

4

# Principali enzimi di importanza clinica

Enzima (sigla)	Principale origine dell'enzima presente nel sangue	Principali applicazioni cliniche
Alanina amminotransferasi (ALT)	Fegato	Danno epatico parenchimale
Amilasi (AMY)	Ghiandole salivari, pancreas	Malattie pancreatiche
Aspartato amminotransferasi (AST)	Cuore, fegato, muscolo scheletrico, eritrociti	Danno epatico parenchimale
Creatin chinasi (CK)	Muscolo scheletrico, cuore	Malattie muscolari
$\gamma$ -glutammina transferasi (GGT)	Fegato, pancreas, rene	Danno epatobiliare
Fosfatasi alcalina (ALP)	Fegato, osso, mucosa intestinale, placenta	Danno epatobiliare, malattie ossea
Lattato deidrogenasi (LDH)	Cuore, eritrociti, linfonodi, muscolo scheletrico, fegato	Anemie emolitiche e megaloblastiche, leucemia e linfomi, neoplasie
Lipasi pancreatici	Pancreas	Malattie pancreatiche

# Lattato deidrogenasi, LDH

- enzima rilasciato a seguito di **danno cellulare**; si trova nelle cellule di tutto l'organismo, con concentrazioni più alte a livello del cuore, del fegato, dei muscoli, dei reni, dei polmoni e delle cellule del sangue; anche i batteri producono LDH
- Può essere misurato nel sangue o in altri fluidi corporei:
  - Sangue: è un marcatore non specifico della presenza di danno tissutale. Di per sé non può essere usato per determinare le cause o la localizzazione del danno. Però può essere usato insieme ad altri esami del sangue come supporto nel valutare e/o monitorare patologie (ad esempio del sangue e/o del fegato) che portano a danno tissutale.
  - Fluidi corporei: in caso di danno, infiammazione o infezione in una specifica parte del corpo come cervello, cuore o polmoni, si accumula liquido o i suoi costituenti cambiano. La concentrazione di LDH presente nel liquido può essere utile nel determinare la causa. Es liquor di pazienti affetti da meningite batterica: LDH elevato; liquido pericardico, pleurico, ascitico: LDH è indice, insieme ad altri esami, di un danno o un'infiammazione (essudato) o di uno squilibrio di pressione all'interno dei vasi e alla concentrazione di proteine nel sangue (trasudato).

- L'LDH esiste in cinque differenti forme isoenzimatiche, è un tetramero formato dalla combinazione di due diversi monomeri, codificati da due geni distinti (*H heart* e *M muscle*). Dalla diversa composizione monomerica, si hanno cinque forme isoenzimatiche:
  - LDH-1 o H<sub>4</sub>: cuore, globuli rossi, rene, cellule germinali
  - LDH-2 o H<sub>1</sub>M<sub>3</sub> : cuore, globuli rossi, rene (meno concentrato rispetto a LDH-1)
  - LDH-3 o H<sub>2</sub>M<sub>2</sub> : polmoni e altri tessuti
  - LDH-4 o H<sub>1</sub>M<sub>3</sub> : globuli bianchi, linfonodi, muscoli, fegato (meno concentrato rispetto a LDH-5)
  - LDH-5 o M<sub>4</sub> : fegato, muscoli scheletrici

# Significato dell'aumento di LDH

## Su sangue

Concentrazioni elevate di LDH di solito indicano che alcuni tipi di **tessuto** sono danneggiati. L'LDH aumenta di solito quando inizia la distruzione cellulare, raggiungendo la massima concentrazione dopo un certo periodo di tempo, per poi decrescere. L'LDH aumenta in varie patologie, proprio a causa della sua ubiquità.

Un aumento di LDH può essere osservato in:

- **Anemia emolitica**
- Anemia perniciosa (anemia megaloblastica)
- Infezioni come mononucleosi, **meningite**, encefalite, **HIV**
- Sepsi
- Infarto intestinale e polmonare
- **Malattia renale acuta**
- **Malattia epatica acuta**
- Danno muscolare acuto
- **Pancreatite**
- Fratture ossee
- **Tumore testicolare**, **linfoma** o altri tipi di cancro

Una concentrazione elevata di LDH può indicare che il trattamento per il cancro (es. chemioterapia) non ha avuto successo. Una concentrazione elevata è predittiva di prognosi infausta per questi malati. Nelle persone affette da patologie **croniche** e progressive, può persistere una concentrazione moderatamente elevata di LDH. Concentrazioni basse o normali di LDH di solito non indicano un problema. Basse concentrazioni possono talvolta essere osservate quando la persona ha ingerito grosse quantità di acido ascorbico (vitamina C).

# Significato dell'aumento di LDH

## Su altri liquidi biologici

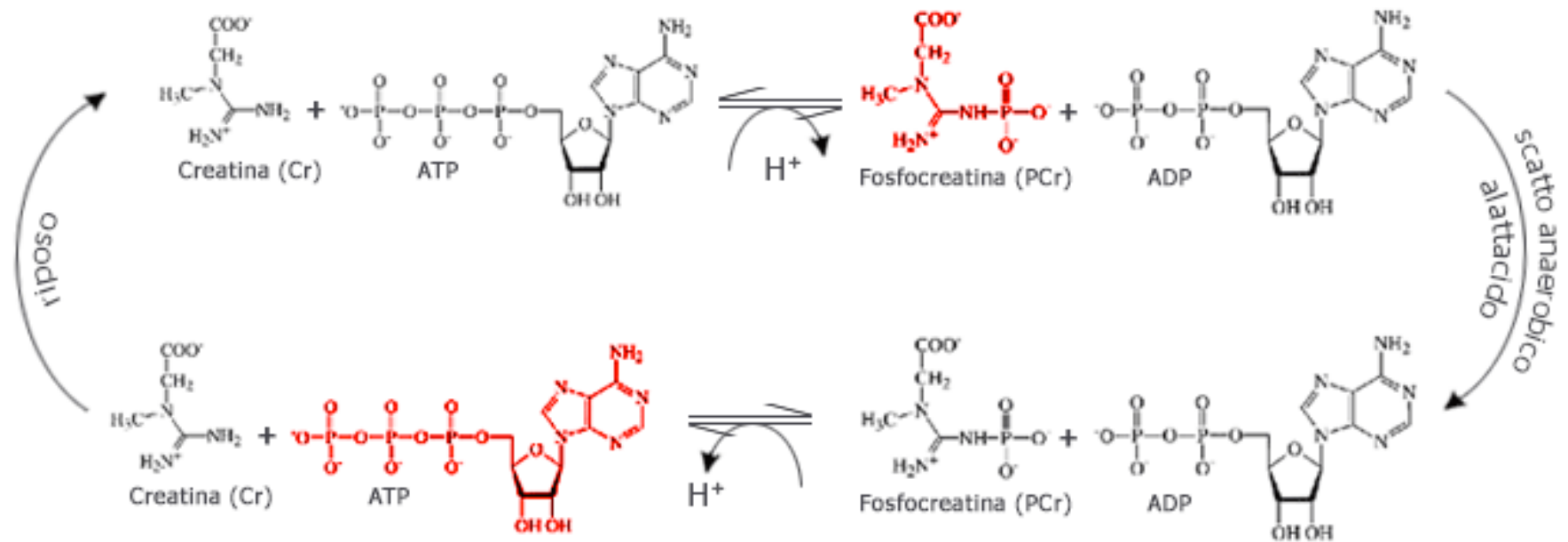
- Liquor, un aumento di LDH indica che la meningite è probabilmente di origine **batterica**, mentre concentrazioni normali o basse indicano la probabile origine **virale**.
- Alte concentrazioni di LDH indicano che nel liquido pericardico, peritoneale o pleurico c'è un **essudato**, mentre basse concentrazioni indicano il **trasudato**. Il trasudato è causato di solito da scompenso cardiaco congestizio o **cirrosi**. L'essudato ha molte possibili cause

	Parametro	Cutoff diagnostici per essudato
Criteri di Light	Ratio proteine liquido pleurico/siero	$\geq 0,50$
	Ratio LDH liquido pleurico/siero	$\geq 0,60$
	LDH liquido pleurico	$> 2/3$ limite superiore dell'intervallo di riferimento della LDH serica
Criteri aggiuntivi	Colesterolo liquido pleurico	$> 45$ mg/dL
	Ratio colesterolo liquido pleurico/siero	$> 0,30$
	Ratio bilirubina liquido pleurico/ siero	$\geq 0,60$

## Creatina chinasi, CK (o CPK)

- La creatina chinasi è un enzima che si trova a livello cardiaco, cerebrale, del muscolo scheletrico e di altri tessuti. Patologie che determinano danno muscolare e/o interferiscono con la produzione di energia muscolare o con il suo utilizzo, possono determinare un aumento di CK.
- All'interno delle cellule la creatina è fosforilata a fosfocreatina dalla CK; la fosfocreatina fornisce una pronta e rapida fonte di energia. Creatina e fosfocreatina sono metabolizzate a *creatinina* con un tasso di turnover giornaliero, quasi costante , del 1-2%.

## Ricarica muscolare di Fosfocreatina a riposo



Consumo di Fosfocreatina per sintesi ATP durante sprint

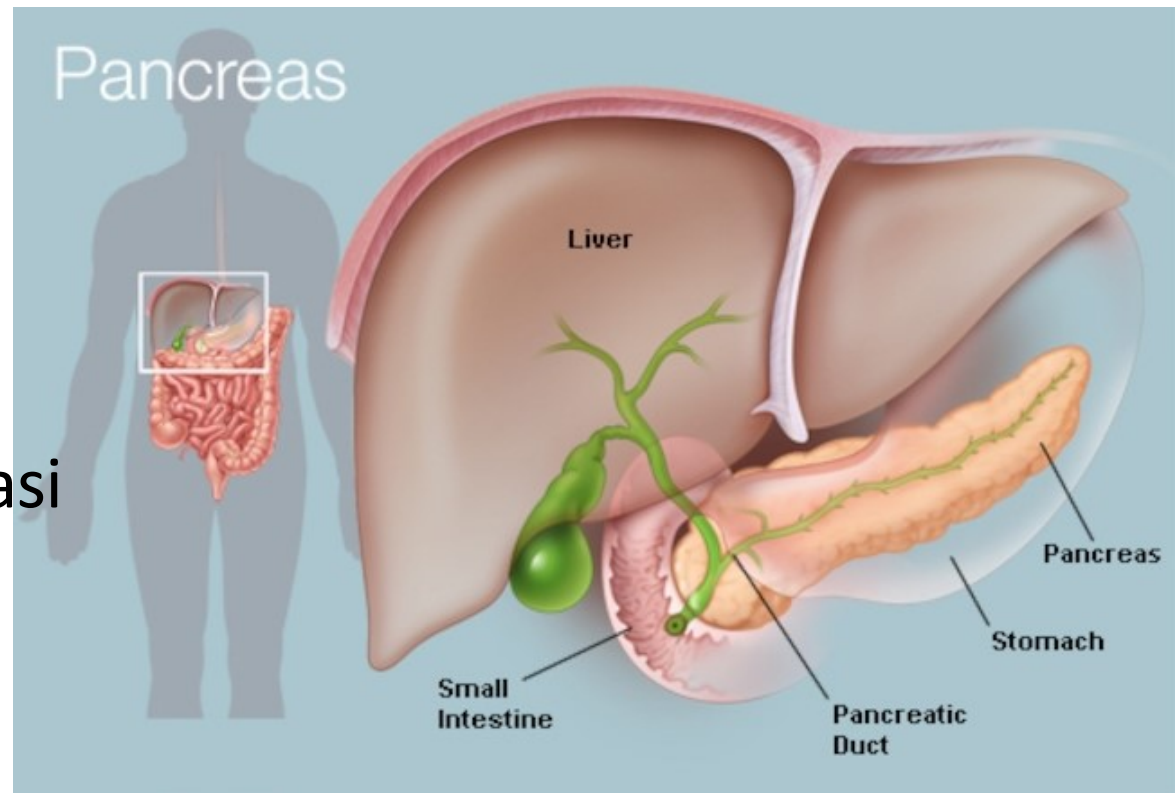


# Significato dell'aumento di CK sierica

- Indice di danno muscolare; supporto alla diagnosi di patologie associate al danno muscolare; danno cardiaco-infarto, a questo scopo ora ampiamente rimpiazzato dalla troponina.
- Infiammazione dei muscoli (miosite)
- danni muscolari gravi
- rabdmiolisi se il paziente mostra segni e sintomi, come debolezza e dolore muscolare e urina scura.
- La rabdmiolisi e l'aumento di CK si possono osservare a seguito di:
  - Schiacciatura e compressione del muscolo, trauma, bruciatura e scossa elettrica
  - Grossi interventi chirurgici
  - Crisi epilettica
  - Esercizio fisico intenso, specialmente quando è caldo e umido e il soggetto è disidratato
  - Infezioni- virali (come influenza e HIV), batteriche, fungine e parassitiche (come la malaria)
  - Coagulo ematico (trombosi) che blocca il flusso sanguigno
  - Contatto con farmaco o tossina che interferisce con la produzione di energia muscolare o aumenta il fabbisogno energetico
- **La CK può essere valutata da sola o insieme ad altri esami chimici del sangue come elettroliti, azotemia o creatinina (per valutare la funzionalità renale). Può essere richiesta anche la mioglobina urinaria.**
- **supporto per determinare il danno muscolare, specialmente se il paziente è in terapia con statine, se beve, fa uso di cocaina, o se è stato esposto a tossine in grado di procurare danno muscolare, in caso di trauma fisico, il test del CK può essere usato per valutare e monitorare il danno muscolare.**

# Enzimi pancreatici

- enzimi digestivi prodotti dalla porzione esocrina del pancreas (acini pancreatici):
  - Amilasi
  - Lipasi
  - Chimotripsina
  - Tripsina
  - Carbossipeptidasi



# Amilasi

- $\alpha$ -amilasi : enzimi (PM 54-62 kDa) prodotti nel pancreas e ghiandole salivari che convertono amido, glicogeno e polisaccaridi correlati in zuccheri semplici (idrolisi dei legami 1,4 glicosidici)
- viene secreta attraverso il dotto pancreatico nella prima parte del piccolo intestino (duodeno), dove interviene nella digestione dei polisaccaridi assunti con la dieta. L'amilasi è prodotta anche da altri organi, in particolare dalle ghiandole salivari.
  - L'amilasi esiste in diverse forme chiamate isoenzimi. Tessuti diversi producono forme diverse. P-amilasi : amilasi prodotta principalmente nel pancreas (indica danno o infiammazione pancreatica) ; S-amilasi: amilasi prodotta principalmente a livello delle ghiandole salivari (danno o infiammazione delle ghiandole salivari). Misurare la P- amilasi, può essere d'aiuto nel determinare se l'aumento dell'amilasi totale sia dovuto ad una pancreatite acuta.
- in seguito a danno delle cellule pancreatiche, come succede nella pancreatite, o in caso di ostruzione del dotto pancreatico (per calcoli o raramente per cancro del pancreas), viene riversata in circolo una maggior quantità di amilasi, per cui aumenta la sua concentrazione ematica ed urinaria, essendo questa ultima la sua via di escrezione.

Variazione delle concentrazioni di amilasi nel sangue possono indicare la presenza di patologie che interessano il pancreas.

- pancreatite acuta: le concentrazioni di amilasi ematica aumentano fino a 4-6 volte il limite superiore dei valori di riferimento (tra le 4 e le 8 ore dal danno pancreatico e persistono elevati finché non sia stata trattata la causa).
- pancreatite cronica: concentrazioni di amilasi inizialmente moderatamente elevate, ma spesso decrescono nel tempo con il progressivo danno del pancreas.
- ostruzione del dotto pancreatico e nel cancro del pancreas: le concentrazioni di amilasi possono aumentare significativamente
- la concentrazione urinaria varia in rapporto alla concentrazione ematica ma rimane elevata per 7-10 giorni dopo che la concentrazione nel sangue è tornata normale, l'escrezione renale di amilasi dipende dalla velocità di filtrazione glomerulare (clearance creatinina). Rapporto A/CC

$$\frac{\text{Amilasi Urinaria (U/L)} \times \text{Creatinina Sierica (mg/L)}}{\text{Amilasi Sierica (U/L)} \times \text{creatinina urinaria (mg/L)}} \times 100$$

(PANCREATITE ACUTA: aumento clearance dell'amilasi rispetto alla creatinina)

- Macroamilasemia: concentrazioni ematiche aumentate con normali o ridotte concentrazioni urinarie, condizione benigna caratterizzata dalla presenza nel sangue di un complesso di amilasi e altre proteine quali IgG e IgA (>200kDa) non escreto per via urinaria.

Variazione delle concentrazioni di amilasi nel sangue possono indicare la presenza di patologie che interessano il pancreas.

- Una ridotta concentrazione ematica e urinaria può essere indicativa di danno permanente delle cellule pancreatiche produttrici. Una ridotta concentrazione può anche essere dovuta a disfunzione renale o a tossiemia gravidica.
- Un'aumentata concentrazione di amilasi nel liquido peritoneale può essere riscontrata nella pancreatite acuta ma anche in altre patologie del pancreas, come l'ostruzione intestinale o un diminuito apporto di sangue all'intestino (infarto).
- Altre condizioni: traumi del pancreas, lesioni da farmaci (oppiacei, eroina) malattie delle vie biliari (colecistite), neoplasie pancreatiche, malattie intra-addominali (ulcera peptica perforata e non, peritonite, occlusione intestinale, infarto intestinale, interventi chirurgici); malattia delle ghiandole salivari (amilasi salivare)
- Ridotta specificità dell'amilasi totale, specificità elevata dell'amilasi pancreatica (> 3x LSR)

# Lipasi

- sono **enzimi lipolitici idrosolubili** che catalizzano la digestione dei lipidi alimentari, scindendo il legame estereo tra glicerolo e acidi grassi a lunga catena.
- viene secreta attraverso il dotto pancreatico nella prima parte del piccolo intestino (duodeno), dove interviene nella digestione dei trigliceridi assunti con la dieta in acidi grassi.
- In condizioni normali nel sangue sono presenti solo piccole concentrazioni di lipasi. In seguito a danno delle cellule pancreatiche (pancreatite, o in caso di ostruzione del dotto pancreatico per calcoli o raramente per cancro del pancreas), aumenta la sua concentrazione ematica.
- Viene filtrata attraverso il glomerulo (PM 48 kDa), totalmente riassorbita nei tubuli (non rilevabile nelle urine)
- In assenza di insufficienza renale, diagnosi differenziale di pancreatite acuta se aumentata  $>3x$  LSR (riscontro diagnostico più specifico rispetto alla  $\alpha$ -amilasi sierica)

## Variazione delle concentrazioni di lipasi nel sangue

- **Alte concentrazioni** di lipasi nel sangue possono indicare la presenza di patologie che interessano il pancreas. Nella pancreatite acuta, le concentrazioni di lipasi sono di solito molto alte e aumentano spesso fino a 2-50 volte il limite superiore dei valori di riferimento. L'aumento avviene entro 4 - 8 ore dal danno pancreatico e persiste tipicamente per 7- 14 giorni.
- Le concentrazioni di lipasi possono anche essere aumentate nell'ostruzione del dotto pancreatico, nel cancro al pancreas e in altre patologie pancreatiche come nell'infiammazione da calcoli o nelle patologie renali, ed essere conseguenti a un diminuito smaltimento dal sangue, infiammazione delle ghiandole salivari, morbo celiaco e malattia di Crohn, ostruzione intestinale o da ulcera peptica.
- **Basse concentrazioni** di lipasi nel sangue possono indicare danno permanente alle cellule che la producono nel pancreas (patologie croniche del pancreas come la fibrosi cistica, pancreatite cronica, diabete, o morbo di Crohn). Per queste specifiche condizioni potrebbe essere necessaria un'integrazione di lipasi, per ripristinare i normali valori di lipasi. I sintomi tipici della carenza di lipasi sono: carenza di appetito, dolori addominali, vomito, nausea, dolori muscolari. Se si hanno valori bassi di lipasi, è consigliabile ridurre l'apporto di grassi (non più di 20 grammi al giorno) e di assumere vitamine liposolubili (vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K).

## Tripsina e chimotripsina

- sono enzimi responsabili della digestione delle proteine nell'intestino tenue. I loro precursori inattivi, il tripsinogeno e il chimotripsinogeno, sono prodotti nel pancreas e trasportati nell'intestino tenue. Qui il tripsinogeno viene attivato a tripsina la quale converte il chimotripsinogeno a chimotripsina. Insieme questi due enzimi sono responsabili della degradazione delle proteine assunte con la dieta, in piccoli peptidi. Sia la tripsina che la chimotripsina sono rilevabili nelle feci, se il pancreas funziona normalmente. Il test rileva la tripsina e la chimotripsina presenti nelle feci al fine di valutare la funzionalità pancreatica.

Nelle persone affette da **fibrosi cistica** possono formarsi tappi di muco al livello dei dotti pancreatici in grado di bloccare il passaggio del tripsinogeno e del chimotripsinogeno all'intestino tenue.

Le persone affette da disfunzioni pancreatiche (danneggiamento tissutale o ostruzione) possono anche andare incontro a blocco dei dotti pancreatici o a distruzione delle cellule produttrici tripsinogeno e chimotripsinogeno. Questo tipo di danno può comportare l'insorgenza di insufficienza pancreatica con la conseguente diminuzione della quantità di enzimi pancreatici trasportati nell'intestino tenue e quindi inadeguata digestione degli alimenti. Questa condizione può essere una conseguenza di pancreatiti croniche o tumori pancreatici.



# Patologie pancreatiche comuni

## *Pancreatite*

La pancreatite è l'infiammazione del pancreas. E' provocata dall'attivazione degli enzimi del pancreas esocrino all'interno del pancreas anziché nel duodeno (**autodigestione del tessuto pancreatico**). Si presenta con dolore addominale e può provocare nausea e vomito

- **pancreatite acuta** : caratterizzata da dolore addominale severo, può provocare emorragia e infezione interna. La causa più comune di pancreatite acuta è l'ostruzione del dotto pancreatico da parte di un calcolo. Il **succo pancreatico ristagna e provoca danni permanenti in poche ore**. La pancreatite acuta spesso si presenta con **concentrazioni ematiche elevate degli enzimi pancreatici**. Tali enzimi possono raggiungere altri organi, provocando shock e insufficienza d'organo. Altre cause comprendono patologie del dotto biliare (ostruzione, litiasi o sabbia biliare), abuso di alcol, trauma addominale, iperlipidemia e ipercalcemia.
- **pancreatite cronica** : caratterizzata da dolore addominale cronico o persistente, può presentare o meno **concentrazioni aumentate degli enzimi pancreatici**. Si sviluppa gradualmente, spesso in seguito a **lenta distruzione del pancreas e può provocare altri problemi come l'insufficienza pancreatica , infezioni batteriche e diabete di tipo II**. Le principali cause di pancreatite cronica sono dovute a patologia della colecisti (ostruzione duttale) e alcolismo. Altre cause possono includere la fibrosi cistica, l'ipercalcemia, alcuni farmaci e patologie autoimmuni.

- ***Cancro del pancreas***

Fattori di rischio : fumo, età, sesso (più comune nei maschi), pancreatite cronica, esposizione ad alcune sostanze chimiche industriali. La maggior parte dei tumori del pancreas sono **adenocarcinomi del tessuto esocrino**. La diagnosi precoce del cancro del pancreas è molto difficile a causa dell'assenza o dell'aspecificità dei sintomi: dolore addominale, nausea, inappetenza, e talora ittero. Soltanto il 10% dei tumori sono circoscritti al pancreas al momento della diagnosi

## *Insufficienza pancreatica*

L'insufficienza pancreatica **consiste nell'incapacità del pancreas a produrre e/o trasportare enzimi digestivi in quantità sufficiente a digerire gli alimenti e permettere il loro assorbimento intestinale**. Costituisce il tipico risultato di un progressivo danno pancreatico, danno che può derivare da una varietà di condizioni. **Nei bambini si associa più frequentemente a fibrosi cistica, negli adulti a pancreatite cronica, talvolta, ma meno frequentemente, a cancro del pancreas**

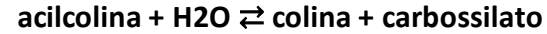
**Table 1. Risk Factors and Inherited Syndromes Associated with Pancreatic Cancer.\***

Variable	Approximate Risk
Risk factor	
Smoking <sup>3</sup>	2–3
Long-standing diabetes mellitus <sup>4</sup>	2
Nonhereditary and chronic pancreatitis <sup>5</sup>	2–6
Obesity, inactivity, or both <sup>6</sup>	2
Non–O blood group <sup>7</sup>	1–2
Genetic syndrome and associated gene or genes — %	
Hereditary pancreatitis ( <i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i> ) <sup>8</sup>	50
Familial atypical multiple mole and melanoma syndrome ( <i>p16</i> ) <sup>9</sup>	10–20
Hereditary breast and ovarian cancer syndromes ( <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i> ) <sup>10,11</sup>	1–2
Peutz–Jeghers syndrome ( <i>STK11</i> [ <i>LKB1</i> ]) <sup>12</sup>	30–40
Hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndrome) ( <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> ) <sup>13</sup>	4
Ataxia–telangiectasia ( <i>ATM</i> ) <sup>14</sup>	Unknown
Li–Fraumeni syndrome ( <i>P53</i> ) <sup>15</sup>	Unknown

\* Values associated with risk factors are expressed as relative risks, and values associated with genetic syndromes are expressed as lifetime risks, as compared with the risk in the general population.

# Colinesterasi (CHE)

colinesterasi : acetilcolinesterasi (scinde l'acetilcolina, AChE) e pseudocolinesterasi (scinde la butirilcolina, BChE). La colinesterasi è un enzima della classe delle idrolasi, che catalizza la reazione:



L'acetilcolinesterasi si trova nel tessuto nervoso e globuli rossi, la pseudocolinesterasi plasmatica deriva principalmente dal fegato. Non è associata alle sinapsi colinergiche, idrolizza più rapidamente dell'acetilcolina la butirilcolina BCh e altri esteri tra cui alcuni farmaci ad azione bloccante depolarizzante della placca neuromuscolare, utilizzati durante l'anestesia condotta con l'impiego della ventilazione artificiale (es. sussametonio, mivacuronio).

L'azione della BChE è importante per idrolizzare e inattivare questi farmaci: la loro azione paralizzante viene infatti prolungata oltre il necessario quando l'attività di questo enzima nel plasma è ridotta. Esistono varianti genetiche della BChE in cui l'attività nel plasma è ridotta o varianti molto rare in cui è addirittura assente

**Il test per la misura dell'attività BChE** viene utilizzato per ricercare la presenza di varianti atipiche che potrebbero provocare paralisi prolungata dopo l'uso di farmaci depolarizzanti in corso di anestesia: una attività ridotta viene ulteriormente indagata con la misura della **inibizione da dibucaina** (che inibisce il 70-90% dell'enzima normale).

**Il test per la misura dell'attività dell'AChE** viene eseguito sui globuli rossi in casi di intossicazione da pesticidi organofosforici: l'attività viene ridotta più consistentemente quanto più grave è l'intossicazione, anche se non c'è una correlazione stretta. Entrambi gli enzimi, AChE e BChE, devono essere misurati perchè l'entità dell'inibizione di una o dell'altra forma può variare in dipendenza del pesticida in causa.

# Misura dell'attività della colinesterasi sierica

- Come un esame di funzionalità epatica (per esempio, nel monitoraggio di pazienti dopo trapianto di fegato)
- Come indicatore di un possibile avvelenamento acuto da insetticidi organofosforici
- Per individuare soggetti con forme atipiche di enzima, che sono a rischio di risposte prolungate ad alcuni miorellassanti (es. succinilcolina) utilizzati in anestesia

Il gene della colinaesterasi esiste in diverse forme alleliche: UU genotipo normale (usual), 9 genotipi anormali (AA, resist all'inibizione da Dibucaina, FF, resist. a inibizione da fluoruro).

## VALORI DEI NUMERI DI DIBUCAINA E FLUORURO PER I VARI FENOTIPI DI CHE SIERICA

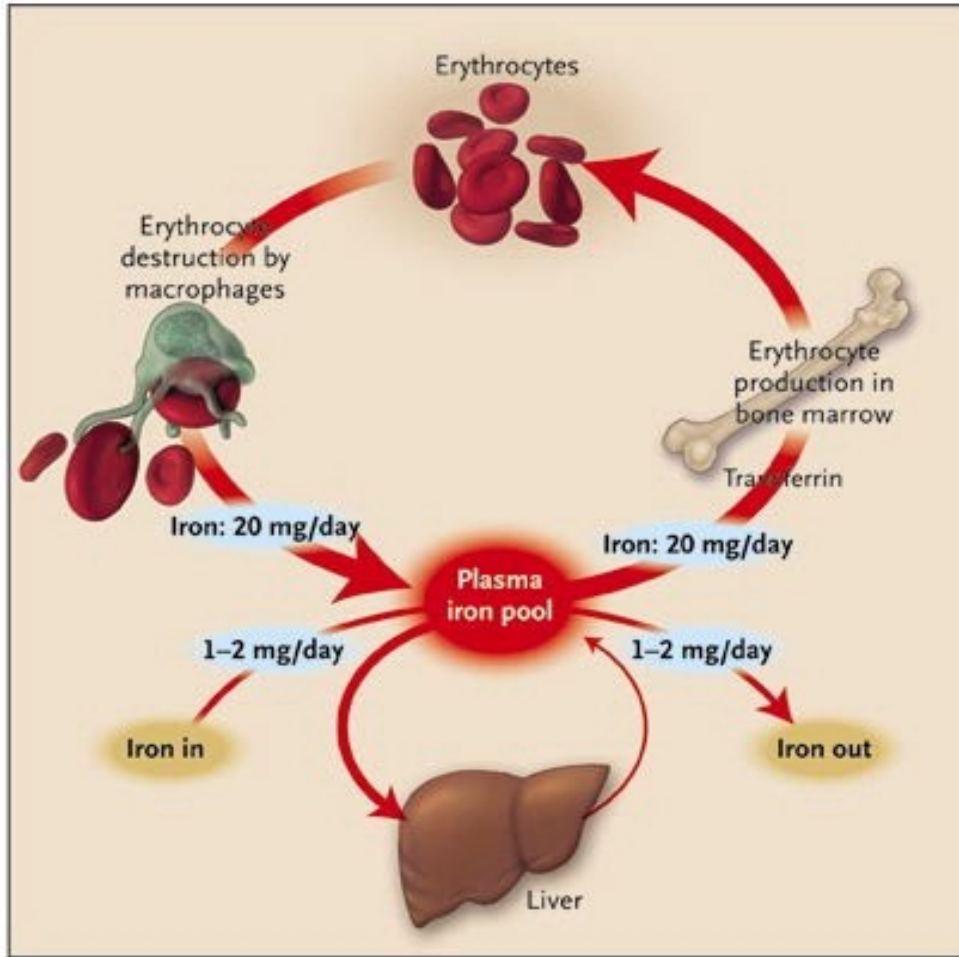
Fenotipo	Intervallo DN	Intervallo FN
UU	≥77	≥55
UF	72-76	≥53
UA	48-72	≥44
AF	45-59	<44
FF	64-69	<44
AA	<35	*

\*Ridondante per l'attribuzione del fenotipo AA.

# Il ferro

- Essenziale in molti processi biochimici e funzioni biologiche
  - Sintesi del gruppo eme che viene poi incorporato nella emoglobina, mioglobina; sintesi Fe-S proteine (cofattori enzimatici in molte reazioni)
  - Trasporto di elettroni nella catena respiratoria mitocondriale
  - Produzione di energia
  - Sintesi del DNA
  - Proliferazione cellulare
- Vie di entrata
  - Assorbimento intestinale
- Vie di conservazione
  - Viene riciclato dopo distruzione dei globuli rossi
  - Assenza di meccanismi di escrezione (ritenzione del ferro)

# Bilanciamento del ferro



- Assorbimento limitato a 1-2 mg al giorno
- Maggior parte del fabbisogno giornaliero di ferro (ca 25 mg al giorno) è fornito dai macrofagi che fagocitano gli eritrociti senescenti
- L'ormone epcidina controlla entrambi i meccanismi in modo da mantenere il livello totale di ferro nei normali range, evitando così sia la carenza che l'eccesso di ferro

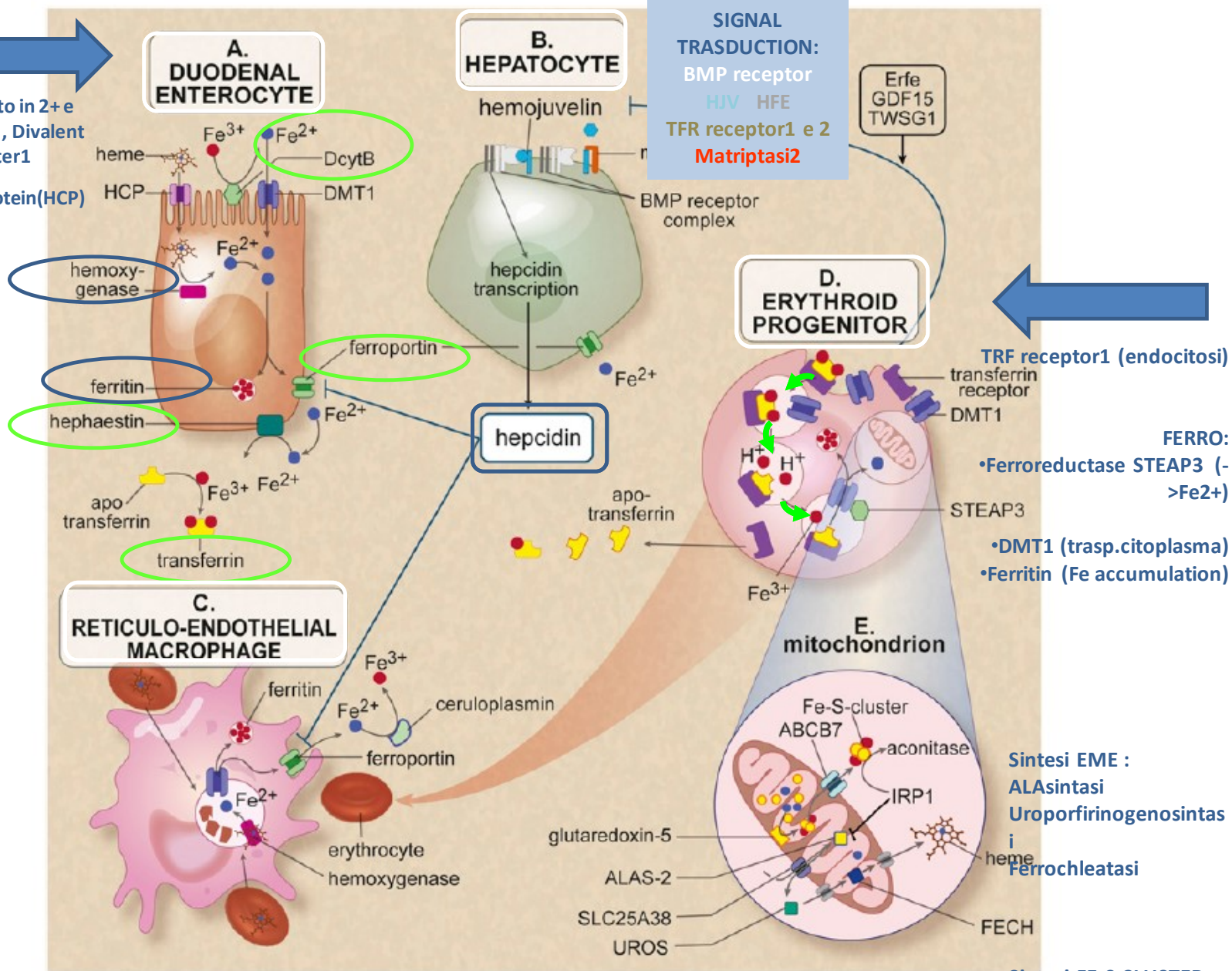
■ La disponibilità di ferro deve essere sufficiente alla sintesi di emoglobina e agli altri processi metabolici

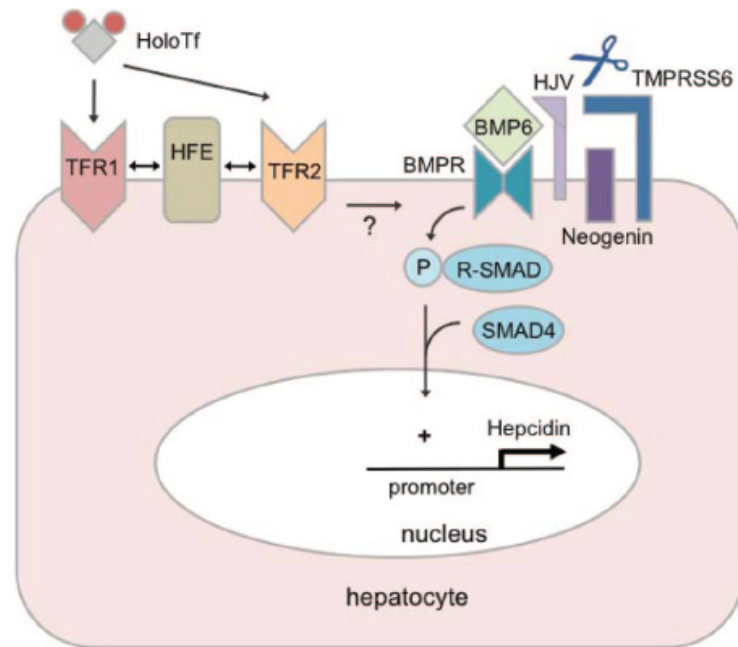
■ L'eccesso di ferro può essere tossico

# CELLULE E PROTEINE COINVOLTE NELL'OMEOSTASI DEL FERRO E NELLA SINTESI DELL'EME

$Fe^{3+}$ : viene convertito in  $2^{+}$  e trasportato con DMT1, Divalent Metal Transporter1

Eme: Heme carrier protein(HCP)

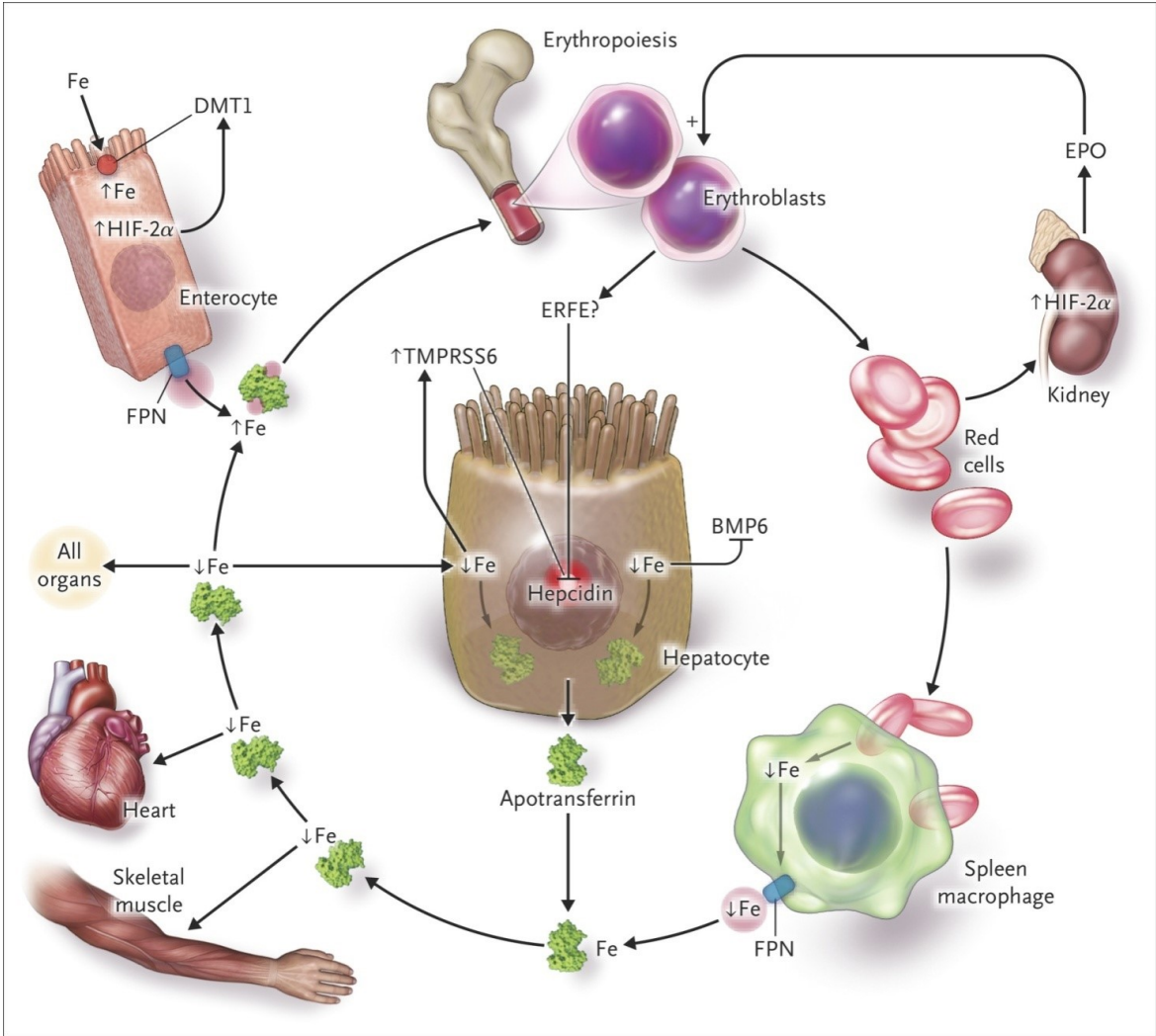




**Figure 1. Regulation of hepcidin by iron.** Binding of BMP6 to receptors (BMPRs) at the hepatocyte plasma membrane results in phosphorylation (P) of receptor-associated SMAD proteins (R-SMADs), which form a complex with the common mediator SMAD4. This SMAD4 complex translocates to the nucleus to bind specific regulatory elements in the promoter of the hepcidin gene, increasing hepcidin transcription. The glycosylphosphatidylinositol-linked protein HJV acts as a BMP coreceptor that promotes hepcidin signaling through this pathway. Neogenin may interact with HJV and enhance BMP signaling. In contrast, the transmembrane serine protease TMPRSS6 inhibits hepcidin signaling through the BMP pathway by cleaving HJV from the plasma membrane. Hepatic BMP6 production increases in response to chronic iron loading, suggesting an autocrine or paracrine mechanism for regulating hepcidin synthesis to limit the progression of systemic iron loading. Binding of holo-transferrin (HoloTf) to TFR1 displaces HFE, which may interact with TFR2 to promote hepcidin expression. Whereas evidence suggests that HFE modulates hepcidin signaling through the BMP pathway, how HFE and its interactions with TFR1 and TFR2 may relate functionally to the BMP pathway is not yet known.



# The Iron Cycle — Mechanisms of Adaptation to Iron Deficiency.



Camaschella C. N Engl J Med 2015;372:1832-1843

# Test di laboratorio per valutare lo status del ferro nell'adulto

**Table 2. Laboratory Tests for the Measurement of Iron Status in Adults.**

Test	Iron Deficiency	Functional Iron Deficiency	Iron-Deficiency Anemia	IRIDA	Anemia of Chronic Diseases	Iron-Deficiency Anemia and Anemia of Chronic Diseases	Normal Value
<b>Current</b>							
Iron — $\mu\text{mol/liter}$	Low	Low-normal	Low	Low	Low	Low	10–30
Transferrin saturation — %	$\geq 16$	Low-normal	$< 16^*$	$< 10$	Low-normal	Low-normal	$> 16$ to $< 45$
Ferritin — $\mu\text{g/liter}$	$< 30^\dagger$	Normal	$< 10$	Variable	$> 100^\ddagger$	$< 100^\ddagger$	
Men							40–300
Women							20–200
Hemoglobin — g/dl	Normal	Normal	Low	Low	Low	Low	
Men							$> 13$
Women							$> 12$
Mean corpuscular volume — fl	Normal	Normal	$< 80$	Very low	Low-normal	Low	80–95
Mean corpuscular hemoglobin — pg	Normal	Normal	$< 27$	Very low	Low-normal	Low	27–34
<b>Proposed</b>							
sTFR — mg/liter§	High	High	High	High	Low-normal	Variable	Varies¶
sTFR/log ferritin index	NA	NA	$> 2$	NA	$< 1$	$> 2$	Varies¶
Hepcidin	Low	Low	Very low	Normal-high	High	Normal-high	Varies¶
Zinc protoporphyrin**	Normal	High	High	High	High	High	Varies¶
Reticulocyte hemoglobin content — pg $\dagger\dagger$	$< 25$	$< 29$	Low	Low	Low	Low	$31.2 \pm 1.6$
Perl's staining of bone marrow for iron	Negative	Variable	Negative	Positive	Strongly positive	Positive	Positive

\* The value for transferrin saturation in the diagnosis of iron-deficiency anemia is from Beutler and Waalen.<sup>51</sup>

† The value for ferritin in the diagnosis of iron-deficiency anemia has a sensitivity of 92% and a specificity of 83% according to Goodnough et al.<sup>4</sup>

‡ The value for ferritin in the anemia of chronic disease and the combined value for the anemia of chronic disease and iron deficiency are from Weiss and Goodnough.<sup>3</sup>

§ The value for the soluble transferrin receptor (sTFR), which is shed by the erythroblast membrane in serum, may be useful in the assessment of iron-deficiency anemia, but the methods used to measure sTFR have been not standardized.<sup>3</sup>

¶ Normal values vary according to the method of measurement used.

|| The sTFR/log ferritin index has been proposed to distinguish iron-deficiency anemia in the anemia of chronic disease from the anemia of chronic disease alone.<sup>3</sup>

\*\* The values for zinc protoporphyrin are used only in screening for or monitoring iron-deficiency anemia.<sup>9</sup>

†† Reduction of reticulocyte hemoglobin content is an early sign of functional iron deficiency.<sup>52</sup>

# Disordini del metabolismo del ferro

## ■ Acquisiti

- Apporto insufficiente
- Diminuito assorbimento (alterazioni gastrointestinali, chirurgia bariatrica, infezioni da H.pylori, celiachia, malattie intestinali infiammatorie,etc)
- Perdite croniche di sangue (tratto gastro intestinale o urinario o sanguinamento sistemico)
- Farmaco-dipendenti
- Infiammazione e malattie croniche

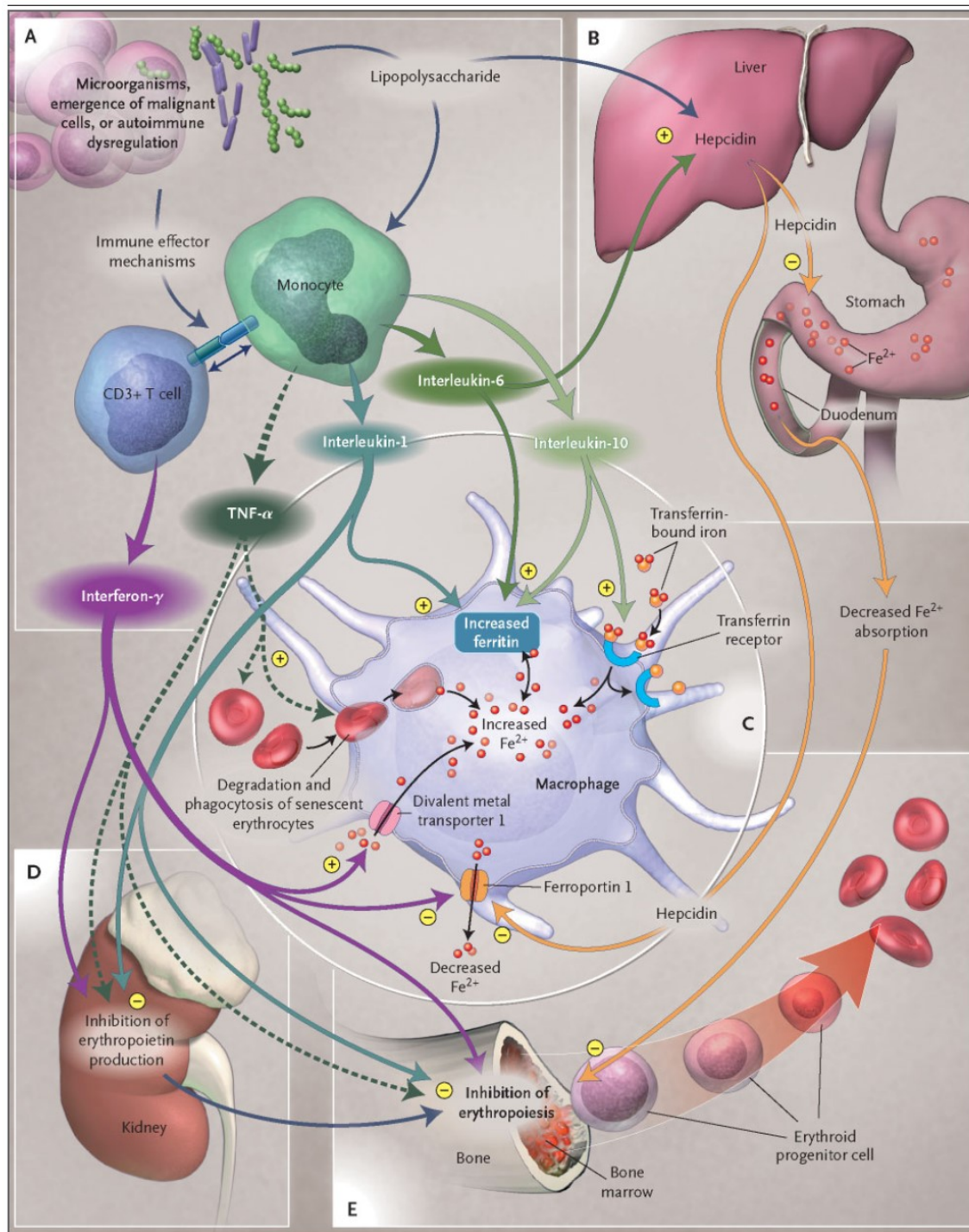
## ■ Genetici

- difetti responsabili di ridotta disponibilità di Fe per l'eritropoiesi
- difetti di acquisizione di Fe da parte dei precursori eritroidi
- difetti nella sintesi dell'eme e/o Fe-S cluster
- difetti responsabili di sovraccarico di Fe

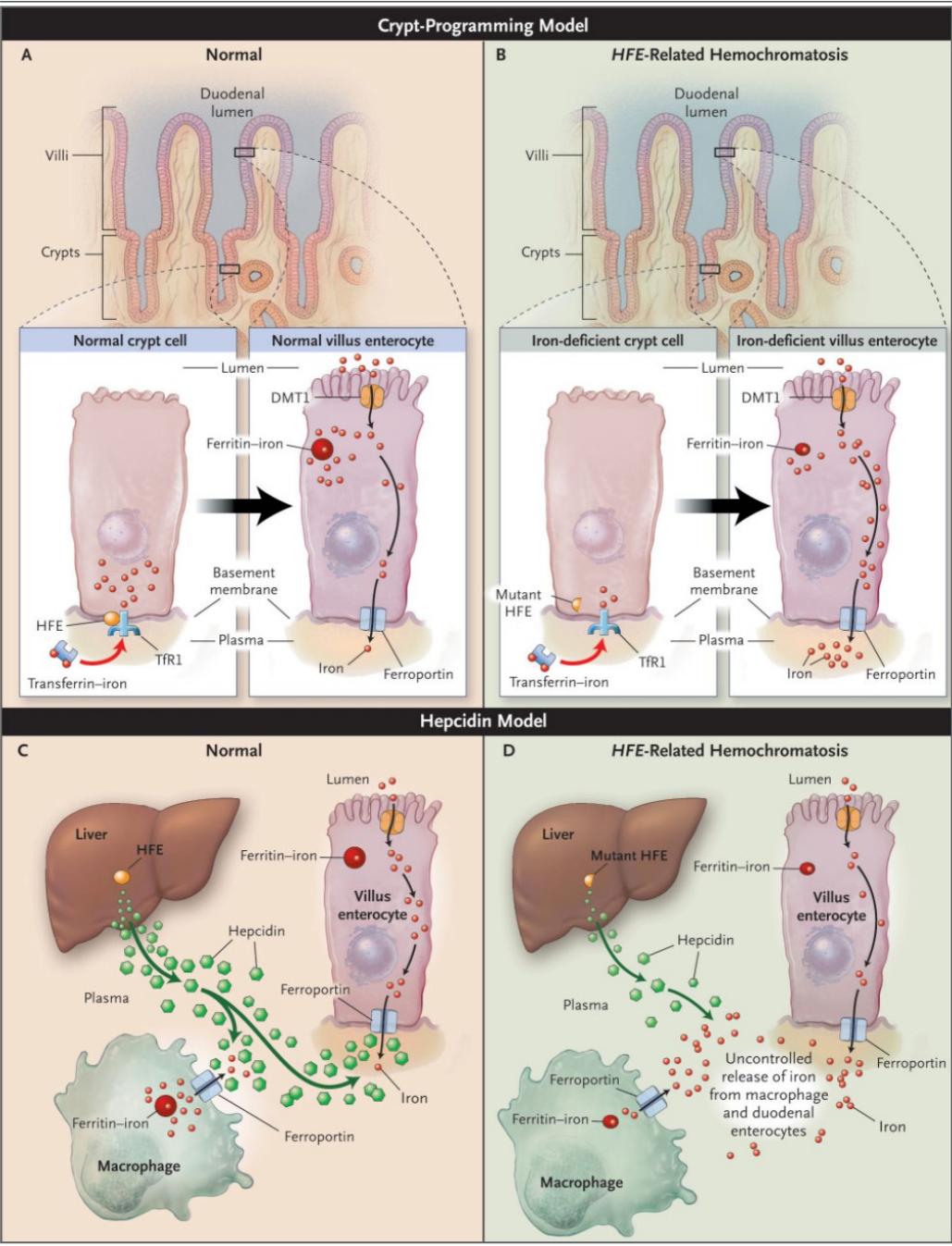
# Difetti acquisiti: Infiammazione e malattie croniche

**Table 1. Underlying Causes of Anemia of Chronic Disease.**

Associated Diseases	Estimated Prevalence* percent
Infections (acute and chronic)	18–95 <sup>8-10</sup>
Viral infections, including human immunodeficiency virus infection	
Bacterial	
Parasitic	
Fungal	
Cancer†	30–77 <sup>9,12-14</sup>
Hematologic	
Solid tumor	
Autoimmune	8–71 <sup>5,9,15,16</sup>
Rheumatoid arthritis	
Systemic lupus erythematosus and connective-tissue diseases	
Vasculitis	
Sarcoidosis	
Inflammatory bowel disease	
Chronic rejection after solid-organ transplantation	8–70 <sup>17-19</sup>
Chronic kidney disease and inflammation	23–50 <sup>20-22</sup>

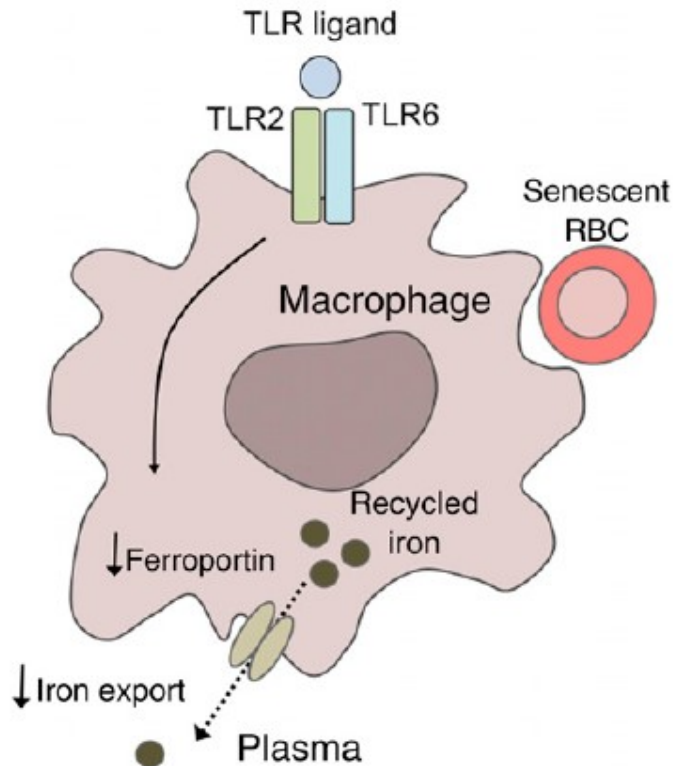


# EMOCROMATOSI EREDITARIA HFE-CORRELATA, DISORDINE DA SOVRACCARICO DI FERRO



## anemia nell'inflammatione

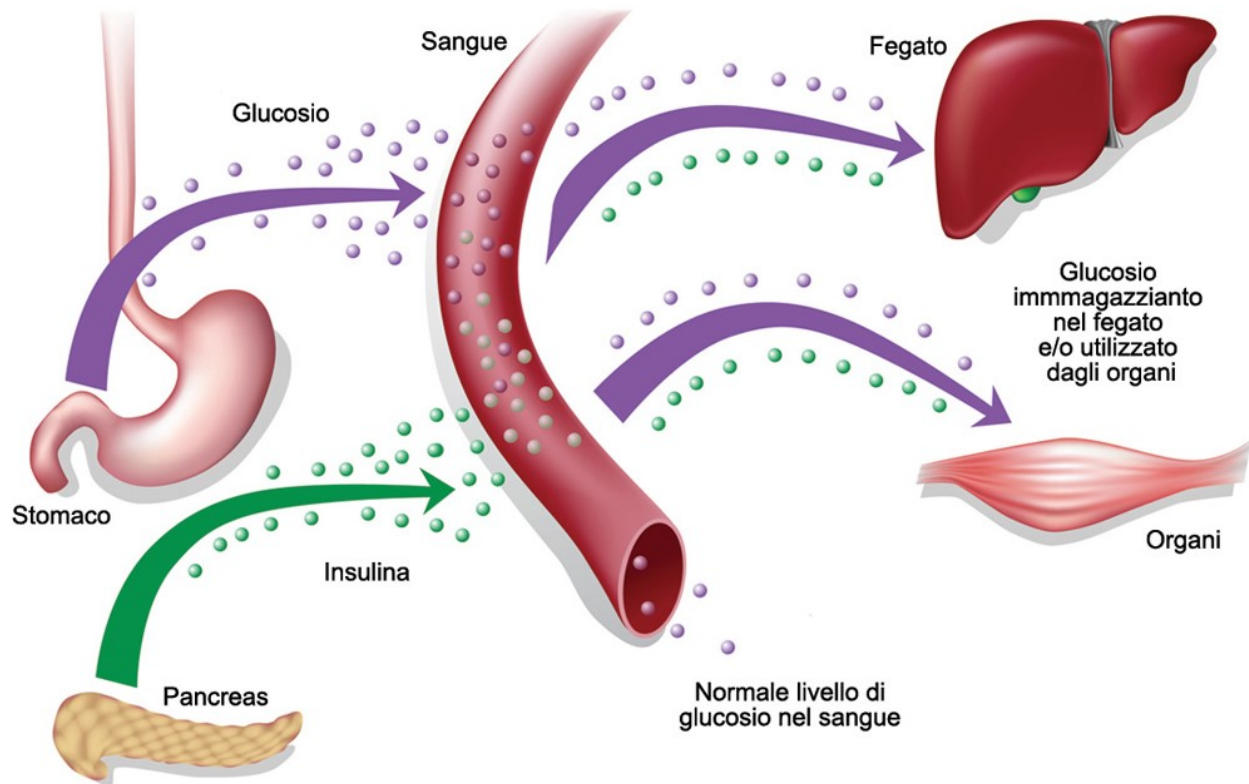
- Modello di ipoferremia in risposta a stimoli infiammatori TLR2/6 mediata, epcidina-indipendente



- Il legame di specifici ligandi di origine batterica ai Toll Like Receptor TLR2 e TLR6 dei macrofagi reticolo-endoteliali **aumenta l'espressione di citochine infiammatorie e riduce l'espressione della ferroportina**, responsabile dell'uscita del ferro dalla cellula (senza aumento dell'espressione di epcidina).
- Il ferro che deriva dalla fagocitosi degli eritrociti senescenti non può così essere esportato nel plasma, causando **ipoferremia**.

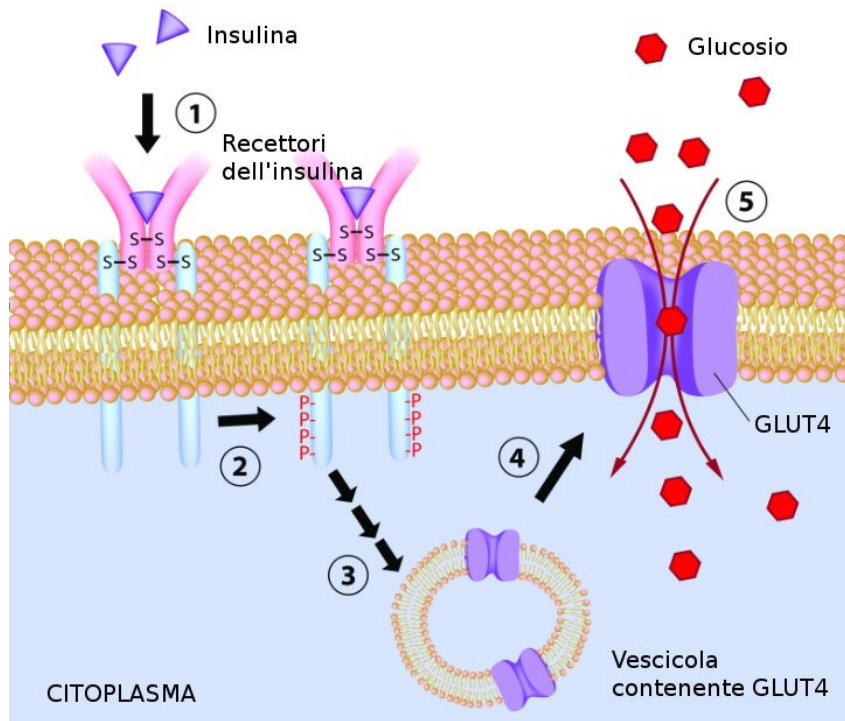
# Metabolismo dei carboidrati

- Glicemia: concentrazione di glucosio nel sangue
- Valori normali 70-100 mg/dL





- Il **Glucosio** è la principale fonte di energia per le cellule dell'organismo ed è l'unica fonte di energia per il cervello ed il sistema nervoso. Il glucosio deve essere fornito in modo stabile e nel sangue deve essere mantenuta una **concentrazione costante**.
- il glucosio può essere escreto nell'urina.
- L'utilizzo di glucosio per fornire energia dipende dall'**insulina** prodotta dal pancreas. L'insulina facilita il trasporto del glucosio all'interno delle cellule: il fegato immagazzina l'eccesso di glucosio come **glicogeno** per una conservazione a breve termine e/o come **trigliceridi** nelle cellule adipose.
- Normalmente, le concentrazioni di glucosio nel sangue si innalzano lievemente dopo un pasto, e l'insulina viene secreta per abbassarli, con una quantità di insulina rilasciata che è correlata all'apporto di glucosio. Quando il glucosio entra dentro le cellule e viene metabolizzato, la sua concentrazione nel sangue diminuisce ed il pancreas risponde rallentando prima e cessando poi il rilascio di insulina. Se i livelli di glucosio nel sangue si **abbassano** troppo, come potrebbe succedere tra i pasti o dopo un intenso allenamento, il glucagone (un altro ormone pancreatico) viene secreto per indurre il fegato a ritrasformare il glicogeno in glucosio, innalzando i livelli di glucosio nel sangue. Se il meccanismo a retroazione glucosio/insulina lavora adeguatamente, la quantità di glucosio nel sangue resta abbastanza stabile. Se l'equilibrio viene interrotto e le concentrazioni di glucosio nel sangue si **innalzano**, l'organismo prova a ripristinare la normalità, incrementando la produzione di insulina e l'escrezione di glucosio nell'urina.



## REGOLAZIONE GLUCOSIO NEL SANGUE

### GLICEMIA:

- Concentrazione del glucosio nel sangue
- 80-100mg/100 ml di sangue

Mantenuta costante da :

- Dieta
- Attività fisica
- Ormoni: insulina , glucagone, adrenalina



# Screening e diagnosi

- **Glucosio a digiuno** (glicemia a digiuno, FBG *Fasting Blood Glucose*) : misura la concentrazione di glucosio nel sangue dopo un periodo di digiuno di almeno 8 ore.
- **Test di tolleranza al glucosio** (OGTT, *Oral Glucose Tolerance Test*) a 2 ore : valutazione della glicemia a digiuno e dopo 2h dall'introduzione di 75 grammi di glucosio per via orale.
  - Normalmente le concentrazioni di glucosio nel sangue aumentano dopo l'assunzione del glucosio e stimolano il pancreas a rilasciare insulina nel circolo ematico. L'insulina permette al glucosio di essere catturato dalle cellule. Al passare del tempo, ci si aspetta che le concentrazioni ematiche di glucosio diminuiscano di nuovo. Quando una persona non produce abbastanza insulina, o quando le cellule dell'organismo sono resistenti ai suoi effetti (resistenza all'insulina), allora viene trasportato meno glucosio dal sangue all'interno delle cellule e rimane alto nel sangue.
- **emoglobina glicata** A1c o HbA1c, il glucosio ematico in parte si lega spontaneamente all'emoglobina A che viene glicosilata per la durata del globulo rosso, normalmente 120 giorni circa. Indice dell'andamento glicemico nei mesi precedenti alla misurazione. Fornisce una informazione diversa dalla misura istantanea della glicemia.
  - Non diabetici: A1c inferiore a 39 mmol/mol (5.7%)
  - Diabetici: A1c di 47 mmol/mol (6.5%) o più alta
  - Aumentato rischio di sviluppare diabete in futuro: 39-46 mmol/mol (5.7-6.4%)

La misura della A1c può essere usata sia per lo screening che per la diagnosi di diabete. Comunque la A1c non dovrebbe essere usata per la diagnosi di diabete gestazionale, in soggetti che hanno subito gravi emorragie o trasfusioni di sangue, quelli con insufficienza renale cronica o malattie del fegato e quelli con patologie ematiche quali anemia ferro-carente, anemia da carenza di vitamina B12 ed alcune varianti emoglobiniche (ad es. pazienti con anemia falciforme o talassemia). In questi casi la misura della glicemia a digiuno (FPG) o una curva da carico di glucosio (OGTT) dovrebbero essere usati sia per lo screening che per la diagnosi del diabete.

**Tabella 26.4** Limitazioni nell'uso di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) per la diagnosi di diabete

Fattori	Rischio nella diagnosi
<b>Interferenze analitiche (potenzialmente eliminabili a seconda della metodica analitica)</b>	
Iperbilirubinemia	Sottostima
Ipertrigliceridemia	Sovrastima
Aumento dei globuli bianchi	Sovrastima
Presenza di varianti emoglobiniche	Sovra- o sottostima
<b>Fattori fisiologici (potenzialmente noti prima dell'analisi)</b>	
Gravidanza	Sottostima
Età	Sottostima
Sesso	Sovra- o sottostima
Variazioni stagionali	Sovra- o sottostima
Determinanti genetici	Sovra- o sottostima
Presenza di varianti emoglobiniche	Sovra- o sottostima
<b>Fattori patologici</b>	
Diabete di tipo 1 di recente origine	Sottostima
Anemie emolitiche	Sottostima
Anemia sideropenica	Sovrastima
Perdita recente di sangue, trasfusioni	Sottostima
Splenectomia	Sovrastima
Insufficienza renale	Sottostima
Terapia anti-retrovirale	Sovrastima
Terapia con eritropoietina	Sottostima
Abuso alcolico	Sottostima
Malaria	Sottostima

# Glicemia a digiuno

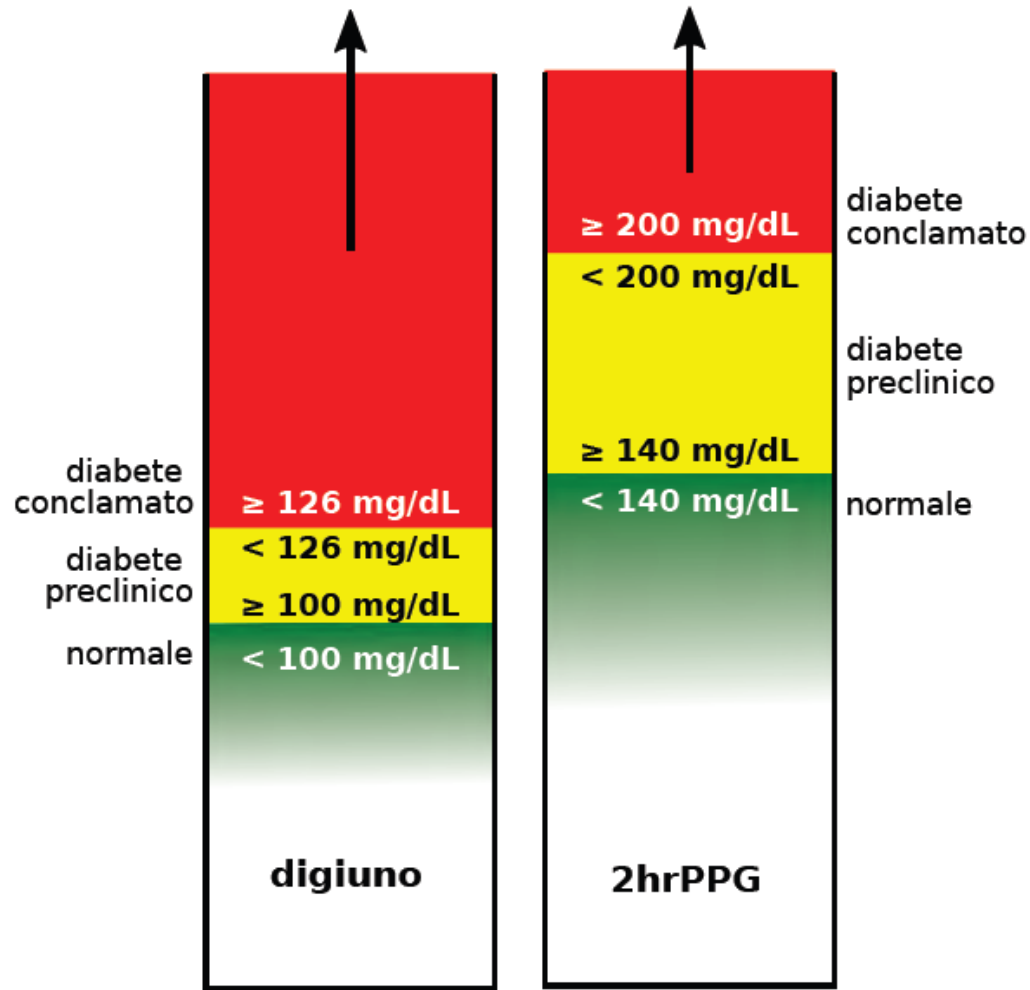
- Aspetti pre-analitici:
  - Digiuno >8h, <12H
  - Matrice biologica : valori inferiori su sangue intero rispetto al plasma del 10-12% poichè il GR contengono meno acqua (soluto), valori sul plasma inferiori del 5% rispetto al siero
  - Centrifugazione entro 30 min, in alternativa: inibizione della glicolisi mediante Fluoruro di sodio (inibizione della enolasi) per 4 h, o con aggiunta di citrato (acidificante) ->inibizione piu' lunga.
  - Temperatura (stabilità nel siero 72h a 4°C, contro 8h a 25°C)
  - Numero di WBC, ematocrito alterano la velocità di glicolisi
  - Variabilità circadiana (valori di glicemia a digiuno più alti al mattino per effetto di ormoni quali cortisolo o corticotropina)
  - Variabilità biologica intra-individuale e inter-individuale
- Aspetti analitici
- Aspetti post-analitici

# Diagnosi e monitoraggio

	Soggetto sano	Diabete mellito
<b>Test diagnostici</b>		
Glicemia plasmatica a digiuno (FPG)	3,3-5,6 mmol/L (60-100 mg/dL)	≥7 mmol/L (126 mg/dL)*
Glicemia plasmatica dopo carico orale di glucosio (2 ore)	<7,8 mmol/L (140 mg/dL)	≥11,1 mmol/L (200 mg/dL)*
Emoglobina glicata (HbA <sub>1c</sub> )	26-39 mmol/mol (4,5-5,7%)	≥48 mmol/mol (6,5%)*
<b>Test per il monitoraggio</b>		
Albumina glicata (GA)	11,9-15,8%	-
Fruttosamina	205-285 μmol/L 191-265 μmol/L (corretto per albumina)	-
β-idrossibutirrato sierico	0,02-0,27 mmol/L (0,21-2,81 mg/dL)	Chetoacidosi: >2 mmol/L (20 mg/dL)
Corpi chetonici urinari (campione estemporaneo)	<5 mg/dL	-

\* In due diverse occasioni.

# Valori di glicemia a digiuno e dopo un pasto.



2hrPPG: 2 hours post-prandial glucose (glicemia postprandiale, 2 h)

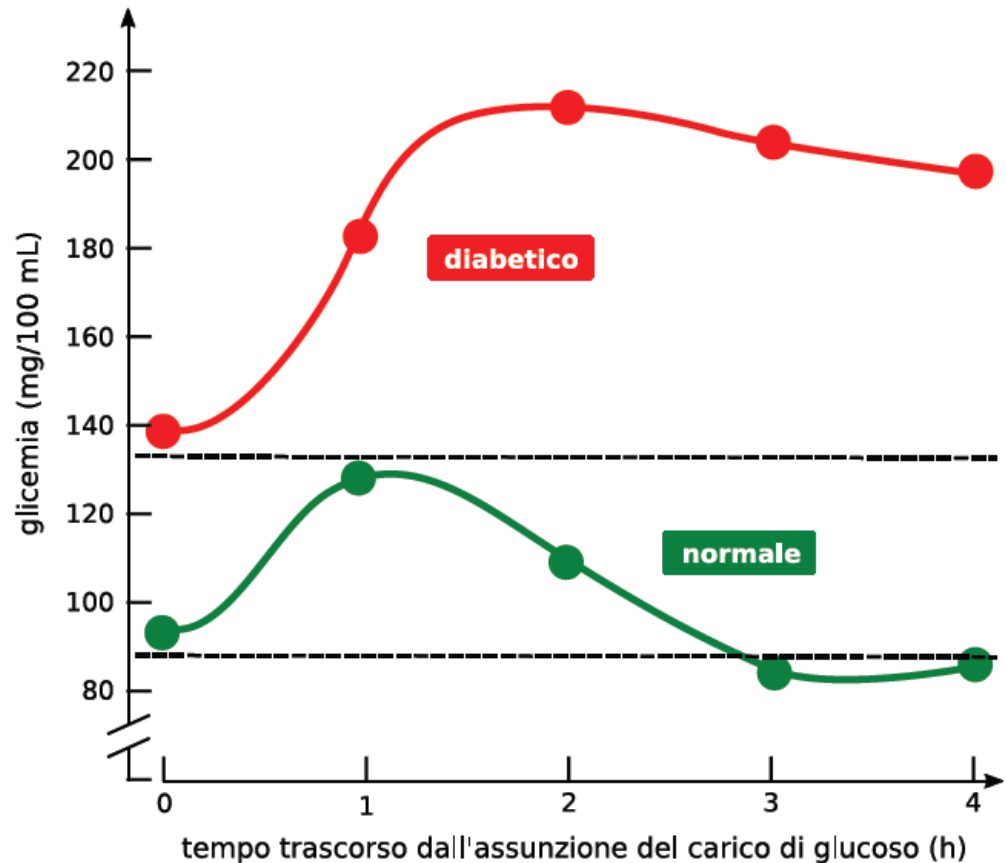
# Curva da carico di glucosio

Una ridotta tolleranza al glucosio è una caratteristica del diabete mellito si evidenzia valutando la glicemia al mattino a digiuno e poi a tempi successivi dopo somministrazione di glucosio per via orale

- nei soggetti normali si osserva solo un lieve aumento della glicemia, in quanto la pronta secrezione pancreatico di insulina riporta i valori alla norma entro 1 ora
- nei soggetti diabetici, anche se in fase di malattia pre-clinica, la glicemia aumenta in modo abnorme e si mantiene a livelli elevati per un tempo più lungo

Ciò può dipendere da

- mancanza di insulina
- mancata risposta all'insulina nei tessuti bersaglio
- entrambi i fattori






# Diabete mellito

## Definizione di diabete mellito

---

*Il diabete mellito è una malattia cronica che interessa il metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine, caratterizzata da un patologico aumento della concentrazione di glucosio nel sangue conseguente ad una carenza assoluta o relativa, rispetto al soggetto normale di uguale peso e costituzione, dell'attività biologica dell'insulina*

---

 Il deficit insulinico si riflette sul metabolismo intermedio e terminale

- del glucosio
- degli amminoacidi
- dei lipidi

Cosicché il diabete mellito si presenta come una condizione morbosa che abbraccia tutti gli aspetti metabolici dell'organismo

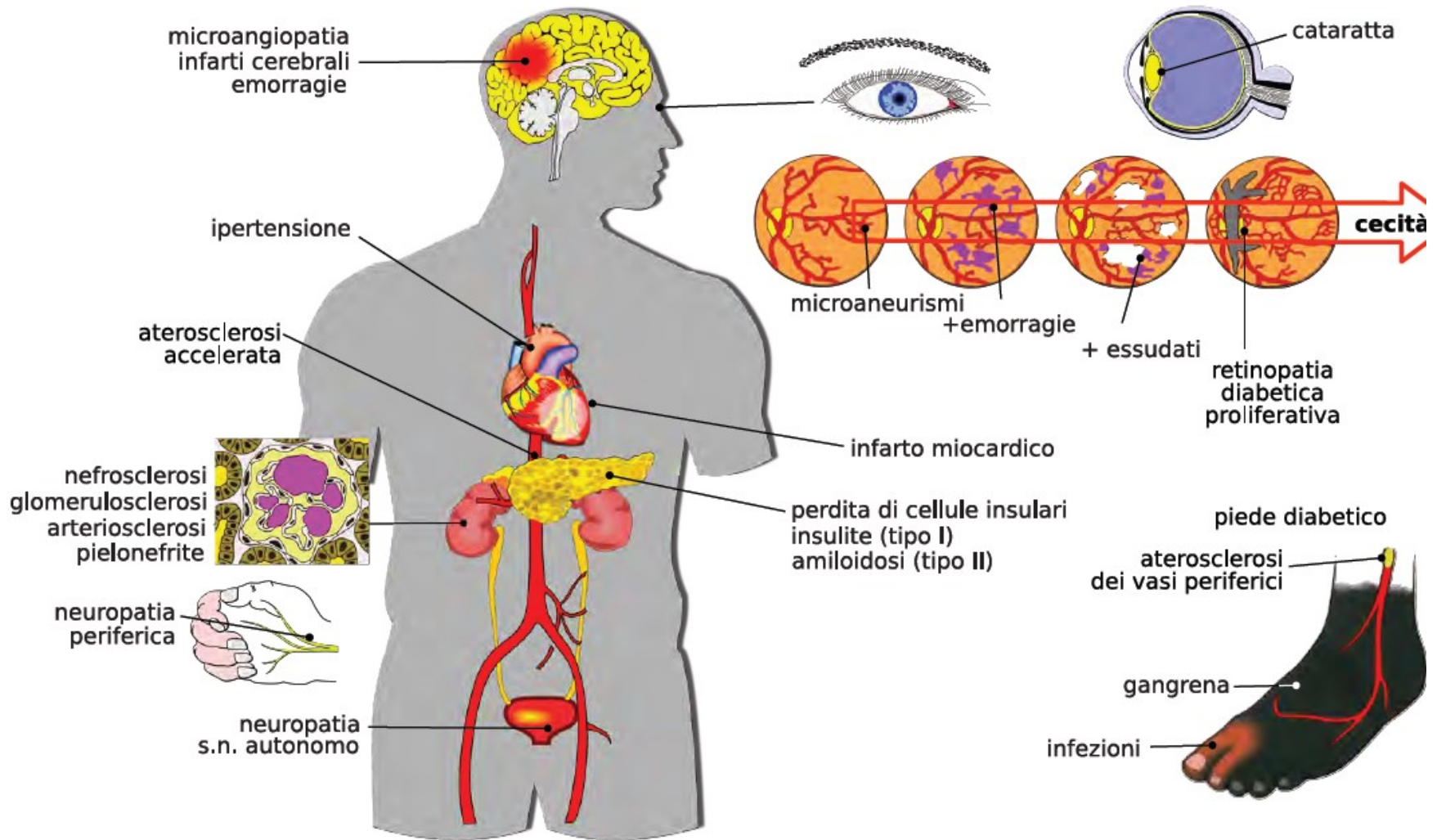
---

 Il diabete mellito con le sue complicanze, può interessare praticamente tutti gli organi e gli apparati

Il diabete mellito può

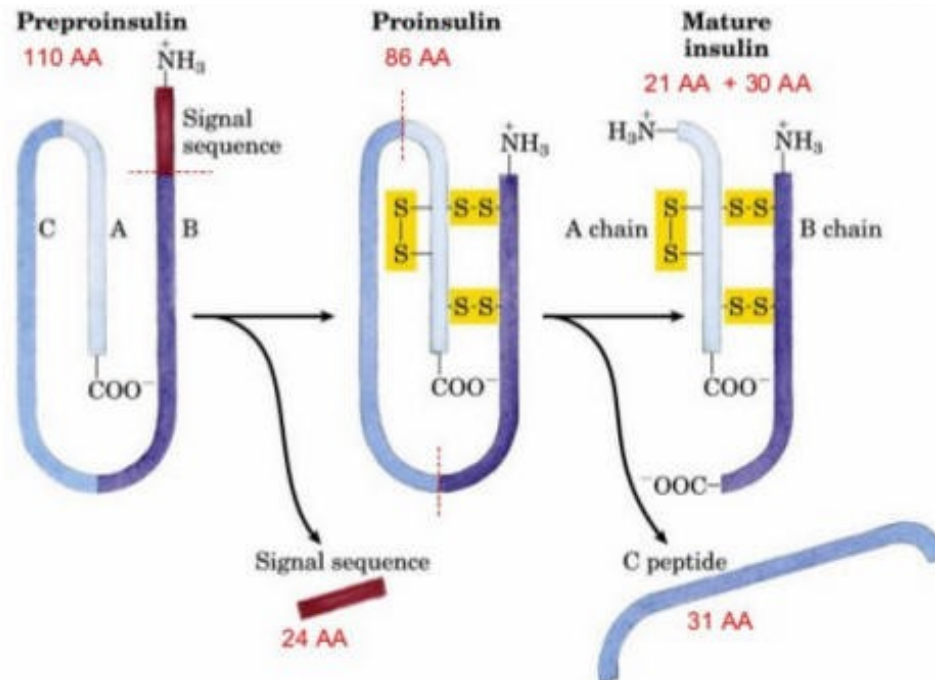
- decorrere in maniera completamente asintomatica
  - manifestarsi con patologie a carico di differenti organi
  - essere una condizione gravemente invalidante per la vita di relazione
  - avere un esito anche fatale
-

# Complicanze secondarie del diabete



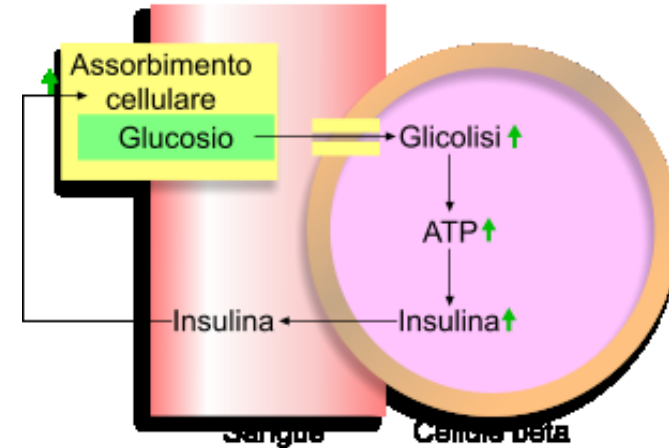
# Metabolismo dell'insulina

- il gene dell'insulina viene espresso nelle cellule  $\beta$  delle isole pancreatiche
- l'ormone, prima di essere immesso in circolo, viene immagazzinato in granuli citoplasmatici
- il rilascio dell'ormone è un processo bifasico che interessa due diversi *pool* di insulina
- l'aumento della glicemia determina la pronta liberazione dell'insulina accumulata nei granuli secretori
- se lo stimolo persiste segue una risposta ritardata ma continua che implica una attiva sintesi dell'ormone
- lo stimolo più importante per il rilascio e per la sintesi dell'insulina, è rappresentato dal glucosio
- le modificazioni che esso induce nel metabolismo cellulare, unitamente alla stimolazione colinergica da parte del sistema nervoso autonomo, promuovono la secrezione insulinica
- altri fattori, quali ormoni intestinali, alcuni aminoacidi (leucina, arginina), sulfaniluree, stimolano invece la liberazione dell'insulina, ma non la sua sintesi
- l'insulina viene ultrafiltrata dal rene e riassorbita nei tubuli contorti prossimali dove viene distrutta. Altre vie di eliminazione dell'insulina dipendono da attività proteasiche specifiche e non specifiche



I principali effetti biologici dell'insulina sono:

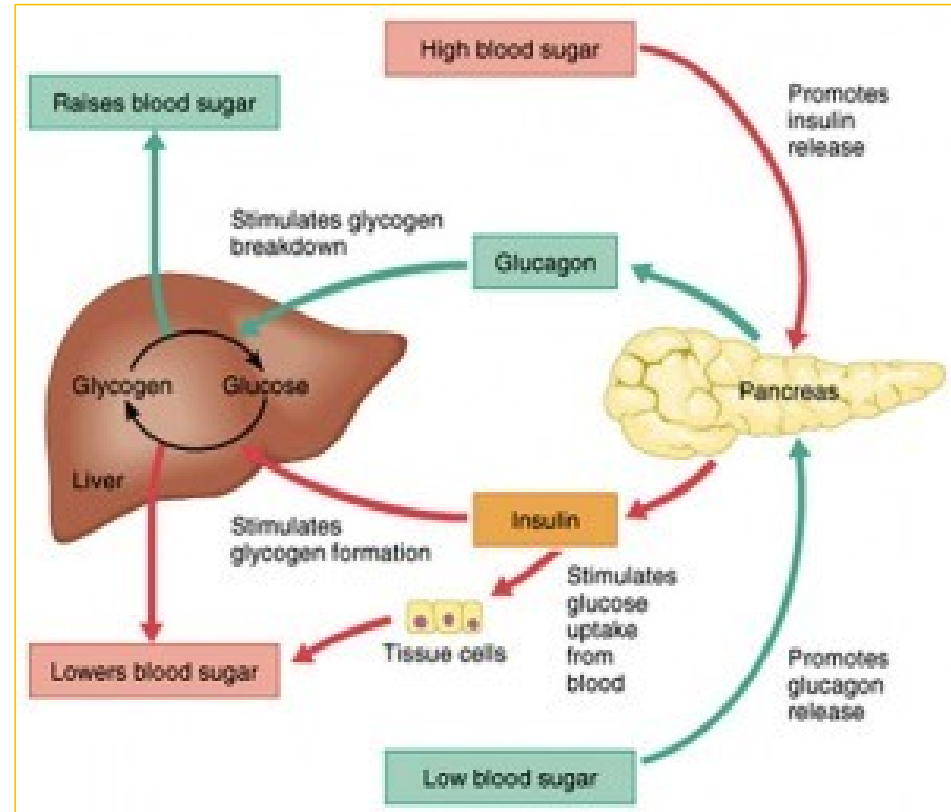
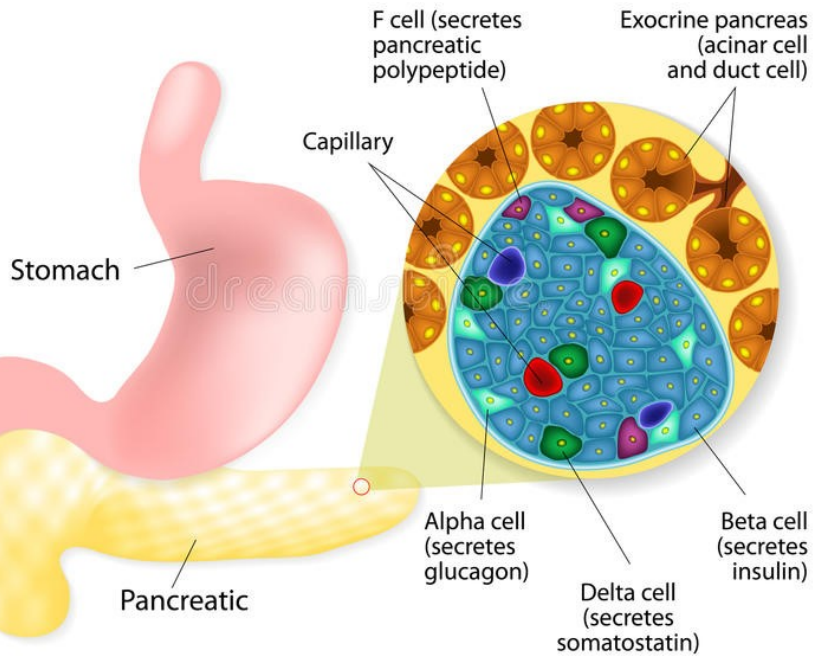
- stimola l'ingresso di glucosio nelle cellule riducendo la glicemia
- stimola la glicogeno-sintesi e inibisce la glicogeno-lisi
- stimola la glicolisi e inibisce la gluconeogenesi
- stimola la sintesi di acidi grassi e trigliceridi e inibisce il catabolismo lipidico
- riduce la chetogenesi favorendo l'ingresso dell'acetil-coenzima-A nel ciclo di Krebs
- stimola l'ingresso di amminoacidi nelle cellule (soprattutto muscolari) riducendo l'amminoacidemia
- facilita l'avvio della formazione di catene peptidiche stimolando quindi la sintesi proteica, e riduce la proteolisi
- favorisce l'ingresso cellulare di potassio e l'uscita di sodio
- favorisce la sintesi degli acidi nucleici
- stimola la crescita dei tessuti esercitando una azione anabolizzante



# Ormoni che influenzano i livelli di glicemia

ormone	origine	principali effetti metabolici	effetto sulla glicemia
insulina	pancreas	<ul style="list-style-type: none"> <li>● aumenta la captazione cellulare del glucosio</li> <li>● stimola la glicogeno-sintesi, la sintesi di acidi grassi e trigliceridi, e la sintesi proteica</li> <li>● inibisce la glicogeno-lisi, la proteolisi e la lipolisi</li> </ul>	diminuzione
glucagone	pancreas	<ul style="list-style-type: none"> <li>● stimola la glicogeno-lisi</li> <li>● stimola la gluconeogenesi</li> <li>● stimola la chetogenesi</li> </ul>	aumento
somatostatina	pancreas	<ul style="list-style-type: none"> <li>● inibisce il rilascio di glucagone e di insulina</li> </ul>	aumento
adrenalina	surrene	<ul style="list-style-type: none"> <li>● stimola la glicogeno-lisi</li> <li>● stimola la lipolisi</li> <li>● induce la sintesi del glucagone</li> </ul>	aumento
cortisolo	surrene	<ul style="list-style-type: none"> <li>● stimola la gluco-neogenesi</li> <li>● stimola la lipolisi</li> </ul>	aumento
ACTH	ipofisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>● aumenta il rilascio di cortisolo</li> <li>● stimola la lipolisi</li> </ul>	aumento
GH	ipofisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>● antagonista dell'insulina</li> <li>● stimola la lipolisi</li> </ul>	aumento
tiroxina	tiroide	<ul style="list-style-type: none"> <li>● stimola la glicogeno-lisi</li> <li>● stimola l'assorbimento intestinale degli zuccheri</li> </ul>	aumento

# ISLETS OF LANGERHANS



Il diabete è diagnosticato nel 3% della popolazione italiana  
circa il 10% dei pazienti è affetto da diabete di tipo 1

- è in trattamento insulinico (100%)

il restante 90% è affetto da diabete di tipo 2

- è in trattamento con insulina (10%)
- è in trattamento con ipo-glicemizzanti orali (60%)
- è in trattamento con la sola dieta (30%)

---

A questa quota di diabete diagnosticato si deve aggiungere una quota, dello stesso ordine di grandezza, di diabete non diagnosticato, rappresentato esclusivamente da diabete di tipo 2

Ciò significa che nel nostro paese vi sono non meno di 3,000,000 soggetti diabetici, solo per la metà riconosciuti come tali

---

La prevalenza del diabete di tipo 2 aumenta con l'età; al di sopra dei 65 anni, oltre il 10% della popolazione è affetta da diabete

---

# Correlazioni cliniche

Correlazioni cliniche del diabete.

Le manifestazioni cliniche del diabete sono così variabili che non si lasciano facilmente sintetizzare.

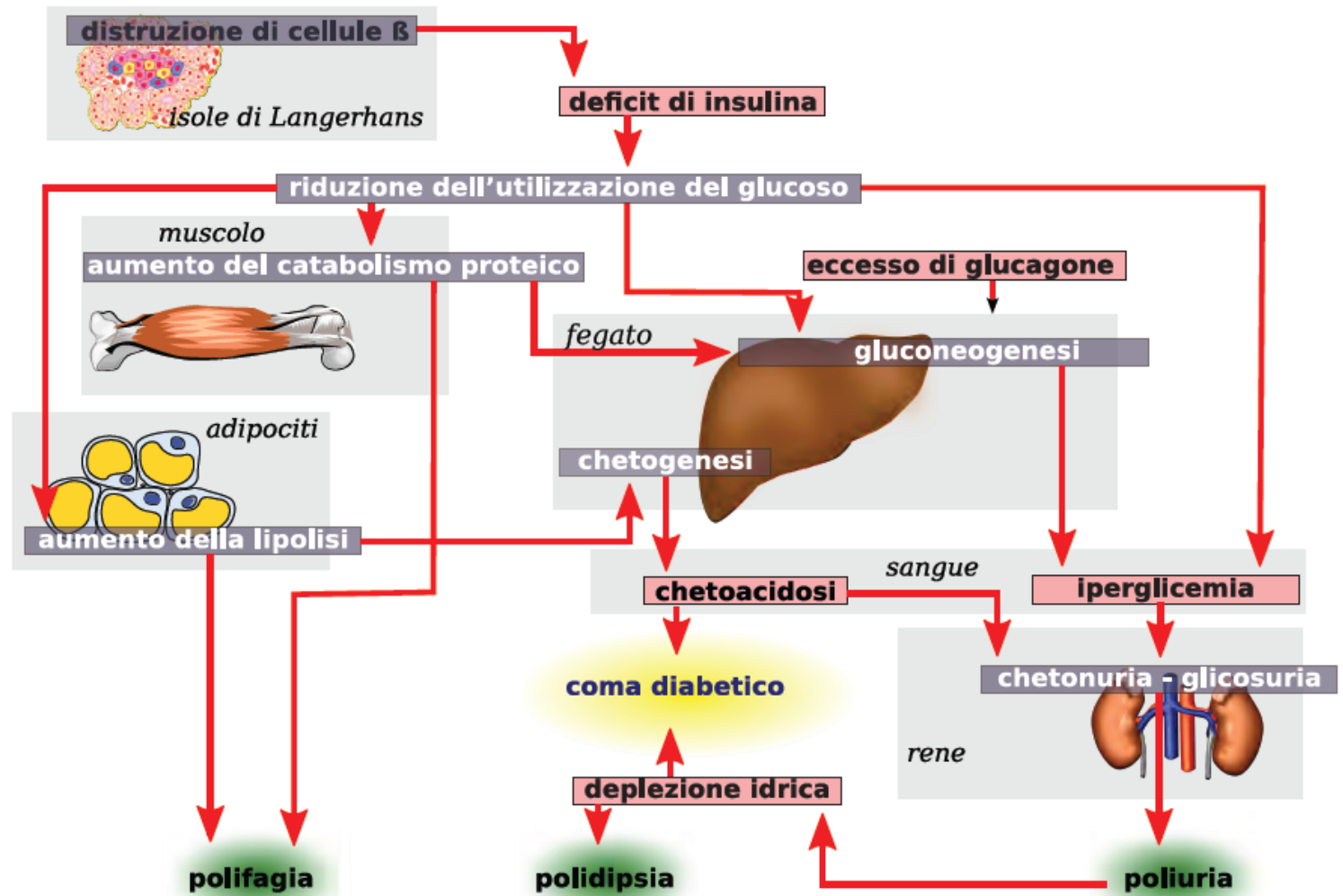
I sintomi soggettivi classici nel diabete scompensato sono:

- polifagia
- polidipsia
- poliuria

Nelle crisi iperglicemiche più gravi si arriva a:

- chetoacidosi
- coma diabetico

La somministrazione eccessiva di insulina per correggere l'iperglicemia può causare sintomi di ipoglicemia, sino al coma ipoglicemico





# Criteri diagnostici per il diabete

	riscontro casuale di glicemia		glicemia a digiuno		2hrPPG ( <i>two-hour post-prandial plasma glucose</i> ) 75 g	
	(mg/dL)	(mmol/L)	(mg/dL)	(mmol/L)	(mg/dL)	(mmol/L)
soggetto normale			<100	5.5	<140	7.75
alterata omeostasi glucidica a digiuno			100-125	5.5-7.0		
intolleranza al glucoso					140-199	7.8-11.1
diabete mellito riscontro in almeno <b>due</b> occasioni di: sintomi di diabete mellito (poliuria, polidipsia polifagia e perdita di peso) associati al riscontro di valori ematici di glicemia elevata						
	≥200	≥11.1	≥126	≥7.0	≥200	≥11.1

# Classificazione del diabete

- *diabete di tipo 1*

- *diabete di tipo 2*

- *altri tipi (forme da causa nota):*

- difetti genetici della funzione delle cellule  $\beta$  (MODY (*maturity onset diabetes of the young*, diabete giovanile ad insorgenza nell'adulto), etc.)

- difetti genetici dell'azione insulinica

- malattie del pancreas esocrino (pancreatiti, traumi, pancreasectomia, neoplasie, fibrosi cistica, emocromatosi, etc.)

- endocrinopatie (acromegalia, sindrome di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, ipertiroidismo, aldosteronoma, somatostatina)

- indotto da farmaci o da sostanze chimiche (vacor, pentamidina, acido nicotinico, glucocorticoidi, ormone tiroideo, agonisti  $\beta$ -adrenergici, tiazide, fenitoina, interferone, etc.)

- infezioni (rubella congenita, citomegalovirus, etc.)

- forme non comuni immuno-mediate

- sindromi genetiche talvolta associate al diabete (sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, sindrome di Turner, atassia di Friedreich, corea di Huntington, sindrome di Lawrence-Moon Beidel, distrofia miotonica, porfiria, sindrome di Prader-Willi, altre)

- *diabete gestazionale*

# Diabete di Tipo 1

Il diabete mellito di tipo I o diabete insulino-dipendente (IDDM: **insulin dependent diabetes mellitus**):

- è il risultato di una carenza di insulina per riduzione delle cellule  $\beta$  nelle isole pancreatiche
- si sviluppa di solito nell'infanzia
- diabete mellito insulino-dipendente perché è indispensabile la somministrazione di insulina per la sopravvivenza
- il diabete di tipo I si rende clinicamente evidente solo dopo che si è avuta la distruzione della maggior parte di cellule  $\beta$

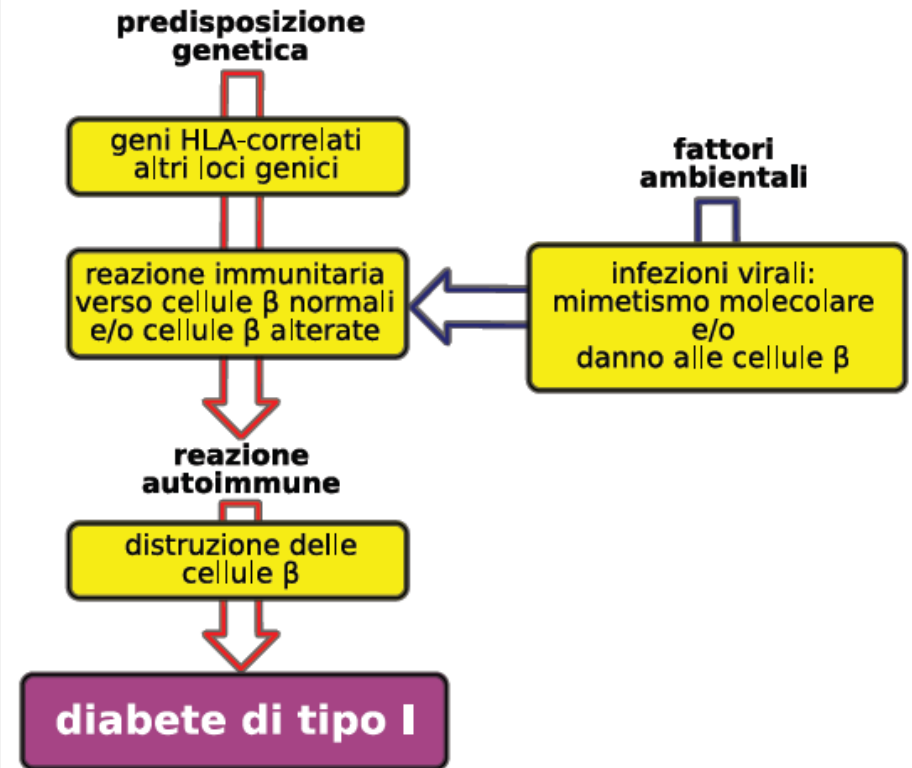



Figura 8.6. Patogenesi del diabete mellito di tipo I insulino-dipendente. Da [Barbieri \(2012\)](#)

# Diabete Tipo 1, caratteristiche cliniche


---

 Il diabete di tipo 1 esordisce nel 95% dei casi prima dei 25 anni e, comunque, sempre prima dei 35. Il paziente tipico ha aspetto fisico normale o deperito, comunque non obeso. I sintomi possono comparire bruscamente e sono costituiti da:

- poliuria, cioè diuresi osmotica provocata dalla glicosuria, talvolta associata a sintomi di disidratazione
- polidipsia, cioè sete intensa conseguente alla perdita di acqua ed elettroliti
- polifagia, cioè aumento dell'appetito conseguente al passaggio da una fase anabolica insulino-dipendente ad una fase catabolica da deficit insulinico
- progressivo calo ponderale debolezza muscolare
- chetoacidosi

---

## Chetoacidosi diabetica

 La chetoacidosi diabetica è indotta da un grave deficit insulinico associato ad un incremento assoluto o relativo del glucagone che si produce:

- nel diabete di tipo 1 non sufficientemente trattato o non ancora trattato con insulina, o in seguito a brusca interruzione della terapia con insulina
  - nel diabete di tipo 1 o, raramente, di tipo 2 in seguito alla liberazione di un eccesso di ormoni contro-regolatori dell'insulina conseguente a stress fisici (infezioni, traumi, interventi chirurgici, etc.) o emozionali
-

## Coma chetoacidotico

---

☞ Per fornire alle cellule fonti energetiche alternative al glucosio, l'organismo ricorre a

- catabolismo dei lipidi (lipolisi)
- mobilitazione degli acidi grassi liberi (NEFA)
- accelerato catabolismo epatico degli acidi grassi ( $\beta$ -ossidazione)

Si produce un eccesso di acetil-CoA che non può entrare nel ciclo di Krebs per difetto del suo partner naturale, l'acido ossalacetico che dipende dal metabolismo del glucosio

Dalla condensazione delle molecole di acetil-CoA formatesi in eccesso si producono i corpi chetonici

- acido acetoacetico
- acido  $\beta$ -idrossibutirrico
- acetone

I corpi chetonici possono giungere ad alterare l'equilibrio acido base, orientandolo nel senso della **acidosi**; l'acidosi a sua volta può scompensarsi in seguito a condizioni intercorrenti (infezioni o altri tipi di stress) e precipitare il **coma chetoacidotico**

---

# Diabete di Tipo 2

Figura 8.7. Patogenesi del diabete mellito di tipo II non insulino-dipendente (NIDDM, non insulin-dependent diabetes mellitus). Da Barbieri (2012)

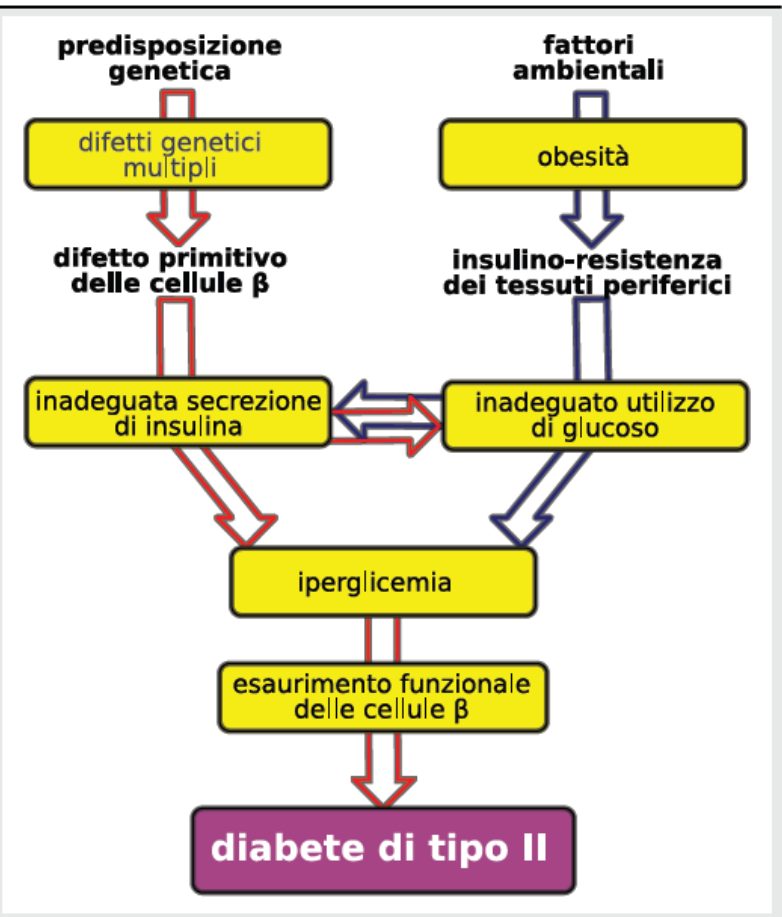
Il diabete di tipo II non insulino-indipendente (NIDDM, *non insulin-dependent diabetes mellitus*) non è correlato a geni HLA, e non vi sono generalmente segni di meccanismi autoimmunitari, la correlazione genetica però è più stretta che nel diabete di tipo I

Sono significative le correlazioni con le abitudini di vita

A partire dai dati epidemiologici si può affermare che il diabete di tipo II sia il risultato di molteplici alterazioni genetiche, ciascuna con un suo proprio rischio, e ciascuna influenzabile da fattori ambientali

I pazienti con diabete di tipo 2 presentano due caratteristiche fisiopatologiche fondamentali:

- una alterata produzione di insulina da parte delle cellule
- una resistenza dei tessuti periferici all'azione della insulina



## Diabete di tipo 2: sviluppo

---

- ☞ Si possono riconoscere tre fasi nell'andamento della malattia:
- una prima fase con glicemia normale nonostante la presenza di elevati livelli di insulina, segno di resistenza periferica all'insulina
  - una seconda fase in cui si assiste ad un aumento della resistenza all'insulina con progressiva diminuzione della tolleranza al glucosio e conseguente comparsa di iperglicemia post-prandiale
  - una terza fase in cui non si modifica significativamente la resistenza all'insulina, ma si assiste ad una riduzione della secrezione della insulina che determina l'insorgenza di iperglicemia a digiuno e diabete franco
- 


## Diabete di tipo 2: caratteristiche cliniche

---

- ☞ Il diabete di tipo 2 rappresenta l'80-90% delle forme di diabete
- esordisce dopo i 40 anni (da cui il termine "diabete dell'età adulta") in pazienti tipicamente sovrappeso
- L'esordio è sintomatologicamente graduale e spesso l'iperglicemia è un riscontro occasionale durante indagini di laboratorio di routine in soggetti asintomatici: l'attenzione del clinico deve comunque essere suscitata dalla comparsa di astenia o di perdita di peso altrimenti non spiegabili
- Questi pazienti solitamente non sviluppano chetoacidosi (o comunque la chetoacidosi rappresenta un evento molto raro), mentre in caso di scompenso può verificarsi un coma iper-osmolare non chetotico
-

## Coma iper-osmolare

---

 Il coma iper-osmolare è caratterizzato da una disidratazione imponente prodotta da una diuresi eccessiva non controbilanciata da un apporto idrico adeguato

Clinicamente si manifesta con

- iper-glicemia gravissima (anche  $>1,000$  mg/dL)
- iper-osmolarità conseguente
- ipo-volemia
- iper-natriemia

insieme a segni di interessamento del sistema nervoso centrale

- obnubilamento del sensorio
- torpore
- coma

Sono spesso presenti malattie concomitanti di vario genere e il coma può essere precipitato dalla somministrazione di farmaci quali diuretici, corticosteroidi e fenitoina

---



# *LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults*

---

 Sinonimi:

- *Late-onset Autoimmune Diabetes of Adulthood*
- *Slow Onset Type 1 diabetes*
- *Type one-and-a-half (1.5) diabetes*

---

Caratteristiche principali:

- insorge in età adulta (solitamente oltre i 25 anni)
  - si presenta come diabete di tipo 2 (per l'età e per l'assenza di chetoacidosi) in soggetti non obesi che solitamente non presentano familiarità per il diabete
  - inizialmente può essere controllato con la dieta e con ipo-glicemizzanti orali
  - nel giro di pochi mesi sviluppa gradualmente insulino-dipendenza
  - non presenta resistenza periferica all'insulina
  - presenta bassi valori di peptide C
  - è positivo agli auto-anticorpi (anti-GAD65)
-



# insulino- resistenza

- obesità e la mancanza di esercizio fisico favoriscono l'insorgere dell'insulino-resistenza.
  - effetti negativi sul metabolismo lipidico, determinando aumento del colesterolo LDL (Low Density Lipoprotein) e dei trigliceridi, diminuendo invece i livelli di colesterolo HDL (High Density Lipoprotein).
  - modifica l'equilibrio tra fattori protrombotici e fibrinolitici a favore dei primi, contribuendo anche attraverso questo meccanismo all'aterosclerosi precoce e all'instabilità delle placche ateromasiche.
  - aumentata incidenza di trombosi cardiovascolare e strokes.
  - La sodio-ritenzione causata dall'iperinsulinismo porta ad un aumento pressorio che può evolvere in ipertensione arteriosa.
- l'iperglicemia cronica può determinare danno vascolare e d'organo, specie a livello renale nonché insorgenza di diabete.

# peptide C

Il **peptide C** è una molecola di **31 amminoacidi** rilasciata dalle **cellule beta del pancreas** durante il clivaggio della **pro-insulina** (precursore dell'ormone) in **insulina**. Rispetto a quest'ultima, il **C-peptide** è rilasciato in un **rapporto di 1:1** (per ogni molecola di **insulina**, viene messa in circolo una molecola di **C-peptide**).

Questo frammento svolge alcune importanti funzioni biologiche, per es. interviene nella riparazione della tonaca muscolare delle arterie.

Il dosaggio dei livelli di **C-peptide** nel sangue è utile per stimare la **produzione di insulina endogena** da parte delle **cellule beta del pancreas**. Se i livelli ematici di **peptide C** sono bassi presumibilmente anche la sintesi di insulina è scarsa.

Significato clinico :è molto utile sia per meglio definire le caratteristiche di un **diabete di nuova diagnosi**, sia per verificare nel tempo le **capacità residue di produzione di insulina** in un **diabete di lunga durata**.

I valori di riferimento del **peptide C nel sangue – a digiuno – sono compresi tra 0,78 e 1,89 ng/mL equivalenti a 0,26 – 0,62 nmol/L**. Tali valori possono variare da laboratorio a laboratorio e quindi è bene fare riferimento all'intervallo riportato sul referto del laboratorio dove si sono eseguite le analisi del sangue.

Il **peptide-C** si può dosare nel **sangue** o nelle **urine delle 24 ore** (in quest'ultimo caso, il dosaggio del peptide C è utile quando è necessario valutare in continuo la funzionalità delle cellule beta).


Il **dosaggio ematico del peptide-C** viene eseguito su prelievo di sangue venoso e può comprendere:

- *C-peptide basale*: dopo 8-10 ore di digiuno
- *C-peptide dopo stimolo*: eseguito dopo somministrazione di un pasto misto o glucagone

Glicemia	Peptide-C	Possibili cause*
ALTA	ALTO	<b>Diabete di tipo 2</b> di recente diagnosi, <b>diabete gestazionale</b> , <b>prediabete</b> , <b>insulino-resistenza</b> (che spesso è la conseguenza di: <b>obesità</b> , <b>sindrome dell'ovaio policistico</b> o <b>sindrome di Cushing</b> )
ALTA	BASSO	<b>Diabete di tipo 1</b> <b>Diabete di tipo 2</b> da molti anni
BASSA	ALTO	<b>Insulinoma</b> <b>Eccessivo utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti orali</b> (per es. <b>sulfaniluree</b> )
BASSA	BASSO	<b>Dose eccessiva di insulina</b> <b>Gravi infezioni</b> <b>Malattie del fegato</b> <b>Morbo di Addison</b>

\* da verificare sempre con il proprio medico che, monitorando nel tempo i livelli di peptide-C, ha la possibilità di stabilire con esattezza l'andamento della secrezione residua delle cellule  $\beta$ .

# *Criteria per la diagnosi di diabete in gravidanza*

 I *test di screening* sono da eseguire su tutte le gestanti tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana di gestazione

*Tabella 8.3. Criteri per la diagnosi di diabete in gravidanza*

<b>glicemia:</b>	<b><i>test di screening</i></b> <b>(con somministrazione di 50 g di glucoso)</b>	<b><i>test diagnostico</i></b> <b>(con somministrazione di 100 g di glucoso)</b>
a digiuno		≅105 mg/dL
dopo 1 h	≅140 mg/dL	≅190 mg/dL
dopo 2 h		≅165 mg/dL
dopo 3 h		≅145 mg/dL

## Diagnosi e monitoraggio

	Soggetto sano	Diabete mellito
<b>Test diagnostici</b>		
Glicemia plasmatica a digiuno (FPG)	3,3-5,6 mmol/L (60-100 mg/dL)	≥7 mmol/L (126 mg/dL)*
Glicemia plasmatica dopo carico orale di glucosio (2 ore)	<7,8 mmol/L (140 mg/dL)	≥11,1 mmol/L (200 mg/dL)*
Emoglobina glicata (HbA <sub>1c</sub> )	26-39 mmol/mol (4,5-5,7%)	≥48 mmol/mol (6,5%)*
<b>Test per il monitoraggio</b>		
Albumina glicata (GA)	11,9-15,8%	-
Fruttosamina	205-285 μmol/L 191-265 μmol/L (corretto per albumina)	-
β-idrossibutirrato sierico	0,02-0,27 mmol/L (0,21-2,81 mg/dL)	Chetoacidosi: >2 mmol/L (20 mg/dL)
Corpi chetonici urinari (campione estemporaneo)	<5 mg/dL	-

\* In due diverse occasioni.

# Gestione biochimica dei pazienti con diabete mellito

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

*\*AUTOANTICORPI, presenti nel 95% dei pazienti con diabete mellito tipo 1: anti-insulina, anti pancreatica, anti insulina, anti decarbossilasi dell'ac. Glutammico, anti tirosina fosfatasi, anti trasportatore dello Zinco 8*

*Nefropatia diabetica, complicanze renali e cardiovascolari*

## ALBUMINURIA, ACR (Albumina Creatina Ratio)

Tipo di campione e unità di misura	Escrezione urinaria di albumina		
	Fisiologica o lievemente aumentata (classe A1)	Moderatamente aumentata (classe A2)	Severamente aumentata (classe A3)
Primo campione del mattino <ul style="list-style-type: none"> <li>• mg/g creatinina</li> <li>• mg/mmol creatinina</li> </ul>	<30 <3	30-300 3-30	>300 >30
Raccolta nelle 24 ore <ul style="list-style-type: none"> <li>• mg/24 ore</li> </ul>	< 30	30-300	>300



# *Complicanze “a distanza” del diabete*

---

Oltre alle complicanze acute di tipo metabolico (chetoacidosi e stato iper-osmolare), il diabete è anche caratterizzato dallo sviluppo di gravi lesioni vascolari che si producono diversi anni dopo l'insorgenza della malattia, e che sono provocate dagli elevati livelli di glucosio nel sangue; tali complicanze comprendono:

- la **micro-angiopatia diabetica** (retinopatia, neuropatia e nefropatia), caratterizzata dall'ispessimento della membrana basale dei capillari e dalla compromissione dei parenchimi interessati per il ridotto apporto di ossigeno e nutrienti
  - la **macro-angiopatia diabetica**, che è invece alla base delle complicanze aterosclerotiche di cui il diabete è un importante fattore di rischio, comprendenti la coronaropatia, la vasculopatia periferica e la malattia cerebrovascolare
-

