



Processo all'insulina

A cosa serve l'insulina? Che cosa è l'insulinoresistenza? Più in generale cosa accade in una cellula quando viene a contatto con una molecola di insulina? Rispondere a questa e ad altre domande correlate è il filo conduttore di una lunga ricerca 'condivisa' che dura almeno da trent'anni e della quale Riccardo Vigneri, docente di Endocrinologia e direttore della Scuola di Specializzazione in Endocrinologia dell'Università di Catania, è esponente di spicco.

COSA AVVIENE QUANDO L'INSULINA ENTRA IN UNA CELLULA? CHE FUNZIONI SVOLGE, PERCHÉ A UN CERTO PUNTO L'INSULINA PERDE DI EFFICACIA E SOPRATTUTTO QUALI CONSEGUENZE PUÒ AVERE UN ECCESSO DI INSULINA NEL SANGUE? DALLE FRONTIERE DELLA RICERCA ALLE SCELTE DI OGNI GIORNO.



È sbagliato dire che l'insulinoresistenza rende meno recettivi all'insulina obbligando il pancreas a produrne in eccesso?

Non è sbagliato. È come avere una carta geografica che in un solo foglio raffigura tutta l'Europa. Può essere utile per imparare la geografia. Ma per girare per la Sicilia o per Catania occorrerà una mappa della regione o della città. Quella che lei ha accennato è una sintesi molto utile per il paziente e anche per il medico. Ma il ricercatore per mestiere deve farsi domande per capire meglio i meccanismi con cui funzionano – o non funzionano – le cellule. Il rapporto tra sovrappeso e insulinoresistenza è forte, ma non assoluto. Per esempio ci sono persone sovrappeso ma non insulinoresistenti, e viceversa. E poi a parità di peso, età ed esercizio fisico ci sono persone la cui insulinoresistenza evolve in maniera rapida e altre nelle quali non evolve.



Quella che chiamiamo insulinoresistenza è un insieme di fenomeni molto eterogenei.

Dietro ci sono fattori genetici?

Certamente. Ci sono soggetti che per varie ragioni sono a rischio di sviluppare una forte insulinoresistenza. Il fatto è che per descrivere l'insulinoresistenza come una condizione nella quale l'insulina non fa 'quello che dovrebbe fare' o non lo fa facilmente, dobbiamo sapere cosa 'fa' l'insulina nella cellula.

Be', mi sembra una cosa nota. L'insulina permette ai tessuti di utilizzare il glucosio...

Sì, ma a ben vedere il glucosio può essere utilizzato anche senza insulina, come fanno gli atleti ben allenati. Il fenomeno biologico è più complesso: l'insulina può trovare – in quantità variabile – sulla membrana esterna della cellula un recettore a cui 'legarsi' e così legata può attraversare o non attraversare la membrana esterna della cellula. All'interno della cellula poi, l'insulina ha diverse 'missioni da compiere' e ciascuna richiede la presenza di almeno un'altra sostanza. Può arrivare al nucleo, il quale a sua volta ha i suoi recettori sulla membrana nucleare, e qui determina il funzionamento dei 'pori', strutture estremamente complesse che servono per lo scambio delle molecole dall'interno all'esterno del nucleo.

E cosa succede quando l'insulina arriva al nucleo?

Come è noto il nucleo presiede alla riproduzione della cellula. Nel nucleo l'insulina non svolge funzioni metaboliche, come per esempio favorire l'utilizzo delle sostanze energetiche e quindi il funzionamento della cellula, ma collabora alla sua duplicazione. È quella che chiamiamo funzione 'mitogena'. Sappiamo che l'insulina è un ormone anabolizzante, che fa crescere alcuni tessuti. Infatti chi inizia a fare insulina ingrassa o comunque vede aumentare a parità di calorie assunte il tessuto adiposo. E chi inietta l'insulina nello stesso punto rischia di favorire la comparsa di un bozzo di grasso, che poi evolve in lipodistrofia. Purtroppo non è solo questo. Questa funzione 'riproduttiva' dell'insulina apre un capitolo nuovo, totalmente diverso, sul ruolo

“ *Nella cellula
l'insulina non svolge
funzioni metaboliche, come
per esempio favorire l'utilizzo
delle sostanze energetiche;
se penetra nel nucleo
collabora alla
duplicazione della cellula.
È quella che chiamiamo
funzione 'mitogena'.* ”

dell'insulina – o meglio, dell'eccesso di insulina – nella progressione dei tumori.

Cosa c'entrano i tumori?

Fin dagli anni '70 si è notato che molte cellule tumorali hanno un alto numero di recettori dell'insulina. In alcuni casi, come con il tumore al seno, la presenza è altissima. Sugli animali sono stati fatti esperimenti ancora più indicativi. Se si asportano le β -cellule a un topo con un tumore, il tumore regredisce. Se gli si inietta una grande quantità di insulina, il tumore si espande.

Questo perché l'insulina fornisce nutrimento ai tessuti tumorali?

Non solo. Prima avevamo detto che l'insulina ha anche una funzione mitogena, presiede insomma alla duplicazione delle cellule. Questo vale anche, anzi soprattutto, per il tessuto tumorale.

Sappiamo perché?

Questo è interessante e oggi pensiamo di avere una risposta. Prima dicevamo che sulla superficie esterna della cellula troviamo dei recettori dell'insulina. Esistono di fatto due tipi di recettori, che differiscono solo di poco l'uno dall'altro: la forma A e la B. Nelle cellule del feto e del neonato prevale la forma A. Nell'adulto prevale la forma B. Il recettore dell'insulina di forma A, oltre a legare l'insulina, funziona anche come recettore del fattore di crescita IGF-2 che è il potentissimo stimolo alla crescita del feto e del neonato e che nell'adulto funziona molto meno, sostituito dal più moderato IGF-1. Nelle cellule dell'a-

Riccardo Vigneri, docente di Endocrinologia e direttore della Scuola di Specializzazione Endocrinologia dell'Università di Catania, è esponente di spicco di un 'pool' di ricercatori provenienti dalla Scuola Diabetologica di Catania e che tra Catania, Pisa, Catanzaro, Roma e altre sedi hanno operato e operano al massimo livello mondiale con stretti contatti negli Usa (soprattutto a San Francisco dove Vigneri è stato ricercatore e docente).

Laureato a Catania, tre specializzazioni, PhD, Vigneri ha cumulato in trent'anni di ricerca e venticinque di docenza numerose cariche di livello nazionale, tra cui la partecipazione al Consiglio Superiore di Sanità, presidenza della Società Italiana di Endocrinologia (e ora presidente eletto della Società Italiana di Diabetologia). Coordina la Formazione a distanza nella Commissione Nazionale ECM dal 2002. È autore di oltre 230 pubblicazioni.



Forse vale la pena di porsi obiettivi meno ambiziosi in termini di controllo glicemico – specie negli anziani – se raggiungerli richiede un eccesso di insulina. Insomma dobbiamo trovare un equilibrio leggermente diverso fra iperglicemia e iperinsulinemia.



dulto rimane solo circa un 20% di recettori di tipo A.

E nei tessuti tumorali quali recettori troviamo?

Quasi tutti di forma A e sono moltissimi. È probabile che l'insulina attraverso questi recettori scateni un effetto di replicazione e moltiplicazione delle cellule simile a quello dell'IGF-2. Questo spiega molte cose: perché certi tumori crescono velocemente in soggetti adulti nei quali la crescita è terminata da un pezzo e perché troviamo dei rapporti stretti fra insulinoresistenza e tumori.

Quali rapporti sono stati verificati?

Le persone obese si ammalano di tumore, diciamo meglio di alcuni tumori, penso soprattutto a quelli alla mammella o del colon, più facilmente delle persone non obese e i loro tumori hanno una progressione più veloce.

Scusi, ma non vedo il nesso fra obesità e tumore.

Il nesso si chiama insulinoresistenza. Le persone obese sono quasi sempre insulinoresistenti. Se sono insulinoresistenti – e non ancora diabetiche – questo vuol dire che producono tantissima insulina. Hanno quel che si dice una iperinsulinemia compensatoria, una eccessiva produzione di insulina per superare la poca sensibilità dei tessuti e quindi molta insulina nel sangue. Ora sfortuna vuole che i tessuti tumorali non siano insulinoresistenti. Queste cellule tumorali, ricche di recettori, sono quindi bombardate da insulina che non solo garantisce il loro nutrimento, la funzione metabolica, ma invia un messaggio forte al nucleo affinché la cellula si replichi.

Quindi l'insulina fa venire il cancro?

No niente affatto. È impossibile che una sostanza normalmente presente nel corpo faccia venire il cancro. Del resto vale per l'insulina quello che vale per i grassi o il glucosio. Sono sostanze assolutamente indispensabili alla vita. Ma abbiamo imparato che l'eccesso di glucosio o di grassi ostruisce le arterie.

L'eccesso di insulina – che peraltro ha effetti aterogeni – favorisce la comparsa e la progressione dei tumori.

Quindi quali messaggi possiamo dare ai

nostri lettori: partiamo da chi ha solo una forma leggera di diabete ma è sovrappeso.

Il messaggio è: 'La tua glicemia può essere alterata di poco, ma la tua condizione va trattata subito. Quasi sicuramente hai una insulinoresistenza che è un forte fattore di rischio cardiovascolare; inoltre molto probabilmente hai troppa insulina nel sangue e questo può favorire l'insorgere e il progredire di tumori. Fai sport, riduci il cibo in modo da ritornare al peso forma, assumi (se necessario) dei farmaci. Fai di tutto insomma per tornare a una condizione metabolica migliore e con insulinoresistenza normale.'

A un nostro lettore con un diabete trattato con farmaci orali cosa possiamo dire?

Le stesse cose, se è sovrappeso. Se fossi il suo diabetologo mi chiederei se non convenga utilizzare il più possibile farmaci insulinosensibilizzanti e adottare con più prudenza i secretagoghi (che stimolano una maggiore secrezione di insulina) soprattutto quelli con azione prolungata.

E chi assume insulina corre dei rischi?

Quando si assume insulina dall'esterno la situazione è più complessa perché l'insulina arriva in circolo senza passare prima dal fegato, come avviene invece con l'insulina prodotta dal nostro pancreas. Nel disegnare lo schema terapeutico il diabetologo potrebbe però chiedersi se si possono raggiungere gli stessi obiettivi glicemici con un minore utilizzo di insulina. Insomma bisogna passare dal concetto di dose massima sopportabile a quello di dose minima efficace. In questo senso i microinfusori, che permettono di raggiungere equilibri identici o migliori con un 25-30% in meno di insulina, possono avere una indicazione in più. In generale mi chiedo se non valga la pena di porsi obiettivi glicemici meno ambiziosi in termini di controllo glicemico – specie negli anziani – se raggiungerli richiede un eccesso di insulina con la possibilità di sbalzi importanti della glicemia con crisi ipoglicemiche. Insomma dobbiamo trovare un equilibrio leggermente diverso fra iperglicemia e iperinsulinemia.