



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

**Università del Piemonte Orientale**

**“Amedeo Avogadro”**

**Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica**

Corso di Laurea Magistrale in Biologia

TESI

**La dieta mediterranea nella gestione nutrizionale del diabete  
mellito di tipo 2**

Candidata: Maria Panetta

*Maria Panetta*

Relatore: Dr. Valeria Magnelli

Co-relatore: Dr. Gianluca Sozzi

Anno accademico 2023/2024

# INDICE

INDICE .....	2
SCOPO DEL LAVORO.....	4
INTRODUZIONE.....	5
CAPITOLO 1 .....	7
IL PANCREAS .....	7
1.1. ANATOMIA DEL PANCREAS.....	7
1.2. FUNZIONI DEL PANCREAS.....	8
1.3. PANCREAS E DIABETE.....	10
CAPITOLO 2.....	11
INSULINA.....	11
2.1. RUOLI FISIOLGICI DELL'INSULINA.....	11
2.1.1. <i>Sistema vascolare ed endotelio</i> .....	13
2.1.2. <i>Cervello</i> .....	13
2.1.3. <i>Reni</i> .....	13
2.1.4. <i>Osso</i> .....	14
2.2. INSULINA E PATOLOGIE.....	16
2.2.1. <i>Insufficiente produzione di insulina</i> .....	16
2.2.2. <i>Iperglicemia</i> .....	17
2.2.3. <i>Iperinsulinemia</i> .....	17
2.2.4. <i>Iperlipidemia</i> .....	18
2.3. SINTESI INSULINA .....	19
2.4. RILASCIO INSULINA.....	20
2.5. TRASPORTO DEL GLUCOSIO .....	21
2.6. VIE DI SEGNALAZIONE INSULINA .....	22
CAPITOLO 3.....	24
DIABETE MELLITO .....	24
3.1. DEFINIZIONE DEL DIABETE MELLITO .....	24
3.2. EPIDEMIOLOGIA.....	24
3.3. CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO.....	29
3.3.1. <i>Diabete mellito di tipo 1</i> .....	29
3.3.2. <i>Diabete mellito di tipo 2</i> .....	29
3.3.3. <i>Diabete gestazionale</i> .....	30

3.4. DIABETE DI TIPO 2 .....	30
3.4.1. <i>Eziologia</i> .....	31
3.4.2. <i>Fisiopatologia</i> .....	32
3.4.3. <i>Diagnosi</i> .....	34
3.4.4. <i>Trattamenti</i> .....	35
CAPITOLO 4.....	40
DIETA MEDITERRANEA.....	40
4.1. DEFINIZIONE E SCOPERTA .....	40
4.2. COMPOSIZIONE DIETA MEDITERRANEA.....	41
4.3. CARATTERISTICHE NUTRIZIONALI E BIOATTIVE DEI PRINCIPALI COMPONENTI.....	44
4.4. DIETA MEDITERRANEA E T2DM.....	45
4.4.1. <i>Meccanismi basati sui composti antinfiammatori e antiossidanti</i> .....	46
4.4.2. <i>Meccanismi basati sugli agonisti del GLP-1</i> .....	47
4.4.3. <i>Meccanismi basati sul cambiamento del microbiota intestinale</i> .....	47
MATERIALI E METODI .....	49
<i>Visita nutrizionale</i> .....	49
<i>Rilevanza dei parametri antropometrici</i> .....	50
<i>Caratteristiche intervento nutrizionale pazienti T2DM</i> .....	50
RISULTATI.....	52
DISCUSSIONE.....	62
CONCLUSIONI.....	65
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....	67
RINGRAZIAMENTI .....	70

## **SCOPO DEL LAVORO**

Lo scopo del lavoro è indagare gli effetti che l'approccio nutrizionale può apportare nel trattamento del diabete mellito di tipo 2. L'intervento ha previsto la somministrazione di un piano nutrizionale elaborato secondo le linee guida delle società scientifiche diabetologiche italiane, ovvero l'associazione Medici Diabetologi (AMD) e la società italiana di diabetologia (SID). In particolare, l'approccio nutrizionale si è basato sulla Dieta Mediterranea. Il periodo di osservazione dell'intervento è stato di 4 mesi con due follow up a distanza di 2 mesi. Al fine di analizzare i risultati dell'intervento nutrizionale proposto è stato valutato l'andamento delle circonferenze vita e addominale, del peso corporeo, della glicemia e dell'emoglobina glicata nel tempo.

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) è una condizione complessa caratterizzata da un insieme di disturbi metabolici che si distinguono per la presenza di elevati livelli di glicemia. L'iperglicemia si sviluppa attraverso vari processi patologici, che vanno dalla distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  del pancreas con conseguente mancanza di insulina, fino ad alterazioni che causano resistenza all'azione di quest'ultima (insulino-resistenza). Spesso, si osserva la concomitanza di disturbi nella produzione di insulina e inefficienze nell'azione insulinica all'interno dello stesso soggetto, e talvolta non è chiaro quale di queste anomalie prevalga come principale causa dell'iperglicemia. Tra i sintomi più evidenti di questa condizione patologica, si hanno la poliuria, la polidipsia e la perdita di peso, a volte associata ad un aumento del desiderio di cibo (polifagia). In aggiunta, l'iperglicemia prolungata può impattare negativamente sulla salute generale portando a conseguenze patologiche a lungo termine, coinvolgenti diversi organi e sistemi dell'organismo (American Diabetes Association, 2011).

Il diffondersi del diabete mellito è diventato un problema su scala mondiale, con un marcato aumento della sua presenza negli ultimi decenni. Secondo l'International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas del 2021, circa 537 milioni di adulti in tutto il mondo tra i 20 e 79 anni, il che rappresenta circa il 10,5% di tutti gli adulti di questa fascia d'età, sono affetti da diabete mellito. Si prevede che entro il 2030 questo numero aumenterà a 643 milioni ed entro il 2045 a 783 milioni. L'aumento della prevalenza di questa patologia è parallelo all'aumento dei suoi fattori di rischio principali, quali la sedentarietà, il sovrappeso e l'obesità. In particolare, queste cause si trovano alla base dell'insorgenza del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) che rappresenta il 90-95% dei casi di diabete mellito (Magliano, 2021).

Il T2DM è una condizione patologica caratterizzata da iperglicemia, derivante da una combinazione di ridotta secrezione insulinica da parte delle cellule  $\beta$  pancreatiche e resistenza insulinica nei tessuti periferici (American Diabetes Association, 2011). La sua eziologia è una questione di notevole complessità, contraddistinta da un'integrazione di fattori di rischio non modificabili (etnia, storia familiare e predisposizione genetica) e fattori di rischio modificabili (obesità e adiposità, stile di vita sedentario e scelte alimentari non salutari) (Galicia-Garcia, 2020).

A differenza del diabete mellito di tipo 1 (T1DM), il T2DM può essere gestito efficacemente mediante l'adozione di uno stile di vita salutare che includa modifiche dietetiche mirate e l'incremento dell'attività fisica. L'acquisizione di abitudini alimentari sane contribuiscono a migliorare i livelli di glicemia e a ottimizzare il profilo metabolico complessivo. Pertanto, l'approccio dietetico rappresenta un aspetto di notevole importanza nella gestione e nel trattamento del T2DM (Mahgoub, 2023).

Le linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) propongono tre indicazioni per il trattamento nutrizionale del T2DM:

- terapia nutrizionale strutturata per il trattamento del T2DM
- terapia nutrizionale bilanciata (dieta Mediterranea), a basso contenuto di carboidrati
- terapia nutrizionale che preveda l'uso prevalente di alimenti a basso indice glicemico rispetto a quelli ad alto indice glicemico (AMD, 2022).

In particolare, la dieta mediterranea è stata riconosciuta come modello alimentare salutare e vantaggioso per i pazienti con T2DM grazie ai suoi effetti positivi sul controllo della glicemia e sui fattori di rischio associati alla patologia (Martín-Peláez, 2020). Questo regime nutrizionale si basa sull'assunzione prevalente di alimenti naturali tipici delle regioni del Mediterraneo e si contraddistingue per l'abbondante consumo di verdura, frutta, cereali integrali, pesce, legumi, nonché per l'uso equilibrato di grassi sani, come l'olio d'oliva, e il basso consumo di carne rossa e prodotti lattiero-caseari sotto forma di formaggio (Lăcătușu, 2019). Le caratteristiche intrinseche della dieta mediterranea, come la presenza di fibre, antiossidanti e grassi monoinsaturi, favoriscono il controllo glicemico, riducono il rischio di patologie cardiovascolari e facilitano la gestione del peso corporeo. Inoltre, tale regime alimentare può contribuire a migliorare la sensibilità all'insulina e a ridurre l'infiammazione, fattori determinanti nella gestione ottimale del T2DM (Martín-Peláez, 2020).

# CAPITOLO 1

## IL PANCREAS

### 1.1.ANATOMIA DEL PANCREAS

Il pancreas è una ghiandola di forma allungata annessa all'apparato digerente, pesa circa 100 g e ha una lunghezza compresa tra 14 e 25 cm. È situato nella cavità addominale superiore nella porzione di sinistra. È in rapporto anteriormente con il colon trasverso, posteriormente con il rene sinistro, superiormente con l'arteria splenica e lateralmente con l'ilo della milza.

Da un punto di vista anatomico è costituito da cinque parti: processo uncinato, testa, collo, corpo e coda (Fig. 1). Il processo uncinato e la testa rappresentano l'estremità destra e sono adiacenti al duodeno, inseriti nella "C duodenale". Il corpo è la parte centrale della ghiandola disposta trasversalmente che si diparte a partire dal collo, porzione più stretta della testa. La coda è la porzione terminale che si estende fino all'ilo splenico (Atkinson, 2020).

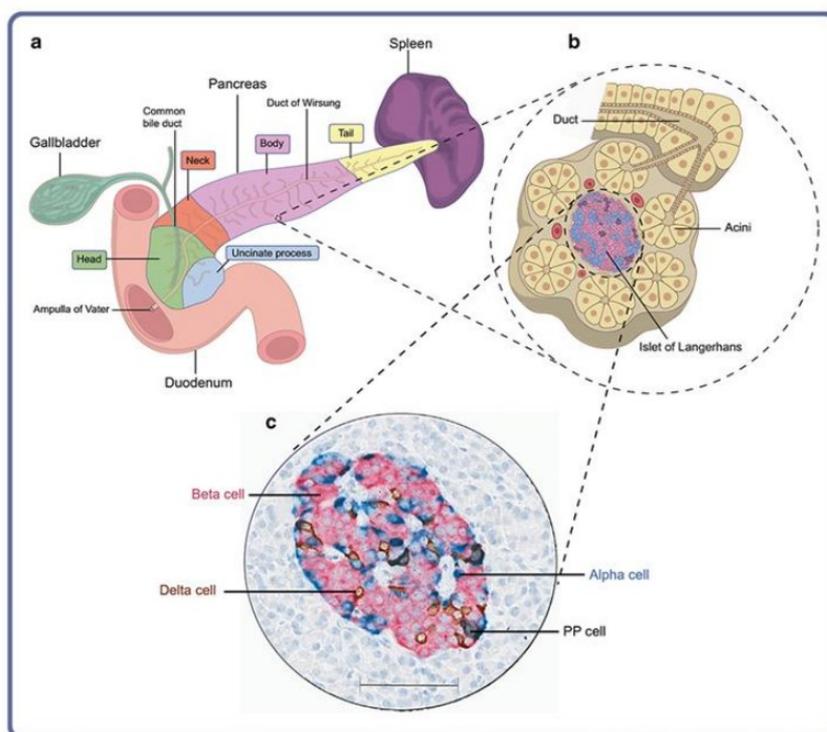


Figura 1. Caratteristiche anatomiche principali del pancreas umano. (a) Schema del pancreas e degli organi circostanti. (b) Rappresentazione schematica dell'organizzazione del pancreas endocrino ed esocrino a livello cellulare. (c) Isola pancreaticata umana che mostra i quattro tipi di cellule endocrine (Atkinson, 2020).

## 1.2. FUNZIONI DEL PANCREAS

Il pancreas è una ghiandola a funzione mista, esocrina ed endocrina. Il 98% del tessuto pancreatico è esocrino e svolge una funzione digestiva. Questa porzione ha una struttura tubulo-acinosa con dotti che terminano in acini a secrezione sierosa (Fig.1) (Atkinson, 2020).

Le cellule acinose sono responsabili della produzione di enzimi digestivi secreti nel lume intestinale. Questi vengono immagazzinati nel pancreas come enzimi attivi ( $\alpha$ -amilasi e lipasi) o sottoforma di zimogeni (peptidasi) ovvero precursori inattivi, quest'ultimi vengono attivati quando vengono riversati nel duodeno. I principali enzimi rilasciati dal pancreas esocrino sono:  $\alpha$ -amilasi, lipasi pancreatiche e proteasi, responsabili della digestione rispettivamente di carboidrati, lipidi e proteine. L' $\alpha$ -amilasi è un enzima prodotto sia dal pancreas che dalle ghiandole salivari e la sua funzione è quella di digerire i carboidrati, sottoforma principalmente di amido, idrolizzando i legami 1,4-glicosidici e liberando maltosio e  $\alpha$ -destrine contenenti legami 1,6-glicosidici. La digestione dei carboidrati termina con la formazione di glucosio a livello intestinale grazie all'azione di enzimi presenti nell'orletto a spazzola.

La lipasi pancreatiche, insieme all'azione dei Sali biliari e di una colipasi, è responsabile della digestione dei lipidi. In particolare, idrolizza i trigliceridi liberando acidi grassi liberi e monogliceridi. Esistono anche lipasi linguali e gastriche, ma queste contribuiscono solo in misura minore alla digestione dei grassi.

Le proteasi vengono immagazzinate e secrete dal pancreas sottoforma di zimogeni e attivati nel duodeno grazie all'azione di un enteropeptidasi che converte il tripsinogeno in tripsina, a sua volta la tripsina va ad attivare gli altri zimogeni a cascata. Queste sono divise in due gruppi: le esopeptidasi, digeriscono i peptidi a partire dall'estremità C-terminale, e le endopeptidasi che riconoscono i legami interni della proteina. Tra le esopeptidasi vi è la carbossipeptidasi, formata dall'attivazione della pro carbossipeptidasi, responsabile della digestione dei legami peptidici all'estremità carbossilica della proteina. Tra le endopeptidasi vi sono chimotripsina, tripsina ed elastasi, derivanti dall'attivazione rispettivamente di chimotripsinogeno, tripsinogeno e pro elastasi, queste scindono specifici legami peptidici adiacenti a specifici amminoacidi all'interno di una proteina.

La secrezione degli enzimi digestivi da parte delle cellule acinose del pancreas avviene attraverso un'esocitosi regolata da agenti neuroumorali, questi includono la colecistochinina (CCK), la secretina, il peptide di rilascio della gastrina (GRP), l'acetilcolina (Ach) e il polipeptide intestinale vasoattivo (VIP). Per ognuno di loro è presente un recettore accoppiato a proteine G (GPCR) sulla membrana plasmatica basolaterale della cellula acinosa. In base ai loro meccanismi di stimolazione di secrezione i GPCR si dividono in due gruppi (Fig. 2): GPCR per la secretina e per il VIP e GPCR

per l'Ach, la CCK e il GRP. Nel primo caso l'esocitosi è stimolata dall'aumento di cAMP, mentre nel secondo caso dall'aumento di Ca<sup>2+</sup> (Pandol, 2010).

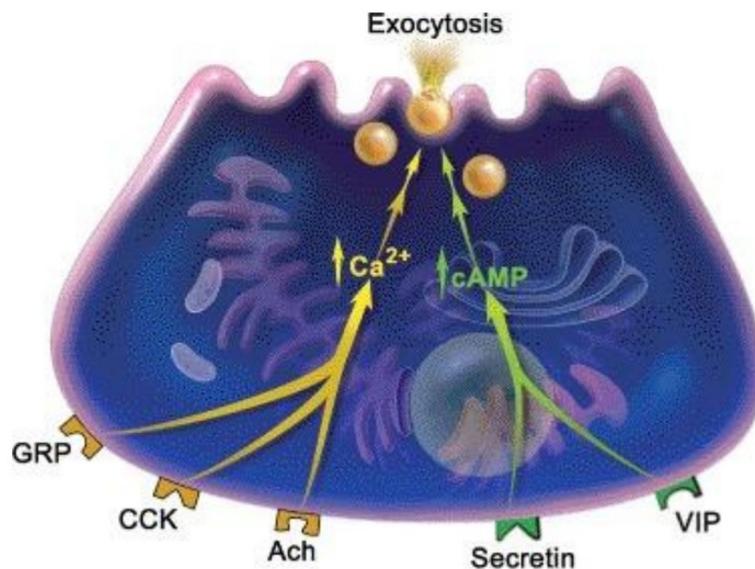


Figura 2. Regolazione dell'esocitosi degli enzimi digestivi del pancreas ad opera di agenti neuroumorali (Pandol, 2010).

Il secreto del pancreas, detto succo pancreatico, composto da enzimi digestivi, acqua e bicarbonato viene riversato nel duodeno grazie a due doti che sono il dotto di Wirsung o dotto pancreatico principale e il dotto di Santorini o dotto pancreatico accessorio, che si origina dal dotto pancreatico principale (Atkinson, 2020).

La porzione endocrina del pancreas è costituita dalle isole di Langerhans che sono frammiste al tessuto esocrino e caratterizzati da quattro tipologie di cellule differenti (Fig.1):

1. Cellule  $\alpha$ , rappresentano circa il 15%, producono glucagone, un ormone proteico iperglicemizzante
2. Cellule  $\beta$ , rappresentano il 40-60%, producono insulina, un ormone proteico ipoglicemizzante
3. Cellule  $\delta$ , producono somatostatina
4. Cellule PP producono polipeptide pancreatico

### 1.3. PANCREAS E DIABETE

Il pancreas endocrino è responsabile della secrezione di insulina e glucagone che sono i due ormoni cardine del controllo del metabolismo energetico (Atkinson, 2020). Il T1DM è una condizione patologica autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche che producono insulina, l'ormone che regola i livelli di glicemia. (American Diabetes Association, 2011).

Nel T2DM invece il pancreas è capace di produrre insulina, ma questa non viene utilizzata dalle cellule dell'organismo a causa di una condizione di resistenza insulinica (Atkinson, 2020). La resistenza all'insulina, una caratteristica chiave del T2DM, emerge quando le cellule bersaglio per l'azione dell'insulina diventano meno sensibili o meno capaci di rispondere efficacemente a questo ormone. Questo fenomeno comporta un'incapacità delle cellule di utilizzare il glucosio circolante, causando un aumento dei livelli di glicemia. Simultaneamente il pancreas può perdere la sua capacità di produrre abbastanza insulina per compensare questa resistenza o le cellule  $\beta$  pancreatiche possono diventare disfunzionali. Di conseguenza, la produzione di insulina può diminuire, aggravando ulteriormente l'iperglicemia (Galicía-García, 2020).

## **CAPITOLO 2**

### **INSULINA**

#### **2.1. RUOLI FISIOLGICI DELL'INSULINA**

L'insulina, ormone ipoglicemizzante rilasciato dalle cellule  $\beta$  del pancreas, è stata scoperta a Toronto nel 1921. Essa svolge un ruolo cruciale nella regolazione della glicemia, influenzando numerosi processi metabolici. L'omeostasi del glucosio nel sangue è un processo complesso e delicato, regolato principalmente dall'insulina e dal glucagone, prodotti entrambi dal pancreas. La loro azione coordinata è fondamentale per il mantenimento dei livelli di glucosio entro limiti fisiologici (Tokarz, 2018). Concentrazioni di glucosio superiori a 5mM portano a un aumento della secrezione di insulina da parte delle cellule  $\beta$  del pancreas e a una contemporanea diminuzione di glucagone (Rahman, 2021).

I target principali dell'insulina sono il fegato, il tessuto adiposo e il tessuto muscolare scheletrico (Fig.3). Il suo ruolo principale è quello di facilitare l'assorbimento di glucosio da parte delle cellule, promuovendo la sua conversione in glicogeno nel fegato e nei muscoli. Questo processo aiuta a mantenere la stabilità dei livelli di glucosio nel sangue, assicurando che siano adeguati alle esigenze energetiche del corpo. Nell'ambito della regolazione glicemica, l'insulina ha anche un effetto inibitorio sulla gluconeogenesi, che è il processo di produzione di glucosio a partire da substrati non glucidici, come glicerolo e aminoacidi. Nel muscolo scheletrico l'insulina inibisce il processo di proteolisi, mentre favorisce l'assorbimento degli aminoacidi per la sintesi proteica. Viene favorito anche l'assorbimento di glucosio che viene utilizzato principalmente per produrre energia sotto forma di adenosina trifosfato (ATP). Inoltre, facilita l'accumulo di grassi nei tessuti adiposi favorendo il processo di lipogenesi ossia di formazione di trigliceridi a partire dal glucosio in eccesso. Contribuisce così alla gestione del bilancio energetico e alla regolazione del peso corporeo (Rahman, 2021).

La segnalazione dell'insulina è tessuto-specifica, nonostante il percorso generale sia simile in tutti i tessuti, gli effetti biologici finali sono diversi. L'attivazione del recettore tirosin chinasi dell'insulina determina l'aggancio del substrato del recettore dell'insulina (Insuline Receptor Substrate, IRS). Questa fosforilata su specifici residui di tirosina può stabilire, attraverso il dominio -SH2, un legame con l'enzima fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K), che va a fosforilare il fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato (PIP2) formando il fosfatidilinositolo 3,4,5-trifosfato (PIP3). PIP3

attiva la proteina 3-fosfatidilinositolo-dipendente chinasi-1 (PKD1) che a sua volta, attiva la proteina chinasi B (Akt).

Akt è una proteina fondamentale che regola la crescita, la sopravvivenza, il metabolismo e la proliferazione cellulare. Tra i bersagli di Akt ci sono l'enzima bersaglio nei mammiferi della rapamicina (mammalian Target of Rapamycin Complex, mTORC1), coinvolto nella sintesi proteica e nella crescita cellulare, e la proteina Forkhead Box O (FOXO), coinvolto nella trascrizione di geni legati alla sopravvivenza cellulare e all'apoptosi, in particolare questa proteina attiva mTORC1 e inibisce FOXO. Nel muscolo scheletrico Akt promuove la crescita muscolare attivando vie che stimolano la sintesi proteica e l'ipertrofia muscolare, regola la captazione di glucosio e la sintesi di glicogeno, fornendo energia per l'attività contrattile. Nel fegato, l'attivazione di Akt, gioca un ruolo importante nella regolazione del metabolismo del glucosio, in particolare stimola il processo di glicogenosintesi e inibisce la gluconeogenesi. Inoltre, contribuisce alla regolazione del metabolismo dei lipidi aumentando la sintesi lipidica e inibendo la beta-ossidazione dei grassi. Nel tessuto adiposo influenza la captazione di glucosio dalle cellule adipose e la sua trasformazione in acidi grassi attraverso la lipogenesi. Questo contribuisce al mantenimento dei livelli di glucosio nel sangue e all'accumulo di riserve energetiche sotto forma di grasso (Morris F. White, 2021).

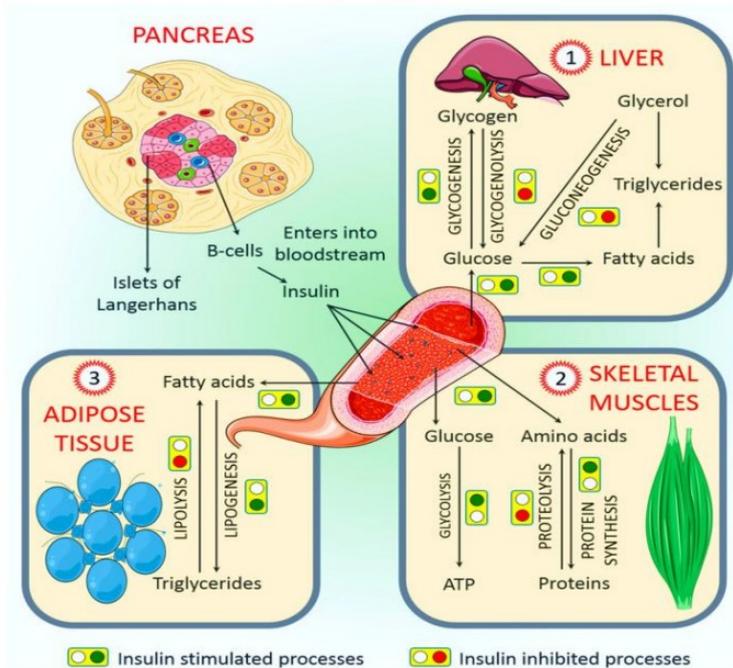


Figura 3. Ruolo dell'insulina sul fegato, tessuto muscolare scheletrico e tessuto adiposo (Rahman, 2021).

L'insulina è fondamentale per prevenire l'iperglicemia, condizione caratterizzata da livelli elevati di glucosio nel sangue. L'assenza o l'insufficiente produzione può portare a disturbi metabolici, come il diabete mellito. L'insulina svolge importanti ruoli fisiologici agendo su diversi organi chiave del corpo, tra cui cuore, cervello, reni, pelle, follicoli piliferi e ossa (Rahman, 2021).

### 2.1.1. *Sistema vascolare ed endotelio*

L'insulina in generale può influenzare la produzione di ossido nitrico (NO) da parte dell'endotelio vascolare, con effetto vasodilatante ottimizzando il flusso ematico. L'insulina può aumentarne la produzione a livello endoteliale svolgendo un ruolo protettivo nella salute vascolare e prevenendo la formazione di placche aterosclerotiche. In alcune condizioni, come il diabete o l'insulino-resistenza, si possono verificare alterazioni nella produzione di NO e nei suoi effetti, aumentando il rischio di complicazioni cardiovascolari (Rahman, 2021).

### 2.1.2. *Cervello*

Il cervello utilizza come fonte energetica primaria il glucosio, per questo motivo il suo assorbimento è fondamentale per il funzionamento ottimale delle cellule cerebrali. Il glucosio, in questa sede, è trasportato mediante un meccanismo insulino-indipendente, in particolare attraverso i trasportatori di glucosio (GLUT) GLUT1 e GLUT3 che ne consentono l'uptake basale (Mueckler, 2013). Studi recenti hanno evidenziato, a livello cerebrale, trasportatori di glucosio GLUT2 e GLUT4 espresse a livelli più bassi e/o in un numero minore. La presenza di GLUT4 suggerisce un ruolo dell'insulina anche nel cervello (Mueckler, 2013). Prove recenti sostengono che l'insulina può aumentare l'assorbimento del glucosio in alcune regioni del cervello come l'ipofisi, il plesso corioideo e la ghiandola pineale. Inoltre, oltre che nel bilancio energetico del cervello e nel metabolismo del glucosio, si è visto come l'insulina giochi un ruolo nella plasticità sinaptica, un processo chiave per la memoria e l'apprendimento. La disfunzione insulinica nel cervello è stata collegata a diversi disturbi neurologici e potrebbe rappresentare un fattore di rischio per alcune condizioni cognitive. Pertanto, si hanno sempre più studi che confermano il ruolo protettivo dell'insulina nei confronti di patologie neurologiche e psichiatriche, in particolare di quelle patologie neurodegenerative, quali, ad esempio il morbo di Alzheimer. L'insulina, inoltre, nel cervello è coinvolta nella regolazione dell'appetito e del peso corporeo, condiziona la sensazione di sazietà, contribuendo così al controllo dell'assunzione alimentare (Rahman, 2021). L'insulina è un ormone anoressigeno capace di stimolare i neuroni pro-opiomelanocortina (POMC) e i trascritti regolati da cocaina e amfetamine (CART) presenti a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo, questi neuroni a loro volta stimolano il centro della sazietà (I., 2024).

### 2.1.3. *Reni*

L'insulina svolge un ruolo fisiologico importante anche nel rene, agisce in sinergia con altri ormoni e meccanismi di regolazione renale per mantenere la pressione arteriosa e l'equilibrio idro-elettrolitico. Alterazioni nella risposta renale all'insulina possono contribuire a disfunzioni metaboliche e

cardiovascolari. L'insulina è coinvolta nel sistema renina-angiotensina, un sistema ormonale deputato all'omeostasi idrosalina e alla regolazione della pressione arteriosa; in particolare può interagire con l'angiotensina II a livello cellulare, influenzando la sensibilità dei tessuti agli effetti di quest'ultima (Rahman, 2021). È stato provato che i livelli plasmatici di angiotensina II sono maggiori nei soggetti obesi e che l'eccessiva attivazione di questa possa influenzare la sensibilità insulinica contribuendo così allo sviluppo di T2DM (Gracia Fahed, 2022). Ulteriori evidenze indicano che la resistenza insulinica da parte dell'angiotensina II sia mediata da una ridotta traslocazione di GLUT4 e da un ridotto assorbimento di glucosio (Csibi, 2010). Normalmente a seguito dell'attivazione del recettore insulinico, la fosforilazione di Akt facilita il trasferimento di GLUT4 sulla membrana per permettere l'ingresso del glucosio (Rahman, 2021), questo non avviene con livelli plasmatici elevati di angiotensina II che agisce bloccando la fosforilazione di Akt (Csibi, 2010).

#### *2.1.4. Osso*

L'insulina svolge un ruolo importante nella regolazione del metabolismo osseo. In particolare, promuove la formazione ossea stimolando la differenziazione e la sopravvivenza degli osteoblasti e impedisce il riassorbimento osseo inibendo gli osteoclasti. Le persone con diabete mellito possono sperimentare complicanze metaboliche che possono influire sulla salute ossea. In particolare, è stato riscontrato un maggiore rischio di fratture in questi pazienti (Rahman, 2021). Questo rischio viene valutato attraverso la densitometria ossea (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA), un metodo di misurazione che permette l'analisi della densità ossea minerale (Bone Mineral Density, BMD). Normalmente un valore basso di BMD è correlato ad un aumento del rischio di fratture; tuttavia, nelle persone affette da T2DM nonostante una BMD elevata o normale, il rischio risulta comunque elevato. Questo paradosso può essere associato all'iperinsulinemia, all'obesità e ad un alterato assetto ormonale. La BMD elevata è legata all'aumento del peso, tuttavia nel soggetto obeso è da considerare che questo aumento è dovuto principalmente alla presenza di massa grassa a discapito di quella magra. Il calo della massa magra risulta un fattore di rischio di fondamentale importanza nell'ambito delle fratture ossee (Moseley K. F., 2012). È stata evidenziata una relazione osso e tessuto adiposo, in particolare quest'ultimo produce adipochine come la leptina e l'adiponectina che agiscono promuovendo la deposizione di matrice ossea e inibendone il riassorbimento. La leptina è nota principalmente per la sua funzione a livello del sistema nervoso centrale sul centro della sazietà, normalmente sopprime l'appetito e aumenta il dispendio energetico, mentre l'adiponectina svolge la sua azione nell'omeostasi energetica con effetto preventivo nei confronti diverse patologie come il T2DM. Nei soggetti obesi si verifica una resistenza alla leptina e i livelli di adiponectina risultano essere inferiori, la conseguenza è una ridotta azione protettiva sull'osso (Zhao, 2008).

Nei pazienti T2DM le alterazioni ormonali comportano una resistenza all'insulina e una diminuzione dei livelli sierici del fattore di crescita insulino simile (insuline like growth factor, IGF-1), fattore di crescita con azione simile all'insulina. IGF-1 e insulina sono ormoni anabolizzanti che promuovono la formazione ossea riducendone il riassorbimento. Alla resistenza all'insulina e alla diminuzione dei livelli sierici di IGF-1 si aggiunge un calo degli estrogeni a seguito di una diminuzione del testosterone, ormone necessario alla formazione degli estrogeni, con conseguenti ripercussioni negative sull'integrità ossea.

Inoltre, in condizioni di obesità, la vitamina D (vitamina D3 o colecalciferolo), grazie alla sua natura lipofila, viene sequestrata a livello del tessuto adiposo. La vitamina D è importante per garantire l'integrità ossea, in particolare favorisce l'assorbimento di  $Ca^{2+}$  a livello intestinale, preservando l'osso dal processo di demineralizzazione. Il sequestro a livello del tessuto adiposo o disfunzioni renali, che non consentono la trasformazione della vitamina D nella sua forma attiva (1,25-OH-vitamina D 1,25), determinano una carenza complessiva con conseguente aumento di rischio di fratture.

Tra i meccanismi di fragilità ossea rientra anche l'assunzione di alcuni farmaci come la classe dei tiazolidinedioni (TZD). Questi aumentano la sensibilità all'insulina e per questo motivo vengono utilizzati per la cura del T2DM, ma si è visto avere come effetti avversi un impatto negativo sull'integrità dell'osso in quanto aumentano il rischio di fratture (Moseley K. F.,2012).

## 2.2. INSULINA E PATOLOGIE

Comprendere la fisiopatologia dell'insulina è fondamentale per affrontare disturbi metabolici come il diabete tipo 2 e sviluppare approcci terapeutici mirati per migliorare la sensibilità all'insulina e la regolazione della glicemia.

### 2.2.1. *Insufficiente produzione di insulina*

L'apporto adeguato di sostanze nutritive è fondamentale nel regolare la produzione e la funzionalità dell'insulina. Nelle condizioni di obesità si può andare incontro ad un aumento della glicemia basale, questo fenomeno è dovuto all'instaurarsi di una resistenza all'insulina (IR). Da un punto di vista patologico, sia la resistenza che la carenza di insulina possono influenzare i livelli di glucosio nel sangue. L'eccesso di acidi grassi liberi (Free Fatty Acids, FFA), causato dall'aumento del grasso viscerale, comporta l'inibizione del segnale insulinico (Fig.4). Fisiologicamente i FFA vengono captati dal tessuto muscolare, dal tessuto adiposo e dal fegato e vengono metabolizzati tramite ossidazione a livello mitocondriale oppure vengono depositati nel tessuto adiposo. Se si ha un eccesso di FFA, a seguito di un aumentato apporto con la dieta, viene meno il processo di ossidazione da parte dei mitocondri e l'accumulo dei FFA attiva la proteina chinasi C (Protein kinase C, PKC), una serin-chinasi, mediante fosforilazione. La PKC a sua volta attiva altre due serin-chinasi, la chinasi N terminale c-Jun (c-Jun N-terminal kinases, JNK) e la chinasi I $\kappa$ B (IkappaB kinase, IKK), che si legano al substrato IRS-1 e ne determinano l'inattivazione. La fosforilazione della serina di IRS-1 determina il distacco dal recettore insulinico e il conseguente blocco del segnale insulinico (Capurso,2013).

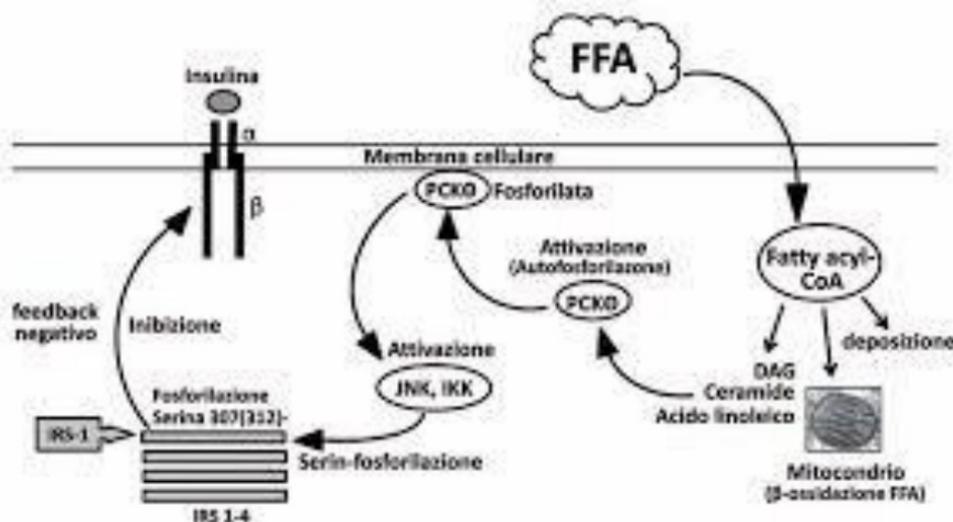


Figura 4. Inibizione del segnale insulinico causato da un aumento di FFA (Capurso,2013).

In questa condizione l'inibizione della lipolisi mediata dall'insulina è compromessa e di conseguenza si ha un aumento degli FFA che a loro volta provocano alterazioni nella cascata di segnalazione dell'insulina. Si entra così in un circolo vizioso. Nel muscolo gli FFA influenzano l'attività di PI3K associata al substrato del recettore dell'insulina (IRS-1) portando ad una ridotta traslocazione di GLUT4 in superficie e quindi ad un ridotto assorbimento di glucosio. Parallelamente, vanno ad agire anche sul fegato promuovendo la gluconeogenesi e la lipogenesi, il risultato è uno stato iperinsulinemico per cercare di mantenere normali i livelli di glucosio. L'iperinsulinemia tenta di mantenere la glicemia a livelli normali, tuttavia, in uno stato avanzato la compensazione cessa portando ad una diminuzione dei livelli di insulina (Gracia Fahed, 2022).

La ridotta sensibilità all'insulina è alla base dell'insorgenza del diabete mellito di tipo 2 (Capurso, 2013).

### 2.2.2. Iperglicemia

L'iperglicemia è la presenza di livelli elevati di glucosio nel sangue: questa condizione è definita da valori superiori a 126 mg/dl in fase di digiuno o 200 mg/dl nelle due ore successive al pasto. L'iperglicemia basale è dovuta a una riduzione del rapporto insulina-glucagone, principalmente in seguito a un'aumentata gluconeogenesi epatica. In contrasto, l'iperglicemia postprandiale è dovuta a una diminuzione della concentrazione plasmatica di insulina o a un'azione che limita l'assorbimento di glucosio nei tessuti periferici. L'iperglicemia post-prandiale è influenzata da diversi fattori, quali l'orario del pasto, la sua composizione e il contenuto di carboidrati. Questa condizione è spesso associata al diabete mellito (livello di glucosio plasmatico a digiuno di 126 mg/dL o livello di glucosio plasmatico nelle 2 ore successive all'assunzione di un carico di 200 mg/dL) e a patologie cardiovascolari; per questo motivo il monitoraggio regolare dei livelli di glucosio, il trattamento mirato e uno stile di vita sano sono cruciali per gestire e prevenire l'iperglicemia e le sue conseguenze. (Rahman, 2021)

### 2.2.3. Iperinsulinemia

L'iperinsulinemia ha un impatto diretto su diverse condizioni, tra cui l'obesità, il diabete di tipo 2, l'ipertrigliceridemia, l'infiammazione cronica e il morbo di Alzheimer. Uno studio ha evidenziato che l'aumento degli acidi grassi alimentari stimola la produzione di incretine da parte degli enterociti intestinali, potenziando la secrezione di insulina anche a bassi livelli di glucosio. L'obesità e il diabete di tipo 2 sono comunemente associati alla fenomenologia della resistenza all'insulina. Tale resistenza regola la secrezione insulinica, manifestando, in ultima analisi, l'iperinsulinemia, correlata ad un incremento di morbilità e mortalità dovute a complicazioni cardiovascolari nei soggetti affetti da

obesità. La preponderante causa di iperinsulinemia è solitamente attribuibile all'insulino-resistenza, la quale induce il pancreas a compensare mediante un incremento nella sintesi insulinica. Un'alimentazione sana e bilanciata può contribuire al mantenimento di un peso sano e migliorare la funzione corporea generale. Diete mirate al controllo glicemico possono essere utili nel trattamento dell'iperinsulinemia, con una particolare enfasi su diete a basso contenuto di carboidrati semplici per regolare i livelli di glucosio (Rahman, 2021).

#### *2.2.4. Iperlipidemia*

La leptina, ormone prodotto a livello del tessuto adiposo bianco, agisce sul dispendio energetico andando a stimolare il centro della sazietà a livello del sistema nervoso centrale. La sua secrezione è regolata dall'assunzione di cibo, dal grasso corporeo totale, da citochine pro-infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale (Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) e da diversi ormoni, tra i quali emerge l'insulina (Obradovic, 2021). La leptina, oltre ad avere un'azione a livello del sistema nervoso centrale, agisce anche a livello periferico, in particolare il suo recettore, chiamato anche recettore dell'obesità (Ob-R), si trova principalmente nelle cellule  $\beta$  del pancreas e quando attivato riduce la produzione di insulina. In condizioni di obesità si verifica una resistenza alla leptina che ne compromette gli effetti. Stimoli esterni come un'alimentazione ricca di grassi contribuiscono a questa resistenza. Inoltre, l'obesità è associata ad uno stato infiammatorio, di conseguenza l'esposizione a stimoli infiammatori come TNF- $\alpha$  e interleuchina 1 (IL-1) aumenta l'espressione della leptina nel tessuto adiposo e della leptina circolante, creando un circuito di feedback che promuove l'infiammazione. Sia la leptina sia le citochine pro-infiammatorie influenzano il funzionamento delle cellule  $\beta$ , durante situazioni di stress o diete con elevati livelli di zucchero e FFA comportano un aumento di sostanze infiammatorie nelle isole pancreatiche. Una dieta ricca di lipidi comporta un rilascio elevato di FFA, che possono diventare dannosi, contribuendo a un fenomeno chiamato lipotossicità, questo comporta una resistenza all'insulina e un deterioramento delle cellule  $\beta$  (Rahman, 2021). Con lo stress ossidativo si ha un'alterazione della mobilizzazione fisiologica del  $\text{Ca}^{2+}$  che favorisce i segnali pro-apoptotici e la degradazione dell'mRNA della proinsulina (Galicia-Garcia, 2020). Questo fenomeno di lipotossicità può accelerare la perdita di funzione e massa delle cellule  $\beta$ , che è spesso osservata nel T2DM (Rahman, 2021).

### 2.3. SINTESI INSULINA

L'insulina è un ormone peptidico formato da due catene, la A e la B, legate tra loro con ponti disolfuro grazie alla presenza delle cisteine. La sintesi dell'insulina avviene tramite diversi passaggi che sono raffigurati nella figura 5. Negli esseri umani il gene deputato alla produzione dell'ormone, *INS*, è localizzato sul cromosoma 11. Nel nucleo la trascrizione è permessa grazie alla presenza di sequenze regolatrici collocate a monte del gene alle quali si legano fattori di trascrizione Pdx1, MafA e NeuroD1. La trascrizione porta alla formazione dell'mRNA pre-proinsulina caratterizzata da una sequenza segnale, catena A e catena B intervallate dal peptide C. A livello del reticolo endoplasmatico ruvido (RER) la pre-proinsulina subisce un taglio proteolitico che porta alla liberazione della sequenza segnale. Dalla pre-proinsulina si forma la proinsulina che dopo il transito nell'apparato di Golgi, grazie alla rimozione del peptide C della proinsulina, forma i granuli immaturi di insulina. I granuli diventano poi maturi e, in presenza di zinco, l'insulina si deposita sotto forma di cristalli esamerici (Tokarz, 2018).

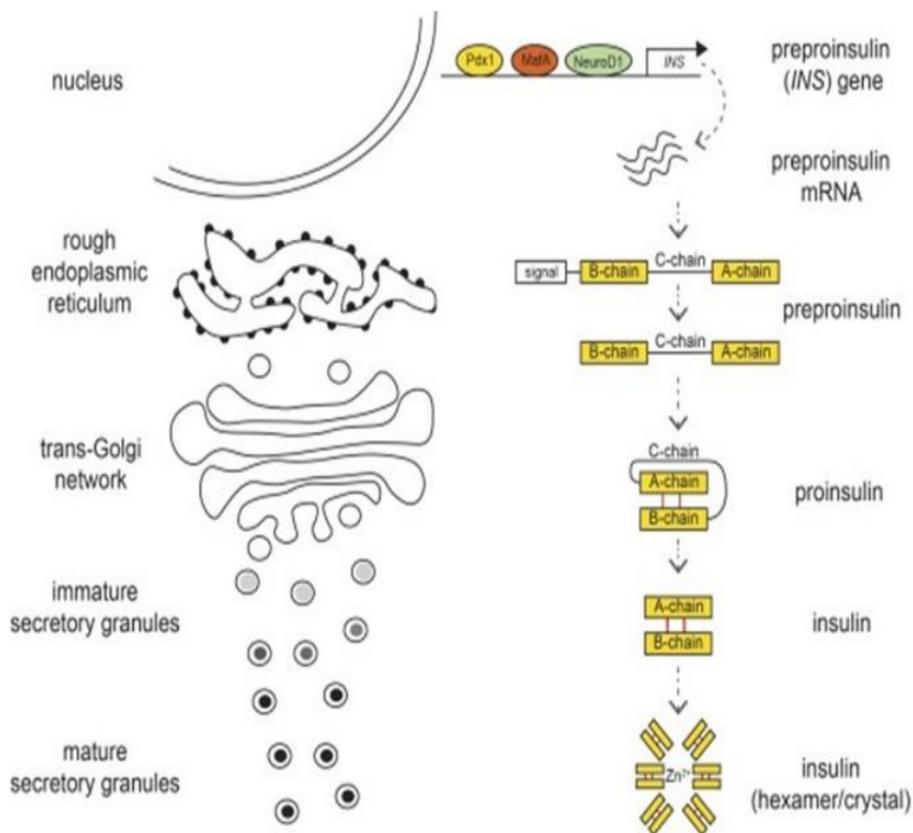


Figura 5. Biosintesi dell'insulina (Tokarz, 2018).

## 2.4. RILASCIO INSULINA

Il rilascio di insulina, da parte delle cellule  $\beta$  del pancreas, è regolato dai livelli di glucosio nel sangue. Il glucosio entra nel pancreas attraverso il trasportatore GLUT 2 e grazie ad una glucochinasi (GK) viene fosforilato formando il glucosio-6-fosfato che viene metabolizzato in maniera aerobica portando così alla produzione di ATP. L'ATP intracellulare determina la chiusura dei canali  $K^+$ ATP sensibili con conseguente depolarizzazione della membrana e apertura dei canali del  $Ca^{2+}$ . L'aumento della concentrazione del  $Ca^{2+}$  comporta un'esocitosi regolata delle vescicole che liberano insulina (Fig. 6) (Tokarz, 2018).

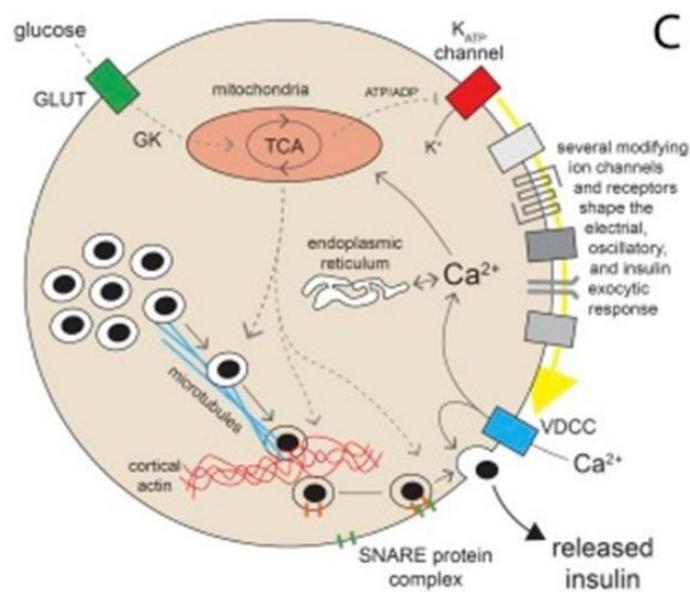


Figura 6. Rilascio dell'insulina (Victoria L. Tokarz, 2018).

Questa descritta è la via classica di rilascio dell'insulina, ma esistono altri segnali, oltre il glucosio, capaci di influenzare e/o amplificare l'esocitosi. L'intestino, nel momento in cui il cibo viene introdotto, è capace di produrre diversi ormoni, tra i quali il peptide-1 glucagone- simile (glucagon-like peptide 1, GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (Gastric Inhibitory Peptide, GIP) che mediano l'effetto incretinico ovvero la capacità di potenziare la risposta insulinica (Tokarz, 2018).

Il GLP-1 regola l'omeostasi del glucosio stimolando il rilascio di insulina in presenza di glucosio; si lega al recettore presente sulle cellule  $\beta$  del pancreas e chiude i canali  $K^+$ ATP sensibili con conseguente depolarizzazione della membrana, aumento di  $Ca^{2+}$  e rilascio di insulina. Il GLP-1 è

un'incrinina che ha un ruolo anche nel ricostruire le riserve di insulina grazie alla capacità di promuovere la biosintesi e la trascrizione di questa. (Laurie L. Baggio PhD, 2004)

I granuli di insulina si trovano nel citoplasma distanti dalla membrana plasmatica quindi nel momento in cui l'ormone deve essere rilasciato le vescicole si muoveranno in prossimità della membrana attraversando la rete di actina corticale che subisce un processo di rimodellamento per permetterne il passaggio. Le vescicole aderiscono alla membrana attraverso il reclutamento di proteine SNARE con le quali interagiscono. Il rilascio dell'insulina avviene nello spazio interstiziale del pancreas dal quale migra verso il suo primo target che è il fegato (Tokarz, 2018).

## 2.5. TRASPORTO DEL GLUCOSIO

Il glucosio è uno zucchero che circola nelle cellule mediante un trasporto facilitato grazie alla presenza di trasportatori appositi definiti GLUT. Ogni trasportatore ha una costante di affinità ( $K_m$ ), più è basso il valore di  $K_m$  maggiore sarà l'affinità per il ligando. I GLUT sono proteine transmembrana, codificate dai geni SLC2, e ne esistono 14 diverse, specifiche per il tessuto nel quale si trovano (Mueckler, 2013). I principali GLUT sono:

- GLUT1, codificati dal gene SLC2A1, sono localizzati principalmente nel muscolo, nell'encefalo e negli eritrociti. Consentono l'uptake basale di glucosio, ma sono anche in grado di trasportare galattosio, mannosio e glucosamina (Mueckler, 2013).
- GLUT2, codificati dal gene SLC2A2, sono localizzati principalmente nel fegato, nell'intestino, nelle isole di Langerhans, nel rene e nel cervello. Hanno una bassa affinità per il glucosio ( $K_m$  di circa 17 mM), si attivano solo nel momento in cui le concentrazioni di glucosio sono elevate. Nell'intestino, GLUT2 è la principale isoforma basolaterale responsabile del trasporto di glucosio e galattosio. Dal lume intestinale il glucosio viene assorbito tramite un costrasportatore  $Na^+$ /glucosio (Sodium-glucose co-transporter, SGLT1) e tramite GLUT2 si ha poi il passaggio della molecola nel sangue. GLUT2 può trasportare sia glucosio che galattosio. Inoltre, a livello delle cellule  $\beta$  del pancreas consente il rilascio di insulina quando le concentrazioni di glucosio nel sangue aumentano, come a seguito di un pasto (Mueckler, 2013).
- GLUT3, codificati dal gene SLC2A3, sono localizzati principalmente nella membrana dei neuroni e nel testicolo. Hanno un'alta affinità per il glucosio ( $K_m$  bassa) e sono fondamentali per l'uptake basale di glucosio (Mueckler, 2013).
- GLUT4, codificati dal gene SLC2A4, sono localizzati principalmente nel tessuto adiposo (bianco e bruno), muscolo scheletrico e cardiaco (Mueckler, 2013). Sono mobilizzati dalla insulina, in assenza di questa, solo il 5% dei GLUT4 totali è localizzato sulla membrana cellulare, mentre in

risposta alla stimolazione acuta dell'insulina la quota dei GLUT4 sulla membrana raggiunge il 50% (Hou, 2007). Un difetto in questa traslocazione insulino-mediata di GLUT4 alla membrana plasmatica è noto come insulino-resistenza periferica e provoca T2DM (Mueckler, 2013).

- GLUT5, codificati dal gene SLC2A5, sono localizzati principalmente nell'intestino tenue e nel rene. GLUT5 è il principale trasportatore del fruttosio e una delle sue funzioni primarie è quella di mediare l'assorbimento attraverso la membrana apicale dell'intestino tenue. Viene poi rilasciato nel flusso sanguigno tramite GLUT2 nella membrana basolaterale intestinale (Mueckler, 2013).

La famiglia dei GLUT è composta da 14 membri, ma il ruolo di questi è meno studiato e meno conosciuto rispetto a quelli descritti, alcuni sono stati scoperti di recente (Mueckler, 2013).

## 2.6. VIE DI SEGNALAZIONE INSULINA

Il recettore dell'insulina (IR) è un recettore tirosin chinasi capace di fosforilare residui di tirosine. Quando si lega all'insulina si ha un processo di autofosforilazione che porta alla fosforilazione di IRS e la successiva attivazione di due vie di segnalazione: la via della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) e la via proteina chinasi attivata dal mitogeno (mitogen-activated protein kinase, MAPK). La via della MAPK promuove la sintesi proteica, la divisione cellulare e la crescita cellulare.

La via della PI3K porta alla traslocazione dei trasportatori GLUT4 sulla membrana (Fig.7). Le proteine IRS fosforilate su specifici residui di tirosina possono stabilire un legame con l'enzima PI3K che va a fosforilare il PIP2 formando il PIP3. PIP3 attiva la proteina PDK1 che a sua volta, mediante fosforilazione, attiva Akt che, grazie all'attivazione mediante fosforilazione della proteina AS160, va a facilitare il trasferimento di GLUT4 sulla membrana per permettere l'ingresso del glucosio (Rahman, 2021).

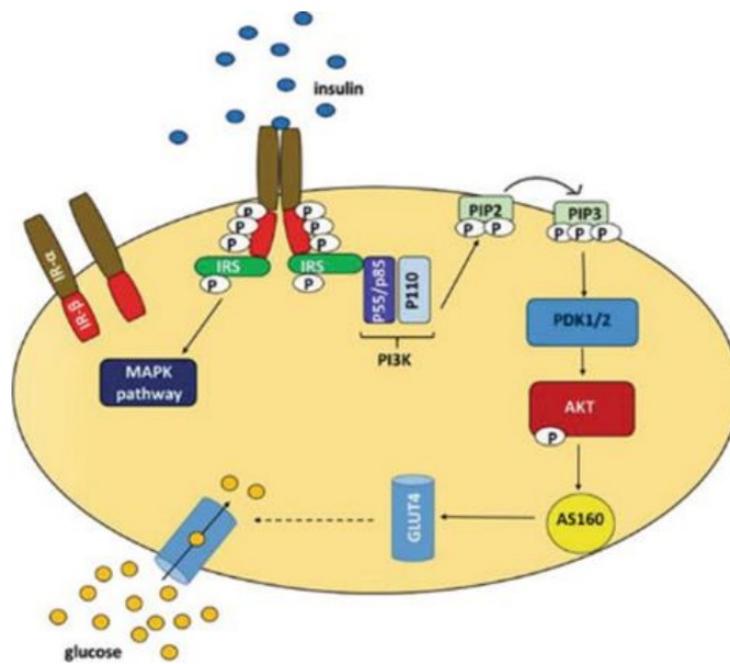


Figura 7. Via di segnalazione dell'insulina, attivazione di PI3K che porta all'espressione di GLUT4 per l'ingresso del glucosio (Świdarska, 2020).

La via MAPK porta all'attivazione di fattori di trascrizione che promuovono la crescita cellulare, la divisione cellulare e la sintesi proteica. Questa via viene attivata dal recettore del fattore di crescita che lega la proteina 2 (Grb2) che interagisce da un lato con il recettore dell'insulina grazie a IRS e dall'altro con la proteina Son of Sevenless (SOS). SOS è una proteina che ha la funzione di attivare una proteina G monomerica che prende il nome di RAS. Questa a sua volta, attivata grazie allo scambio di GDP con GTP permesso da SOS, recluta una chinasi detta c-RaF che ha il compito di fosforilare e attivare la chinasi MEK 1/2. La cascata di segnalazione come risultato finale ha l'attivazione di una chinasi ERK 1/2 che è in grado di traslocare nel nucleo e fosforilare fattori di trascrizione che promuovono la trascrizione dei geni implicati nella proliferazione cellulare (Rahman, 2021).

## **CAPITOLO 3**

### **DIABETE MELLITO**

#### **3.1. DEFINIZIONE DEL DIABETE MELLITO**

Il diabete mellito (DM) comprende un insieme di disturbi metabolici che si distinguono per la presenza di elevati livelli di glucosio ematico (iperglicemia). L'iperglicemia associata a questa condizione si sviluppa attraverso vari processi patologici, che vanno dalla distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  del pancreas con conseguente mancanza di insulina, fino ad alterazioni che causano resistenza all'azione di quest'ultima (insulino-resistenza). Spesso, si osserva la concomitanza di disturbi nella produzione di insulina e inefficienze nell'azione insulinica all'interno dello stesso soggetto, e talvolta non è chiaro quale di queste anomalie prevalga come principale causa dell'iperglicemia. Il diabete mellito è collegato a una serie di esiti patologici a lungo termine, caratterizzati da disfunzioni e deficit funzionali multiorgano. I segni evidenti di un'elevata concentrazione di glucosio nel sangue includono la frequente produzione di urina (poliuria), la costante sete eccessiva (polidipsia), la perdita di peso, a volte associata a un aumento del desiderio di cibo (polifagia), e la visione sfocata. In aggiunta, l'iperglicemia prolungata può portare a compromissioni della crescita e a una maggiore suscettibilità a specifiche infezioni (Association, 2011).

#### **3.2. EPIDEMIOLOGIA**

Il diffondersi del diabete mellito è diventato un problema su scala mondiale, con un marcato aumento della sua presenza negli ultimi decenni. Nel 2012, ha causato un milione e mezzo di decessi, simultaneamente, livelli glicemici al di sopra delle soglie ottimali, ma al di sotto dei parametri diagnostici per il diabete hanno innalzato il rischio di mortalità, specialmente in relazione a malattie cardiovascolari, contribuendo a ulteriori 2,2 milioni di morti. L'incidenza del diabete mellito è in costante aumento, passando da 180 milioni di individui nel 1980 a una cifra significativamente più elevata di 422 milioni nel 2014. Questo incremento può essere principalmente attribuito per il 40% alla crescita della popolazione e all'invecchiamento e per il 28% all'aumento della prevalenza del diabete nelle diverse fasce d'età. La rimanente percentuale del 32% è ascrivibile all'interazione sinergica di entrambi questi fattori. La percentuale di adulti con diabete di età pari o superiore a 18 anni è quasi raddoppiata, passando dal 4,7% nel 1980 all'8,5% nel 2014. L'aumento della prevalenza del diabete è parallelo all'aumento dei suoi fattori di rischio principali, quali la sedentarietà, il sovrappeso e l'obesità. Nel 2014, più di un terzo degli adulti sopra i 18 anni risultava in sovrappeso

(con un indice di massa corporea [BMI] tra 25 e 29,9), mentre oltre il 10% era classificato come obeso (con un BMI  $\geq 30$ ). I dati del 2010 indicano che circa un quarto degli adulti sopra i 18 anni è stato classificato come insufficientemente attivo fisicamente. Tale problema assume una rilevanza ancora maggiore tra gli adolescenti, con circa l'80% che non soddisfa i livelli minimi raccomandati di attività fisica. La prevalenza specifica del diabete mellito per tipo non è definita con precisione, in quanto le indagini epidemiologiche sulla sua diffusione raramente distinguono tra il tipo 1 e il tipo 2. Tuttavia, emerge chiaramente che la grande maggioranza dei casi rientra nella categoria del diabete di tipo 2 (Roglic, 2016).

In Italia, i dati dell'Istat relativi al 2016 (Fig. 8) evidenziano un aumento del diabete mellito nella popolazione, in particolare circa 3 milioni e 200 mila persone dichiarano di essere affetti dalla malattia, di questi il 64% non fa attività fisica e il 26% è obeso (ISTAT, 2017).

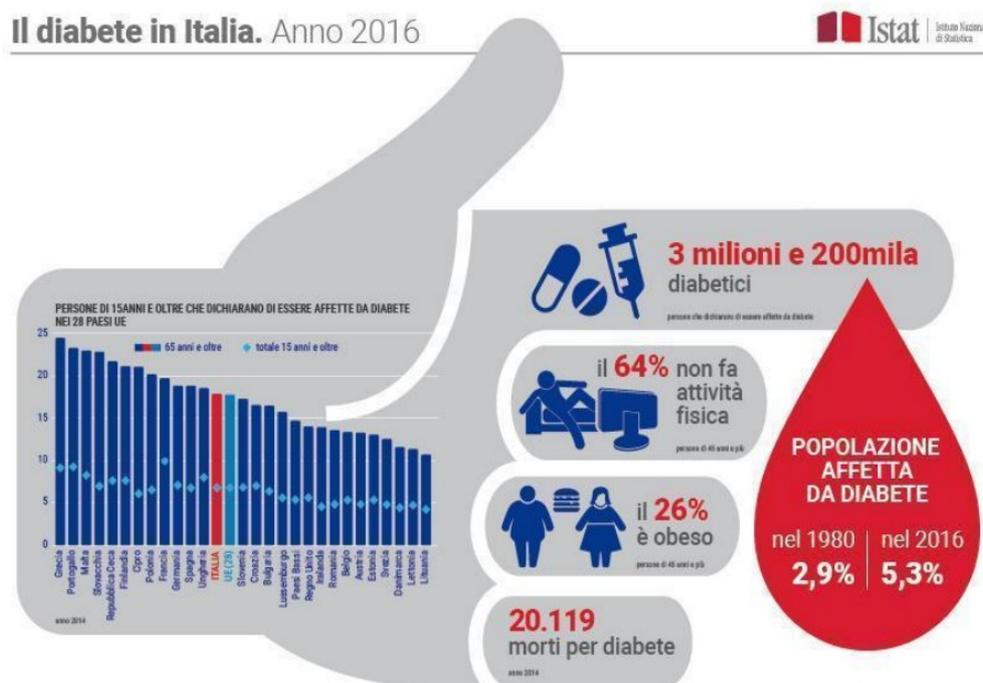


Figura 8. Il diabete in Italia. Anno 2016 (ISTAT, 2017).

Secondo l'International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas del 2021, circa 537 milioni di adulti in tutto il mondo tra i 20 e i 79 anni, il che rappresenta circa il 10,5% di tutti gli adulti di questa fascia d'età, sono affetti da diabete mellito. Si prevede che entro il 2030 questo numero aumenterà a 643 milioni ed entro il 2045 a 783 milioni. Come mostrato nella figura 9, le proiezioni per il diabete fino al 2045 indicano un aumento costante della sua prevalenza in tutte le fasce d'età. Attualmente, la prevalenza è più bassa tra gli adulti più giovani, compresi tra i 20 e i 24 anni, con un tasso del 2,2%

nel 2021. Al contrario, tra gli adulti più anziani, compresi tra i 75 ei 79 anni, la prevalenza è significativamente più alta, raggiungendo il 24,0% nel 2021 e prevista al 24,7% entro il 2045. L'invecchiamento della popolazione mondiale contribuirà a un aumento della percentuale di individui con diabete che hanno più di 60 anni (Magliano, 2021).

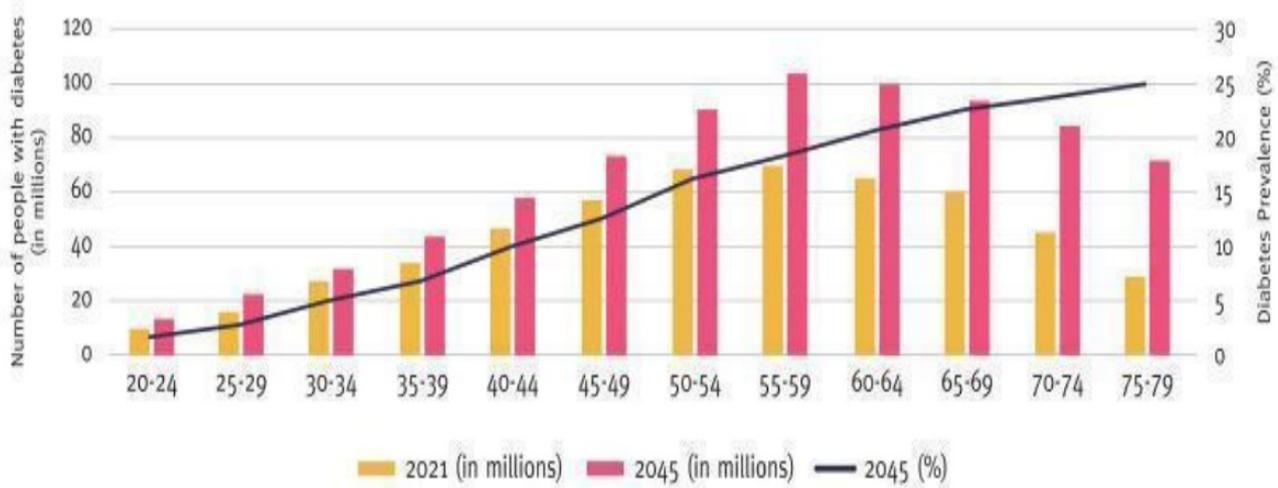


Figura 9. Numero di persone con diabete negli adulti (20-79 anni) per fascia di età nel 2021 e prevalenza stimata i tra i gruppi di età nel 2045 (Magliano, 2021).

Molti adulti affetti da diabete nel 2021, quasi la metà (44,7% o 239,7 milioni), non sanno di essere malati. È di fondamentale importanza individuare il diabete il prima possibile per prevenire gravi complicazioni, prolungare la vita e migliorare la qualità di essa. C'è il rischio che coloro che vengono diagnosticati tardivamente richiedano maggiori cure mediche a causa delle complicazioni, mettendo ulteriore pressione sui già sovraccaricati sistemi sanitari. Ciò è spesso causato da un accesso limitato all'assistenza sanitaria e da sistemi sanitari non ottimizzati (Magliano, 2021).

L'impatto del diabete mellito varia notevolmente a seconda del contesto e dell'età delle persone coinvolte. Tradizionalmente si crede che il diabete mellito di tipo 1 sia più comune tra i bambini e gli adolescenti e meno frequente tra gli adulti. Di conseguenza, la maggior parte degli studi si concentra sull'incidenza di questa forma di diabete nei giovani, mentre se ne trovano meno che riguardano gli adulti. Tuttavia, diagnosticare il diabete mellito di tipo 1 negli adulti può essere più complicato a causa di diversi fattori, e può essere confuso con il diabete mellito di tipo 2. Le statistiche sull'incidenza e la prevalenza del diabete mellito di tipo 2 che si sviluppa in giovane età dipendono

dall'etnia e da altri fattori; nelle figure 10 e 11 è possibile vedere rispettivamente la prevalenza e l'incidenza nei giovani classificati per etnia e regione (Magliano, 2021).

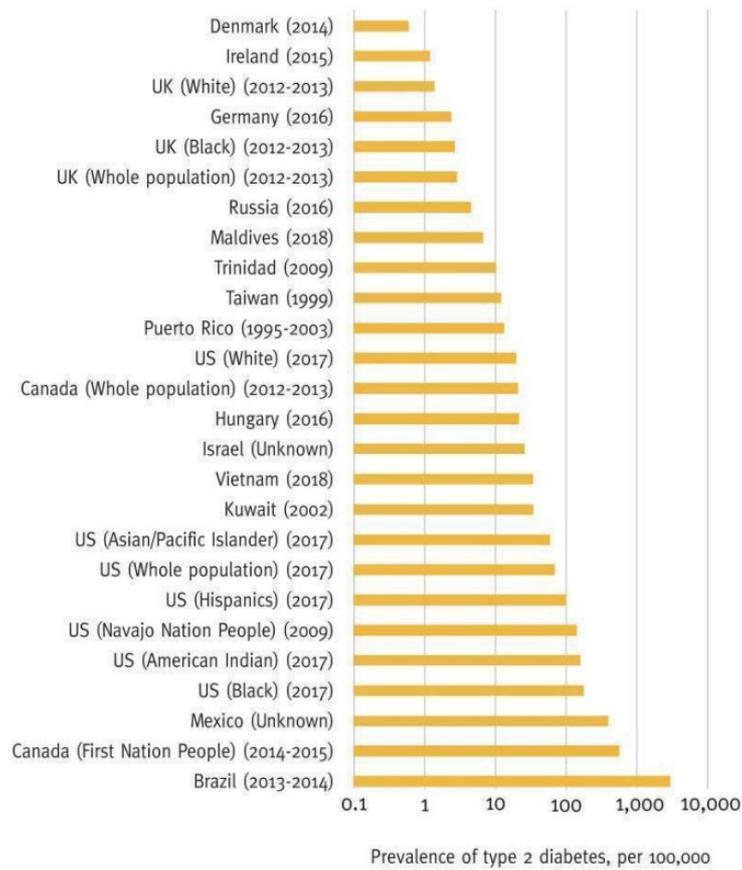


Figura 10. Prevalenza del diabete mellito di tipo 2 nei giovani classificati per etnia e regione (Magliano, 2021).

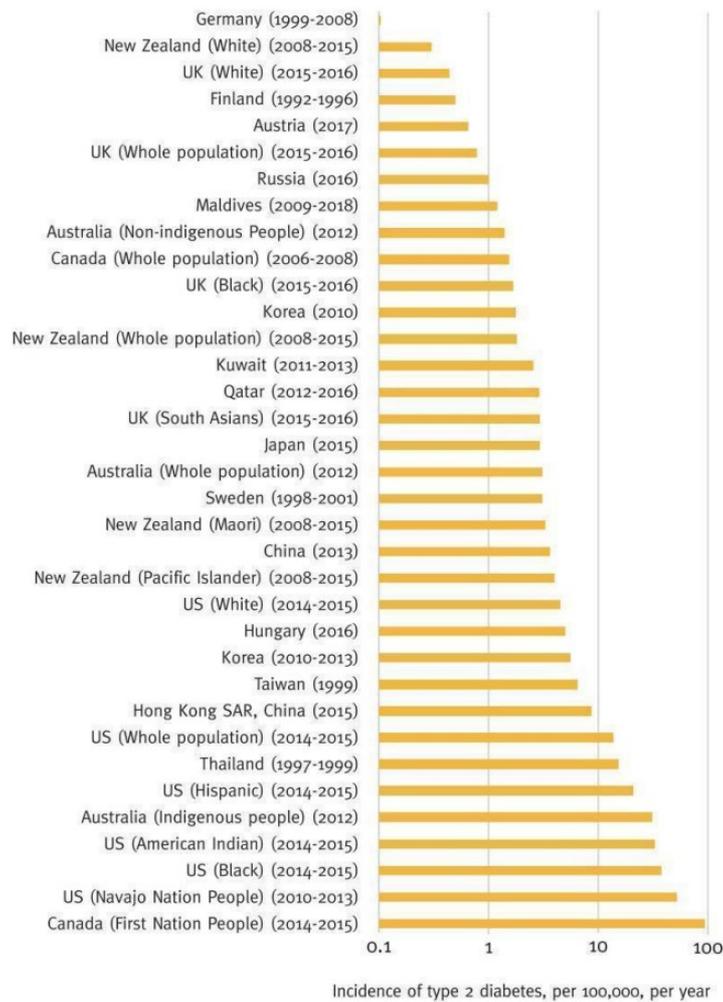


Figura 11. Incidenza del diabete mellito di tipo 2 nei giovani classificati per etnia e regione (Magliano, 2021).

L'obesità è un fattore di rischio cruciale e modificabile per lo sviluppo del diabete di tipo 2. Tuttavia, esistono casi in cui alcune popolazioni con una bassa incidenza di obesità infantile, come gli asiatici orientali, presentano tassi più elevati di diabete mellito di tipo 2 che si manifesta in giovane età rispetto a popolazioni con una maggiore incidenza di obesità tra i bambini. Queste differenze possono essere influenzate da vari fattori come la predisposizione genetica, le disparità socioeconomiche (Magliano, 2021).

### 3.3. CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE MELLITO

Il diabete mellito è una condizione metabolica cronica caratterizzata da anomalie nella regolazione del glucosio nel sangue. Sono presenti diverse tipologie di diabete, ciascuna con tratti distintivi e necessità terapeutiche specifiche per questo motivo la classificazione è fondamentale. Le principali forme di diabete comprendono: diabete mellito di tipo 1, diabete mellito di tipo 2 e diabete gestazionale. Tuttavia, possono esserci molte altre forme di diabete: da difetti genetici della funzione delle cellule  $\beta$ ; da difetti genetici nell'azione dell'insulina; da malattie del pancreas esocrino; da endocrinopatie; da farmaci o sostanze chimiche; da infezioni e da altre sindromi genetiche talvolta associate al diabete (American Diabetes Association, 2011).

#### 3.3.1. *Diabete mellito di tipo 1*

Il diabete mellito di tipo 1 (T1DM) è una condizione patologica autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche che producono insulina, l'ormone che regola i livelli di zucchero nel sangue. Il sistema immunitario attacca erroneamente le cellule  $\beta$  del pancreas determinando un'assenza di insulina nel corpo e di conseguenza un aumento della glicemia. Il diabete mellito di tipo 1 viene solitamente diagnosticato in età giovanile, tuttavia può manifestarsi a qualsiasi età. La sua eziologia è articolata e coinvolge sia fattori ambientali sia fattori genetici, tra questi ultimi si hanno ad esempio i polimorfismi nei geni del sistema antigenico dei leucociti umani (Human Leukocyte Antigen, HLA).

Nel diabete mellito di tipo 1 è fondamentale riconoscere la presenza di varianti idiopatiche in cui la causa sottostante della distruzione delle cellule  $\beta$  del pancreas non è chiaramente definita. In questo caso i pazienti non rientrano nei criteri tipici del diabete di tipo 1 immunomediato o non hanno segni di autoimmunità (American Diabetes Association, 2011).

#### 3.3.2. *Diabete mellito di tipo 2*

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è una condizione patologica caratterizzata da iperglicemia, derivante da una combinazione di ridotta secrezione insulinica e resistenza insulinica. Rappresenta il 90/95% dei casi di diabete mellito e la sua eziologia è attribuita a molteplici fattori, tra cui il sovrappeso e l'obesità, la sedentarietà, le scelte alimentari non salutari che implicano un consumo eccessivo di carboidrati raffinati e grassi saturi e la predisposizione genetica (American Diabetes Association, 2011). Questo argomento sarà affrontato in maniera più approfondita nel corso del capitolo.

### 3.3.3. *Diabete gestazionale*

Il diabete gestazionale (GDM) è una condizione che si verifica durante la gravidanza, quando il corpo della donna non riesce a gestire correttamente i livelli di glicemia, si ha una situazione di iperglicemia. Durante la gravidanza, c'è un incremento fisiologico del fabbisogno di insulina dovuto all'aumento dell'apporto calorico e del peso materno, nonché dalla presenza di ormoni come l'ormone della crescita placentare e il lattogeno placentare, insieme all'aumento della produzione di prolattina e dell'ormone della crescita. Il glucosio materno viene trasportato attraverso la placenta al feto, e questo trasporto dipende dal gradiente di concentrazione tra i livelli di glucosio del feto e quelli materni. Per mantenere l'equilibrio del gradiente di concentrazione del glucosio attraverso la placenta durante le fasi avanzate della gravidanza, si osserva un aumento della resistenza insulinica nella madre, insieme ad un incremento nella produzione epatica di glucosio. Tale adattamento è una risposta alle crescenti richieste metaboliche del feto. In risposta a queste modifiche, le cellule  $\beta$  del pancreas materno aumentano la secrezione di insulina. Questo aumento insulinico è mirato a regolare attentamente il trasferimento di glucosio attraverso la placenta, assicurando che il feto riceva un apporto adeguato di glucosio senza generare un'eccessiva iperglicemia nella circolazione materna (Lende, 2020).

### 3.4. DIABETE DI TIPO 2

La stragrande maggioranza dei casi di diabete mellito, superiore al 90%, corrisponde al diabete di tipo 2 (T2DM), caratterizzato da una combinazione di ridotta secrezione insulinica da parte delle cellule  $\beta$  pancreatiche e resistenza all'insulina (IR) nei tessuti periferici. Tale disfunzione porta progressivamente a una perdita di efficacia nella regolazione glicemica, culminando in iperglicemia. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il T2DM rappresenta una patologia metabolica cronica caratterizzata da glicemia elevata, che evolve nel tempo provocando danni multiorgano, inclusi, vasi sanguigni, cuore, nervi, occhi e reni (Galicia-Garcia, 2020).

I segni evidenti di un'elevata concentrazione di glucosio nel sangue includono la frequente produzione di urina (poliuria), la costante sete eccessiva (polidipsia), la perdita di peso, a volte associata a un aumento del desiderio di cibo (polifagia), e la visione sfocata. In aggiunta, l'iperglicemia prolungata può portare a compromissioni della crescita e a una maggiore suscettibilità a specifiche infezioni (American Diabetes Association, 2011).

### 3.4.1. Eziologia

L'eziologia del diabete di tipo 2 (T2DM) è una questione di notevole complessità, caratterizzata da un'integrazione di fattori di rischio non modificabili (etnia, storia familiare e predisposizione genetica) e fattori di rischio modificabili (obesità e adiposità, stile di vita sedentario e scelte alimentari non salutari). I fattori chiave associati all'insorgenza del T2DM includono:

- **Etnia**, si riferisce alla tendenza di alcuni gruppi etnici ad avere una maggiore probabilità di sviluppare questa malattia rispetto ad altri. Alcuni gruppi, come quelli di origine africana, ispanica, asiatica e nativo americana, mostrano una prevalenza più alta di T2DM rispetto alle popolazioni di origine europea, questo può essere attribuito a una combinazione di fattori genetici, ambientali e socioeconomici.
- **Predisposizione genetica**, studi condotti su popolazioni affette da T2DM hanno infatti identificato numerosi loci genetici associati alla suscettibilità alla malattia. Si è osservato che l'architettura genetica del T2DM è estremamente poligenica, la maggior parte dei loci genetici studiati influenzano la secrezione di insulina, mentre una minoranza di questi agisce riducendo l'efficacia dell'insulina stessa. Tuttavia, è importante evidenziare che l'interazione tra questi geni e fattori ambientali è fondamentale per lo sviluppo del fenotipo diabetico, l'impatto di una specifica variante genetica potrebbe essere influenzato dai fattori ambientali e viceversa.
- **Obesità (BMI  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>) e adiposità**, rappresentano i fattori di rischio principali del T2DM. L'aumento di peso e l'accumulo di grasso, soprattutto a livello viscerale, sono strettamente collegati alla resistenza insulinica (IR). Il grasso accumulato, nell'addome intorno agli organi interni, è particolarmente attivo metabolicamente e produce sostanze che possono interferire con l'efficacia dell'insulina nel regolare la glicemia, in particolare riducono la sensibilità dell'insulina nei tessuti periferici. Questo costringe il pancreas a produrre più insulina per compensare, ma nel tempo questa eccessiva richiesta può esaurire le cellule pancreatiche responsabili della produzione di insulina.
- **Stile di vita sedentario**, implica un'attività fisica limitata e lunghe ore passate inattivi. Questo comportamento può avere un impatto negativo sulla salute e aumentare il rischio di sviluppare T2DM. L'inattività porta all'eccesso di peso che è un fattore di rischio significativo. Inoltre, si ha un utilizzo minore di glucosio nel sangue da parte dei muscoli con conseguente riduzione di sensibilità all'azione dell'insulina.
- **Scelte alimentari non salutari**, si riferisce ad un regime alimentare contraddistinto da un consumo eccessivo di grassi saturi, zuccheri semplici e alimenti altamente processati. La dieta occidentale ad alto contenuto calorico è caratterizzata da un'elevata ingestione di grassi e carboidrati, il che

può causare iperglicemia e un aumento della concentrazione circolante di lipoproteine a densità molto bassa (Very Low-Density Lipoprotein, VLDL), chilomicroni (CM) e loro residui (CMR) contenenti trigliceridi (TG). Questo aumento può generare un aumento transitorio nelle concentrazioni di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che a sua volta può innescare una cascata di segnali infiammatori a livello cellulare e tissutale.

Oltre a questi fattori possono esserci altre condizioni che vanno a perpetuare il T2DM, tra questi rientrano:

- Disbiosi intestinale, si riferisce a uno sbilanciamento nel tipo e nella quantità di batteri che vivono nel nostro intestino. Questo squilibrio può influenzare la regolazione del glucosio nel sangue ed essere correlato allo sviluppo del T2DM. La disbiosi intestinale può determinare infatti un'infiammazione nel corpo, rendere le cellule meno sensibili all'insulina, condizionare il metabolismo degli acidi grassi e compromettere l'integrità della barriera intestinale. Sebbene ci siano evidenze che suggeriscono una connessione tra lo squilibrio dei batteri intestinali e il T2DM, sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio tale relazione complessa.
- Memoria metabolica, nel contesto del T2DM, denota la persistenza degli effetti negativi provocati dalla precedente iperglicemia, anche dopo che il controllo del glucosio nel sangue è stato migliorato. In sostanza, anche se il controllo glicemico è adeguato, i danni metabolici pregressi possono ancora avere conseguenze significative sulla salute cognitiva nel tempo. Questo concetto suggerisce che, nonostante miglioramenti nel trattamento, i danni metabolici passati possono continuare a influenzare la salute a lungo termine (Galicia-Garcia, 2020).

### *3.4.2. Fisiopatologia*

Il diabete mellito di tipo 2, una malattia cronica complessa, si sviluppa principalmente a causa di due fattori fisiopatologici principali: resistenza all'insulina (IR) e disfunzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche. La resistenza all'insulina, una caratteristica chiave del diabete di tipo 2, emerge quando le cellule bersaglio per l'azione dell'insulina diventano meno sensibili o meno capaci di rispondere efficacemente a questo ormone. Questo fenomeno comporta un'incapacità delle cellule di utilizzare il glucosio circolante, causando un aumento dei livelli di glicemia. Simultaneamente il pancreas può perdere la sua capacità di produrre abbastanza insulina per compensare questa resistenza o le cellule  $\beta$  pancreatiche possono diventare disfunzionali. Di conseguenza, la produzione di insulina può diminuire, aggravando ulteriormente l'iperglicemia.

## Resistenza all'insulina (IR)

L'insulina è un ormone peptidico ipoglicemizzante, viene rilasciato dalle cellule  $\beta$  pancreatiche grazie ad un meccanismo di esocitosi regolata. Esercita i suoi effetti inibendo la lipolisi e la gluconeogenesi epatica, mentre aumenta l'assorbimento di glucosio nel fegato, nel muscolo e nel tessuto adiposo. Il grasso viscerale libera nel torrente ematico grandi quantità di acidi grassi liberi (Free Fatty Acids, FFA) e nel corso del tempo può portare all'instaurarsi di una resistenza all'insulina (IR) che può sfociare in ipertensione, dislipidemia e ridotta tolleranza al glucosio. In questa condizione l'inibizione della lipolisi mediata dall'insulina è compromessa e di conseguenza si ha un aumento degli FFA che a loro volta provocano alterazioni nella cascata di segnalazione dell'insulina. Si entra così in un circolo vizioso. Nel muscolo gli FFA influenzano l'attività di PI3K associata al substrato del recettore dell'insulina (IRS-1) portando ad una ridotta traslocazione di GLUT4 in superficie e quindi ad un ridotto assorbimento di glucosio. Parallelamente, vanno ad agire anche sul fegato promuovendo la gluconeogenesi e la lipogenesi, il risultato è uno stato iperinsulinemico per cercare di mantenere normali i livelli di glucosio. L'iperinsulinemia tenta di mantenere la glicemia a livelli normali, tuttavia, in uno stato avanzato la compensazione cessa portando ad una diminuzione dei livelli di insulina. Inoltre, alte concentrazioni di FFA aumentano la sintesi degli esteri del colesterolo e dei trigliceridi (TG) e, di conseguenza, la produzione di lipoproteine a bassa densità (VLDL) ricche di TG. Questi a loro volta attivano la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) che promuove il trasferimento dei TG dalle VLDL alle lipoproteine ad alta densità (high density lipoproteins, HDL) aumentando la clearance delle HDL e diminuendone le concentrazioni. Inoltre, le lipoproteine a bassa densità (Low Density Lipoprotein, LDL) ricche di trigliceridi, formate dopo lo scambio con l'estere del colesterolo LDL, vengono idrolizzate dalla lipoproteina o dalla lipasi epatica, portando a piccole particelle LDL dense (Sd-LDL) impoverite di colesterolo. Tutte queste alterazioni nelle concentrazioni di lipoproteine costituiscono il segno distintivo della dislipidemia aterogena causata dall'insulino-resistenza. (Gracia Fahed, 2022)

## Disfunzione cellule $\beta$ pancreatiche

Fisiologicamente il rilascio di insulina, da parte delle cellule  $\beta$  del pancreas, è regolato dai livelli di glucosio nel sangue. Il glucosio entra nel pancreas attraverso il trasportatore GLUT 2 e grazie ad una glucochinasi (GK) viene fosforilato formando il glucosio-6-fosfato che viene metabolizzato in maniera aerobica portando così alla produzione di ATP. L'ATP intracellulare determina la chiusura dei canali  $K^+$ ATP sensibili con conseguente depolarizzazione della membrana e apertura dei canali

del  $\text{Ca}^{2+}$ . L'aumento della concentrazione del  $\text{Ca}^{2+}$  comporta un'esocitosi regolata delle vescicole che liberano insulina (Tokarz, 2018).

In condizioni di glucotossicità, lipotossicità e glucolipotossicità, condizioni associate all'obesità, si ha stress ossidativo e metabolico con conseguente disfunzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche (vedi figura 12). Si ha un'alterazione della mobilizzazione fisiologica del  $\text{Ca}^{2+}$ , lo stress ossidativo è infatti responsabile dell'attivazione della via UPR tramite la chiusura dell'ATPasi  $\text{Ca}^{2+}$  del reticolo endoplasmatico (SERCA). L'alterata mobilizzazione del  $\text{Ca}^{2+}$  da parte del reticolo endoplasmatico (ER) favorisce i segnali pro-apoptotici e la degradazione dell'mRNA della proinsulina (Galicia-Garcia, 2020).

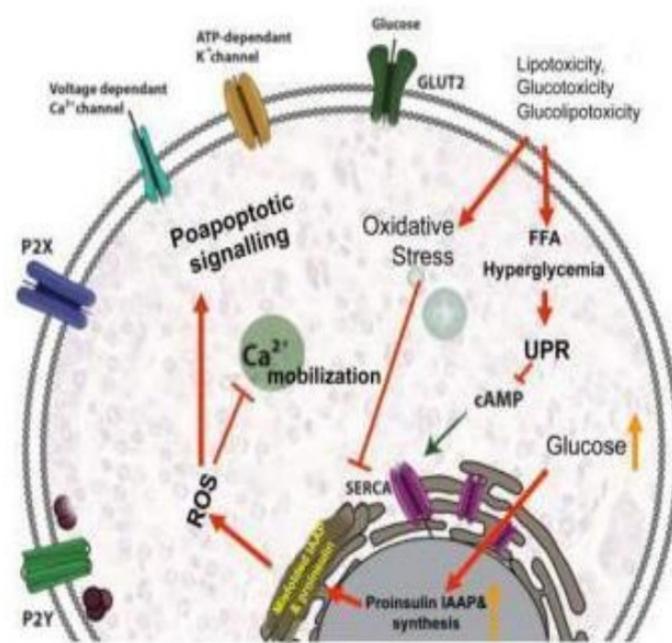


Figura 12. Meccanismi che portano alla disfunzione delle cellule pancreatiche, responsabili della produzione di insulina (Galicia-Garcia, 2020).

### 3.4.3. Diagnosi

La diagnosi del diabete mellito di tipo 2 viene effettuata tramite una serie di test diagnostici che seguono l'anamnesi e la valutazione iniziale dei sintomi come la presenza di poliuria, la polidipsia, la perdita di peso, a volte associata ad una polifagia, e la visione sfocata. I test diagnostici utilizzati misurano:

- glicemia plasmatica a digiuno (FPG), i valori sono espressi in unità di concentrazione, comunemente milligrammi per decilitro (mg/dL) o millimoli per litro (mmol/L). Un valore di glicemia a digiuno (misurazione a seguito di digiuno da 8-12 h) superiore o uguale a 126 mg/dL (7,0 mmol/L) in due o

più test distinti è indicativo di T2DM, mentre valori di 100/125 mg/dl (5,6/6,9 mmol/L) denotano una condizione di prediabete o intolleranza al glucosio.

- emoglobina glicosilata (HbA1C), i valori sono espressi come percentuale e sono direttamente proporzionali alla glicemia media in 120 giorni. L'emoglobina viene glicata, ovvero legata ad uno zucchero, in base a quanto questo è presente nel sangue ed è per questo motivo che è un valore indiretto della glicemia. Un valore di HbA1C superiore o uguale al 6,5% è indicativo di T2DM, mentre valori di 5,7/6,4% denotano una condizione di prediabete o intolleranza al glucosio.

- tolleranza al carico orale di glucosio (OGTT), i valori sono espressi in unità di concentrazione, comunemente milligrammi per decilitro (mg/dL) o millimoli per litro (mmol/L). A distanza di 2h dall'assunzione di una soluzione glucosata, un valore superiore o uguale a 200 mg/dl (11,1 mmol/L) è indicativo di T2DM, mentre valori superiori a 140/199 mg/dl (7,8/11) denotano una condizione di prediabete o intolleranza al glucosio. Il test per la tolleranza al carico orale di glucosio viene meno utilizzato nella routine di laboratorio per la diagnosi del T2DM in quanto, nonostante sia più sensibile nel diagnosticare prediabete (intolleranza al glucosio) e diabete mellito, è meno riproducibile, rispetto alla misurazione della glicemia plasmatica a digiuno, e meno tollerabile (Brutsaert, 2024).

#### 3.4.4. Trattamenti

Il trattamento del T2DM comprende tre approcci: il trattamento farmacologico, l'attività fisica e la dieta (Mahgoub, 2023).

##### *Trattamento farmacologico*

Il cambiamento delle abitudini alimentari e l'attività fisica rappresentano il punto chiave per il controllo e per il trattamento del T2DM; tuttavia, nei casi in cui i cambiamenti dello stile di vita da soli non bastassero si può fare ricorso all'utilizzo di farmaci. L'American Diabetes Association (ADA) ha approvato l'impiego di diversi agenti orali ipoglicemizzanti ognuno con un meccanismo d'azione specifico, tra le classi di farmaci abbiamo:

- Biguanidi, tra questi l'unico in uso oggi è la metformina, farmaco di prima scelta nel trattamento del T2DM. Agisce abbassando i livelli di glucosio nel sangue a riducendo il peso corporeo. In particolare, è in grado di legarsi al trasportatore di cationi organici-1 (OCT1) e di innescare l'attivazione dell'AMPK con conseguente ossidazione degli acidi grassi e inibizione della gluconeogenesi epatica. Inoltre, la metformina può stimolare la secrezione del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1), che migliora la sensibilità all'insulina potenziando l'espressione dei suoi recettori. Il dosaggio può variare da 500 a 2550 mg al giorno e gli effetti collaterali riguardano

principalmente l'apparato gastrointestinale (vomito, diarrea, nausea e disturbi addominali). La metformina può essere impiegata come monoterapia, ma può anche essere utilizzata in combinazione con altri agenti ipoglicemizzanti.

- Sulfaniluree, tra questi alcuni come tolbutamide e tolazamide non vengono più utilizzati a causa del rischio elevato di ipoglicemia, mentre altri come glibenclamide, gliclazide e glimepiride, definiti di seconda generazione, sono in uso. Questi aumentano la sensibilità all'insulina andando a bloccare i canali potassio ATP-sensibili presenti sulle cellule  $\beta$  del pancreas, questo comporta depolarizzazione cellulare e aumento di  $\text{Ca}^{2+}$  con conseguente rilascio di insulina. Tra gli effetti avversi ci può essere l'aumento di peso, per questo motivo ai pazienti con questa terapia viene somministrata anche la metformina.
- Tiazolidinedioni, come Pioglitazone e rosiglitazone, esercitano il loro effetto ipoglicemizzante migliorando l'assorbimento degli acidi grassi circolanti nel tessuto adiposo, tramite l'attivazione dei recettori gamma attivati dai proliferatori dei perossisomi (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ).
- Inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-4), come sitagliptin, linagliptin, saxagliptin, vildagliptin e alogliptin, esercitano la loro funzione ipoglicemizzante andando ad inibire DPP-4 (dipeptidil-peptidasi IV) responsabile dell'inattivazione di GLP-1 e di GIP che sono due ormoni fondamentali nella secrezione dell'insulina.
- Inibitori SGLT-2, come canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, sono stati introdotti a partire dal 2013. Questi farmaci agiscono inibendo SGLT-2, responsabile del riassorbimento del glucosio nei tubuli renali prossimali, in questo modo ne promuovono la secrezione.
- Meglitinidi, come epaglinide e la nateglinide, agiscono allo stesso modo dei Sulfaniluree, ma a differenza di quest'ultimi hanno una rapida insorgenza e una breve durata.
- Agonisti GLP-1, come exenatide, liraglutide e dulaglutide, sono farmaci che hanno lo scopo di ripristinare l'attività di GLP-1 che è ridotta nei pazienti con T2DM. GLP-1 è un' incretina di significativa importanza in quanto dopo il suo rilascio, a seguito dell'ingestione di nutrienti, si lega al suo recettore GLP-1R espresso sulle cellule  $\beta$  pancreatiche attivando una cascata di eventi intracellulari che aumenta il rilascio di insulina.
- Inibitori  $\alpha$ -glucosidasi, come acarbiosio e miglitolo, agiscono inibendo l' $\alpha$ -glucosidasi, un enzima responsabile della scomposizione degli oligosaccaridi in monosaccaridi. In questo modo ritardano la digestione dei carboidrati.
- Amilina mimetica, tra questi l'unico farmaco approvato dall'amministrazione degli alimenti e dei farmaci (Food and Drug Administration, FDA) è il pramlintide che simula l'azione

dell'amilina, un ormone pancreatiche che agisce in sinergia con l'insulina riducendo la secrezione di glucagone (Mahgoub, 2023)

### *Attività fisica*

Negli adulti, si evidenziano numerosi benefici per la salute derivanti dall'attività fisica, quali: la riduzione della mortalità generale; la mortalità dovuta a malattie cardiovascolari; riduzione dell'incidenza di ipertensione; insorgenza di diversi tipi di cancro; diabete di tipo 2; miglioramenti nella salute mentale (compresa una riduzione nei sintomi di ansia e depressione); miglioramenti delle funzioni cognitive e della qualità del sonno; possibile miglioramento dei livelli di grasso corporeo (Ginevra: Organizzazione Mondiale della Sanità; 2010)

È fortemente raccomandato che tutti gli adulti si impegnino regolarmente in attività fisica, con solide evidenze a supporto. Gli adulti dovrebbero svolgere da 150 a 300 minuti settimanali di attività aerobica di intensità moderata, o 75-150 minuti di quella di intensità vigorosa, oppure una combinazione dei due tipi, per ottenere benefici significativi per la salute. Si consiglia di praticare esercizi di potenziamento muscolare di intensità moderata o superiore, che coinvolgano tutti i principali gruppi muscolari, almeno due volte a settimana per ottenere ulteriori vantaggi. Per ottenere maggiori benefici, gli adulti possono aumentare l'attività aerobica moderata oltre i 300 minuti settimanali, o quella vigorosa oltre i 150 minuti, o una combinazione di entrambe. Queste raccomandazioni hanno un alto grado di forza e sono supportate da prove di moderata certezza (Ginevra: Organizzazione Mondiale della Sanità; 2020).

L'attività fisica viene fortemente raccomandata alla comunità in generale e con maggiore attenzione ai soggetti affetti da T2DM. Nella gestione del T2DM l'attività fisica consente di agire sulla condizione di obesità andando ad aumentare il dispendio energetico. Inoltre, gli effetti positivi derivati dall'esercizio sono numerosi:

- aumenta la funzione delle cellule beta pancreatiche
- aumenta la sensibilità all'insulina nel muscolo, nel fegato e nel tessuto adiposo
- aumenta l'uptake di glucosio a livello del muscolo scheletrico
- aumenta l'ossidazione degli acidi grassi a livello del fegato
- riduce l'accumulo di trigliceridi nel fegato
- riduce l'infiammazione a livello del tessuto adiposo

Sono noti diversi tipi di allenamento, tra cui l'allenamento di resistenza, l'allenamento aerobico e l'allenamento a intervalli ad alta intensità (Mahgoub, 2023). Sebbene ciascun tipo di esercizio possa

produrre diversi effetti benefici nel migliorare i livelli di glucosio e nel potenziare l'attività dell'insulina e la riduzione del peso, l'American Diabetes Association (ADA) raccomanda come strategia più efficace nel T2DM la combinazione di allenamenti di resistenza e allenamenti aerobici. In particolare, sono suggeriti 150 minuti a settimana di esercizio aerobico, mentre la raccomandazione per l'allenamento di resistenza progressivo di intensità da moderata a vigorosa prevede una frequenza da 2 a 3 volte a settimana in giorni non consecutivi (Kirwan, 2017).

### *Dieta*

Il diabete mellito di tipo 2 rappresenta la forma prevalente di diabete mellito e, a differenza del T1DM, può essere gestito efficacemente mediante l'adozione di uno stile di vita salutare che includa modifiche dietetiche mirate e l'incremento dell'attività fisica. Il cambiamento delle abitudini alimentari e l'aumento dell'attività fisica contribuiscono a migliorare i livelli di glicemia e a ottimizzare il profilo metabolico complessivo (Mahgoub, 2023).

Le linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) propongono tre claims per il trattamento nutrizionale del T2DM:

1. Terapia nutrizionale strutturata per il trattamento del T2DM
2. Terapia nutrizionale bilanciata (dieta Mediterranea), piuttosto che a basso contenuto di carboidrati
3. Terapia nutrizionale che preveda l'uso prevalente di alimenti a basso indice glicemico rispetto a quelli ad alto indice glicemico

I claims proposti dalle linee guida analizzate rispondono tutti a una forza della raccomandazione debole con una qualità delle prove bassa. Per il claim 1 si è evidenziata la presenza di pochi trial, di scarsa qualità e con numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico e del peso corporeo con la terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio nutrizionali), rispetto ai soli consigli nutrizionali. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione. Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili, se non si considera il tempo necessario per organizzare e portare avanti una terapia nutrizionale ben strutturata ed efficace. Per il claim 2 esistono pochi studi di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici delle terapie nutrizionali bilanciate sul controllo glicemico, rispetto alle diete a basso contenuto di carboidrati. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione. Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili. Non sono stati identificati studi

specifici di natura economica che soddisfino i criteri di ricerca. Per il claim 3 esistono diversi studi con dimensioni campionarie generalmente limitate, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici dell'uso di diete con carboidrati a basso indice glicemico, piuttosto che elevato, sul controllo glicemico e sul peso corporeo nel T2DM. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione. Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili. Non sono stati identificati studi di natura economica rispondenti ai criteri di ricerca (AMD, 2022).

L'approccio dietetico sarà affrontato in maniera più approfondita nel corso del capitolo successivo (capitolo 4).

## **CAPITOLO 4**

### **DIETA MEDITERRANEA**

#### **4.1. DEFINIZIONE E SCOPERTA**

La dieta mediterranea (MD) è un regime alimentare, entrato a far parte del patrimonio culturale dell'Unesco a partire dal 2010, che si basa sull'assunzione prevalente di alimenti naturali tipici delle regioni del Mediterraneo e si contraddistingue per l'abbondante consumo di verdura, frutta, cereali integrali, pesce, legumi, nonché per l'uso equilibrato di grassi sani, come l'olio d'oliva, e il basso consumo di carne rossa e prodotti lattiero-caseari sotto forma di formaggio. La scoperta di questo modello alimentare è da attribuire ad Ancel Keys, scienziato americano, che negli anni del dopoguerra in Europa si è accorto di una stretta relazione tra malattie cardiovascolari e diete ad alto contenuto di grassi saturi. Questa osservazione è stata alla base del “Seven Country Study”, un programma di ricerca che ha preso in esame le abitudini alimentari di sette diversi paesi: Italia, ex Jugoslavia, Grecia, Paesi Bassi, Finlandia, Stati Uniti e Giappone. Sono state selezionate 12.763 persone di età tra i 40 e i 59 anni e dallo studio è emerso che la mortalità per malattie cardiache era nettamente inferiore nelle popolazioni situate intorno al Mediterraneo. La mortalità superiore delle altre popolazioni, in particolare negli Stati Uniti e in Finlandia, è stata attribuita ad una dieta ricca di grassi saturi. Negli anni successivi, altri studi, hanno permesso di consolidare gli effetti benefici della dieta mediterranea nei confronti delle malattie cardiovascolari, ma anche di evidenziare effetti protettivi su diverse malattie. Lo studio sull'indagine prospettica europea sul cancro e sulla nutrizione (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC) ha rilevato una stretta associazione tra l'aderenza alla dieta mediterranea e una significativa riduzione delle malattie cardiovascolari. Una sotto analisi di questo studio ha inoltre descritto una relazione inversa tra l'adesione alla dieta mediterranea e il rischio di sviluppare T2DM nei paesi europei. Questi effetti benefici sono da attribuire alle proprietà antiossidanti e antinfiammatorie della dieta (Lăcătușu, 2019) che verranno approfondite nel corso del capitolo.

Inoltre, la dieta mediterranea rappresenta anche un modello alimentare sostenibile, ovvero a basso impatto ambientale. Considerando l'impatto degli alimenti sull'ecosistema in termini di emissione di gas serra, (Carbon Footprint), uso delle risorse idriche (Water Footprint) e uso del suolo (Ecological Footprint) è possibile costruire una piramide ambientale. Se si confrontano la piramide alimentare della dieta mediterranea e quella ambientale (fig. 13) si può vedere come gli alimenti che si collocano alla base della prima siano anche quelli a minor impatto ambientale (da Vico, 2012).

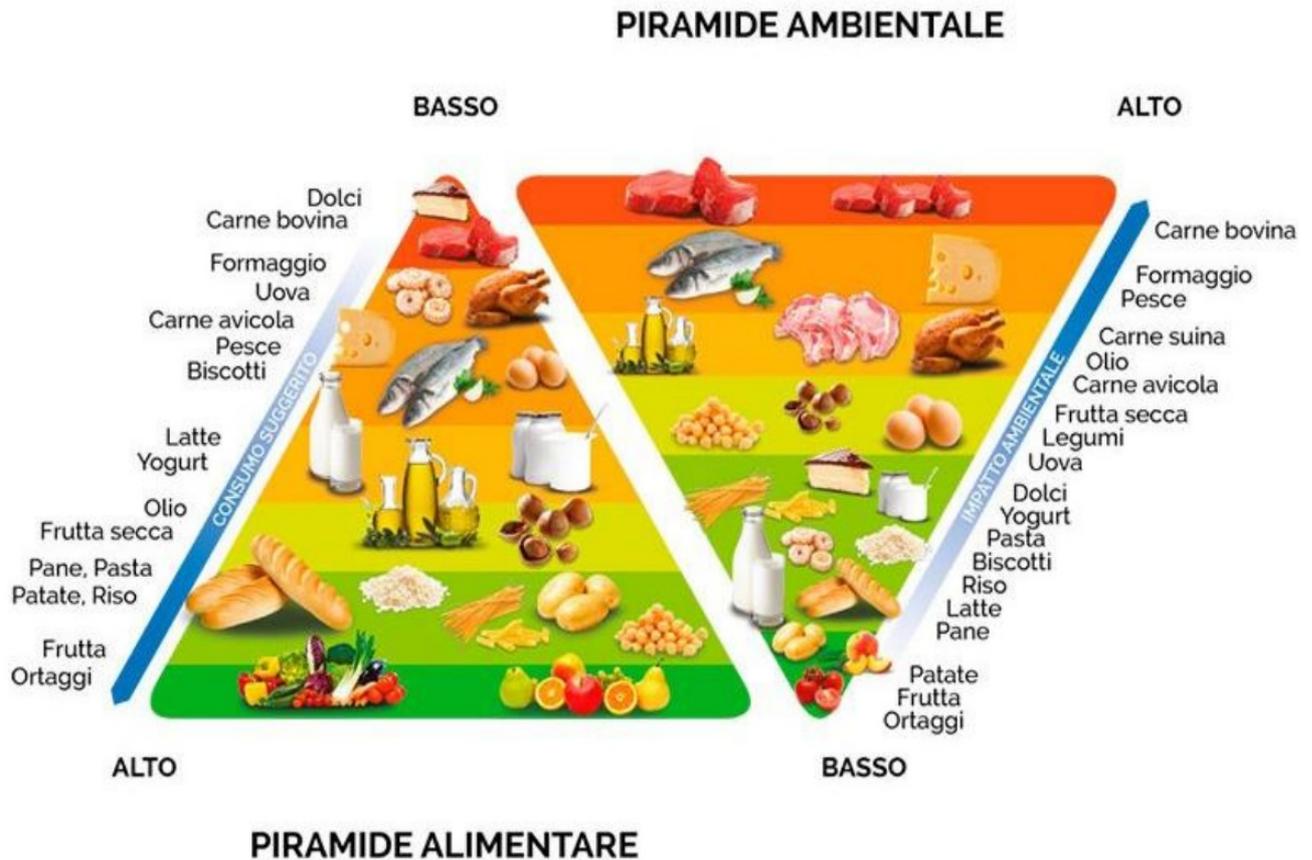


Figura 13. Rappresentazione della doppia piramide, a destra quella ambientale e a sinistra quella alimentare riguardante la dieta mediterranea (da Vico, 2012).

#### 4.2. COMPOSIZIONE DIETA MEDITERRANEA

La piramide alimentare (fig. 14) rappresenta uno strumento per aiutare la popolazione a scegliere uno stile di vita sano. Questa raffigurazione fornisce gli elementi chiave per selezionare gli alimenti in modo qualitativo e quantitativo, indicando le proporzioni, i consumi relativi e la frequenza delle porzioni dei principali gruppi alimentari. La piramide alimentare della dieta mediterranea considera la popolazione adulta che abbiano un'età compresa dai 18 ai 65 anni e deve essere adattata in base alle esigenze particolari, come nel caso di donne incinte, bambini e in coloro che soffrono di particolari patologie. Inoltre, stabilisce il programma dietetico giornaliero, settimanale e occasionale.

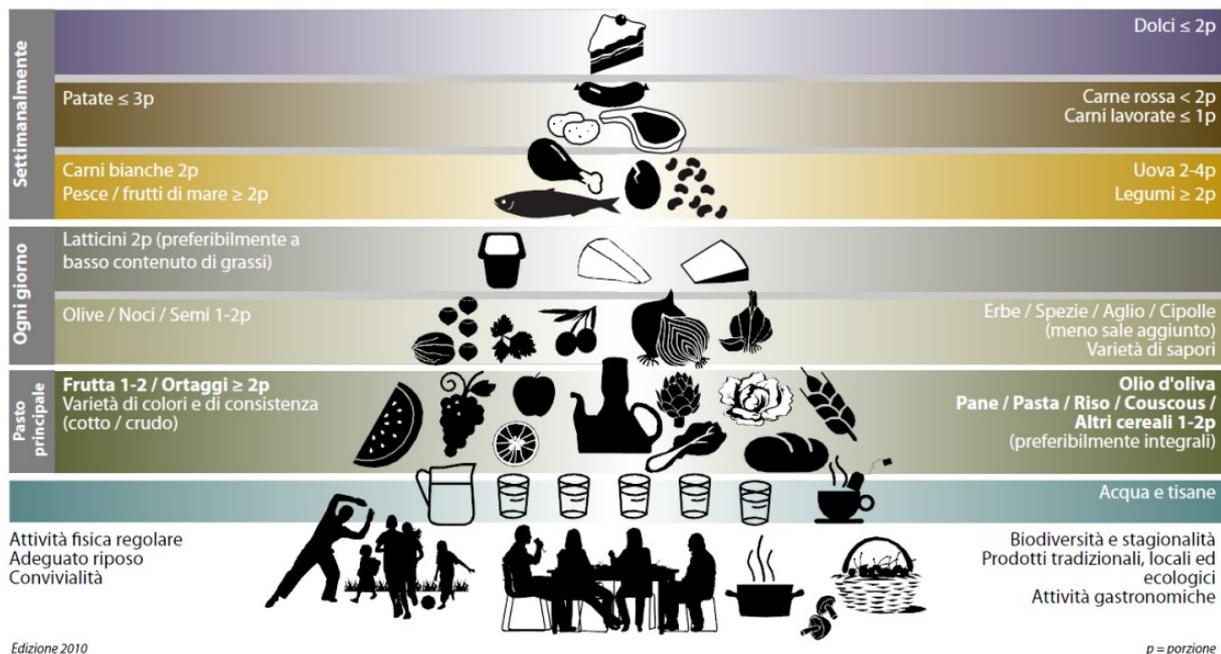
## Piramide Alimentare Mediterranea: uno stile di vita quotidiano

Linee Guida per la popolazione adulta

Porzioni frugali e secondo le abitudini locali



Vino con moderazione e secondo le abitudini sociali



© 2010 Fundación Dieta Mediterránea. Si raccomanda l'uso, la diffusione e la promozione di questa piramide senza alcuna limitazione.



Fundación  
Dieta Mediterránea

ICAF  
International Commission on the  
Anthropology of Food and Nutrition



FORUM ON  
MEDITERRANEAN  
FOOD CULTURES

Predimed  
Prevención con Dieta Mediterránea



Ciiscam  
Hellenic University - Hellenic  
Group School of Public Health  
& Community Medicine



H.M.F.  
HELLENIC  
HEALTH  
FOUNDATION



IUNS



CIHEAM  
International Centre for Advanced  
Mediterranean Studies



fens  
Forum of European  
Nutrition Societies

Figura 14. Rappresentazione della dieta mediterranea (da Vico, 2012)

La dieta mediterranea si caratterizza per l'apporto di 15-20% di proteine (ben ripartite tra quelle di origine vegetale e animale), 25-30% di lipidi e la restante parte dai carboidrati (Rosa Rita Morabito, 2017).

Nei pasti principali rientra il consumo di:

- cereali (1-2 porzioni) come pane, pasta, riso, couscous, preferibilmente integrali perché con il processo di raffinazione alcuni micronutrienti vengono persi
- frutta fresca (1-2 porzioni) e verdura (2 o più porzioni), favorendo i prodotti di stagione e alternando i vari colori per garantire il corretto apporto di micronutrienti. inoltre, per quanto riguarda la verdura è consigliato consumare una delle porzioni crude
- olio di oliva (3-4 porzioni), preferibilmente olio extravergine d'oliva
- acqua (circa 1,5/2 L die) e tisane (non zuccherate), mentre il vino è consentito con moderazione nel rispetto delle tradizioni sociali e religiose

Nel consumo giornaliero rientra il consumo di:

- latte e derivati (2 porzioni), preferibilmente a basso contenuto di grassi (ad esempio yogurt magro e latte scremato), mentre i formaggi sono consigliati con quantità moderate perché pur presentando un buon apporto di calcio utile per la salute del cuore e delle ossa, questi prodotti presentano anche una grande fonte di grassi saturi.
- erbe, spezie, aglio e cipolle per ridurre il sale aggiunto, mantenendo un buon gusto delle pietanze
- frutta a guscio, semi e olive (1-2 porzioni)

Nel consumo settimanale rientra il consumo di:

- uova (2-4 porzioni)
- legumi (2 o più porzioni)
- carne bianca (2 porzioni)
- pesce (2 o più porzioni)
- carne rossa (meno di 2 porzioni), preferibilmente magra
- patate (meno di 3 porzioni)
- carni processate (meno di 1 porzione)

Occasionalmente rientra il consumo di: dolci, zucchero, bevande zuccherate, succhi di frutta, pasticcini e caramelle che dovrebbero essere consumati solo nelle occasioni e in piccole quantità.

Le indicazioni del nuovo modello non si limitano solo a consigliare la frequenza di consumo degli alimenti, ma includono anche elementi culturali. In particolare, si sottolinea l'importanza della convivialità, che va oltre la nutrizione e rappresenta un elemento cruciale per i valori culturali e sociali legati ai pasti. Condividere un pasto in compagnia degli amici e della famiglia intorno a un tavolo fornisce sostegno sociale e senso di appartenenza alla comunità. Il riposo e l'attività fisica sono altri fattori importanti della dieta mediterranea, per quanto riguarda l'attività fisica almeno 30 minuti al giorno sono essenziali per bilanciare l'apporto energetico, mantenere un peso corporeo sano e promuovere la salute. Per attività fisica non si intende solo quella legata allo sport, anche attività quotidiane come i lavori domestici o il giardinaggio. Infine, nella dieta mediterranea vengono enfatizzati la stagionalità e i prodotti locali, i prodotti freschi sono più ricchi di nutrienti rispetto a quelli processati (da Vico, 2012).

#### 4.3. CARATTERISTICHE NUTRIZIONALI E BIOATTIVE DEI PRINCIPALI COMPONENTI

Nella dieta mediterranea si ha una combinazione di fattori positivi da attribuire all'abbondante consumo di verdura, frutta, cereali integrali, pesce, legumi, nonché per l'uso equilibrato di grassi sani, come l'olio d'oliva (Lăcătușu, 2019). Questi, come è possibile vedere nella figura 15 contengono diversi composti bioattivi che hanno effetti benefici sulla salute.

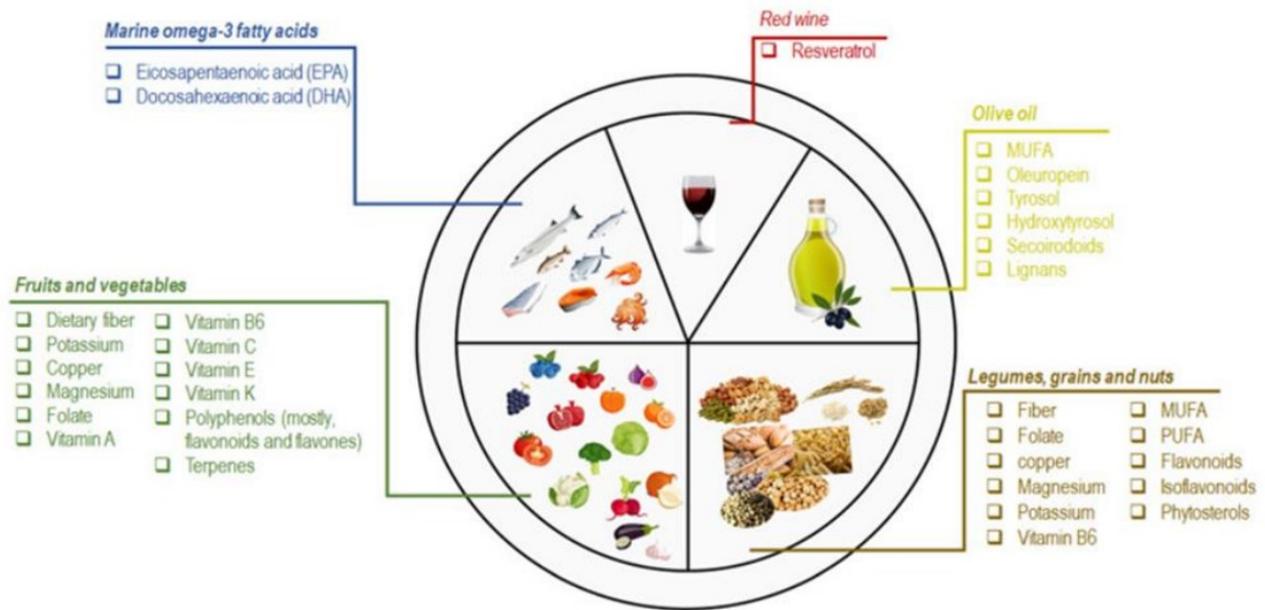


Figura 15. Rappresentazione delle caratteristiche nutrizionali e bioattive dei principali componenti della dieta mediterranea (Finicelli, 2022).

Il consumo di verdura (ad esempio pomodori, melanzane, cavoli, ravanelli, aglio, cipolla, spinaci) e frutta (ad esempio fichi, arance, frutti di bosco, uva) è accentuato nella dieta mediterranea, rappresentano una fonte essenziale di: sali minerali (potassio, magnesio, rame), vitamine (A, B6, C, E, K, B9), fibra alimentare e di polifenoli, principalmente di terpeni e flavonoidi. L'elevato apporto di fibra, dovuto al consumo di frutta, verdura, ma anche di cereali integrali, legumi e frutta secca, determina effetti positivi a livello del microbiota intestinale, in particolare, favoriscono la colonizzazione di microrganismi benefici come i Bacteroidetes e alcuni gruppi benefici di Clostridium. Inoltre, la fibra viene digerita dal microbiota intestinale producendo acidi grassi a corta catena (short chain fatty acids, SCFA) che esercitano effetti immunomodulanti.

L'olio extra vergine di oliva (EVO), è la fonte primaria di grassi, si tratta di grassi prevalentemente monoinsaturi (MonoUnsaturated Fatty Acids, MUFA) per il 55% e l'83%, questi a differenza di quelli saturi non hanno azione aterogena. Inoltre, contiene metaboliti vegetali che hanno un'azione antiossidante come l'oleuropeina e l'idrossitiroso. Un'altra sostanza di notevole interesse nell'olio

extravergine d'oliva è l'oleocantale che contribuisce a ridurre il processo infiammatorio andando ad inibire l'attività di enzimi chiave in questo processo, la ciclossigenasi 1 e 2 (COX1 e COX2), e ostacolando la regolazione dei fattori pro-infiammatori.

Cereali, legumi e noci sono alimenti chiave nella dieta mediterranea, sono fonte di: fibra alimentare, vitamine (in particolare quelle appartenenti al gruppo B), sali minerali (rame, magnesio, potassio) e polifenoli. In particolare, i cereali sono considerati sia come ingredienti di alimenti trasformati (ad esempio pane, pasta) sia come alimenti singoli (ad esempio riso e farina), mentre tra i legumi i più rappresentativi sono i ceci, i fagioli e le lenticchie. La frutta secca in generale è importante per il suo contenuto di acidi grassi monoinsaturi (MUFA) e polinsaturi (Poly-Unsaturated Fatty Acids, PUFA), include mandorle, nocciole, pistacchi e noci, questi ultimi sono di fondamentale importanza per il loro contenuto elevato di acidi grassi omega-3 a corta catena. Tra le fonti di omega-3, in particolare a lunga catena, si ha il pesce, soprattutto quello grasso come il salmone, che contiene acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA). I PUFA  $\omega$ -3, abbondanti nella dieta mediterranea, influenzano il sistema immunitario andando a diminuire l'espressione di fattori pro-infiammatori, come interleuchina 6 (IL-6), interleuchina 1 (IL-1), TNF- $\alpha$ , molecola di adesione cellulare vascolare (VCAM-1), proteina chemiotattica per i monociti (MCP-1) e riducono i livelli dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Lo stress indotto da radicali liberi è contrastato dall'associazione tra PUFA  $\omega$ -3, vitamine ad azione antiossidante e polifenoli, abbondanti in questo modello alimentare.

Nella dieta mediterranea è consentito il consumo di vino nel rispetto delle tradizioni sociali e religiose, questo contiene il resveratrolo, un polifenolo che si è visto avere un ruolo antiossidante e antimutageno (Finicelli, 2022).

#### 4.4. DIETA MEDITERRANEA E T2DM

Il T2DM è una condizione patologica caratterizzata da iperglicemia, derivante da una combinazione di ridotta secrezione insulinica e resistenza insulinica. Rappresenta il 90/95% dei casi di diabete mellito e la sua eziologia è attribuita a molteplici fattori, tra cui, oltre la predisposizione genetica, rientrano il sovrappeso e l'obesità, la sedentarietà e le scelte alimentari non salutari con un consumo eccessivo di carboidrati raffinati e grassi saturi (American Diabetes Association, 2011). Pertanto, la terapia nutrizionale è una componente integrale nella prevenzione e nella gestione del T2DM. L'American Diabetes Association (ADA) riconosce come modello alimentare salutare, vantaggiosa per i pazienti con T2DM, la dieta mediterranea grazie ai suoi effetti positivi sul controllo della glicemia e sui fattori di rischio associati alla patologia (Martín-Peláez, 2020). Questo regime

nutrizionale si basa sull'assunzione prevalente di alimenti naturali tipici delle regioni del Mediterraneo e si contraddistingue per l'abbondante consumo di verdura, frutta, cereali integrali, pesce, legumi, nonché per l'uso equilibrato di grassi sani, come l'olio d'oliva, e il basso consumo di carne rossa e prodotti lattiero-caseari sotto forma di formaggio (Lăcătușu, 2019). Le caratteristiche intrinseche della dieta mediterranea, come la presenza di fibre, antiossidanti e grassi monoinsaturi, favoriscono il controllo glicemico, riducono il rischio di patologie cardiovascolari e facilitano la gestione del peso corporeo. Inoltre, tale regime alimentare può contribuire a migliorare la sensibilità all'insulina e a ridurre l'infiammazione, fattori determinanti nella gestione ottimale del T2DM (Martín-Peláez, 2020).

Lo studio condotto all'interno del programma PREDIMED nel 2011 ha coinvolto 418 partecipanti non diabetici di età compresa tra 55 e 80 anni. I partecipanti sono stati assegnati casualmente a una delle tre diete: una dieta a basso contenuto di grassi (gruppo di controllo), una dieta mediterranea integrata con olio extravergine di oliva o una dieta mediterranea arricchita con noci. Non è stato fornito alcun consiglio sull'attività fisica ai partecipanti. L'obiettivo primario dello studio era valutare l'incidenza del diabete, utilizzando il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) come criterio diagnostico. Durante il periodo di follow-up di 4 anni, 54 soggetti hanno sviluppato diabete di nuova insorgenza. I risultati hanno mostrato che l'incidenza di diabete nei gruppi che seguivano la dieta mediterranea integrata con olio extravergine di oliva o con noci era significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo che seguiva una dieta a basso contenuto di grassi. In particolare, si è registrata una riduzione del rischio del 51% e del 52% rispettivamente nei due gruppi che adottavano la dieta mediterranea. L'aumento dell'assunzione di grassi insaturi derivanti dall'olio extravergine di oliva o da noci ha dimostrato essere associato a una significativa riduzione dell'incidenza del diabete. Ciò suggerisce che l'inclusione di grassi insaturi nella dieta potrebbe rappresentare un'importante strategia preventiva nel contesto della prevenzione del T2DM (Rosa Rita Morabito, 2017). Gli effetti della dieta mediterranea sul T2DM coinvolgono diversi meccanismi basati su: composti antinfiammatori e antiossidanti, composti agonisti del GLP-1 e sui cambiamenti nel microbiota intestinale (Martín-Peláez, 2020).

#### *4.4.1. Meccanismi basati sui composti antinfiammatori e antiossidanti*

I pazienti con T2DM manifestano deficit di antiossidanti, soprattutto di acido ascorbico e  $\beta$ -carotene, di conseguenza l'adozione di una dieta mediterranea, ricca di questi nutrienti può correggere questa disparità. Le funzioni antiossidanti e antinfiammatorie sono attribuite principalmente alle vitamine e ai polifenoli presenti negli alimenti di origine vegetale. Gli oli vegetali, come l'olio d'oliva, soprattutto

quello extravergine, sono ricchi di fenoli, carotenoidi, fitosteroli e  $\alpha$ -tocoferolo (Martín-Peláez, 2020). In particolare, giocano un ruolo fondamentale l'oleuropeina e l'idrossitirosolo che agiscono da antiossidanti e l'oleocantale che svolge un ruolo antinfiammatorio andando ad inibire l'attività di enzimi chiave in questo processo, la ciclossigenasi 1 e 2 (COX1 e COX2), e ostacolando la regolazione dei fattori pro-infiammatori. In aggiunta, l'olio d'oliva rappresenta la principale fonte di grassi della dieta mediterranea, gli acidi grassi sono prevalentemente monoinsaturi (MUFA) e polinsaturi (PUFA), questi a differenza di quelli saturi, non hanno effetto aterogeno con conseguente riduzione del rischio di patologie cardiovascolari, condizioni secondarie al T2DM. L'apporto di acidi grassi omega-3 nella dieta mediterranea è correlato inversamente ai livelli circolanti di infiammazione, questi inibiscono la COX1 e COX2, enzimi chiavi del processo infiammatorio, e diminuiscono l'espressione di fattori pro-infiammatori, come IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , VCAM-1, MCP-1 (Finicelli, 2022). In virtù della sua vasta gamma di nutrienti e composti bioattivi, quindi, la dieta mediterranea rappresenta una preziosa risorsa terapeutica nel contesto della gestione del T2DM (Martín-Peláez, 2020).

#### *4.4.2. Meccanismi basati sugli agonisti del GLP-1*

Il GLP-1 è un' incretina di significativa importanza nel controllo della glicemia, dopo il suo rilascio, a seguito dell'ingestione di alimenti, si lega al suo recettore GLP-1R espresso sulle cellule  $\beta$  pancreatiche attivando una cascata di eventi intracellulari che aumentano il rilascio di insulina, inibiscono la secrezione di glucagone e rallentano lo svuotamento gastrico. Nei pazienti con T2DM, l'eccessivo stress ossidativo e l'iperglicemia portano a livelli ridotti di GLP-1. In questo caso la dieta mediterranea può essere utile in quanto va ad agire migliorando l'azione di GLP-1. In particolare, i PUFA dell'olio extravergine di oliva stimolano i recettori accoppiati alle proteine G come GPR120, portando ad un aumento della secrezione di GLP-1 con conseguente aumento della secrezione insulinica (Martín-Peláez, 2020).

#### *4.4.3. Meccanismi basati sul cambiamento del microbiota intestinale*

Il microbiota intestinale, una complessa comunità di microorganismi che include batteri, funghi, virus e altri organismi, svolge un ruolo vitale nella salute umana, influenzando diversi aspetti del metabolismo e del sistema immunitario. L'equilibrio di questa comunità è fondamentale per la salute, mentre uno squilibrio, noto come disbiosi, può contribuire allo sviluppo di condizioni patologiche, incluso il T2DM. Numerosi studi hanno evidenziato un'associazione tra disbiosi intestinale e la patogenesi della malattia, in particolare in pazienti con T2DM hanno un numero ridotto dei batteri

benefici e un aumento dei batteri patogeni e dei batteri solfato-riduttori. Questo cambiamento nella composizione del microbiota può contribuire all'infiammazione e all'insulino resistenza, due meccanismi chiave nella progressione del T2DM. La dieta mediterranea, caratterizzata da un elevato consumo di fibre e carboidrati complessi, favorisce la crescita dei batteri benefici e la produzione di metaboliti bioattivi come gli acidi grassi a catena corta. Questi composti possono esercitare effetti positivi sulla salute metabolica, migliorando la sensibilità all'insulina e riducendo l'infiammazione (Martín-Peláez, 2020).

## MATERIALI E METODI

L'analisi ha come obiettivo quello di illustrare gli effetti che l'approccio nutrizionale può apportare nel trattamento del diabete mellito di tipo 2. A tal fine è stato preso in esame un campione di 17 soggetti affetti dalla patologia. Al fine di analizzare i risultati dell'intervento nutrizionale proposto è stato valutato l'andamento delle circonferenze vita e addome, del peso corporeo, della glicemia e dell'emoglobina glicata nel tempo. L'intervento ha previsto la somministrazione di un piano nutrizionale elaborato secondo le indicazioni delle linee guida delle società scientifiche diabetologiche italiane, ovvero AMD (associazione Medici Diabetologi) e SID (Società italiana di diabetologia). In particolare, l'approccio nutrizionale si è basato sulla Dieta Mediterranea. Il periodo di osservazione dell'intervento è stato di 4 mesi con due follow up a distanza di 2 mesi.

### *Visita nutrizionale*

Durante la prima visita nello studio nutrizionale vengono registrati i dati anagrafici dei soggetti, segue l'indagine della motivazione della visita necessari anche alla valutazione degli obiettivi desiderati e di quelli raggiungibili. L'anamnesi iniziale dei pazienti è condotta tramite l'utilizzo di domande aperte. Questa metodica, rispetto all'utilizzo di un questionario prestabilito, permette di raccogliere maggiori informazioni direttamente dalla narrazione dell'individuo. All'interno del colloquio iniziale viene approfondita l'indagine delle abitudini dei soggetti, tra cui lo stile di vita più o meno attivo e le abitudini alimentari, indagando le preferenze alimentari e gli alimenti non graditi al fine di aumentare la compliance e la conseguente efficacia del trattamento proposto. La metodologia utilizzata permette anche l'approfondimento dell'anamnesi patologica prossima, volta ad indagare le condizioni fisiopatologiche del soggetto preventivamente diagnosticate dal Medico, evidenziando eventuali comorbidità, la presenza di allergie o intolleranze da carenza enzimatica. La presa in visione degli esami ematochimici consente un ulteriore approfondimento dell'analisi dello stato di nutrizione e la rilevazione dei parametri indicativi della patologia oggetto dello studio, nel caso specifico i valori della glicemia e dell'emoglobina glicata. Sono inoltre registrate le terapie farmacologiche cui sono sottoposti i soggetti, questo permette di considerare durante l'elaborazione del piano nutrizionale le eventuali interazioni farmaco-alimento che potrebbero influenzare negativamente la terapia.

Segue la rilevazione delle misurazioni antropometriche:

Peso, rilevato tramite apposita bilancia pesapersone biomedicale con capacità di 200 Kg e sensibilità di 100g, è espresso in chilogrammi (Kg). Statura, misurata in centimetri (cm) e rilevata tramite

stadiometro con capacità di 200 cm e sensibilità di 1 mm, è rilevata in stazione eretta, con i piedi che formano tra di loro un angolo di circa 45°, talloni, schiena e testa in appoggio allo strumento, misura la distanza tra il piano di appoggio ed il Vertex, il punto sagittale più elevato del capo rispetto al piano di Francoforte (piano che congiunge l'estremità inferiore del condotto uditivo esterno con il punto più basso del bordo orbitario) orientato orizzontalmente.

La circonferenza addominale è considerata un indice più fedele della presenza di grasso viscerale rispetto al solo Indice di Massa Corporea (IMC) ed è misurata in centimetri con un metro anelastico ad altezza dell'ombelico (CREA,2018). I valori sopra gli 88 cm nella donna e 102 cm nell'uomo sono indicatori di obesità viscerale e si associano ad un rischio plurimetabolico (CREA,2018).

#### *Rilevanza dei parametri antropometrici*

Il peso e l'altezza vengono utilizzati per stimare il BMI (body mass index) o IMC del soggetto. Questo si ottiene dividendo il peso in Kg con il quadrato dell'altezza espressa in metri. Il risultato ottenuto utilizzando questa formula permette la formazione di tabelle percentili che collocano il soggetto in un'area ben precisa. In base al BMI la popolazione viene classificata in sei categorie: sottopeso (<18.5), normopeso (18.5-24.9), sovrappeso (25.0-29.9), obesità lieve (30.0-34.9), obesità moderata (35.0-39.9) e obesità grave (>40.0). Ad ogni categoria viene associato un rischio più o meno elevato di incorrere in patologie correlate (CREA,2018).

#### *Caratteristiche intervento nutrizionale pazienti T2DM*

L'intervento ha previsto la somministrazione di un piano nutrizionale elaborato secondo le indicazioni delle linee guida. In particolare, la terapia nutrizionale ha previsto la ripartizione dei macronutrienti e la scelta degli alimenti secondo la Dieta Mediterranea. Nello specifico, la ripartizione dei macronutrienti proposta è stata: 20% di proteine, 50% di carboidrati e 30% di lipidi. Gli interventi nutrizionali sono stati standardizzati calcolando il peso ideale come peso al valore di BMI di 21 e impostando una dieta normocalorica considerando il peso ideale (tabella numero 1).

Pz	Statura	Peso	BMI ideale	Peso ideale	Kcal teorico dieta	Pro (%)	Glu (%)	Lip (%)	Pro (g)	Glu (g)	Lip (g)	Kcal assegnato dieta	Delta Kcal teorico assegnato	Media delta
1	1,67	85	21	58,57	1757	20	50	30	88	220	59	1763	-6	0
2	1,72	92	21	62,13	1864	20	50	30	93	233	62	1862	2	
3	1,78	78	21	66,54	1996	20	50	30	100	250	67	2003	-7	
4	1,63	88	21	55,79	1674	20	50	30	84	209	56	1676	-2	
5	1,74	95	21	63,58	1907	20	50	30	95	238	64	1908	-1	
6	1,68	82	21	59,27	1778	20	50	30	89	222	59	1775	3	
7	1,73	90	21	62,85	1886	20	50	30	94	236	63	1887	-1	
8	1,69	86	21	59,98	1799	20	50	30	90	225	60	1800	-1	
9	1,58	79	21	52,42	1573	20	50	30	79	197	52	1572	1	
10	1,65	91	21	57,17	1715	20	50	30	86	214	57	1713	2	
11	1,75	94	21	64,31	1929	20	50	30	96	241	64	1924	5	
12	1,65	80	21	57,17	1715	20	50	30	86	214	57	1713	2	
13	1,65	87	21	57,17	1715	20	50	30	86	214	57	1713	2	
14	1,75	93	21	64,31	1929	20	50	30	96	241	64	1924	5	
15	1,73	81	21	62,85	1886	20	50	30	94	236	63	1887	-1	
16	1,66	89	21	57,87	1736	20	50	30	87	217	58	1738	-2	
17	1,74	96	21	63,58	1907	20	50	30	95	238	64	1908	-1	

Tabella 1. Caratteristiche intervento nutrizionale pazienti T2DM.

## RISULTATI

Durante l'osservazione del campione vengono rilevati come parametri antropometrici: statura, peso, BMI, circonferenza addominale, glicemia ed emoglobina glicata.

La statura viene misurata in centimetri (cm) tramite uno stadiometro con capacità di 200 cm e sensibilità di 1 mm. È rilevata in stazione eretta, con i piedi che formano tra di loro un angolo di circa 45° e talloni, schiena e testa in appoggio allo strumento di misurazione. Quest'ultima misura la distanza tra il piano di appoggio ed il Vertex, il punto sagittale più elevato del capo rispetto al piano di Francoforte (piano che congiunge l'estremità inferiore del condotto uditivo esterno con il punto più basso del bordo orbitario) orientato orizzontalmente.

Il peso viene misurato in chilogrammi (Kg) tramite apposita bilancia pesapersone biomedicale con capacità di 200 Kg e sensibilità di 100g. Il soggetto è pesato indossando solo biancheria intima e posizionando i piedi al centro della piattaforma di misurazione, distribuendo uniformemente il proprio peso su di essi.

Il BMI si ottiene dividendo il peso (espresso in Kg) con il quadrato dell'altezza (espressa in metri). Nelle tabelle riportate di seguito sono indicati la statura, considerata un parametro costante per l'intera durata del trattamento, il peso e il BMI al T0 (tabella numero 2), al T1 (tabella numero 3) e al T2 (tabella numero 4).

Paziente	Statura (cm)	Peso T0 (Kg)	BMI T0 (Kg/m <sup>2</sup> )
1	1,67	85	30,48
2	1,72	92	31,10
3	1,78	78	24,62
4	1,63	88	33,12
5	1,74	95	31,38
6	1,68	82	29,05
7	1,73	90	30,07
8	1,69	86	30,11
9	1,58	79	31,65
10	1,65	91	33,43
11	1,75	94	30,69
12	1,65	80	29,38
13	1,65	87	31,96
14	1,75	93	30,37
15	1,73	81	27,06
16	1,66	89	32,30
17	1,74	96	31,71

Tabella 2. Statura, peso e BMI al T0.

<b>Paziente</b>	<b>Statura (cm)</b>	<b>Peso T1 (Kg)</b>	<b>BMI T1 (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
1	1,67	82	29,40
2	1,72	89	30,08
3	1,78	76	23,99
4	1,63	85	31,99
5	1,74	93	30,72
6	1,68	80	28,34
7	1,73	88	29,40
8	1,69	84	29,41
9	1,58	76	30,44
10	1,65	89	32,69
11	1,75	92	30,04
12	1,65	78	28,65
13	1,65	85	31,22
14	1,75	91	29,71
15	1,73	79	26,40
16	1,66	87	31,57
17	1,74	94	31,05

*Tabella 3. Statura, peso e BMI al T1.*

<b>Paziente</b>	<b>Statura (cm)</b>	<b>Peso T2 (Kg)</b>	<b>BMI T2 (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
1	1,67	80	28,69
2	1,72	87	29,41
3	1,78	74	23,36
4	1,63	83	31,24
5	1,74	90	29,73
6	1,68	78	27,64
7	1,73	86	28,73
8	1,69	82	28,71
9	1,58	74	29,64
10	1,65	87	31,96
11	1,75	90	29,39
12	1,65	76	27,92
13	1,65	83	30,49
14	1,75	89	29,06
15	1,73	77	25,73
16	1,66	85	30,85
17	1,74	92	30,39

*Tabella 4. Statura, peso e BMI al T2.*

Nei grafici 1 e 2 è mostrato l'andamento dal T0 al T2 del peso (grafico 1) e del BMI (grafico 2).

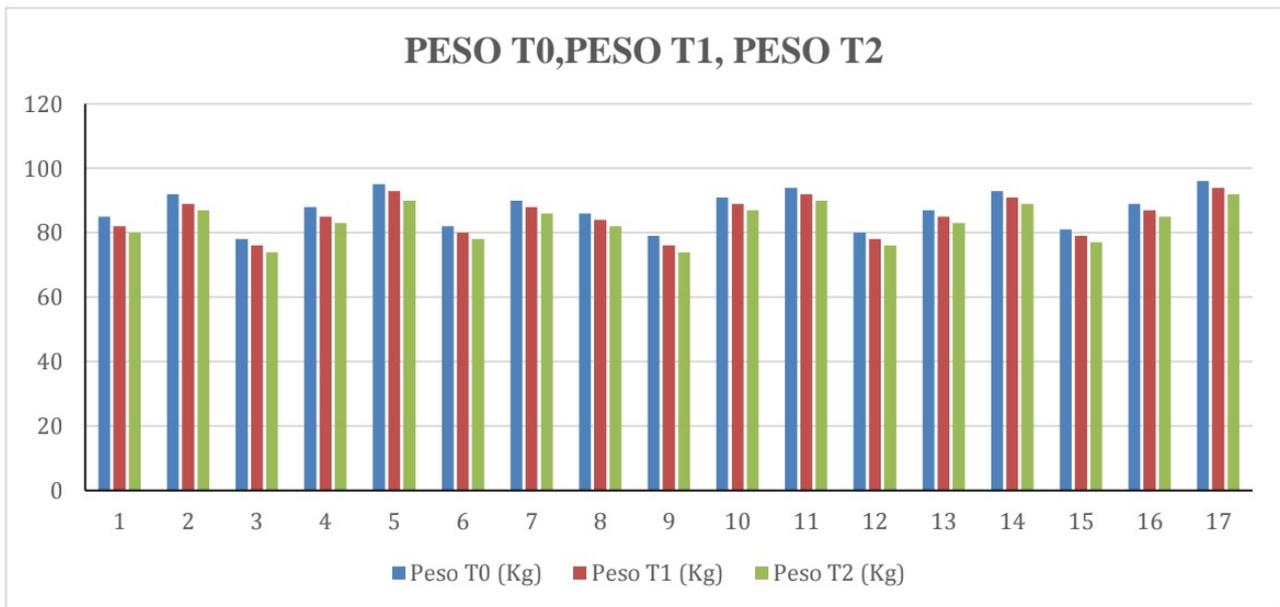


Grafico 1. Andamento peso dal T0 al T2.

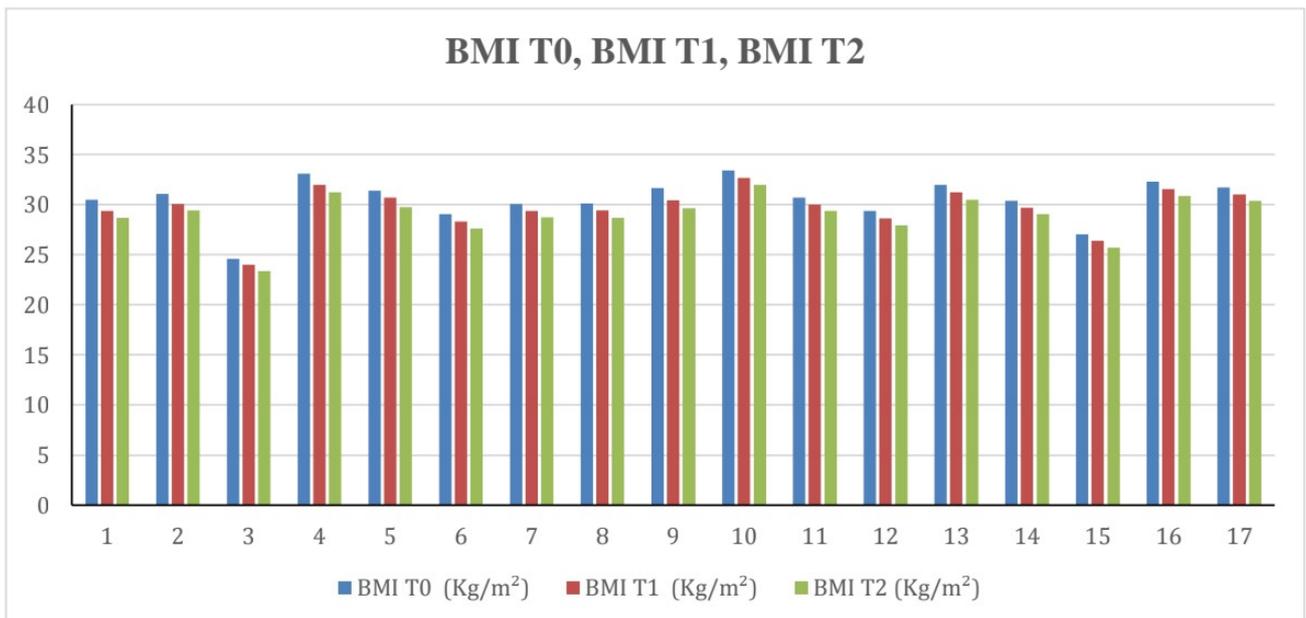


Grafico 2. Andamento BMI dal T0 al T2.

La circonferenza addominale viene misurata, in entrambi i soggetti, in centimetri (cm) con un metro anelastico, con capacità di 200 cm e sensibilità di 1 mm, ad altezza dell'ombelico.

La circonferenza addominale (tabella numero 5) viene rilevata al T0, al T1 e al T2, rispettivamente prima dell'intervento, dopo i primi due mesi e alla fine del percorso.

Paziente	Circonferenza addominale T0 (cm)	Circonferenza addominale T1 (cm)	Circonferenza addominale T2 (cm)
1	100	98	96
2	105	103	100
3	95	92	90
4	102	99	97
5	107	108	104
6	97	94	92
7	103	101	99
8	99	96	94
9	96	92	90
10	104	102	99
11	108	106	103
12	98	94	91
13	101	98	95
14	106	104	101
15	97	93	89
16	103	100	96
17	109	107	104

Tabella 5. Circonferenza addominale al T0, T1 e T2.

Nel grafico 3 è mostrato l'andamento dal T0 al T2 della circonferenza addominale.

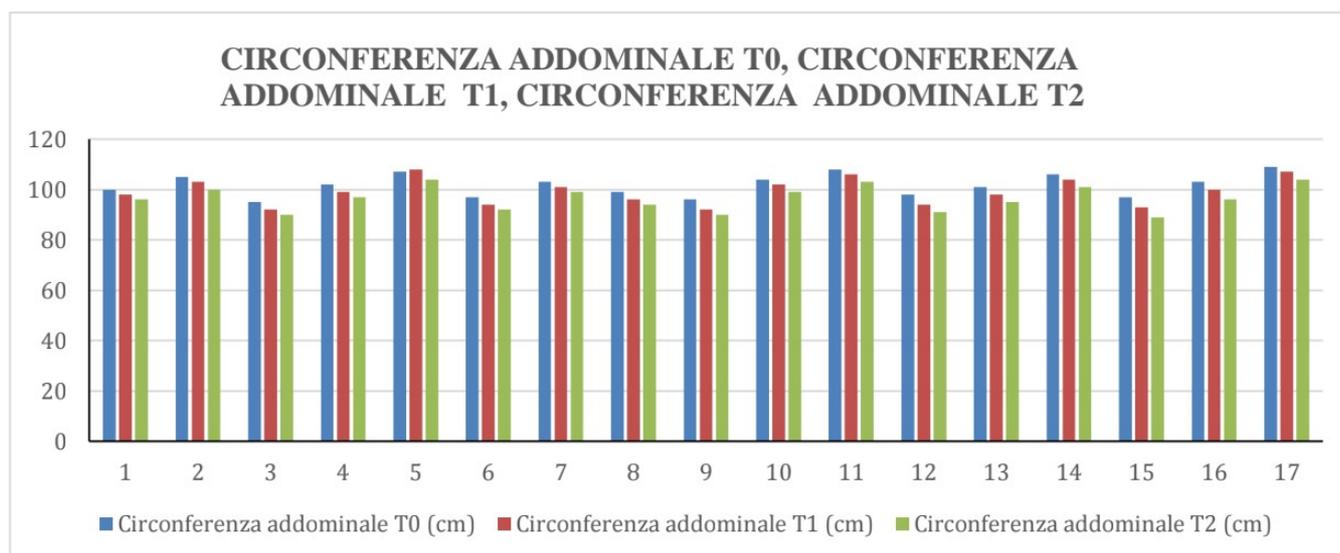


Grafico 3. Andamento circonferenza addominale dal T0 al T2.

La glicemia rappresenta la quantità di glucosio presente nel sangue (mg/dl). I livelli ottimali sono compresi tra 60 mg/dl e 100 mg/dl per la glicemia misurata a digiuno e inferiori a 140 mg/dl per la glicemia misurata 2 ore dopo l'assunzione di una soluzione di glucosio. La glicemia (tabella numero 6) viene rilevata al T0, al T1 e al T2, rispettivamente prima dell'intervento, dopo i primi due mesi e alla fine del percorso.

Paziente	Glicemia T0 (mg/dl)	Glicemia T1 (mg/dl)	Glicemia T2 (mg/dl)
1	180	170	165
2	190	185	180
3	170	160	155
4	185	175	170
5	195	190	185
6	175	165	160
7	187	177	172
8	180	170	165
9	172	162	157
10	186	176	171
11	192	183	178
12	173	163	158
13	183	173	168
14	188	178	173
15	176	167	162
16	184	174	169
17	197	182	177

Tabella 6. Glicemia al T0, T1 e T2.

Nel grafico 4 è mostrato l'andamento dal T0 al T2 della glicemia.

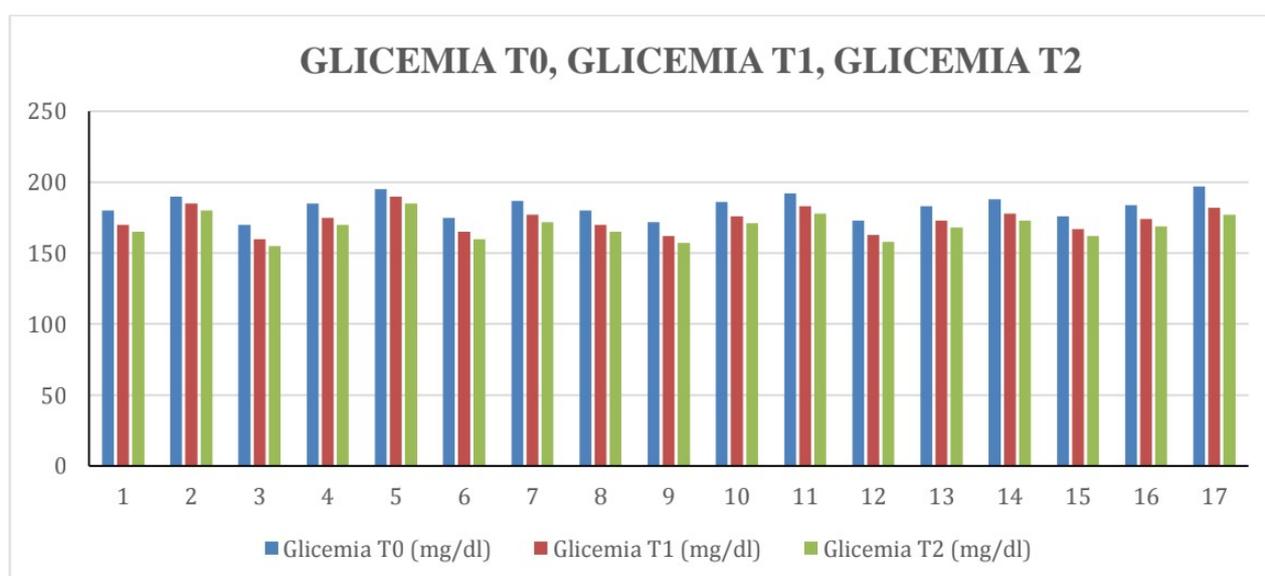


Grafico 4. Andamento glicemia dal T0 al T2

L'emoglobina glicata: rappresenta la media delle concentrazioni di glucosio nel sangue negli ultimi tre mesi. L'HbA1c è il risultato dell'accumulo eccessivo di glucosio nel sangue, che avviene attraverso il processo di glicazione. Questo processo coinvolge il legame tra una molecola di glucosio e l'emoglobina presente nei globuli rossi, i quali hanno una durata media di circa 120 giorni. L'emoglobina glicata (tabella 7) viene rilevata al T0, al T1 e al T2, rispettivamente prima dell'intervento, dopo i primi due mesi e alla fine del percorso.

Paziente	Emoglobina glicata T0 (mmol/mol)	Emoglobina glicata T1 (mmol/mol)	Emoglobina glicata T2 (mmol/mol)
1	69	66	61
2	74	70	64
3	64	58	56
4	73	71	59
5	77	74	68
6	66	62	60
7	73	68	66
8	68	64	61
9	66	59	53
10	74	70	64
11	75	70	64
12	66	62	59
13	75	68	59
14	74	68	64
15	67	59	59
16	73	68	59
17	81	68	64

Tabella 7. Emoglobina glicata al T0, T1 e T2.

Nel grafico 5 è mostrato l'andamento dal T0 al T2 dell'emoglobina glicata.

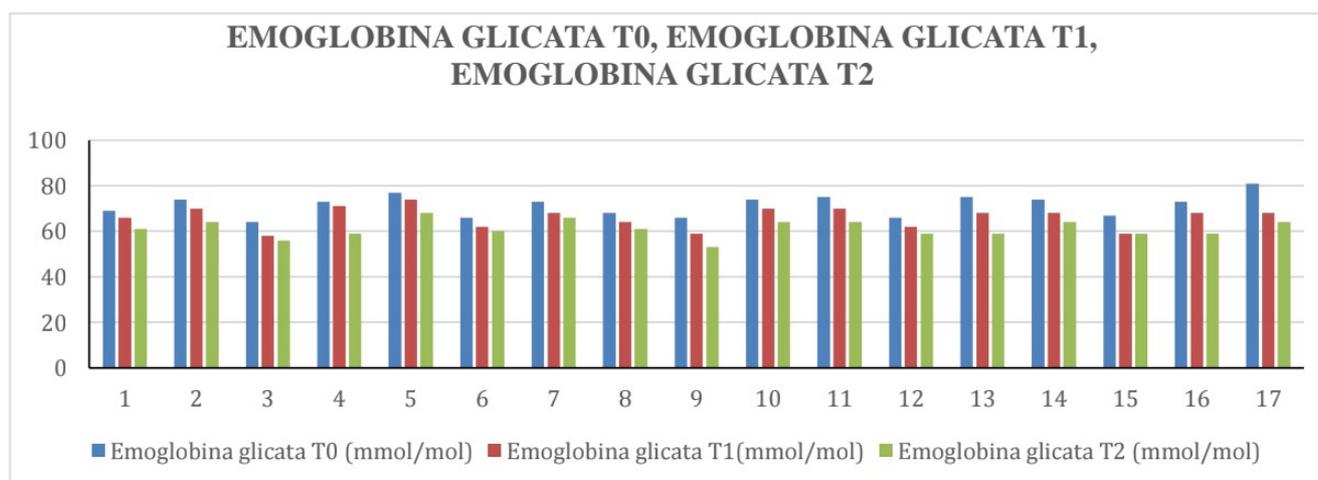


Grafico 5. Andamento emoglobina glicata dal T0 al T2.

Nella tabella 8 sono riportati i delta T0-T2 del peso, del BMI, della circonferenza addominale, della glicemia e dell'emoglobina glicata.

Paziente	DELTA T0-T2				
	PESO (Kg)	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	CIRCONFERENZA ADDOMINALE (cm)	GLICEMIA (mg/dl)	EMOGLOBINA GLICATA (mmol/mol)
1	5	1,79	4	15	8
2	5	1,69	5	10	10
3	4	1,26	5	15	8
4	5	1,88	5	15	14
5	5	1,65	3	10	9
6	4	1,42	5	15	6
7	4	1,34	4	15	7
8	4	1,40	5	15	7
9	5	2,00	6	15	13
10	4	1,47	5	15	10
11	4	1,31	5	14	11
12	4	1,47	7	15	7
13	4	1,47	6	15	16
14	4	1,31	5	15	10
15	4	1,34	8	14	8
16	4	1,45	7	15	14
17	4	1,32	5	20	17

Tabella 8. Delta T0-T2 del peso, del BMI, della circonferenza addominale, della glicemia e dell'emoglobina glicata.

Dall'osservazione dei dati è possibile ricavare la media dei singoli valori da T0 a T2. I risultati sono mostrati nella tabella numero 9 e nel grafico 6.

PARAMETRO ANALIZZATO	MEDIA	DEVIAZIONE STANDARD	ERRORE STANDARD SULLA MEDIA (SEM)
Peso (Kg)	4,29	0,47	0,11
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	1,50	0,22	0,05
Circonferenza addominale (cm)	5,29	1,21	0,29
Glicemia (mg/dl)	9,59	2,15	0,52
Emoglobina glicata (mmol/mol)	10,29	3,37	0,82

Tabella 9. Variazione in media da T0 a T2 dei parametri osservati.

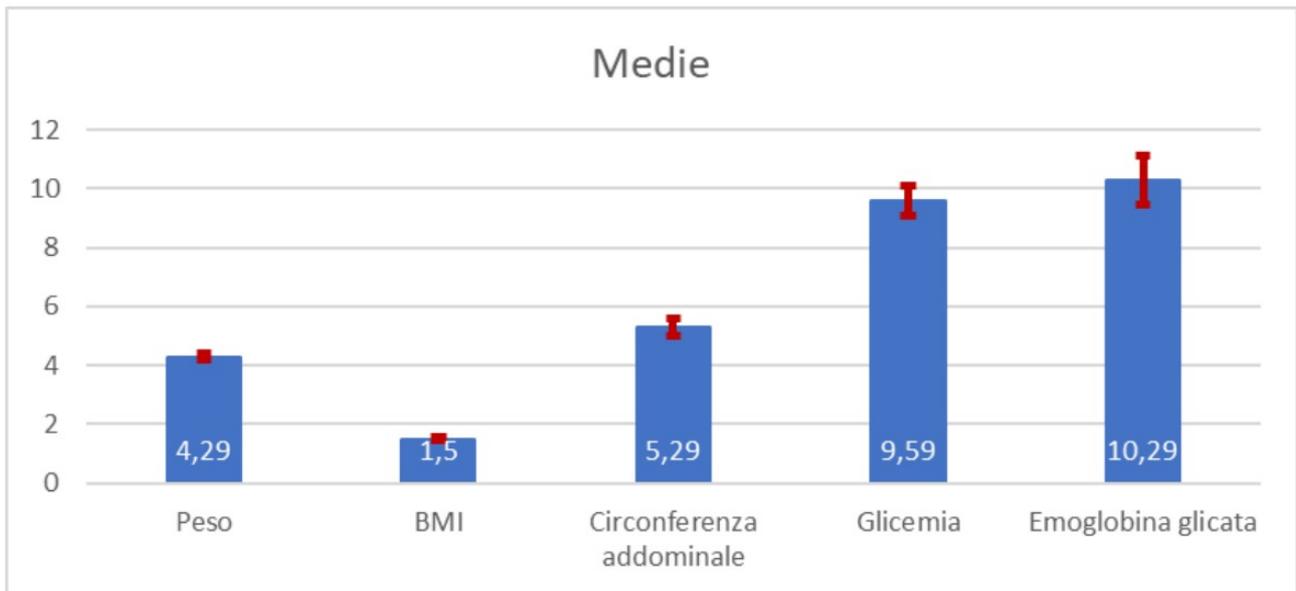


Grafico 6. Media dei parametri analizzati da T0 a T2.

Utilizzando i dati raccolti per ogni parametro, sono state create delle variabili sul Software R. È stato poi applicato il test statistico di Shapiro su ognuna di esse così da verificare che i dati si adattassero ad una distribuzione normale, o gaussiana; ovvero una distribuzione statistica simmetrica ed a forma di campana, in cui la maggior parte dei dati si concentra intorno alla media e diminuisce gradualmente verso i valori estremi. L'ipotesi nulla è quella che i dati si adattino ad una distribuzione normale, perciò affinché questa ipotesi venga accettata:

- $p\text{-value} > 0,05$ : si tratta di una misura statistica che indica quanto i dati supportino o meno un'ipotesi; quindi, se il  $p\text{-value}$  è superiore a 0,05, i dati non forniscono prove significative contro l'ipotesi che provengano da una distribuzione normale.
- valore della statistica  $W \sim 1$ : un valore della statistica  $W$  vicino a 1 indica che i dati si adattano bene alla distribuzione normale

Tabella 10: Valori al T0

Misurazione	W	p-Value
BMI	0.90114	0.07097
Circonferenza Addominale	0.96096	0.6495
Glicemia	0.97058	0.8286
Glicata	0.93143	0.2299

Tabella 11: Valori al T1

Misurazione	W	p-Value
BMI	0.90249	0.07477
Circonferenza Addominale	0.94601	0.3966
Glicemia	0.97733	0.9289

Tabella 12: Valori al T2

Misurazione	W	p-Value
BMI	0.90173	0.07262
Circonferenza Addominale	0.94243	0.3482
Glicata	0.94663	0.4055

Ogni tabella mostra i valori W e i p-valori dei test di normalità di Shapiro-Wilk per le misurazioni specificate in ciascun intervallo di tempo.

Verificato l'adattamento ad una distribuzione normale dei dati registrati si è proceduto all'effettuazione del test T student per campioni appaiati. Trattandosi di uno studio osservazionale longitudinale, questo test statistico permette di mettere in relazione i dati analizzati all'inizio dell'intervento con quelli analizzati alla fine (df: 16) ed osservare se la riduzione è stata statisticamente rilevante. L'intervento si è basato sulla somministrazione di un piano dietetico, strutturato secondo la dieta mediterranea, su tutto il campione. Affinché la tesi venga avvalorata e quindi l'approccio utilizzato sia stato significativamente rilevante, è necessario che:

- $p\text{-value} < 0.05$ : i dati forniscono evidenza significativa a favore dell'ipotesi alternativa, suggerendo che esiste una differenza significativa tra i due gruppi confrontati.
- $t$  (=differenza statistica): abbastanza grande da indicare che la differenza tra le misurazioni avvenute prima (T0) e quelle avvenute dopo (T2) sia significativa e non dovuta alla casualità

**Test t per campioni accoppiati:**

Misurazione	Intervallo temporale	t-Value	Gradi di libertà	p-Value	Intervallo di confidenza	Differenza media
BMI	T0 - T1	17.004	16	1.149e-11	0.689 to 0.885	0.787
	T1 - T2	35.565	16	<2.2e-16	0.673 to 0.758	0.715
Circonferenza addominale	T0 - T1	8.8467	16	1.468e-07	1.923 to 3.136	2.529
	T1 - T2	15.149	16	6.584e-11	2.378 to 3.152	2.765
Glicemia	T0 - T1	18.368	16	3.54e-12	8.482 to 10.695	9.588
Glicata	T0 - T2	12.601	16	1.011e-09	8.562 to 12.026	10.294

*Tabella 13. Risultati del test t di Student per campioni appaiati nei diversi intervalli temporali (T0, T1, T2) per le diverse misurazioni rilevate (BMI, Circonferenza addominale, Glicemia e Glicata). Include valori della statistica t, gradi di libertà, p-value, intervalli di confidenza, differenze medie.*

Risultato tra variazione e intervento: la differenza tra le misurazioni effettuate prima dell'intervento (T0) e quelle rilevate dopo (T2) è significativa e l'approccio utilizzato è stato statisticamente rilevante.

## DISCUSSIONE

Dai dati rilevati si osserva una riduzione dei parametri considerati utili nella valutazione dell'andamento del T2DM; in particolare in tutti i soggetti del campione si è vista una marcata riduzione del BMI, della circonferenza addominale, della glicemia e dell'emoglobina glicata. L'intervento sul campione ha previsto la somministrazione di un piano nutrizionale elaborato secondo le indicazioni delle linee guida delle società scientifiche diabetologiche italiane, ovvero dall'associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla società italiana di diabetologia (SID).

Nel contesto del mio studio nell'ambito della gestione del T2DM, è stato scelto di adottare un approccio nutrizionale basato sulla dieta mediterranea, nello specifico, la ripartizione dei macronutrienti proposta è stata: 20% di proteine, 50% di carboidrati e 30% di lipidi. Questa decisione è stata presa considerando la vasta evidenza scientifica che suggerisce i benefici di questo modello dietetico nella gestione e nella prevenzione del T2DM.

La dieta mediterranea si distingue per l'inclusione regolare di alimenti tipici delle regioni mediterranee, come frutta, verdura, cereali integrali, legumi, noci, semi e olio d'oliva. Questi alimenti sono caratterizzati da un basso indice glicemico e sono ricchi di fibre, vitamine, sali minerali e antiossidanti, tutti elementi che possono contribuire a controllare la glicemia e migliorare la sensibilità all'insulina nei pazienti con T2DM. Particolare attenzione è rivolta all'olio d'oliva extravergine, una fonte di grassi monoinsaturi e polifenoli che possono contribuire a migliorare il profilo lipidico e ridurre il rischio cardiovascolare. Inoltre, la dieta mediterranea promuove il consumo di pesce, fonte di proteine di alta qualità e acidi grassi omega-3, che possono avere effetti benefici sul controllo glicemico e sulla salute cardiovascolare. L'inclusione regolare di verdure, legumi e cereali integrali fornisce carboidrati complessi e fibre, contribuendo a mantenere stabile la glicemia nel corso della giornata e a prevenire picchi glicemici postprandiali. Analogamente, il consumo moderato di latticini a basso contenuto di grassi e carni bianche fornisce proteine magre e altri nutrienti essenziali, mentre il limitato consumo di carne rossa e carni processate è coerente con le raccomandazioni per ridurre il rischio di complicanze legate T2DM. La dieta mediterranea incoraggia l'uso di aglio, erbe, spezie per condire i piatti, riducendo così il consumo di sale e contribuendo a mantenere un'adeguata pressione arteriosa. È importante sottolineare che questo modello dietetico proposto va oltre la semplice raccomandazione di consumare determinati alimenti con una certa frequenza. Esso abbraccia anche elementi culturali che giocano un ruolo significativo nella relazione con il cibo e nell'esperienza dei pasti. In particolare, si evidenzia l'importanza della convivialità, intesa come il condividere un pasto in compagnia di amici e familiari. Inoltre, la dieta

mediterranea pone un'accentuata enfasi sulla stagionalità e sui prodotti locali, incoraggiando il consumo di alimenti freschi e locali (da Vico, 2012).

La scelta di adottare un approccio nutrizionale basato sulla dieta mediterranea nella mia ricerca, mira a fornire un approccio nutrizionale completo e sostenibile. Il dibattito riguardo l'efficacia della dieta mediterranea come strategia nutrizionale ottimale rimane ancora irrisolto. Nonostante ciò, la dieta mediterranea è riconosciuta come un paradigma dietetico di riferimento dalle linee guida proposte dalle principali società scientifiche diabetologiche italiane, AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia).

Lo studio osservazionale longitudinale condotto ha permesso di esaminare gli effetti dell'intervento nutrizionale proposto nel trattamento del T2DM. Il periodo di osservazione è stato di 4 mesi con due follow up a distanza di 2 mesi, durante questo periodo si è valutato l'andamento del BMI, della circonferenza addominale, della glicemia e dell'emoglobina glicata. Si è registrata una diminuzione di tutti i parametri osservati nel campione in esame, in particolare si è registrato: una diminuzione media di 4,29 Kg del peso; una riduzione media di 1,50 Kg/m<sup>2</sup> per il BMI; una riduzione media di 5,29 cm per la circonferenza addominale; una riduzione media di 9,59 ml/dl per la glicemia; una riduzione media di 10,29 mmol/mol per l'emoglobina glicata. Per valutare se l'approccio utilizzato sia stato statisticamente rilevante è stato effettuato il test T student per campioni appaiati, affinché la tesi venga avvalorata è necessario che:  $p\text{-value} < 0.05$  (i dati forniscono evidenza significativa a favore dell'ipotesi alternativa, suggerendo che esiste una differenza significativa tra i due gruppi confrontati) e  $t$  cioè la differenza statistica sia abbastanza grande da indicare che la differenza tra le misurazioni avvenute prima (T0) e quelle avvenute dopo (T2) sia significativa e non dovuta alla casualità. I risultati ottenuti dal test hanno mostrato che l'approccio utilizzato è stato statisticamente rilevante e, di conseguenza, la differenza tra le misurazioni effettuate prima dell'intervento (T0) e quelle rilevate dopo (T2) è significativa. È importante evidenziare che oltre alla rilevanza statistica dei dati raccolti, è altrettanto significativa la loro rilevanza clinica, l'adozione della dieta mediterranea ha portato in questo caso miglioramenti significativi nei parametri clinici monitorati ed associati al T2DM, tra cui la riduzione della glicemia a digiuno, il controllo dell'emoglobina A1c (HbA1c) e una riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari. Questo suggerisce la validità dell'approccio dietetico utilizzato in questo studio non solo per la significatività statistica delle variazioni registrate in seguito alla somministrazione del protocollo nutrizionale, ma anche una sua possibile rilevanza in ambito clinico nel contesto più ampio del trattamento multidisciplinare del T2DM. Pertanto, l'efficacia della dieta mediterranea, se confermata da ulteriori studi, potrebbe non solo avvalorare la sua validità come trattamento, ma anche suggerire la possibilità di considerarla una strategia sostenibile e benefica nella

gestione a lungo termine del diabete mellito di tipo 2, prospettando l'integrazione di questo regime alimentare nei piani terapeutici personalizzati. Qualora si adottasse la dieta mediterranea come regime alimentare, essa potrebbe non solo configurarsi come un approccio nutrizionale salutare, ma anche rivelarsi un'opzione strategica efficace e sostenibile per il trattamento e la gestione del diabete mellito di tipo 2 (T2DM). In questo scenario, tale modello dietetico offrirebbe ai soggetti affetti da tale patologia una valida alternativa terapeutica, capace di promuovere un miglioramento significativo della salute e del benessere a lungo termine. In tale contesto, si evidenzerebbe la necessità di integrare la dieta mediterranea nei piani di cura individualizzati, valorizzando così il suo potenziale come parte integrante delle strategie complessive di gestione del diabete. È importante sottolineare che lo studio effettuato presenta alcune limitazioni che devono essere prese in considerazione. Uno dei limiti principali è rappresentato dalle dimensioni ridotte del campione, composto da 17 soggetti, rispetto alla varietà e alla complessità della popolazione di pazienti affetti da T2DM. Questa limitazione potrebbe influire sulla rappresentatività dei risultati e sulla loro applicabilità a una scala più ampia. Un altro aspetto da considerare è il periodo di osservazione dello studio. Sebbene siano stati documentati miglioramenti significativi nei parametri clinici e metabolici associati alla dieta mediterranea nel trattamento del T2DM, questi prendono in considerazione un lasso temporale di quattro mesi, questo periodo potrebbe non essere sufficientemente lungo per valutare appieno gli effetti a lungo termine della dieta stessa. Questo potrebbe limitare la comprensione dei benefici a lungo termine e delle eventuali variazioni nel tempo. Inoltre, altre criticità dello studio sono: l'assenza di informazioni e considerazioni sullo stato di idratazione; l'assenza di informazioni su eventuali modifiche dei livelli di attività fisica dei soggetti in esame, rendendo quindi impossibile una valutazione dell'impatto dell'attività fisica. L'esercizio fisico è noto per essere un componente cruciale nella gestione del T2DM, e la mancanza di considerazione di questa variabile potrebbe aver influito sui dati ottenuti.

Complessivamente i risultati dello studio suggeriscono che la dieta mediterranea può rappresentare un'opzione efficace nel trattamento del diabete di tipo 2, offrendo miglioramenti significativi nei parametri clinici e metabolici associati alla malattia. Tuttavia, è importante interpretarli con cautela, tenendo conto delle limitazioni sopra descritte. Ulteriori ricerche con campioni più ampi, periodi di follow-up più lunghi e una valutazione più completa delle variabili influenti, tra cui l'idratazione e l'attività fisica, potrebbero fornire una comprensione più approfondita dell'efficacia e dell'applicabilità della dieta mediterranea nella gestione di questa patologia.

## CONCLUSIONI

Il diffondersi del diabete mellito è diventato un problema su scala mondiale, con un marcato aumento della sua presenza negli ultimi decenni (Roglic, 2016). Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), condizione patologica caratterizzata da iperglicemia, derivante da una combinazione di ridotta secrezione insulinica e resistenza insulinica, rappresenta il 90/95% dei casi. La sua eziologia è attribuita a molteplici fattori, tra cui il sovrappeso e l'obesità, la sedentarietà e le scelte alimentari non salutari che implicano un consumo eccessivo di carboidrati raffinati e grassi saturi (American Diabetes Association, 2011). L'adeguata pianificazione dietetica emerge quindi come un pilastro fondamentale nel controllo metabolico e nella mitigazione delle complicanze nel contesto del T2DM (AMD, 2022). L'American Diabetes Association (ADA) riconosce come modello alimentare salutare, vantaggiosa nel contesto di questa patologia, la dieta mediterranea grazie ai suoi effetti positivi sul controllo della glicemia e sui fattori di rischio associati (Martín-Peláez, 2020). Questo regime nutrizionale, basato sull'assunzione predominante di alimenti naturali caratteristici delle regioni mediterranee, si caratterizza per il consumo abbondante di verdura, frutta, cereali integrali, pesce, legumi, nonché per l'uso equilibrato di grassi sani, come l'olio d'oliva, e il basso consumo di carne rossa e prodotti lattiero-caseari sotto forma di formaggio (Lăcătușu, 2019). Le caratteristiche intrinseche della dieta mediterranea, come la presenza di fibre, antiossidanti e grassi monoinsaturi, favoriscono il controllo glicemico, riducono il rischio di patologie cardiovascolari e facilitano la gestione del peso corporeo. Inoltre, tale regime alimentare può contribuire a migliorare la sensibilità all'insulina e a ridurre l'infiammazione, fattori determinanti nella gestione ottimale del T2DM (Martín-Peláez, 2020).

A fronte di queste considerazioni lo studio ha avuto come obiettivo quello di indagare gli effetti che l'approccio nutrizionale, basato sulla dieta mediterranea, può apportare nel trattamento e nella gestione del T2DM. Alla luce dei risultati ottenuti possiamo osservare una diminuzione di tutti i parametri osservati nel campione in esame, in particolare si è registrato: una diminuzione media di 4,29 Kg del peso; una riduzione media di 1,50 Kg/m<sup>2</sup> per il BMI; una riduzione media di 5,29 cm per la circonferenza addominale; una riduzione media di 9,59 ml/dl per la glicemia; una riduzione media di 10,29 mmol/mol per l'emoglobina glicata. È importante evidenziare che oltre alla rilevanza statistica dei dati raccolti, è altrettanto significativa la loro rilevanza clinica, l'adozione della dieta mediterranea ha portato in questo caso miglioramenti significativi nei parametri clinici monitorati ed associati al T2DM, tra cui la riduzione della glicemia a digiuno, il controllo dell'emoglobina A1c (HbA1c) e una riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari. Questo suggerisce la validità dell'approccio dietetico utilizzato in questo studio non solo per la significatività statistica delle

variazioni registrate in seguito alla somministrazione del protocollo nutrizionale, ma anche una sua possibile rilevanza in ambito clinico nel contesto più ampio del trattamento multidisciplinare del T2DM.

L'efficacia della dieta mediterranea, se confermata da ulteriori studi che superino i limiti di ampiezza del campione per verificare quanto tale approccio sia significativo e adattabile alla popolazione generale affetta da T2DM; di durata dell'osservazione, per indagare gli effetti a lungo termine; includano nel disegno sperimentale l'osservazione delle abitudini riguardo all'attività fisica e lo stato di idratazione, potrebbe non solo avvalorare la sua validità come trattamento, ma anche suggerire la possibilità di considerarla una strategia sostenibile e benefica nella gestione a lungo termine del diabete mellito di tipo 2, prospettando l'integrazione di questo regime alimentare nei piani terapeutici personalizzati.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- American Diabetes Association. (2011). *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes care*, 34 Suppl 1(Suppl 1), S62–S69.
- Atkinson, M. A., Campbell-Thompson, M., Kusmartseva, I., and Kaestner, K. H. (2020). *Organisation of the human pancreas in health and in diabetes*. *Diabetologia*, 63, 1966–1973.
- Brutsaert, E.F. (2024). *Diabete mellito*. Manuali MSD EDIZIONE professionisti.
- CREA (Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria - Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione). (Revisione del 2018). *Linee guida per una sana alimentazione*.
- Capurso, C. and Capurso, A. (2013). *Dall'obesità alla resistenza insulinica: il ruolo degli FFA*. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*, 4: 37-52.
- Csibi, A., Communi, D., Müller, N., and Bottari, S. P. (2010). *Angiotensin II inhibits insulin stimulated GLUT4 translocation and Akt activation through tyrosine nitration-dependent mechanisms*. *PloS one*, 5, e10070.
- da Vico, L., Agostini, S., Brazzo, S., Biffi, B., and Masini, M. L. (2012). *Dieta mediterranea: non solo cibo [Mediterranean diet: not only food]*. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*, 78, 148–154.
- Finicelli, M., Di Salle, A., Galderisi, U., and Peluso, G. (2022). *The Mediterranean Diet: An Update of the Clinical Trials*. *Nutrients*, 14, 2956.
- Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., and Assi, H. I. (2022). *Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021*. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23, 786.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., and Martín, C. (2020). *Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus*. *International Journal Of Molecular Sciences*, 21, 6275.
- Geneva: World Health Organization; 2010, World Health Organization. *Global recommendations on physical activity for health*.

Geneva: World Health Organization; 2020, WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour.

Hou, J. C., and Pessin, J. E. (2007). *Ins (endocytosis) and outs (exocytosis) of GLUT4 trafficking*. *Current Opinion in Cell Biology*, 19, 466–473.

ISTAT. (2017). *Il diabete in Italia*.

Kirwan, J. P., Sacks, J., and Nieuwoudt, S. (2017). *The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes*. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84S15–S21.

Lăcătușu, C. M., Grigorescu, E. D., Floria, M., Onofriescu, A., & Mihai, B. M. (2019). *The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16, 942.

Laurie L. Baggio PhD, Daniel J. Drucker MD. (2004). *Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2*. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18,531-554.

Lende, M., and Rijhsinghani, A. (2020). *Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 9573.

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD).(Versione aggiornata a dicembre 2022). *La terapia del diabete mellito di tipo 2*.

Magliano, D. J., Boyko, E. J., and IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. (2021). *IDF DIABETES ATLAS. (10th ed.)*. International Diabetes Federation.

Mahgoub, M. O., Ali, I. I., Adeghate, J. O., Tekes, K., Kalász, H., and Adeghate, E. A. (2023). *An Update on the Molecular and Cellular Basis of Pharmacotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus*. *International Journal Of Molecular Sciences*, 24, 9328.

Martín-Peláez, S., Fito, M., and Castaner, O. (2020). *Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms*. *Nutrients*, 12, 2236.

Morris F. White, C. Ronald Kahn. (2021). *Insulin action at a molecular level – 100 years of progress*. *Molecular Metabolism*, 52, 101304.

- Moseley K. F. (2012). *Type 2 diabetes and bone fractures*. *Current Opinion In Endocrinology, Diabetes, And Obesity*, 19, 128–135.
- Mueckler, M., and Thorens, B. (2013). *The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters*. *Molecular aspects of medicine*, 34, 121–138.
- Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., and Isenovic, E. R. (2021). *Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication*. *Frontiers In Endocrinology*, 12, 585887.
- Pandol, S. J. (2010). *The Exocrine Pancreas*. Morgan & Claypool Life Sciences.
- Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., Hannan, M. A., Uddin, M. J., and Pang, M. G. (2021). *Role of Insulin in Health and Disease: An Update*. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22, 6403.
- Ramasamy I. (2024). *Physiological Appetite Regulation and Bariatric Surgery*. *Journal Of Clinical Medicine*, 13, 1347.
- Morabito, R., Condello, E., Russo, M., Stagno, G. (2017). *La Dieta Mediterranea: mito, o una valida tradizione per prevenire il diabete o uno strumento efficace per migliorare la qualità della vita del paziente? ASP di Reggio Calabria-Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale “Giovanni XXIII” Gioia Tauro (RC)*, 16:168-173
- Roglic, G. (2016). *WHO Global report on diabetes. A summary*. *International Journal Of Noncommunicable Diseases*, 1, 3-8.
- Świdarska, E., Strycharz, J., Wróblewski, A., Szemraj, J., Drzewoski, J., and Śliwińska, A. (2020). *Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake*.
- Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., and Klip, A. (2018). *The cell biology of systemic insulin function*. *The Journal Of Cell Biology*, 217, 2273–2289.
- Zhao, L. J., Jiang, H., Papasian, C. J., Maulik, D., Drees, B., Hamilton, J., and Deng, H. W. (2008). *Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis*. *Journal Of Bone And Mineral Research: The Official Journal Of The American Society For Bone And Mineral Research*, 23, 17–29.

## RINGRAZIAMENTI

*Vorrei dedicare questo spazio a tutte le persone che mi hanno permesso di arrivare fin qui.*

*Grazie al mio relatore, Magnelli Valeria, per avermi seguito in questi mesi nella realizzazione di questa tesi.*

*Grazie anche al mio correlatore, Sozzi Gianluca, per la sua infinita disponibilità e soprattutto per avere accresciuto le mie conoscenze e le mie competenze.*

*Ai miei genitori grazie per avermi sempre incoraggiato a seguire i miei sogni e per avermi trasmesso i valori del sacrificio, della perseveranza e della determinazione. Il vostro sacrificio e il vostro amore hanno reso tutto questo possibile, questo traguardo è tanto vostro quanto mio, non bastano le parole per ringraziarvi abbastanza per tutto quello che avete fatto e fate per me. Spero solo un giorno di poter dare lo stesso instancabile sostegno ai miei figli, perché possano crescere con la stessa fortuna che ho avuto io.*

*A mio fratello Simone, il piccolino di casa, spero di poter essere il tuo esempio da seguire, sei un pilastro fondamentale nella mia vita.*

*A tutta la mia famiglia, zii, zie, nonni e cugini, grazie, il vostro affetto mi ha accompagnato in questo lungo percorso. Grazie anche a coloro che non ci sono più fisicamente, ma che hanno lasciato un' impronta indelebile nel mio cuore.*

*Al mio ragazzo Mattia, grazie per essermi stato accanto in ogni momento di questo percorso e per avermi supportato e sopportato sempre. Grazie per aver condiviso con me ogni successo e ogni sconfitta. Sei stato il mio punto di riferimento, non ci sono parole per esprimere quanto la tua presenza sia significativa nella mia vita.*

*Infine, ma non per importanza ringrazio le mie amiche per essere state al mio fianco e per avere ascoltato con pazienza le mie costanti lamentele. Un grazie speciale ad Ileana, ogni volta che ho dubitato di me stessa tu eri lì a spronarmi a non arrendermi, il tuo sostegno è stato fondamentale per me.*

*Grazie a tutti.*

*A me stessa posso dire finalmente di avercela fatta.*

*Maria*