

## Sbobina 19 - BIOCHIMICA

### Sbobinatori: Massimiliano Lupia e Raffaella Sconza Testa

La professoressa inizia la lezione leggendo le seguenti tabelle. Le riportiamo di seguito spiegando che laddove vediamo le +, si intende che, di quella data cosa, abbiamo un aumento.

#### CLASSIFICAZIONE DELLE IPERLIPOPROTEINEMIE

##### difetti secondari, endocrini o metabolici

DISORDINE COINVOLTO	CHILOMICRONI	IDL	VLDL	LDL	MECCANISMO PROPOSTO PER L'IPERLIPOPROTEINEMIA
Diabete mellito	+		+++		> secrezione VLDL, < catabolismo VLDL e CM per < attività lipoproteinlipasi
glicogenosi tipo I	+		+++		> secrezione VLDL, < catabolismo di VLDL e CM per < attività lipoproteinlipasi
sindrome di Cushing			+	++	> secrezione di VLDL con conversione in LDL
nanismo ipofisario (deficit del GH)			++	++	> secrezione di VLDL con conversione in LDL
ipotiroidismo		+		+++	< catabolismo VLDL e IDL
porfiria acuta intermittente				++	sconosciuto
anoressia nervosa				++	< secrezione biliare di colesterolo ed acidi biliari

#### CLASSIFICAZIONE DELLE IPERLIPOPROTEINEMIE

##### difetti secondari, indotti da sostanze chimiche, farmaci

DISORDINE COINVOLTO	CHILOMICRONI	IDL	VLDL	LDL	MECCANISMO PROPOSTO PER L'IPERLIPOPROTEINEMIA
alcol	+		+++		> secrezione VLDL in individui geneticamente predisposti alla ipertrigliceridemia
contraccettivi orali	+		+++		> secrezione VLDL in individui geneticamente predisposti alla ipertrigliceridemia
glucocorticoidi			+	++	> secrezione di VLDL con conversione in LDL

##### difetti secondari, immunologici

DISORDINE COINVOLTO	CHILOMICRONI	IDL	VLDL	LDL	MECCANISMO PROPOSTO PER L'IPERLIPOPROTEINEMIA
lupus eritematoso sistemico	++				IgG e IgM che legano l'eparina diminuendo l'attività della lipoproteinlipasi
mieloma, linfoma	++	++	++		IgG e IgM che formano immunocomplessi con i remnants dei CM e/o VLDL, diminuendo il loro catabolismo

#### CLASSIFICAZIONE DELLE IPERLIPOPROTEINEMIE

##### difetti secondari, compromissione della funzione renale, epatica, generale

DISORDINE COINVOLTO	CHILOMICRONI	IDL	VLDL	LDL	MECCANISMO PROPOSTO PER L'IPERLIPOPROTEINEMIA
Sindrome nefrosica			++	+++	> secrezione VLDL, < catabolismo delle VLDL e LDL
epatoma				++	perdita del feedback inibitorio sulla sintesi del colesterolo
Epatite acuta			+++		< secrezione epatica di LCAT
stress emotivo, infarto, ustioni estese, sepsi acute			++		> secrezione e/o < catabolismo VLDL

### LIPOPROTEINA (a)

La **lipoproteina(a)** o Lp(a) è una sottoclasse di lipoproteine. Scoperta nel 1963 da Kåre Berg, è una Lipoproteina strutturalmente simile alle LDL (Low Density Lipoproteine)\*, ma con ruolo biologico non ancora ben definito. Studi genetici e numerosi studi epidemiologici hanno identificato Lp(a) come fattore di rischio per malattie aterosclerotiche come la coronaropatia e l'ictus. È la lipoproteina responsabile delle cardiopatie coronarie e rimane stabile per tutta la vita. La troviamo nelle placche aterosclerotiche. La sua [ ] varia fino a 1000 volte.

(Da ricordare che le LDL sono particolarmente ricche di colesterolo e presentano la Apo-B). Quello che differenzia questa proteina dalle LDL comuni è la presenza di un'altra apolipoproteina ad essa legata, l'**Apo(a)**, che ha la caratteristica di essere legata all'Apo-B presente sulla lipoproteina(a) attraverso un ponte disolfuro (legata quindi, covalentemente, all'Apo-B). Questa apolipoproteina (Apo(a)) ha una struttura particolare che ricorda molto (per l'80%) quella del **plasminogeno** (componente dei trombi, legato alla composizione della fibrina).

### Apo (a)

#### Omologia con il plasminogeno 80%

Plasminogeno —→ Plasmina —→ Fibrina  
Componente dei trombi

#### Struttura del plasminogeno

Dominio proteasico



Kringle  
3 ponti S-S

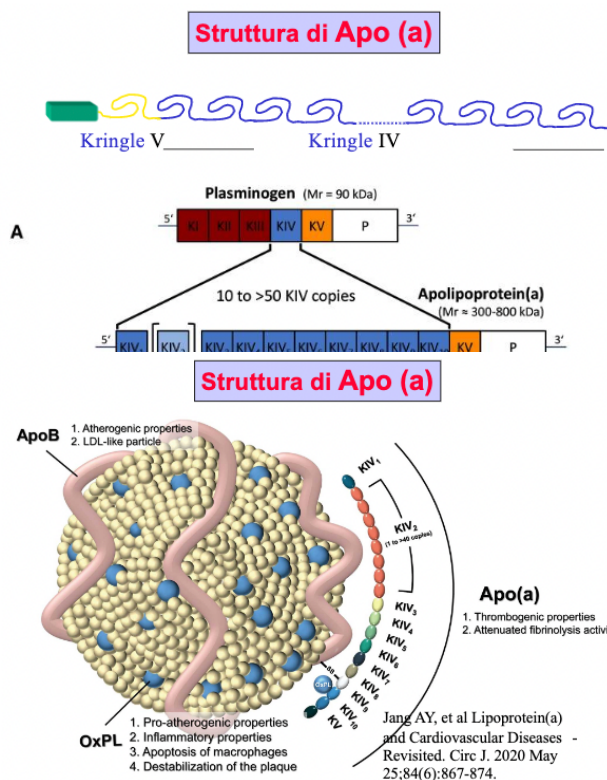
Ciascun Kringle ha una funzione specifica

- Legare la fibrina
- Legare una proteina regolatrice del plasminogeno
- Permettere la preattivazione del plasminogeno

(l'immagine riferita all'analogia tra le due strutture è quella della pagina precedente)

Si riporta di seguito la spiegazione della struttura del **plasminogeno**, per richiamare quella dell'Apo(a).

[In generale, la struttura del **plasminogeno** è data da un dominio proteasico e da una serie di domini che vengono chiamati *Kringle* (sono numerati con i numeri romani da I a V e sono chiamati così perché ricordano dei dolci danesi che hanno questo nome) e sono caratterizzate dalla presenza di una struttura terziaria dovuta ad una serie di ponti disolfuro. Nella struttura del plasminogeno si riconoscono cinque diversi domini Kringle (omologhi fra di loro ma con strutture diverse), perché, in essa, ciascun Kringle ha una funzione specifica (alcuni legano la fibrina, altri sono proteine regolatrici del plasminogeno e altri permettono la preattivazione del plasminogeno).]



Se si confronta questa struttura del plasminogeno con quella dell'Apo(a), in quest'ultima si riconosce il dominio proteasico e poi alcuni tipi di Kringle: in particolare, i Kringle dell'Apo(a) appartengono uno solo alla classe V e poi una serie appartenenti alla classe IV. Qui è stato messo a confronto il plasminogeno con l'Apo(a) (sotto).

Una caratteristica particolare della Kringle IV<sub>2</sub> riguarda la sua struttura, la quale può essere ripetuta più volte, a seconda degli individui (fino a 40 copie).

Questa è sempre la struttura dell'Apo(a) in cui si vede tutta la serie di Kringle e il legame covalente con l'Apo-B. Inoltre, alcuni Kringle in particolare sembrano attivare in qualche modo l'ossidazione dei lipidi, legando una serie di fosfolipidi ossidati, legati (i fosfolipidi ossidati) in qualche modo alla presenza di *placche ateromatose* e problemi di *aterogenesi generale*, quindi di *malattie*

*cardiovascolari*.

## FUNZIONE DI Apo (a)

**Coagulazione:** Collega il trasporto del colesterolo e il sistema fibrinolitico modulando la coagulazione del sangue e i processi fibrinolitici.

**Guarigione delle ferite e nella riparazione dei tessuti:** è riconosciuta da diverse macromolecole e recettori presenti sulla superficie dei macrofagi, delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e delle piastrine; si suggerisce che il rilascio di colesterolo nei siti della lesione e la guarigione della ferita possa avvenire attraverso il legame della Lp(a) con la fibrina.

**Fattore di crescita:** L'omologia strutturale dei suoi domini apo(a) suggerisce potrebbe anche possedere proprietà simili a fattori di crescita come diversi fattori di crescita, incluso il fattore di crescita degli epatociti, che si è evoluto da un kringle ancestrale contenente serina proteasi.

Diversi elementi responsivi all'interleuchina-6 sono stati identificati nella regione del promotore di LPA, e alcuni studi hanno suggerito che apo(a)/Lp(a) potrebbe agire come una proteina di fase acuta. Tuttavia, sono stati segnalati anche effetti opposti.

Studi più recenti suggeriscono che Lp(a) funziona come un vettore preferenziale di fosfolipidi ossidati (OxPL) ed è un "pozzo" per OxPL. È stato suggerito che il potenziale aterogenico di Lp(a) potrebbe essere in parte dovuto alla correlazione osservata dei livelli di Lp(a) con questi OxPLs pro-infiammatori. Fino a poco tempo, l'assenza o le concentrazioni molto basse di Lp(a) nel plasma non erano state registrate come associate ad alcuna sindrome da carenza. Studi recenti, tuttavia, hanno riportato l'associazione tra concentrazioni molto basse di Lp(a) e un aumentato rischio di diabete mellito di tipo 2.

### **METABOLISMO DI Apo(a)**

Viene trascritto nel fegato ma il sito di assemblaggio e il percorso del catabolismo di Lp(a) non sono stati ben identificati e restano ancora da definire. Il ruolo del recettore LDL (LDLR) per la rimozione di Lp(a) dal plasma rimane poco chiaro, sebbene il legame di Lp(a) con LDLR e altri membri della famiglia LDLR sono stati dimostrati.

### **TRATTAMENTO DI Apo(a)**

Il livello di Lp(a) è determinato geneticamente e non risponde all'intervento terapeutico sullo stile di vita. Le terapie farmacologiche convenzionali, comprese le statine, non sono in grado di mitigare il rischio CV elevato da Lp(a). Strategie terapeutiche emergenti che utilizzano la *tecnologia degli oligonucleotidi antisense* (\*meccanismo\*: l'*oligonucleotide antisense* si lega all'RNA messaggero o a sequenze di controllo dell'espressione genica presenti sul filamento complementare di DNA, impedendo così la decodificazione ed il successivo processo di sintesi proteica.) hanno mostrato risultati promettenti nell'abbassare efficacemente Lp(a) (da sottolineare che sono ancora studi in fase sperimentale).

Si dà ora uno sguardo ai vari tipi di diabete e alla loro incidenza sul metabolismo.

- Si sa che il diabete è una malattia nota già nell'antichità ed è stato chiamato così per indicare l'eccessiva secrezione di glucosio attraverso le urine. Pare che nel VI secolo qualcuno abbia saggiato queste urine tanto da riconoscerne il sapore dolciastro e quindi è stato aggiunto a diabete il termine *mellito*. Si ricordano effetti a breve termine (sul metabolismo) e complicanze a lungo termine del diabete.
- Ogni tipo di diabete modifica il metabolismo del glucosio e, in certa misura, dei lipidi.
- Dà un'elevata iperglicemia plasmatica, ossia un aumento di glucosio nel sangue ed è una delle cause di morte nei paesi sviluppati.
- In generale il diabete non è riferibile ad un unico tipo di problematica, ma da una serie di fattori (genetici, ambientali, ecc.). Il diabete di fatto è dovuto ad uno scompenso del bilancio del metabolismo dei carboidrati (il quale tende a mantenere costante il glucosio plasmatico; questo bilancio deve tener presente del glucosio ingerito con la dieta, del glucosio sintetizzato nel fegato e in piccola misura della sintesi di glucosio che avviene nel rene).
- Per mantenere costante il glucosio plasmatico, oltre agli ingressi (le sintesi appena citate) ci devono essere anche delle uscite, ossia il riversamento del glucosio plasmatico verso vari organi come il cervello, i muscoli, il fegato (responsabile dell'omeostasi) e altri tessuti periferici.

Esiste poi un'escursione di glucosio fisiologica secreto attraverso le urine.

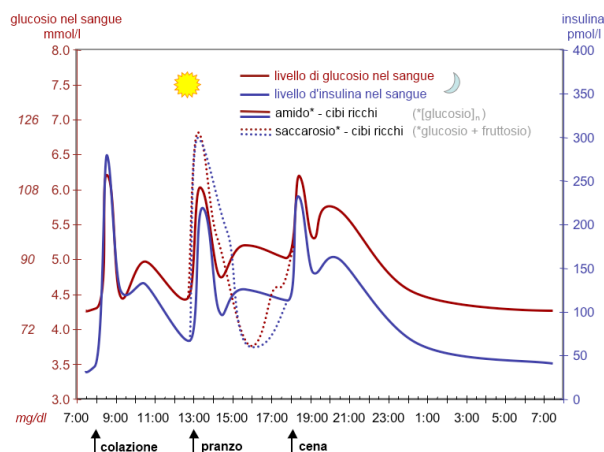
- Per diagnosticare il diabete bisogna tener sempre conto del **ciclo digiuno-alimentazione** -> è praticamente legato al variare del metabolismo nel momento in cui ci si alimenta fino alla successiva alimentazione. In generale, in un organismo "normale", c'è una variazione dell'alimentazione, che

porta ad una variazione del metabolismo effettuato: subito dopo i pasti, si identifica un *metabolismo post prandiale* e poi inizia la cosiddetta *fase di digiuno* (o post assorbimento) che dura massimo 12-18 ore. Passata questa fase, se non ci si rialimenta, si parla di *digiuno prolungato* (fino a 2 gg anche se, in realtà, si parla di digiuno prolungato facendo riferimento ad una mancata alimentazione fino a 3 mesi). In questo variare di tempo, il metabolismo varia rispondendo alle esigenze dell'organismo.

**La prima priorità** dell'organismo è fornire il glucosio al cervello e agli eritrociti. Quando la concentrazione di glucosio scende al di sotto di 2 mM, il cervello inizia a riscontrare problemi.

(da ricordare che il glucosio non è solo il glucosio di origine alimentare, ma anche quello che arriva dai substrati in grado di compiere gluconeogenesi (piruvato, lattato, glicerolo, amminoacidi)).

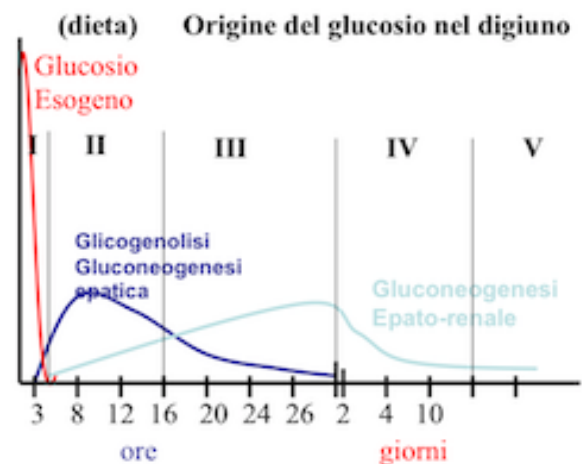
**La seconda priorità** dell'organismo quando ci si inizia a muovere è salvaguardare le proteine muscolari perché, in un normale metabolismo, la prima cosa che viene degradata sono i carboidrati, seguiti dagli acidi grassi, mentre "l'ultima spiaggia" per ricavare energia è la degradazione delle proteine. Per evitare la degradazione delle proteine ("l'ultima spiaggia") inizialmente il metabolismo viene spinto verso la degradazione degli acidi grassi e dei corpi chetonici (i quali possono essere un substrato energetico per il cervello e vengono sintetizzati durante le fasi di digiuno prolungato).



Se analizziamo la variazione di glucosio durante questo periodo di tempo, si ha un rapido aumento di glucosio nel sangue non appena ci si alimenta che nel giro di 2-3 ore ritorna a livelli normali. Passate queste 2-3 ore, se non c'è un'ulteriore alimentazione, inizia la gluconeogenesi epatica (il fegato sintetizza glucosio per mantenere costante la sua concentrazione) e solo in piccola parte fa la stessa cosa il rene.

All'inizio tutti gli organi riescono ad utilizzare il glucosio ingerito tramite l'alimentazione; nella seconda fase, quando inizia la gluconeogenesi epatica, il fegato non utilizza glucosio ma lo distribuisce agli organi. Terminata anche questa fase, si alimentano eritrociti e cervello, che necessitano di ulteriore energia, ed inizia quindi la sintesi dei corpi chetonici.

Il problema è mantenere costante la concentrazione di glucosio durante il ciclo digiuno-alimentazione.



### Interpretazione delle concentrazioni di glucosio plasmatico a digiuno

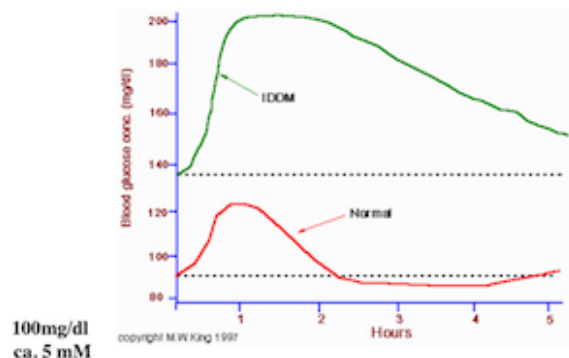
150 mg/dl	diabete mellito
Diminuita tolleranza al glucosio	
80-100 mg/dl	normale
50 mg/dl	pericolo ipoglicemia

In un organismo normale, dopo l'alimentazione, il glucosio viene riportato ad una concentrazione *normale* di 80mg/dl; superati questi livelli (se nel giro di 2-3 l'organismo non riesce a portare la  $[ ]_{\text{glucosio}}$  in questo range), inizia la cosiddetta diminuzione di tolleranza di glucosio e successivamente si instaura il **diabete**.

È quindi vero che per il nostro organismo è importante il mantenimento della concentrazione, sia in up che in down (anche lo scendere sotto il valore soglia, ad esempio 50mg/dl, è patologico: si parla di **ipoglicemia** (se prolungata, dà coma cerebrale e poi morte)).

\*Test per definire il carico del diabete: i test da carico consistono nel somministrare al paziente per via orale una grossa quantità di glucosio e quindi monitorare la  $[ ]_{\text{glucosio}}$  nel sangue al passare del tempo. A circa un'ora si ha un picco di innalzamento di questa concentrazione che però, in un individuo normale, ritorna presto (2-3 ore) nei valori prestabiliti, mentre in un individuo affetto da diabete impiega più tempo.\*

### Test da carico orale di glucosio



- Quando ci si alimenta, esiste una *secrezione di insulina* che prevede due fasi:
  - 1) Il primo picco di riversamento di insulina del sangue è dovuto allo stimolo dell'alimentazione e comporta il rilascio da parte delle cellule beta del pancreas dei granuli di insulina
  - 2) Seconda fase di rilascio di insulina dal pancreas, stimolata dalla presenza nel citoplasma di acil-CoA o da una serie di amminoacidi considerati sensori per il rilascio di insulina, quali l'arginina, la leucina e la tripsina o da peptidi di origine intestinale.



Il diabete è legato ad una difettosa secrezione e/o azione dell'insulina, ed è caratterizzato da una serie di importanti modifiche al metabolismo.

Le cause scatenanti sono molteplici:

- La sintesi anormale di insulina (non più correttamente funzionante);
- La distruzione delle cellule  $\beta$  del pancreas (le cellule che, per l'appunto, secernono insulina);
- Inattivazione in circolo da parte di anticorpi o altri agenti inibitori (reazione autoimmunitaria nei confronti dell'insulina stessa o di altri agenti ad essa collegati);
- Alterazione del numero e/o della funzionalità dei recettori dell'insulina, senza i quali l'insulina non può dare vita alla sua cascata enzimatica
- Difetti nella cascata enzimatica mediata dall'insulina
- Anormale metabolismo del glucosio

#### Classificazione eziologica dei diversi tipi di diabete

Il diabete viene classificato, in base ad alcune differenze al livello metabolico, in:

→ **Diabete di tipo 1 (o diabete giovanile):** tipicamente dovuto ad una distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  del pancreas, è associato ad una scarsa (o assente) produzione di insulina.

→ **Diabete di tipo 2 (o diabete senile/della maturità):** vi è un'alterazione delle cellule  $\beta$  del pancreas, che determina resistenza all'insulina.

→ **Diabete da gestazione:** ogni grado di intolleranza al glucosio in gravidanza.

Casi ancora diversi di diabete possono essere generati da difetti genetici, patologie del pancreas o farmaci.

Non esiste un'unica causa scatenante: l'insorgenza del diabete, di fatti, può essere legata a cause comportamentali, genetiche o ambientali (il cui contributo "quantitativo" è caratteristico di ogni tipo di diabete e di persona).

Le cause comportamentali sono le più comuni (cattive abitudini alimentari, obesità, assenza di attività fisica).

Le cause genetiche sembrano essere maggiormente legate al diabete di tipo 2. A tal proposito, studi eseguiti su gemelli monozigoti (aventi, quindi, lo stesso patrimonio genetico) hanno dimostrato che questo tipo di diabete insorge in entrambi i soggetti a distanza di pochi mesi.

Il diabete di tipo uno è invece legato alla presenza di un determinato tipo di antigeni di istocompatibilità, che scatenano la produzione di autoanticorpi, generando una risposta autoimmunitaria nei confronti del pancreas.

Con cause ambientali, invece, si fa riferimento ad una serie di "insulti esterni", quali infezioni, virus o influenze, che diventano cause scatenanti e determinano l'insorgenza di diabete.

È stato svolto, a tal proposito, uno studio sul virus dell'encefalomiopatia (ECM): iniettato nel topo, di fatti, questo virus pare essere in grado di scatenare il diabete; risultato simile ha avuto l'esperimento fatto con Coxakie B4, un agente presente nel topo, molto simile a quello umano.

Esistono poi dei farmaci che parrebbero determinare insorgenza di diabete: un esempio è la streotizocina, un farmaco antineoplastico che sembra essere tossico per le cellule  $\beta$  del pancreas.

Nel resto della lezione ci focalizzeremo sul diabete di tipo uno ed il diabete di tipo due, analizzandone, in particolar modo, le differenze metaboliche e le diverse cause di insorgenza.

## PATOGENESI DEL DIABETE DI TIPO UNO

Nel diabete di tipo uno le cellule  $\beta$  del pancreas vanno incontro ad una progressiva autodistruzione, dovuta ad una risposta autoimmunitaria (scatenata da un insulto virale o ambientale).

Sebbene il processo possa andare avanti in forma subclinica per molti anni, i sintomi spesso si sviluppano brutalmente.

L'insorgenza è solitamente prima dei 40 anni, con un picco d'incidenza a 13 anni. Tuttavia, può svilupparsi in soggetti di 1 anno così come in 70enni (il diabete di tipo uno che si sviluppa in età avanzata è, tuttavia, molto raro).

È raramente correlato a cause genetiche (si può avere una suscettibilità genetica all'insulto che scatena la risposta immunitaria, ma ciò non rende il diabete di tipo uno una malattia genetica). I sintomi classici di un diabete non trattato sono polidipsia, poliuria, iperfagia e perdita di peso, accompagnate da danno d'organo (in particolar modo malattie renali e retiniche, complicanze a lungo termine del diabete).



Quando i livelli ematici di glucosio superano la soglia di riassorbimento renale (iperosmolarità) lo zucchero in eccesso viene eliminato attraverso le urine (per glicosuria, appunto, si intende la presenza di zuccheri nelle urine); la presenza di zuccheri nelle urine determina un richiamo di acqua da parte del rene (si ha la così detta diuresi osmotica, che porta ad un aumento del volume delle urine ed una maggiore perdita di liquidi da parte dell'organismo). Si ha quindi poliuria (escrezione di una grande quantità di urine) e disidratazione, il che determina polidipsia (sete

eccessiva) e iperfagia (molto del glucosio utilizzabile come fonte di energia viene espulso, quindi, si ha una continua sensazione di fame).

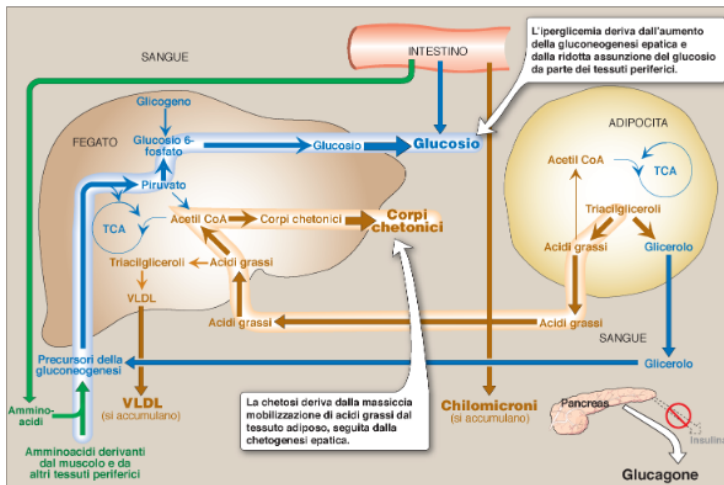
Nonostante l'aumento di appetito, il diabete di tipo uno è accompagnato da perdita di peso, dovuta principalmente alla degradazione muscolare di molte proteine, al fine di ricavarne energia; la glicosuria, di fatti, causa una notevole perdita di calorie (4,1 Kcal per g di glucosio) che, se accompagnata a quella della massa muscolare e adiposa può causare calo ponderale nonostante l'aumento dell'appetito (iperfagia) e un normale (o addirittura aumentato) apporto calorico.

- Effetti sul metabolismo proteico: in assenza di insulina vi è una diminuzione della sintesi proteica (gli amminoacidi vengono degradati ed utilizzati come substrato glucogenetico dal fegato). L'eccessiva degradazione di amminoacidi porta all'eccessiva produzione di urea, e dunque l'espulsione di molto azoto attraverso le urine (bilancio azotato negativo).
- Effetti sul metabolismo lipidico: il deficit di insulina determina lipolisi da parte del tessuto adiposo, e successivo riversamento di acidi grassi nel circolo sanguigno. L'eccessiva produzione di acidi grassi va a gravare sul fegato, che non è più in grado di ossidarli (anche perché il fegato è costantemente impegnato in reazioni di gluconeogenesi): l'acetilCoA, che deriva dalla degradazione degli acidi grassi, viene quindi indirizzato verso la sintesi dei corpi chetonici. La sintesi continua ed eccessiva di corpi chetonici porta a chetosi: in mancanza di somministrazione di insulina si instaura una grave acidosi metabolica, una delle principali cause del coma diabetico. Indipendentemente dalla chetoacidosi, nel diabete di tipo uno si ha ipertrigliceridemia: non tutti i lipidi, di fatti, possono essere ossidati o trasformati in corpi chetonici dal fegato.

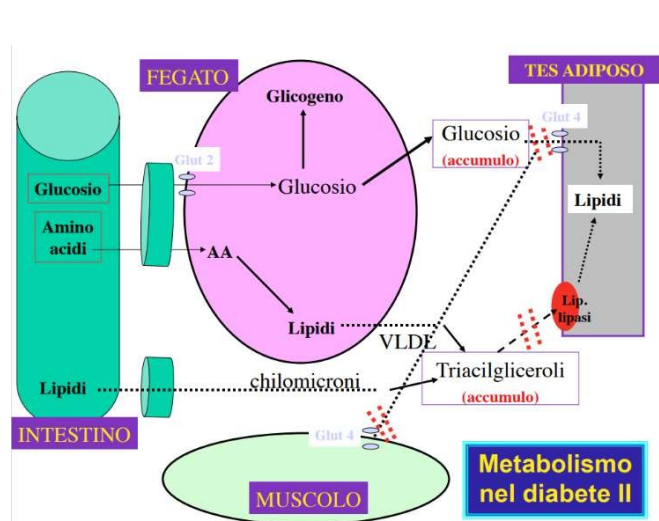
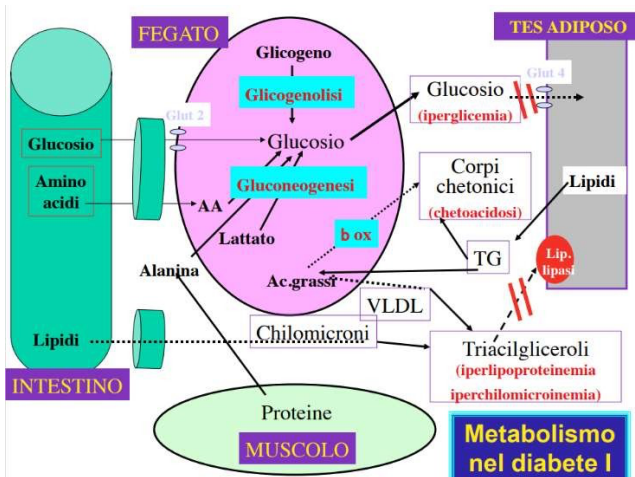
L'eccesso di lipidi, dunque, viene esterificato, a formare VLDL. Queste ultime vengono poi riversate

nel circolo sanguigno, generando un eccesso di trigliceridi.

sia i chilomicroni che le VLDL sono sotto il controllo delle lipasi che a loro volta sono controllate dall'insulina e quindi la carenza di insulina provoca anche un aumento dei chilomicroni (iperchilomicronemia).



L'organo maggiormente colpito dalla carenza di insulina è il fegato, che tenta (tramite gluconeogenesi, glicogenolisi...) di ottenere l'energia apparentemente mancante (l'organismo crede di essere in deficienza di glucosio).



In particolare modo:

- Si ha degradazione di glicogeno e sintesi di nuovo glucosio, successivamente riversato nel torrente circolatorio;
- Il fegato richiama acidi grassi, al fine di ricavarne energia. Si ha la sintesi di corpi chetonici e la produzione di VLDL;
- Il muscolo degrada proteine, indirizzate verso il fegato, al fine di sintetizzare altro glucosio.

## PATOGENESI DEL DIABETE DI TIPO DUE

La percentuale di individui affetti da diabete di tipo due (80% dei diabetici) è più elevata rispetto alla percentuale di individui affetti da diabete di tipo uno.

Il diabete di tipo due è abbastanza frequente nella popolazione anziana e deriva dalla combinazione di tre problematiche di base:

- Resistenza all'insulina
- Disfunzione delle beta cellule
- Aumentata produzione epatica di glucosio



La malattia tipicamente inizia alla mezza età, nella maggioranza dei casi verso i 60 anni. Tuttavia, è stato di recente segnalato un drammatico aumento del numero di bambini che sviluppano questo tipo di diabete. La forma senile sembra maggiormente associata a cause genetiche.

A differenza del diabete di tipo uno, nel diabete di tipo due i pazienti sono spesso asintomatici per un lungo periodo di tempo (fino a 6 anni) prima della diagnosi. A quel punto, un significativo danno d'organo si è ormai instaurato: ad es., il 20% ha retinopatia (complicanza a lungo termine). Questo tipo di diabete è spesso accompagnato, all'insorgenza, da aumento di peso (obesità).

Nel DM tipo 2 non insorge chetoacidosi in quanto non vi è aumentata lipolisi del tessuto adiposo. Insorge, invece, ipertriglicidemia, dovuta ad aumento delle VLDL, ma senza iperchilomicronemia. L'aumento di VLDL è dovuto all'aumento della sintesi epatica di trigliceridi.

<b>Caratteristiche</b>	<b>Forma giovanile (insulino-dipendente)</b>	<b>Forma della maturità</b>
<b>Età di insorgenza</b>	<b>Generalmente &lt; 20</b>	<b>Generalmente &gt; 40</b>
<b>% sul totale dei casi</b>	<b>Meno del 10%</b>	<b>Più del 90%</b>
<b>Tendenza stagionale</b>	<b>Autunno - Inverno</b>	<b>Nessuna</b>
<b>Comparsa dei sintomi</b>	<b>Acuti o subacuti</b>	<b>Progressiva</b>
<b>Chetoacidosi</b>	<b>Frequente</b>	<b>Rara-assente</b>
<b>Obesità all'insorgenza</b>	<b>Non comune</b>	<b>Comune</b>
<b>Numero cellule b</b>	<b>Estremamente ridotto</b>	<b>Variabile</b>
<b>Produzione di insulina</b>	<b>Scarsa o nulla</b>	<b>Variabile</b>
<b>Cellule infiammatorie nelle isole</b>	<b>Inizialmente presenti</b>	<b>Assenti</b>
<b>Precedenti familiari</b>	<b>Rari</b>	<b>Frequenti</b>
<b>Associazione con HLA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Anticorpi contro le cellule delle isole</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>

Nella tabella sono riportate le principali differenze tra i due tipi di diabete sopra descritti.

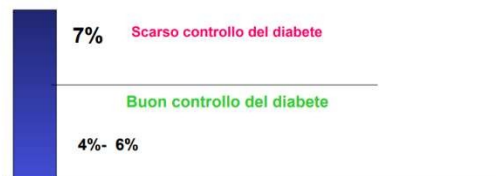
Nel diabete di tipo uno esiste anche una frequenza di tipo stagionale (tra le cause scatenanti, di fatti, vi è pure l'influenza, che porta all'insorgenza di diabete nel periodo autunno/inverno).

#### COMPLICANZE DEL DIABETE

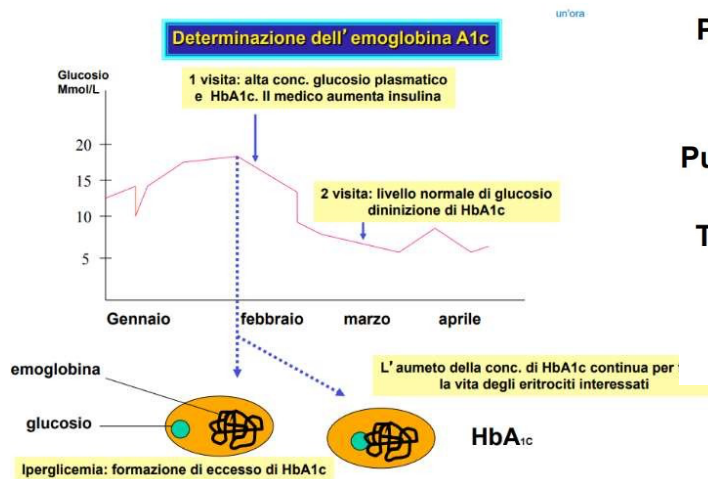
- **Acute (Glicemia post-prandiale):**
  - Chetoacidosi diabetica (DKA)
  - La glicemia post-prandiale (la concentrazione di glucosio ematica misurata dopo due ore da un pasto) sale oltre i livelli considerati normali, senza riuscire a riscendere
  - Coma iperosmolare iperglicemico (HHS)
- **Croniche (HbA1c-Glicemia a digiuno e post-prandiale):**
  - Macrovascolari:
    - Malattia cerebrovascolare
    - Vasculopatia periferica
  - Microvascolari
    - Retinopatia
    - Cataratte
    - Nefropatia
    - Neuropatia
    - Piede diabetico.

Com'è stato detto, l'eccesso di glucosio ematico può compromettere molti organi. Il glucosio, di fatti, tende a legarsi ad una serie di proteine, che vengono glicosilate, dunque, in maniera eccessiva. A tal proposito, si può seguire il decorso del diabete proprio seguendo la glicosilazione dell'emoglobina.

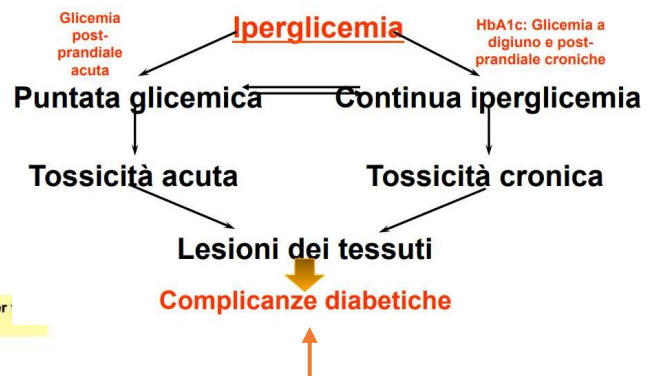
La concentrazione di HbA1c permette di stabilire la qualità e il controllo della glicemia in un paziente diabetico



L'emoglobina è una proteina dal turnover abbastanza lento (circa tre mesi): fino ai tre mesi dopo l'inizio delle cure, la concentrazione di emoglobina glicosilata (e quindi poco funzionante) resta costante; solo dopo tre/quattro mesi dal trattamento è possibile osservare un abbassamento di concentrazione di questa emoglobina glicosilata, ed il ritorno di emoglobina funzionante.



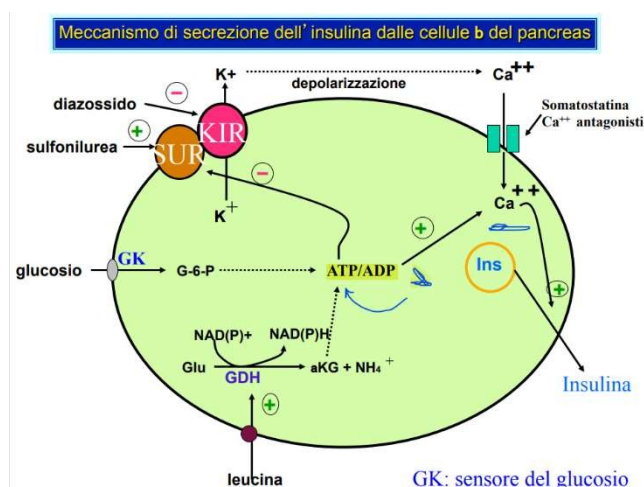
### Patogenesi delle complicanze diabetiche



Schema riassuntivo delle complicanze

diabetiche

### IPERINSULINEMIE



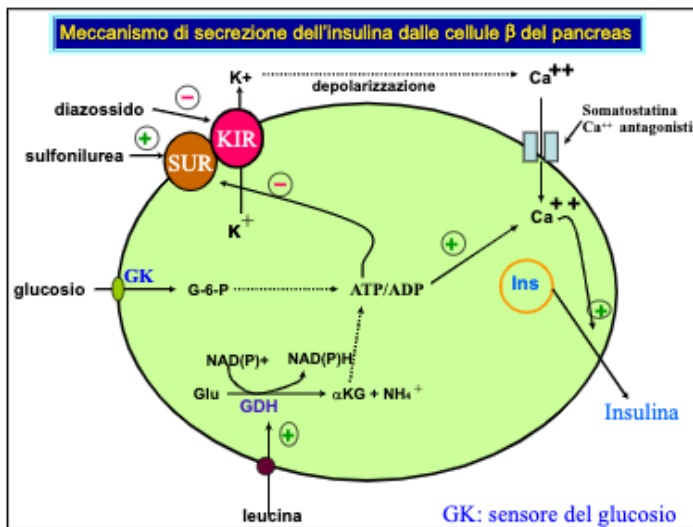
Al livello delle cellule  $\beta$  del pancreas il riversamento dell'insulina nel circolo sanguigno è controllato dai livelli di glucosio ematico: un aumento di glucosio, difatti, porta ad un aumento della glicolisi, che provoca un aumento di concentrazione di ATP (a discapito dell'ADP) nelle cellule del pancreas.

L'ATP va ad agire sui canali del potassio, chiudendoli; impedendo la fuoriuscita di potassio, dunque, l'ATP induce una depolarizzazione al livello della membrana plasmatica, che induce l'apertura dei canali del calcio, che permettono l'ingresso di calcio

all'interno della cellula (il calcio viene poi rilasciato anche da sarcoplasma), che funge da segnale, ponendosi sulle vescicole in cui è depositata l'insulina e permettendone il rilascio.

Le iperinsulinemie sono dovute a danni sul canale del potassio. Quest'ultimo è composto da una subunità SUR ed una subunità KIR; in base a questo distinguiamo:

- Iperinsulinemie che interessano il gene SUR
- Iperinsulinemie eterogenee, che coinvolgono SUR e KIR.



Come è stato detto, l'aumento di ATP nelle cellule beta del pancreas è dovuto ad un aumento della glicolisi; la glucochinasi (primo enzima della glicolisi) è considerato un sensore dell'insulina (un suo difetto porta ad iperinsulinemia). Anche un difetto sulla glutammato-deidrogenasi (enzima che deammina il glutammato formando α-chetoglutarato e ammoniaca libera, in una reazione reversibile che nel fegato va verso la sintesi dell'urea mentre in tutti gli organi periferici va ad alimentare il ciclo di Krebs) può determinare iperinsulinemia: un

malfunzionamento di questo enzima provoca un aumento di ATP e quindi uno scompenso nel rilascio dell'insulina.

