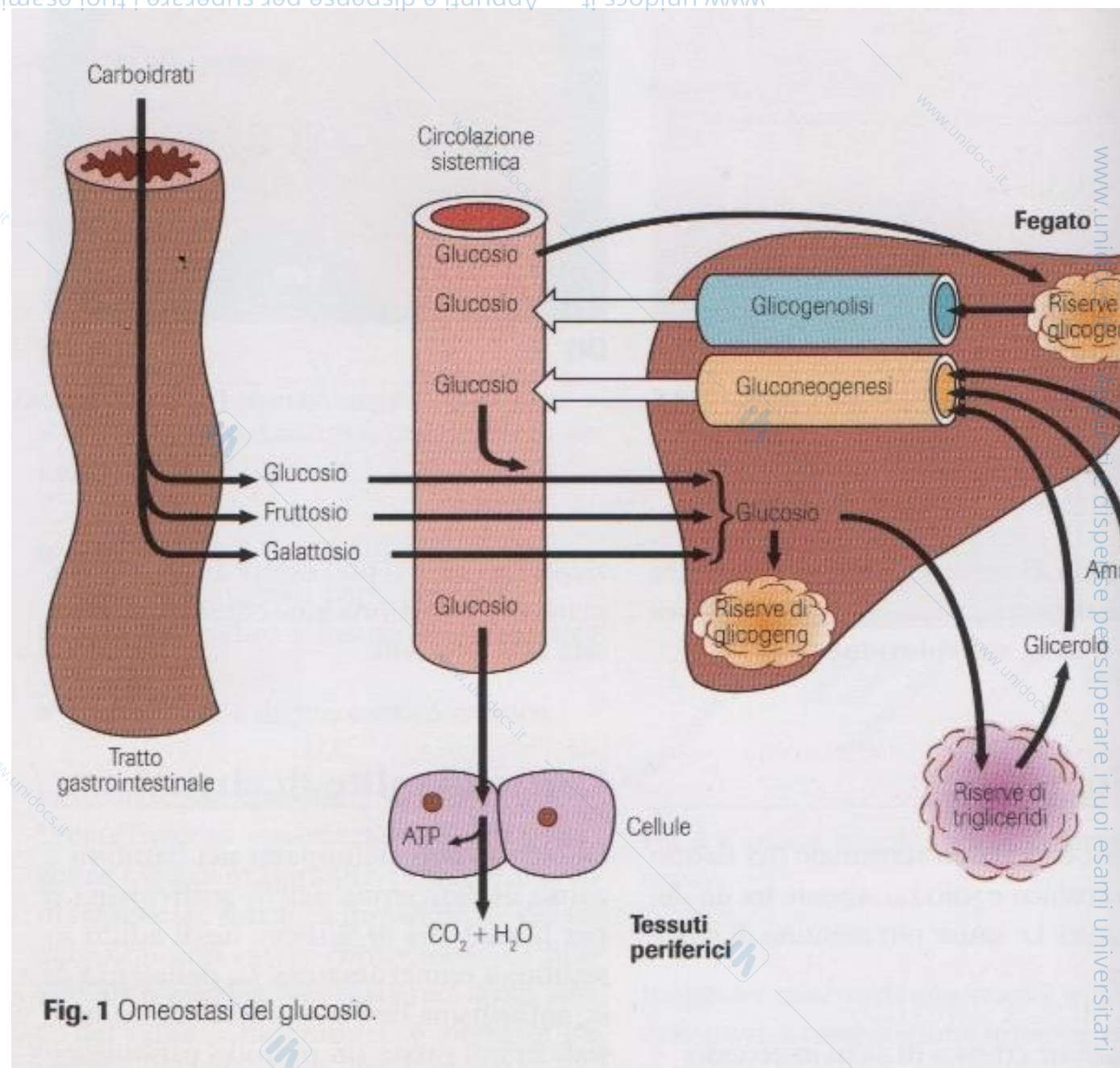
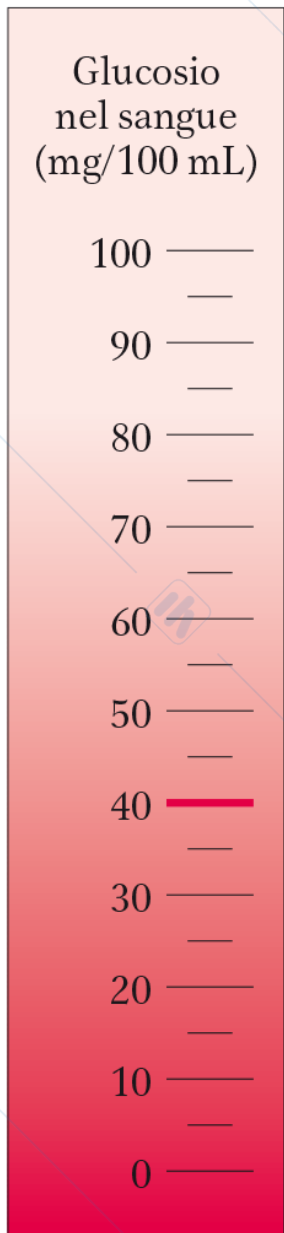


DIABETE MELLITO

Omeostasi del glucosio





Valori
normali

Primi sintomi neurologici; fame
Rilascio di glucagone, adrenalina, cortisolo
Sudorazione, tremito

Letargia
Convulsioni, coma

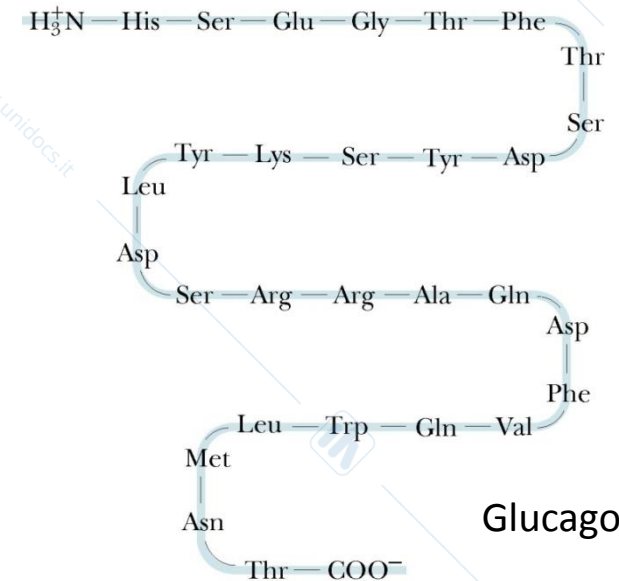
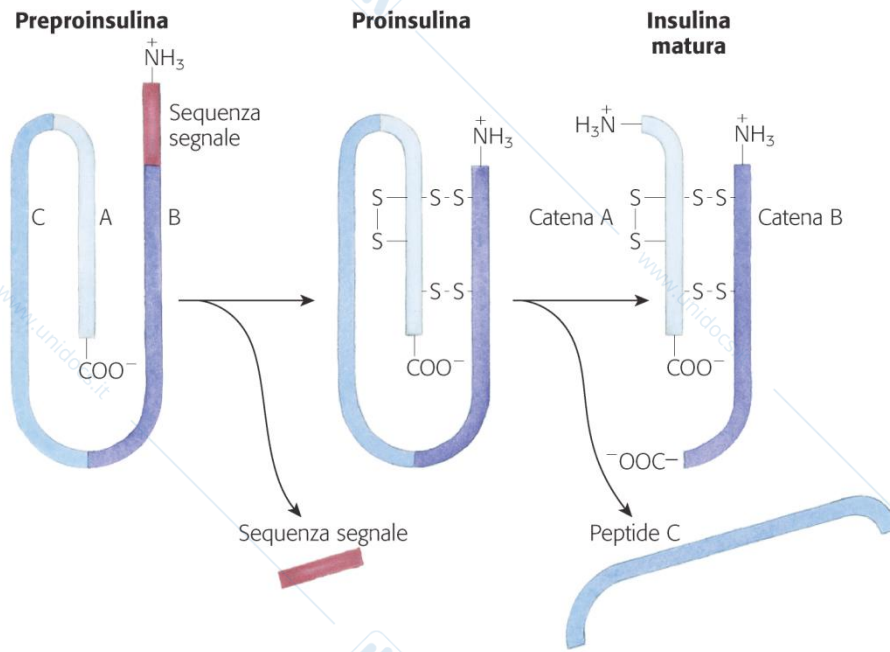
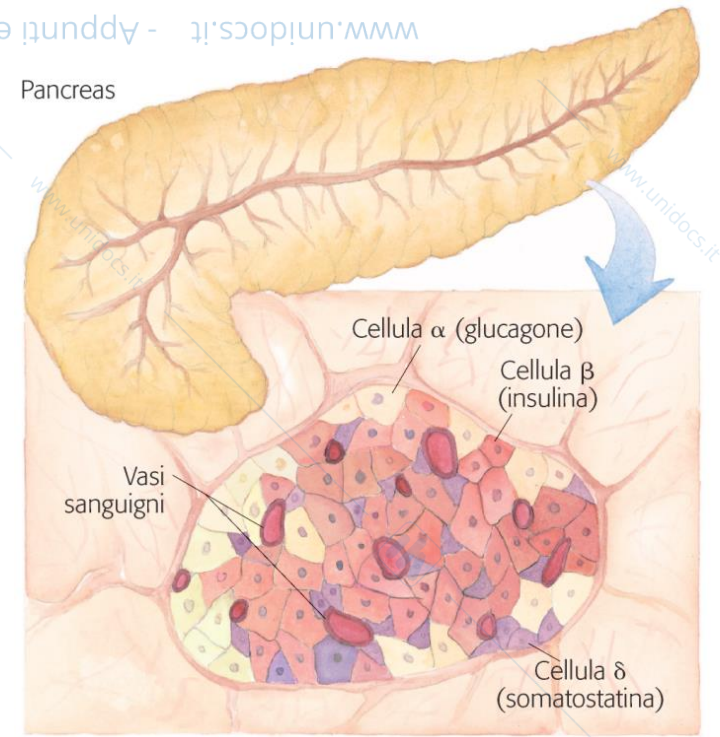
Danni permanenti al cervello (se la
mancanza di glucosio è prolungata)
Morte

v. r. della glicemia
3,3-5,6 mmoli/L
60-100 mg/dL

INSULINA E GLUCAGONE

Sono ormoni peptidici secreti da tipi cellulari diversi del **PANCREAS**

Cellule α = glucagone
Cellule β = insulina



Glucagone maturo:

Figura 19.17 La sequenza amminoacidica del glucagone.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

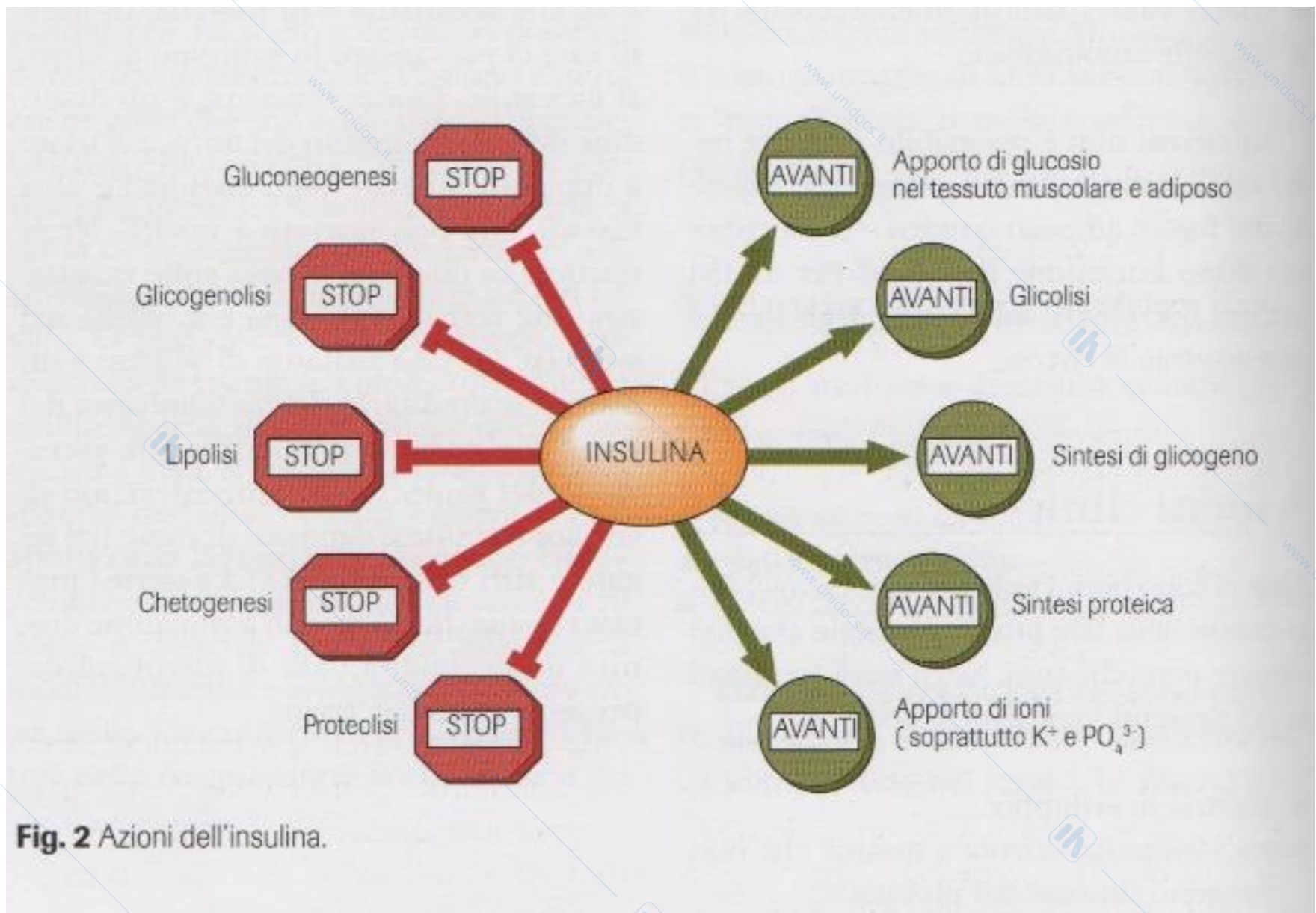
AZIONE DELL'INSULINA secreta su stimolo di **ALTI** livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia)

- Stimola l'utilizzazione del glucosio in tutti i tessuti. **Tessuti bersaglio: MUSCOLO, TESSUTO ADIPOSO**
- Modifica permeabilità delle membrane al glucosio (regolazione di GLUT4)
- **Attiva, mediante fosforilazione, proteine fosfatasi, modificando** l'attività di enzimi intracellulari
- Promuove la sintesi di alcuni enzimi (es. la GLUCOCHINASI)
- Stimola L'UTILIZZAZIONE DEL GLUCOSIO (ES. ATTIVA LA GLICOLISI E LA SINTESI DEL GLICOGENO, INIBISCE LA GLUCONEOGENESI)
E **ABBASSA LA GLICEMIA**

AZIONE DE GLUCAGONE secreto su stimolo di **BASSI** livelli di glucosio nel sangue (ipoglicemia)

- Tessuti bersaglio: **FEGATO, TESSUTO ADIPOSO**
- Attività mediata da AMP ciclico (cAMP)
- **INIBISCE LA GLICOLISI, STIMOLA LA GLUCONEOGENESI E LA DEGRADAZIONE DEL GLICOGENO**
e **INNALZA LA GLICEMIA**

Gli effetti dell'insulina sono opposti a quelli del glucagone, ma anche a quelli dell' **adrenalina, dei glucocorticoidi (cortisolo), dell' ormone della crescita**: «ormoni dello stress»



DIABETE MELLITO

- Un gruppo di disordini metabolici eterogenei dal punto di vista clinico e genetico caratterizzati da **elevati livelli ematici di glucosio (IPERGLICEMIA)**
- Disordine endocrino più comune nella pratica clinica

Iperglicemia dovuta a

- Mancanza assoluta o parziale dell'insulina
- Resistenza delle cellule bersaglio all'insulina

DIABETE MELLITO PRIMARIO

Diabete di tipo 1 (IDDM) 15% dei pazienti

l'insulina non viene prodotta

per distruzione autoimmune delle cellule beta del pancreas

- Tipico di soggetti giovani, 9-14 anni
- Fattori ambientali scatenanti (es. infezioni virali)

Diabete di tipo 2 (indipendente da insulina, NIDDM) 85 % pazienti: **resistenza all'insulina**

- individui età > 40 anni, obesi
- implicazione di GLUT4
- dipende da un'interazione tra fattori genetici ed ambientali

Caratteristiche comuni ai due tipi

- Il glucosio non entra nei tessuti bersaglio dell'insulina (adiposo e muscolare)
- Iperglicemia a digiuno
- Sono stimulate la glicogenolisi, la lipolisi, la gluconeogenesi e la chetogenesi
- Chetosi (chetonemia, chetosuria)
- Acidosi metabolica (rara nel tipo 2)

DIABETE MELLITO SECONDARIO

CONSEGUENZA DI

- malattie pancreatiche
- Malattie endocrine
- Morbo di Cushing
- Terapie farmacologiche
- Gravidanza

DIABETE MELLITO DI TIPO I

MALATTIA AUTOIMMUNE

INSULINO-SENSIBILE

DIAGNOSI: MISURAZIONE DEGLI AUTOANTICORPI SIERICI

Predittivi della malattia

ICA (anti-citoplasma di insula pancreatica)

Ab anti-GADA (decarbossilasi dell'acido glutammico) contro proteine delle cellule beta

Ab anti-IA2A anti tirosina fosfatasi di membrana delle cellule beta

IAA autoanticorpo contro l'insulina

Ab anti-ZnT8 (anti isoforma 8 del trasportatore dello zinco)

DIABETE MELLITO DI TIPO I

NIDDM

diabete insulino-resistente

Il glucosio non entra nei tessuti insulino-sensibili



La glicemia si innalza



Eccessiva e incompleta ossidazione degli acidi grassi



Accumulo di AcetilCoA



Produzione di corpi chetonici in eccesso



Chetoacidosi

MISURAZIONE DEL GLUCOSIO

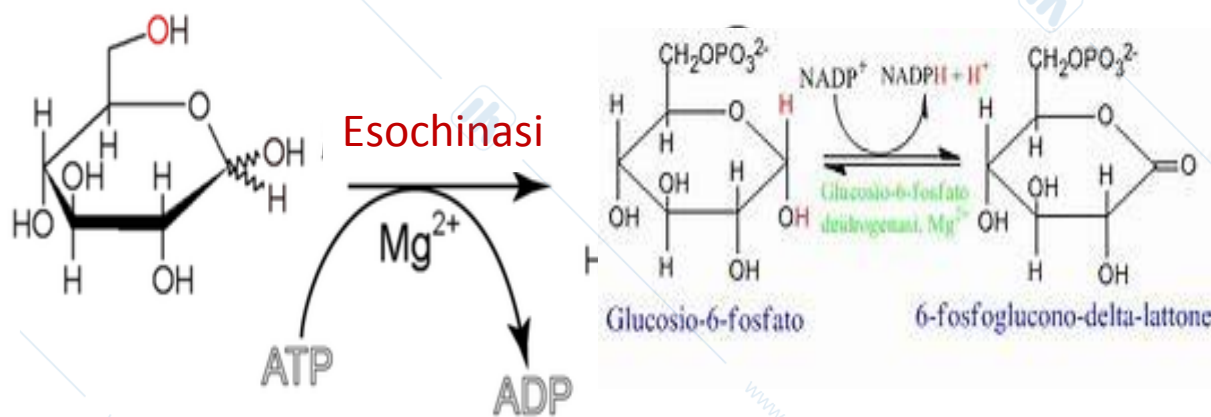
- Prelievo tra le 7 e le 10 mattino, a digiuno
- Ai *fini diagnostici* si deve utilizzare la **glicemia plasmatica** e *NON* quella su sangue intero (La glicemia su sangue intero è di circa il 10% più bassa di quella del plasma)
- Se l'esame non viene eseguito entro 30 min deve essere aggiunto al campione inibitore della glicolisi (fluoruro di sodio, inibitore dell'enolasi)
- Mettere la provetta in ghiaccio fondente e separare plasma da cellule
- Conservare il plasma a 4°C

Metodo di dosaggio enzimatico del glucosio plasmatico a digiuno

Per diagnosi di IFG (glicemia alterata a digiuno)

Enzimi utilizzati

- Glucosio ossidasi (presenta molte interferenze)
- Esochinasi



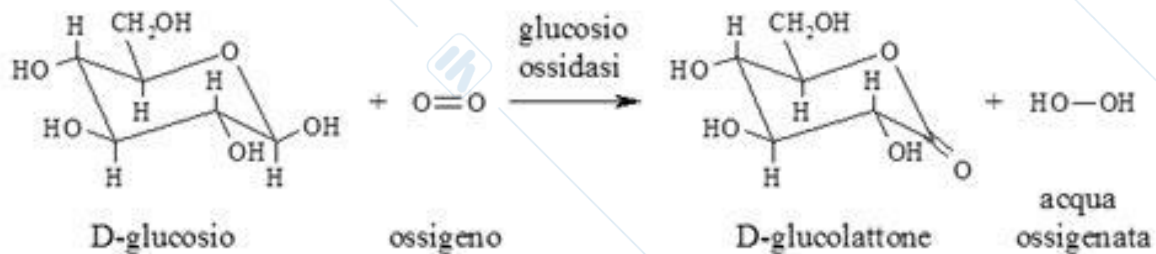
- Reazione accoppiata a quella catalizzata da
- Si misura con un fotometro l'assorbanza del NADPH prodotto, proporzionale al glucosio presente

v. r. = 3,3-5,6 mmoli/L
60-100 mg/dL

AUTOMONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

GLUCOMETRO

- Su sangue intero, prelevato dal circolo capillare
- Grazie alla reazione della GLUCOSIO OSSIDASI



- Reflettometri (cromogeno)
- Impedenziometri (conduttività elettrica)

Glucosio ossidasi



Molecola
(cromogeno)

ESAME DI TOLLERANZA AL GLUCOSIO ORALE (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

INDICATA IN CASO LA MISURAZIONE RIPETUTA DELLA GLICEMIA A DIGIUNO NON DIA RISULTATI CONVINCENTI

- 1 prelievo a digiuno
 - 1 prelievo dopo 2 ore dall'assunzione di una soluzione glucosata (250-300 ml) contenente 75 g di glucosio anidro, da bere in 5 min
-
- ✓ Non va eseguito su pazienti già diagnosticati per diabete
 - ✓ Va eseguito dopo opportune raccomandazioni alimentari nei 3 gg precedenti
 - ✓ Non si devono essere subito interventi chirurgici, aver avuto infezioni, assunti farmaci

Tab. 1 Criteri per la diagnosi di diabete mellito

Glucosio nel sangue a digiuno

Non-diabetico	Glicemia alterata a digiuno	Diabete
< 6,0	6,0-6,9	≥ 7,0

Test di tolleranza al glucosio orale

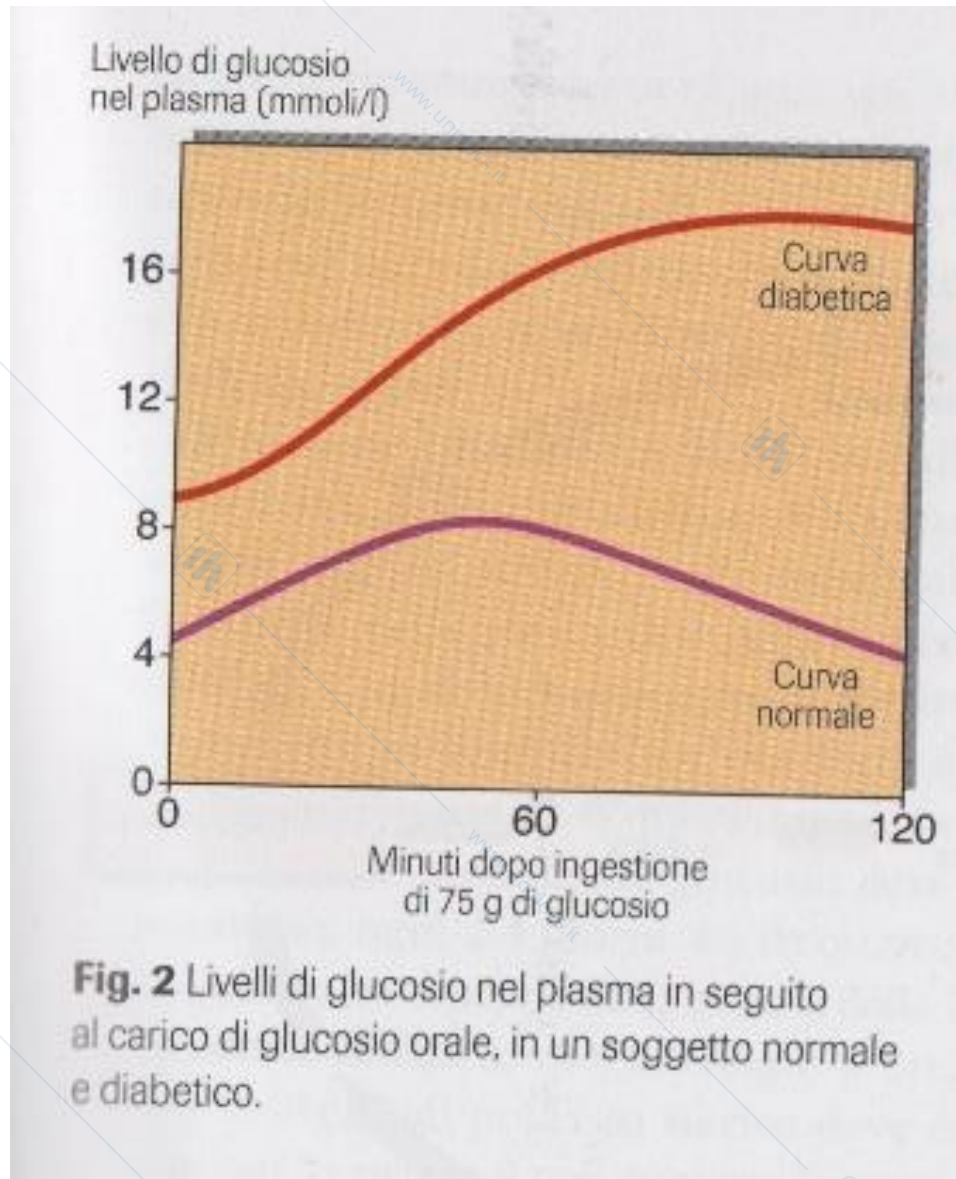
	A digiuno	2-ore
Tolleranza alterata al glucosio	< 7,0	7,8-11,0
Diabete	≥ 7,0	≥ 11,1

Tutte le difre si riferiscono a concentrazioni di glucosio (mmoli/l) nel plasma venoso

Individui con **glicemia alterata a digiuno** e **tolleranza alterata al glucosio**

Sono categorie a rischio di

- Diabete
- Malattie cardiache
- Ipertensione
- Dislipidemie



EMOGLOBINA GLICATA (HbA1C)

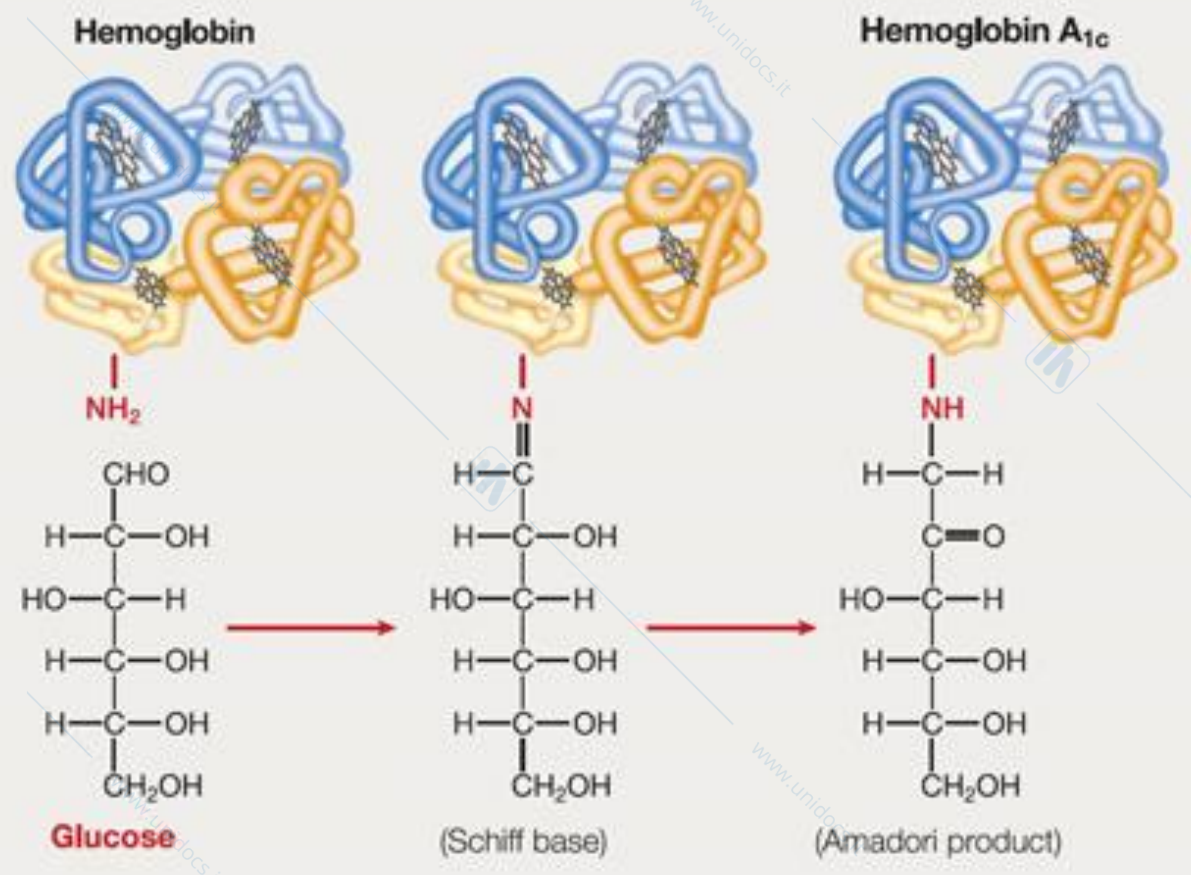
Riflette la glicemia media nei 2 mesi precedenti alla sua misura

- Glicazione non enzimatica dell'emoglobina
- Reazione tra il gruppo aldeidico del glucosio e il gruppo amminico delle valine terminali delle catene beta dell'Hb

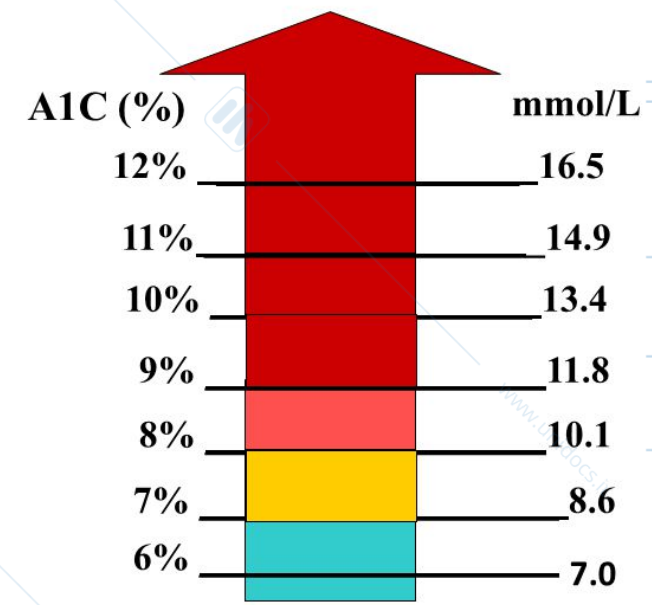
PARAMETRO DIAGNOSTICO DEL DIABETE

Valori >48 mmol/mol di Hb (6,5% dell'Hb totale)
(ottenuti in 2 misure consecutive)

- La misura dell'Hb glicata risente del turn over dei globuli rossi (4 mesi)
- Deve essere eseguita 3 volte/anno, a distanza di non meno di due mesi



Glycated Hemoglobin (A1C) / C



1% di aumento di HbA1c corrisponde ad un aumento della glicemia pari a

METODI DI DOSAGGIO DI EMOGLOBINA GLICATA (HBA1C)

L'emoglobina glicata differisce da quella normale per il punto isoelettrico (pI)

- Metodi cromatografici (HPLC)
scambio ionico
affinità (per il glucosio legato)
- Metodi immunochimici

Fattori che influenzano i livelli di Hb glicata

Esempi

- Assunzione di vitamina C
- Consumo di alcol

FRUTTOSAMINA: INSIEME DELLE PROTEINE PLASMATICHE GLICATE

Parametro precoce per diagnosi di diabete

I valori di fruttosamina sono indicatori della glicemia media nei 10-20 giorni precedenti al pr

Metodi di misurazione

Fruttosamina

- Test colorimetrici
- Riduzione del nitro blu di tetrazolio a formazano da parte della fruttosamina in ambiente

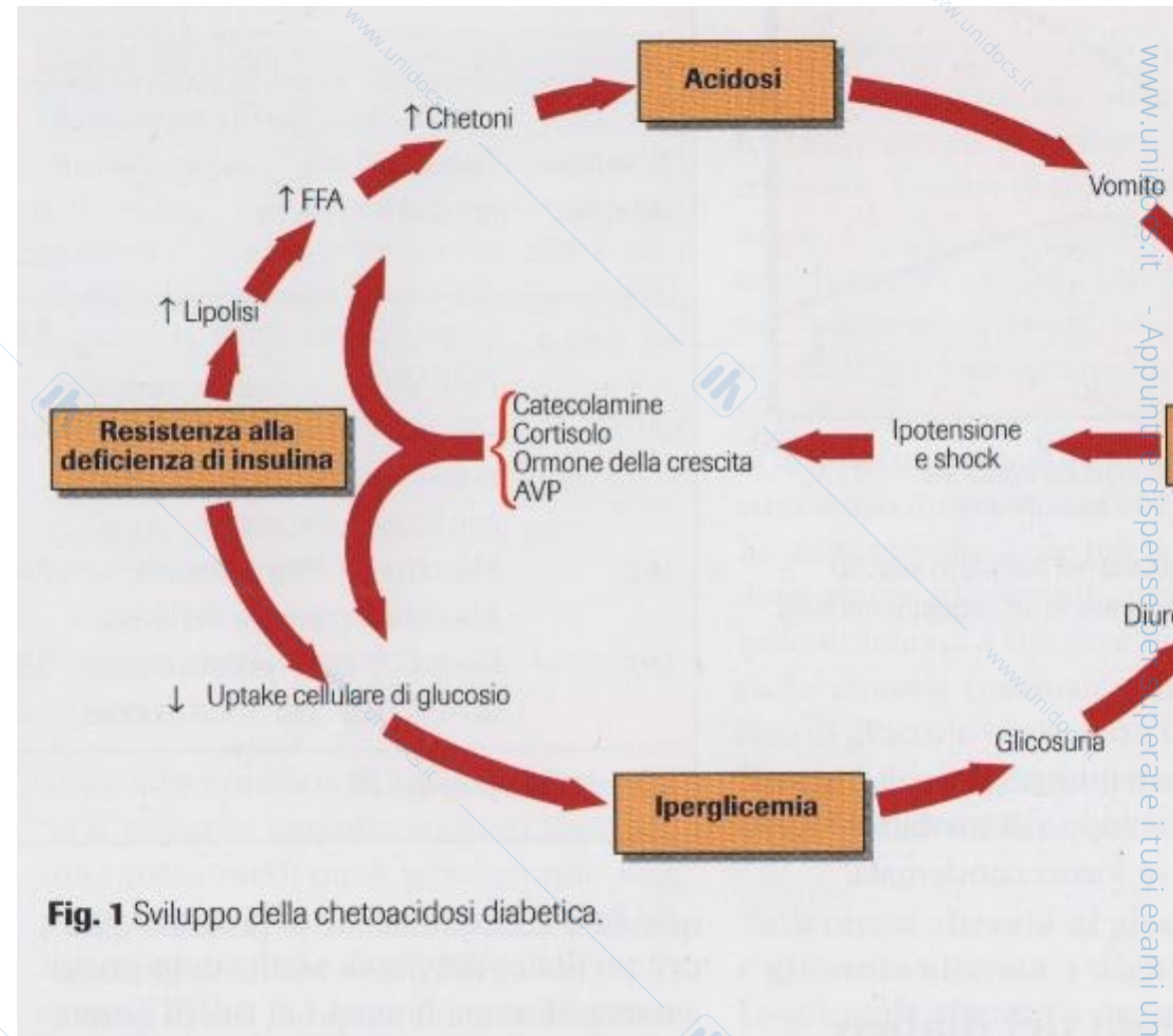
Albumina glicata

- Cromatografia a scambio ionico
- Immunodosaggi ELISA
- Metodi enzimatici

CHETOACIDOSI DIABETICA (DKA)

Iperglicemia
Glicosuria
Diuresi osmotica
Perdita di acqua ed elettroliti
(sodio, potassio, magnesio, cloruro, fosfato)

Aumento della lipolisi
Aumento degli acidi grassi liberi
Chetonemia
Chetonuria
Acidosi metabolica
Vomito



TRATTAMENTO DELLA CHETOACIDOSI DIABETICA (DKA)

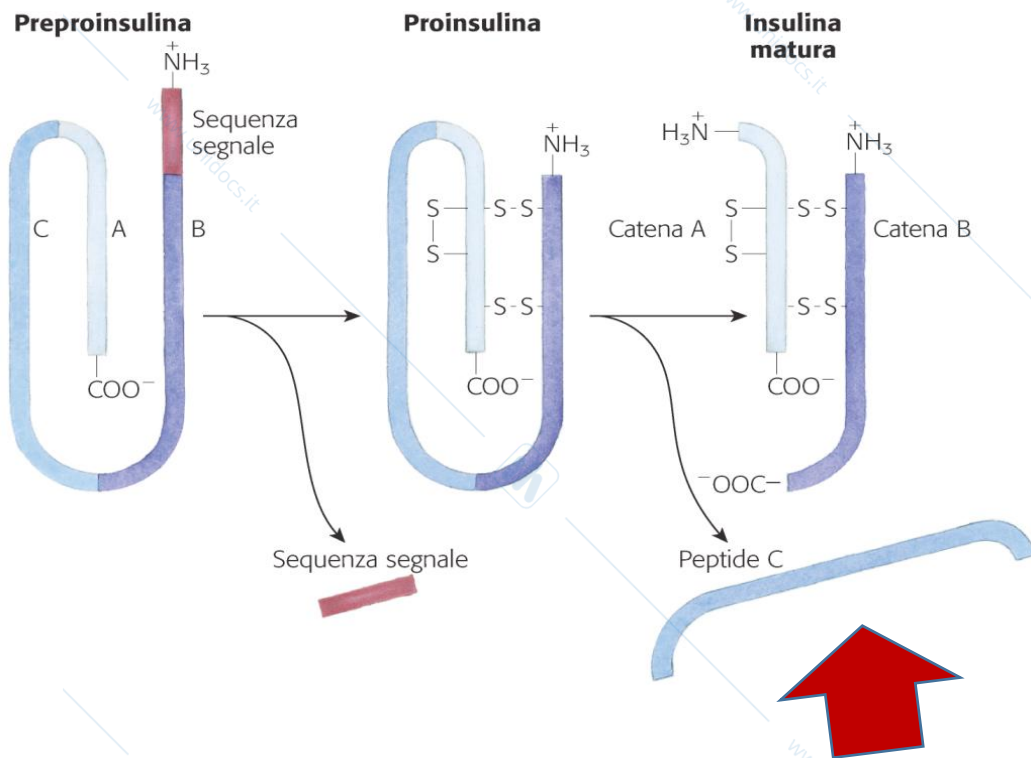
Somministrazione (SOTTO STRETTO MONITORAGGIO) di

- insulina endovenosa
- soluzione fisiologica (per compensare la deplezione di fluido e la circolazione)
- potassio
- soluzione di bicarbonato endovena (nei casi più gravi)

MONITORAGGIO DEL DIABETE MELLITO

Tabella 26.1 Ruolo del laboratorio nella gestione dei pazienti con diabete mellito

Utilizzo	Tipo di esami
Diagnosi	
Pre-clinica (screening)	<ul style="list-style-type: none">• Marcatori immunologici (ICA, IAA, autoanticorpi GAD, anticorpi IA-2, anticorpi ZnT8)• Marcatori genetici (es. antigeni HLA)• Test per la secrezione insulinica (a digiuno, in risposta a carico di glucosio)• Glicemia• HbA_{1c}
Clinica	<ul style="list-style-type: none">• Glicemia• Test di tolleranza orale al glucosio (OGTT)• HbA_{1c}• Corpi chetonici (nelle urine e nel sangue)
Sorveglianza	
Condizioni acute	<ul style="list-style-type: none">• Glicemia• Corpi chetonici• Stato acido-base (pH, bicarbonato)• Lattato• Altri esami correlati alla fisiopatologia o alla terapia (es. potassio, sodio, fosfato, osmolalità)
Condizioni croniche	<ul style="list-style-type: none">• Glicemia• Proteine glicate (HbA_{1c}, albumina glicata)• Proteine urinarie (escrezione urinaria di albumina, albuminuria)• Esami per la valutazione delle complicanze (creatinina, colesterolo, trigliceridi)• Esami per la valutazione del trapianto di pancreas (C-peptide, insulina)• Eleggibilità per l'impianto della pompa insulinica (C-peptide)



PEPTIDE C

- Viene prodotto in quantità equimolari all'insulina
- Ha un'emivita nel siero maggiore di quella dell'insulina (20 min vs. 5 min)
- Riflette la sintesi dell'insulina
- Si misura per valutare la capacità del pancreas di produrre insulina
- Permette di distinguere il livello di insulina endogena da quella esogena (data come farmaco)
- Permette la diagnosi di insulinoma

v. r. nel siero: 0,78 e 1,89 ng/mL

Aumenta per:

- Insulinoma (importante dosarlo nelle IPOGLICEMIE)
- Diabete tipo II
- Assunzione di farmaci ipoglicemizzanti

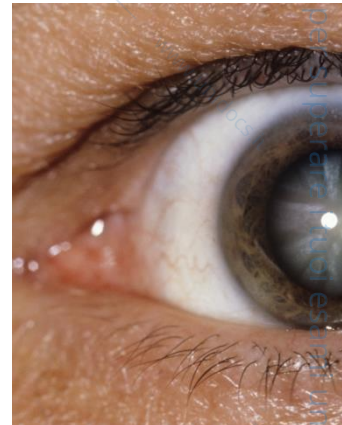
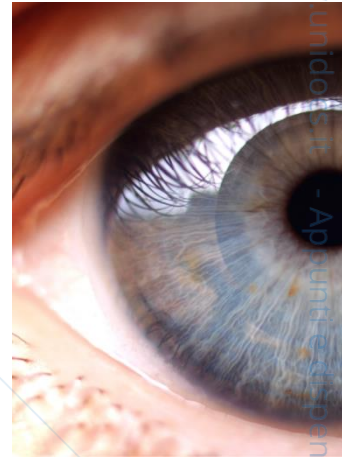
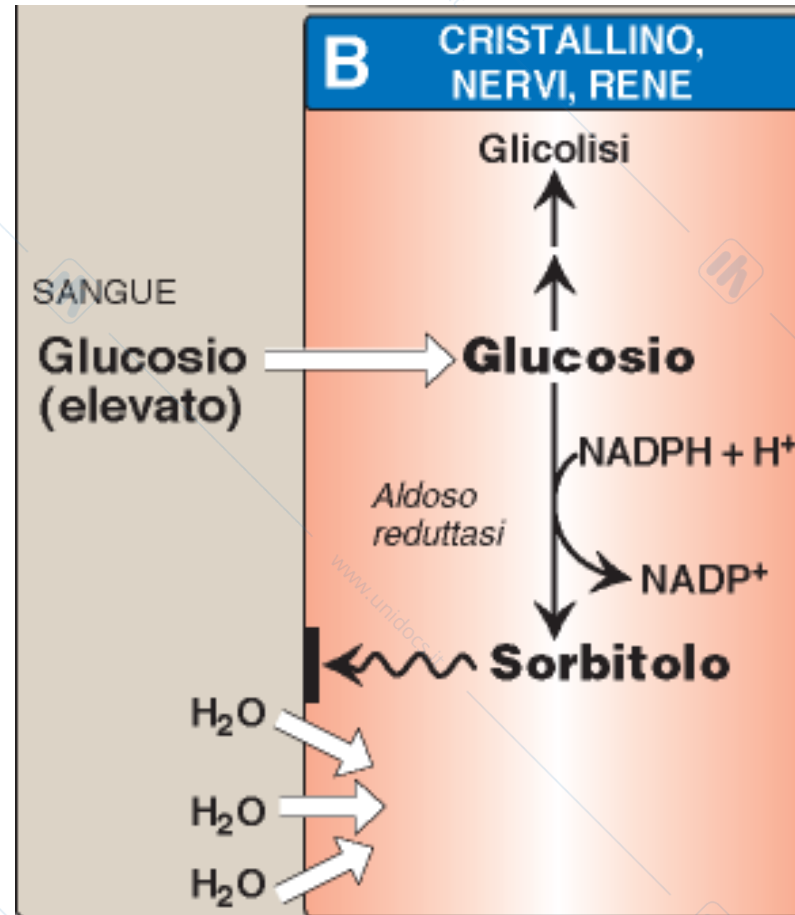
COMPLICAZIONI A LUNGO TERMINE DEL DIABETE

- Microangiopatia
- Maculopatia, Retinopatia, Cecità
- Cataratta
- Nefropatia, malattia renale (aumento di GFR, poi proteinuria e uremia)
- Dislipidemia aterogena

CATARATTA DIABETICA

Il sorbitolo è un alditolo del glucosio

- L'accumulo di sorbitolo richiama acqua
- Lo stress osmotico induce apoptosi nelle cellule del cristallino e allo sviluppo della cataratta (opacizzazione del cristallino)



IPOGLICEMIA A DIGIUNO

Può essere causata da

- Insulinoma (si produce troppa insulina)
- Insufficienza epatica e renale (gluconeogenesi)
- Malattia di Addison (eccesso di glucocorticoidi antagonisti dell'insulina)
- Eccesso di somministrazione di insulina nei diabetici
- Assunzione di alcol

Provoca

- Inibizione della sintesi di insulina
- Aumento di glucagone, cortisolo catecolammine, ormone della crescita

Sintomi:

- Sudorazione
- Tremori
- Tachicardia
- Debolezza
- Nausea
- Confusione mentale
- Difficoltà di concentrazione
- Convulsioni
- Coma