

ALTERAZIONI INSULARI NELL' INSULINO-RESISTENZA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La **progressione da insulino-resistenza a diabete mellito** è preceduta da un periodo in cui si verificano meccanismi adattativi a carico delle *insule* pancreatiche, la cui sequenza e le cui correlazioni sono solo parzialmente conosciute. Lo studio realizzato da Mezza et al. (1) fornisce elementi di approfondimento su questo tema.

Gli Autori hanno studiato 18 pazienti non diabetici, sottoposti a pancreato-duodenectomia per tumore dell'ampolla di Vater (intervento implicante l'asportazione di circa il 50% del tessuto pancreatico), analizzandone il profilo metabolico e ormonale, sia prima che dopo l'intervento; è stata inoltre eseguita un'analisi morfo-funzionale del tessuto pancreatico asportato.

I pazienti sono stati definiti come **"insulino-resistenti"** o **"insulino-sensibili"**, secondo la risposta al *clamp* euglicemico iperinsulinemico, eseguito in fase pre-operatoria. Il profilo biochimico-ormonale e le caratteristiche morfo-immunoistochimiche del pancreas dei pazienti insulino-resistenti sono risultati nettamente diversi rispetto al gruppo dei pazienti insulino-sensibili. Più precisamente, l'asportazione di circa il 50% del pancreas ha determinato in tutti i pazienti sia un peggioramento della tolleranza glucidica che una ridotta secrezione di insulina in tutte le sue fasi, ma nessun effetto sulla sensibilità insulinica. Sebbene tutti i pazienti presentassero una minore secrezione insulinica in seguito all'intervento, solo negli insulino-resistenti questa riduzione era significativa, così come lo era l'aumento del glucagone dopo stimolo con pasto misto; solo i pazienti insulino-resistenti hanno sviluppato diabete mellito nel post-operatorio.

Nei pazienti insulino-resistenti, rispetto a quelli insulino-sensibili, si sono rilevate modificazioni morfologiche e immuno-istochimiche delle isole pancreatiche: aumento delle dimensioni insulari, sia *in toto* che del numero delle β -cellule, e aumento proporzionale delle β -cellule giovani, identificate per le dimensioni maggiori del nucleo. Questo incremento delle β -cellule non parrebbe determinato da meccanismi di proliferazione e apoptosi, ma potrebbe essere stato determinato da un processo di neogenesi, cioè generazione - tramite un processo di trans-differenziazione - di nuove cellule con caratteri endocrini a partire da cellule di differente tipologia, come le cellule duttali pancreatiche. Questo fenomeno, che testimonia la plasticità del nostro organismo, dimostra che tale processo può diventare reversibile in un contesto finemente regolato per rispondere a mutate esigenze. A conferma di ciò, nei pazienti insulino-resistenti i marcatori di neogenesi sono risultati aumentati ed è stata dimostrata la presenza di un maggior numero di cellule immuno-reattive sia per insulina che per un marcatore di cellule duttali.

Nei pazienti insulino-resistenti le modifiche insulari hanno coinvolto anche le α -cellule, secernenti glucagone, con aumento dell'area immuno-reattiva per α -cellule, riduzione del rapporto β/α per aumento dell'area α , aumento delle cellule immuno-reattive sia per glucagone che per insulina, espressione di doppia capacità secretoria. Questa coesistenza di ormoni diversi potrebbe essere dovuta a un processo di de-differenziazione da α -cellule a β -cellule, con il ritorno a uno stato di cellula progenitrice meno differenziata che mantiene capacità secretoria multipla.

Ulteriori elementi di interesse sono stati sia il riscontro della coesistenza di glucagone e GLP-1 all'interno delle α -cellule in tutti i pazienti operati, sia una correlazione inversa tra la secrezione plasmatica di GLP-1 dopo pasto misto e il grado di insulino-sensibilità.

Il GLP-1 sembra svolgere un ruolo protettivo sulla β -cellula: nel modello animale di diabete non solo potenzia la secrezione insulinica glucosio-mediata e induce replicazione delle β -cellule, ma determina anche la neogenesi di *insule*, promuovendo la trans-differenziazione di cellule duttali in β -cellule, ed esercita un effetto anti-apoptotico (2-5). Recentemente, altri studi hanno evidenziato che il GLP-1 *in vitro* esercita la sua azione protettiva anche in caso di danno mediato da citochine (6).

Da tempo alcuni ricercatori (7) sottolineano l'importanza dei meccanismi paracrini intra-insulari nella fisiologia e nella patologia del metabolismo glicidico e la presenza di GLP-1 all'interno delle *insule* sembra confermarlo.



In **conclusione**:

- **trans-differenziazione e de-differenziazione cellulare possono essere tra i fattori responsabili dell'aumento delle β -cellule nelle condizioni di insulino-resistenza**, anche se l'importanza del loro ruolo è ancora da chiarire;
- la coesistenza secretoria di glucagone e **GLP-1** all'interno delle *insule* rinforza l'ipotesi che questo peptide abbia un **ruolo cruciale nella regolazione dell'equilibrio glicemico**.

Bibliografia

1. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, et al. Insulin resistance alters islet morphology in non-diabetic humans. *Diabetes* **2013**, doi: [10.2337/db13-1013](https://doi.org/10.2337/db13-1013).
2. Marchetti P, Lupi R, Bugliani M, et al. A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancreatic islets. *Diabetologia* **2012**, *55*: [3262-72](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2622-7).
3. Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1. *Recent Progr Horm Res* **2001**, *56*: [377-99](https://doi.org/10.1016/S0035-2688(01)00009-9).
4. Perfetti R, Hui H. The role of GLP-1 in the life and death of pancreatic beta cells. *Horm Metab Res* **2004**, *36*: [804-10](https://doi.org/10.1055/s-2004-80410).
5. Bulotta A, Hui H, Anastasi E, et al. Cultured pancreatic ductal cells undergo cell cycle re-distribution and beta-cell-like differentiation in response to glucagon-like peptide-1. *J Mol Endocrinol* **2002**, *29*: [347-6](https://doi.org/10.1055/s-2002-3476).
6. Rondas D, Bugliani M, D'Hertog W, et al. Glucagon-like peptide-1 protects human islets against cytokine-mediated β -cell dysfunction and death: a proteomic study of the pathways involved. *J Proteome Res* **2013**, *12*: [4193-206](https://doi.org/10.1021/pr300489a).
7. Unger RH, Orci L. Paraendocrinology of islets and paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* **2010**, *107*: [16009-012](https://doi.org/10.1073/pnas.16009-1012).