

Il corpo umano è un sistema aperto, c'è un continuo scambio di materia (e quindi di energia) con l'ambiente esterno nonostante le barriere, cosa che permette il funzionamento del corpo.

Dall'esterno si acquisiscono gli alimenti, ovvero il necessario per il mantenimento energetico, che sono costituiti da carboidrati, lipidi, proteine, acqua, sali, vitamine. Assumiamo anche aria, costituita all'80% da azoto e al 20% da ossigeno. Si assumono anche alcol e farmaci. Alimenti ed aria sono essenziali.

I macroelementi degli alimenti devono essere digeriti, assorbiti a livello intestinale e trasportati nel flusso ematico.

L'amido è una molecola di riserva polimerica, si trova principalmente nei semi. La pressione osmotica riguarda il numero di molecole e non la loro natura: una molecola di amido genera una pressione osmotica inferiore rispetto alla somma di tutti i monomeri di cui è costituita.

Questo vale anche per le proteine e anche i trigliceridi, che pur non essendo polimeri possono essere scissi in unità più piccole.

I macroelementi possono essere utilizzati immediatamente (catabolismo) o possono costituire riserve (anabolismo). Solo glucidi e lipidi sono vere e proprie riserve, le proteine non possono essere stoccate tal quali e vengono utilizzate per riparare i tessuti. L'insieme di anabolismo e catabolismo costituisce il metabolismo.

Le riserve vengono utilizzate per generare energia quando si è a digiuno, dando luogo quindi a catabolismo.

Il fine ultimo del catabolismo è produrre ATP, generato da "piccole molecole", generate sia dalla digestione che dal catabolismo delle riserve.

L'ATP è necessario sia per le funzioni vitali sia per la sintesi di riserve.

Nel corso del catabolismo di lipidi e glucidi si producono CO_2 e acqua che vengono restituiti all'ambiente.

Nel catabolismo delle proteine si producono sempre CO_2 e acqua, che derivano dalla catena carboniosa, e NH_3 , che deriva dai gruppi azotati. L'ammoniaca è tossica e a temperatura ambiente è gassosa, quindi non viene escreta come tale ma come urea, molecola non tossica.

I minerali, gli steroli, gli xenobiotici e altre molecole vengono escrete come "cataboliti terminali", non generano CO_2 , acqua e urea.

Per rimanere dello stesso peso corporeo espelliamo la stessa quantità di materia che abbiamo introdotto, ma di qualità diversa. L'azoto atmosferico N_2 è l'unica molecola che assumiamo che non ci serve, è inerte e viene espulsa tal quale.

CARBOIDRATI

Amido è un polisaccaride, polimero del glucosio, con un altissimo peso molecolare. Il legame è α 1-4 per le catene lineari (amilosio) e α 1-6 per le catene ramificate dell'amilopectina. Nella formazione del legame glicosidico si perde acqua. La cellula intestinale può internalizzare solo glucosio, non oligo o polisaccaridi.

Il glucosio costituisce circa il 95% dei carboidrati assunti con la dieta, principalmente assunto come amido.

Il lattosio è un disaccaride di galattosio e glucosio, legati con un legame β 1-4. Il galattosio è un epimero in C4 del glucosio.

Il saccarosio è un disaccaride di fruttosio e glucosio legati con legame α 1-1' (su alcuni testi è indicato come legame 2-1 perché viene numerato diversamente il fruttosio). Non è uno zucchero riducente, il legame è tra gli ossigeni legati ai carboni anomeric.

La prima digestione avviene nel cavo orale, tramite l' α -amilasi presente nella saliva. Funziona a pH 7 o superiore, e digerisce l'amido fino ad ottenere trisaccaridi. L'amilasi è specifica per legami α 1-4. Nello stomaco non sono presenti amilasi, i trisaccaridi vengono successivamente digeriti a livello intestinale dalle amilasi pancreatiche.

Dalle amilasi pancreatiche si ottiene maltosio (disaccaride glu α 1-4 glu), maltotriosio (trisaccaride glu α 1-4 glu α 1-4 glu), isomaltosio (disaccaride glu α 1-6 glu), isomaltotriosio (trisaccaride glu α 1-6 glu α 1-4 glu).

Per scindere il maltosio sono necessarie delle maltasi. Per scindere legami α 1-6 sono necessarie delle isomaltasi, presenti sia nella saliva che nell'intestino (pancreatiche). Tutte le amilasi pancreatiche necessitano di HCl per essere attivate, chi ha problemi di ipocloridria gastrica non riesce ad idrolizzare correttamente l'amido.

Il lattosio è l'unica fonte di carboidrati nel lattante, e viene digerito tramite l'enzima lattasi. È un enzima inducibile, è presente solo con una continua assunzione di latte. Chi non ha patologie genetiche non sviluppa intolleranze al lattosio se assume quotidianamente fonti di latte.

La lattasi favorisce l'assorbimento del calcio, molto presente nel latte. Dopo i tre anni l'espressione della lattasi diminuisce del 95%. Il galattosio viene epimerizzato a glucosio ed entra nella glicolisi, nel neonato è importantissimo perché costituisce il 50% delle calorie.

La glicemia si misura in mg/100 ml di sangue. La soglia renale è 180 mg/100ml, è il livello a cui si inizia ad espellere glucosio dall'urina.

Nel corpo si hanno 5L di sangue. Con l'assunzione di 70g di glucosio si avrebbero 70.000mg/5L, che equivalgono a 1400mg/100ml, molto di più. Quindi?

Il glucosio viene trasportato dal lume intestinale al circolo sanguigno tramite trasportatori, necessari per regolare il passaggio anche contro gradiente tra intestino e circolo. A livello dell'orletto a spazzola si trova GLUT1 (glucostransferasi 1), e può trasportare anche il galattosio. Dall'enterocita al circolo il glucosio passa tramite la GLUT2, che utilizza l'energia generata da una pompa Na/K-ATPdipendente. Il sodio entra nella pompa per essere rilasciato in circolo e il potassio viene preso dal circolo per essere rilasciato nel lume, con consumo di ATP. Il fruttosio viene trasportato dall'orletto a spazzola a all'enterocita tramite GLUT5, e passa nel lume tramite GLUT2, così come glucosio e galattosio.

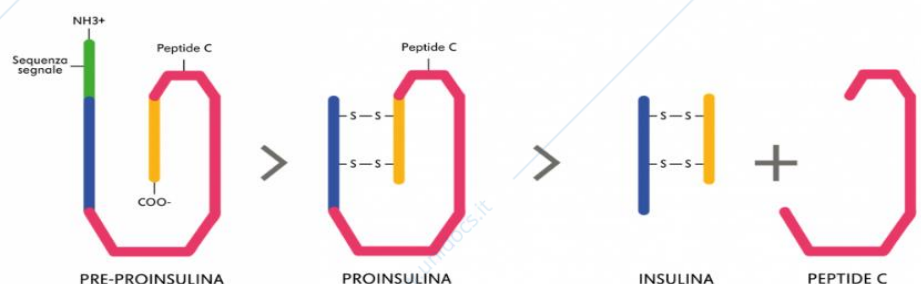
Galattosio e fruttosio, essendo sempre in eccesso nel lume intestinale rispetto al sangue, vengono trasportati con trasporto passivo perché seguono il gradiente di concentrazione.

Dopo un pasto un soggetto sano ha un picco glicemico che non supera mai i 180 mg/100mL grazie all'intervento dell'insulina. Servono un picco di insulina per far abbassare la glicemia, se il pasto è stato molto abbondante in carboidrati i picchi sono due: uno più alto all'incirca dopo mezz'ora dal pasto e uno più moderato attorno all'ora dopo il pasto. In concomitanza di questi picchi la glicemia scende, e dopo l'ultimo picco tende a scendere momentaneamente sotto il valore inferiore di riferimento.

Questo abbassamento sotto la soglia stimola la produzione di glucagone, ormone antagonista dell'insulina, per impedire un eccessivo depauperamento del glucosio del sangue.

L'insulina è una proteina che viene sintetizzata dalle cellule β delle isole

del Langherans come pre-pro insulina. Sempre all'interno delle cellule β perde un "peptide leader", che



indirizza la proteina" lungo 23 aa e diventa pro-insulina. La pro-insulina viene internalizzata in vescicole e viene idrolizzata a dare insulina matura e peptide c, ovvero di connessione. L'insulina matura è formata da due catene amminoacidiche legate da due ponti disolfuro. La biosintesi è tale perché la trascrizione di una sola catena, idrolizzata successivamente, necessita di un solo gene. Due catene necessitano di due geni. Nelle vescicole l'insulina è stoccata come esamero, perché è più stabile.

Il peptide C ha un significato diagnostico: durante la misurazione dell'insulina ematica non è possibile distinguere tra insulina matura e pro-insulina, per questo motivo di misura anche il peptide C libero. Il valore dell'insulina totale sottratto a quello del peptide C dà l'esatto valore di pro-insulina circolante, utile per capire se si produce insulina formata o in una forma inattiva.

Nelle cellule β il glucosio entra tramite GLUT2, va incontro a glicolisi e quindi genera ATP. L'ATP prodotto blocca la pompa sodio/potassio, la cellula si depolarizza e il calcio entra all'interno della cellula tramite un canale ionico. Anche i calciosomi nel RER rilasciano calcio. A seguito dell'ingresso di glucosio aumenta quindi il calcio intracellulare, che è un secondo messaggero che favorisce l'esocitosi. Le vescicole contenenti insulina formata quindi rilasciano insulina in circolo per esocitosi a causa dell'ingresso di glucosio nelle cellule β .

I tessuti cosiddetti "insulino-indipendenti", tipicamente cervello e fegato, sono in grado di internalizzare glucosio liberamente. Muscolo, rene e tessuto adiposo invece necessitano di insulina per trasportare al loro glucosio.

Il recettore dell'insulina è una proteina transmembrana con un residuo di tirosina dal lato citosolico. I recettori sono presenti a coppie sulla membrana, quando l'insulina si lega ai recettori uno dei recettori cambia conformazione per legare l'altro. A questo punto la tirosina si autofosforila in entrambi i recettori (a livello del gruppo -OH).

La fosforilazione della tirosina porta all'attivazione di secondi messaggeri che attivano una serie di proteinchinasi (chinasi che fosforila le proteine).

La fosforilazione di proteine tende ad attivare/disattivare una proteina in modo netto, on-off, mentre le regolazioni allosteriche sono solitamente più "modulatorie".

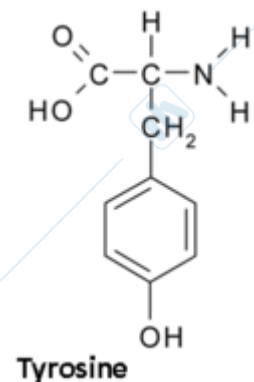
Le proteinchinasi, attivate dall'insulina, trasferiscono i trasportatori di glucosio GLUT4 sulla membrana della cellula in modo che i tessuti insulino-dipendenti possano ricevere glucosio. In condizioni fisiologiche l'insulina viene continuamente prodotto dalle cellule β fino all'intervento del glucagone?

Il glucosio passa nel fegato tramite un trasportatore sempre presente (il fegato è insulino-indipendente), e viene fosforilato a glucosio-6P dalla glucochinasi, con consumo di ATP. Il glucosio-6P non può passare attraverso il trasportatore. L'insulina è importante anche qui, perché induce l'aumento di trascrizione di glucochinasi necessaria per fosforilare le grandi quantità di glucosio presenti in circolo dopo il pasto. La glucochinasi è solo epatica.

Negli altri tessuti il glucosio viene fosforilato a glucosio-6P dalla esochinasi.

Esochinasi e glucochinasi hanno due cinetiche enzimatiche diverse, perché nel fegato entra molto più glucosio che negli altri tessuti.

La glucochinasi ha una bassa affinità, quindi un'alta K_M , e un'alta V_{max} secondo michaelis-menten, mentre l'esochinasi ha un'alta affinità (lavora bene a piccole concentrazioni di glucosio), una bassa K_M e una bassa V_{max} .



Il glucosio-6P ha tre vie metaboliche possibili, che dipendono dal tipo di cellula nel quale si trovano e dalla necessità del momento. Le vie sono glicolisi, glicogenosintesi e shunt dei pentoso-fosfati.

La glicolisi viene attivata per produrre ATP quando è necessario, l'ATP non viene stoccato. In situazione post-prandiale il fegato, che riceve grandi quantità di glucosio, accumula glucosio sottoforma di glicogeno. Il glicogeno può essere sintetizzato limitatamente, se il glucosio è in eccesso si attiva la via glicolitica e si produce piruvato e quindi acetil-CoA nel mitocondrio. L'acetil-CoA esce dal mitocondrio e va a formare acidi grassi e poi trigliceridi, che possono essere immagazzinati virtualmente all'infinito. Anche la produzione di trigliceridi è mediata dall'insulina. I trigliceridi vengono sintetizzati dal fegato e vengono poi esportati al tessuto adiposo.

Il glicogeno viene formato a partire dal glucosio6P in situazione postprandiale, la reazione è reversibile. Per produrre il glicogeno serve la glicogeno sintetasi, per idrolizzarlo la glicogeno fosforilasi. La loro azione è regolata dalla fosforilazione ad opera di chinasi. Glicogeno sintetasi è attiva se non fosforilata, glicogeno fosforilasi è attiva se fosforilata.

L'insulina aumenta la sintesi di protein fosfatasi e quindi induce la defosforilazione di entrambi gli enzimi: contemporaneamente attiva la sintetasi e inattiva la fosforilasi.

Il glucagone invece attiva le chinasi, inattivando la glicogeno sintetasi e attivando la g. fosforilasi. Stimola anche la produzione di glucosio6P fosfatasi, enzima che defosforila il glc6P producendo glc + Pi e H₂O, in modo che la reazione di glicogenolisi non torni indietro e il glucosio possa uscire dal fegato per entrare in circolo. La glucosio6P fosfatasi è presente quasi esclusivamente nel fegato.

Nel muscolo ci sono riserve di glicogeno, che vengono utilizzate a scopo energetico esclusivamente per il muscolo stesso. Il glicogeno viene idrolizzato a glucosio6P perché entri in glicolisi e produca ATP.

La contrazione muscolare sfrutta il poco ATP presente nel muscolo prima della glicogenolisi, con aumento di AMP. ($2ATP \rightarrow 2ADP$; $ADP+ADP \rightarrow ATP + AMP$). L'AMP è l'attivatore della glicogeno fosforilasi, necessaria per la glicogenolisi che porta alla produzione di nuovo ATP per supportare il lavoro muscolare. Il muscolo non dipende dal glucagone per la glicogenolisi.

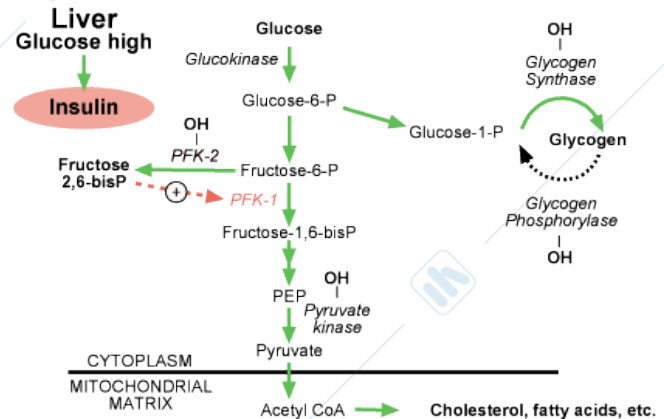
In condizione di stress viene rilasciata adrenalina dalla corticale del surrene. L'adrenalina fosforila la glicogeno fosforilasi, attivandola, inducendo così la glicogenolisi. In condizioni di stress la glicemia si alza rapidamente. Libera anche acidi grassi dai trigliceridi contenuti negli adipociti, per permettere l'aumento della gittata cardiaca (il cuore funziona ad acidi grassi) e poter diffondere più sangue nei muscoli.

Se nella condizione di stress però non si attua una risposta lotta o fuga, e quindi allo stress non corrisponde un aumento dell'attività muscolare (come durante un esame ecc..) il glucosio6P non va in glicolisi e si accumula nel muscolo. Nel muscolo non è presente la fosfatasi che defosforila il glucosio6P a glucosio, quindi glc6P deve essere trasformato di nuovo in glicogeno (ciclo futile). Glc6P è un attivatore allosterico della glicogeno sintetasi, grandi quantità di glc6P nel muscolo portano alla glicogenosintesi.

Quando con la dieta si assume più glucosio di quello che è possibile stoccare come glicogeno si formano trigliceridi. Nel citosol delle cellule epatiche il glucosio diventa glucosio6P, si immette nella glicolisi, forma piruvato e il piruvato entra nel mitocondrio; nel mitocondrio il piruvato viene trasformato in acetilcoA, l'acetilcoA esce dal mitocondrio e forma acidi grassi, che poi verranno trasportati negli adipociti.

Nella glicolisi, in tutte le cellule, il glc6P viene isomerizzato in fru6P, il quale va incontro a un'ulteriore fosforilazione ad opera della PFK1 (fosfofruttochinasi 1) a dare fru1,6bisP. Questa fosforilazione è irreversibile, e l'enzima è inibito dalla presenza di ATP e indotto da ADP e AMP. In teoria quindi in condizioni di surplus energetico la glicolisi non dovrebbe essere possibile.

In realtà nel fegato il fru6P può essere fosforilato dalla PFK2 in posizione 2, a dare fru2,6bisP che è un potente attivatore della PFK1. Se la PFK1 è attivata la glicolisi può andare avanti. PFK2 è inattiva quando la subunità regolatoria è fosforilata. L'insulina, che attiva sempre le protein fosfatasi, defosforila la PFK2 rendendola attiva, permettendo quindi di bypassare il blocco della PFK1 dato dall'ATP e permettendo infine la sintesi degli acidi grassi da un eccesso di glucosio.



il piruvato poi viene trasformato in acetilCoA dalla piruvato deidrogenasi (PDH) per poi continuare con il ciclo di Krebs. La PDH è inattivata da alte concentrazioni di ATP, ma viene attivata dalla defosforilazione indotta dall'insulina. La reazione piruvato \rightarrow acetilCoA non è reversibile.

L'acetilCoA in eccesso viene trasformato in acidi grassi grazie all'acido grasso sintetasi, enzima che viene indotto dall'insulina.

---nella glicolisi anaerobia, che avviene nell'eritrocita perché non ha mitocondri o nel muscolo sotto stress, il piruvato viene trasformato in lattato e con produzione di NAD^+ che viene riutilizzato dalla glicolisi. Il lattato non entra nel ciclo di krebs ma nel ciclo di cori. ---

Nel bambino il galattosio viene fosforilato a galattosio1P dalla galattochinasi. Per entrare nella glicolisi deve essere epimerizzato a glucosio. Il gal1P viene legato dall'UDP-glc da una transferasi, perdendo un glucosio1P grazie a un'epimerasi. Si forma così un UDPgalattosio (di cui un P è quello di partenza dell'UDPglc e l'altro è quello del gal1P).

Il galattosio legato all'UDP è più facile da epimerizzare, viene ossidato in posizione 4 formando un chetone, e successivamente viene ridotto di nuovo. Questo comporta la formazione di 50% di UDPgal e 50% di UDPglc. Si va avanti finché tutto l'UDPgal è diventato UDPglc. Questo porta alla formazione di glc1P che può entrare nella glicolisi.

Nell'adulto il donatore non è UDPglc ma UTP, con impiego di enzimi diversi. In caso di galattosemia (difetto della produzione dell'enzima transferasi implicato nella reazione nel bambino) i bambini non possono assumere galattosio, gli adulti sì.

Nella glicolisi il fosfoenolpiruvato viene trasformato in piruvato dalla piruvato chinasi, con produzione di ATP che qui è un accettore di fosfati. La PK è attivata con un meccanismo a feedback positivo, o a feed forward, dal fruttosio1,6bisP, prodotto in una tappa superiore della via.

Nel fegato il fruttosio assunto con la dieta viene fosforilato a fruttosio1P dalla fruttochinasi, con consumo di ATP. Si trasforma poi in diidrossiacetoneP e in gliceraldeide, non 3fosfogliceraldeide come con la glicolisi normale, perché il fruttosio è fosforilato solo in 1 e non in 1,6. La gliceraldeide viene successivamente fosforilata da una chinasi, con consumo di ATP, a dare 3fosfogliceraldeide. Il consumo di ATP è identico, ma con l'assunzione di fruttosio non si passa dalla tappa limitante della PFK1, inibita da alti livelli di ATP, quindi spesso viene usato dagli atleti. Inoltre la glicolisi del fruttosio non è mediata dall'insulina, motivo per il quale può essere usato dai diabetici come fonte di energia. In questo caso bisogna porre attenzione a non eccedere per non avere una produzione eccessiva di piruvato e lattato, che se non smaltiti in breve tempo portano ad uno stato di acidosi metabolica.

Con lo shunt dei pentoso fosfati si produce NADPH, che viene utilizzato per ridurre l'acetilCoA e formare acidi grassi, si utilizza anche per la sintesi del colesterolo.

Lo shunt inizia dal glucosio6P, viene ossidato sul carbonio aldeidico a formare un chetone dalla glucosio6Pdeidrogenasi. La molecola diventa quindi un lattone, precisamente 6fosfogluconolattone. La reazione ossidativa utilizza come equivalente riducente NADP^+ e produce $\text{NADPH} + \text{H}^+$. Il 6fosfogluconolattone viene decarbossilato ($-\text{CO}_2$) a formare il ribulosio5P, un pentoso, con formazione di $\text{NADPH} + \text{H}^+$. questa è detta fase ossidativa, ed è irreversibile.

Il favismo è una malattia genetica nella quale non viene sintetizzata la glc6PDH . L'enzima è fondamentale per proteggere l'eritrocita dall'ossidazione della membrana e dall'ossidazione dell'emoglobina, con Fe^{2+} , a metaemoglobina, con Fe^{3+} , che non lega ossigeno. Il glutatione è il principale antiossidante dell'eritrocita, per essere ridotto dopo essersi ossidato per proteggere l'eritrocita necessita di NADPH, prodotto con lo shunt. In caso di carenza di glc6PDH non si produce NADPH e si hanno crisi emolitiche. Le fave contengono convicina, che è un agente ossidante che scatena crisi emolitiche nel soggetto favico. Il favismo si è sviluppato nelle aree malariche perché dà resistenza contro la zanzara anofeles, che è dipendente dal NADPH.

Lo shunt dei pentosi produce ribosio5P, isomero del ribulosio5P, utilizzato per la sintesi di nucleotidi e quindi di acidi nucleici. Produce anche 2 esosi e un trioso da utilizzare nella glicolisi. Si passa da due pentosi, ribosio, a un septoso e un trioso, a un tetoso e un esoso (fruttosio6P), e aggiungendo un terzo ribulosio5P si ottiene una 3Pgliceraldeide e un fru6P. Si ottengono in totale 2 fruttosio6P e una 3Pgliceraldeide. Questa fase è chiamata interconversione degli zuccheri, quando è necessario produrre pentosi e non NADPH si può saltare la fase ossidativa e partendo da 2 fruttosio6P e una 3Pgliceraldeide derivati dalla glicolisi fare la via inversa e produrre pentosi.

L'acetilCoA deriva dalla glicolisi, dalla beta-ox degli acidi grassi e dal catabolismo di aa chetogenici. Entra nel ciclo di Krebs dove viene associato all'ossalacetato, 4C, a dare il citrato (6C). gli intermedi vengono decarbossilati fino a tornare all'ossalacetato. Da un glucosio si producono 2 molecole di piruvato, dalla glicolisi si ottengono 2ATP e da ogni giro di ciclo di Krebs 12ATP: da un glucosio si ottengono $2+12 \times 2 = 26\text{ATP}$. Ovviamente Krebs funziona in aerobiosi, molti atleti di resistenza fanno attenzione a non superare la soglia aerobica per massimizzare la resa.

L'ossalacetato e l'acetilCoA devono essere presenti in quantità uguali per essere condensati a formare citrato. L'ossalacetato viene prodotto tramite la carbossilazione del piruvato grazie alla piruvato carbossilasi, con una reazione anaplerotica (di riempimento). Grandi quantità di acetilCoA bloccano l'attività della piruvatoDH, che produce acetilCoA, e stimola l'attività della piruvato carbossilasi.

Metabolismo dei composti azotati

I composti azotati vengono principalmente assunti con le proteine alimentari, costituiti da 20 aa. Le proteine di origine animale hanno un valore biologico maggiore, ovvero una composizione aminoacidica migliore che soddisfa il fabbisogno di aa essenziali. È stato assegnato arbitrariamente il valore 100 alle proteine dell'uovo intero, il massimo. Il secondo alimento per valore biologico delle proteine è il latte. Terzo carni rosse, quarto carni bianche. Per il pesce dipende dal tipo. I legumi sono la classe di alimenti di origine vegetale con maggior valore biologico. In un'alimentazione strettamente vegetariana è consigliato assumere più proteine totali, in modo da coprire il fabbisogno di aa essenziali. Questo può portare ad avere un'azotemia maggiore ed un carico renale maggiore.

In ogni caso la quantità di azoto assunto dev'essere uguale alla quantità di azoto eliminato. I bambini in crescita eliminano meno azoto di quanto non ne assumano, perché l'azoto è necessario per costruire i

tessuti. Lo stesso vale per le donne gravide e in allattamento, oltre che nella convalescenza. Si dice che il bilancio azotato è positivo.

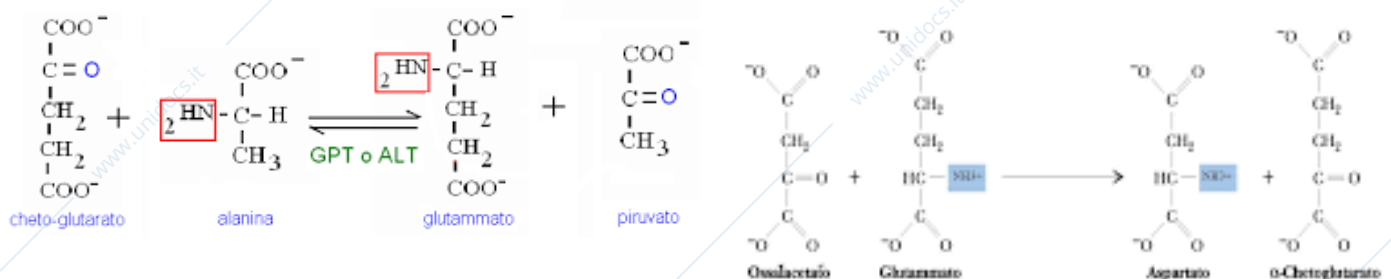
Alcune patologie nelle quali dei tessuti vengono distrutti, per esempio epatite A e favismo (emolisi), il bilancio azotato è negativo perché viene eliminato l'azoto proveniente dalle cellule dai tessuti distrutti. Anche nell'anziano il bilancio azotato può essere negativo.

La digestione delle proteine avviene a livello gastrico, inizia grazie all'enzima pepsina, che viene secreto in modesta quantità come zimogeno e viene attivato dall'HCl. La pepsina attiva poi idrolizza il pepsinogeno con un meccanismo autocatalitico. La catena che viene liberata dal pepsinogeno si chiama pepstatina, quando è presente in grande quantità blocca l'azione idrolitica.

La carbossipeptidasi è un'esoproteasi, secreto come zimogeno, che quindi idrolizza le porzioni terminali delle proteine. La proteina attaccata dalle carbossipeptidasi diventa un peptide, idrolizzato da aminopeptidasi. Questi non sono proteasi, digeriscono solo peptidi, quindi non hanno bisogno di essere secreti come zimogeno. Attaccano le porzioni n-terminali. Le elastasi sono proteasi particolari??? Alcune proteine, per via della loro struttura, sono difficilmente idrolizzabili.

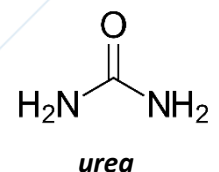
La via di assorbimento degli aa non è unica, ogni aa ha un gruppo -r diverso. Dopo l'assorbimento il destino principale degli aa è la costituzione di proteine, per questo motivo si hanno reazioni di transaminazione, che spostano il gruppo amminico da un aa a uno scheletro carbonioso.

L'acido glutammico è formato da 5 molecole di carbonio, il corrispondente alfa-chetoacido è l'acido alfa-chetoglutarico, l'unico alfa-chetoacido utilizzato nelle transaminazioni (è un intermedio del ciclo di krebs). L'alanina sposta il suo gruppo amminico sull'a-k-glut, a dare piruvato (dall'alanina) e ac glutammico. Se non è necessario ac glutammico ma ac aspartico posso trasferire il gruppo amminico dall'aspartato all'ossalacetato, alfa-chetoacido dell'ac aspartico, a dare di nuovo alfa-chetoglutarato e ac aspartico. Per fare questo è necessario passare dalla transaminazione dell'alanina. Le reazioni di transaminazione sono sempre reversibili.



Ora le transaminasi non si chiamano più GPT e GOT, perché G stava per glutammato che è sempre presente. Si usa la dicitura ALT, alanina transferasi, e AST, aspartato transferasi, indicando i prodotti finali.

Tramite una reazione di deaminazione ossidativa viene prodotta ammoniaca, questa poi si lega all'acido glutammico a dare glutamina. Il 5% della glutamina va nei reni, dove viene deaminata dalla glutamiminasasi a dare glutammata, l'ammoniaca viene poi escreta con le urine. Il restante 95% di glutamina va nel fegato, dove entra nel ciclo dell'urea dove l'ammoniaca viene organica. L'urea è solubile e non tossica.



L'accumulo di composti azotati è associato con disordini neurologici e psichiatrici, da qui il nome citrullina (un composto del ciclo dell'urea).

La fenilalanina è un aa essenziale, aromatico, costituito dallo scheletro dell'alanina + un fenile.

La Phe idrossilasi è un enzima che introduce un gruppo -OH al fenile, originando così la tirosina. La tirosina può venire nuovamente idrossilata a DOPA (diossifenilalanina), poi a dopamina → noradrenalina → adrenalina.

La tirosina non è un aa essenziale, ma nei soggetti a cui manca l'enzima la phe idrossilasi si ha un accumulo di phe e del corrispondente alfa-chetoacido, questa patologia si chiama fenilchetonuria. Il soggetto fenilchetonurico deve sottostare ad una dieta rigidissima che preve l'assunzione della phe, essenziale, solo nell'esatta quantità necessaria per formare le proteine.

Un'altra patologia a carico del metabolismo della phe è l'albinismo, perché la dopa viene trasformata in melanina (struttura chinonica, composti colorati) e in alcuni soggetti manca l'enzima.

Acido omogentistico?

È importante mantenere la glicemia stabile anche durante il digiuno perché il cervello non è in grado di usare gli acidi grassi a scopo energetico, se la glicemia cala troppo si va in coma ipoglicemico. Anche per gli eritrociti la via preferenziale è la glicolisi, ma la situazione è più grave nel cervello.

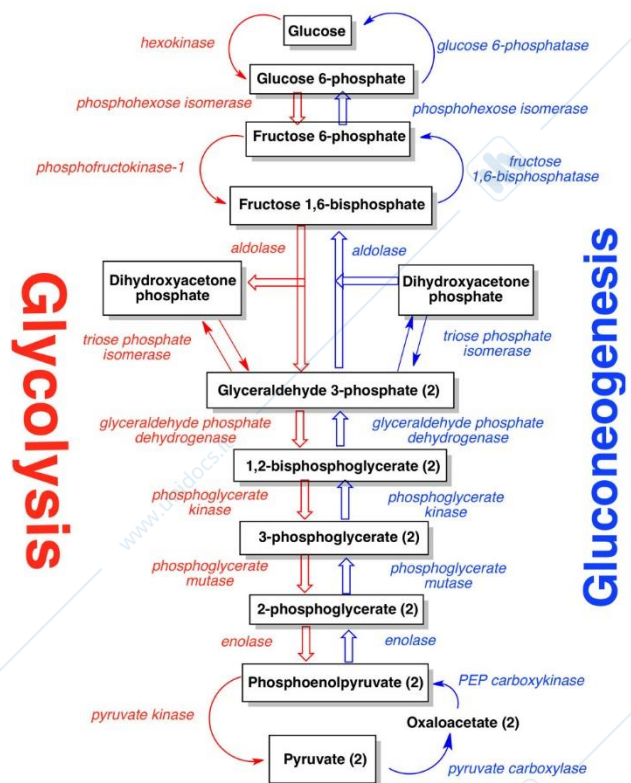
Dopo il calo della curva glicemica, fisiologica a dopo qualche ora dal pasto, interviene il glucagone che attiva la glicogenolisi tramite attivazione della glicogeno-fosforilasi. Il glicogeno è stoccato in quantità limitata, dopo 8-10h dal pasto il glicogeno disponibile è terminato e interviene la gluconeogenesi fino al momento in cui si introduce nuovamente glucosio. La gluconeogenesi è potenzialmente "infinita", ma non può essere formata da acidi grassi (non è possibile trasformare l'acetilCoA in piruvato), si utilizzano quindi gli aminoacidi gluconeogenetici che sono in grado di dare piruvato. Attraverso transaminazione+deaminazione ossidativa l'alanina produce piruvato, con liberazione di NH₃. La gluconeogenesi è simile ma non completamente uguale alla glicolisi, infatti alcune reazioni della glicolisi non sono reversibili.

Non è possibile passare direttamente da piruvato a PEP, quindi il piruvato viene carbossilato dalla piruvato carbossilasi (biotina dipendente, vit H) a ossalacetato. L'ossalacetato viene quindi trasformato in fosfoenolpiruvato attraverso la PEP-carbossichinasi, o PEPCK. Dal fosfoenolpiruvato si prosegue lungo la via glicolitica al contrario fino al fruttosio 1,6bisP → fruttosio 6P, che ha gli stessi prodotti ma enzimi diversi.

Nella glicolisi interviene la fosfofruttochinasi1 (sotto regolazione insulinica) con consumo di ATP, nella gluconeogenesi si usa la Fru1,6 bifosforilasi + acqua. Succede la stessa cosa con la defosforilazione del glucosio6P, nella gluconeogenesi si usa la glc6fosfatasi.

Le differenze sono quindi a carico di 4 reazioni :

- Piruvato carbossilasi (piruvato → ossalacetato)
- PEPCK (ossalacetato → fosfoenolpiruvato)
- Fruttosio 1,6 bisfosfatasi + H₂O (fru1,6P → fru 6P)
- Glucosio 6 fosfatasi + H₂O (glu6P → glu) è esclusivamente epatica!

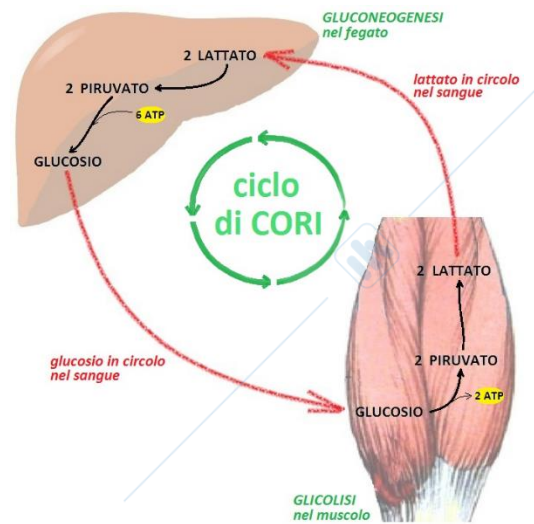


Il cortisolo è un ormone steroideo che viene rilasciato dalla corticale del surrene in situazioni di digiuno, viene mandato in circolo e arriva a livello epatico dove ha un recettore specifico e induce la trascrizione dei quattro enzimi indicati sopra.

L'albumina è una delle prime proteine che si utilizzano per fare gluconeogenesi, quando è finita se è ancora necessario fare gluconeogenesi si usano le proteine del muscolo. A digiuno si dimagrisce perché tutto il glucosio prodotto si manda al cervello, i grassi si utilizzano per il metabolismo del resto del corpo. Nelle diete dimagranti bisognerebbe assumere glucosio a sufficienza per evitare di catabolizzare la massa magra. Nelle diete low-carb/ketogeniche il contenuto in proteine è importante, e l'escrezione eccessiva di ammoniaca può affaticare fegato e reni.

In condizioni di digiuno i TG vengono utilizzati per fare energia dalla beta-ox, l'acetyl-CoA che rimane potrebbe entrare nel ciclo di krebs ma se non ci sono abbastanza intermedi del krebs a causa del digiuno passa a fare corpi chetonici. Infatti l'ossalacetato se non viene da glucosio (e quindi non a digiuno) viene dagli aa, che quindi lo utilizzano preferenzialmente per la gluconeogenesi. I corpi chetonici che si producono possono portare quindi ad acidosi metabolica (causa di morte nel digiuno protratto). Il glucagone stimola la lipolisi attivando la TG lipasi ormono-sensibile. Gli acidi grassi vanno in beta ox e il glicerolo rimasto viene fosforilato e ossidato, a dare diidrossiacetoneP (intermedio della gluconeogenesi-glicolisi). l'acetyl-CoA derivante dalla beta-ox stimola l'attività della piruvato carbossilasi che forma ossalacetato dal piruvato derivante dagli aa, incentivando quindi la gluconeogenesi.

Anche l'acido lattico può contribuire alla gluconeogenesi, nell'eritrocita principalmente, sempre, e anche nel fegato in condizioni anaerobiche, dal piruvato si produce lattato con consumo di NADH. L'acido lattico viene poi trasformato nuovamente in piruvato dal fegato nel ciclo di cori, in modo che questo possa entrare nuovamente nella gluconeogenesi.



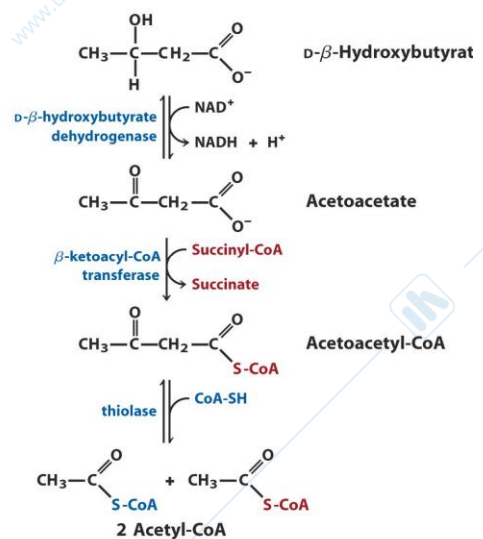
Eccezione nella beta-ox: AG a catena dispari

Da un AG a 16C si ottengono 8acetyl-CoA (2C), da un AG a 17C si ottengono 7acetyl-coA e 1 propionilCoA (3C). il propionil-CoA può dare questa reazione:

propionil-CoA → succinil-CoA
 CoA → succinico → fumarico → malico → ossalacetato

gli acidi grassi a catena dispari possono quindi dare, per una piccolissima quota, gluconeogenesi.

Il cervello non ha l'enzima per ossidare l'acetone, ma invece può effettuare la reazione B-OHbutirrato → acido acetoacetico → acetyl-CoA.



Da un ac a 16C otteniamo 8 acetyl-coa, non tutti gli ac hanno un numero pari quindi la beta-ox prende una strada diversa, rimane un propionil-coa che viene metabolizzato e trasformato in succinilcoa (con la propionil-coa carbossilasi, forma un metilmalonicoa che poi grazie a una mutasi trasferisce un c=O-CoA, con cofattore la b12). Negli insaturi interviene una isomerasi che fa passare

il legame da cis a trans per poi far continuare la beta-ox. Con due doppi legami coniugati il secondo doppio legame viene ridotto. Gli acidi grassi oltre i 20C (VLFA) avviene preferibilmente nei perossisomi, perché viene formata acqua ossigenata che viene poi detossificata dalla catalasi. nell'adenoleucodistrofia (olio di lorenzo) i vlfa non entrano nei perossisomi e rimangono come cisti (guardare bene).

Il **malonil-coa** impedisce la traslocazione di acidi grassi tramite shuttle della carnitina, è la prima molecola che si forma nella lipogenesi. Anche il **nadh** presente in grandi quantità blocca la beta-ox, perché è indice di alti livelli di energia.

Nel digiuno o nell'impegno motorio aumenta l'**amp**, che nel muscolo attiva una chinasi amp-dipendente. Questa chinasi disattiva la carbossilasi dell'acetil-coa e quindi blocca la sintesi del malonil-coa, attivando la traslocasi della carnitina e attivando quindi la beta-ox per produrre atp.

Con la dieta si introducono circa 2 mg? Di carnitina, i vegani ne introducono in misura minore (è sintetizzabile da aa essenziali).

I corpi chetonici (acetoacetato, betaidrossibutirrato, acetone) sono sintetizzabili solo dai mitocondri del fegato ma non li usa, li usano gli altri tessuti. La via biosintetica parte da 2mol di acetil-coa →→ HMG-CoA →→ acetoacetato → b-idrossibutirrato o acetone

Nel sangue si trovano 78% b-idrossibutirrato, 20% acetoacetato, il resto acetone che è volatile e viene eliminato con il respiro. Vengono uniti da una tioforasi a un coA a formare acetilcoa da far entrare nel krebs. È utile soprattutto nel cervello per non utilizzare aa a scopo energetico.

Normale 0,02-0,27 mmol/L, digiuno 2 mmol/L, diabetico 20 mmol/L, quando sono in eccesso acidificano il sangue (chetosi-acidosi metabolica). L'acidosi spinta porta a coma e potenzialmente morte. Avviene quando c'è poco glucosio e troppo acetil-coa:

-digiuno, -dieta HF, -esercizio fisico con dieta non adeguata, -febbre/infezioni → situazioni non gravi

-diabete non curato (sia tipo I che II) → grave! L'insulina è bassa (stimola la lipogenesi), aumenta il glucagone (stimola la lipolisi), gli acidi grassi ossidati danno acetil-coa ed entrano nelle cellule.

Normalmente l'aceti-coa entra nel krebs associato a ossalacetato a dare citrato, in questo caso con poco glucosio ho poco ossalacetato che viene usato solo per fare gluconeogenesi, l'acetilcoa quindi va a formare corpi chetonici, che sono polari ed escono dalla cellula dando acidosi.

Lipogenesi e lipolisi sono due vie opposte, regolate da fattori e enzimi diversi.

La lipogenesi avviene nella mammella, nel fegato, nel rene e nel cervello. Gli attivatori della lipogenesi sono i segnali di benessere: -atp, acetil-coA, nadh, insulina (dieta con tanti carboidrati), citrato. Si parte da un chetoacido → red a idrossiacido → deidratazione con formazione di = → formazione di FA. Le reazioni quindi sono uguali ma gli enzimi sono diversi. (lipogenesi nel citosol, lipolisi parzialmente nel mitocondrio). L'ACP è un complesso enzimatico multimerico, il più grande di tutto l'organismo.

La lipogenesi utilizza NADPH+H⁺, la beta-ox genera potere riducente come NADH e FADH₂.

Lipogenesi: Nel mitocondrio: acetil-coa → ossalacetato → citrato che esce nel citosol → ossalacetato → malato che rientra nel mitocondrio. Si usa solo acetil-coa derivante dall'eccesso di glucosio.

Il malonil-coa si lega all'ACP e un acetil-coa si lega alla subunità KS che li condensa, formando un beta-chetoacido, il quale diventa un indrossiacido che viene deidratato, viene ridotto e si forma il butirril-ACP, il quale viene traslocato al gruppo tiolico della KS. Riparte il giro e il nuovo butirril si lega al vecchio. Si forma una catena a numero pari di C, arrivati ai 16C viene rilasciato nel citosol e viene nel caso modificato da elongasi, idrossilasi e desaturasi nel RE. Nel latte materno ci sono acidi grassi a corta catena, rilasciati dalla KS prima dei 16C.

Il glicerolo-P arriva dal glicerolo, formato dalla glicolisi, e dall'idrossiacetone fosfato. Il glucosio serve per dare atp con krebs, acetil-coa, nadph con lo shunt dei pentosi,

il colesterolo, come tutti gli steroidi, ha come struttura base un ciclopentanoperidrofenantrene. Il fenantrene è planare (aromatico), il peridrofenantrene è ciclico ma saturo quindi ha conformazioni a sedia/barca a causa delle tensioni di legame e può essere sia cis che trans.

Il colesterolo è un alcol monovalente (un solo -OH) a 27 atomi di C. la concentrazione nel plasma in individui sani è tra i 150/200 mg/dL (il glucosio ca 180 ma è solubile). Il colesterolo è presente in forma libera e in forma esterea, nel secondo caso è una forma di deposito. Gli enzimi che esterificano il colesterolo sono ACAT, nel fegato, e LCAT in altri distretti. Viene trasportato nel sangue dalle lipoproteine completamente all'interno della lipoproteine, mentre quello libero sta alla superficie delle particelle ed espone l'oh all'esterno, è quindi facilmente scambiabile. Alcune esterasi liberano colesterolo+ac quando servono ac.

Il pool di colesterolo arriva dalla dieta (tutti gli alimenti animali ne hanno) e dalla sintesi de novo. Serve a strutturare le membrane (testo idrofiliica fuori, anelli condensati tra C1-C8 dei fosfolipidi, coda lipidica a contatto con la cellula) per evitare l'eccessiva fluidità con alte temperature e gel cristallini con basse temperature, a fare vit D, acidi biliari, ubiquinone, ormoni steroidei. Non esistono gli enzimi per ossidare a scopo energetico il colesterolo. È importante per dare elasticità alla membrana degli eritrociti.

La produzione è alta nel surrene, nei vasi, nei testicoli e nelle ovaie, e in tutte le cellule in alta divisione. Avviene nel citoplasma

Non siamo capaci di degradare il colesterolo, lo eliminiamo tramite la formazione di acidi biliari. La concentrazione desiderabile è inferiore ai 190 mg/dL.

La sintesi del colesterolo necessita di acetil-coa, nadph, e atp, quindi si fa in condizioni energetiche ottimali. In deficit energetico se ne sintetizza meno.

Si parte da 2 mol di acetil-coa, condensano a acetoacetil-coa (4C), si condensa con acetil-coA a dare HMG-CoA (6C). nel citoplasma l'hmg-coa fa colesterolo, nel mitocondrio corpi chetonici. La riduzione del HMG è la reazione regolata della sintesi di colesterolo, si riduce il HMG-CoA a dare mevalonato (acido) che ha bisogno di stare in soluzione. Il mevalonato viene fosforilato prima con 2 fosfati poi con un terzo, a dare 3-P-5-pirofosfomevalonato, una molecola molto instabile che decarbossila spontaneamente a isopentenilpirofosfato (IPP), che isomerizza nel dimetilallipirofosfato (DPP). Partono tutte le condensazioni a dare 2 farnesilpirofosfato (15C), che condensano testa-testa a dare lo squalene (30C) perdendo i fosfati. Lo squalene non può stare in soluzione, viene trasportato da una proteina trasportatrice di squalene e di steroli. Viene ossidato da una monossigenasi con formazione di un epossido tra i carboni 2 e 3, questo rende lo squalene instabile e lo porta a ciclizzarsi in lanosterolo. Dopo circa altri 20 passaggi di decarbossilazione, ossidazione e insaturazione si produce colesterolo (27C), si consumano ATP, NADPH e acetil-coA.

Il colesterolo è in omeostasi, ne viene assunto circa 0,5g con la dieta e 0,5g con la sintesi/die, e ne viene escreto 1g/die. 1/3 del colesterolo circolante è libero, 2/3 esterificato.

Se la dieta è eccessiva, la sintesi è eccessiva, lo smaltimento non è efficace si hanno patologie cardiovascolari. Alcune malattie genetiche impediscono l'internalizzazione del colesterolo nelle cellule, che si deposita tra le tonache delle arterie e crea la placca ateromatica che può dare origine a eventi cardiovascolari.

Per abbassare il colesterolo si può agire limitando la sintesi, limitando l'assorbimento, aumentando l'escrezione con la dieta. La quota di colesterolo assorbita è inversamente proporzionale all'assunzione con

la dieta, quindi la dieta non è sufficiente a regolare l'ipercolesterolemia. In ogni caso si assorbe al massimo al 50%, mentre i lipidi vengono assorbiti circa al 90%.

Un alto livello di colesterolo circolante inibisce l'esternalizzazione/sintesi di recettori di LDL, in modo che non venga internalizzato nelle cellule, inibisce la sintesi, attiva la ACAT che lo esterifica e attiva la 7-alfa idrossilasi che lo trasforma in acidi biliari.

La regolazione della biosintesi del colesterolo avviene a livello della b-HMGCoA reduttasi, proteina transmembrana che ha il sito catalitico nel citosol e trasforma l'HMGcoa in mevalonato. Ha un'emivita di circa un giorno e lavora principalmente la notte (per questo le statine si prendono verso le 10 di sera). L'enzima può essere attivato/disattivato tramite (de)fosforilazione o può esserne inibita la sintesi. È inattivo quando è fosforilato, l'insulina attiva le fosfatasi che attivano quindi l'enzima, il glucagone stimola le chinasi che lo fosforilano disattivandolo. La trascrizione dell'HMG-CoA-reduttasi è molto attiva di notte, ed ha bisogno di un fattore di trascrizione, la proteina SREBP, che è normalmente legata al RE e quando è necessaria viene clivata per permettere che passi nel nucleo, permettendo quindi la trascrizione. Alti livelli di colesterolo inibiscono il clivaggio della SREBP inibendo quindi la trascrizione.

Le statine bloccano l'HMG-CoA reduttasi, sono molecole tossiche che bloccano anche tutta la via isoprenica...

I fibrati bloccano i recettori PPAR, l'ezetimibe blocca il trasportatore di steroli NPC1L1 bloccando l'assorbimento di colesterolo alimentare, le resine sequestrano i Sali biliari.

La PCSK9 è una proteina che si lega al recettore delle LDL impedendo il riciclaggio del recettore che solitamente viene internalizzato in una vescicola insieme al colesterolo, facendo sì che il colesterolo non possa più venire internalizzato nella cellula. Sono stati sviluppati degli anticorpi monoclonali contro PCSK9 in modo da preservare la funzionalità dei recettori, vengono somministrati con le statine.

Uno dei modi per diminuire l'assorbimento del colesterolo della dieta è l'assunzione di fitosteroli, che vengono incorporati nelle micelle miste con il colesterolo e i fosfolipidi e vengono assorbiti all'interno dell'enterocita. Una volta assorbiti i fitosteroli vengono facilmente estromessi dalla cellula ed eliminati, fanno abbassare la colesterolemia perché competono con il colesterolo per l'internalizzazione nelle micelle e per l'assorbimento. La terapia con le statine è necessaria ma può essere limitata nel dosaggio se addizionata di fitosteroli. Non vi sono controindicazioni nell'assunzione di fitosteroli generalmente, esiste solo una patologia genetica rara, sitosterolemia familiare, che porta ad alzare la concentrazione plasmatica di fitosteroli in modo esagerato.

Una supplementazione di fitosteroli, abbassando le ldl circolanti, abbassano anche i livelli plasmatici di vitamine liposolubili che quindi devono essere introdotte in maggior quantità. Il dosaggio massimo di fitosteroli è 3g/die, è possibile addizionarlo nei cibi con claim salutistici.

Gli acidi biliari sono una via di escrezione di colesterolo, vengono sintetizzati a partire da questo nel fegato e vengono poi stoccati nella cistifellea. Una parte viene riassorbita tramite circolo enteroepatico, che avviene circa 10 volte al giorno, a fine giornata l'escrezione è in equilibrio con l'assunzione/produzione endogena.

Il primo enzima della sintesi di acidi biliari è la 7-alfa-idrossilasi, tappa regolata, attivata da alti livelli di colesterolo, a formare dopo vari passaggi con consumo di NADPH l'acido colico e chenodesossicolico. Gli acidi biliari differiscono dal colesterolo perché sono cis e hanno un lato polare, pieno di -OH, e un lato apolare. Questa struttura è perfetta per la funzione emulsionante. Vengono coniugati agli amminoacidi glicina e taurina a dare i sali biliari. Nell'intestino vengono nuovamente modificati dal microbiota, venendo deidrossilati, a dare acidi biliari secondari (litocolico e desossicolico). Ad ogni ciclo enteroepatico, a livello dell'ileo, viene riassorbito il 99% degli acidi biliari. La loro funzione è quella di emulsionare i grassi e

facilitare l'azione della lipasi. La bile tiene in sospensione il colesterolo, che precipita e forma calcoli molto facilmente. Se il rapporto tra colesterolo/lecitine/acidi biliari non è adeguato, perché tipicamente il colesterolo è troppo, questo precipita e dà calcoli.

Il colesterolo tal quale può essere in minima parte escreto come coprostanolo e 7-deidrocolesterolo?

I lipidi totali nel nostro organismo sono in media 570mg/dL, è difficile farli circolare. Vengono trasportati dalle lipoproteine, formati da una membrana a singolo strato di fosfolipidi, all'interno vi sono colesterolo estere e TG. Il colesterolo libero è posizionato all'esterno. Le lipoproteine hanno anche delle apoproteine caratterizzanti. Sono divisi in chilomicroni, VLDL, IDL, LDL, HDL. In laboratorio possono essere distinte tramite ultracentrifugazione, che sfrutta la diversa densità, e l'elettroforesi, che sfrutta la diversa migrazione in risposta ad un campo elettrico. L'elettroforesi del siero di una persona sana non mostra chilomicroni, ma solo picchi di ldl, vldl e hdl (vedi slide).

Le apo del gruppo I sono proteine periferiche nella lipoproteina, si legano reversibilmente e sono facilmente scambiabili. Il gruppo II è formato da proteine strutturali legate irreversibilmente, il gruppo III è diverso da tutti gli altri. L'apo CII attiva la lipoproteinlipasi endoteliale, che idrolizza i trigliceridi in AG.

L'apoB48 è caratteristica dei chilomicroni, l'apoB100 è tipica delle LDL. Sono sintetizzate dallo stesso gene ma in sedi diverse: l'apoB48 è sintetizzata nell'intestino e viene sintetizzata fino al 48% del gene, dove poi si trova un codone di stop. L'apoB100 viene sintetizzata al 100% nel fegato.

Le apoproteine possono essere glicosilate, un'esagerata glicosilazione o ossidazione ne pregiudica il funzionamento e può portare a malattie metaboliche.

Destino dei lipidi nel plasma:

- esogena: chilomicroni x lipidi introdotti con la dieta;
- endogena: vldl, ldl x colesterolo prodotto nel fegato
- trasporto di colesterolo: hdl

I chilomicroni sono formati da una concentrazione elevatissima di TG, dopo mangiato rendono il plasma lattescente. A digiuno i soggetti sani non hanno chilomicroni in circolo e il plasma è trasparente. Sono formati a livello intestinale, escono dall'intestino legati all'apoB48. Sono immaturi a questo punto, prendono dalle altre lipoproteine (soprattutto HDL) altre proteine come l'apoC2 per diventare mature e dare acidi grassi nei vari distretti. Il fegato e il cervello non ricevono i chilomicroni, dall'enterocita passano dal dotto toracico linfatico e passano poi in circolo bypassando il fegato, che altrimenti prenderebbe tutti i lipidi. Per ricevere il chilomicrone c'è bisogno di avere il recettore per l'apoE, tipica di questa apolipoproteina. Quando vengono svuotati di TG perdono la loro struttura, le proteine si staccano, quando perdono l'apoC2 non servono più. Qui passano al fegato tramite recettore per l'apoE o endocitosi, che prende gli eventuali TG rimasti e ricicla le proteine dei remnants. La lipoproteinlipasi, LPL, è attivata dall'insulina. Nel diabetico l'attivazione dell'LPL è difettosa e gli AG non sono correttamente internalizzati nelle cellule, con aumento del rischio cardiovascolare. La KM dell'enzima nel miocardio è molto più bassa che nel tessuto adiposo, perché ha costantemente bisogno di acidi grassi.

Le VLDL sono ancora ricche di TG, hanno come proteina strutturale l'apoB100. Vengono sintetizzate dal fegato, immature, con l'apoB100. In circolo prendono le proteine come l'apoC2 e l'apoE da altre lipoproteine. L'apoC2 attiva l'LPL e l'apoE è fondamentale per il riconoscimento. Vengono attaccate dalla LPL come i chilomicroni, una volta "vuote" perdono le proteine, tornano al fegato come remnants e vengono riciclate. Una parte delle VLDL in fase di disgregazione viene riconosciuta da enzimi del fegato che prendono i TG rimasti e formano le LDL, ricche di colesterolo e caratterizzate da un'unica proteina, la apoB-100.

Le LDL differiscono per dimensioni tra loro, più sono piccole più penetrano facilmente nelle arterie formando placche ateromatose. Tutte le LDL vengono riconosciute dal recettore per la apoB100, una glicoproteina di membrana che permette l'internalizzazione delle LDL tramite endosoma, che si fonde con un lisosoma per disgregare l'LDL, il recettore viene poi riutilizzato. Il numero di recettori per le LDL viene regolato in base al colesterolo circolante. Se le LDL vengono ossidate non vengono più riconosciute da questo recettore ma da un altro che non ha inibizione a feedback negativo, con conseguente internalizzazione di quantità illimitate di colesterolo ossidato nella cellula. Se i recettori per cause genetiche sono insufficienti il colesterolo si deposita nei tessuti.

La Lp(a) è una proteina, pericolosa particolarmente per gli uomini caucasici. È una grossa glicoproteina, ripiegata su di se con ponte disolfuro intracatena. Ha un'omologia con la proteasi dei coaguli, il plasminogeno, che quindi compete con questo inibendo la disgregazione dei coaguli formando trombi. Se si superano i 50 mg/dL si ha un alto rischio di eventi cardiovascolari.

Il trasporto inverso del colesterolo è il trasporto dai tessuti extraepatici al fegato mediante HDL, che rende possibile il passaggio del colesterolo (lipide) nel sangue, matrice acquosa. Le HDL sono molto piccole e molto dense, quindi con un bassissimo livello di TG e un alto livello di proteine. La maturazione delle altre lipoproteine avviene tramite la cessione di proteine da parte delle HDL. La proteina caratteristica delle HDL è l'apoA1. È caratteristico anche l'enzima LCAT, in grado di esterificare il colesterolo alla lecitina presente sulla superficie della lipoproteina. LCAT viene stimolato dalla apoA1, in parte è anche presente anche in circolo.

L'HDL nascente proviene dal fegato ed è di forma discoidale, non sferica come per le altre lipoproteine, e contiene un doppio strato di fosfolipidi e apoA1. Man mano che diventa matura acquista LCAT, apoE, apoC e altre lipoproteine. I tessuti periferici hanno recettori per l'apoA1, legano l'HDL, e tramite l'enzima ABC (binding-cassette) traslocano il colesterolo dalla cellula alla lipoproteina. L'enzima LCAT esterifica il colesterolo e rende possibile lo stoccaggio nell'HDL. Il cuore della lipoproteina diventa sempre più idrofobico, e l'HDL diventa sempre più grande, e si chiama HDL₃.

Esistono vari tipi di ABC, il più frequente è ABCA1.

La proteina enzimatica CEPT fa da ponte tra HDL e LDL e VLDL, permettendo lo scambio di TG da (V)LDL a HDL e di colesterolo esterificato da HDL a (V)LDL. La HDL₃ diventa HDL₂. L'HDL₂ trasferisce quindi colesterolo e trigliceridi al fegato mediante SR-B1, resa più efficiente dalla lipasi epatica. Lipasi epatica e fosfolipasi idrolizzano TG e colesterolo presenti nell'HDL. Gli estrogeni potenziano l'apoA1, motivo per cui è poco frequente che le donne in età fertile abbiano problemi cardiovascolari.

Aterosclerosi: la presenza di ateromi, ovvero placche di accumuli di lipidi, nei grandi e medi vasi. La placca aumenta di volume, crea stenosi del vaso, si disgrega e porta alla formazione di trombi di fibrina.

Fattori come iperlipidemia e ipercolesterolemia, ipertensione, obesità (manda in circolo citochine pro-infiammatorie), reazioni infiammatorie/immunitarie, tossine e virus, fumo di sigaretta e LDL ossidate provocano aggressione cronica dell'endotelio aumentando la probabilità di formare ateromi.

Questi agenti alterano l'omeostasi dell'endotelio, il quale esprime molecole di adesione per i monociti, normalmente non presenti a livello dei vasi. I monociti diventano quindi in grado di infiltrarsi nel sottoendotelio dove si attivano a macrofagi. I macrofagi liberano fattori di crescita e molecole come collagene ed elastina, attirano tessuto muscolare liscio e LDL. Con l'internalizzazione di LDL assumono un aspetto cosiddetto schiumoso. Si forma una placca visibile come stria lipidica, striscia giallastra sul vaso, che quando nell'ingrandirsi viene delimitato da una capsula di materiale fibroso (muscolo liscio). La capsula nel tempo calcifica in modo irreversibile e diventa suscettibile di rottura. Alla rottura della placca viene esposto materiale trombogenico che, complice la stenosi del vaso, bloccano il flusso sanguigno. Alcuni fattori come

il fumo di sigaretta modificano le LDL ossidandole, rendendole quindi non più riconoscibili dai recettori tradizionali (vedere quali). Le LDL ox vengono quindi raccolte indiscriminatamente, senza regolazioni, da recettori scavenger che favoriscono quindi la formazioni di placche. Alterazioni del metabolismo lipidico favoriscono questo processo, il rischio di malattia coronarica aumenta quando il colesterolo totale supera i 190 mg/dL, anche in assenza di altri fattori di rischio.

Le dislipidemie possono essere classificate in base al fenotipo, all'eziopatogenesi, al tipo di alterazione (TG/colesterolo...)

I parametri di laboratorio per la valutazione del metabolismo lipidico sono di 1° livello, ovvero fenotipo, colesterolo totale e TGemia, 2° livello, ovvero dosaggio HDL/LDL, e 3° livello, ovvero indagini specialistiche sulle alterazioni geniche.

Fenotipo: classificazione di Fedrickson

Il plasma, prelevato a digiuno, viene centrifugato e tenuto a 4°C per tutta la notte, dopodiché viene osservato a occhio nudo. L'aspetto del plasma viene valutato ed è associato allo stato metabolico.

- Tipo 1: il plasma prelevato a digiuno dopo il test appare diviso in uno strato cremoso galleggiante su un liquido giallastro – iperchilomicronemia familiare. Questa patologia può essere dovuta da un deficit di apo100? o di recettore per i chilomicroni. Gli xantomi sono tipici dei soggetti con questa patologia
- Tipo 2: il plasma appare limpido ma un po' più scuro del normale – ipercolesterolemia familiare. Eccesso di LDL. Le LDL trasportano i carotenoidi, motivo per cui il liquido è colorato. Il motivo potrebbe essere un deficit di apoB100, di recettore per le LDL o iperespressione di PCSK9 (che diminuisce l'esternalizzazione dei recettori per le LDL)
- Tipo 2b: il plasma appare scuro e torbido – eccesso di LDL e VLDL
- Tipo 3: il plasma appare bianco e opaco – patologia rara, aumento delle IDL
- Tipo 4:
- Tipo 5: plasma cremoso galleggiante su plasma opaco – iperchilomicronemia e ipercolesterolemia familiare

Le dislipidemie dovute da malattie genetiche sono dette primarie, quelle dovute a fattori occorsi durante la vita (stile di vita, farmaci...) sono dette secondarie.

Il gene apoE è presente delle isoforme apoE2, apoE3, apoE4. L'apoE2 è meno riconosciuta dai recettori, il soggetto con questo tipo di polimorfismo devono controllare particolarmente la dieta.

I soggetti con ipertrigliceridemia familiare sono a rischio pancreatite, hanno anche dei caratteristici depositi di grasso sulla retina individuabile con esami specifici.

Prima del prelievo ematico i pazienti devono essere a digiuno da ca 14h, assumere una dieta normale nei giorni precedenti, non assumere farmaci che possono modificare il metabolismo lipidico come diuretici e betabloccanti. I soggetti allattati hanno livelli di colesterolo superiori.

Dosaggi

Il dosaggio di colesterolo viene fatto attraverso una semplice reazione colorimetrica, quello dei TG idrolizzando e dosando poi il glicerolo (NB: per il glicerolo fare un "bianco", nel sangue è presente una piccola quota di glicerolo libero)

Per dosare l'HDL si tratta il campione con degli anioni che permettono la precipitazione di apoB, quindi ti tutte le lipoproteine tranne HDL, per poi valutare quante HDL surnatante c'è. È poi possibile tramite una formula conoscere il valore delle LDL conoscendo il colesterolo tot, le HDL e i TG.

La formula è poco accurata per i soggetti agli estremi dei range.

Per soggetti sani senza fattori di rischio le LDL devono essere <115 ml/DL; per i sani con fattori di rischio (fumo, obesità) <100ml/dL, per i soggetti con malattie cardiovascolari <70ml/dL.

Più il rapporto LDL/HDL è basso più è basso il rischio cardiovascolare.

Il colesterolo non HDL può essere anche calcolato tramite formula: c TOT – c HDL, in modo da avere idea di possibili lipoproteine aterogeniche.

I pazienti con importanti alterazioni dei parametri di 1° e di 2° scelta, con anamnesi suggestiva o con pregressi eventi cardiovascolari vanno indirizzati verso laboratori specializzati per dosaggi specifici.

- È possibile dosare il rapporto tra ApoA1 (HDL) e apoB (LDL).
- L'apoC3 inibisce lo scarico di TG da parte dei chilomicroni e quindi aumentano la TGemia, un'eccessiva produzione di apoC3 è un fattore di rischio.
- Lp(a) è un fattore di rischio di malattia coronarica, soprattutto per i maschi caucasici.

Linee guida per il trattamento dislipidemia

- Correzione della dieta in favore di una dieta mediterranea per 3 mesi
- Se i livelli ematici non tornano nei range trattare con farmaci

Take home message delle nuove linee guida per le dislipidemie

- Modificare lo stile di vita a tutte le età, è il principale intervento per evitare la sindrome metabolica
- In caso di patologie intervenire con le statine, valutando la dose tollerata dal paziente, nel caso somministrare anche ezetimibe e anticorpi monoclonali anti PCSK9
- Negli adulti di 40-75 anni è necessario che il medico informi il paziente dei fattori di rischio cardiovascolare, della pericolosità del trattamento con statine e del costo della terapia

Il glucosio è fondamentale per il metabolismo energetico degli eritrociti, che non hanno mitocondri e possono quindi fare ATP solo dalla glicolisi anaerobia, e del cervello, che oltre di glucosio necessita di O₂. Il 20% dell'O₂ tot e il 25% del glucosio totale vengono usati dal cervello, l'energia ricavata viene utilizzata al 70% per le pompe ioniche. Nel cervello non ci sono gli enzimi per fare la beta-ox. La glicemia deve rimanere costante intorno ai 70-110 ml/dL (4,5-5,5 mmol/L), ed è regolata dall'insulina, ormone ipoglicemizzante, e dagli ormoni iperglicemizzanti glucagone, adrenalina, cortisolo e GH. Vedere regolazione pre-pro insulina.

Il glucosio entra nella cellula tramite GLUT2, produce ATP, l'ATP blocca i canali del potassio e stimola l'internalizzazione di Ca²⁺ tramite canali specifici e questo stimola la fuoriuscita di insulina.

L'insulina viene riconosciuta da un recettore di membrana, che quando è attivato promuove una cascata di segnali che permette la sintesi e l'esposizione dei trasportatori GLUT che portano il glucosio nella cellula, e poi vengono ri-internalizzati. Cervello, globulo rosso e fegato non hanno bisogno di insulina per ricevere glucosio, tessuto adiposo e muscolo (cardiaco e scheletrico).

L'insulina stimola la glicolisi, attivandone gli enzimi, inibisce la gluconeogenesi. Stimola la sintesi di glicogeno, di proteine, di acidi grassi e di trigliceridi, inibisce la lipolisi. È un enzima anabolico!

Facilita anche il passaggio di potassio attraverso le cellule. Il glucagone ha un effetto opposto su tutto.

Se il digiuno è prolungato, più di 2gg, si attivano vie metaboliche che permettono di mantenere un livello di glucosio che soddisfi il fabbisogno del cervello (ciclo di Cori da eritrociti, gluconeogenesi da aa e glicerolo, beta-ox del tessuto adiposo con conseguente produzione di corpi chetonici).

Diabete mellito: metabolismo anormale dei carboidrati che provoca iperglicemia, dovuta da mancanza di insulina, attività difettosa dell'insulina o da entrambe le condizioni.

Diabete di tipo I (insulino dipendente), diabete di tipo II (non dipendente dall'insulina), diabete gestazionale, diabete secondario (dovuta da altre cause), insulino-resistenza.

Il diabete di tipo I è caratterizzato dalla distruzione delle isole del Langerhans, il paziente deve assumere insulina per tutta la vita e presenta iperglicemia a digiuno. È solitamente infantile, con insorgenza brusca, o adulto, con insorgenza lenta. Può essere autoimmune, con produzione di autoanticorpi contro le cellule delle isole del Langerhans o contro l'insulina, o idiopatico (senza produzione di autoanticorpi).

I fattori scatenanti sono genetici, immunitari e ambientali, ma la causa precisa non è stata individuata. Come per altre patologie autoimmuni la predisposizione genetica è fondamentale ma non sufficiente. Una scorretta nutrizione fetale (ipo e iper) sembra essere collegato con l'insorgenza del diabete di tipo I, perché l'iponutrizione causa un'inadeguata produzione di cellule beta, un'ipernutrizione al contrario causa una produzione esagerata delle cellule beta causando una diminuzione della loro funzionalità.

Gli autoanticorpi possono essere vari, e la loro presenza nell'organismo è strettamente collegata con l'insorgenza di diabete di tipo I. Il dosaggio ad ogni modo è costoso e dal momento in cui il diabete non può essere curato ha un rapporto costi-benefici sfavorevole.

Nel diabete di tipo II si può avere un'alterazione della funzionalità dei recettori dell'insulina (insulino-resistenza) o una produzione troppo scarsa di insulina. I fattori genetici esistono, ma lo stile di vita, l'obesità (gli obesi tendono a produrre poca insulina), e l'età concorrono per l'insorgenza della malattia.

In caso di insulinoresistenza si ha una risposta compensatoria di iperinsulinemia, è una fase che può andare avanti per anni fino a che le cellule beta non si esauriscono (diabete di tipo II conclamato). Se il paziente insulino resistente è obeso la situazione peggiore, perché il tessuto adiposo produce citochine infiammatorie, leptina TNF-alfa che agendo da pro-infiammatori diminuiscono la captazione di glucosio aggravando la condizione. Nella fase di insulinoresistenza, che può andare avanti anche 10 anni, la glicemia post prandiale può essere eccessiva. L'iperglicemia cronica può essere tossica per molti tessuti, anche per lo stesso pancreas. Spesso la diagnosi è casuale, determinata solo da un'iperglicemia scoperta con esami del sangue effettuati per altri motivi. La dieta e l'esercizio fisico sono fondamentali per prevenire questo tipo di diabete.

Il diabete gestazionale deriva da una degenerazione della fisiologica "resistenza insulinica" sempre presente per garantire un giusto apporto di glucosio al feto, soprattutto in donne con fattori di rischio (obese, con familiarità per il diabete...). L'eccessiva glicemia porta a un'eccessiva nutrizione del feto, che avrà maggior tessuto adiposo e macrosomia (cresce troppo). Il bambino avrà un rischio aumentato di diventare obeso nel corso della vita, per la madre la situazione metabolica si normalizza dopo il parto ma ha un aumentato rischio di sviluppare diabete non gestazionale negli anni seguenti. Il parto cesareo diventa necessario, la degenza per la madre è maggiore rispetto al normale. Il bambino ha un'iperinsulinemia che rischia di portare a gravi crisi ipoglicemiche, anche con danni neurologici, e potrebbe avere crisi respiratorie perché produce meno surfactante alveolare.

Guardare slide per conclamazione diabete pregresso o gestazionale- OGTT: test del carico di glucosio

Situazioni di prediabete:

IGT: impaired glucose tolerance – curva della tolleranza al glucosio alterata

IFG: impaired fasting glucose – curva della glicemia a digiuno alterata

Nel diabete non tenuto sotto controllo il glucagone è aumentato, si aumenta la beta-ox che può portare ad accumulo di corpi chetonici e quindi chetoacidosi.

Il glucagone induce la gluconeogenesi e la glicogenolisi perché il glucosio non è disponibile per le cellule, questo glucosio neoformato è troppo e non può venire riassorbito tutto, si ha glicosuria e urine osmotiche, il paziente urina troppo e va incontro a disidratazione con conseguente ipotensione e shock. Anche l'aumento di corpi chetonici porta a disidratazione perché induce il vomito. I corpi chetonici vengono anche contrastati con l'iperventilazione.

Il glucagone fa catabolizzare le proteine, il bilancio azotato è negativo, il paziente dimagrisce continuamente e ha sempre fame. In casi gravi si ha quindi coma, con bicarbonato e sodio bassi e disidratazione.

3 tipi di coma da diabete:

- aumento eccessivo di corpi chetonici
- HONK: tipico degli anziani non diagnosticati, che prendono farmaci che possono aumentare la glicemia e hanno urine osmotiche con disidratazione e ipotensione – gli anziani non sentono lo stimolo della sete- arrivano al coma iperosmolare con precedenti sintomi neurologici come convulsioni, non c'è chetosi
- coma ipoglicemico (sotto i 2mmol/L) causato da un dosaggio scorretto dei farmaci, abuso di alcol e di salicilati

Guardare complicanze del diabete e test di diagnosi e misurazioni (glicemia, glucosio nelle urine, microalbuminuria, emoglobina glicata, insulina, peptide c). il glucosio si deve analizzare attraverso il plasma trattato con sodiofluoruro (NaF), che inibisce gli enzimi della glicolisi.

La presenza di proteine nelle urine indica danno renale:

normale 0-29 mg/die

microalbuminuria <30mg/die

nefropatia conclamata <300mg/die

se si ha microalbuminuria entro qualche anno si ha nefropatia conclamata con necessità di dialisi, nei casi di trapianti di pancreas x diabete si trapianta sempre anche un rene nuovo.

L'emoglobina glicata è un indice della glicemia del paziente nei precedenti 2-4 mesi, al di sopra delle 42/48mmol/L il paziente è considerato diabetico.