

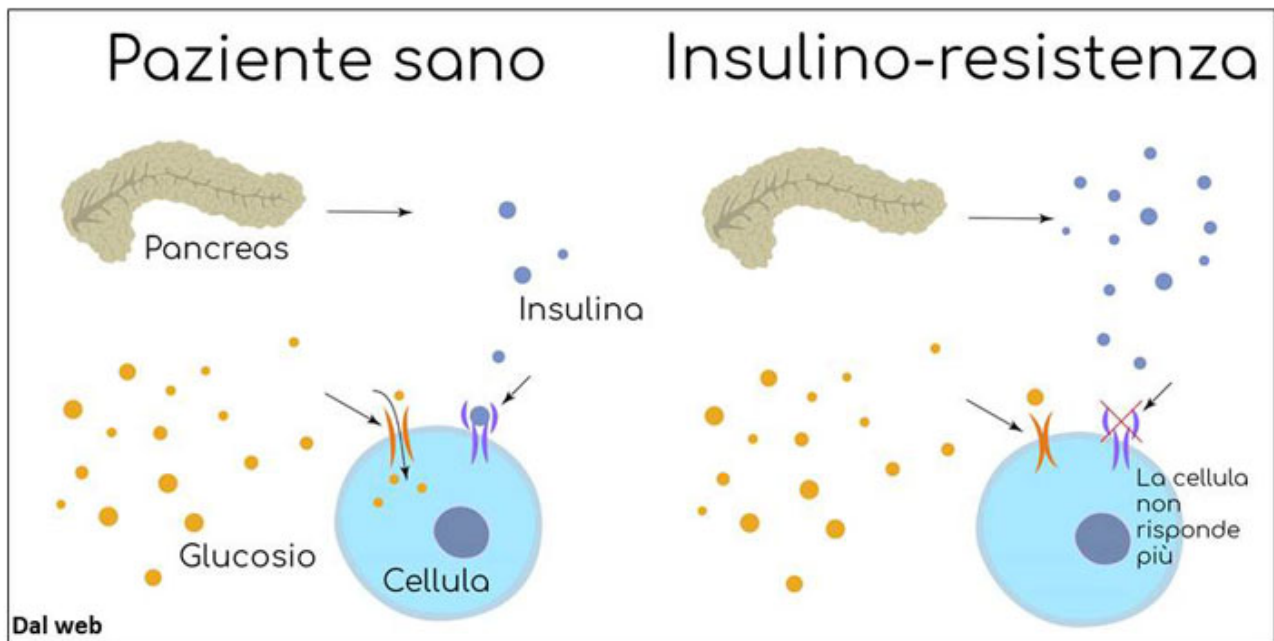
Alzheimer e Diabete Mellito di tipo 3 (DMT3)

Il **diabete** è una patologia che sta aumentando in tutto il mondo e il suo incremento è preoccupante, così come quello di altre patologie cronico-degenerative come le demenze, il cancro, le cardiovascolari e altre ancora. Nel 2019 i diabetici erano circa 463 milioni in tutto il mondo e le stime future non sono rassicuranti: si prevedono circa 700 milioni di diabetici nel 2045.

Tipologie di Diabete

Si distinguono vari tipi di diabete, quelli più noti sono:

- **diabete di tipo 1 (T1D)**: insorge in età giovanile ed è autoimmune. Si definisce autoimmune una patologia in cui vi è una reazione del sistema immunitario verso organi o tessuti propri. In questo caso le cellule immunitarie sviluppano anticorpi che attaccano la porzione endocrina del pancreas (*cellule di Langherans*) che ha il compito di produrre l'insulina. Questa area viene distrutta impedendo così alla persona di produrre l'ormone, che dovrà essere somministrato per via sottocutanea.
- **diabete mellito di tipo 2 (T2DM)** : veniva definito senile perché la malattia insorgeva nella popolazione anziana (età superiore a 65 anni), tuttavia poiché stiamo assistendo a una anticipazione di insorgenza della malattia la definizione "senile" è diventata obsoleta. È definito anche *diabete alimentare* perché è strettamente associato allo stile di vita della persona e alla dieta. Il diabete di tipo 2 non nasce in un giorno ma è preceduto da molti anni di insulino-resistenza, una condizione associata spesso all'obesità, in cui i tessuti e gli organi target dell'ormone (muscolo, fegato, tessuto grasso) risultano sempre più insensibili al segnale insulinico. Dovete immaginare un sistema chiave-serratura che non funziona più: nella condizione normale l'insulina (la chiave) legandosi al suo recettore (serratura) determina il passaggio dello zucchero dal sangue dentro la cellula, ma se la chiave non apre più quella porta perché non è un sistema chiave-serratura funzionante allora lo zucchero rimarrà alto nel sangue (fig.1) e l'insulina non potrà veicolare il proprio messaggio. Quando i tessuti target diventano sordi al segnale dell'ormone il pancreas continua a produrre insulina perché non gli giungono i segnali di stop fino al punto in cui il pancreas esaurisce questa possibilità e inizia progressivamente a rilasciarne sempre meno. In alcuni casi anche i pazienti con diabete di tipo 2 devono fare somministrazione esterna di insulina ma fortunatamente non tutti arrivano a questo stadio della malattia.
- **diabete mellito di tipo 3 (T3DM)**: si parla di diabete di tipo 3 proprio in associazione all'Alzheimer e lo scopo di questo articolo è spiegare cosa sappiamo riguardo questo argomento. Prima di farlo vi introduco una descrizione dell'ormone insulina e della sua funzione.



L'Insulina

L'insulina è un **ormone** che **regola i livelli di glucosio e di lipidi nel sangue** e, come già detto, viene prodotto dal pancreas. Nello specifico, dopo un pasto principalmente composto da cibi contenenti carboidrati (pasta, pane, fette biscottate, riso etc...) viene prodotta insulina che ha il compito di legarsi alle cellule target e di ridurre gli zuccheri nel sangue.

Allo stesso tempo blocca la lipolisi cioè inibisce la liberazione di molecole di grasso nel sangue. L'insulina arriva anche nel cervello perché i suoi recettori sono presenti nelle cellule endoteliali della barriera ematoencefalica (barriera che circonda il cervello) e attraverso un sistema recettore-trasportatore viene traghettata dal sangue al sistema nervoso centrale (SNC).

Le aree più sensibili all'ormone sono quelle del bulbo olfattivo, dell'ippocampo (sede della memoria), della corteccia cerebrale, della neocorteccia, dell'ipotalamo e del cervelletto. Si suppone che vi sia anche una biosintesi di insulina direttamente nel cervello ma questa ipotesi deve essere supportata ancora da altri studi.

La via del segnale dell'insulina nel SNC oltre a regolare il livello glicemico nel sangue contribuisce a mantenere l'integrità delle cellule nervose e i processi cognitivi influenzando alcuni meccanismi quali l'afflusso di calcio nelle cellule, l'espressione dei neurotrasmettitori (GABA, NMDA etc...), le connessioni sinaptiche e cioè la comunicazione tra le cellule nervose (l'insulina è coinvolta nel mantenimento delle sinapsi eccitatorie), la formazione delle spine dendritiche, la sopravvivenza cellulare e la morte cellulare programmata (apoptosi), la neurogenesi (la formazione di nuove cellule nervose in alcune aree specifiche).

Dunque l'insulina ha un ruolo importantissimo anche a livello centrale.

Iper-insulinemia e Insulino-resistenza

Si definisce **iper-insulinemia** quella condizione in cui vi è una eccessiva produzione di insulina da parte delle cellule del pancreas. L'iper-insulinemia promuove la formazione di prodotti finali della glicazione avanzata (sostanze tossiche) e dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) che causano neuro-tossicità e danni cerebrali.

Si definisce **insulino-resistenza** quella condizione in cui le cellule target dell'ormone diventano meno sensibili rispondendo sempre meno efficientemente. Questo vuol dire che tutti i processi in cui l'insulina è coinvolta sono compromessi. **La desensibilizzazione dei neuroni al segnale dell'insulina contribuisce a generare il diabete di tipo 3**

L'Alzheimer

Sull'**Alzheimer** e sulla sua patogenesi potete leggere qui (<https://www.nutrizioneferrari.it/la-malattia-di-alzheimer-una-pandemia-silente/>) l'articolo più completo scritto qualche tempo fa. In questo scritto mi limito solo a ricordare che nell'Alzheimer si verifica un accumulo di placche di proteina beta amiloide (Ab) e di matasse di neurofibrille (proteina tau) in alcune aree del cervello.

Queste alterazioni del tessuto nervoso disorganizzano le funzioni cerebrali alterandone il metabolismo, l'attività di scambio tra neuroni (sinapsi) e i circuiti nervosi. Un ruolo centrale è rivestito dal processo infiammatorio (neuro-infiammazione) sempre presente nella patologia.

L'Alzheimer e il diabete

Studi epidemiologici suggeriscono che la condizione di insulino-resistenza aumenta il rischio di demenze e di Alzheimer anche nelle popolazioni non diabetiche. Allo stesso tempo il diabete di tipo 2 è un fattore di rischio essenziale nella formazione dei depositi di placche b-amieloidi.

Negli ultimi anni, in riferimento all'Alzheimer, si parla di diabete mellito di tipo 3.

È stato definito come una **sindrome metabolica** che è caratterizzata da una **resistenza insulinica centrale**, ossia le cellule nervose diventano meno sensibili al segnale ormonale e quindi tutti i processi che sono regolati dall'ormone sono compromessi.

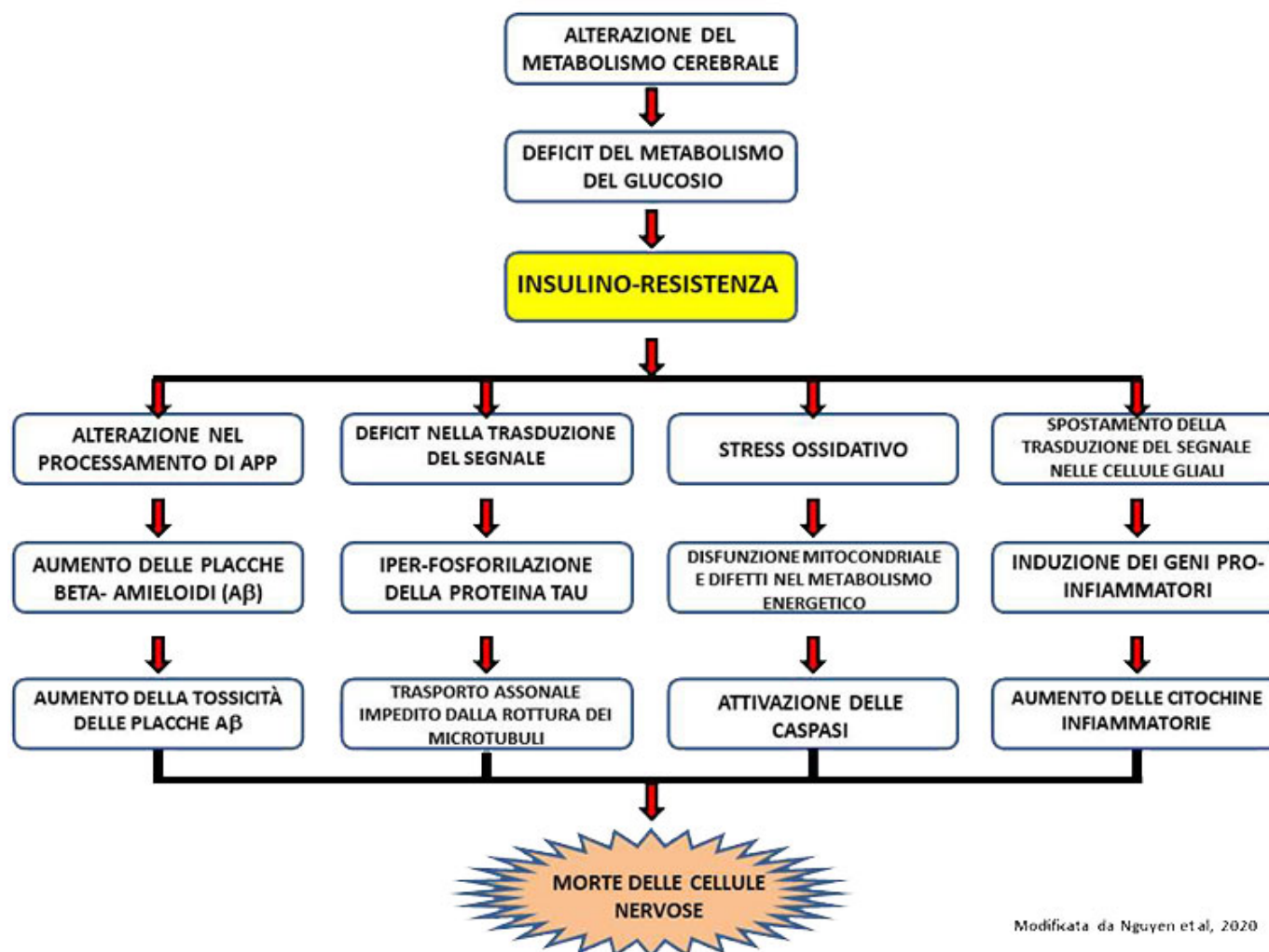
Nonostante l'insulina eserciti un ruolo neurotrofico (di protezione e

nutrimento per i neuroni) a concentrazioni moderate, livelli più alti (iperinsulinemia) di questo ormone possono associarsi ad un aumento della deposizione di placche A β nel cervello. È un vero e proprio circolo vizioso tra la continua esposizione all'insulina e l'accumulo delle placche A β nel neurone. Questo anche perché l'enzima che degrada l'insulina (insulin degrading enzyme, IDE) è anche quello che regola i livelli del precursore della proteina amiloide (APP) e delle placche A β . Senza entrare nella specificità dei processi molecolari possiamo dire che le conseguenze dell'insulino-resistenza e del DMT3 a livello centrale sono:

- l'accumulo di neurotossine (come le pacche A β e l'iperfosforilazione della proteina Tau,)
- lo stress neuronale
- l'aumento dei ROS e quindi dello stress ossidativo
- i difetti nei circuiti che sottendono alla memoria
- l'aumento della neuro-infiammazione

Tutti questi processi in ultimo conducono alla morte dei neuroni (grafico 2).

La morte dei neuroni e lo stato neuro-infiammatorio si traducono nei sintomi tipici della malattia Alzheimer: la difficoltà nell'esecuzione delle normali attività quotidiane con conseguente perdita dell'autonomia, i disturbi del linguaggio e l'impovertimento del linguaggio, il disorientamento spaziale, il disorientamento temporale, la depressione, i disturbi del sonno etc....



Una insulino-resistenza centrale si accompagna contemporaneamente a una insulino-resistenza periferica con tutti i problemi ad essa correlati, perché ovviamente non c'è separazione tra il cervello e gli altri organi ma al contrario i sistemi comunicano.

Dieta e insulino-resistenza

Proprio in virtù di questa unione del corpo, sia che si tratti di una **insulino-resistenza periferica** che di una **insulino-resistenza centrale** l'aiuto che viene dal cibo non cambia, le strategie di intervento sono le stesse e sono molto efficaci. **Il cibo e più in generale lo stile di vita sano può intervenire nel modificare la condizione di insulino-resistenza fino a riportare la persona in una condizione di normalità.** Affidatevi a una persona esperta che vi potrà aiutare. L'intervento avrà l'obiettivo di:

- ridurre lo stato infiammatorio attraverso una dieta anti-infiammatoria che tenga conto anche della qualità delle materie prime;
- ridurre il carico-glicemico e insulinemico del pasto;
- aumentare il movimento;
- ridurre il carico di stress perché il cortisolo, definito appunto

l'ormone dello stress, è in grado di far rilasciare l'insulina dal pancreas aumentando il pool dell'ormone in circolo.

Bibliografia

- Type 3 Diabetes and its role Implications in Alzheimer's diseases, 2020. International Journal of Molecular Sciences
- Psico Neuro Endocrino Immunologia e Scienza della cura integrata. Il manuale. Bottaccioli&Bottaccioli. Edra

Immagine di rawpixel.com su Freepik