,2	5,7-6,6	3,6	3,3-4,0

Figura 28: prevalenza di diabete in soggetti tra i 35 e i 69 anni (Minardi, 2012).

Le disuguaglianze fra regioni sono forti, sia per quanto riguarda la prevenzione e la diagnosi precoce, sia per l'accesso alle cure.

Lo svantaggio socioeconomico ha ovviamente rilevanza anche negli Stati Uniti, dove sono numerose le persone povere e con una scarsa istruzione; bisogna

anche ricordare la difficoltà nell'accedere ai loro servizi sanitari, soprattutto per coloro che sono poco abbienti e che non hanno l'assicurazione sanitaria, quindi farsi assistere o aiutare (magari per avere un consulto volto all'educazione alimentare) diventa molto complicato.

2. SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo del seguente lavoro è indagare l'aumento sempre più frequente di casi di prediabete, soprattutto nei giovani adulti, confrontando i dati presenti nella letteratura con quelli di realtà più piccole, come quella relativa alla Struttura Sanitaria di Villa Igea (HABILITA SpA).

Per la maggior parte dei pazienti (anche se non tutti) si hanno inoltre a disposizione anche i valori di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi; si potrà così verificare l'esistenza di un'interconnessione tra questi e la patologia del prediabete, andando a ricercare una diretta e corrispettiva alterazione delle analisi.

Per un certo numero di individui sarà anche possibile verificare la presenza della patologia grazie al risultato dell'emoglobina glicata.

3. MATERIALI E METODI

3.1 TIROCINIO PRATICO

Nel periodo compreso tra novembre 2023 e maggio 2024 ho svolto il mio tirocinio pratico presso il laboratorio di analisi cliniche della Casa di Cura “Villa Igea” (HABILITA S.p.A), ad Acqui Terme.

All'interno del laboratorio vengono effettuate le analisi riguardanti l'ematologia, la coagulazione, la chimica clinica e l'esame chimico-fisico (più sedimento) delle urine, dei pazienti ricoverati nella struttura o di quelli esterni.

Sono stata affiancata dalla Dott.ssa e Direttrice di Laboratorio Sabrina Dagna, che mi ha introdotta in tutte le fasi di laboratorio: check-in, controllo dei campioni, gestione degli analizzatori e dei materiali, esecuzione degli esami, verifica dei risultati e conservazione/stoccaggio dei campioni. Mi ha inoltre mostrato il funzionamento, la manutenzione e la calibrazione dei vari strumenti, suddivisi in base alle loro funzioni e alle tipologie di analisi che devono compiere sui campioni.

A livello pratico mi sono occupata degli ematocriti, attraverso l'uso della macchina Beckman Coulter DxH 520, della preparazione delle provette tappo azzurro e arancione tramite centrifuga e del loro successivo inserimento nei corrispettivi strumenti, ovvero STA Compact Max (coagulazione) e Beckman Coulter AU480 (chimica clinica). Ho inoltre svolto diverse analisi delle urine, attraverso l'analizzatore semi-automatico UC-1000, con successivo controllo del sedimento tramite microscopio.

È proprio analizzando i risultati degli esami svolti con la Beckman Coulter AU480 che mi sono resa conto dell'elevato numero di casi in cui l'indice glicemico di diversi pazienti, sia interni che esterni, fosse leggermente sopra il limite: non sufficientemente alto da poter diagnosticare il Diabete mellito di tipo 2, ma abbastanza da poter rientrare nella condizione di prediabete.

3.2 STRUMENTI DI LABORATORIO

Quando arrivano i campioni con il sangue prelevato, si esegue il check-in e vengono inseriti in un sistema digitale chiamato Priamo, collegato a tutti i macchinari. Le provette saranno poi divise in base allo strumento d'interesse e una volta eseguiti gli esami, i risultati verranno mandati automaticamente a Priamo, così da apparire nella cartella del paziente. I biologi controllano i vari valori, e in base anche all'anamnesi dei soggetti, possono decidere di ri-eseguire l'esame o di convalidare i risultati.

Beckman Coulter DxH 520: analizzatore ematologico da tavolo. Utilizzato quindi per analizzare l'emocromo dei pazienti, ci permette di valutare la componente corpuscolata del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine). Analizza le provette tappo viola con EDTA (anticoagulante), che non necessitano di centrifuga, ma devono comunque essere miscelate prima dell'analisi.

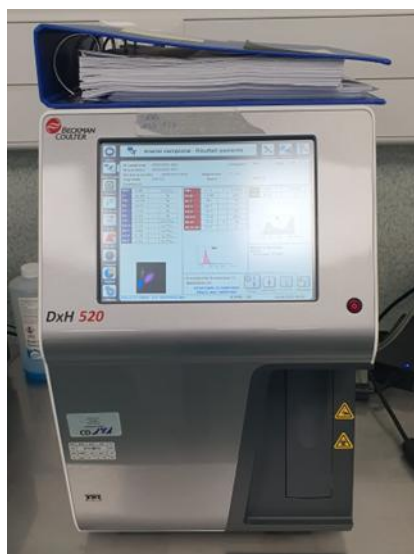


Figura 29: Beckmna Coulter DxH 520

STA Compact Max: analizzatore di coagulazione automatico. Usato appunto per le analisi della coagulazione, che servono a valutare se il processo di formazione del coagulo è idoneo all'arresto di eventuali sanguinamenti o se è eccedente e rischia di formare trombi ed emboli. Analizza le provette tappo azzurro con sodio

citrato in fase liquida (importante che siano riempite fino al livello indicato); devono subire centrifugazione.



Figura 30: STA Compact Max.

Sysmex UC-1000: analizzatore semiautomatico per urine, tramite l'utilizzo di strip colorate. Utilizza la riflettanza fotometrica a lunghezza d'onda multipla con una funzione "self-documenting": infatti quando viene rilevato il cambiamento di colore dovuto alle reazioni nei diversi pad, vengono acquisite le immagini della striscia e scansionate prima del risultato finale.



Figura 31: Sysmex UC-1000 e strip utilizzate.

Beckman Coulter AU480: analizzatore di chimica clinica. Ci permette di effettuare diverse determinazioni, come ad esempio glicemia, calcio, colesterolo HDL, colesterolo LDL, colesterolo totale, trigliceridi, potassio, sodio, ferro, ferritina e tanti altri. È infatti fondamentale per testare la funzionalità renale

(creatinina, urea), epatica (bilirubina, AST, ALT), i livelli di elettroliti (sodio, potassio, cloruro) ecc. È un analizzatore automatico, in grado di gestire e lavorare su più campioni simultaneamente. Vengono eseguiti diversi passaggi tra cui: diluizioni automatiche del campione, miscelazione con specifici reagenti e misurazioni della luce emessa o assorbita dal campione.

Utilizza provette tappo arancione, contenenti un gel che attraverso la centrifugazione passerà sopra la parte corpuscolata, creando una separazione fisica tra le cellule ed il siero. È infatti importante soprattutto per la glicemia, in quanto se il siero rimanesse a contatto con i globuli rossi, la glicemia continuerebbe a scendere.



Figura 32: Beckman Coulter AU480.

Questo è lo strumento di maggiore interesse, in quanto è quello che permette l'analisi dei valori presi in studio, ovvero: glicemia, colesterolo totale, LDL e trigliceridi. Tutti i risultati vengono archiviati in un database, da cui è possibile estrapolare solo quelli utili per la ricerca voluta, come appunto quello dell'indice glicemico. Insieme al valore, vengono indicati nome e cognome del paziente, data di nascita, data di esecuzione del prelievo e codice paziente che permette di classificare il soggetto in "paziente interno", "pre-ricovero" o "paziente esterno".

3.3 SISTEMA DI SUPPORTO INFORMATIVO

La ricerca dei dati si basa sull'utilizzo di un sistema informativo ospedaliero e territoriale completo di tutti i moduli clinico-amministrativi, denominato Priamo. PRIAMO-CCE è il modulo preposto alla sostituzione della Cartella Clinica Cartacea rispettandone requisiti e funzioni. Offre all'utilizzatore l'opportunità di semplificazioni operative e risolve alcune criticità legate all'uso non informatico dell'ambiente grazie all'integrazione di strumenti informatici evoluti e tecnologici nel rispetto della sicurezza. Segue il paziente in tutte le sue fasi del Processo Diagnostico Clinico e Terapeutico e supporta il processo decisionale degli operatori sulla base di sistemi di Knowledge Management Clinico. Alcune delle funzionalità sono:

- Cartella clinica medico-chirurgica;
- Cartella infermieristica;
- Refertazione specialistica;
- Visibilità dei precedenti;
- Anteprema del referto prima della validazione;
- Funzione di prevalidazione: permette l'anteprema dei risultati in attesa degli antibiogrammi.

Il sistema ha anche la capacità di automatizzare qualsiasi ambiente clinico operativo integrando dispositivi e strumenti realizzati secondo specifiche esigenze.

Grazie a questo sistema è stato possibile selezionare le liste relative alle glicemie dei pazienti interni ed esterni esaminati dal mese di ottobre 2023 al mese di giugno 2024.

I risultati sono ovviamente molto numerosi ma per il mio studio sono importanti solo quelli con determinate caratteristiche:

- Il paziente doveva essere esterno e quindi non ricoverato, in quanto vado a discriminare chi ha già patologie o problemi, o è stato sottoposto ad interventi che potrebbero alterare il risultato.

- Pazienti di sesso maschile e femminile nati dal 1988 al 2005, poiché il range di età considerato è quello dei giovani adulti, cioè di soggetti d'età compresa tra i 19 e i 35 anni.
- Siccome gli esami vengono svolti in condizioni di digiuno, si tiene conto dell'impaired fasting glucose (IFG), quindi valori glicemici che vanno da 100 a 125 mg/dL.

3.4 ANALISI DEI DATI

Range dei valori che sono stati considerati in questo studio:

Situazione	Glicemia	Colesterolo Tot.	Colesterolo LDL	Trigliceridi	Emoglobina glicata
Normale	60-99 mg/dl	130-200 mg/dl	100-130 mg/dl	50-170 mg/dl	<5,6 %
Alterazione	100-125 mg/dl	>200 mg/dl	>130 mg/dl	>170 mg/dl	5,7-6,4 %
Diabete	≥126 mg/dl				>6,5 %

Tabella 1: range valori.

In totale i pazienti esterni analizzati tra ottobre 2023 e maggio 2024 che rientrano nel range di età di interesse (nati tra il 1988 e il 2005) sono stati 877. Di questi 877, i soggetti che mostrano un'alterata glicemia, quindi nel nostro caso una IFG da 100 mg/dL a 125 mg/dL, sono complessivamente 228, tra persone di sesso maschile e sesso femminile.



Grafico 1: pazienti sani e prediabetici in frequenza percentuale.

Come si può vedere dal *Grafico 1*, dei 877 pazienti totali, il 79% è rappresentato da soggetti sani, mentre il 21% corrisponde a soggetti con alterata glicemia.

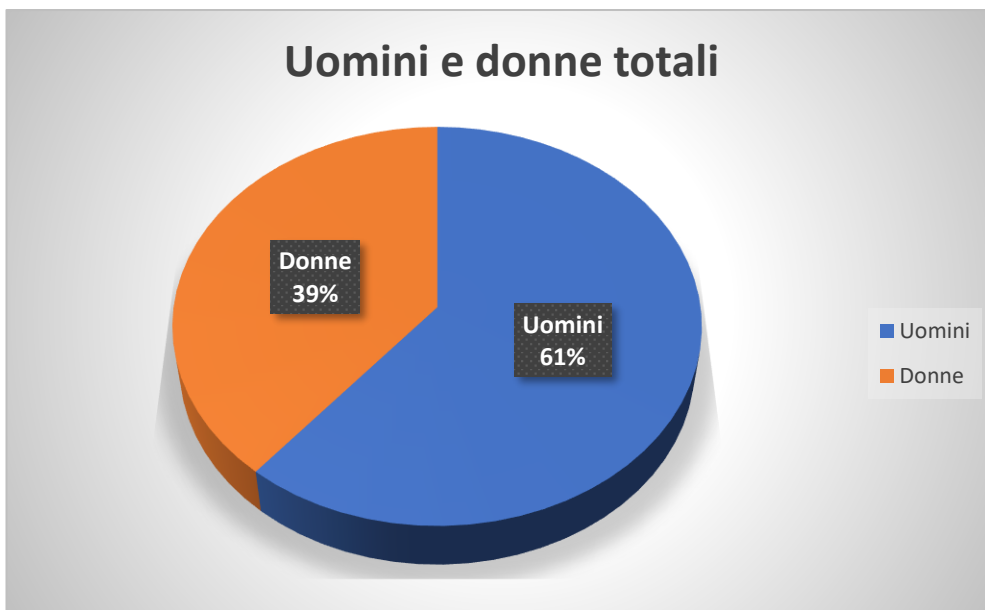


Grafico 2: differenza percentuale tra uomini e donne totali.

È stata fatta poi una distinzione tra soggetti maschili e femminili, sul totale, sui sani e sui prediabetici.



Grafico 3: differenza percentuale tra uomini e donne sani.

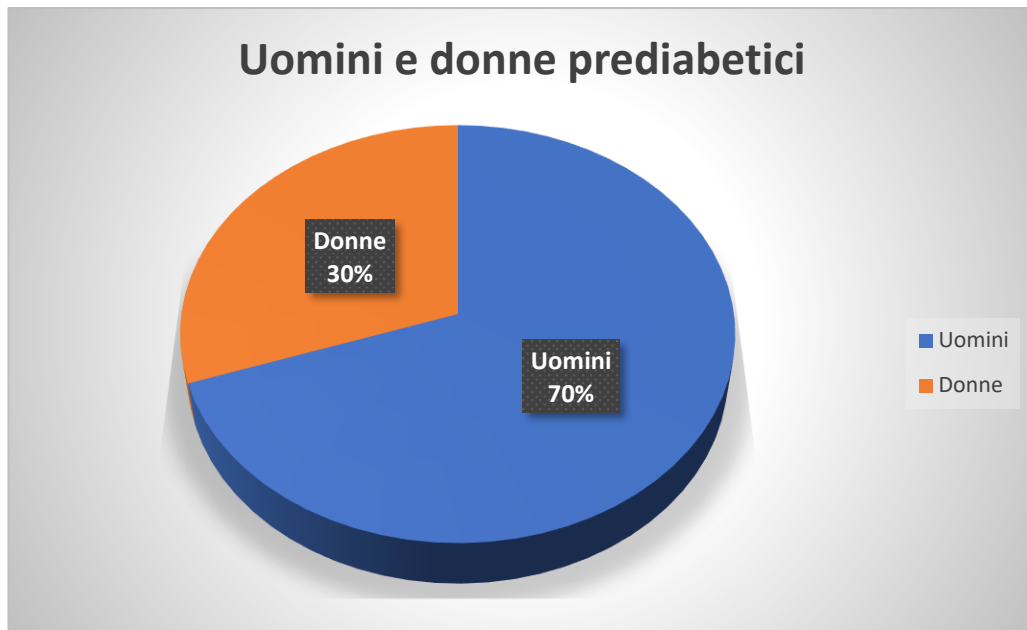


Grafico 4: differenza percentuale tra uomini e donne prediabetici.

Degli 877 casi esaminati, 342 sono donne (39%), mentre 535 sono uomini (61%), come rappresentato nel *Grafico 2*. Se consideriamo invece i casi prediabetici, i soggetti di sesso femminile sono 69 (30%), mentre quelli di sesso maschile sono 159 (70%), come mostrato nel *Grafico 4*.

È evidente che i casi prediabetici maschili sono superiori a quelli femminili, però bisogna tener conto che gli uomini esaminati sono maggiori del 22% rispetto alle donne. In ogni caso però il sesso maschile ha una maggior probabilità di sviluppare il prediabete e il diabete mellito, come riscontrato anche in diversi studi che mostrano come la percentuale di uomini sia superiore rispetto a quella delle donne; secondo i dati ISTAT, nel 2016, in Italia si è verificata una prevalenza del diabete noto pari al 5,4% per gli uomini e 5,2% per le donne (circa 3 milioni di persone) (ISTAT, 2017).

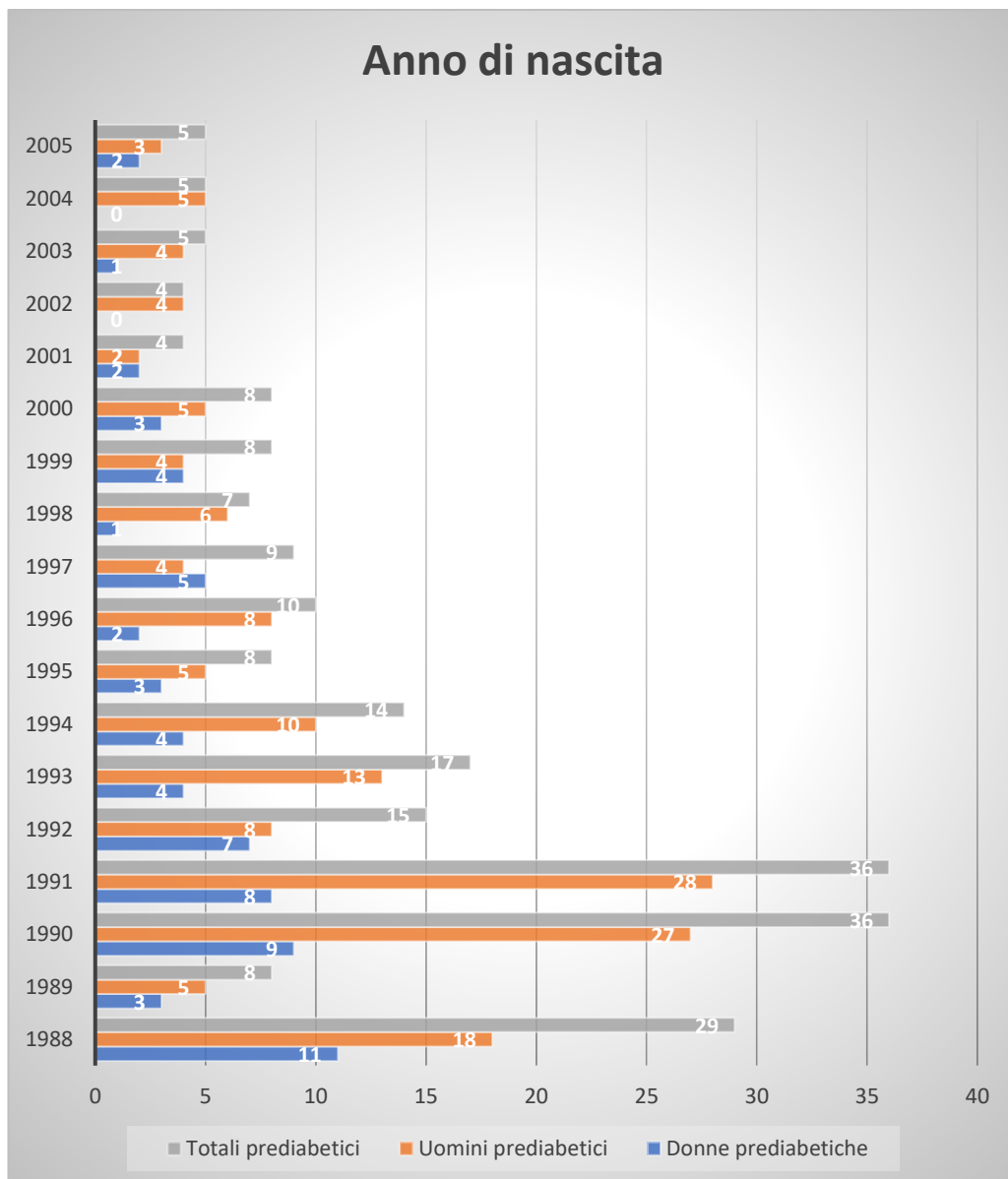


Grafico 5: incidenza prediabete in base all'anno di nascita.

Nel *Grafico 5* è stata invece valutata la distribuzione dei casi nel range di età. Si può notare come la maggioranza dei casi si ritrovi nei pazienti con un'età maggiore, a parte l'anno 1988 in cui sono presenti solo 8 prediabetici. Dal 1991 si va man mano diminuendo e dal 2000 in poi l'incidenza è la minore. Considerando questo, si può facilmente fare un paragone e notare come con l'avanzare dell'età aumenti anche l'incidenza del prediabete, in particolare nel sesso maschile.

Anche se in numero minore, i giovani non sono comunque esenti dal presentare un'alterata glicemia. Nella maggior parte dei casi i loro valori sono intorno ai

100 mg/dL, quindi di poca gravità, ma alcuni raggiungono anche i 115/120 mg/dL, e si avvicinano al valore soglia per poter poi diagnosticare il diabete mellito di tipo 2.

La media totale dei valori glicemici riscontrati in tutti i 228 soggetti prediabetici è di 106 mg/dL, quindi non un valore altissimo, infatti la maggior parte dei soggetti rimane comunque sotto i 110 mg/dL.

Va anche considerato che il valore preso in considerazione durante lo studio è quello della IFG, quindi dell'alterata glicemia a digiuno, perciò è più influenzabile da variazioni giornaliere della glicemia legate a condizioni temporanee di malattia o di stress.

Dei 228 pazienti prediabetici, sono stati analizzati anche i valori di colesterolo totale, LDL e trigliceridi; di 21 soggetti, inoltre, sono presenti anche i risultati dell'emoglobina glicata.

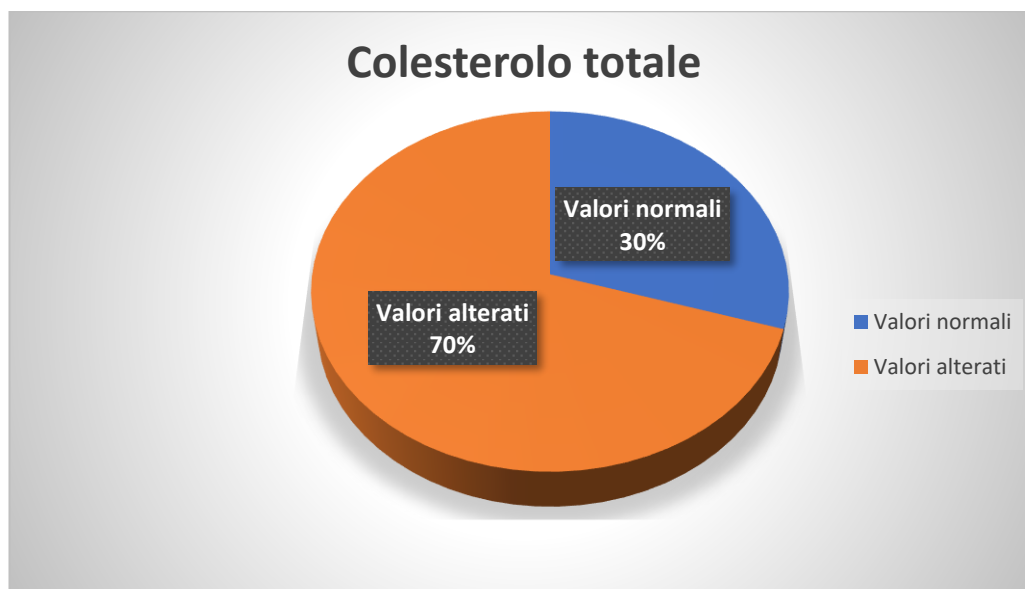


Grafico 6: differenza percentuale tra pazienti con valori nella norma e pazienti con valori alterati.

Analizzando i risultati del colesterolo totale (*Grafico 6*), è emerso che dei 228 pazienti prediabetici, 160 soggetti si ritrovano con valori alterati superiori a 200 mg/dL (70%). Di questi: 50 sono donne (31%), mentre 110 sono uomini (69%).

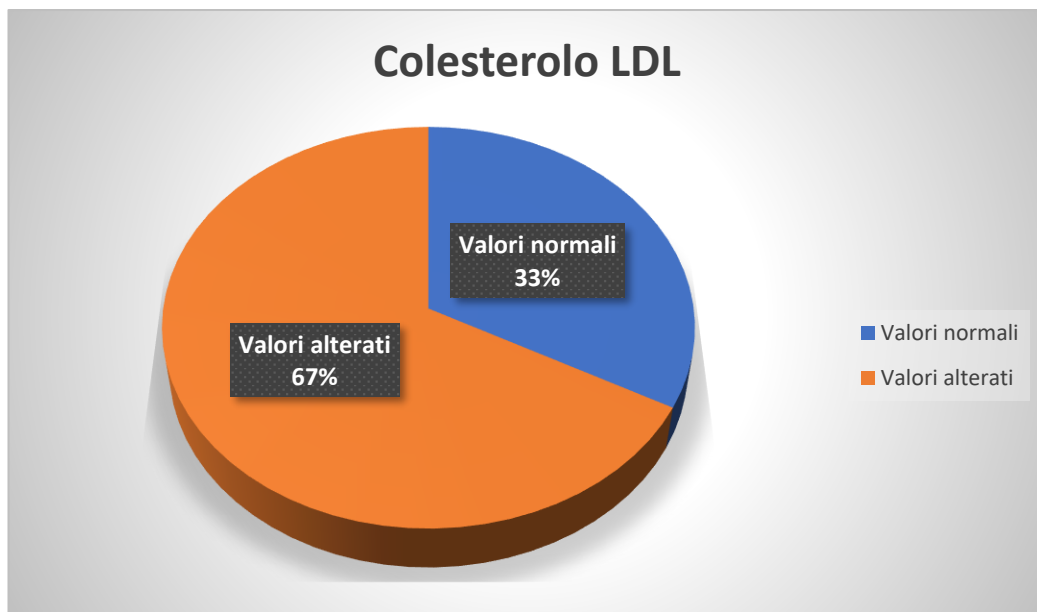


Grafico 7: differenza percentuale tra pazienti con valori nella norma e pazienti con valori alterati.

Per quanto riguarda invece il colesterolo LDL (ovvero il “colesterolo cattivo”), dei 228 pazienti prediabetici, 153 hanno valori superiori a 130 mg/dL, che corrispondono al 67% del totale. Anche in questo caso i soggetti maschili sono superiori a quelli femminili: 107 uomini (69%) rispetto a 46 donne (31%).

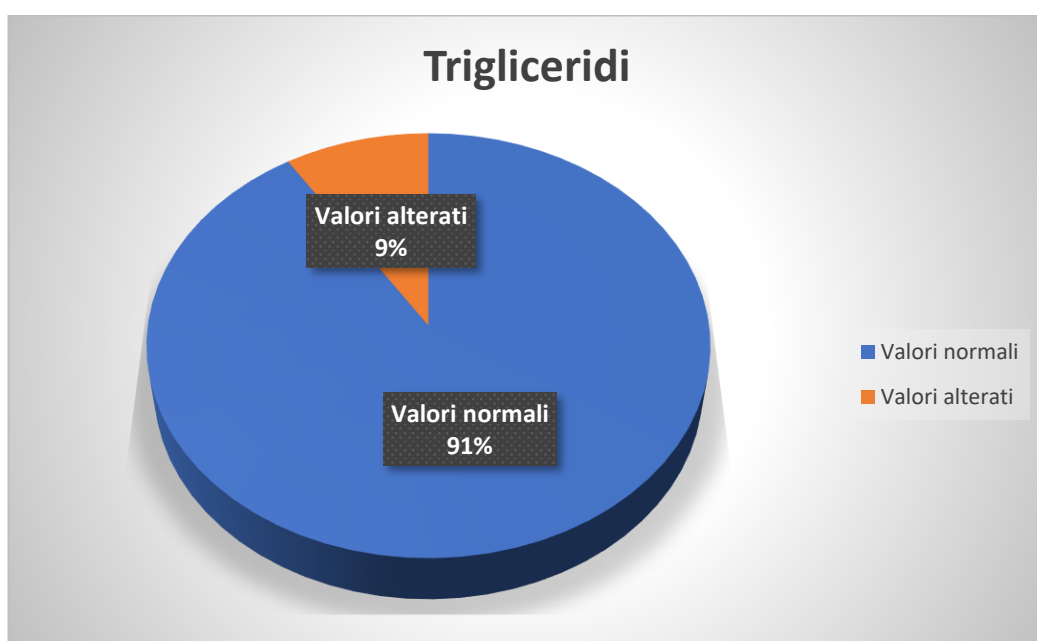


Grafico 8: differenza percentuale tra pazienti con valori nella norma e pazienti con valori alterati.

Come si può notare dal *Grafico 8*, i soggetti prediabetici con un range di trigliceridi compreso tra 50 e 170 mg/dL (ovvero in condizioni normali), sono molto maggiori rispetto a quelli alterati: solo 20 persone (9%) hanno i trigliceridi superiori a 170 mg/dL, di cui 8 sono di sesso femminile e 12 di sesso maschile.

Quindi i trigliceridi sembrerebbero seguire meno l'andamento crescente dei valori che accompagna l'alterata glicemia, a differenza invece del colesterolo totale e del colesterolo LDL che hanno una crescita abbastanza elevata.

Solo di 21 soggetti (8 donne e 13 uomini) è disponibile anche l'esame dell'emoglobina glicata, dato spesso più attendibile perché rappresenta una media integrata di tutti i valori di glicemia sia pre- sia post- prandiali.

Dei 21 pazienti, 7 si ritrovano nel range di prediabete dell'emoglobina glicata, ovvero con valori tra 5,7% e 6,4%.

SOGGETTO	SESSO	DATA DI NASCITA	GLICEMIA	COLESTEROLO TOTALE	LDL	TRIGLICERIDI	HB GLICATA
1	M	1993	101	242	158	180	4,8
2	M	1990	108	236	150	128	4,9
3	F	2000	105	182	145	84	5,1
4	M	2005	100	200	170	65	5,1
5	M	1998	100	250	192	323	5,2
6	M	1991	102	250	140	140	5,3
7	F	1991	113	222	150	69	5,3
8	M	1990	110	127	150	95	5,5
9	M	1994	100	285	183	108	5,5
10	M	1991	102	172	94	73	5,5
11	M	1998	120	242	188	79	5,5
12	M	1991	101	285	183	108	5,5
13	F	1992	115	225	155	78	5,6
14	F	1999	108	185	75	91	5,6
15	F	2003	101	249	131	95	5,8
16	F	2000	116	280	180	201	5,8
17	M	1990	101	293	220	222	5,8
18	F	1995	108	205	190	51	5,9
19	M	2003	101	234	101	266	5,9
20	F	1990	104	214	142	147	6,1
21	M	1997	100	184	94	56	6,1

Tabella 2: pazienti con test dell'emoglobina glicata disponibile.

La *Tabella 2*: mostra i 21 soggetti con l'emoglobina glicata a disposizione: come evidenziato, 7 si ritrovano nel range di prediabete (per quanto riguarda HbA1c); quasi tutti hanno valori sopra la media, in particolare per quanto riguarda il colesterolo totale e LDL. Osservando invece i trigliceridi, meno della metà è sopra i 170 mg/dL.

Si può anche notare che i valori glicemici, a parte quelli dei soggetti 16 e 18, sono comunque abbastanza contenuti e vicini a 100 mg/dL (pur sempre rientrando nel range di prediabete).

Anche il soggetto 11, nonostante si avvicini al limite per poter diagnosticare il diabete mellito di tipo 2, ha comunque un valore di HbA1c che rientra nella norma; ciò si può collegare al fatto che comunque la IFG è abbastanza influenzabile, anche se rimane un parametro valido.

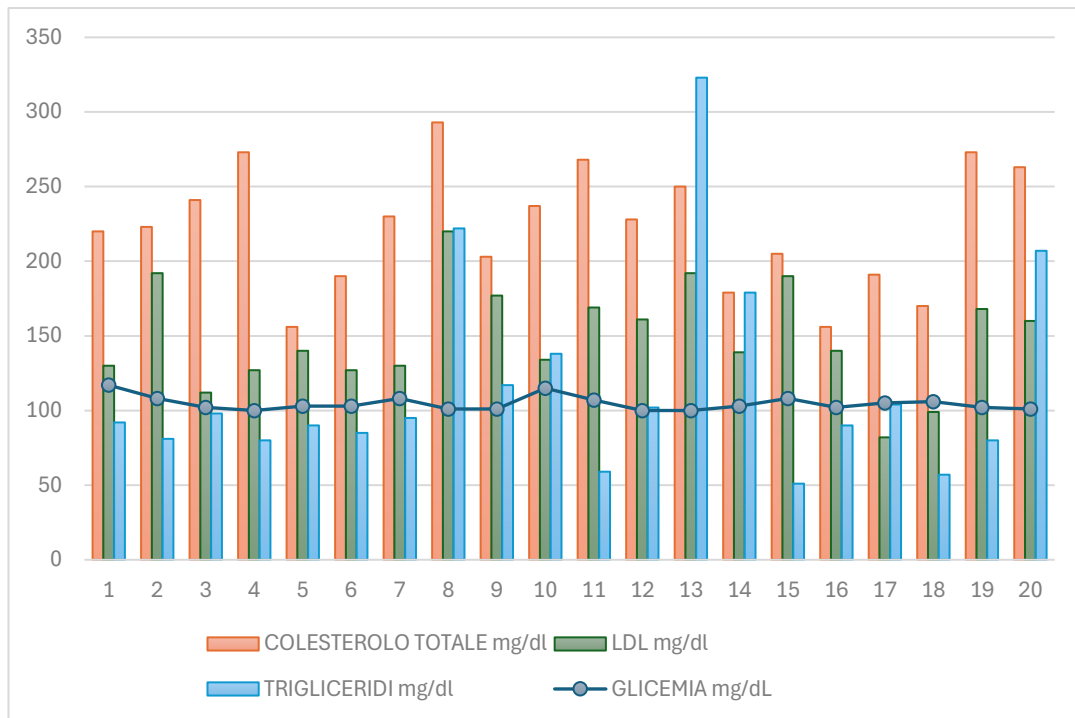


Grafico 9: 20 pazienti randomizzati con corrispettivi valori.

Il *Grafico 9* mostra 20 soggetti selezionati in modo aleatorio, con i corrispettivi valori di glicemia, colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi:

- La glicemia rimane lineare, in quanto sono tutti pazienti prediabetici e con range tra 100 e 125 mg/dL.
- Il colesterolo totale è quasi sempre sopra il valore massimo ottimale di 200 mg/dL.
- Anche il colesterolo LDL supera spesso i 130 mg/dL o comunque oscilla intorno alla soglia.
- I trigliceridi, al contrario, rimangono quasi sempre nella norma, a parte in qualche caso.

3. DISCUSSIONE

I dati raccolti durante il periodo di tirocinio presso il laboratorio di Villa Igea, mi hanno permesso di confrontare la piccola realtà di Acqui Terme con la situazione nazionale ed internazionale.

Le analisi dell'IFG (impaired fasting glucose – alterata glicemia a digiuno) mostrano come ci siano numerosi soggetti, maschili e femminili, con età compresa tra i 19 e i 35 anni, che presentano un'alterata glicemia con valori tra i 100 mg/dL e i 125 mg/dL.

Degli 877 pazienti esaminati, 228 si trovano nel range del prediabete, che corrisponde al 26%. Di quest'ultimi, 69 sono di sesso femminile (30%) e 159 di sesso maschile (70%); inoltre, con l'avanzare dell'età i casi aumentano.

Facendo un confronto, si evidenzia come questi dati siano riscontrabili sia a livello italiano che americano: le percentuali sono abbastanza elevate ed in aumento nel tempo. Si nota come gli uomini, in tutte e tre le realtà, siano più propensi all'incidenza della malattia, mentre i casi femminili sono leggermente minori.

In Italia, oltre alla già presente cultura molto forte riguardante il cibo, vengono applicate le politiche adottate dall'Unione Europea in merito alla sicurezza ed educazione alimentare; queste ultime sono diverse e più rigide rispetto a quelle americane, che spesso permettono l'utilizzo di alimenti/additivi non necessari e anzi dannosi per la popolazione.

Nonostante questa prevenzione, è però evidente come l'incidenza del prediabete sia riscontrabile nella popolazione italiana.

Diversi fattori, come la storia familiare, lo stato socioeconomico e la provenienza possono influenzare l'insorgere della malattia. Infatti, soggetti in difficoltà economica saranno purtroppo più propensi ad uno stile di vita meno sano; inoltre, la genetica e l'etnia possono rendere gli individui più inclini allo sviluppo del prediabete: come ad esempio i Nativi Americani, gli Indiani Asiatici, gli Afro-americani e gli Ispanici.

Questi dati non possono però essere verificati nello studio svolto a Villa Igea, in quanto non è possibile accedere alla provenienza, alla storia ed alla situazione socioeconomica dei pazienti presi in esame. Inoltre, essendo soggetti provenienti dall'esterno e quindi non ricoverati, non sempre appaiono le possibili patologie pregresse o disturbi, come per esempio la Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS); le sole informazioni disponibili sono infatti il nome, l'età ed il sesso degli individui.

Il test utilizzato durante lo studio è l'IFG, rappresentante la glicemia a digiuno, che può essere influenzato da diversi fattori come stress o malattia, per questo potrebbe non essere sempre del tutto attendibile; viene infatti raccomandato il test dell'HbA1c (emoglobina glicata), che comporta però un costo più elevato e difficoltà nell'aderirlo alle norme di esecuzione richieste.

Ci si può anche servire del nuovo test della "mini curva" da carico glicemico, che ci permette di effettuare una diagnosi precoce di prediabete e diabete, dandoci l'opportunità di mettere in atto delle misure preventive.

Nello studio sono stati presi in considerazione anche gli esami di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi: è possibile notare come nei pazienti prediabetici i valori di quest'ultimi (in particolare colesterolo totale e LDL) siano spesso fuori dalla situazione ottimale. Ciò suggerisce una correlazione tra questi parametri, probabilmente data da quei fattori che possono accomunarli come per esempio la dieta, l'attività fisica, il fumo, l'alcool, l'insulino resistenza ecc. I trigliceridi, al contrario, sono quasi sempre rimasti nei limiti fisiologici.

Riguardo l'emoglobina glicata, a causa della poca disponibilità dei dati, non è stato invece possibile eseguire uno studio più approfondito; è comunque emerso che non per forza essa corrisponda ai risultati che invece ci vengono forniti dal test IFG, proprio perché quest'ultimo non è sempre del tutto attendibile.

5. CONCLUSIONE

Il prediabete rappresenta un rischio che non bisogna sottovalutare e che ha un'incidenza sempre maggiore, soprattutto sui giovani adulti.

Per questo sarebbe necessario implementare ancor più l'educazione alimentare già dalla giovane età, insegnando alle persone ad avere uno stile di vita più attivo. Affrontando la questione a livello scolastico, già dalla scuola primaria, si potrebbero porre le basi per un futuro comportamento corretto ed equilibrato.

Sarebbe inoltre opportuno consigliare di eseguire periodicamente degli esami del sangue, così da poter tenere sotto controllo i diversi valori, in particolare a coloro che sono già in una condizione di sovrappeso/obesità.

Ovviamente è importante tenere sotto controllo anche altri indicatori come colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi, in quanto anch'essi rispecchiano la salute generale dell'individuo e possono causare l'avanzamento di problemi cardiovascolari o patologie come l'aterosclerosi.

Il medico, tenendo conto della situazione del paziente e delle risultanze degli esami clinici, dovrebbe redigere un piano nutrizionale e di attività fisica, per portare ad un miglioramento della salute generale del paziente; in casi particolarmente gravi si può ricorrere anche alla terapia farmacologica.

Essendo una condizione reversibile, se si intervenisse in tempo sarà quindi possibile rientrare in un range fisiologico e non rischiare di sfociare in un contesto peggiore, come ad esempio quello del DMT2.

Per questo è fondamentale puntare alla sensibilizzazione e alla prevenzione.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- AdnKronos, “In Italia 4,5 mln di persone con il prediabete: gli stili di vita fanno differenza”, 10 novembre 2021.
- Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. JAMA Pediatr. 2020;174(2):e194498. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.4498
- Autori vari, Edi.Ermes, Anatomia umana – Fondamenti, con istituzioni di istologia, Prima edizione, 2018, pp 681-683.
- Baker E., T. L. Blundell, J. F. Cutfield, S. M. Cutfield, E. J. Dodson, G. G. Dodson, D. M. Hodgkin, R. E. Hubbard, N. W. Isaacs, C. D. Reynolds, K. Sakabe, N. Sakabe & N. M. Vijayan (1988) The structure of 2Zn pig insulin at 1.5 Å resolution. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, 319, 369-456.
- Bergman, Michael et al., “International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes”, Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 209, 111589, 2024.
- Borgacci R., Mypersonaltrainer, “JunkFood – Cibi spazzatura”, 9 gennaio 2020.
- Briatore L., Associazione Medici Diabetologi, “Il prediabete non è uguale per tutti”, gennaio 2021. <https://aemmedi.it/contenuti/il-prediabete-non-e-uguale-per-tutti/>
- Brunetti, Paolo. "Fisiopatologia, diagnosi e terapia del prediabete.", 2013.
- Cavaleri D., Diabete Brescia, “Prediabete, l'identificazione di sei sottotipi può portare a una prevenzione più mirata”, 25 gennaio 2021. <https://www.diabetebrescia.org/Notizie.asp?jump=views/news/newsArticle.asp&id=7966> .

- Ceriello A, Lucisano G, Prattichizzo F, La Grotta R, Frigé C, De Cosmo S, Di Bartolo P, Di Cianni G, Fioretto P, Giorda CB, Pontremoli R, Russo G, Viazzi F, Nicolucci A; AMD Annals study group. The legacy effect of hyperglycemia and early use of SGLT-2 inhibitors: a cohort study with newly-diagnosed people with type 2 diabetes. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Jun 12;31:100666. doi: 10.1016/j.lanep.2023.100666. PMID: 37547276; PMCID: PMC10398589.
- Coccozza, S., & Vaccaro, O. Prediabete: stratificazione del rischio e possibilità di intervento, 2016.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1987 Jan-Feb;10(1):1-19. doi: 10.2337/diacare.10.1.1.
- Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care.* 2002 Dec;25(12):2165-71. doi: 10.2337/diacare.25.12.2165.
- Di Pino, A., Urbano, F., Piro, S., Purrello, F., & Rabuazzo, A. M. (2016). Prediabete: criteri diagnostici e rischio cardiovascolare. *G It Diabetol Metab*, 36, 134-143.
- Fang M, Wang D, Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and Diabetes Screening Eligibility and Detection in US Adults After Changes to US Preventive Services Task Force and American Diabetes Association Recommendations. *JAMA.* 2022;327(19):1924–1925. doi:10.1001/jama.2022.5185.
- Fatati, G., “Il prediabete”, *Attualità in dietetica e nutrizione clinica (ADI)*, 48, 2017.
- FDA, U.S Food and Drug Administration, “Brominated Vegetable Oil (BVO), 2 luglio 2024.
- Food Babe, “Food in America compared to the U.K. (Why is it so different?)”, 28 febbraio 2019.
- Gagliano M., Balzano M., “Lipoproteine: classificazione”, 29 dicembre 2016.

- Garber, Alan J. et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary.
- Granata A., Rosario Maccarrone, Sandra La Rosa, Giulio Distefano, Massimiliano Anzaldi, Antonio Di Mauro, Giuseppe Leonardi, Francesco Pesce, Francesco Amico, Loreto Gesualdo, “Agonisti recettoriali del GLP-1 nel trattamento del diabete mellito tipo 2: cardioprotezione, ma non solo!”, novembre-dicembre 2021.
- IDF Diabetes Atlas, “Diabetes around the world in 2021”, 2021, <https://diabetesatlas.org/>.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition, 2021. Italy – Diabetes report 2000-2045. <https://www.diabetesatlas.org/data/en/country/99/it.html>.
- ISS (Istituto Superiore di Sanità), EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica, “Colesterolo ed Ipercolesterolemia”, 2019.
- ISSalute, “Trigliceridi (analisi cliniche)”, 28 febbraio 2018, aggiornamento 28 febbraio 2020.
- ISTAT, “Il diabete in Italia”, 20 luglio 2017.
- Junqueira L. C, Mescher Anthony L., Istologia testo e atlante, VII edizione italiana sulla XIV in lingua inglese a cura di Nicoletta Gagliano, Piccin, 2017, pp 335-338, 430-432.
- Lab Tests Online, “La Task Force statunitense riduce l'età per lo screening del diabete a 35 anni”, 27 gennaio 2022.
- Larson D., “Clinical Chemistry: Fundamentals and Laboratory Techniques”, I Edition, Saunders, 2016.
- Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018

Jan;6(1):69-80. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28847479.

- Leone, Luca. "La policy nutrizionale in Europa: iter normativi e dinamiche di regolamentazione." *Epidemiol Prev* 39.5-6 (2015): 395-400.
- Little RR. Glycated hemoglobin standardization--National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Sep;41(9):1191-8. doi: 10.1515/CCLM.2003.183.
- Marmot, M. & Brunner, E. Cohort profile: the Whitehall II study. *Int J Epidemiol*. 34, 251–256 (2005).
- Maschirow L, Khalaf K, Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes--Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening. *Clin Biochem*. 2015 Jun;48(9):581-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.02.015. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25753569.
- Minardi V, EpiCentro, Istituto Superiore Sanità, "Disuguaglianze sociali e diabete", 6 marzo 2012.
- Ministero della Salute, "Diabete mellito di tipo 1", 9 novembre 2018, aggiornamento 28 novembre 2023
- Ministero della Salute, "Diabete mellito di tipo 2", 2 marzo 2021, aggiornamento 28 novembre 2023.
- Passamonti, M., Medea, G., & Alecci, U. Aggiornamento dei criteri diagnostici per il diabete: l'emoglobina glicata, 2011.
- Rassa S. "Il Pancreas endocrino", *Caleidoscopio Italiano*, 1984.
- Redazione Diabete.com, "Il test 'rapido' per la diagnosi di prediabete e diabete proposto dall'IDF", 13 marzo 2024.
- Redazione Diabete.com, "La curva da carico di glucosio: da un vecchio test, nuove indicazioni più precise per la diagnosi di diabete", 14 ottobre 2019.
- Redazione, SISMED (Società Italiana Scienze Mediche), "Cos'è il prediabete", 7 ottobre 2021, aggiornato 30 novembre 2021.

- Reuters Staff, Versione Quotidiano Sanità/Popular Science, Jama Pediatrics, “Usa. Allarme prediabete negli adolescenti e nei giovani adulti”, 3 dicembre 2019.
- Robbins e Cotran, “Atlante di Anatomia Patologica”, Terza edizione di Edward C. Klatt, 2016.
- Robbins, O., “11 Banned Foods Americans Should Stop Eating.” Food Revolution Network, Food revolution network, 17 June 2022.
- Robbins O., Food Revolution Network, “11 Banned Foods Americans Should Stop Eating”, 30 agosto 2019.
- Sania Siddiqui, Hadzliana Zainal, Sabariah Noor Harun, Siti Maisharah Sheikh Ghadzi, Saadia Ghafoor, “Gender differences in the modifiable risk factors associated with the presence of prediabetes: A systematic review”, Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, Volume 14, Issue 5, 2020, Pages 1243-1252, ISSN 1871-4021, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.069>
- Sasaki K., S. Dockerill, D. A. Adamiak, I. J. Tickle & T. Blundell (1975) X-ray analysis of glucagon and its relationship to receptor binding. Nature 257, 751-757.
- SID Società italiana di diabetologia, “Farmaci orali”.
- Società Europea di Cardiologia (ESC) e Associazione Europea per lo studio del Diabete (EASD), “linee guida ESC sul diabete, prediabete e malattie cardiovascolari in collaborazione con l’EASD”, 2013.
- Società Italiana di Diabetologia, “Il diabete in Italia”, a cura di Bonora E, Sesti G. Bologna: Bononia University Press, 2016.
- Soldi A., “Il prediabete deve essere considerato un fattore di rischio importante”, 28 novembre 2022.
- Taylor, Luke, BMJ : British Medical Journal (Online), London Vol. 383, (Nov 15, 2023): p2698. DOI:10.1136/bmj.p2698
- Unione Europea, “Sicurezza alimentare nell’UE”.

- US Preventive Services Task Force. Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(8):736–743. doi:10.1001/jama.2021.12531.
- Visca A., “Diabete tipo 2 nel mondo, la prima causa è l’alimentazione”, 21 aprile 2023.
- Wagner, R., Heni, M., Tabák, AG *et al.* Subfenotipizzazione basata sulla fisiopatologia di individui a rischio elevato di diabete di tipo 2. *Nat Med* 27 , 49–57 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>.
- Widmaier E., Raff H., Strang K., “Vander Fisiologia”, seconda edizione, 2018.
- Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018 Oct-Dec;14(4):289-297. doi: 10.14797/mdcj-14-4-289. PMID: 30788015; PMCID: PMC6369626.