

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO**

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**EFFETTO DI UNA DIETA ISOCALORICA CONTENENTE  
FARINA FRENATA E SEMOLA FRENATA ARRICCHITA DA UN  
MIX DI FIBRE NATURALI SUL METABOLISMO GLUCIDICO E  
SULLA SENSIBILITA' INSULINICA RISPETTO AD UNA DIETA  
ISOCALORICA CONTENENTE FARINA COMUNE IN SOGGETTI  
NON DIABETICI.**

Relatore : Chiar.mo Prof. Massimiliano M. Corsi Romanelli

Correlatore: Dott. Alexis E. Malavazos

Tesi di Laurea di:

Silvia GOGGI

Matr. n° 709298

Anno Accademico 2011 – 2012

*Alla mia famiglia.*

<b>1. Introduzione</b>	
<b>1.1 Indice glicemico ed implicazioni metaboliche</b>	<b>pag. 3</b>
<b>1.1.1 Insulino-resistenza e sindrome metabolica</b>	<b>pag. 6</b>
<b>1.2 Metodi per determinare l'insulino-resistenza</b>	<b>pag. 7</b>
<b>1.3 Relazione tra insulino-sensibilità e indice glicemico</b>	<b>pag. 9</b>
<b>2. Scopo dello Studio</b>	<b>pag. 11</b>
<b>3. Materiali e Metodi</b>	
<b>3.1 Selezione dei soggetti e criteri di esclusione</b>	<b>pag. 12</b>
<b>3.2 Randomizzazione dei pazienti</b>	<b>pag. 13</b>
<b>3.3 Disegno dello studio e cross over</b>	<b>pag. 15</b>
<b>3.4 Carboidrati complessi della dieta</b>	<b>pag. 17</b>
<b>3.5 Analisi statistica</b>	<b>pag. 18</b>
<b>4. Risultati</b>	<b>pag. 19</b>
<b>5. Discussione</b>	<b>pag. 26</b>
<b>6. Conclusioni</b>	<b>pag. 29</b>
<b>7. Tabelle</b>	<b>pag. 30</b>
<b>8. Figure</b>	<b>pag. 35</b>
<b>9. Bibliografia</b>	<b>pag. 47</b>
<b>10. Ringraziamenti</b>	<b>pag. 52</b>

## **1. Introduzione**

### **1.1 Indice glicemico ed implicazioni metaboliche**

Gli alimenti contenenti carboidrati possono essere classificati in base al loro indice glicemico.

Tale modalità di classificazione risale al 1981 [1], e si basa sul diverso effetto di questi alimenti sulla glicemia post-prandiale.

L'indice glicemico di un alimento è dato dal rapporto tra l'ampiezza della risposta glicemica nelle due ore successive all'ingestione di 50 grammi dell'alimento (misurata mediante la valutazione dell'area sotto la curva, AUC), e l'AUC della risposta glicemica nelle due ore successive all'ingestione di 50 grammi di un alimento standard (per convenzione è stato scelto il glucosio), moltiplicato per 100 [1].

In altre parole all'ingestione di alimenti ad alto indice glicemico corrisponde un aumento della glicemia maggiore e più rapido rispetto all'ingestione di alimenti a basso indice glicemico, che aumento la glicemia con una velocità minore.

L'indice glicemico di un alimento dipende dalla natura dei carboidrati in esso contenuti (mono-, di-, o polisaccaridi), ma anche da altre caratteristiche dell'alimento stesso.

La presenza di fibre solubili viscosi (es.  $\beta$ -glucano) in un alimento ne abbassa l'indice glicemico, grazie alla proprietà che hanno queste fibre di formare un gel viscoso [6, 10].

L'indice glicemico tende ad aumentare con il grado di maturazione, [7] con la cottura, la lavorazione e la raffinazione degli alimenti [8, 9].

Anche la presenza di altri macronutrienti nell'alimento (lipidi, proteine) ne diminuisce l'indice glicemico, mediante il rallentamento dello svuotamento gastrico.

Per convenzione si ritengono alimenti a basso indice glicemico quelli il cui indice glicemico è  $< 55$ , e alimenti ad alto indice glicemico quelli il cui indice glicemico è  $> 70$  [2, 5].

Un altro parametro utile per valutare le influenze di un alimento sull'andamento glicemico e sulla conseguente risposta insulinica è il carico glicemico.

Esso analizza l'impatto totale dell'alimento contenente carboidrati sulla glicemia post prandiale e si ottiene moltiplicando l'indice glicemico di un alimento per la quantità di carboidrati in grammi contenuta nell'alimento stesso.

L'alimentazione del mondo occidentale industrializzato, anche se con alcune differenze riscontrabili soprattutto nell'area mediterranea, è spesso caratterizzata dall'impiego di prodotti ad alto indice glicemico (dolciumi, cereali raffinati, bevande zuccherate), anche in assenza di reali necessità nutrizionali e troppo spesso in dipendenza da scelte di carattere voluttuario.

Le conseguenze metaboliche del consumo abituale di alimenti ad alto indice glicemico sono deleterie e spiegano, insieme all'aumentata sedentarietà, l'aumentata prevalenza di sovrappeso ed obesità nelle aree dove tali alimenti si consumano maggiormente.

Gli alimenti ad alto indice glicemico, infatti, provocano un brusco incremento della glicemia e conseguentemente dell'insulinemia postprandiale: di conseguenza, l'uptake periferico (muscoli, tessuto adiposo) di glucosio aumenta, così come la lipogenesi [3].

Da 2 a 4 ore successive al pasto la glicemia si riduce per effetto dell'importante secrezione insulinica, fino a raggiungere livelli inferiori rispetto a quelli di partenza, e questo provoca l'attivazione degli ormoni contro-regolatori.

Di conseguenza, dalle 4 alle 6 ore dopo il pasto, per effetto di questi ormoni, la glicemia si riporta a livelli basali, al prezzo però di un contemporaneo aumento degli acidi grassi liberi [3].

Questi ultimi, quando viene superata la capacità di deposito del tessuto adiposo, si depositano in tessuti ectopici quali il cuore, il muscolo scheletrico, il fegato, e la beta cellula pancreatica.

Questo accumulo di lipidi nel fegato e nel muscolo scheletrico causa la comparsa di insulino-resistenza [4]. Gli acidi grassi liberi una volta entrati nella cellula vengono esterificati ad acil-coA, per intraprendere la via biosintetica dei trigliceridi o quella delle ceramidi.

I metaboliti intermedi di queste reazioni (es. diacilgliceroli) e le ceramidi stesse sono note per essere dei secondi messaggeri nelle vie di signaling intracellulare: queste molecole sembrano interferire con la trasduzione del segnale che parte dall'attivazione del recettore dell'insulina e termina con l'esposizione sulla membrana cellulare del GLUT-4 [11].

Nella beta cellula pancreatica l'accumulo ectopico di acidi grassi liberi è tossico, e conduce al progressivo declino della funzione cellulare fino all'apoptosi [12].

È chiaro pertanto come una dieta ad alto indice glicemico sia responsabile nel tempo dell'instaurarsi di una condizione di insulino-resistenza e predisponga nel tempo allo sviluppo di diabete mellito di tipo 2.

Le diete contenenti alimenti a basso indice glicemico, al contrario, si associano ad un profilo glicemico diurno stabile: il picco glicemico così come la risposta insulinemica postprandiale sono ridotti, e la secrezione di ormoni contro-regolatori che genera l'aumento nel tardo periodo postprandiale degli acidi grassi liberi è attenuato [3].

### **1.1.1 Insulino-resistenza e sindrome metabolica**

L'insulino-resistenza è una condizione patologica caratterizzata dalla mancata risposta dei tessuti periferici all'azione ipoglicemizzante dell'insulina, e conduce ad alterazioni metaboliche ed emodinamiche note con il nome di sindrome metabolica, o sindrome X.

La sindrome metabolica è un gruppo di fattori di rischio cardio-vascolari e metabolici quali l'obesità viscerale, l'iperglicemia, l'ipertensione e la dislipidemia che aumentano il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari e diabete mellito di tipo 2.

La sindrome metabolica si configura quando si realizzano almeno 3 di questi 5 condizioni [34]:

- Pressione arteriosa  $> 135/85$  mmHg o terapia in corso con farmaci anti-ipertensivi
- Trigliceridi  $> 150$  mg/dl
- Colesterolo HDL  $< 40$  mg/dl negli uomini e  $< 50$  mg/dl nelle donne
- Glicemia a digiuno  $> 100$  mg/dl
- Circonferenza della vita  $> 94$  cm negli uomini e  $> 80$  cm nelle donne

Le evidenze sperimentali ed epidemiologiche hanno suggerito che le cause alla base della sindrome metabolica siano il tessuto adiposo viscerale e l'insulino – resistenza [13].

## 1.2 Metodi per determinare l'insulino-resistenza

I metodi gold standard per ottenere *in vivo* una stima dell'insulino resistenza periferica sono la soppressione pancreatica e il clamp euglicemico iperinsulinemico [14, 15].

Questi metodi sono molto costosi, richiedono tempo e non sono applicabili su larga scala, ma solo su studi che coinvolgono un numero ristretto di soggetti.

Per questo motivo nella pratica clinica si ricorre ad indicatori di insulino-resistenza di più facile gestione.

L'indice più utilizzato per determinare in modo indiretto il grado di insulino-resistenza è l'indice HOMA (Homeostasis Model Assessment), che si ottiene dalla formula:

$(\text{glicemia basale mg/dl}) * (\text{insulinemia basale } \mu\text{U/ml}) / 405$  [16].

Tale indice risulta correlare in maniera altamente significativa con la sensibilità insulinica calcolata mediante clamp euglicemico-iperinsulinemico ( $r = 0,88$ ).

Valori di HOMA superiori a 2,6 sono considerati indicativi di insulino-resistenza [16, 27].

L'indice QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) ottiene la quantificazione dell'insulino-resistenza applicando una trasformazione logaritmica a partire da glicemia e insulinemia basale nella seguente formula [18] :

$1 / [\log(\text{Insulina basale}) + \log(\text{Glicemia Basale})]$ .

In alternativa, per valutare l'insulino-sensibilità si utilizza l'indice di Matsuda [17].

Si esegue un OGTT con 75 grammi di glucosio, e si prelevano campioni di glicemia e insulina al tempo 0, 30', 60', 90', 120'.

L'indice di Matsuda si calcola come segue:

$10.000 / \sqrt{(\text{FPG} * \text{FPI} * \text{Mean test glucose concentration} * \text{Mean test insulin concentration})}$

ove FPG → Fasting Plasma Glucose e FPI → Fasting Plasma Insulin.



Un ulteriore indice per la stima dell'insulino-resistenza è il LAP (Lipid Accumulation Product) sviluppato da Kahn et al. [19].

Questo indice stima i depositi ectopici di lipidi, che contribuiscono all'insorgenza dell'insulino-resistenza e del diabete mellito di tipo 2.

Si ottiene dalle seguenti formule, diverse per maschi e femmine:

LAP uomini = (circonferenza vita in cm - 65) \* (trigliceridi a digiuno in mmol/L),

LAP donne = (circonferenza vita in cm - 58) \* (trigliceridi a digiuno in mmol/L).

Rispetto agli indici di insulino-resistenza sopra citati, il LAP si differenzia perché dotato di maggiore accuratezza per identificare i soggetti affetti da sindrome metabolica [20].

### **1.3 Relazione tra insulino-sensibilità e indice glicemico**

Studi epidemiologici su larga scala hanno ricercato un'eventuale correlazione tra indice glicemico e carico glicemico della dieta e indici di insulino-resistenza e rischio metabolico.

Tutti questi studi sono stati effettuati mediante questionari atti ad indagare il consumo giornaliero di alimenti (FFQ – Food Frequency Questionnaires).

L'Inter99 Study, effettuato in Danimarca su più di 5000 soggetti, ha descritto una relazione inversa tra il carico glicemico della dieta, l'indice HOMA e il ridotto consumo di fibre [21].

Nell'Insulin Resistance Atherosclerosis Study [22] non è stata trovata alcuna correlazione tra indice glicemico e insulino-sensibilità; tuttavia, una più elevata insulino-sensibilità è stata registrata in quei soggetti che consumavano una maggior quantità di fibre.

Il Nurses' Health Study ha seguito più di 65 mila donne per 6 anni, ed è stata riportata un'aumentata incidenza di diabete mellito di tipo 2 in coloro che seguivano una dieta con alto carico glicemico, specialmente se associata ad un basso apporto di cereali e fibre [23].

Nel Framingham Offspring Cohort Study è stata evidenziata una correlazione positiva tra una dieta ad alto indice glicemico, l'indice HOMA e la prevalenza di sindrome metabolica, e una correlazione inversa con il consumo di fibre (che, come spiegato precedentemente, abbassano l'indice glicemico) [24].

In una meta-analisi del 2008, Livesey et al. [25] hanno analizzato i risultati degli studi caso-controllo che valutavano l'effetto delle diete a basso indice glicemico sul metabolismo glucidico e sull'insulino-resistenza.

Effetti positivi sulla glicemia basale, sulle proteine glicate e sull'insulino-resistenza (calcolata mediante indice HOMA o clamp euglicemico iperinsulinemico) sono stati evidenziati maggiormente nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 e alterata glicemia a digiuno.

Una strategia che può essere messa in pratica nella formulazione di diete, come quelle utilizzate in questi studi, a basso indice glicemico, oltre a quella di scegliere alimenti già naturalmente a basso indice glicemico (legumi, cereali integrali), consiste nell'aggiungere fibre agli alimenti, così da abbassarne l'indice glicemico [6, 10].

## **2. Scopo dello studio**

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto su diversi parametri metabolici ed antropometrici di una dieta isocalorica a basso indice glicemico in soggetti non diabetici non obesi, con particolare attenzione agli indici di resistenza e sensibilità insulinica e sul metabolismo glucidico .

A tale proposito ci si è avvalsi dell'impiego di alimenti preparati utilizzando farina e semola arricchita di un mix di fibre naturali (*"farina frenata"*), confrontandoli con gli stessi alimenti preparati con farina comune [10].

### **3. Materiali e Metodi**

#### **3.1 Selezione dei soggetti e criteri di esclusione**

Il protocollo è stato approvato dal comitato etico locale e tutti i pazienti hanno fornito il loro consenso scritto a partecipare allo studio.

Sono stati selezionati 20 soggetti ambosessi, (12 maschi, 8 femmine) di età compresa tra i 22 e i 64 anni (età media  $38,3 \pm 11,32$  anni) con un Body Mass Index (BMI = peso in kg/altezza in  $m^2$ ) compreso tra  $18,5 \text{ kg}/m^2$  e  $29,9 \text{ kg}/m^2$ .

Sono stati esclusi dalla sperimentazione soggetti affetti da diabete mellito, patologie infiammatorie croniche intestinali, patologie psichiatriche, in stato di gravidanza, o in corso di assunzione di farmaci che influenzano il metabolismo glucidico (es. corticosteroidi), o impegnati in una pratica sportiva agonistica .

Le caratteristiche cliniche ed antropometriche dei soggetti al basale sono descritte nella Tabella 1.

### **3.2 Randomizzazione dei pazienti**

I pazienti sono stati suddivisi in modo casuale in 2 bracci da 10 soggetti ciascuno.

Il primo braccio (gruppo A) ha seguito per un mese una dieta isocalorica nella quale la quota di carboidrati complessi era derivata da farina e semola comuni (tipo 00); successivamente il gruppo A ha seguito per un mese la medesima dieta isocalorica la cui quota di carboidrati complessi era però derivata da farina e semola “frenate”, vale a dire addizionate di fibre naturali.

Il secondo braccio (gruppo B) ha seguito per un mese una dieta isocalorica nella quale la quota di carboidrati complessi era derivata da farina e semola “frenate”; successivamente il gruppo B ha seguito per un mese la medesima dieta isocalorica la cui quota di carboidrati complessi era però derivata da farina e semola comuni (tipo 00).

La dieta è stata prescritta sulla base della richiesta calorica individuale, che è stata ottenuta sommando alla richiesta calorica basale (calcolata mediante la formula di Harris – Benedict) il dispendio energetico giornaliero, calcolato sulla base del questionario dell’attività fisica (IPAQ – International Physical Activity Questionnaire) che veniva somministrato ai soggetti in ciascuno dei tre momenti dello studio.

Le caratteristiche medie delle anamnesi alimentari raccolte nei soggetti di entrambi i gruppi e della dieta isocalorica prescritta, sia quella con prodotti derivati da farina normale sia quella con prodotti derivati da farina “frenata”, sono indicate nella Tabella 2.

Sia le anamnesi alimentari raccolte che le diete isocaloriche prescritte non presentavano differenze significative tra i due gruppi.

La dieta isocalorica con farina “frenata” presentava una quota di fibre significativamente superiore ( $p < 0,001$ ) rispetto alla dieta isocalorica con farina comune e rispetto all’anamnesi alimentare raccolta (Tabella 2).

Le modalità di costituzione della dieta sono descritte in modo più dettagliato nel capitolo 3.4.

### **3.3 Disegno dello studio e cross over**

Lo studio era articolato in tre giornate: al basale (G0), dopo 30 giorni (G30) e dopo altri 30 giorni (G60).

Nella settimana precedente a G0 i pazienti compilavano un diario alimentare che comprendesse almeno 2 giorni feriali e un festivo per il calcolo dell'anamnesi alimentare.

In G0 i pazienti si presentavano alle ore 8.00 presso il nostro Day Hospital a digiuno dalle ore 24 della sera prima.

I soggetti compilavano un questionario validato allo scopo di indagare l'attività fisica svolta (IPAQ –International Physical Activity Questionnaire).

Veniva eseguito un ECG, si calcolava la composizione corporea mediante bioimpedenziometria (TANITA BCM; BIA 101 Anniversary - Akern), venivano rilevati peso, altezza, circonferenza vita (waist), circonferenza fianchi (hip), pressione arteriosa sistolica e diastolica.

Tramite accesso venoso, mantenuto pervio dall'infusione di soluzione fisiologica a goccia lenta, venivano eseguiti prelievi basali per:

glicemia, insulina, acidi grassi liberi, emoglobina glicata, profilo lipidico, emocromo, funzionalità epatica e renale.

Successivamente si procedeva ad esecuzione del test con pasto misto standard (Mixed Meal Test), che prevede l'ingestione di un pasto standard così costituito: carboidrati 59,3 %, proteine 20,38%, lipidi 20,16%, per un totale complessivo di 314 kcal.

In dettaglio, il pasto consisteva nell'assunzione di 60 g di pane comune, 35 g di prosciutto crudo magro, 10 g di burro e 125 ml di spremuta d'arancia.



Dopo la somministrazione del pasto standard, venivano eseguiti prelievi al tempo 30', 60', 90', 120', 180' per la determinazione di glicemia, insulina ed acidi grassi liberi.

Al termine del test veniva consegnato al paziente lo schema della dieta isocalorica (carboidrati 55 - 60%, lipidi 25 - 30%, proteine 15 - 20 %), da seguire al proprio domicilio.

Il tipo di farina da cui erano derivati i carboidrati complessi della dieta era diverso a seconda del gruppo di appartenenza (gruppo A o gruppo B)

Allo scadere del primo mese (G30) i soggetti presentavano nuovamente presso il nostro Day Hospital il mattino a digiuno dalla sera precedente, dove venivano ripetuti l'ECG, la bioimpedenziometria e venivano raccolte le misure antropometriche (peso, altezza, waist, hip) e misurata la pressione arteriosa sistolica e diastolica.

Inoltre veniva verificato il questionario sull'attività fisica.

Il paziente ripeteva inoltre i prelievi basali e il test del pasto misto standard.

A partire dal giorno successivo al G30 il paziente seguiva per un mese la medesima dieta isocalorica consegnatagli in G0, nella quale cambiava però il tipo di farina con cui erano prodotti i carboidrati complessi: farina "frenata" per il gruppo A, comune per il gruppo B.

Allo scadere del mese, in G60, i soggetti tornavano nuovamente presso il nostro Day Hospital il mattino a digiuno dalla sera precedente, dove si verificava il questionario dell'attività fisica, si ripetevano l'ECG, la bioimpedenziometria e venivano raccolte le misure antropometriche (peso, altezza, waist hip), si misurava la pressione arteriosa sistolica e diastolica e veniva ripetuto il test con pasto misto standard.

### **3.4 Carboidrati complessi della dieta**

La dieta di ogni paziente prevedeva ogni giorno una porzione da 125 grammi di pasta fresca all'uovo, 50 grammi di biscotti frollini, 2 panini da 60 grammi ciascuno.

Tali prodotti venivano consegnati direttamente al domicilio del paziente.

In entrambi i mesi di dieta isocalorica i prodotti erano gli stessi, ad eccezione della farina con cui erano preparati: farina comune o “frenata”, ovvero addizionata con fibre naturali: gomma guar, glucomannano, fibra di frumento, inulina.

Complessivamente, durante il periodo di dieta con prodotti derivati da farina frenata, la dieta isocalorica presentava un supplemento di 34 g di fibra solubile rispetto alla dieta isocalorica con prodotti derivati da farina comune.

Le caratteristiche dei prodotti sono descritte in Tabella 3.

### **3.5 Analisi statistica**

La distribuzione normale delle variabili in esame è stata verificata e confermata per tutte le variabili con il test di Kolmogorov – Smirnov.

All'interno di ciascun braccio, nei tre momenti dello studio (G0, G30 e G60) i parametri antropometrici, le caratteristiche cliniche e gli indici di insulino sensibilità sono stati confrontati mediante test T di Student per dati appaiati.

I dati sono presentati come media  $\pm$  deviazione standard, e il valore di  $p$  è stato considerato significativo quando inferiore a 0,05.

#### 4. Risultati

Le caratteristiche cliniche ed antropometriche dei due bracci al basale (G0) sono descritte in Tabella 1, espressi come media  $\pm$  DS.

Maschi e femmine erano distribuiti in modo omogeneo tra i due bracci.

I soggetti erano prevalentemente sedentari: nel gruppo A 1/10 soggetti praticava attività fisica ad un livello moderato, i restanti soggetti del gruppo A erano sedentari; nel gruppo B 3/10 soggetti praticavano attività fisica ad un livello moderato, i restanti soggetti del gruppo B erano sedentari.

I due bracci erano sovrapponibili per tutti i parametri clinici ed antropometrici e non sono state riscontrate differenze significative (Tabella 1).

I soggetti del gruppo A avevano in media un BMI di 26,13 kg/m<sup>2</sup>, i soggetti del gruppo B avevano in media un BMI di 26,25 kg/m<sup>2</sup>.

In entrambi i gruppi sia i maschi che le femmine avevano in media una circonferenza vita in cm (waist) al di sotto dei limiti che definiscono il rischio cardiometabolico ( 94 cm per gli uomini; 88 cm per le donne) (Tabella 1).

Nessuno dei soggetti partecipanti allo studio è risultato essere affetto da diabete mellito di tipo 2 [26] (Tabella 1).

Gli indici di insulino – resistenza (Indice di Matsuda, Indice HOMA) erano in media nella norma in entrambi i bracci: indice di Matsuda > 5, indice HOMA < 2,6 [27].

## *Braccio A*

*(1° mese di dieta con farina comune – 2° mese di dieta con farina frenata)*

Le caratteristiche cliniche ed i parametri antropometrici rilevati in ciascuno dei tre momenti dello studio nel gruppo A sono descritti in Tabella 4.

Il gruppo A ha seguito nel primo mese una dieta isocalorica con prodotti derivati da farina comune, nel mese successivo una dieta isocalorica con prodotti derivati da farina frenata.

Si è registrata una riduzione significativa del peso corporeo, del BMI e della circonferenza fianchi (Hip) nel corso di entrambi i mesi di studio, maggiormente significative nel periodo di studio con la dieta “frenata” ( $p = 0,03$  nel periodo di dieta con farina comune rispetto a  $p = 0,003$  nel periodo di dieta con farina frenata) (Tabella 4).

Una riduzione non significativa della circonferenza vita (waist) si è verificata in entrambi i mesi di dieta isocalorica (Tabella 4).

L'insulinemia basale si è ridotta, tuttavia in modo non significativo, sia nel mese di dieta isocalorica con farina comune che nel mese di dieta isocalorica con farina frenata.

Nei primi 30 giorni di dieta con farina comune, nel gruppo A si è osservata una diminuzione significativa dell'emoglobina glicata ( $p = 0,02$ ), e una riduzione significativa del colesterolo LDL ( $p = 0,03$ ) (Tabella 4).

Una riduzione significativa del colesterolo totale si è registrata in entrambi i periodi di studio ( $p = 0,03$  in entrambi i mesi) (Tabella 4).

L'indice di Matsuda ha registrato un trend in diminuzione durante il periodo di studio con farina comune e un trend in aumento durante il periodo di studio con dieta frenata, entrambi tuttavia non significativi (Figura 1).

L'indice HOMA è aumentato in modo non significativo nel mese di studio con farina comune ed è diminuito in modo sempre non significativo nel successivo mese di studio con farina “frenata” (Figura 2).

L'indice LAP è aumentato in modo non significativo nel corso del primo periodo di studio, quello di dieta con farina normale, ma ha subito una diminuzione altamente significativa ( $p = 0,004$ ) nel periodo di studio con la farina “frenata” (Figura 3).

Valutando i profili nel tempo di glicemia, insulina e acidi grassi liberi dopo Mixed Meal Test, espressi come area sotto la curva (AUC) si è osservata una diminuzione significativa della risposta insulinica al pasto misto standard dopo il mese di dieta con prodotti frenati rispetto al mese di studio con prodotti normali (Figura 4).

Nessuna differenza nella risposta insulinica al pasto misto standard è stata riscontrata tra il mese di dieta con farina frenata e il basale (Figura 4).

L'andamento nel tempo degli acidi grassi liberi (Free Fatty Acids -FFA) si è mostrato significativamente inferiore ( $p = 0,0005$ ) dopo il periodo di dieta frenata rispetto al periodo di dieta con farina comune.

Inoltre, dopo il mese di dieta con farina comune, il profilo nel tempo degli acidi grassi liberi si è mostrato significativamente superiore ( $p = 0,001$ ) rispetto al profilo nel tempo degli acidi grassi liberi al basale (Figura 5).

Non è stata trovata una differenza significativa nel profilo glicemico dopo pasto misto standard che era sovrapponibile nei tre momenti dello studio (Figura 6).

## *Braccio B*

*(1° mese di dieta con farina frenata – 2° mese di dieta con farina comune)*

Le caratteristiche cliniche ed i parametri antropometrici rilevati in ciascuno dei tre momenti dello studio nel gruppo B sono descritti in Tabella 5.

Il gruppo B ha seguito per il primo mese una dieta isocalorica con prodotti derivati da farina frenata e nel mese successivo una dieta isocalorica con prodotti derivati da farina comune.

Nei primi 30 giorni, ovvero durante la dieta con farina frenata, si è registrata una riduzione significativa del peso corporeo ( $p = 0,03$ ), del BMI ( $p = 0,01$ ) e della circonferenza vita ( $p = 0,02$ ) (Tabella 5).

Durante il mese di studio con farina normale vi è stata un'ulteriore riduzione di questi parametri antropometrici, tuttavia non significativa (Tabella 5).

L'insulinemia si è ridotta in modo non significativo dopo il mese di dieta con prodotti derivati da farina frenata ed è aumentata in modo sempre non significativo nel corso del secondo mese, ovvero dopo la dieta isocalorica contenente prodotti derivati da farina comune (Tabella 5).

Il colesterolo totale e il colesterolo LDL si sono ridotti in modo significativo in entrambi i mesi di studio ( $p = 0,01$  nel mese di dieta frenata;  $p = 0,003$  nel mese di dieta normale) (Tabella 5).

L'indice di Matsuda nel corso del primo mese di studio (dieta “frenata”) ha subito un incremento non significativo, e una diminuzione significativa nel corso del mese di dieta isocalorica con prodotti derivati da farina comune (Figura 7).

L'indice HOMA ha subito una diminuzione non significativa nel corso del mese di dieta "frenata", e un aumento significativo ( $p = 0,032$ ) nel mese di studio con prodotti derivati da farina comune (Figura 8).

L'indice LAP è diminuito in modo altamente significativo ( $p = 0,005$ ) nel mese in cui i pazienti del braccio B hanno seguito una dieta frenata ed è risalito in modo non significativo nel successivo mese di dieta normale (Figura 9).

Tra il LAP al basale e il LAP dopo il mese di dieta con prodotti derivati da farina comune non vi era una differenza significativa (Figura 9).

Valutando i profili nel tempo di glicemia, insulina e acidi grassi liberi dopo Mixed Meal Test, espressi come area sotto la curva (AUC) si è registrata tuttavia una diminuzione significativa della risposta insulinica ( $p = 0,015$ ) al pasto misto standard tra il mese di dieta con prodotti normali e il mese di studio con prodotti frenati (Figura 10).

Il profilo degli acidi grassi liberi e il profilo glicemico in risposta al pasto misto standard non sono variati in modo significativo nei tre momenti dello studio (Figure 11 e 12).

Considerando i parametri antropometrici di tutti i soggetti indipendentemente dal braccio di appartenenza, al basale, al termine del periodo di dieta isocalorica con farina comune e al termine del periodo di dieta isocalorica con farina frenata, indipendentemente dall'ordine con cui sono stati effettuati, abbiamo trovato i seguenti risultati (Tabella 6).

Peso, BMI e waist hanno subito una riduzione significativa ( $p < 0,01$ ) nel mese di dieta con farina comune e una riduzione non significativa nel mese di dieta con farina frenata.

Prendendo in considerazione gli indici di insulino-resistenza di tutti i soggetti indipendentemente dal braccio di appartenenza, al basale, al termine del periodo di dieta



isocalorica con farina comune e al termine del periodo di dieta isocalorica con farina frenata, indipendentemente dall'ordine con cui sono stati effettuati, abbiamo trovato i seguenti risultati (Tabella 7 e Figure 13 – 15).

L'indice di Matsuda, che rispecchia la sensibilità insulinica, è aumentato in maniera significativa ( $p = 0,02$ ) dopo il mese di dieta isocalorica con prodotti derivati da farina frenata, rispetto al mese di dieta con prodotti derivati da farina comune (Figura 13).

Gli indici di insulino-resistenza, HOMA e LAP, sono diminuiti in modo significativo dopo il mese di dieta “frenata” rispetto al mese di dieta con prodotti derivati da farina comune e rispetto al basale (Figure 14 – 15), l'indice LAP in maniera maggiormente significativa rispetto all'indice HOMA ( $p < 0,01$  vs  $p < 0,05$ ) in entrambi i casi.

Prendendo nuovamente in considerazione tutti i soggetti indipendentemente dal braccio di appartenenza, al termine del periodo di dieta isocalorica con farina comune e al termine del periodo di dieta isocalorica con farina frenata, indipendentemente dall'ordine con cui sono stati effettuati, abbiamo valutato i profili nel tempo di insulina, acidi grassi liberi e della glicemia in risposta al Mixed Meal Test.

In seguito al mese di studio con prodotti derivati da farina frenata, la risposta insulinica al pasto misto standard si è mostrata significativamente minore rispetto al mese di studio con prodotti derivati da farina comune ( $p = 0,015$ ) (Figura 16).

Il profilo degli acidi grassi liberi in risposta al pasto misto standard non è variato in modo significativo (Figura 17).

Il profilo glicemico in risposta al pasto misto standard si è mantenuto a valori significativamente maggiori ( $p = 0,02$ ) in seguito al mese di dieta isocalorica con prodotti “frenati” rispetto al mese di dieta isocalorica con prodotti derivati da farina comune (Figura 18).

Confrontando i soggetti del gruppo A e del gruppo B dopo il mese di dieta con farina frenata, non è stata trovata alcuna differenza significativa per ciascuno degli indici di insulino-resistenza e insulino-sensibilità considerati (Tabella 8).

Anche confrontando i soggetti del gruppo A e del gruppo B dopo il mese di dieta con farina comune, non è stata trovata alcuna differenza significativa per ciascuno degli indici di insulino-resistenza e insulino sensibilità considerati (Tabella 9; Figure 19 - 24).

## 5. Discussione

Nella nostra sperimentazione, confrontando tutti i soggetti nei tre momenti dello studio, vale a dire al basale, dopo un mese di dieta isocalorica con farina comune e dopo un mese di dieta isocalorica con farina frenata, si è osservato un miglioramento significativo degli indici di insulino-sensibilità e di insulino-resistenza nel mese di dieta con farina frenata.

Di notevole interesse è il fatto che i miglioramenti degli indici di insulino-sensibilità e di insulino resistenza si sono verificati indipendentemente dall'ordine con cui la dieta frenata è stata seguita.

L'indice di Matsuda è aumentato migliorando in maniera significativa nel mese di dieta frenata rispetto al mese di dieta comune in cui si assisteva invece ad una lieve diminuzione ma in maniera non significativa.

In letteratura non sono disponibili dati riguardanti l'effetto di diete ad alto contenuto di fibre e a basso indice glicemico su questo indice di insulino-sensibilità, tuttavia è stato dimostrato che diete a basso indice glicemico ed ad alto contenuto di fibre migliorano l'insulino-sensibilità misurata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico [28].

L'indice HOMA è diminuito migliorando in maniera significativa nel mese di dieta frenata rispetto al mese di dieta con farina comune in cui si assisteva invece ad aumento anche se non significativo.

In accordo con la letteratura, risultati analoghi sull'indice HOMA sono stati ottenuti con diete a basso indice glicemico in soggetti non diabetici e non obesi [35, 36].

Russo et al. hanno studiato l'effetto di una dieta contenente pasta arricchita di inulina sul metabolismo glucidico e lipidico in soggetti sani [37]. L'inulina è una fibra solubile che legando molecole d'acqua nell'intestino forma un gel viscoso che modula

l'assorbimento dei carboidrati e dei lipidi. Questo studio, randomizzato, in doppio cieco e cross over ha dimostrato una significativa riduzione dell'indice HOMA nel periodo di trattamento con pasta arricchita di inulina rispetto al periodo di trattamento con pasta-placebo [37].

Nel caso della farina frenata usata nel nostro studio, l'inulina è presente insieme ad altre fibre solubili, come il glucomannano e la gomma guar.

È stato dimostrato da Landin et al. che un supplemento quotidiano di 10 grammi di gomma guar ha migliorato l'insulino-resistenza (quantificata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico) in soggetti non diabetici, non obesi [38].

Per quanto riguarda l'indice LAP, una sua diminuzione è stata osservata in tutti e due i periodi di dieta, ma il suo miglioramento è risultato significativo soltanto nel mese di dieta frenata. Da segnalare che non era mai stato indagato precedentemente l'effetto di una dieta a basso indice glicemico sull'indice LAP.

Diversi studi sottolineano il fatto che l'indice LAP è modestamente superiore al BMI nel predire le variabili glucometaboliche ma molto superiore nell'identificare soggetti adulti con diabete mellito o sindrome metabolica [19, 20].

Possiamo quindi ipotizzare che prodotti da forno preparati con una farina frenata possano ridurre il rischio di sviluppare alterazioni glucometaboliche. Tuttavia, non è solo mediante l'introito di alimenti confezionati con farine frenate che si possa diminuire l'indice glicemico della dieta. La dieta mediterranea, dove i prodotti da forno (intesi come carboidrati) rappresentano più della metà delle calorie giornaliere, è da considerarsi una dieta a basso indice glicemico per l'alto contenuto di fibre derivanti però dall'elevato contenuto di frutta e verdura [31, 32].

Inoltre, per la bassa presenza di burro e margarine a cui si preferisce l'olio d'oliva, risulta essere una dieta povera di acidi grassi saturi e grassi trans, che sono associati allo sviluppo di insulino-resistenza, di sindrome metabolica e ad una maggiore incidenza di patologie cardiovascolari [33].

L'utilizzo di farina frenata per il confezionamento di prodotti da forno da utilizzare nell'ambito di una dieta mediterranea potrebbe essere un valido strumento aggiuntivo di prevenzione delle alterazioni glucometaboliche come l'insulino-resistenza e di conseguenza una strategia preventiva nei confronti dell'insorgenza di diabete mellito e di sindrome metabolica, patologie a diffusione oggi giorno quasi epidemica, derivate da un'alimentazione non corretta e dalla sedentarietà.

## **6. Conclusions**

Una dieta contenente prodotti da forno addizionati di fibre e quindi a basso indice glicemico è in grado di influenzare in modo positivo gli indici di insulino-resistenza in soggetti non diabetici, non obesi.

Questi risultati fanno ipotizzare che una dieta contenente prodotti da forno preparati con farina frenata addizionata di fibre potrebbe essere un valido strumento per la prevenzione dell'insorgenza di insulino-resistenza in soggetti non diabetici e non obesi.

## 6. Tabelle

Tabella 1- Dati clinici ed antropometrici al basale nei due bracci.

	A ( n = 10 )	B ( n = 10 )	<i>p</i>
F/M	6/4	6/4	-
Età (anni)	35,3± 11,4	41,1 ± 10,9	n.s.
Fumatori (S/N)	3/8	2/8	-
Attività fisica (Mo/Li)	1/9	3/7	-
Peso (kg)	73,5 ± 9,49	75,1 ± 13,44	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,13 ± 2,62	26,25 ± 2,84	n.s.
Waist Maschi (cm)	84,25 ± 8,84	87,62 ± 10,25	n.s.
Waist Femmine (cm)	81,66 ± 9,92	77,5 ± 5,15	n.s.
Hip (cm)	104,45 ± 6,55	103,4 ± 5,33	n.s.
WHR	0,79 ± 0,07	0,81 ± 0,08	n.s.
Massa Grassa (%)	27,26 ± 9,73	30,64 ± 8,077	n.s.
Massa Muscolare (%)	65,09 ± 14,19	59,7 ± 11,5	n.s.
Metabolismo Basale (kcal/die)	1583,9 ± 239,44	1559,5 ± 264,14	n.s.
Glicemia (mg/dl)	80,7 ± 9,35	78,7 ± 5,33	n.s.
HBa1c (%)	4,97 ± 0,25	4,77 ± 0,21	n.s.
Insulinemia (μU/ml)	7,49 ± 3,5	7,43 ± 3,47	n.s.
Trigliceridi (mg/dl)	97,9 ± 40,47	90,50 ± 22,80	n.s.
Colesterolo totale (mg/dl)	195,9 ± 35,31	199,80 ± 27,12	n.s.
Colesterolo HDL (mg/dl)	58,3 ± 13,35	62,40 ± 15,81	n.s.
Colesterolo LDL (mg/dl)	118,02 ± 31,70	119,3 ± 12,14	n.s.
FFA (mg/dl)	0,53 ± 0,21	0,47 ± 0,16	n.s.
Indice di Matsuda	8,94 ± 3,95	8,02 ± 2,37	n.s.
Indice HOMA	1,49 ± 0,76	1,45 ± 0,68	n.s.
Indice LAP	25,6 ± 19,6	23,1 ± 8,2	n.s.

I risultati sono espressi come media ± DS. F, Femmine; M, Maschi; Mo, Moderate; Li, Lieve; BMI, Body Mass Index; WHR , Waist-Hip Ratio; FFA, Free FattyAcids; n.s., non significativa.

Tabella 2 - Anamnesi alimentare e caratteristiche dieta isocalorica prescritta.

Gruppo A			
	Anamnesi alimentare	Dieta con farina comune	Dieta con farina frenata
Kcal	2147,82 ± 351,41	1995,40 ± 268,7	1995,40 ± 268,7
Proteine (%)	13,60 ± 4,53	17,82 ± 3,47	17,82 ± 3,47
Lipidi (%)	30,05 ± 9,39	26,0 ± 3,9	26,0 ± 3,9
Carboidrati (%)	56,38 ± 9,26	56,06 ± 2,81	56,06 ± 2,81
Fibre (g)	20,64 ± 5,18	29,91 ± 4,43 <sup>a</sup>	63,89 ± 4,43 <sup>b</sup>
Gruppo B			
	Anamnesi alimentare	Dieta con farina comune	Dieta con farina frenata
Kcal	2129,07 ± 369,05	1948,16 ± 236,27	1948,16 ± 236,27
Proteine (%)	17,55 ±	16,55 ± 1,38	16,55 ± 1,38
Lipidi (%)	33,28 ± 9,84	27,76 ± 2,36	27,76 ± 2,36
Carboidrati (%)	49,17 ± 6,37	55,57 ± 2,53	55,57 ± 2,53
Fibre (g)	20,96 ± 5,44	28,45 ± 2,90 <sup>a</sup>	62,43 ± 2,90 <sup>b</sup>

*a*,  $p < 0,001$  Dieta con farina comune vs Anamnesi alimentare

*b*,  $p < 0,001$  Dieta con farina frenata vs Dieta con farina comune

Tabella 3 - Caratteristiche dei prodotti utilizzati nello studio

	Indice Glicemico		Carico Glicemico	
	Farina comune	Farina frenata	Farina comune	Farina frenata
Pane	81	60	52,25	29,4
Frollini	79	40	55,85	22,8
Pasta fresca	61	46	43,58	29,1

L'Indice Glicemico è espresso come percentuale dell'Indice Glicemico del glucosio, pari a 100.

Il Carico Glicemico è calcolato mediante la formula

$$(\text{Indice Glicemico dell'alimento} * \text{g di Carboidrati contenuti nell'alimento}) / 100$$



Tabella 4 – Gruppo A. Dati clinici ed antropometrici nei tre momenti dello studio.

Gruppo A ( n = 10)			
	Basale	Post farina comune	Post farina frenata
Peso (kg)	73,5 ± 9,49	72,41 ± 9,13 <sup>a</sup>	71,44 ± 9,35 <sup>b,c</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,13 ± 2,62	25,7 ± 2,55 <sup>a</sup>	25,35 ± 2,60 <sup>b,c</sup>
Waist (cm)	82,7 ± 9,08	80,15 ± 8,25	79,1 ± 8,42
Hip (cm)	104,45 ± 6,55	102 ± 5,52 <sup>a</sup>	100,7 ± 5,79 <sup>b,c</sup>
WHR	0,79 ± 0,071	0,78 ± 0,076	0,78 ± 0,071
Massa Grassa (%)	27,26 ± 9,73	27,83 ± 8,61	26,83 ± 8,28
Massa Muscolare (%)	65,09 ± 14,19	55,88 ± 15,66	57,22 ± 15,77
Met. Basale (kcal/die)	1583,9 ± 239,44	1571,9 ± 221,69	1597,9 ± 187,23
Glicemia (mg/dl)	80,7 ± 9,35	78,2 ± 7,22	81,2 ± 6,95
HbA1c (%)	4,97 ± 0,25	4,76 ± 0,37	4,80 ± 0,25
Insulinemia (µU/ml)	7,49 ± 3,54	7,28 ± 3,72	6,33 ± 3,55
Trigliceridi (mg/dl)	97,9 ± 40,47	118,8 ± 30,88	100 ± 37,71
Colesterolo totale (mg/dl)	195,9 ± 35,31	189,4 ± 33,84 <sup>a</sup>	177,5 ± 38,93 <sup>c,d</sup>
Colesterolo HDL (mg/dl)	58,3 ± 13,35	52,2 ± 9,55	54 ± 13,08
Colesterolo LDL (mg/dl)	118,02 ± 31,73	113,44 ± 29,40 <sup>a</sup>	103,5 ± 33,03 <sup>c</sup>
FFA (mg/dl)	0,53 ± 0,21	0,64 ± 0,23	0,61 ± 0,16
Indice di Matsuda	8,94 ± 3,95	8,80 ± 3,56	9,99 ± 3,59
Indice HOMA	1,49 ± 0,76	1,42 ± 0,82	1,28 ± 0,78
Indice LAP	25,6 ± 19,64	26,59 ± 15,73	19,89 ± 11,03 <sup>b</sup>

I risultati sono espressi come media ± DS. BMI, Body Mass Index; WHR, Waist-Hip Ratio; FFA, Free Fatty Acids; NS, non significativa; a,  $p < 0,05$  Post farina comune vs Basale; b,  $p < 0,01$  Post farina frenata vs Post farina comune; c,  $p < 0,01$  Post farina frenata vs Basale; d,  $p < 0,05$  Post farina frenata vs Post farina comune.

Tabella 5 – Gruppo B. Dati clinici ed antropometrici nei tre momenti dello studio.

Gruppo B ( n = 10 )			
	Basale (G0)	Post farina frenata	Post farina comune
Peso (kg)	75,1 ± 13,48	73,57 ± 12,12 <sup>a</sup>	72,92 ± 11,01 <sup>c</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,25 ± 2,84	25,71 ± 2,46 <sup>a</sup>	25,54 ± 2,33 <sup>c</sup>
Waist (cm)	83,55 ± 7,92	80,75 ± 8,03 <sup>a</sup>	80,75 ± 7,81 <sup>c</sup>
Hip (cm)	103,4 ± 5,33	101,9 ± 5,49	101,45 ± 5,52
WHR	0,81 ± 0,084	0,79 ± 0,082	0,8 ± 0,082
Massa Grassa (%)	30,64 ± 8,07	28,72 ± 9,28	30,3 ± 7,50
Massa Muscolare (%)	59,7 ± 11,58	54,06 ± 15,61	53,77 ± 16,51
Met. Basale (kcal/die)	1559,5 ± 264,14	1559,5 ± 257,45	1551,2 ± 230,30
Glicemia (mg/dl)	78,7 ± 5,33	77,6 ± 5,96	78,8 ± 5,97
HBa1c (%)	4,77 ± 0,21	4,79 ± 0,26	4,69 ± 0,27
Insulinemia (μU/ml)	7,43 ± 3,47	5,90 ± 2,40	8,46 ± 3,18
Trigliceridi (mg/dl)	90,50 ± 22,80	83,7 ± 21,05	96,1 ± 18,31
Colesterolo totale (mg/dl)	199,80 ± 27,12	181,1 ± 29,52	202,3 ± 26,24
Colesterolo HDL (mg/dl)	62,40 ± 15,81	57,8 ± 11,67	60,9 ± 11,02
Colesterolo LDL (mg/dl)	119,3 ± 12,14	106,56 ± 18,42 <sup>e</sup>	122,18 ± 17,50 <sup>d</sup>
FFA (mg/dl)	0,47 ± 0,16	0,62 ± 0,24	0,67 ± 0,48
Indice di Matsuda	8,02 ± 2,37	10,56 ± 5,22	7,47 ± 2,04 <sup>b</sup>
Indice HOMA	1,45 ± 0,68	1,14 ± 0,45	1,67 ± 0,74 <sup>b</sup>
Indice LAP	23,10 ± 8,26	18,83 ± 7,37 <sup>f</sup>	21,31 ± 7,75

I risultati sono espressi come media ± DS. BMI, Body Mass Index; WHR, Waist-Hip Ratio; FFA, Free Fatty Acids; NS, non significativa; *a*, *p* < 0,05 Post farina frenata vs Basale; *b*, *p* < 0,05 Post farina comune vs basale; *c*, *p* < 0,01 Post farina frenata vs Basale; *d*, *p* < 0,01 Post farina comune vs Post Farina frenata; *e*, *p* < 0,01 Post farina frenata vs Basale.

Tabella 6 – Gruppi A e B. Variabili antropometriche. Confronto in tutti i pazienti.

	Basale	Dieta con farina comune	Dieta con farina frenata
Peso (kg)	74,3 ± 11,38	72,66 ± 9,85 <sup>a</sup>	72,50 ± 10,58 <sup>b</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,19 ± 2,66	25,62 ± 2,38 <sup>a</sup>	25,53 ± 2,42
Waist (cm)	83,12 ± 8,30	80,45 ± 7,8 <sup>a</sup>	79,93 ± 8,05

I risultati sono espressi come media ± DS.; *a*, *p* < 0,01 Dieta con farina comune vs Basale; *b*, *p* < 0,05 Basale vs Dieta con farina frenata.

Tabella 7 – Indici di insulino-resistenza. Confronto in tutti i pazienti.

	Basale	Dieta con farina comune	Dieta con farina frenata
Indice di Matsuda	8,48 ± 3,21	8,13 ± 2,90	10,27 ± 4,37 <sup>a</sup>
Indice HOMA	1,47 ± 0,70	1,55 ± 0,77	1,21 ± 0,63 <sup>a,b</sup>
Indice LAP	24,35 ± 14,72	23,95 ± 12,37	19,36 ± 9,15 <sup>c,d</sup>

I risultati sono espressi come media ± DS.; *a*, *p* < 0,05 Dieta con farina comune vs Dieta con farina frenata; *b*, *p* < 0,05 Basale vs Dieta con farina frenata; *c*, *p* < 0,01 Dieta con farina frenata vs Dieta con farina comune; *d*, *p* < 0,01 Dieta con farina frenata vs Basale.

Tabella 8 – Gruppi A e B. Indici di insulino-resistenza post farina frenata.

	Post farina frenata		
	A	B	<i>p</i>
Indice di Matsuda	9,99 ± 3,59	10,56 ± 5,22	n.s.
Indice HOMA	1,28 ± 0,78	1,14 ± 0,45	n.s.
Indice LAP	19,89 ± 11,03	18,83 ± 7,37	n.s.

n.s., non significativa.

Tabella 9 – Gruppi A e B. Indici di insulino-resistenza post farina comune.

	Post farina comune		
	A	B	<i>p</i>
Indice di Matsuda	8,80 ± 3,56	7,47 ± 2,04	n.s.
Indice HOMA	1,42 ± 0,82	1,67 ± 0,74	n.s.
Indice LAP	26,59 ± 15,73	21,31 ± 7,75	n.s.

n.s., non significativa.

## 7. Figure

Figura 1 – Gruppo A. Indice di Matsuda nei tre momenti dello studio.

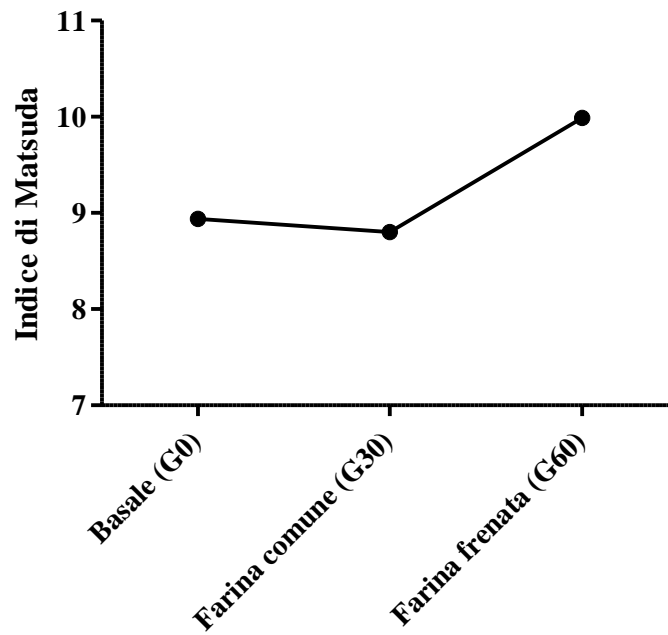


Figura 2 – Gruppo A. Indice HOMA nei tre momenti dello studio.

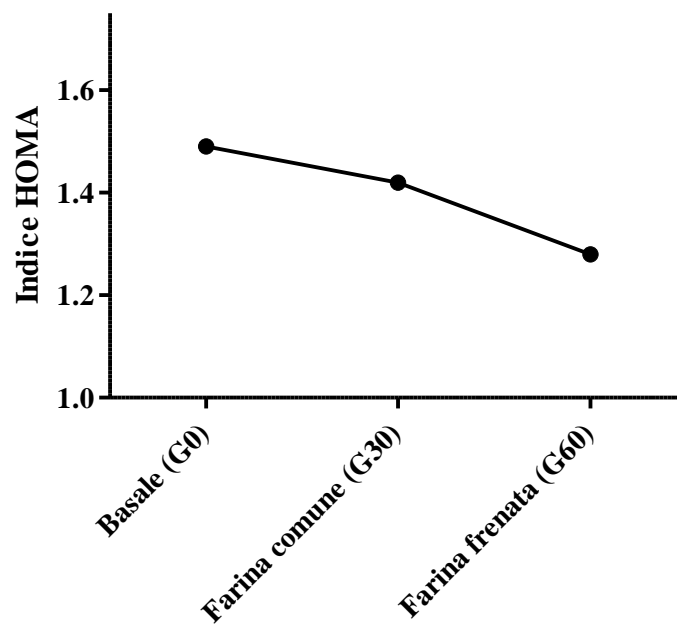
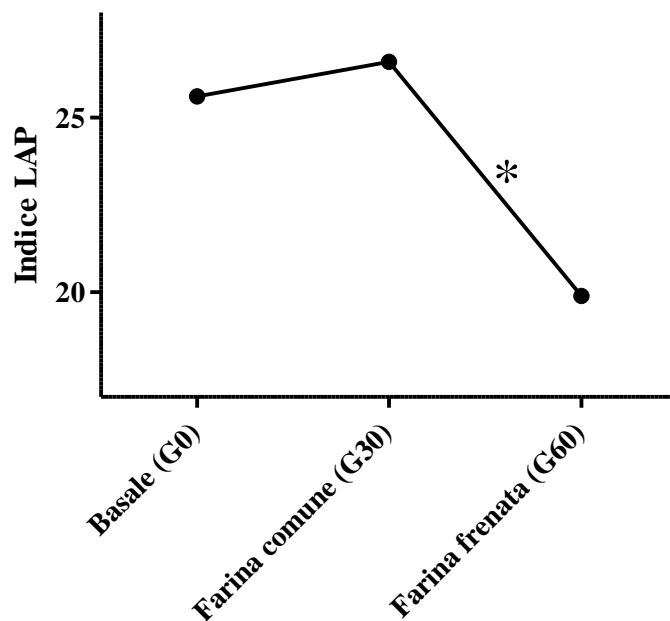
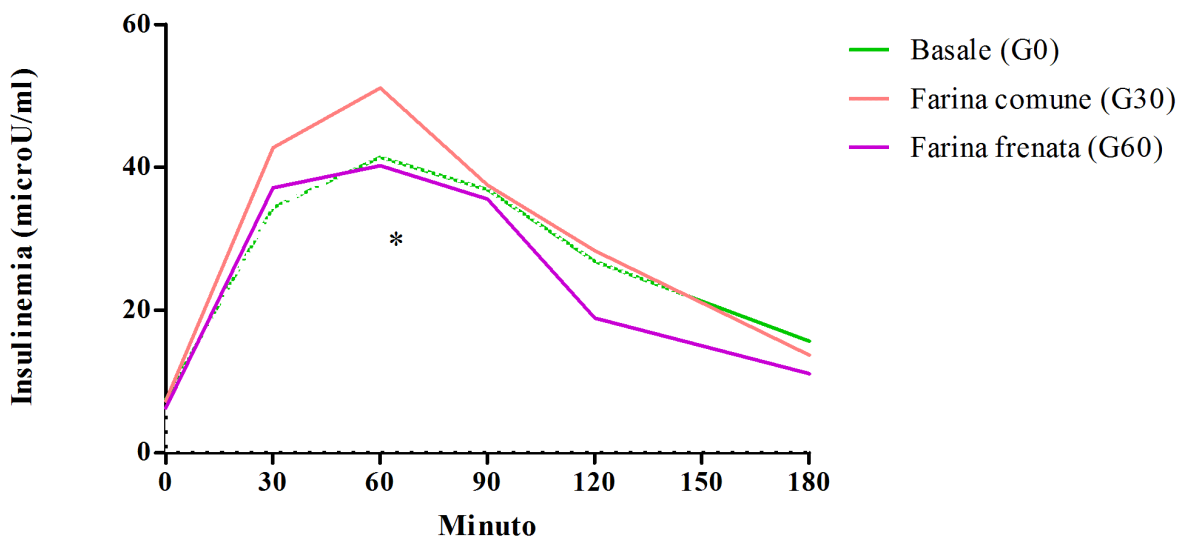


Figura 3 – Gruppo A. LAP nei tre momenti dello studio.



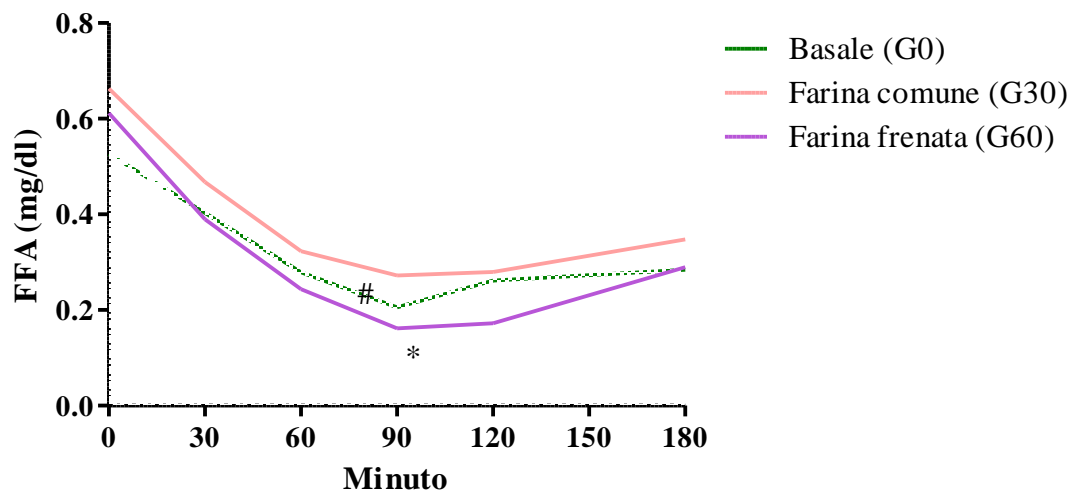
\*  $p = 0,004$  Farina comune (G30) vs Farina Frenata (G60)

Figura 4 – Gruppo A. Risposta insulinica al Mixed Meal Test.



\*  $p = 0,02$  Farina frenata (G60) vs Farina comune (G30)

Figura 5 – Gruppo A. Profilo dei FFA in risposta al Mixed Meal test.



\*  $p = 0,0005$  Farina frenata (G60) vs Farina comune (G30)

#  $p = 0,0097$  Farina comune (G30) vs basale (G0)

Figura 6 – Gruppo A. Profilo glicemico dopo Mixed Meal Test.

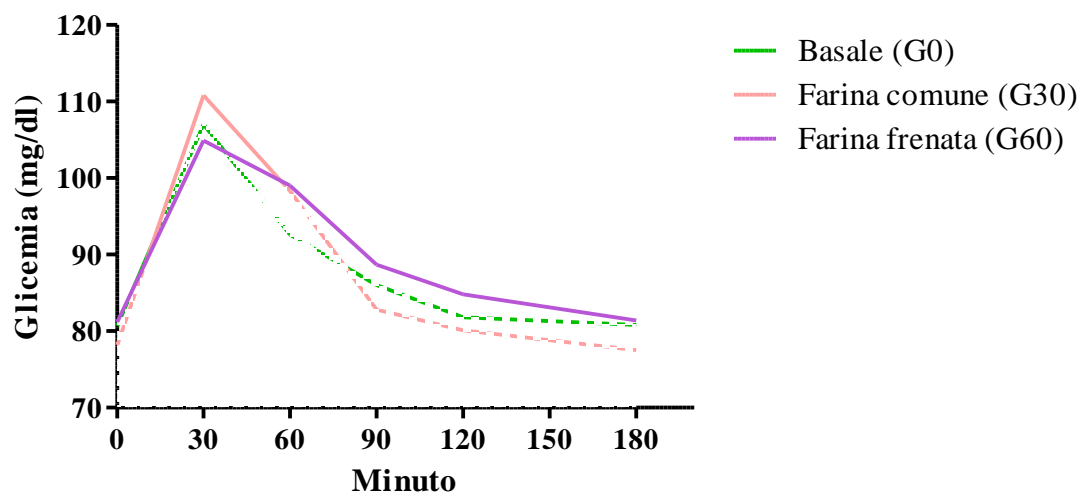
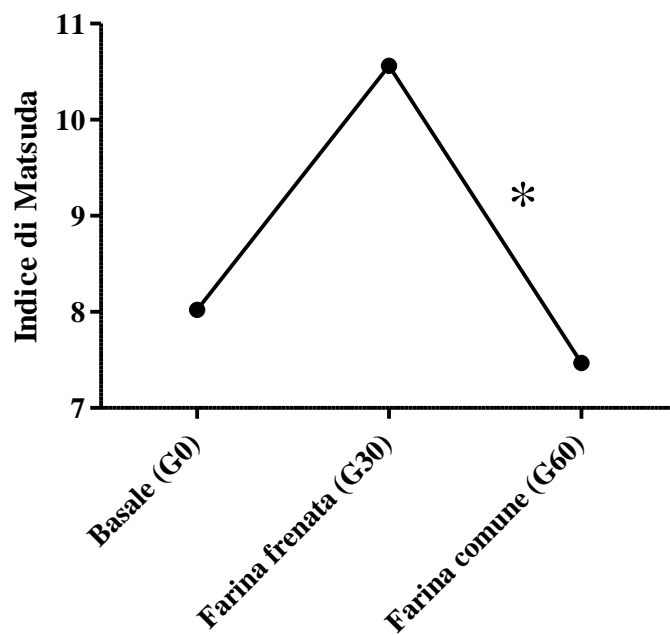
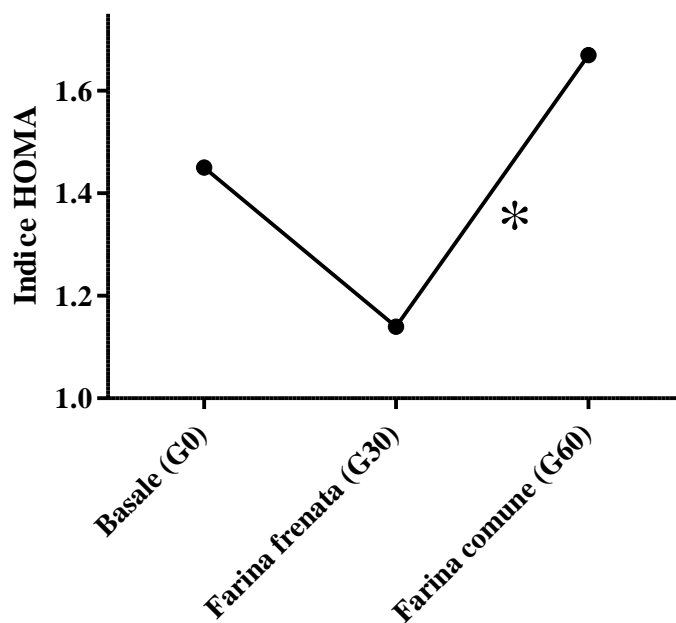


Figura 7 – Gruppo B. Indice di Matsuda nei tre momenti dello studio



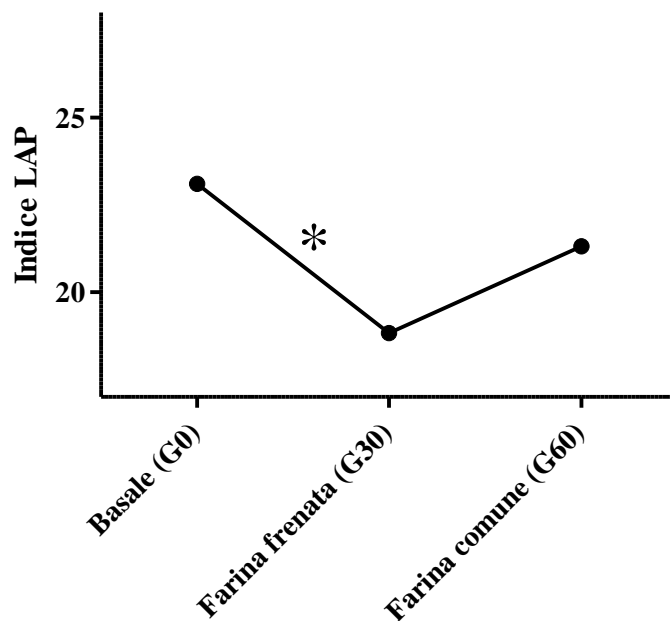
\*  $p = 0,047$  Farina frenata (G30) vs Farina comune (G60).

Figura 8 – Gruppo B. Indice HOMA nei tre momenti dello studio.



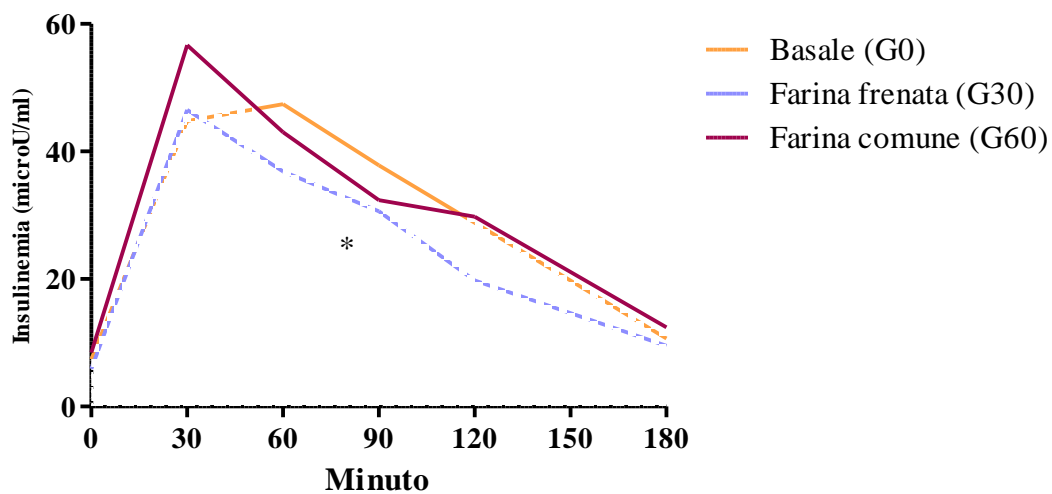
\*  $p = 0,03$  Farina comune (G30) vs Farina frenata (G60).

Figura 9 – Gruppo B. LAP nei tre momenti dello studio



\*  $p = 0,005$  Basale (G0) vs Farina frenata (G30)

Figura 10 – Gruppo B. Risposta insulinica al Mixed Meal Test.



\*  $p = 0,015$  Farina frenata (G30) vs Farina comune (G60)



Figura 11 – Gruppo B. Profilo dei FFA in risposta al Mixed Meal Test.

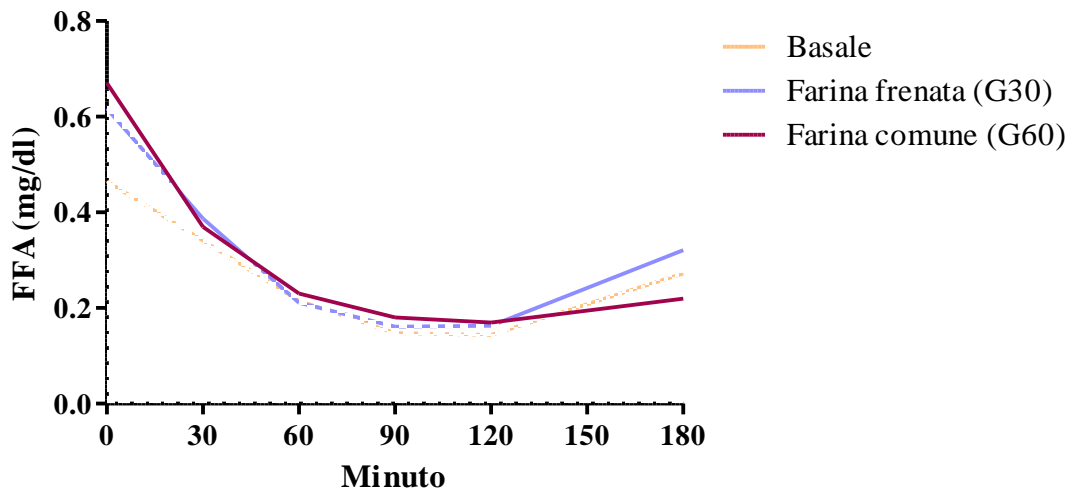


Figura 12 – Gruppo B. Profilo glicemico dopo Mixed Meal Test.

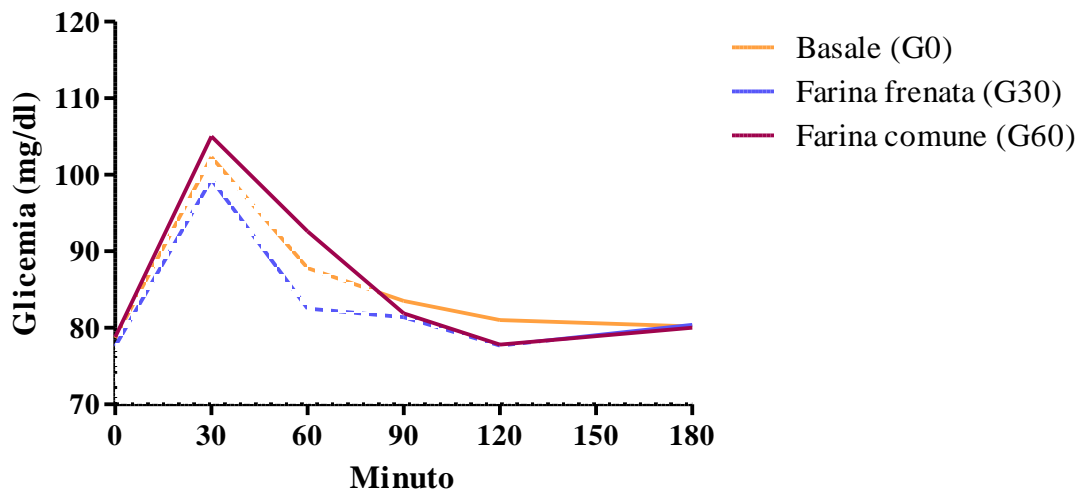
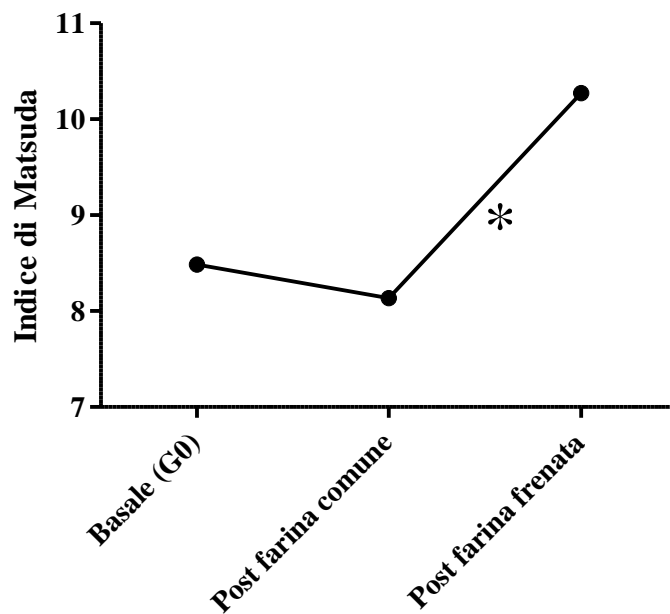
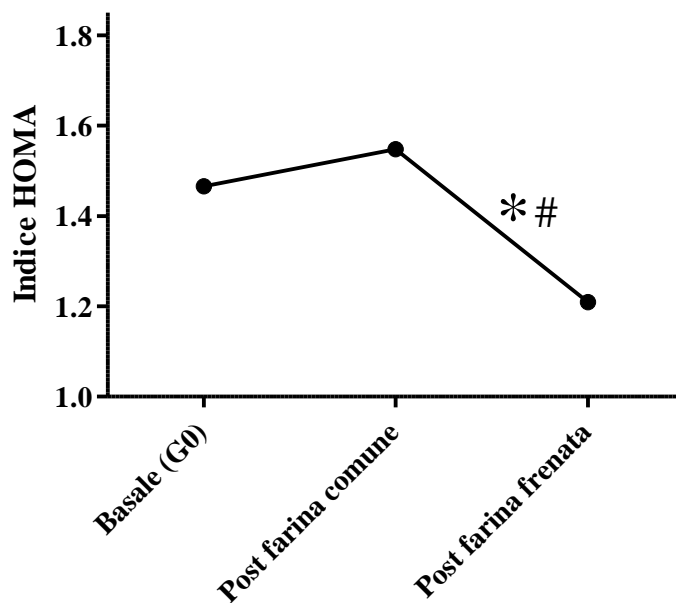


Figura 13 – Indice di Matsuda. Confronto in tutti i soggetti.



\*  $p = 0,02$  Post farina frenata vs Post farina comune

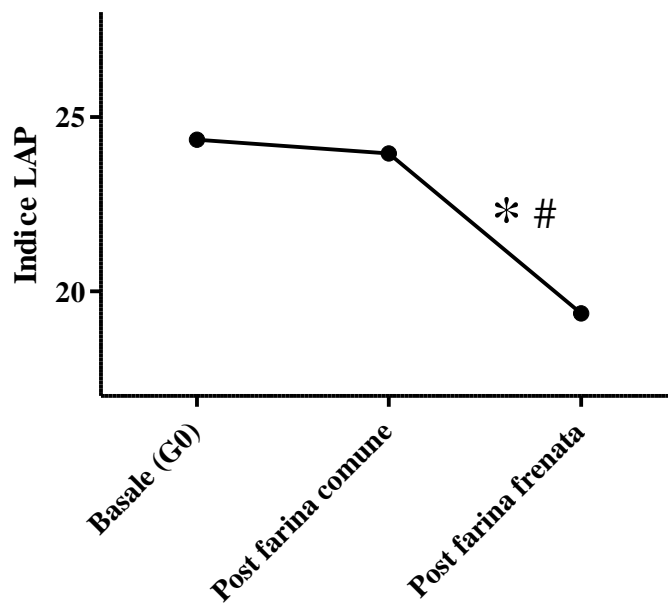
Figura 14 – Indice HOMA. Confronto in tutti i soggetti.



\*  $p = 0,02$  Post farina frenata vs Post farina comune

#  $p = 0,047$  Post farina frenata vs Basale

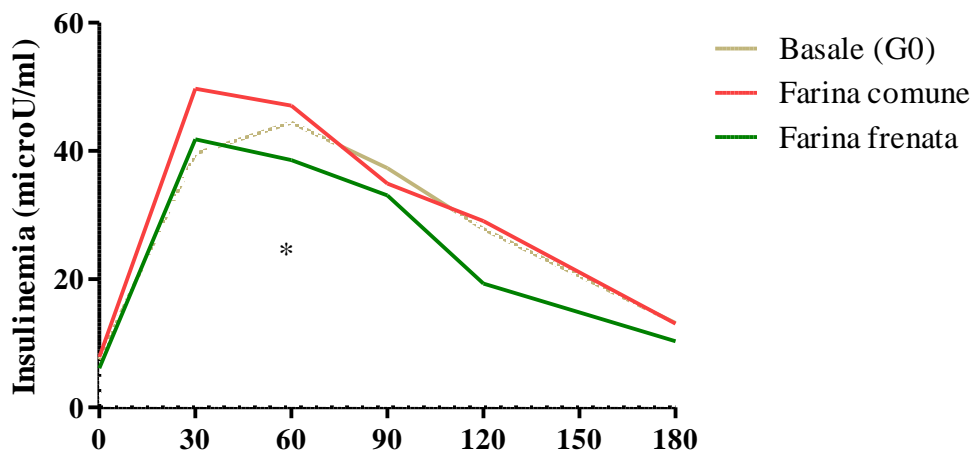
Figura 15 – LAP. Confronto in tutti i soggetti.



\*  $p = 0,002$  Post farina comune vs Post farina frenata.

#  $p = 0,008$  Post farina frenata vs Basale

Figura 16 – Risposta insulinica al Mixed Meal Test. Confronto in tutti i soggetti.



\*  $p = 0,015$  Farina comune vs Farina frenata

Figura 17 – Profilo dei FFA dopo Mixed Meal Test. Confronto in tutti i soggetti.

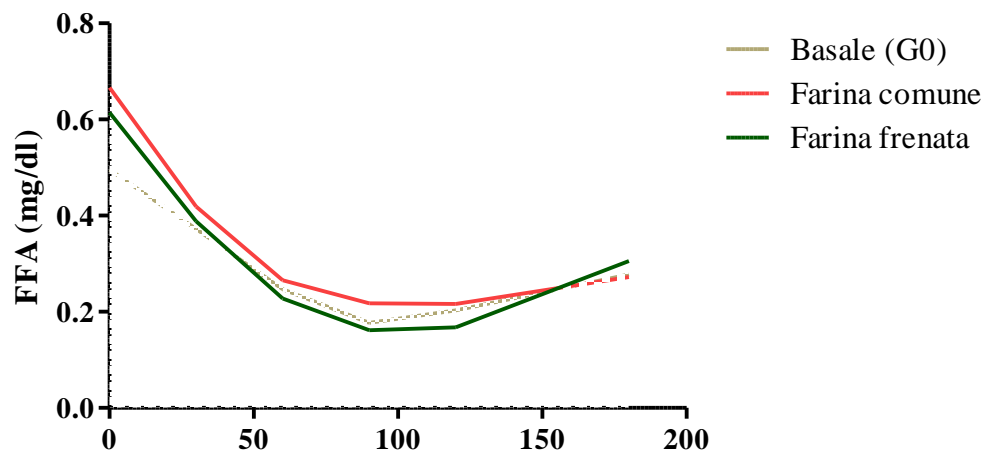
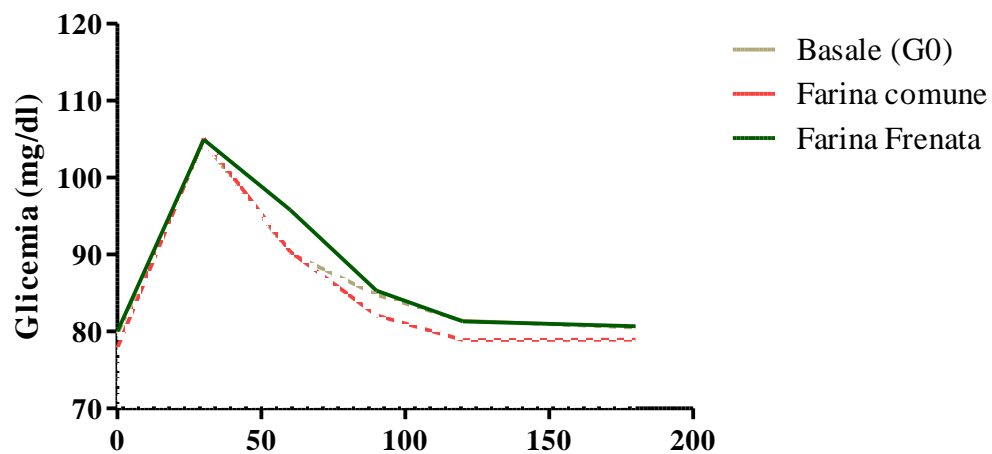


Figura 18 – Profilo glicemico dopo Mixed Meal Test. Confronto in tutti i soggetti.



\*  $p = 0,02$  Farina comune vs Farina frenata

Figura 19 – Gruppi A e B. Indice di Matsuda post farina frenata.

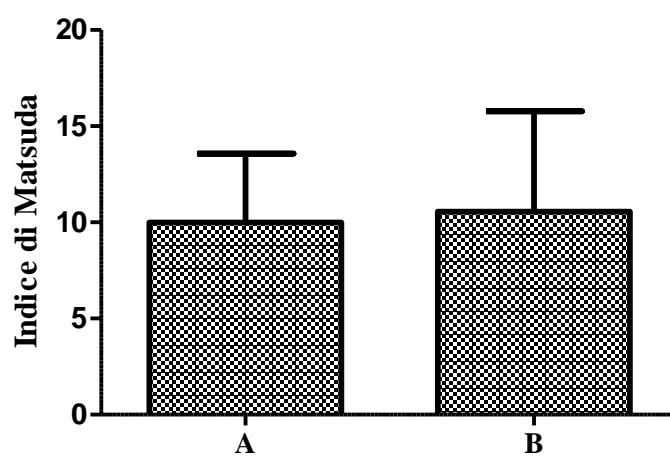


Figura 20 – Gruppi A e B. Indice HOMA post farina frenata.

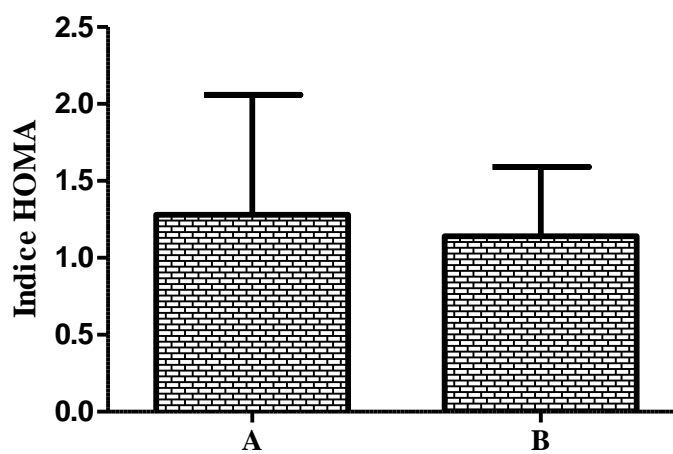


Figura 21 - Gruppi A e B. Indice LAP post farina frenata.

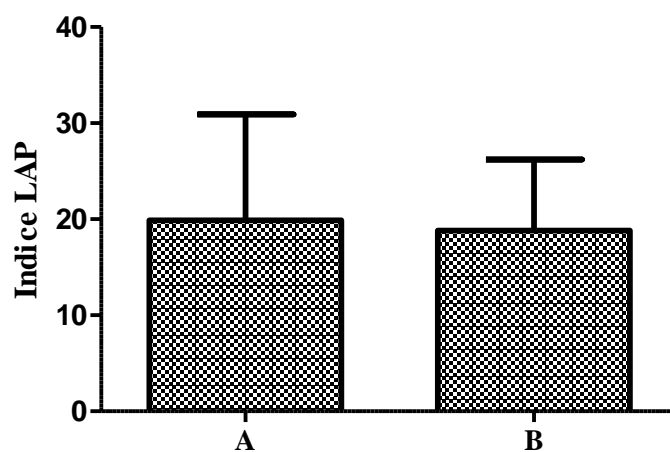


Figura 22 – Gruppi A e B. Indice di Matsuda post farina comune.

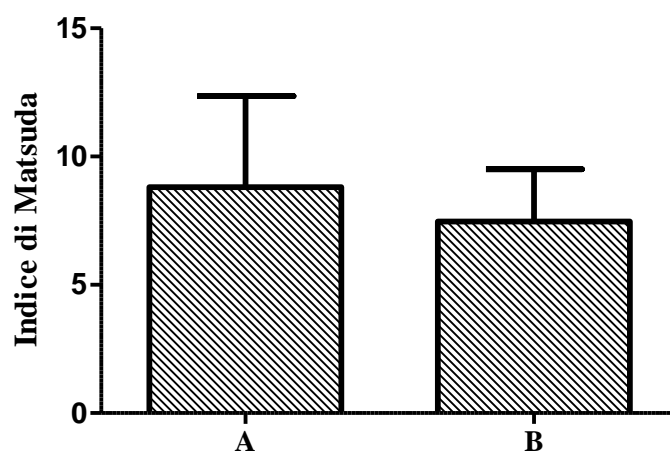


Figura 23 – Gruppi A e B. Indice HOMA post farina comune.

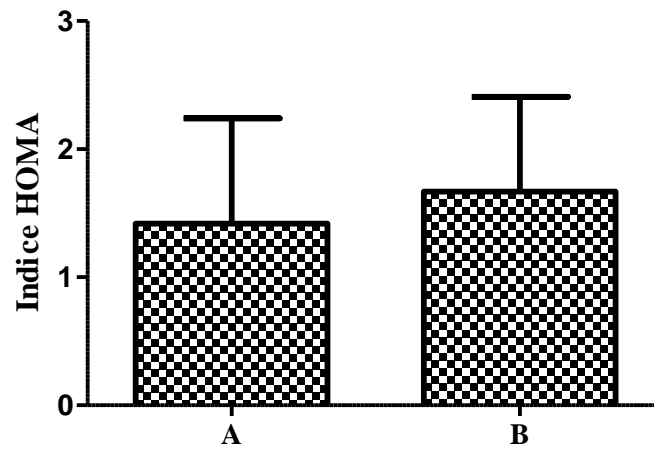
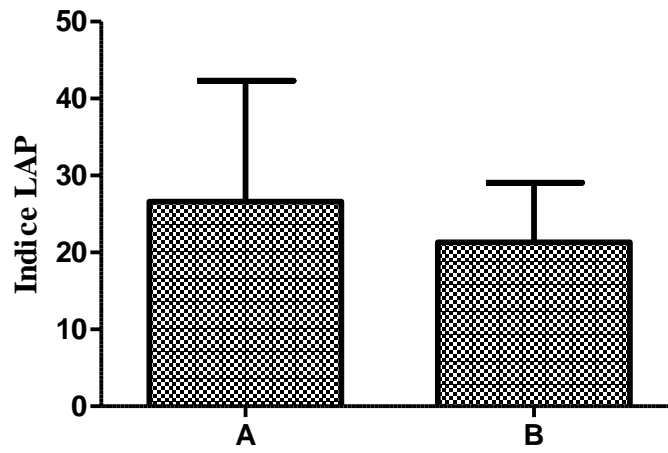


Figura 24 – Gruppi A e B. Indice LAP post farina comune.



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Jenkins DJ, Wolever TM. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981 Mar;34(3):362-6.
2. Atkinson FS, Foster-Powell K. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care.* 2008 Dec;31(12):2281-3.
3. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA.* 2002 May 8;287(18):2414-23.
4. Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 5;90(5A):11G-18G.
5. Aston LM. Glycaemic index and metabolic disease risk. *Proc Nutr Soc.* 2006 Feb;65(1):125-34.
6. Björck I, Liljeberg. Low glycaemic-index foods. *Br J Nutr.* 2000 Mar;83Suppl 1:S149-55.
7. Hermansen K, Rasmussen O. Influence of ripeness of banana on the blood glucose and insulin response in type 2 diabetic subjects. *Diabet Med.* 1992 Oct;9(8):739-43.
8. Jenkins DJ, Wesson V. Wholemeal versus wholegrain breads: proportion of whole or cracked grain and the glycaemic response. *BMJ.* 1988 Oct 15;297(6654):958-60.
9. Holt SH, Miller JB. Particle size, satiety and the glycaemic response. *Eur J Clin Nutr.* 1994 Jul;48(7):496-502.
10. Marangoni F, Poli A. The glycemic index of bread and biscuits is markedly reduced by the addition of proprietary fiber mixture to the ingredients. *NutrMetabCardiovasc Dis.* 2008 Nov;18(9):602-5.



11. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012 Mar 2;148(5):852-71.
12. Assimacopoulos-Jeannet F. Fat storage in pancreas and in insulin-sensitive tissues in pathogenesis of type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Dec;28 Suppl 4:S53-7.
13. Gallagher EJ, Leroith D. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5):855-73.
14. Greenfield MS, Doberne L. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes*. 1981 May;30(5):387-92.
15. DeFronzo RA, Tobin JD. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979 Sep;237(3):E214-23.
16. Matthews DR, Hosker JP. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.
17. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity Indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1462-70.
18. Katz A, Nambi SS. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J ClinEndocrinolMetab*. 2000 Jul;85(7):2402-10.
19. Kahn HS. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29(1):151-3.
20. Taverna MJ, Martínez-Larrad MT. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *Eur J Endocrinol*. 2011 Apr;164(4):559-67.

21. Lau C, Faerch K. Dietary glycemic index, glycemic load, fiber, simple sugars, and insulin resistance: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2005;28:1397– 403.
22. Liese AD, Schulz M. Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2832-8.
23. Salmeron J, Manson JE. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*. 1997;277:472-477.
24. McKeown NM, Meigs JB. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):538-46.
25. Livesey G, Taylor R. Glycemic response and health--a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):258S-268S.
26. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *DiabetMed*. 1998 Jul;15(7):539-53.
27. Radikova Z, Koska J. Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects. *ExpClinEndocrinolDiabetes*. 2006 May;114(5):249-56.
28. Fukagawa NK, Anderson JW. High-carbohydrate, high-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults. *Am J Clin Nutr*. 1990 Sep;52(3):524-8.

29. Wood RJ, Fernandez ML. Carbohydrate-restricted versus low-glycemic-index diets for the treatment of insulin resistance and metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2009 Mar;67(3):179-83.
30. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome--the optimal diet. *Br J Nutr.* 2000 Mar;83Suppl 1:S143-8.
31. Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr.* 2004 Mar;43Suppl 1:I/26-30.
32. Riccardi G, Clemente G. Glycemic index of local foods and diets: the Mediterranean experience. *Nutr Rev.* 2003 May;61(5 Pt 2):S56-60.
33. Cascio G, Schiera G. Dietary fatty acids in metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular diseases. *Curr Diabetes Rev.* 2012 Jan;8(1):2-17.
34. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143–3421.
35. Armendáriz-Anguiano AL, Jiménez-Cruz A. Effect of a low glycemic load on body composition and Homeostasis Model Assessment (HOMA) in overweight and obese subjects. *Nutr Hosp.* 2011 Jan-Feb;26(1):170-5.
36. Al-Mahmood AK, Ismail AA. Effect of therapeutic lifestyle changes on insulin sensitivity of non-obese hyperlipidemic subjects: preliminary report. *J Atheroscler Thromb.* 2007 Jun;14(3):122-7.

37. Russo F, Riezzo G. Metabolic effects of a diet with inulin-enriched pasta in healthy young volunteers. *Curr Pharm Des.* 2010;16(7):825-31.
38. Landin K, Holm G. Guar gum improves insulin sensitivity, blood lipids, blood pressure, and fibrinolysis in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 1992 Dec;56(6):1061-5.

## **9. RINGRAZIAMENTI**

Desidero ringraziare il Prof. Massimiliano M. Corsi Romanelli e il Dott. Alexis Malavazos per la disponibilità dimostratami durante la realizzazione di questo lavoro.

Ringrazio il Dott. Lelio Morricone per il paziente contribuito che non mi ha mai negato, trovando il tempo di aiutarmi nonostante la sua impegnata attività clinica.

Un caloroso ringraziamento va alla Dott.ssa Ermetici, che con somma pazienza mi ha insegnato i segreti dell'analisi statistica, e ha seguito con prezioso spirito critico la realizzazione di questa tesi, sempre trasmettendomi il suo contagioso entusiasmo.

Ringrazio il Dott. Curti, che ha personalmente consegnato al domicilio dei volontari pane, pasta e biscotti per tutto il periodo dello studio.

Ringrazio di cuore tutti i volontari che hanno partecipato allo studio, gentilmente prestando il loro tempo (e i loro freezer!).

Ringrazio infine Mommy, Elda ed Eva per essersi occupate in modo impeccabile del lato pratico, senza il quale sarebbe stata compromessa la buona riuscita dello studio.