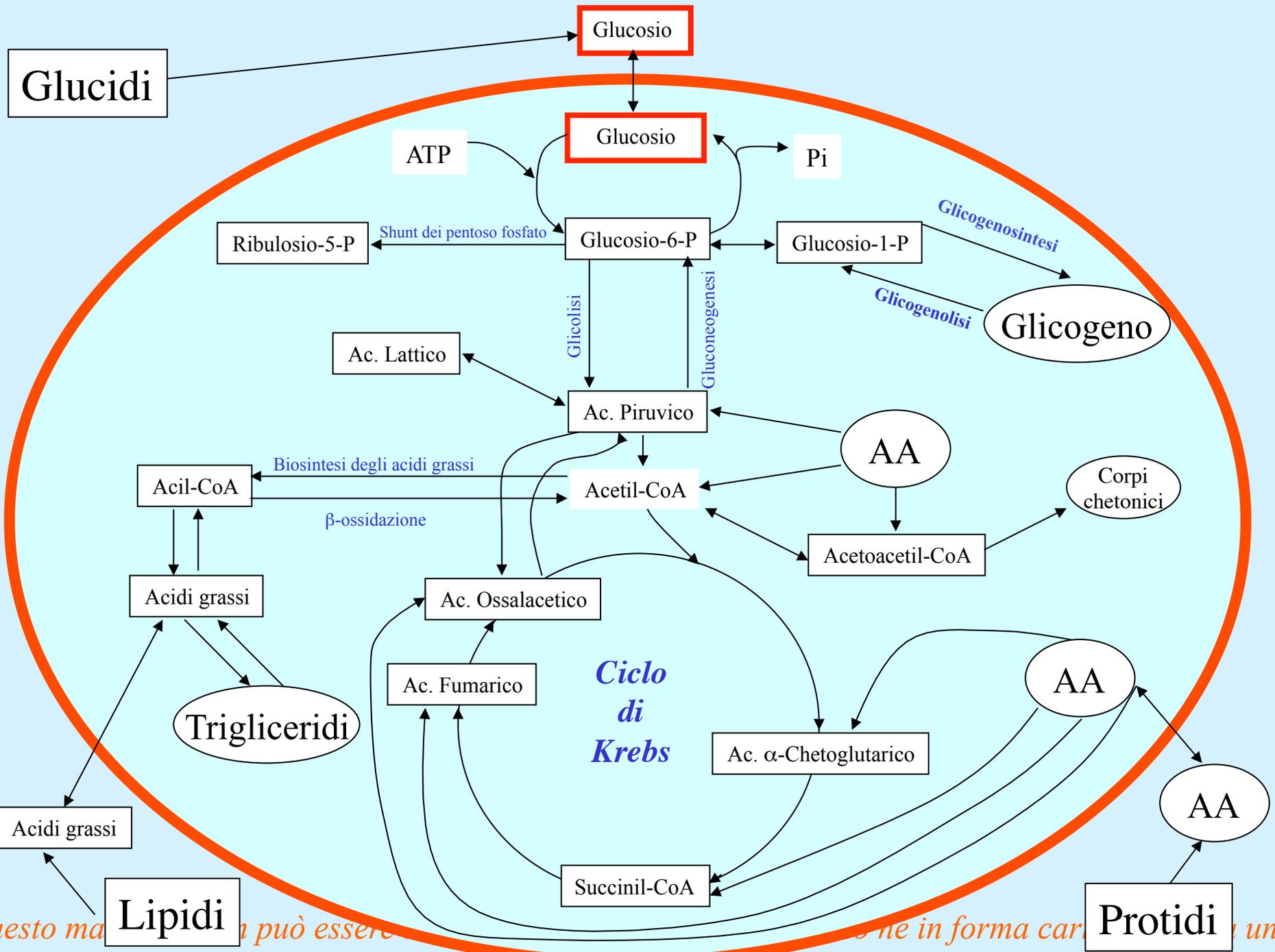


Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

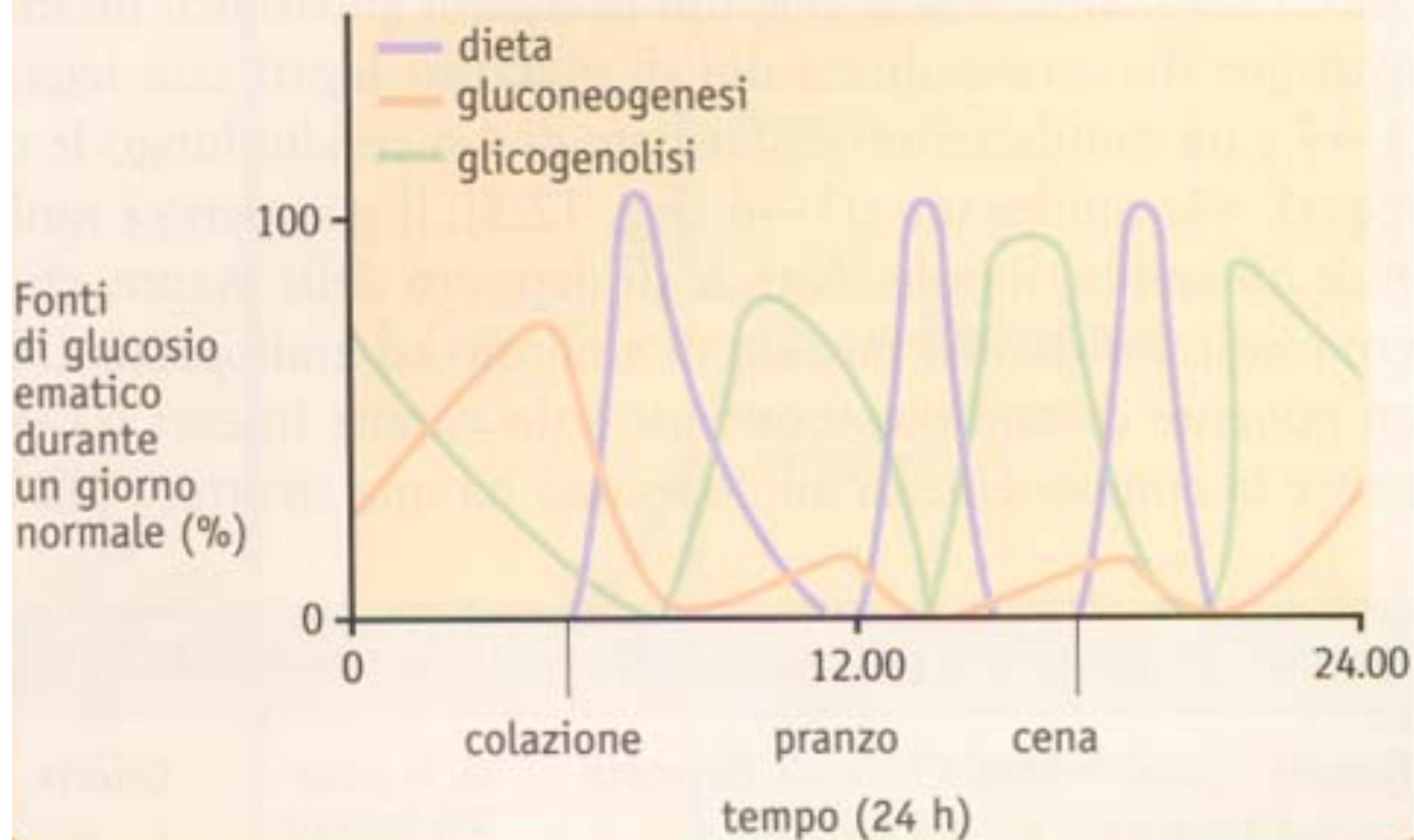
E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali



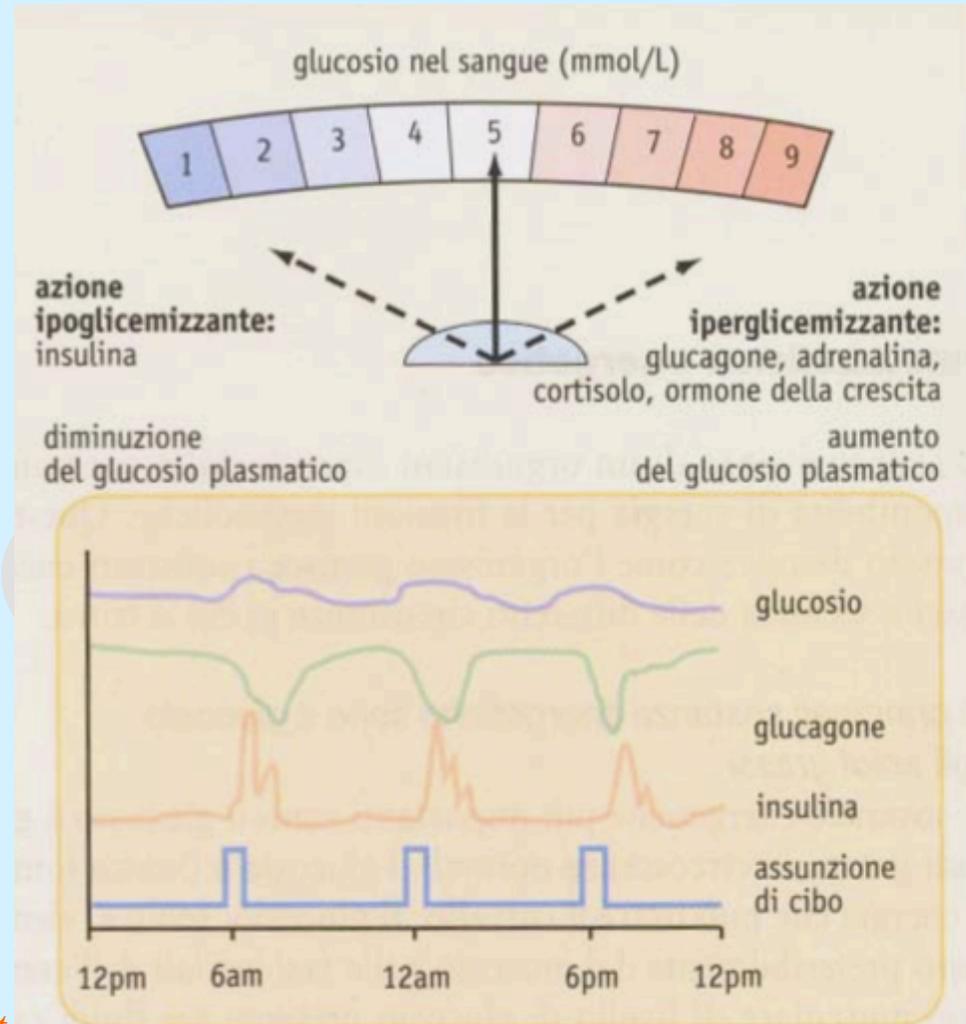
Questo materiale può essere utilizzato per scopi educativi e di ricerca, ma non deve essere distribuito o utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

Fonti di glucosio ematico



CONTROLLO ORMONALE DELL'OMEOSTASI DEL GLUCOSIO

Insulina e glucagone sono i principali ormoni responsabili del controllo dei livelli plasmatici di glucosio



Questo materiale non può essere distribuito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

- Il fattore condizionante del metabolismo glucidico nell'organismo è “**la costanza della glicemia**”.
- Ne consegue che una scarsa disponibilità o un eccesso di glucosio in circolo mettono in moto meccanismi omeostatici che coinvolgono diversi processi metabolici e differenti tessuti.
- Il 50% del glucosio è utilizzato dal cervello e il resto dai globuli rossi e bianchi e dal muscolo scheletrico, ecc.

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

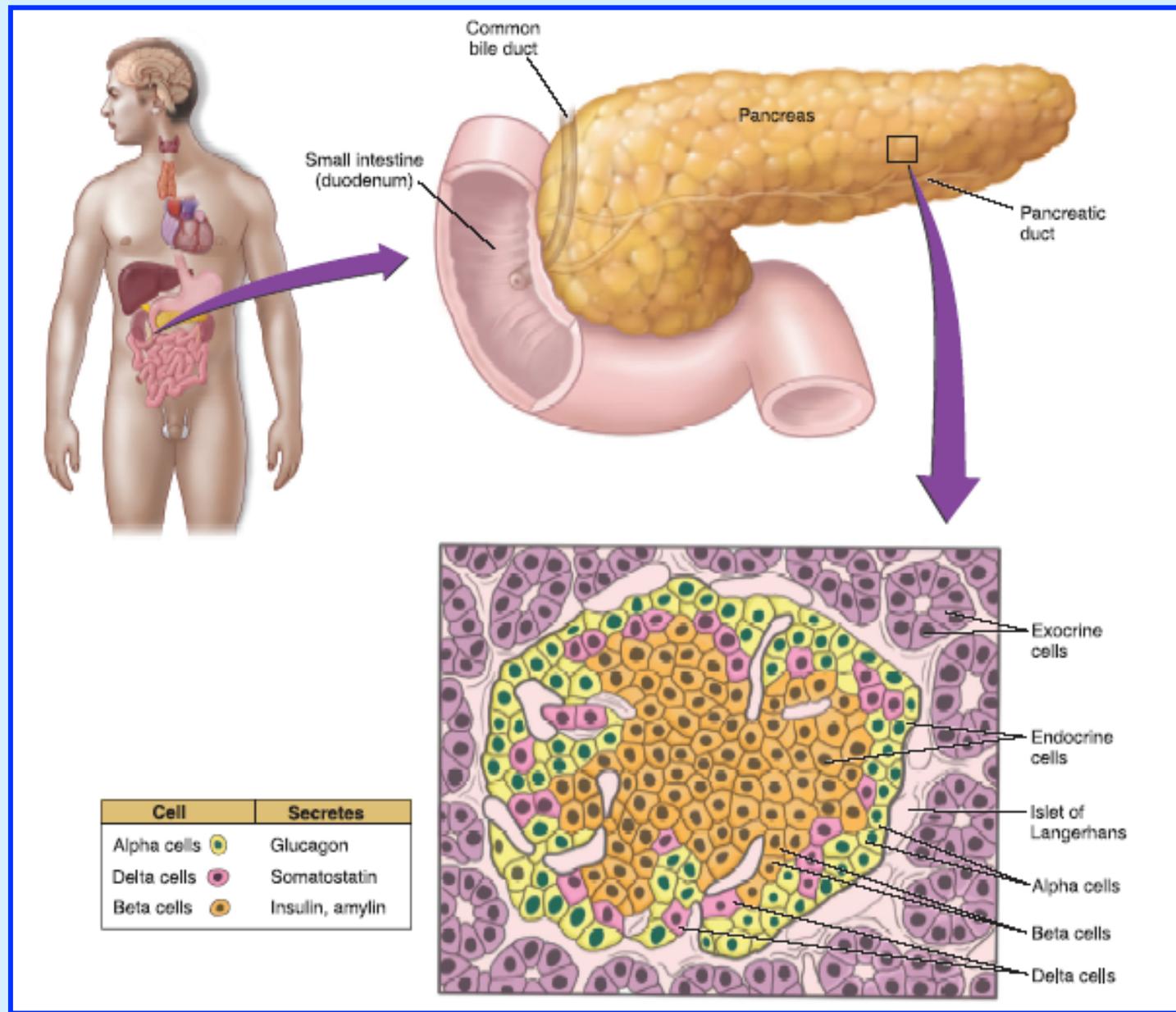
- La glicemia è tenuta sotto controllo da due ormoni antagonisti:

- **Insulina**
- **Glucagone**

Ci sono tessuti **insulino-indipendenti**
(cervello, globuli rossi e fegato)

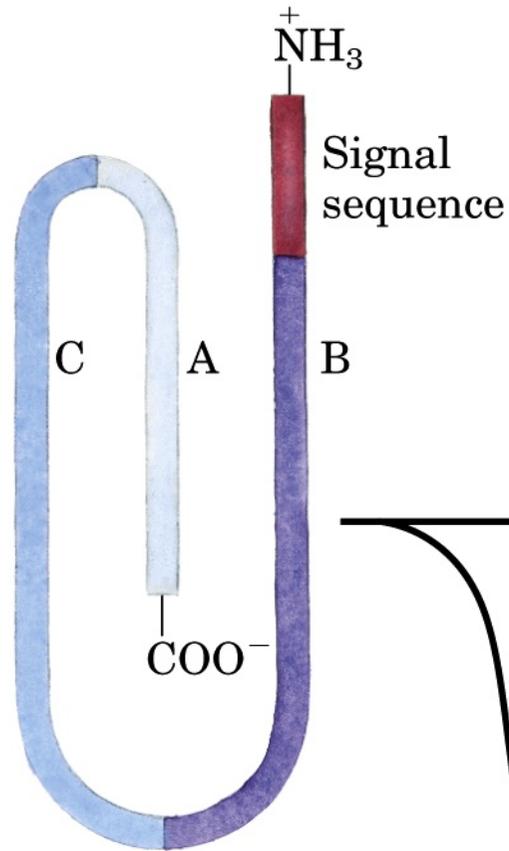
tessuti **insulino-dipendenti**
(soprattutto, tessuto muscolare e
adiposo)

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

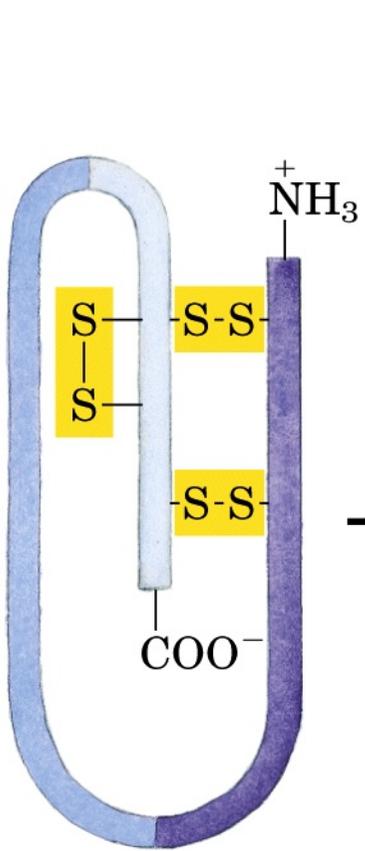


Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

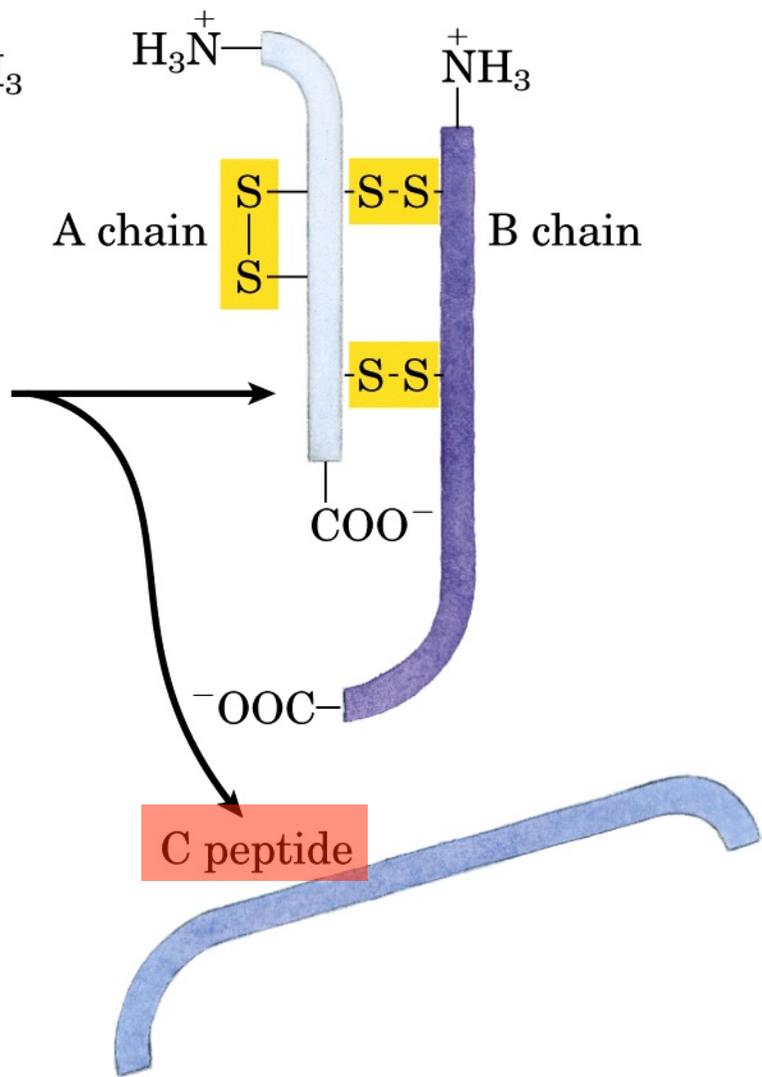
Preproinsulin



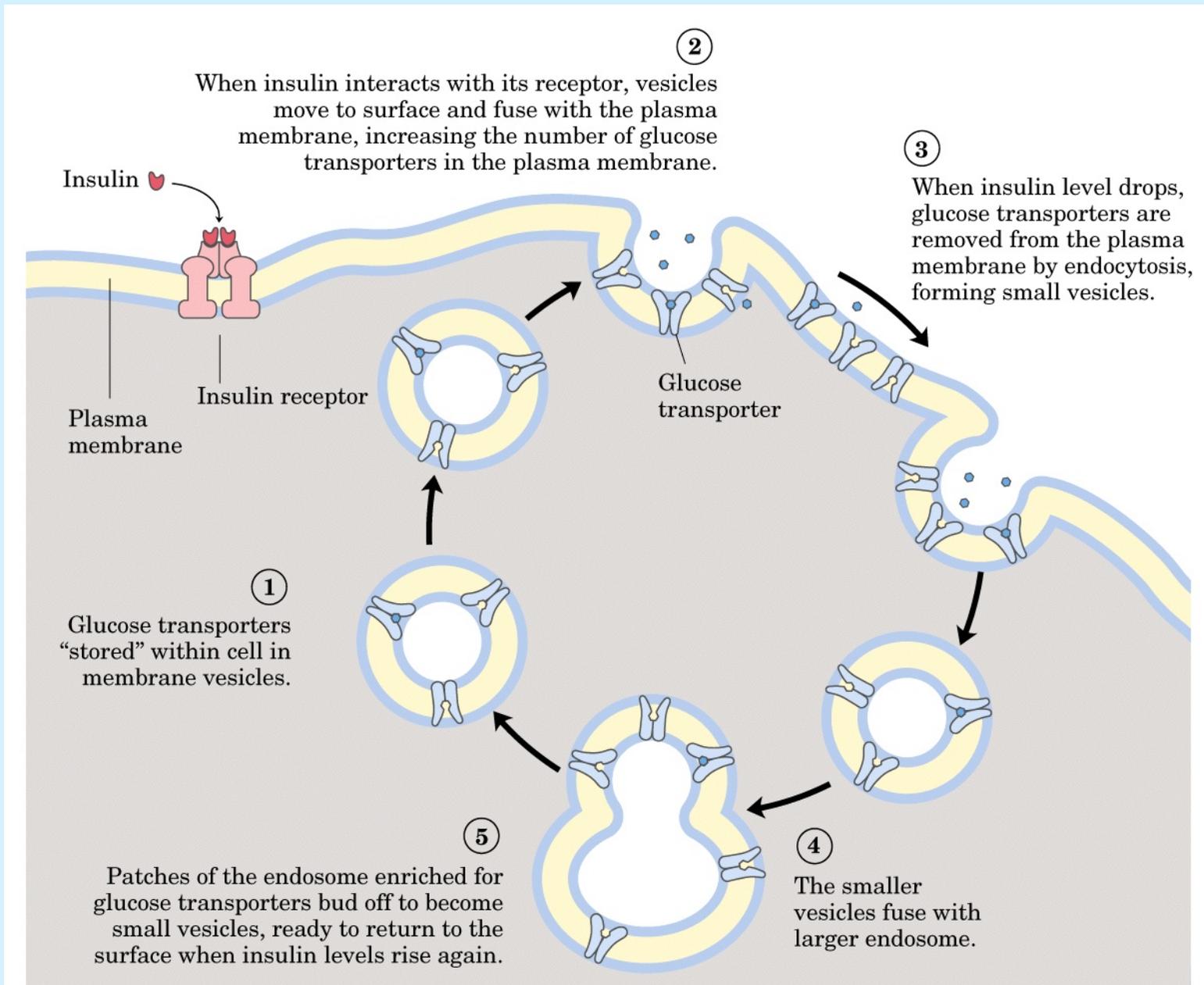
Proinsulin



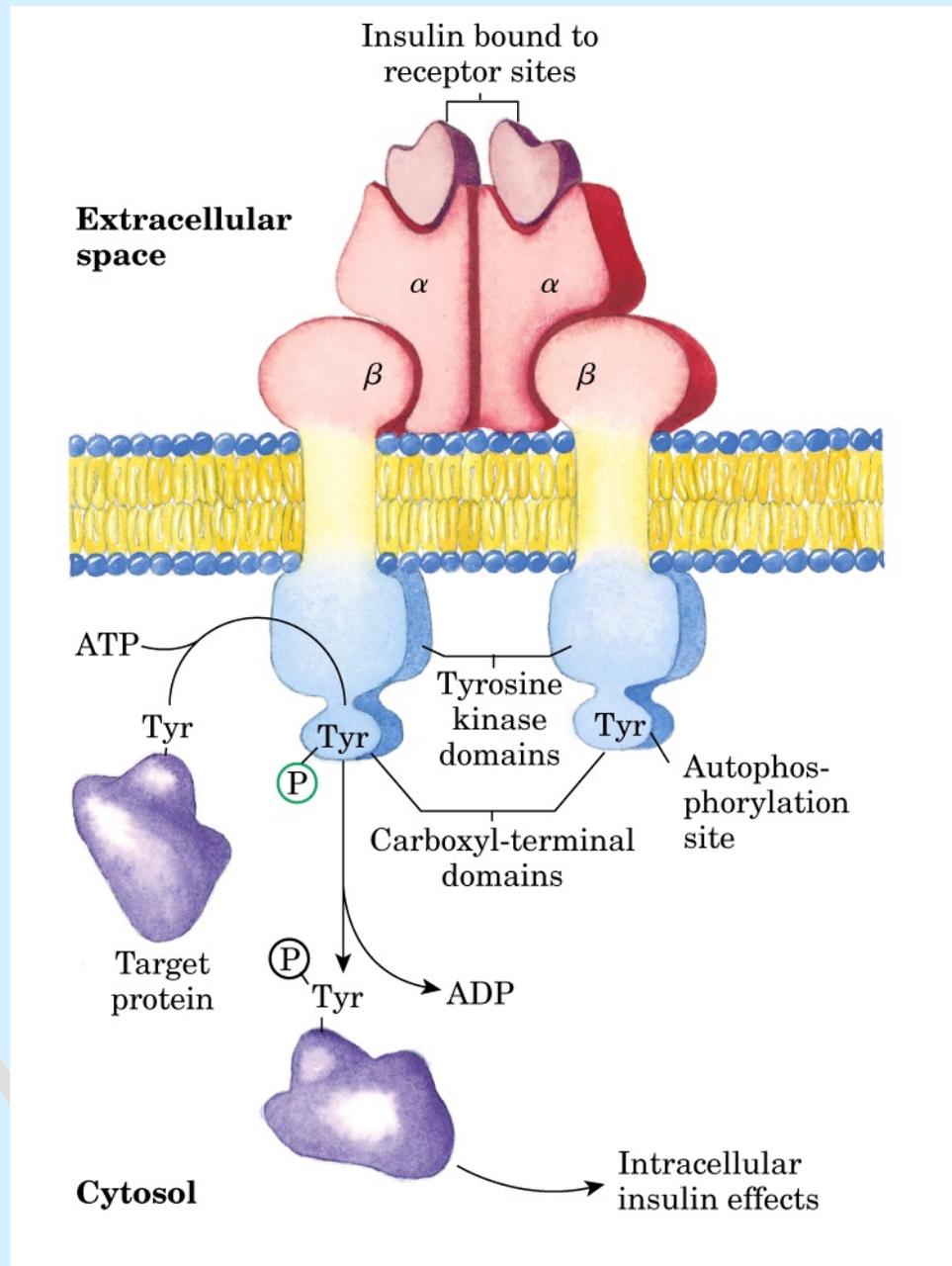
Mature insulin



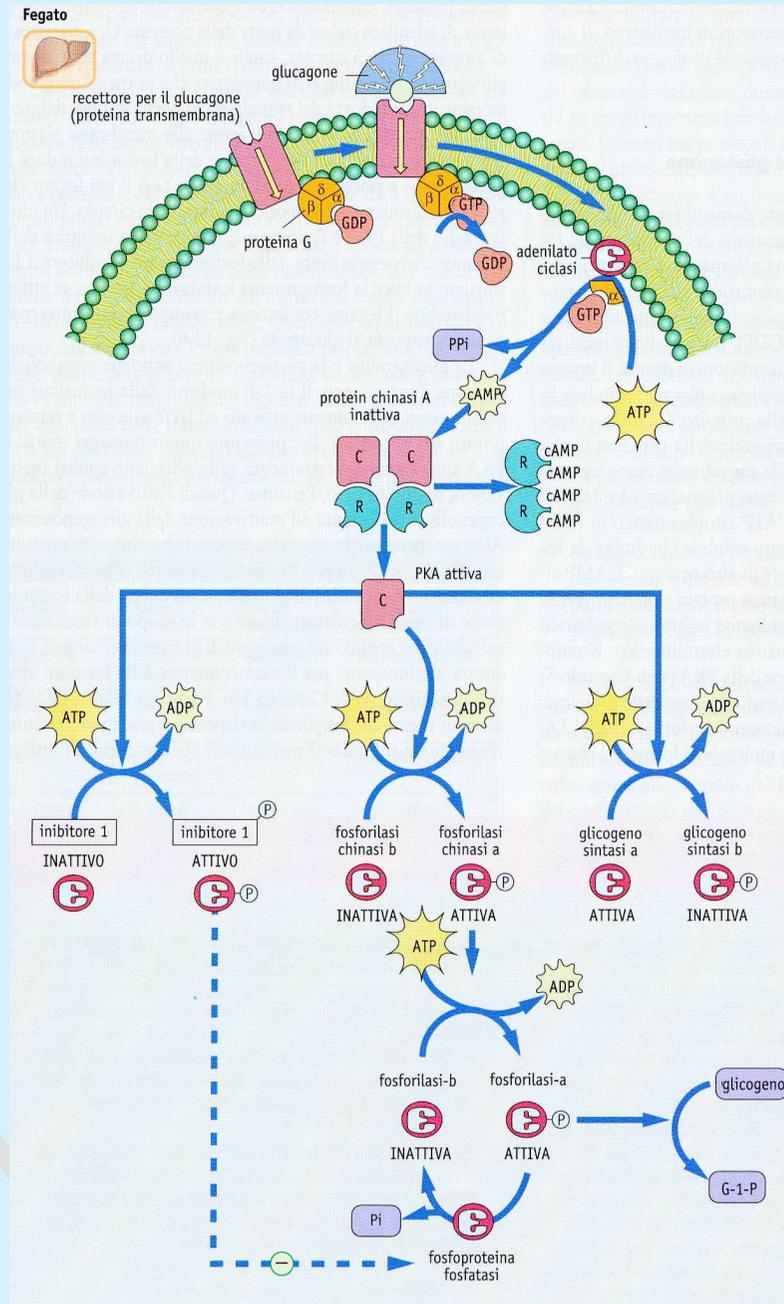
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali



Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea,⁹ né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

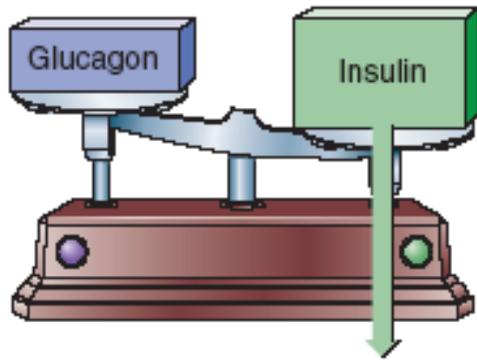


Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali



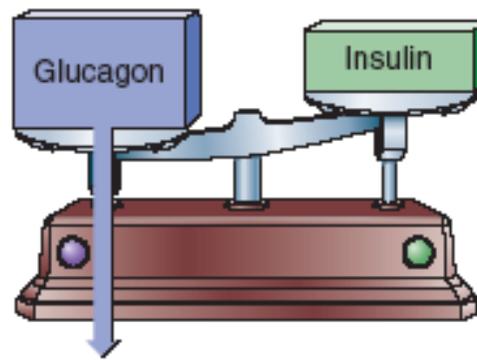
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

A Fed state: insulin dominates

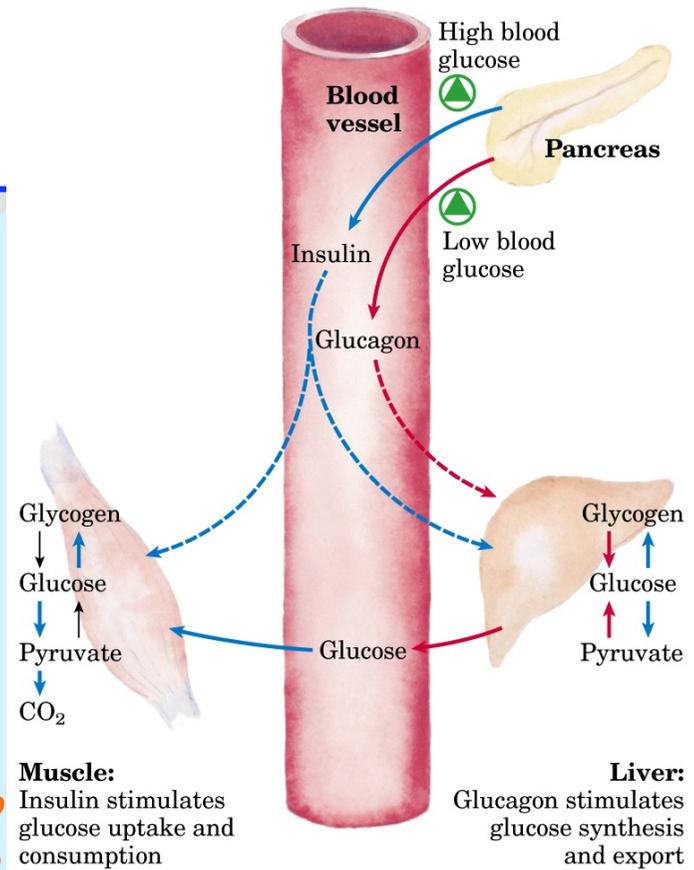


- ↑ Glucose oxidation
- ↑ Glycogen synthesis
- ↑ Fat synthesis
- ↑ Protein synthesis

B Fasted state: glucagon dominates



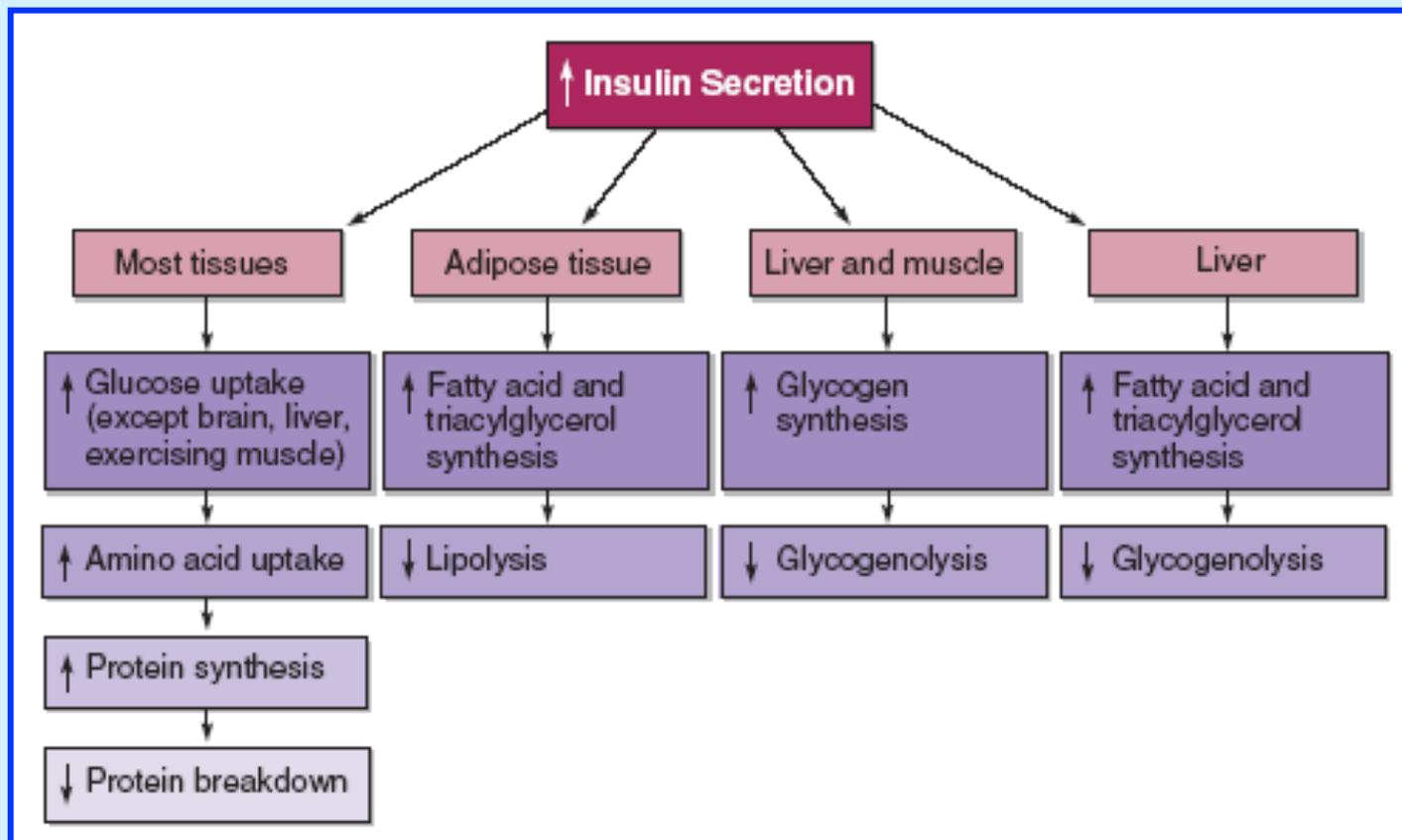
- ↑ Glycogenolysis
- ↑ Gluconeogenesis
- ↑ Ketogenesis



Muscle:
Insulin stimulates glucose uptake and consumption

Liver:
Glucagon stimulates glucose synthesis and export

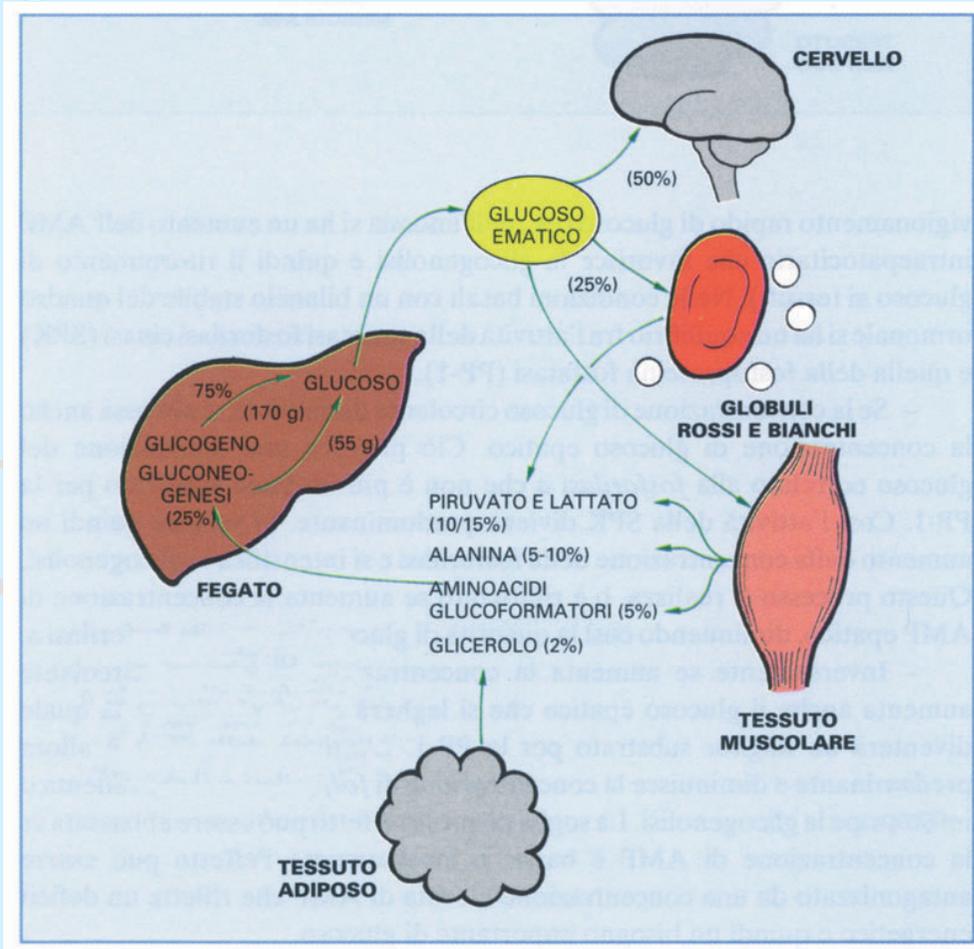
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato, né utilizzato per motivi pubblici o



Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

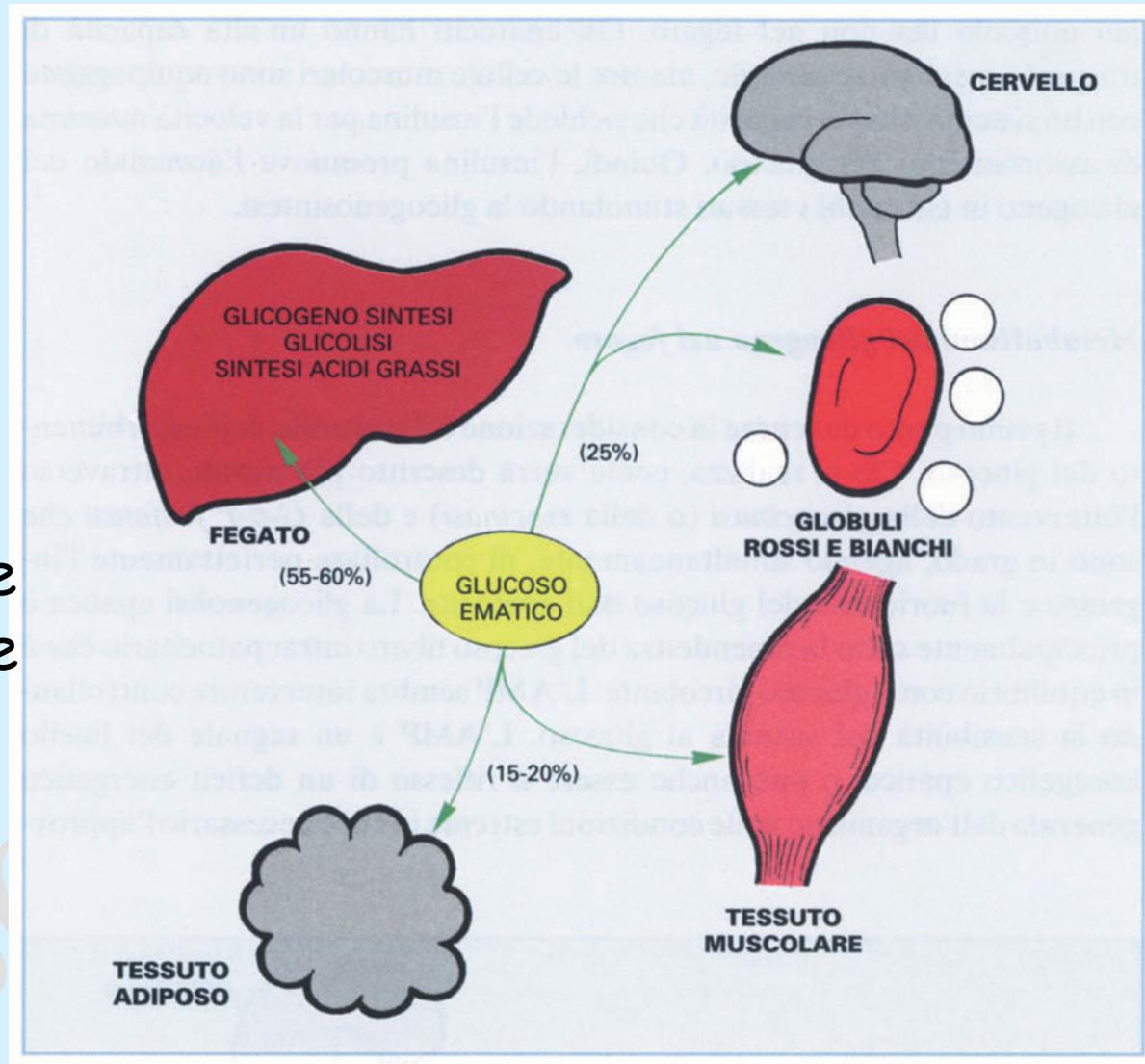
Ruolo del fegato nel controllo della glicemia

Consumo di glucosio in condizioni basali. Dopo una notte di digiuno senza esercizio fisico



Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

Il glucosio, in particolare, viene metabolizzato e ripartito tra i vari tessuti in modo strettamente controllato, per mantenere costante la glicemia e coprire il fabbisogno energetico dei singoli distretti.



Destino metabolico del glucosio nell' uomo, in seguito all' ingestione di 100 g di glucosio

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

Omeostasi del glucosio

➤ **Eccesso** di **glucosio**

dopo un pranzo la concentrazione di glucosio aumenta e ciò comporta:

Rilascio di una quantità maggiore di **insulina** e minore di

glucagone da parte del pancreas con conseguente

glicogenosintesi: aumento della permeabilità al glucosio, attivazione della glucochinasi, conversione della fosforilasi **a** in fosforilasi **b**.

Se persiste l'alta glicemia e i depositi di glicogeno muscolare ed epatico sono al massimo, il fegato procederà alla biosintesi dei lipidi.

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

➤ Deficienza di glucosio

Quando la concentrazione del glucosio ematico diminuisce in modo rilevante, nei momenti precedenti il pasto, si osservano effetti opposti:

Rilascio maggiore di glucagone e minore di insulina con conseguente glicogenolisi: attivazione della fosforilasi a, riduzione dell'attività glucochinasica in modo tale che il fegato immette glucosio in circolo piuttosto che rimuoverlo.

GLICEMIA (a digiuno)

Determinazione diagnostica quantitativa *in vitro*
del glucosio ematico

Valori normali: 70-105 mg/dL

Conversione con mmol/L: (mg/dL) / 18

Se la separazione del siero dal sangue non avviene entro i 30 min, allora è consigliata l'aggiunta di un inibitore della glicolisi (NaF 2 mg/mL di sangue) alla provetta contenente il sangue che così può essere conservato in frigorifero fino a 48 h.

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea¹⁸, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali



7.0 mmol/L

diabete mellito

diminuita tolleranza al glucosio

6.1 mmol/L

normale

2.5 mmol/L

pericolo

ipoglicemia

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea¹⁹, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

PROFILO GLICEMICO

Determinazione della glicemia in diversi periodi della giornata (ogni 2-4 ore)

Normalmente viene effettuato il prelievo prima e due ore dopo i pasti più un prelievo notturno

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea²⁰, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

TEST DI TOLLERANZA AL GLUCOSIO ORALE (OGTT)

Si somministrano:

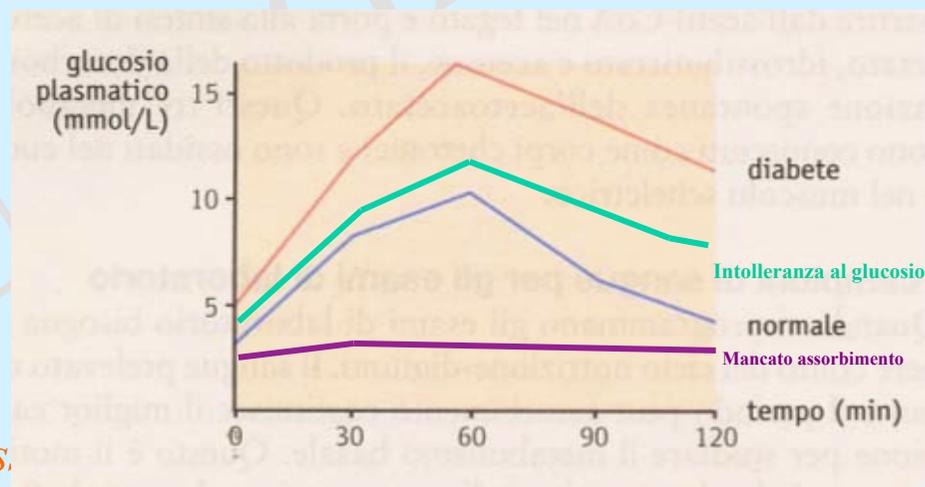
Adulti: 75 g di glucosio

Bambini: 1.75 g/Kg peso corporeo

Donna in gravidanza:

50 g di glucosio tra la 24ma e la 28ma settimana di gestazione

Prelievi al tempo 0 e ogni 30 min per 120 min per la glicemia oppure al tempo 0 e a 120 min



RIDOTTA TOLLERANZA AL GLUCOSIO

(Impaired glucose tolerance: IGT)

Pazienti con anomalie dei test di tolleranza al glucosio che non presentano iperglicemia a digiuno o altra evidenza di diabete mellito

Es: durante la gravidanza, in pazienti con deficit subclinico di insulina in conseguenza della secrezione di ormoni placentari, che antagonizzano l'azione dell'insulina, si presenta l'IGT.

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea²², né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

Diagnosi di diabete mellito ed intolleranza al glucosio

Condizione	Criteri diagnostici (mmol/L)	Criteri diagnostici (mg/dL)	Commenti
livelli normali di glucosio plasmatico a digiuno	sotto 6.1	sotto 110	
alterati livelli di glucosio a digiuno (IFG)	uguale o sopra 6.1 ma sotto 7	uguale o superiore a 110 ma sotto 126	
diminuita tolleranza al glucosio (IGT)	glucosio plasmatico 24 h dopo il carico di 75 g di glucosio 7.8 o superiore ma inferiore a 11.1	glucosio plasmatico dopo 2 h dal carico di 75 g di glucosio: 140 o superiore, ma inferiore a 200	diagnosticato: mediante OGTT
diabete mellito*			
criterio 1	livello plasmatico di glucosio "random": 11.1 o superiore **	glucosio plasmatico "random": 200 o superiore**	
criterio 2	glucosio plasmatico a digiuno: 7 o superiore	glucosio plasmatico a digiuno: 126 o superiore	
criterio 3	valore a 2 h durante l'OGTT: 11.1 o superiore	livello a 2 h durante l'OGTT: 200 o superiore	

* Giorno seguente usando un criterio differente.

** se accompagnato da sintomi (poliuria, polidipsia inspiegabile perdita di peso). Questi sono i criteri proposti dalla American Diabetes Association nel 1997.

IL DIABETE MELLITO

Serie di malattie che sono accomunate da iperglicemia e glicosuria che possono presentare complicanze acute e croniche.

TABELLA 17-2 Classificazione del Diabete Mellito – American Diabetes Association 1997

Classificazione	Patogenesi
Diabete di tipo 1	Deficit assoluto di secrezione insulinica, solitamente dovuto a distruzione delle cellule beta da cause immunitarie
Diabete di tipo 2	Insulino-resistenza di grado variabile; anche se c'è un aumento dell'insulina plasmatica, non è sufficiente a compensare la resistenza
Altri tipi specifici di diabete	Cause eterogenee, sottoclassificate come: difetti genetici della funzione delle cellule beta, difetti genetici dei recettori insulinici, malattie del pancreas esocrino, farmaci o composti chimici tossici per le cellule insulari o che antagonizzano l'insulina, distruzione infettiva delle cellule insulari, forme rare di diabete immunomediato o altre malattie endocrine che alterano la regolazione glicemica
Diabete gestazionale	Cause varie, inclusi il diabete di tipo 1 non riconosciuto e il diabete di tipo 2 incipiente subclinico

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

Paragone tra diabete di tipo 1 e di tipo 2

	Tipo 1	Tipo 2
Insorgenza	normalmente in età inferiore ai 20 anni	normalmente in età superiore ai 40 anni
Sintesi di insulina	assente: distruzione delle cellule β mediata dal sistema immunitario	conservata: associazione delle alterazioni funzionali delle cellule β e dell'insulina
Concentrazione plasmatica di insulina	bassa o assente	bassa, normale o alta
Predisposizione genetica	sì, eredità associata con antigeni HLA	non associata con il sistema HLA, significativa ereditarietà poligenica
Anticorpi anticellule insulari	sì	no
Obesità	rara	frequente
Chetoacidosi	sì	possibile in seguito a grandi stress

COMPLICANZE

- Acute: coma chetoacidotico, lattacidemico, iperosmolare, ipoglicemico.
- Croniche:
 - Di tipo microangiopatico (nefropatia e retinopatia)
 - Di tipo macroangiopatico (vasculopatia coronarica, cerebrale e periferica)
 - Di tipo neurologiche

Neuropatia del sistema nervoso autonomo:
diarrea, impotenza

Piede diabetico:
neuropatia periferica ed ischemia, ulcere ed amputazioni del piede



Retinopatia:
alterazioni visive e cecità

Macroangiopatia:
coronaropatie
patologie vascolari periferiche

Nefropatia:
insufficienza renale

Questi

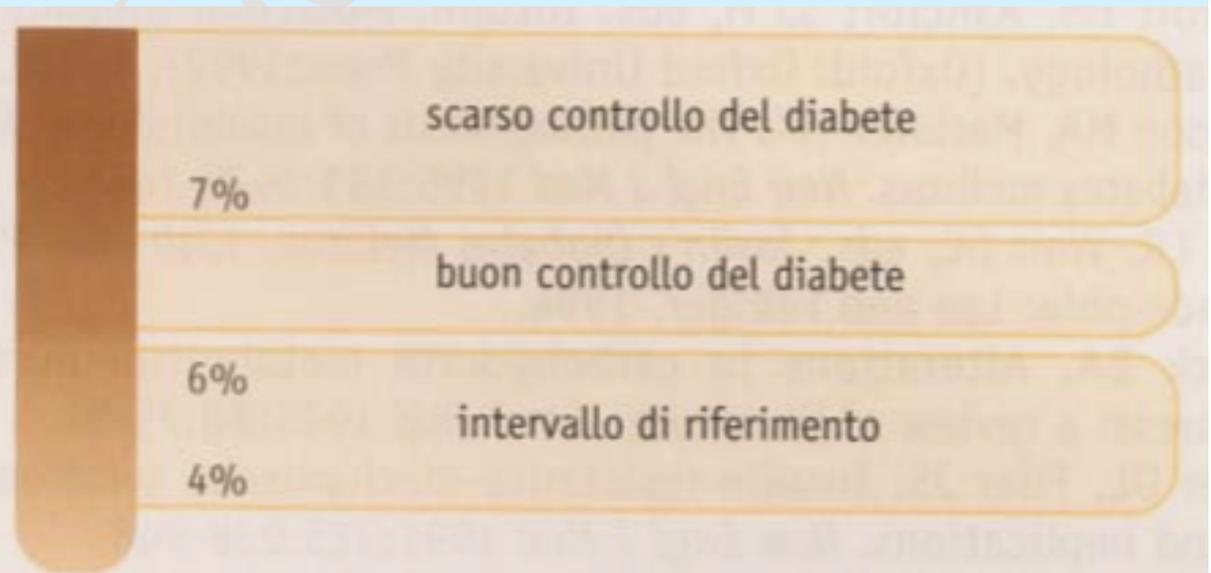
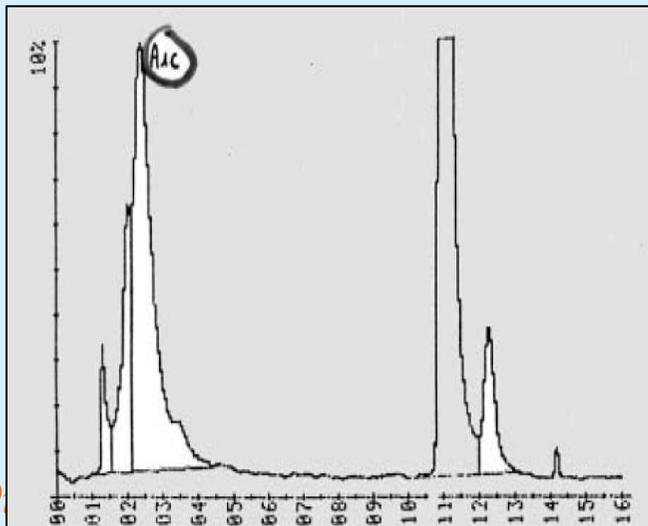
sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

su un

EMOGLOBINA GLICOSILATA (HBA_{1c})

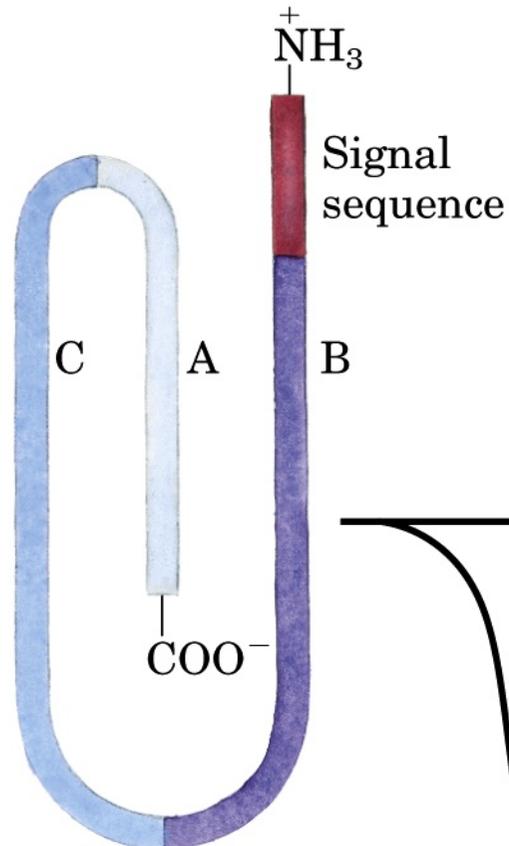
È indicata per il monitoraggio del diabete nel tempo

la glicoesoglobina: derivante dalla condensazione non enzimatica del glucosio con gruppi aminici della globina riflette i valori glicemici degli ultimi 2-3 mesi in rapporto alla vita media dei globuli rossi che è di 120 giorni

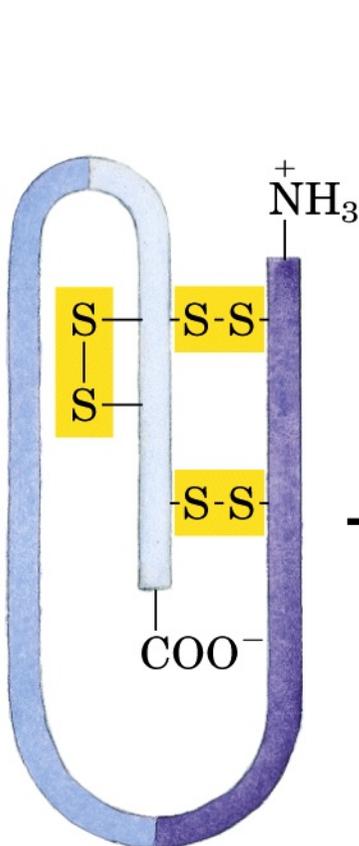


sito, né utili

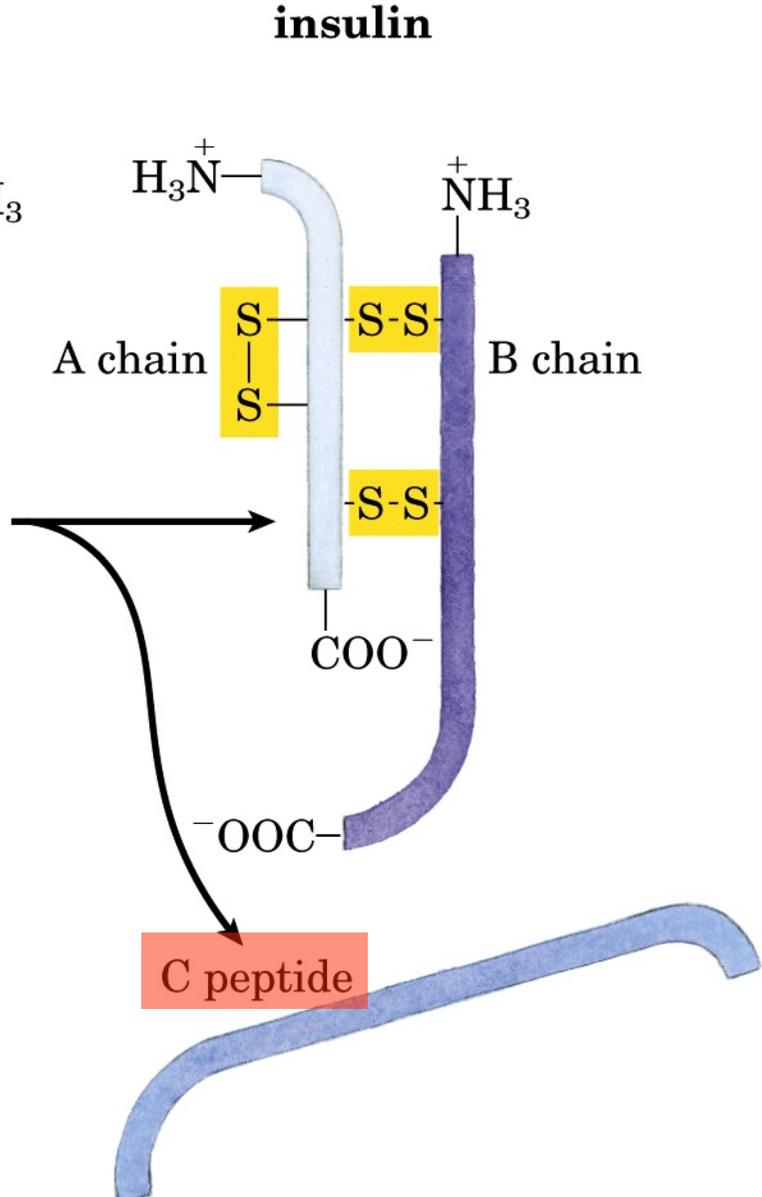
Preproinsulin



Proinsulin



Mature insulin



Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

PEPTIDE-C

valori di riferimento:

plasma 0.9-1.9 nmol/L (2.7-5.6 ng/mL)

urine 24.5±8.6 nmol/L (74 ± 26 µg/L)

Per lo studio delle capacità funzionali della cellula β pancreatica.

Nel diabetico è utile nell'impossibilità di misurare l'insulina o per trattamento insulinico o per la presenza di anticorpi anti-insulina.

Con un pasto misto e prelievi fino alla terza ora successiva:
aumento intorno al 90' e ritorno ai valori basali alla terza ora

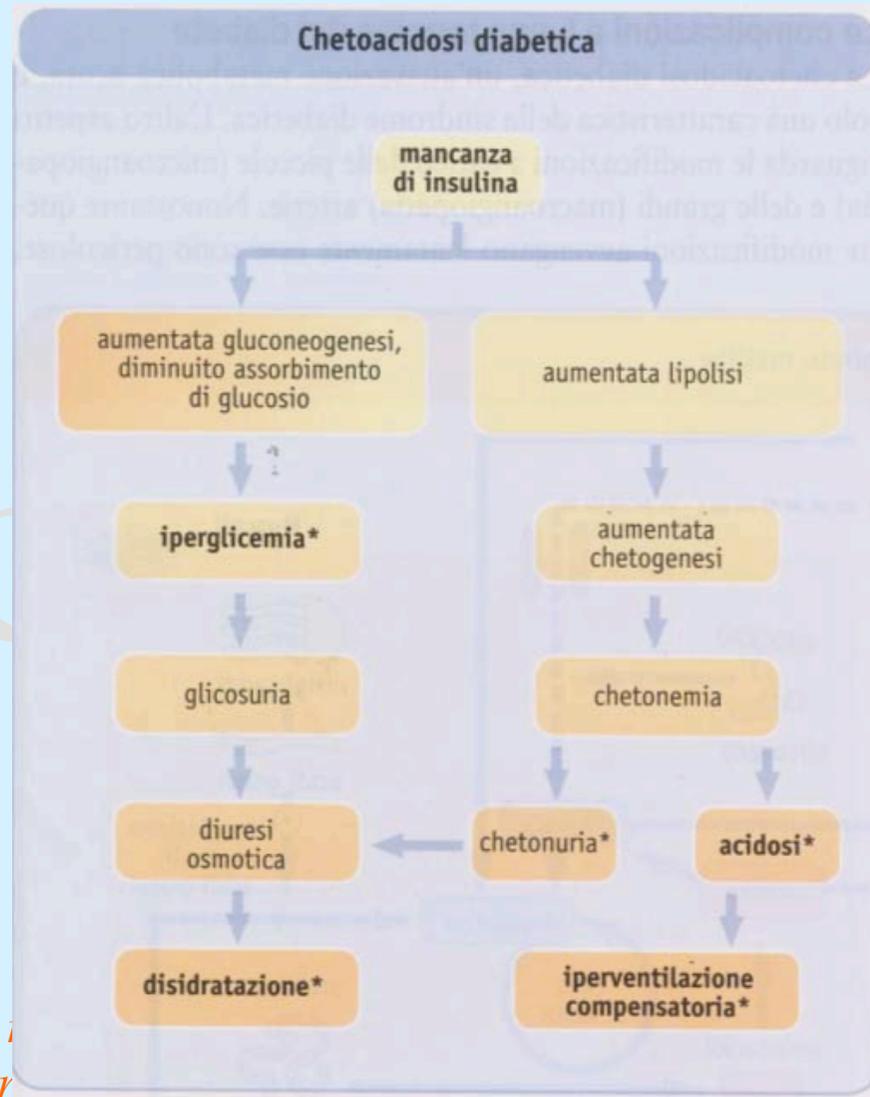
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea³⁰, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

CORPI CHETONICI (KB)

valori riferimento (Ketostik)
50-100 mg/L (0.49-0.96
mmol/L)

L'analisi di β -OH-butirrato, acetoacetato ed acetone è eseguita su sangue intero, plasma o siero e nelle urine.

Il metodo di misura è enzimatico e varia a seconda del chetone da analizzare.



GLICOSURIA

> 5.5 mmol/die (>100 mg/die) [dipende dal metodo]

Il glucosio nelle urine, può essere misurato più frequentemente qualitativamente con idonee cartine reattive contenenti glucosio ossidasi-perossidasi e cromogeno.

La glicosuria patologica compare quando la glicemia supera la soglia renale del glucosio che è intorno ai 10 mmol/L (180 mg/dl).

(si deve ovviamente tenere presente anche lo stato di salute del rene)

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea³², né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

ALBUMINURIA

Presente nelle urine anche in condizioni di normalità, aumenta nel paziente diabetico. E' indice di nefropatia diabetica.

Microalbuminuria: > 40-50 mg/24h (20 µg/min)

Macroalbuminuria: > 300 mg/24h (200 µg/min)

ANTICORPI

Auto-anticorpi sono marker dell'auto-immunità alla cellula- β pancreatica

Si possono identificare anche anni prima dell'insorgenza del diabete.

Sono dimostrati autoanticorpi:

- **IAA (Insulin Auto Antibodies)**
- ***Anti GAD* (antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase)**
- ***ICA* (Islet Cell Cytoplasmatic Antibodies)**

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea³⁴, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali

IPOGLICEMIA



Segni clinici di ipoglicemia si possono avere nell'adulto per livelli glicemici inferiori a 55 mg/dL (3.05 mmol/L).

Il test diagnostico è un digiuno protratto per 72 ore (eseguito in ospedale con continuo controllo e possibilità di assumere liberamente fluidi idonei):

- glicemia (ogni 6 ore, ed ogni ora se i livelli sono inferiori a 60 mg/dL (3.33 mmol/L),
- insulina (val.rif. 2-25 μ U/mL, 12-150 pmol/L),
- C-peptide (val.rif. 0.78-1.89 ng/mL, 0.25-0.60 nmol/L, nelle urine 48-100 μ g/L),
- proinsulina (val.rif. 2.0-2.6 pmol/L)

Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea³⁵, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali