

VITA: ORIGINE & EVOLUZIONE

COLLANA DI MONOGRAFIE BIOLOGICHE

SEZIONE SCIENTIFICA

IO

Direttore

GIOVANNI PARISI

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

Comitato scientifico

ANTONIO ARIANI

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

Karl J. WITTMANN

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

VITA: ORIGINE & EVOLUZIONE

COLLANA DI MONOGRAFIE BIOLOGICHE

SEZIONE SCIENTIFICA

Negli ultimi decenni la Biologia ha compiuto, a seguito della scoperta della struttura e della funzione genetica del DNA, un decisivo balzo in avanti, che può ben richiamare quel movimento innovatore che si produsse nelle scienze fisiche dopo la scoperta, agli inizi dello scorso secolo, dei quanti di energia.

La moderna teoria del gene che rapidamente si è composta come un corpo di dottrina a sé, ha permesso di chiarire numerosi meccanismi molecolari che sono alla base di fondamentali processi biologici.

L'analisi dei fatti fondamentali che caratterizzano il fenomeno della vita non si esaurisce, però, nella sola indagine intorno allo studio dei meccanismi molecolari che discendono dall'attività dei geni. La prodigiosa diversità delle forme viventi, peculiare carattere del fenomeno vita, ha indotto a cogliere di volta in volta, ai vari livelli dell'organizzazione nella *gerarchia* dei sistemi biologici, fatti essenziali di portata generale comuni a tutto ciò che vive.

Questa Collana di monografie biologiche offre saggi sui temi dominanti della biologia generale, cellulare e molecolare, nonché della genetica nelle sue varie articolazioni comprendente l'ingegneria genetica e le biotecnologie. Arricchiscono la collana in oggetto particolari monografie che illustrano il dibattito scientifico e l'evoluzione delle tecnologie che hanno consentito nel tempo il progresso delle scienze biologiche. Tematiche di fondamentale importanza, uniche nella editoria italiana, che consentono al lettore di rendersi meglio conto di come sia stato possibile pervenire agli attuali livelli di conoscenze in ambito biologico.

La collana comprende una sezione scientifica ed una sezione divulgativa.

La sezione scientifica persegue l'obiettivo di presentare, in modo scientificamente rigoroso, le più importanti recenti acquisizioni in ambito biologico e le loro numerose applicazioni.

La sezione divulgativa predilige, invece, volumi di ampio respiro che illustrano la Biologia in maniera adeguata a qualsiasi lettore che abbia interesse alle molteplici odierne tematiche biologiche.

Il Consiglio scientifico, del quale hanno accettato di far parte illustri studiosi di varie Istituzioni accademiche nazionali e internazionali, e la procedura predisposta per la valutazione dei contributi costituiscono una garanzia di qualità e di rigore scientifico.

Classificazione Decimale Dewey

— 616.462 (23.) MALATTIE DEL SISTEMA ENDOCRINO. DIABETE MELLITO

Thema

— Soggetto: MJGD. Medicina: diabete

— Qualificatore: 4CT. Per l'istruzione superiore / terziaria / universitaria

GIOVANNI PARISI

DIABETE
LA SILENZIOSA PANDEMIA
DEL XXI SECOLO





©

ISBN
979-12-218-2551-0

PRIMA EDIZIONE
ROMA 20 MAGGIO 2026

INDICE

- 9 *Presentazione*
GRAZIA SALERNO
- 11 *Prefazione*
- 13 CAPITOLO I
Introduzione
- 17 CAPITOLO II
Breve storia del diabete
2.1. Dall'antichità ai primi due decenni del XX secolo, 17.
- 39 CAPITOLO III
L'insulina
3.1. Dall'era pre-insulinica alla scoperta dell'insulina, 39 – 3.2. Dal miglioramento della qualità dell'insulina all'inizio della sua produzione industriale, 40 – 3.3. Struttura primaria dell'insulina, 46 – 3.4. Biosintesi dell'insulina, 56 – 3.5. Induzione delle cellule β pancreatiche a secernere l'insulina, 67.
- 75 CAPITOLO IV
Produzione dell'insulina
4.1. Differenti modalità di produzione dell'insulina, 75 – 4.2. Sintesi chimica dell'insulina, 76 – 4.3. Insulina umana prodotta con la tecnica del DNA ricombinante, 81.

- 95 **CAPITOLO V**
 Stati conformazionali dell'insulina
 5.1. Struttura tridimensionale dell'insulina, 95.
- 105 **CAPITOLO VI**
 Gluconeogenesi e Glicolisi
 6.1. Glucidi, 105 – 6.2. Glucosio, 106 – 6.3. Biosintesi del glucosio dal piruvato, 108 – 6.4. Glicolisi, ciclo di Krebs e trasporto elettronico, 112 – 6.5. Glicemia, 116 – 6.6. Meccanismi di trasporto del glucosio attraverso la membrana cellulare, 118.
- 123 **CAPITOLO VII**
 Secrezione endocrina ed esocrina del pancreas
 7.1. Pancreas, 123 – 7.2. Secrezione esocrina, 125 – 7.3. Secrezione endocrina, 126 – 7.4. Cellule α , 128 – 7.5. Cellule β , 132 – 7.6. Cellule δ , 133 – 7.7. Cellule γ (o PP), 134 – 7.8. Cellule ϵ , 134.
- 137 **CAPITOLO VIII**
 Classificazione del diabete mellito
 8.1. Il problema della classificazione, 137 – 8.2. Recente classificazione del diabete mellito, 139.
- 143 **CAPITOLO IX**
 Basi concettuali del diabete mellito neonatale
 9.1. Breve nota storica introduttiva del diabete neonatale, 144 – 9.2. Cause genetiche del diabete neonatale, 145 – 9.3. Anomalo funzionamento delle cellule β pancreatiche, 146 – 9.4. Anomalie del *locus* 6q24, 146 – 9.5. Mutazioni dei geni codificanti il canale K_{ATP} , 149 – 9.6. Mutazioni del gene *INS*, 151 – 9.7. Ulteriori geni le cui mutazioni possono causare il diabete neonatale, 152.
- 163 **CAPITOLO X**
 Diabete mellito neonatale transitorio
 10.1. Diabete mellito neonatale transitorio correlato al *locus* 6q24, 165 – 10.2. Duplicazione 6q24 e sindrome da duplicazione 6q, 168 – 10.3. Eterogeneità genetica del diabete mellito neonatale transitorio *TNDM2* e *TNDM3*, 171.
- 175 **CAPITOLO XI**
 Diabete mellito neonatale permanente
 11.1. Eterogeneità genetica del diabete mellito neonatale permanente, 177 – 11.2. Ulteriori mutazioni geniche associate al *PNDM*, 181.

PRESENTAZIONE

La pubblicazione di questo volume dedicato al diabete rappresenta molto più di un contributo scientifico: è l'ultima, preziosa testimonianza dell'opera intellettuale e umana del Professor Giovanni Parisi, Ordinario di Biologia presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II.

Il Professor Parisi è stato uno studioso di rara profondità e rigore, capace di coniugare una vastissima conoscenza scientifica con una straordinaria capacità di analisi e di sintesi.

La sua attività di ricerca e di studio è sempre stata guidata da una passione autentica per la scienza, vissuta non come semplice esercizio accademico, ma come strumento per comprendere i meccanismi della vita e contribuire, attraverso il sapere, al progresso della medicina e della società.

Questo volume riflette pienamente tali qualità: la chiarezza dell'esposizione, l'ampiezza dell'analisi e il costante riferimento alle più solide basi biologiche e fisiopatologiche testimoniano il metodo e la serietà scientifica che hanno contraddistinto l'intera carriera di Giovanni Parisi.

Accanto allo studioso, tuttavia, vi è stato sempre il docente.

Chi ha avuto il privilegio di essere suo studente ricorda la sua straordinaria capacità didattica, la passione con cui affrontava ogni lezione e l'attenzione che dedicava alla formazione delle giovani generazioni.

In aula, come nei momenti di confronto scientifico, egli sapeva trasmettere non soltanto conoscenze, ma soprattutto curiosità intellettuale, senso critico e amore per lo studio.

Giovanni Parisi è stato anche un socio autorevole e stimato del Lions Club Napoli Host, nel quale ha portato lo stesso spirito di servizio che caratterizzava il suo impegno accademico.

Attraverso conferenze, incontri e momenti di approfondimento, ha contribuito in modo significativo alla diffusione della cultura scientifica e alla riflessione su temi di grande rilevanza sociale e sanitaria, offrendo sempre il proprio sapere con generosità e rigore.

Per me è stato un grande privilegio aver conosciuto Giovanni personalmente e aver potuto godere della sua stima e della sua amicizia.

Il ricordo del suo equilibrio umano, della sua finezza intellettuale e della sua costante disponibilità al dialogo rimane un patrimonio prezioso che accompagna la memoria dello studioso.

Questa opera, pubblicata postuma, assume dunque anche il valore di un ricordo e di un tributo alla sua figura: quella di uno scienziato appassionato, di un docente esemplare e di un uomo profondamente impegnato nella diffusione della conoscenza.

Nel consegnare questo libro ai lettori, non si rende soltanto disponibile un'importante sintesi scientifica sul diabete, ma si mantiene viva l'eredità culturale e morale di un Maestro che ha dedicato la propria vita allo studio, all'insegnamento e al servizio della comunità.

GRAZIA SALERNO

PREFAZIONE

Sebbene siano disponibili sul mercato librario italiano numerosi volumi che singolarmente trattano di specifiche problematiche inerenti alla patologia diabetica, in genere essi privilegiano essenzialmente gli aspetti strettamente medici di tale patologia con scarsi riferimenti ai fattori biologici molecolari a essa connessi.

Al contrario, invece, questo testo è stato concepito per colmare principalmente il deficit editoriale al quale si è appena fatto cenno. Nel corso della trattazione si è cercato di prestare particolare attenzione alle basi biochimiche, biochimiche strutturali, biologico molecolari e genetico informativi che interessano la biosintesi, la sintesi, la struttura e la funzione dell'insulina e delle problematiche connesse al suo non corretto funzionamento o alla sua deficienza. Una trattazione non priva di riferimenti storici di fondamentale importanza, necessari a meglio comprendere le non facili ricerche che hanno consentito le attuali conoscenze.

Il diabete è una malattia cronica che richiede una buona conoscenza delle problematiche di base biologica, fisiologica e genetica onde impostare appropriate e continue cure mediche oltre che un'educazione all'autogestione del paziente per prevenire complicanze acute e ridurre il rischio di complicanze a lungo termine. Conseguentemente la cura del diabete nelle sue varie tipologie è complessa e richiede che vengano affrontati molti problemi, al di là del controllo glicemico.

I vari argomenti, oggetti di trattazione, forniscono i dati essenziali utili alla loro comprensione. Un'accurata selezione bibliografica consente al lettore di adire a ulteriori approfondimenti.

Il testo è scritto in un linguaggio semplice. Numerose note e particolari inseriti forniscono le basi concettuali di procedimenti biologici e di particolari tecniche bio-molecolari al fine di rendere il testo di facile lettura.

Il volume è destinato a un vasto pubblico desideroso di avere maggiori informazioni sul diabete, ma anche a studenti di scienze biologiche e di medicina.

CAPITOLO I

INTRODUZIONE

Il diabete è una malattia metabolica cronica non trasmissibile, caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue, che nel tempo, a seguito di un insufficiente controllo della glicemia (iperglicemia cronica), espone a numerose gravi complicanze, sia microvascolari sia macrovascolari, derivanti dalla persistenza delle alterazioni metaboliche provocate da questa patologia.

Tra le principali complicanze microvascolari dei piccoli vasi arteriosi si annoverano la retinopatia, che può portare danni alla vista; la nefropatia, che può compromettere la funzione renale; la neuropatia periferica, che può favorire le lesioni al piede; la neuropatia autonoma, che può dare disturbi al cuore, all'intestino e alla vescica.

Tra le complicanze macrovascolari dei grossi vasi arteriosi si annovera l'aterosclerosi che può portare all'angina pectoris, all'infarto del miocardio, all'attacco ischemico transitorio, all'ictus, all'arteriopatia periferica.

La disfunzione immunitaria, infine, è un'altra grave complicanza che si sviluppa per l'effetto diretto dell'iperglicemia sull'immunità cellulare.

Secondo recenti stime dell'OMS (**O**rganizzazione **M**ondiale della **S**anità), a tutt'oggi il diabete interessa oltre 500 milioni di persone, un numero che si presume probabilmente salirà a 700 milioni nel 2045, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, ma anche a causa della crescita della popolazione mondiale e della senescenza sempre più tardiva.

La costante notevole espansione di questa patologia, anche se non contagiosa, ha i caratteri di una *pandemia silenziosa* della quale si parla troppo poco giacché, non essendo causata da uno specifico agente patogeno, ad esempio da un virus, ed essendo meno immediata, riceve spesso troppo poca attenzione da parte dei componenti della nostra comunità civile nel valutare e proporre adeguati stili di vita all'interno della moderna società sempre più complessa.

Le cause del diabete sono molteplici e non tutte note. Fra esse, merita menzione il diffuso processo di occidentalizzazione dello stile di vita che, in seguito al crescente benessere economico di alcune popolazioni, ha comportato riduzione dell'attività fisica e, al tempo stesso, sedentarietà favorendo un'alimentazione eccessiva e pertanto diete poco idonee con relativo eccesso di introito calorico con la conseguente induzione di sovrappeso e obesità.

Queste ultime sono condizioni favorevoli e fattori di rischio per l'insorgenza del più comune diabete di tipo 2. Non tutto però è spiegabile con questo paradigma, perché anche il diabete di tipo 1, un tempo noto come diabete giovanile o diabete insulino-dipendente, appare in costante crescita di incidenza e prevalenza in quei paesi in cui sono disponibili dati epidemiologici attendibili. Non va, inoltre, dimenticato che nell'insorgenza del diabete può anche intervenire una componente genetica, ma questa non è certo il fattore più importante.

Tra le principali cause di morte a livello globale, il diabete si colloca oggi circa al settimo posto tra le malattie non trasmissibili dopo la cardiopatia ischemica, l'ictus, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), il cancro nelle sue varie forme, le malattie neonatali e il morbo di Alzheimer.

Il diabete è una malattia sistemica che coinvolge molti organi; è inoltre una malattia cronica che dura decenni e per la quale le cure sono solo parzialmente efficaci, specie se la diagnosi è tardiva.

Insieme alle malattie cardiovascolari, il diabete costituisce uno dei primi fattori di rischio per sviluppare forme più gravi e iperinflamatorie della patologia, quelle che richiedono il ricovero in terapia intensiva e che hanno prognosi peggiore.

Sono questi tutti importanti motivi per concentrarsi sulla prevenzione primaria o, come si usa dire ora, sulle cause delle cause e, al

tempo stesso, sulla diagnosi e principalmente il trattamento non soltanto farmacologico.

Il quadro epidemiologico in rapida evoluzione, chiaramente evidente nella malattia diabetica, ha delle devastanti ricadute dal punto di vista clinico, ma anche estremamente importanti sia sul versante assistenziale sia su quello sociale ed economico.

La comunità scientifica è oggi impegnata nel non facile compito di individuare i complessi processi biomolecolari interessati allo sviluppo delle varie forme di diabete individuate; nonché ad approntare mirati procedimenti diagnostici, che consentano di riconoscere tempestivamente le varie forme nelle quali il diabete si manifesta, in modo da approntare tutte le misure terapeutiche atte alla prevenzione delle complicanze specifiche e non specifiche, evitando un riconoscimento diagnostico insufficiente e tardivo.

A partire dal 2019–2020, le persone con diabete che hanno contratto il Covid–19, nella maggior parte dei casi, hanno avuto una prognosi più infausta rispetto a pazienti infetti da SARS–COV–2 esenti da diabete. Secondo recenti stime si calcola che, nel computo dei morti da Covid–19, il 35% dei decessi riguarda pazienti con diabete. Una sorta di pandemia nella pandemia! Una pandemia che nasconde risvolti ancora più pericolosi che per il resto della popolazione sana.

Al momento i dati statistici indicano chiaramente che la mortalità da diabete è circa tre volte superiore a quella del Covid–19.

Diversi studi stanno ora cercando di dare una risposta a domande che richiedono un'urgente risposta al fine di attuare le strategie di prevenzione, cura e gestione più appropriate per il paziente con diabete a rischio di contrarre o che abbia contratto l'infezione da SARS–CoV–2.

Il diabete probabilmente non espone a un aumentato rischio di contrarre l'infezione da SARS–CoV–2, ma di certo nella persona con diabete il COVID–19 rischia di assumere i tratti di un'infezione molto grave, tale da richiedere il ricovero in ospedale e sovente in terapia intensiva. L'iperglicemia di per sé, indipendentemente dalla diagnosi di diabete, appare associata a una prognosi peggiore. Altro fattore di rischio emergente per un esito infausto dell'infezione da SARS–CoV 2 è la variabilità della glicemia nel corso del ricovero. Anche nei soggetti con diabete di tipo 1, sebbene in media più giovani di quelli con

diabete di tipo 2, il COVID-19 ha una prognosi peggiore; a maggior rischio sono i pazienti da lungo tempo diabetici, con complicanze cardio-vascolari e con sovrappeso e obesità.

Uno stretto controllo della glicemia, durante il ricovero, si associa a una prognosi migliore nei soggetti diabetici, sia di tipo 1 che di tipo 2, affetti da COVID-19.

CAPITOLO II

BREVE STORIA DEL DIABETE

2.1. Dall'antichità ai primi due decenni del XX secolo

Tra le numerose malattie che interessano l'uomo, talune manifestazioni patologiche riconducibili al diabete sono note da tempi antichissimi. Si ritiene, ad esempio, che già i Sumeri e i Babilonesi avessero notato che una particolare condizione patologica di certi individui si associava all'emissione di urine particolarmente dolci, tanto da attirare le api e le mosche.

Ulteriori semplici ma precise informazioni, inerenti al diabete, si trovano anche nell'antica medicina indiana, precisamente la medicina *ayur-veda* (*ayur* = lunga vita; *veda* = scienza) il cui nome sanscrito significa *scienza della longevità*, la quale considerava l'urina dolce una manifestazione patologica attribuibile a una delle 20 differenti malattie che a quel tempo si riteneva provocassero alterazioni dell'eliminazione urinaria. L'*ayur-veda*, come sistema medico coerente, si costituì 700–800 anni prima della nascita di Cristo. Nei due trattati scritti rispettivamente da due grandi medici di quel tempo, Charaka e Sushruta, il *Charaka Samhita* e il *Sushruta Samhita*, si descrivono quadri patologici attribuibili al diabete e si prescrivono fantasiose terapie. I diabetici vengono caratterizzati come individui con flaccidità della carne, sensazione di dolce in bocca, secchezza in gola, abbondante sete, urine dolci come lo zucchero di canna oppure come il miele. Pratica medica raccomandata



Figura 1. La medicina in Mesopotamia, vasta regione del Medio Oriente situata tra i fiumi Tigri ed Eufrate, è forse la più antica di cui abbiamo testimonianze tangibili. All'incirca coeve di quelle egizie, le pratiche inerenti questo genere di medicina sono arrivate fino ai giorni nostri grazie alle tavolette d'argilla vergate con scrittura cuneiforme provenienti da vari siti archeologici. A sinistra una tavoletta attribuita ai Sumeri (V–II millennio a.C. circa), a destra ai Babilonesi (II millennio a.C. – 539 a.C.). (G. PARISI, *Il Diabete: Lineamenti di una antica patologia*, Auditorium Federfarma, 15 maggio 2007.)

a fini diagnostici era l'assaggio delle urine; al tempo stesso, come terapia si prescriveva l'esercizio fisico e il digiuno.

Un medico che non riesce ad entrare nel corpo di un paziente con la lampada della conoscenza e della comprensione non può mai trattare le malattie. Dovrebbe prima studiare tutti i fattori, compreso l'ambiente, che influenzano la malattia di un paziente e quindi prescrivere il trattamento. È più importante impedire il verificarsi della malattia che cercare una cura.

La prevenzione è meglio che curare.

Flaccidità della carne, sensazione di dolce in bocca, secchezza in gola, urine dolci.

Esercizio fisico e digiuno.

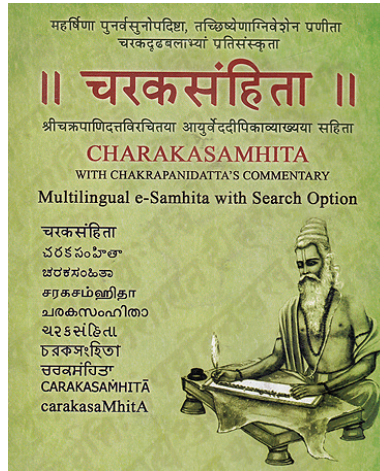


Figura 2. Charaka Samhita (Compendio di Charala – 300 a.C.) è il trattato più antico e autorevole di medicina ayurvedica. Esso contiene l’esposizione dettagliata dei principi fondamentali dell’Ayurveda, delle norme igieniche e dietetiche di prevenzione, dei metodi di diagnosi e cura. (G. PARISI, *Il Diabete: Lineamenti di una antica patologia*, Auditorium Federfarma, 15 maggio 2007).

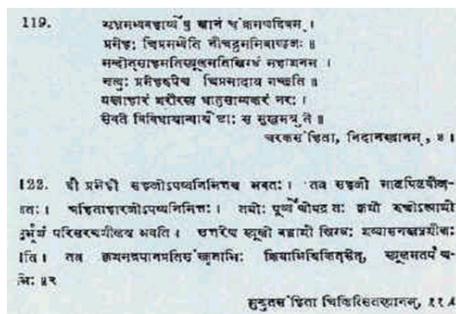
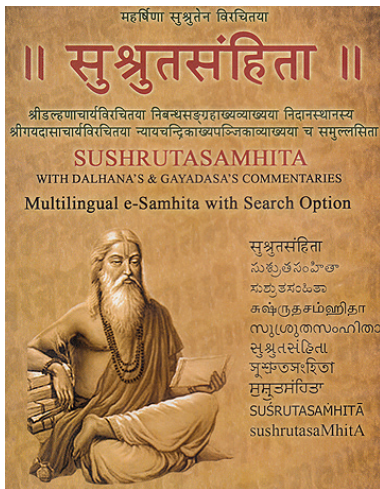


Figura 3. Il Sushruta Samhita (Compendio di Sushruta, antico testo sanscrito di medicina scritto intorno al VI secolo a.C., è considerato tra i primi e maggiori testi riguardanti lo studio dettagliato della medicina e della chirurgia. Il testo fu tradotto in arabo nell’VIII secolo sotto il nome di *Kitab–i–Susrud*. (G. PARISI, *Il Diabete: Lineamenti di una antica patologia*, Auditorium Federfarma, 15 maggio 2007).

Anche l'antica medicina cinese fa menzione del diabete. Nella trattazione di Zhen–Li–Yang, del 600 a.C., il diabete si riconduce all'antichissimo sistema Yin–Yang secondo il quale con l'urina si aveva la fuoriuscita dello Yin.

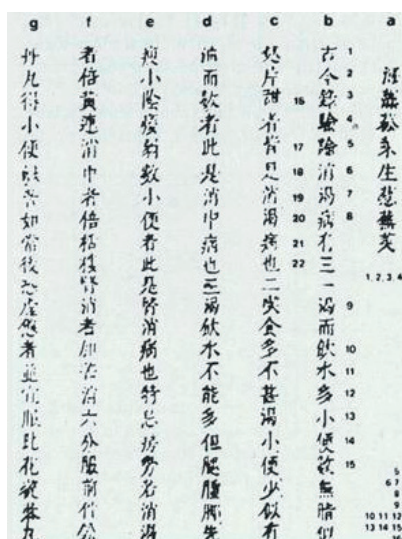


Figura 4. Frammento di trattazione di Zhen–Li–Yang, ripreso nel 1982, da Jiang Kobe in *Effective Recipes of the Past and Present*. (G. PARISI, *Il Diabete: Lineamenti di una antica patologia*, Auditorium Federfarma, 15 maggio 2007).

Notizia di questa malattia si ha anche presso gli antichi egizi. La prima elementare, ma precisa descrizione dei principali sintomi del diabete si trova nel papiro egiziano di Ebers che risale a circa il 1550 a.C., anche se il testo potrebbe essere notevolmente più antico. Siffatto papiro, un rotolo lungo 20 metri e alto 20 centimetri, suddiviso in 108 pagine, e databile alla XVIII dinastia egizia, più precisamente al regno di Amenhotep I, è il più ricco e integro dei 12 papiri medico–chirurgici a noi pervenuti. Esso prese il nome da Georg Moritz Ebers (1838–1898), docente di archeologia a Berlino e Lipsia, al quale il papiro era stato ceduto dall'egittologo americano Edwin Smith (1822–1906) nel 1873 durante un soggiorno a Tebe.

Nel 1875 Ebers pubblicò un facsimile, con una traslitterazione in caratteri latini, del testo originario, tradotto nel 1890 in tedesco da