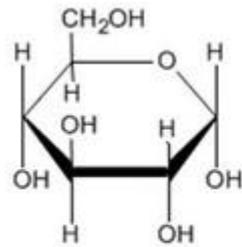
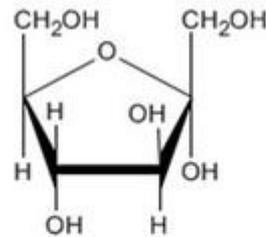


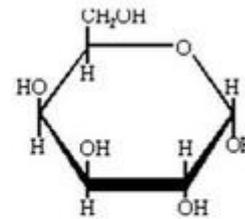
CARBOIDRATI



Glucosio



Fruttosio



Galattosio

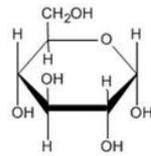
Gli alimenti che noi ingeriamo si distinguono in **“micronutrienti”** e **“macronutrienti”**.

I primi, necessari in piccole quantità, sono le Vitamine e i Sali minerali.

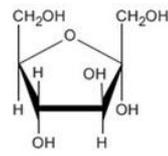
I secondi sono le Proteine o Protidi, i Lipidi o Grassi, i Carboidrati o Glicidi.

Una volta ingeriti, i macronutrienti vengono scissi dagli enzimi intestinali in particelle più piccole, nei loro elementi basali costitutivi:

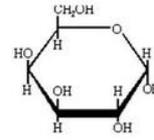
le proteine in aminoacidi
i lipidi in acidi grassi
i carboidrati in glucosio.



Glucosio



Fruttosio



Galattosio

I carboidrati, detti anche glucidi o, più modernamente, glicidi, sono sostanze organiche costituite da carbonio, idrogeno, ossigeno, con formula generale $C_x(H_2O)_y$;

ogni grammo di carboidrati fornisce quattro calorie

e a seconda del numero di zuccheri semplici presenti nella formula si suddividono in monosaccaridi, disaccaridi e polisaccaridi.

I carboidrati, detti anche glucidi o, più modernamente, glicidi, sono sostanze organiche costituite da carbonio, idrogeno, ossigeno, con formula generale $C_x(H_2O)_y$; ogni grammo di carboidrati fornisce quattro calorie e a seconda del numero di zuccheri semplici presenti nella formula si suddividono in monosaccaridi, disaccaridi e polisaccaridi.

Sono presenti in modo consistente nei tessuti dei viventi con funzione energetica;

inoltre, hanno funzione di riserva (amido, glicogeno) e di sostegno (cellulose, emicellulose ecc. dei vegetali, chitina degli Insetti).

I più importanti monosaccaridi sono il **glucosio** (la cui concentrazione nel sangue è detta glicemia), il **fruttosio** e il **galattosio**.

I disaccaridi - per esempio il *saccarosio* (*glucosio + fruttosio*) e il *lattosio* (*glucosio + galattosio*) sono formati dall'unione di glucosio e di un altro monosaccaride.

I polisaccaridi sono carboidrati complessi (fino a migliaia di zuccheri).

Fra quelli di origine vegetale è da ricordare l'*amido*; sono importanti polisaccaridi anche le *fibre* che, pur non essendo digerite né assorbite dall'organismo, giocano un ruolo essenziale nell'alimentazione.

Fra i polisaccaridi di origine animale sicuramente il più importante è il *glicogeno* (*polimero del glucosio*); infatti nell'organismo sono presenti circa 350-500 g di carboidrati, quasi tutti sotto forma di glicogeno: 250-400 g nei muscoli e 80-100 g nel fegato.

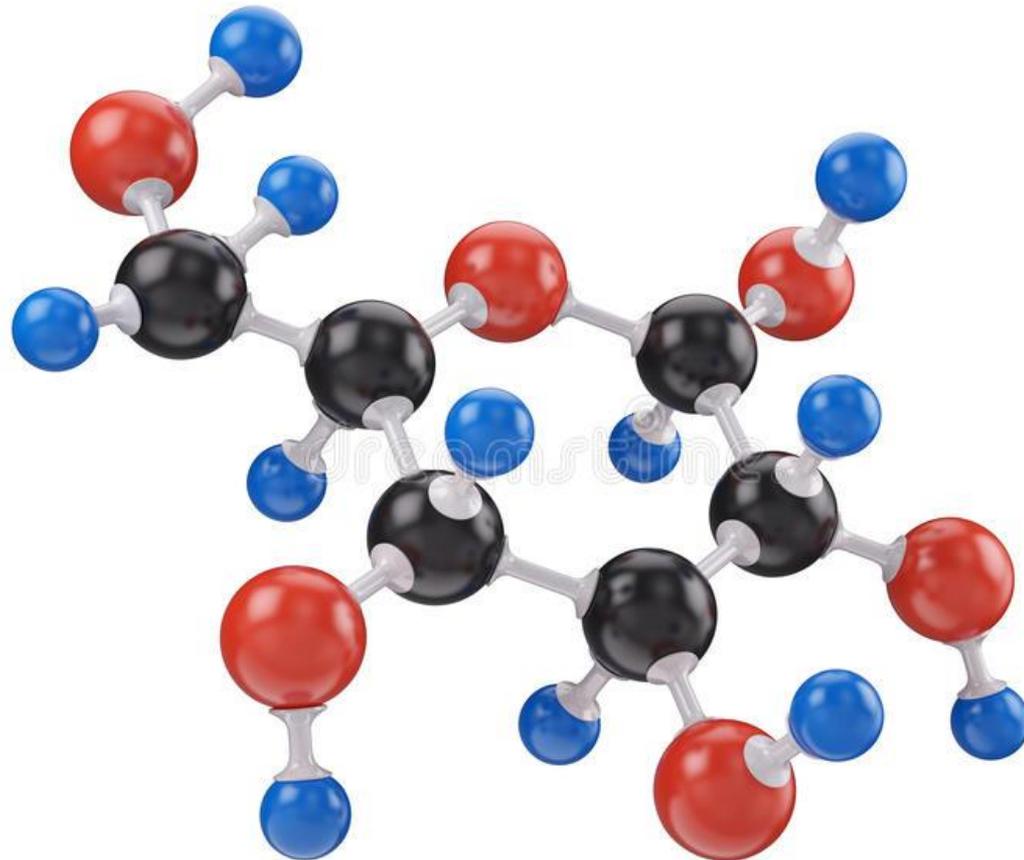
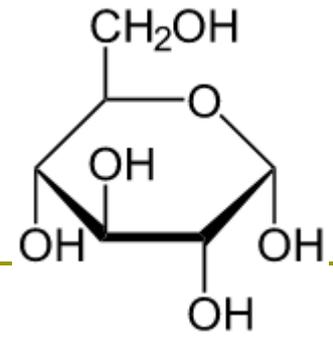
Meno dell'1% (2-5 g) è rappresentato da glucosio circolante nel sangue.

Il fabbisogno giornaliero di glucosio è di circa 180 g (720 calorie) per un uomo del peso di 70 kg.

I carboidrati sono una fonte di energia molto importante per gli organismi viventi;

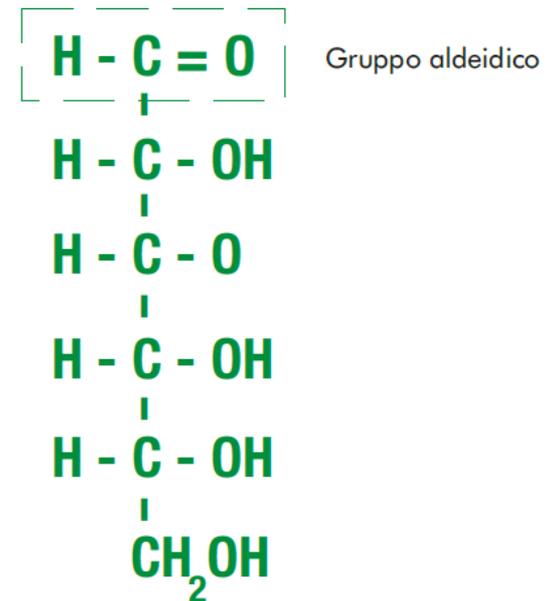
la loro combustione fornisce circa 4 calorie per grammo.

GLUCOSIO



Uno degli esami eseguiti più frequentemente nel laboratorio di chimica clinica è la determinazione della **glicemia**.

Il glucosio è uno zucchero semplice, o monosaccaride, derivato dalla degradazione dei carboidrati della dieta.



Molecola di glucosio.

Il glucosio è assorbito nel sangue attraverso le pareti intestinali.

Parte di esso viene indirizzato direttamente alle cellule cerebrali, mentre il rimanente si accumula nei tessuti del fegato e dei muscoli in una forma polimerica affine all'amido, il **glicogeno**.

Quest'ultimo è una fonte di energia ausiliaria per il corpo e funge da riserva che viene consumata quando è necessario.

Il **glicogeno** è un polimero ramificato del glucosio formato da molte unità di glucosio unite fra loro.

Rappresenta la fonte di deposito e di riserva del glucosio negli animali.

Ha scarsa importanza alimentare poiché viene rapidamente trasformato in acido lattico dopo la morte dell'animale;

rappresenta invece una riserva energetica importantissima per sostenere il metabolismo corporeo.

La maggior parte delle cellule dell'organismo dispone di limitati depositi di glicogeno, fatta eccezione per il fegato e il muscolo scheletrico, nei quali vengono immagazzinate quantità relativamente significative di glicogeno.

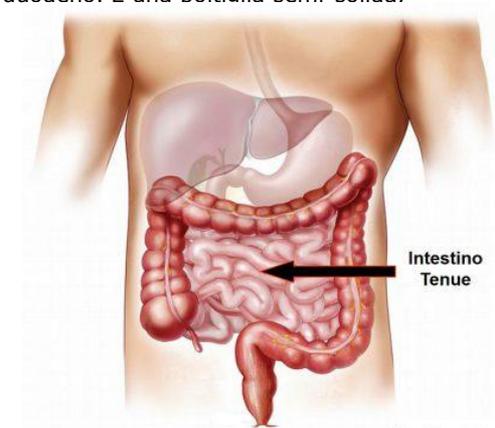
L'assorbimento intestinale dei carboidrati si verifica nell'intestino tenue, a livello del quale vengono assorbiti i monosaccaridi, ossia i monomeri che costituiscono i carboidrati.

I monosaccaridi non costituiti da glucosio, tra cui galattosio e fruttosio, vengono convertiti dal fegato in glucosio.

L'**intestino tenue** o **piccolo intestino** è la prima parte dell'intestino dove il chimo si trasforma in chilo. È l'organo più lungo di tutto l'apparato digerente. L'intestino tenue è lungo più di 7 m e il suo diametro è di 2,5 cm se ripiegato su sé stesso. Viene distinto in tre porzioni: duodeno, digiuno e ileo. In esso si completa la scomposizione chimica degli alimenti e avviene l'assorbimento di quasi tutte le sostanze nutritive.

Il **chimo** è la sostanza liquida che si forma nello stomaco durante la digestione, prima di passare nel duodeno. È una poltiglia semi-solida, lattiginosa e acida, composta dai succhi gastrici e dai cibi digeriti.

Quando il chimo viene riversato nell'intestino tenue prende il nome di **chilo**.



Proprio il rapido assorbimento del glucosio ne fa uno degli zuccheri semplici a più alto indice glicemico.

La **glicemia** è la misura della concentrazione di glucosio nel sangue.

Il glucosio è la principale fonte di energia per la maggior parte delle cellule dell'organismo.

Il glucosio è la principale fonte di energia per la maggior parte delle cellule dell'organismo.

A ogni dato momento, i livelli ematici di glucosio sono sotto il controllo di diversi ormoni.

Il glucosio è la principale fonte di energia per la maggior parte delle cellule dell'organismo.

A ogni dato momento, i livelli ematici di glucosio sono sotto il controllo di diversi ormoni.

L'**insulina**, un ormone secreto dal pancreas dopo i pasti, risponde agli alti livelli di glucosio promuovendone l'ingresso nelle cellule.

Il glucosio è la principale fonte di energia per la maggior parte delle cellule dell'organismo.

A ogni dato momento, i livelli ematici di glucosio sono sotto il controllo di diversi ormoni.

L'insulina, un ormone secreto dal pancreas dopo i pasti, risponde agli alti livelli di glucosio promuovendone l'ingresso nelle cellule.

Per azione dell'insulina, il glucosio può anche essere convertito in amminoacidi e grassi (lipogenesi), questi ultimi immagazzinati sotto forma di tessuto adiposo.

Per amminoacidi glucogenetici, glucogenici, si intendono quella serie di amminoacidi che possono essere impiegati per essere convertiti a glucosio tramite il processo di gluconeogenesi, principalmente da parte del fegato.

La gluconeogenesi è quel processo volto alla sintesi del glucosio a partire da precursori di origine non glucidica a tre atomi di carbonio.

La graduale perdita degli amminoacidi glucogenetici ottenuti dalla degradazione delle proteine strutturali, e quindi il loro utilizzo nella via della gluconeogenesi, si verifica nei casi in cui non c'è sufficiente glucosio per i tessuti glucosio-dipendenti. In risposta a questa carenza, alcuni amminoacidi vengono deaminati e lo scheletro carbonioso opportunamente trasformato perché possa entrare nella via della gluconeogenesi.

La normale concentrazione del glucosio nel sangue è in rapporto a specifiche esigenze funzionali del tessuto nervoso; il meccanismo omeostatico è mediato da diversi ormoni

L'**insulina** abbassa la concentrazione del glucosio ematico

Il **glucagone**, l'**adrenalina**, il **cortisolo** e l'**ormone somatotropo** l'aumentano

L'effetto ormonale è dettato dai rapporti di concentrazione tra gli ormoni che esercitano effetti opposti, il cosiddetto bilanciamento degli ormoni antagonisti.

Dopo un pasto aumentano insulina e glucagone.

Durante una situazione di stress vengono secreti adrenalina e cortisolo;

entrambi determinano un rilascio dai depositi del glucosio.

Il normale intervallo di riferimento per la glicemia a digiuno è inferiore a 100 mg/dL.

I livelli plasmatici di glucosio aumentano rapidamente dopo un pasto ricco di carboidrati e tornano a valori normali solo 1,5-2 ore dopo (livello postprandiale).

Molte malattie alterano il normale metabolismo del glucosio.

La causa più frequente di un aumento del glucosio ematico, o iperglicemia, è il **diabete**.

L'ipoglicemia, definita come un livello ematico di glucosio inferiore a 50 mg/dL, può avere gravi conseguenze.

Una causa di ipoglicemia nei pazienti diabetici è rappresentata da un livello eccessivo di insulina.

L'ipoglicemia, definita come un livello ematico di glucosio inferiore a 50 mg/dL, può avere gravi conseguenze.

Una causa di ipoglicemia nei pazienti diabetici è rappresentata da un livello eccessivo di insulina.

L'organismo secerne diversi ormoni che determinano un aumento dei livelli ematici di glucosio, ma solo l'**insulina** abbassa la glicemia.

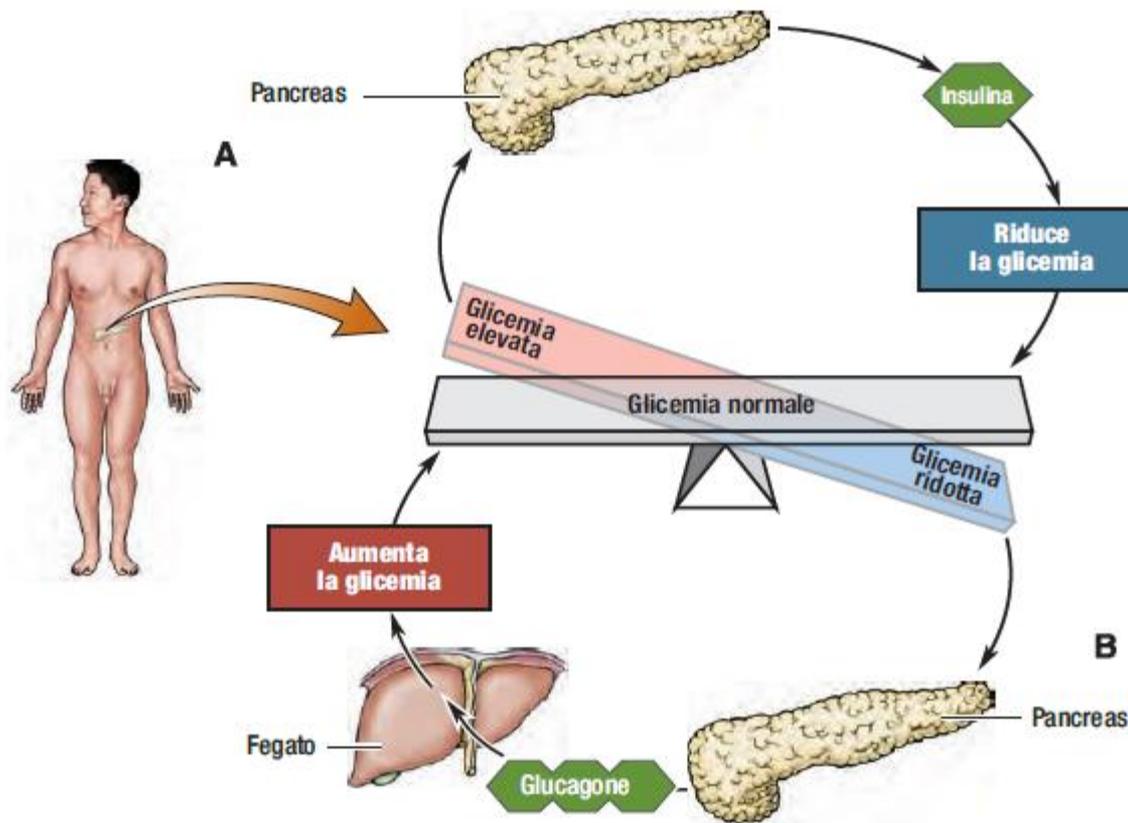
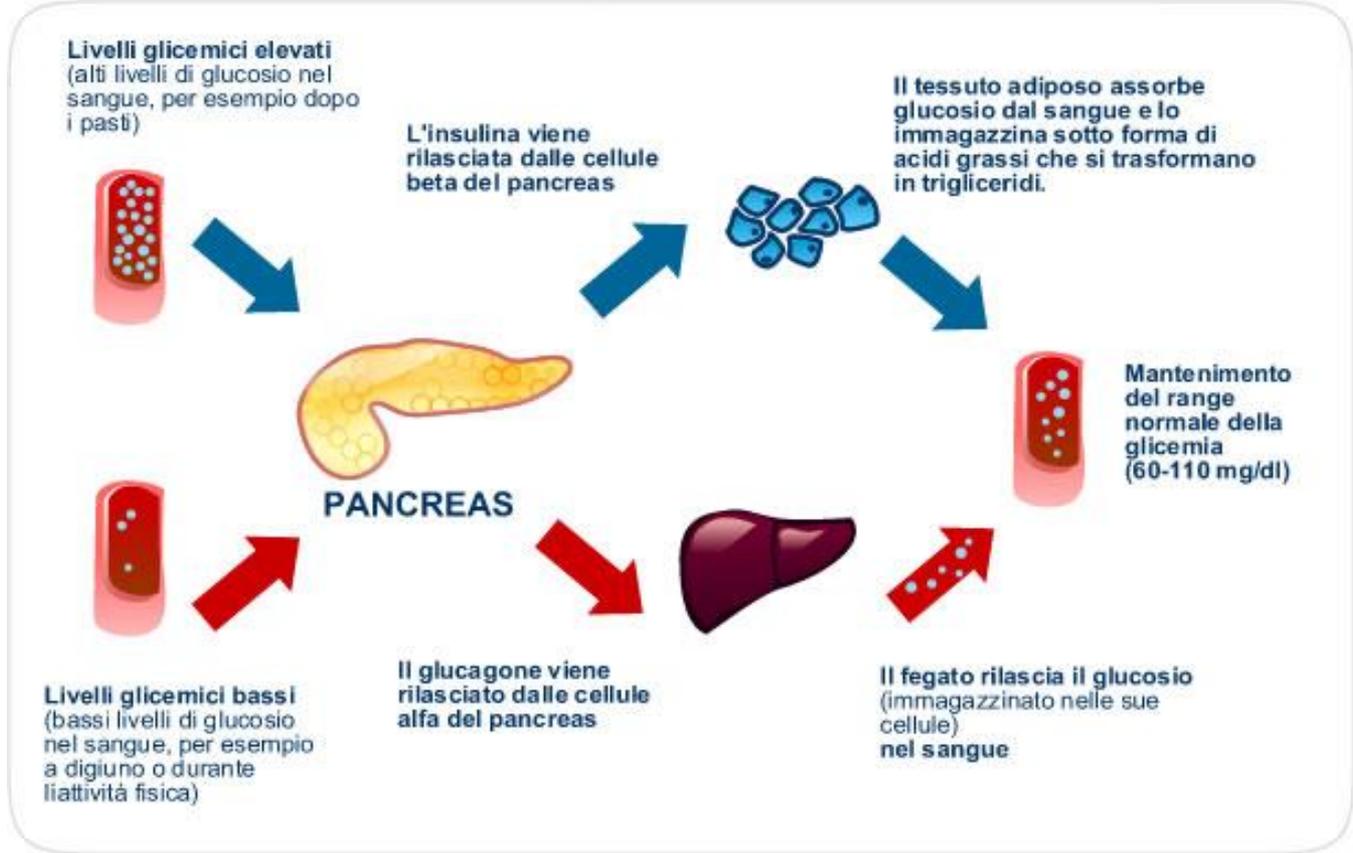
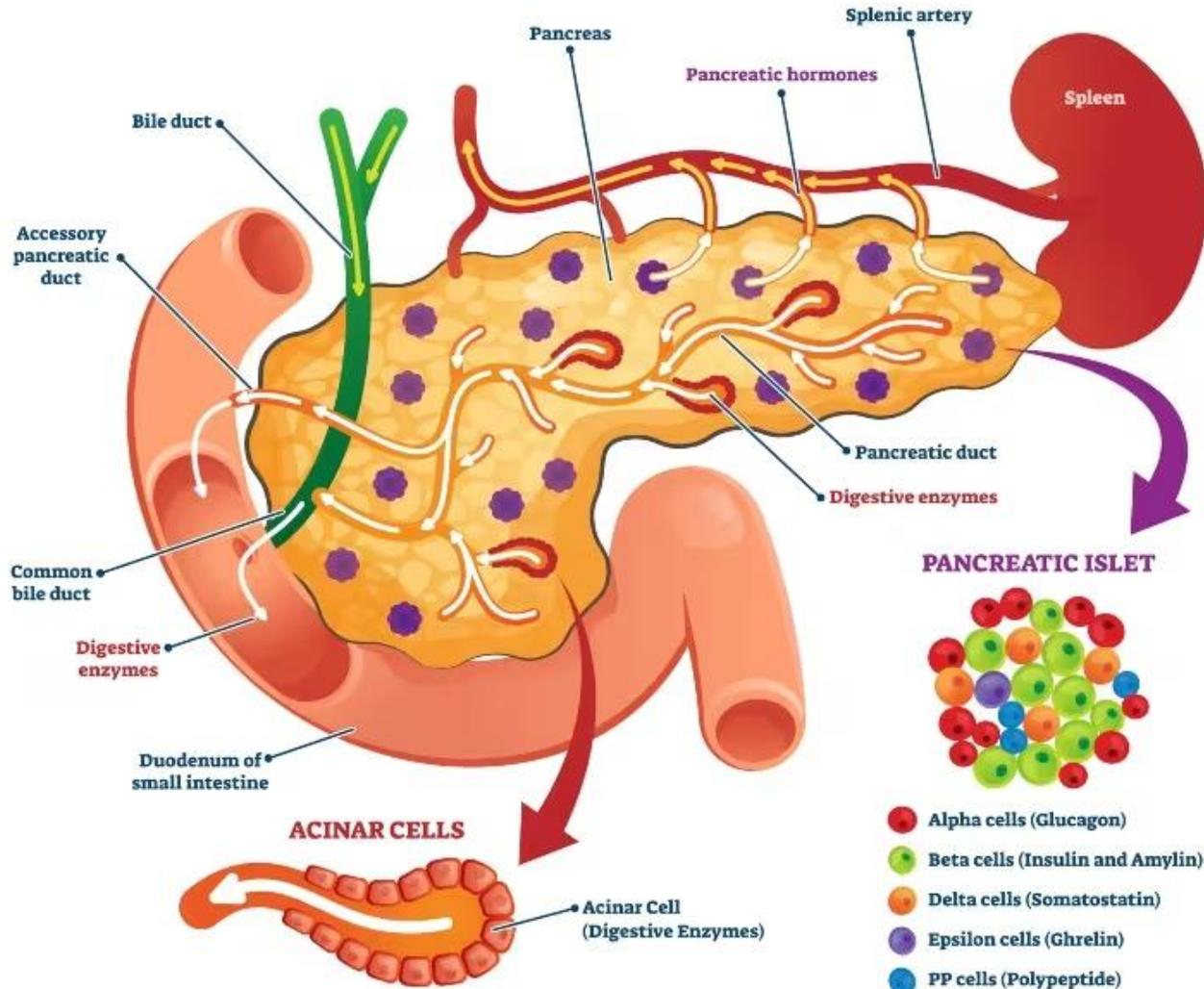


Figura 3.2 Equilibrio del glucosio. Regolazione omeostatica dei livelli di glucosio. (A) Quando i livelli di glucosio sono troppo elevati, l'insulina ne induce una riduzione a valori normali. (B) Quando i livelli di glucosio sono troppo bassi, il glucagone ne induce un aumento a valori normali. (Da Herlihy M: The human body in health and illness, ed. 2, Philadelphia, 2003, Saunders.)



PANCREAS



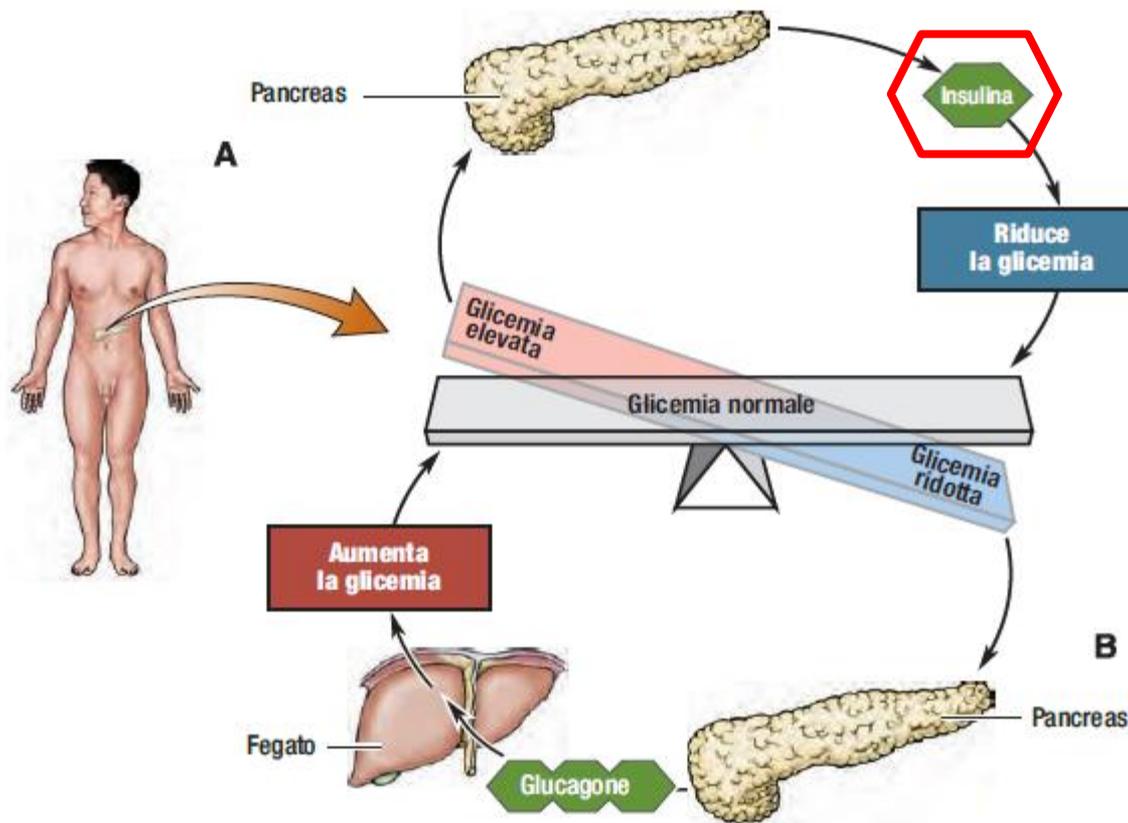


Figura 3.2 Equilibrio del glucosio. Regolazione omeostatica dei livelli di glucosio. (A) Quando i livelli di glucosio sono troppo elevati, l'insulina ne induce una riduzione a valori normali. (B) Quando i livelli di glucosio sono troppo bassi, il glucagone ne induce un aumento a valori normali. (Da Herlihy M: The human body in health and illness, ed. 2, Philadelphia, 2003, Saunders.)

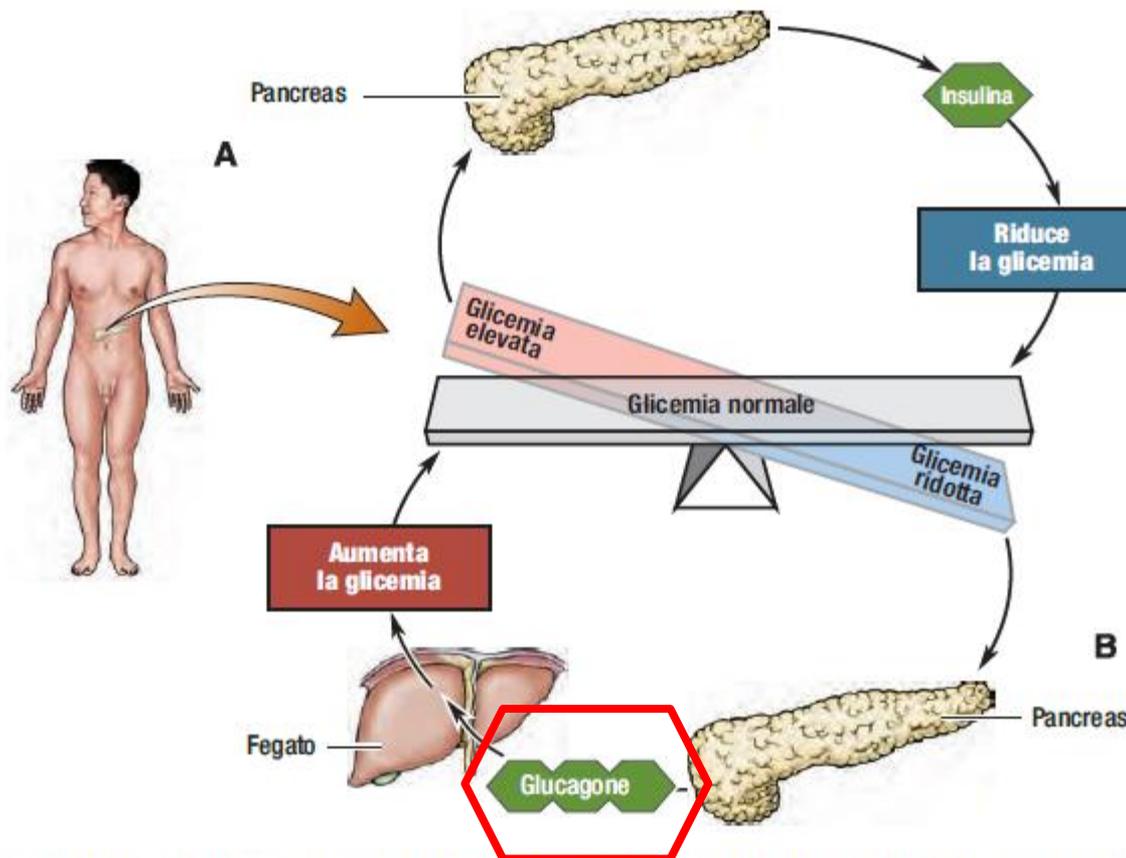


Figura 3.2 Equilibrio del glucosio. Regolazione omeostatica dei livelli di glucosio. (A) Quando i livelli di glucosio sono troppo elevati, l'insulina ne induce una riduzione a valori normali. (B) Quando i livelli di glucosio sono troppo bassi, il glucagone ne induce un aumento a valori normali. (Da Herlihy M: The human body in health and illness, ed. 2, Philadelphia, 2003, Saunders.)

Glucosio (65-110 mg/dl)

aumento:

diabete, pancreatite, carcinoma pancreatico, morbo di Cushing, ...

diminuzione :

digiuno prolungato, insulinoma, ipotiroidismo, morbo di Addison,
assunzione di insulina

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue dovuta ad un'alterata quantità o funzione dell'insulina

L'insulina è l'ormone, prodotto dal pancreas, che consente al glucosio l'ingresso nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte energetica.

Quando questo meccanismo è alterato, il glucosio si accumula nel circolo sanguigno.

I sintomi principali del diabete comprendono:

produzione eccessiva di urina (poliuria),

glicemia eccessivamente elevata (iperglicemia) con presenza di glucosio nelle urine (glicosuria),

sete eccessiva (polidipsia),

fame costante (polifagia)

e improvvisa perdita di peso.

I sintomi principali del diabete comprendono:

produzione eccessiva di urina (poliuria),

glicemia eccessivamente elevata (iperglicemia) con presenza di glucosio nelle urine (glicosuria),

sete eccessiva (polidipsia),

fame costante (polifagia)

e improvvisa perdita di peso.

La mancanza (diabete di tipo I) o la carenza (diabete di tipo II) di insulina non consente al glucosio presente nel sangue di dare energia alle cellule, inoltre, la sovrapproduzione di glucagone (diabete di tipo I e diabete di tipo II) porta ad invertire il flusso, causando il passaggio di glucosio dalle cellule al sangue.

La conseguenza principale è un importante incremento della glicemia.

Quando la concentrazione di glucosio nel sangue va oltre la soglia di 180 mg/dL, i reni non riescono a trattenere ulteriori quantità di zucchero che si riversano nelle urine, incrementandone il volume, portando alla cosiddetta "poliuria".

I sintomi principali del diabete comprendono:

produzione eccessiva di urina (poliuria),

glicemia eccessivamente elevata (iperglicemia) con presenza di glucosio nelle urine (glicosuria),

sete eccessiva (polidipsia),

fame costante (polifagia)

e improvvisa perdita di peso.

Questa situazione da un lato causa nell'organismo l'esigenza di sostituire i liquidi persi, bevendo molto frequentemente (polidipsia) e dall'altro determina un progressivo dimagrimento.

La perdita di peso è causata non solo dall'eliminazione, attraverso l'urina, di una grande quantità di scorte energetiche (zuccheri),

ma anche dalla progressiva diminuzione dei grassi di deposito, usati dal corpo per ottenere energia: esso ricorre alla trasformazione dei grassi in corpi chetonici, come fa solitamente normalmente durante il digiuno.

I corpi chetonici sono dei derivati dei lipidi (derivano dal metabolismo dei lipidi, quasi esclusivamente epatico), ma hanno caratteristiche che li fanno assomigliare agli zuccheri: elevata velocità di immissione; rapidità di utilizzo.

Sono di piccole dimensioni, perciò vengono veicolati molto velocemente (molto più degli acidi grassi che, invece, hanno bisogno di proteine trasportatrici come l'albumina); vengono usati quasi esclusivamente dai muscoli e dai tessuti periferici, ma anche dal cuore (il 20-30% dell'energia da esso utilizzata proviene dai corpi chetonici) e dal cervello (in caso di digiuno prolungato).

Il diabete spesso si associa ad alterazioni del metabolismo lipidico che inducono un aumento nei livelli dei grassi circolanti nel sangue. E questa è una condizione che promuove i fenomeni aterosclerotici

I lipidi sono rappresentati dai **trigliceridi**, **colesterolo**, esteri del colesterolo ed i fosfolipidi

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

In passato, il diabete veniva diagnosticato in base alla misurazione dei livelli plasmatici di glucosio a digiuno

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

In passato, il diabete veniva diagnosticato in base alla misurazione dei livelli plasmatici di glucosio a digiuno

o dei livelli plasmatici di glucosio a 2 ore nel test di tolleranza al glucosio orale (75 g) (OGTT, oral glucose tolerance test).

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

In passato, il diabete veniva diagnosticato in base alla misurazione dei livelli plasmatici di glucosio a digiuno

o dei livelli plasmatici di glucosio a 2 ore nel test di tolleranza al glucosio orale (75 g) (OGTT, oral glucose tolerance test).

Nel 2013, le linee guida di pratica clinica hanno raccomandato l'uso dell'**emoglobina glicata** (emoglobina A1c[HbA1c]) per la diagnosi del diabete.

L'emoglobina A1c si forma quando il glucosio si lega a un gruppo amminico presente nella molecola di HbA.

Poichè la membrana degli eritrociti è liberamente permeabile al glucosio ematico, la quantità totale di HbA1c riflette la concentrazione media di glucosio presente nei 120 giorni prima della misurazione.

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Una concentrazione di glucosio a digiuno pari o superiore a 126 mg/dL in più di un'occasione è considerata diagnostica per il diabete.

In assenza di sintomi clinici, un livello di glucosio compreso tra 100 e 125 mg/dL è indicativo di un rischio aumentato di diabete (prediabete); tale condizione prende il nome di *ridotta tolleranza al glucosio*.

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Poichè la quantità di glucosio nel sangue aumenta dopo i pasti, è importante che gli esami per il monitoraggio del metabolismo del glucosio vengano eseguiti su campioni di sangue a digiuno o su campioni raccolti 2 ore dopo un pasto (glicemia postprandiale a 2 ore).

Un campione di sangue raccolto casualmente è di valore limitato per la determinazione della glicemia.

Il termine a digiuno indica che il paziente non ha assunto alimenti o bevande per 8-12 ore.

E' necessario che il paziente osservi un digiuno stretto, evitando anche l'assunzione di caffè, tè o altre bevande caffeinate, nonché l'assunzione di farmaci che potrebbero influenzare i livelli ematici di glucosio.

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

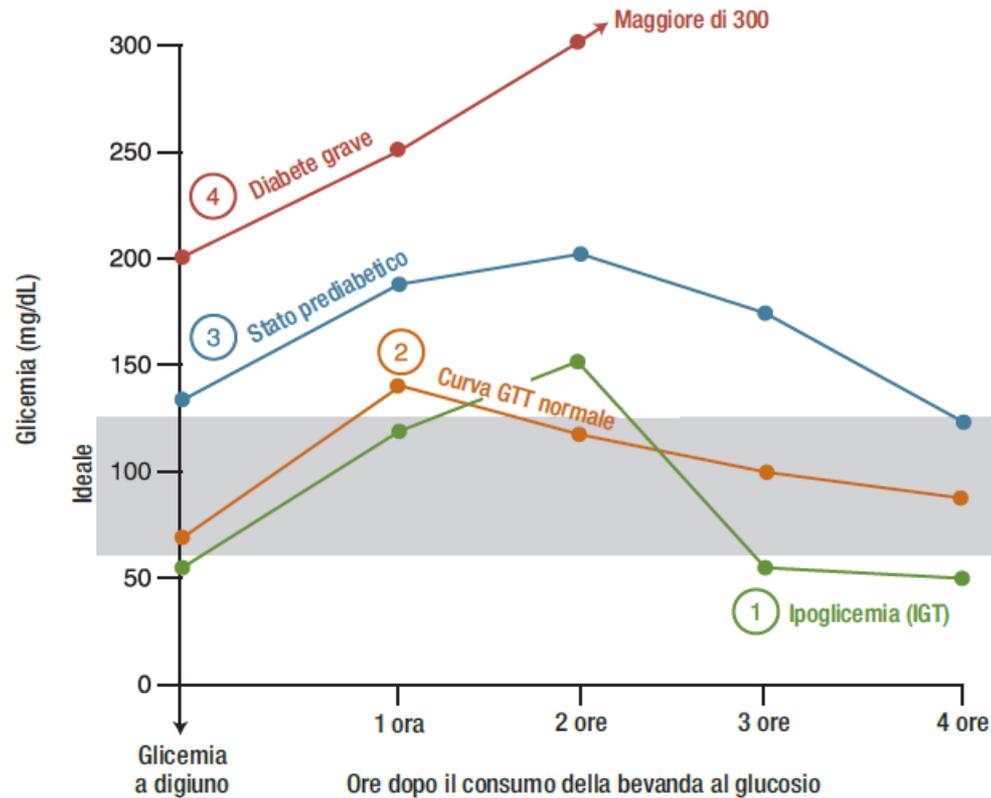


Figura 3.4 Curva glicemica. Confronto tra i diversi pattern relativi ai risultati del test di tolleranza al glucosio (GTT). Si confrontino i livelli ematici di glucosio presenti in ciascuna condizione nei campioni iniziali a digiuno e poi i livelli successivi misurati ogni ora dopo il consumo della bevanda a base di glucosio. *IGT*, ridotta tolleranza al glucosio. (Da Garrels M, Oatis CS: Laboratory testing for ambulatory settings: a guide for health care professionals, Philadelphia, 2006, Saunders.)

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

18,8 milioni di individui presentano una diagnosi di diabete e si stima che 7 milioni di persone ne siano affette sebbene senza diagnosi. Si osservano significative differenze presso alcuni gruppi etnici in relazione al diabete, con tassi più elevati della malattia registrati negli afroamericani, negli ispanici e negli americani asiatici rispetto ai caucasici.

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

18,8 milioni di individui presentano una diagnosi di diabete e si stima che 7 milioni di persone ne siano affette sebbene senza diagnosi. Si osservano significative differenze presso alcuni gruppi etnici in relazione al diabete, con tassi più elevati della malattia registrati negli afroamericani, negli ispanici e negli americani asiatici rispetto ai caucasici.

Le complicanze associate al diabete rimangono la causa principale di mortalità correlata a malattie cardiache o ictus e sono associate a danni a lungo termine, tra cui la compromissione di organi come l'occhio e il rene.

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Nella classificazione del diabete si distinguono le seguenti quattro classi cliniche:

- diabete di tipo 1 (conseguente alla distruzione delle cellule β , in genere responsabile di un deficit assoluto di insulina);

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Nella classificazione del diabete si distinguono le seguenti quattro classi cliniche:

- diabete di tipo 1 (conseguente alla distruzione delle cellule β , in genere responsabile di un deficit assoluto di insulina);
- diabete di tipo 2 (conseguente a un difetto progressivo nella secrezione di insulina, accompagnato da resistenza all'insulina);

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Nella classificazione del diabete si distinguono le seguenti quattro classi cliniche:

- diabete di tipo 1 (conseguente alla distruzione delle cellule β , in genere responsabile di un deficit assoluto di insulina);
- diabete di tipo 2 (conseguente a un difetto progressivo nella secrezione di insulina, accompagnato da resistenza all'insulina);
- diabete mellito gestazionale (GDM, *gestational diabetes mellitus*), diagnosticato durante la gravidanza;

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Nella classificazione del diabete si distinguono le seguenti quattro classi cliniche:

- diabete di tipo 1 (conseguente alla distruzione delle cellule β , in genere responsabile di un deficit assoluto di insulina);
- diabete di tipo 2 (conseguente a un difetto progressivo nella secrezione di insulina, accompagnato da resistenza all'insulina);
- diabete mellito gestazionale (GDM, *gestational diabetes mellitus*), diagnosticato durante la gravidanza;
- altri tipi specifici di diabete attribuiti ad altre cause, come difetti genetici della funzione delle cellule β , difetti genetici nell'azione dell'insulina, malattie del pancreas esocrino come la fibrosi cistica (CF, *cystic fibrosis*) e il diabete indotto da sostanze chimiche o farmaci, come si verifica durante il trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita o dopo un trapianto d'organo.

Diabete di tipo I

Il diabete di tipo 1, o diabete insulino-dipendente, viene in genere diagnosticato nei bambini e nei giovani adulti e in passato veniva pertanto denominato *diabete giovanile*.

Il diabete di tipo 1 deriva dalla mancanza di insulina causata dalla distruzione autoimmune cellulo-mediata delle cellule beta (β) pancreatiche secernenti insulina.

Il processo autoimmune che conduce al diabete di tipo 1 inizia numerosi anni prima che i segni e i sintomi clinici si manifestino. Si stima che sia necessaria una riduzione pari all'80-90% del numero di cellule β per indurre il diabete di tipo 1 sintomatico.

GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Ri-
spetto agli adulti, i bambini presentano una più rapida velocità di distruzione delle cellule insulari. Nel siero degli individui affetti da diabete di tipo 1 è possibile dimostrare la presenza di autoanticorpi circolanti. Gli indicatori di distruzione autoimmune delle cellule β -pancreatiche comprendono gli anticorpi diretti contro le cellule insulari e gli anticorpi anti-insulina.

Diabete di tipo II

L'incidenza del diabete non insulino-dipendente è in genere associata a un'insorgenza più tardiva nel corso della vita e a un esordio graduale, solitamente dopo i 40 anni di età. Tuttavia, il diabete di tipo 2 viene attualmente diagnosticato anche in un numero crescente di bambini e adolescenti.

Il diabete di tipo 2 è caratterizzato dalla resistenza all'insulina e da un'iperglicemia progressiva.

Diabete mellito gestazionale

Il GDM viene definito come una condizione di intolleranza al glucosio riconosciuta per la prima volta durante una gravidanza. In base ai criteri diagnostici per il GDM elaborati dall'ADA nel 2013 si stima che il diabete gestazionale interessi il 18% delle gravidanze.

L'ipotesi alla base dello sviluppo del diabete gestazionale è che gli ormoni placentari blocchino l'azione dell'insulina materna nell'organismo della madre.

Questo fenomeno prende il nome di *resistenza all'insulina*.

Diabete mellito gestazionale

Il diabete gestazionale interessa la madre negli stadi avanzati della gravidanza, dopo la formazione del feto e durante il suo accrescimento. Pertanto il GDM non causa i difetti congeniti che talora si osservano nei bambini la cui madre era affetta da diabete prima della gravidanza. Tuttavia, un GDM non trattato o tenuto sotto scarso controllo può danneggiare il feto durante la vita intrauterina.

Diabete mellito gestazionale

In presenza di GDM, il pancreas di una donna gravida lavora più del normale al fine di produrre insulina, ma l'insulina prodotta non riduce i livelli ematici di glucosio. L'insulina non attraversa la placenta, come invece fanno il glucosio e altri nutrienti. Così, il glucosio ematico in eccesso attraversa la placenta inducendo alti livelli ematici di glucosio anche nel feto. Il pancreas fetale reagisce alla glicemia elevata producendo una quantità supplementare di insulina.

Diabete mellito gestazionale

Poiché in queste condizioni il feto riceve più energia di quella di cui ha bisogno per crescere e svilupparsi, tale energia in eccesso viene immagazzinata sotto forma di tessuto adiposo. Ne può derivare un neonato “grasso” con tutti i problemi di salute associati, tra cui un danno alla spalla durante il parto. A causa dell’insulina extra prodotta dal pancreas, il neonato può presentare livelli ematici di glucosio molto bassi alla nascita,



GLUCOSIO E METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Nella classificazione del diabete si distinguono le seguenti quattro classi cliniche:

- diabete di tipo 1 (conseguente alla distruzione delle cellule β , in genere responsabile di un deficit assoluto di insulina);
- diabete di tipo 2 (conseguente a un difetto progressivo nella secrezione di insulina, accompagnato da resistenza all'insulina);
- diabete mellito gestazionale (GDM, *gestational diabetes mellitus*), diagnosticato durante la gravidanza;
- altri tipi specifici di diabete attribuiti ad altre cause, come difetti genetici della funzione delle cellule β , difetti genetici nell'azione dell'insulina, malattie del pancreas esocrino come la fibrosi cistica (CF, *cystic fibrosis*) e il diabete indotto da sostanze chimiche o farmaci, come si verifica durante il trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita o dopo un trapianto d'organo.

Tabella 25.5 Tipi di diabete insipido (DI)

Tipo di DI	Difetto	Cause
DI ipofisario	Ridotta produzione e secrezione di ADH	Acquisite o genetiche
Polidipsia primitiva	Soppressa secrezione di ADH dovuta a eccessiva assunzione di liquidi	Sete inappropriata secondaria alla riduzione del set point dei meccanismi di osmoregolazione (dipsogena) Eccessiva sete dovuta a un disturbo psichiatrico (psicogena) Assunzione di grandi quantità di liquidi per i presunti benefici sulla salute (iatrogena)
DI gestazionale	Aumentata degradazione di ADH durante la gravidanza	Aumentata produzione di aminopeptidasi N-terminali di origine placentare
DI nefrogenico	Parziale o totale perdita di sensibilità renale all'azione antidiuretica di ADH	Acquisite o congenite

ADH: ormone antidiuretico.



A cura di *M. Ciaccio – G. Lippi*
 Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio
 Edises

LIPIDI

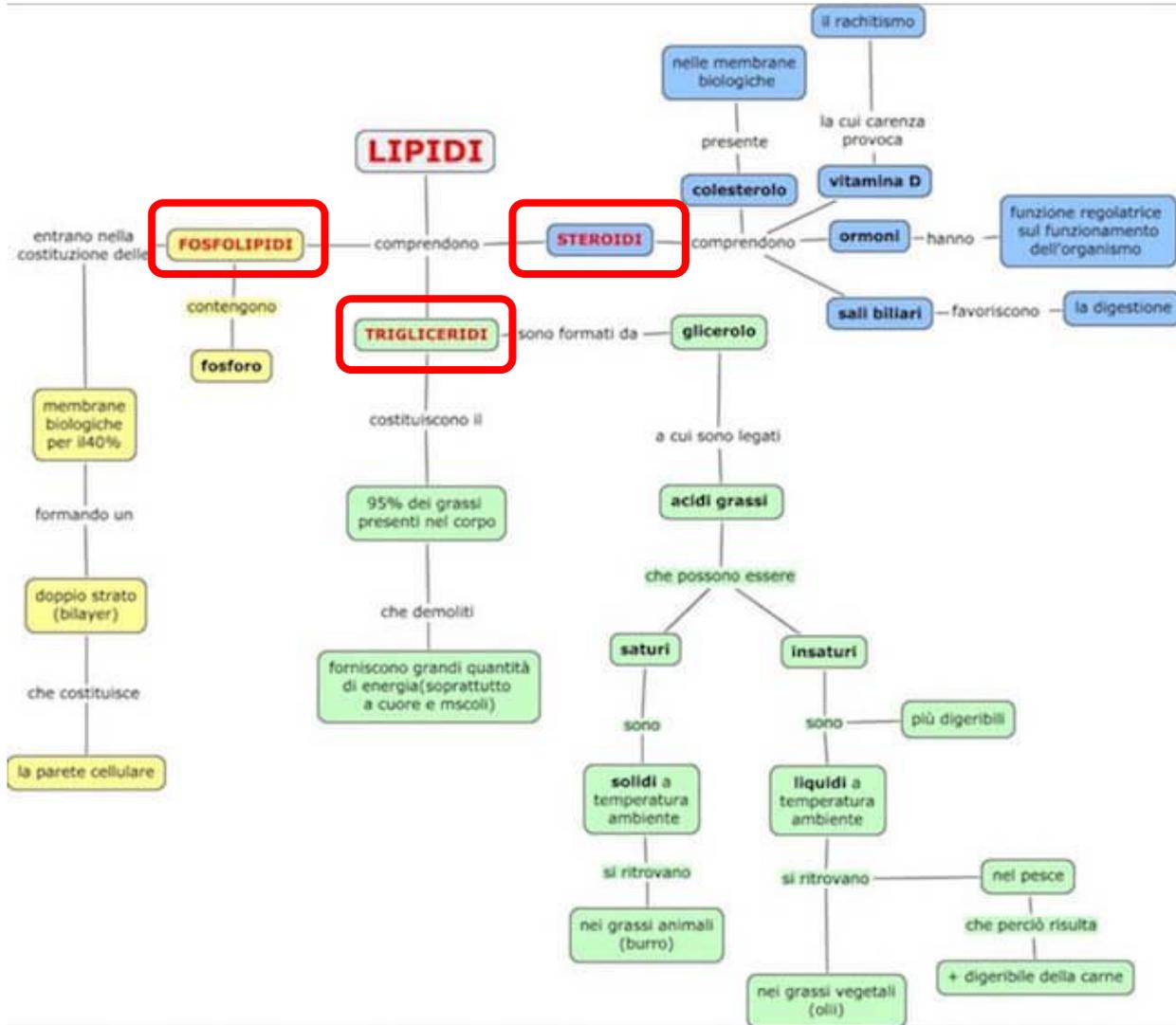
I **lipidi** o **grassi**, sono composti organici largamente diffusi in natura, e rappresentano una delle quattro principali classi di composti organici di interesse biologico, insieme a glucidi, protidi, ed acidi nucleici.

Dal punto di vista strutturale, i lipidi sono costituiti prevalentemente da atomi di carbonio e di idrogeno uniti tra loro con legami covalenti scarsamente polari (caratteristica che conferisce il comportamento idrofobico) e disposti simmetricamente.

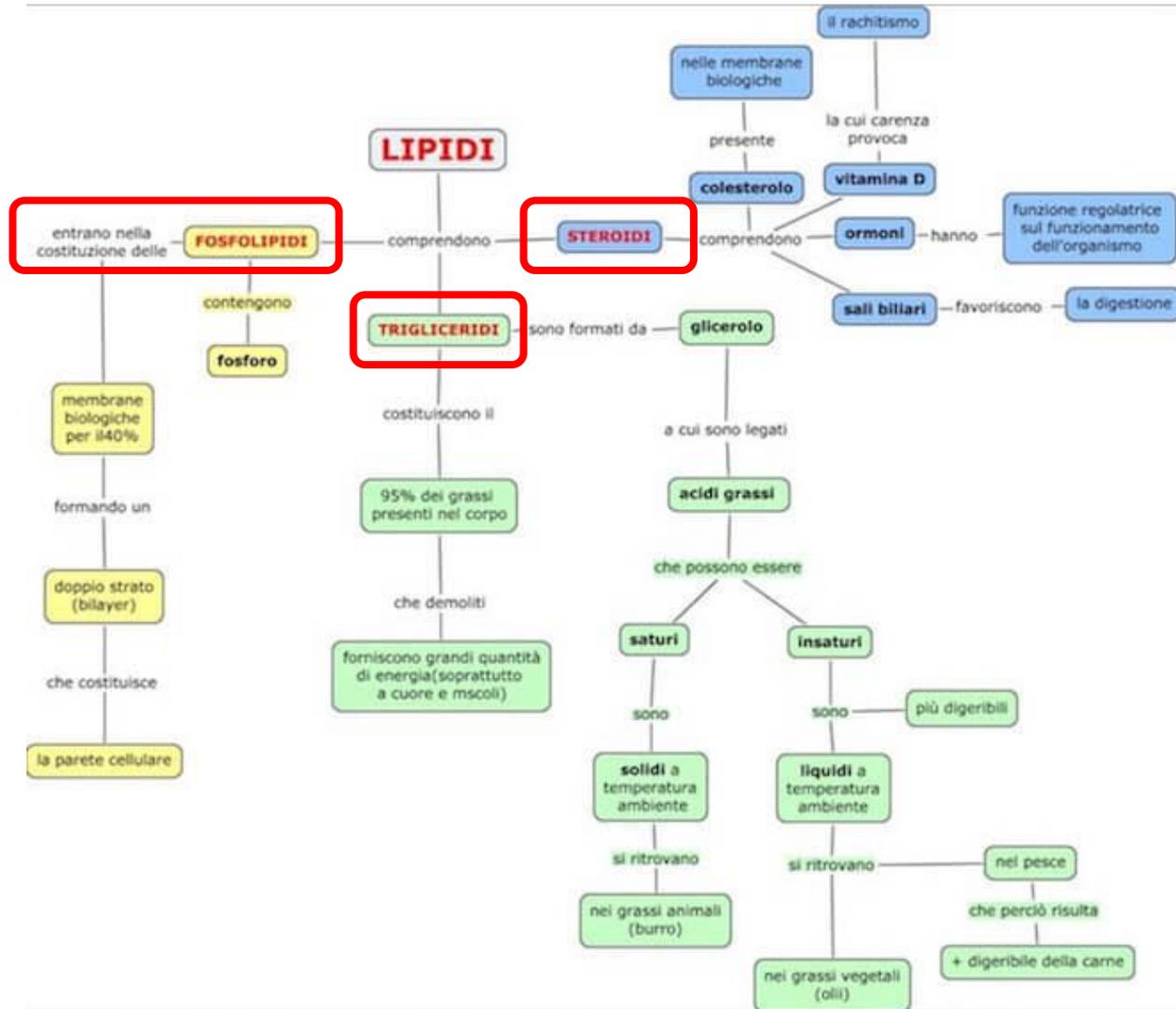
Non sono solubili in acqua (definiti per questo *idrofobici*), mentre sono solubili in solventi organici come etere dietilico o acetone, alcoli e idrocarburi.

L'insolubilità in acqua è la proprietà analitica che viene usata come base per la separazione dai carboidrati e dalle proteine.

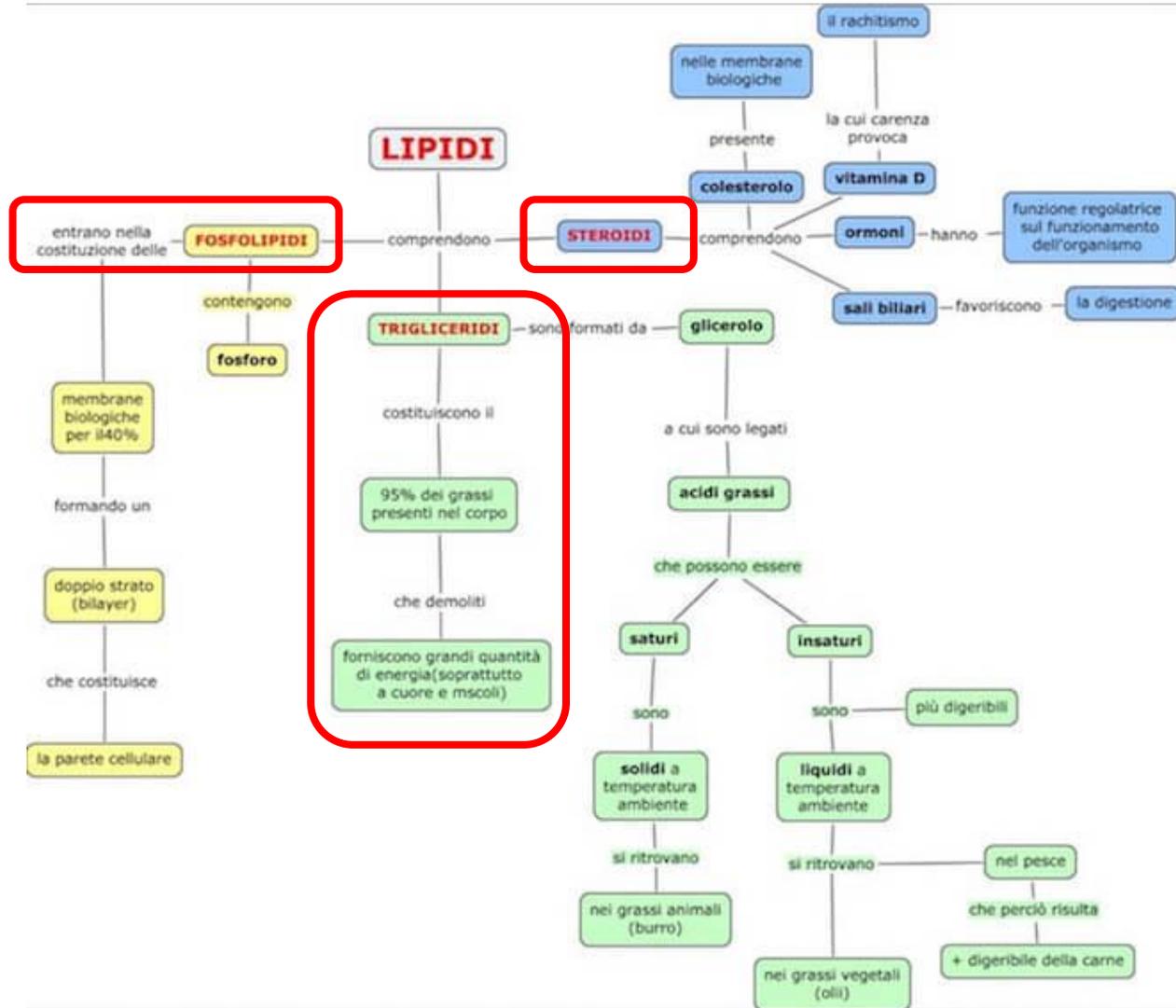
LIPIDI



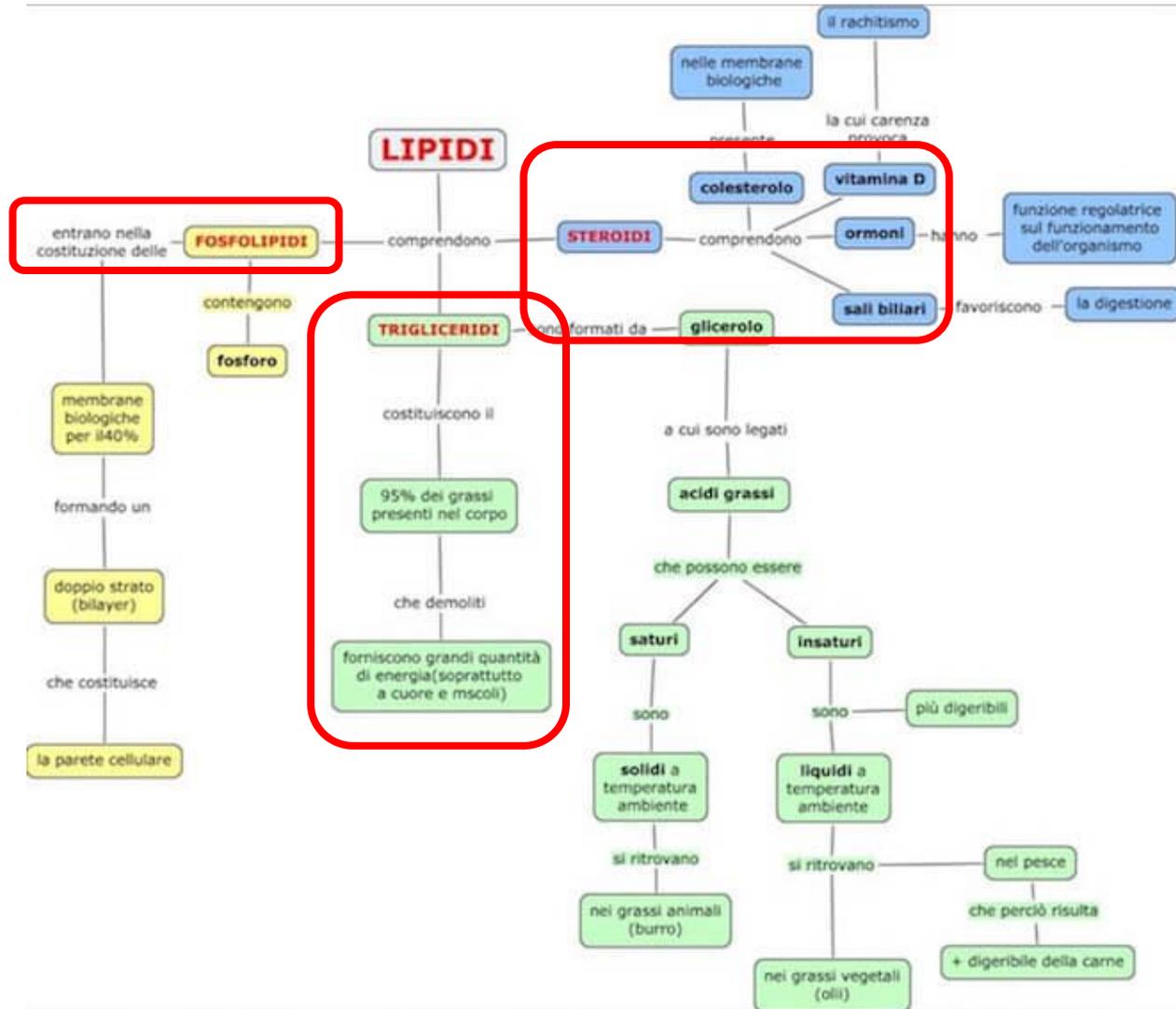
LIPIDI



LIPIDI

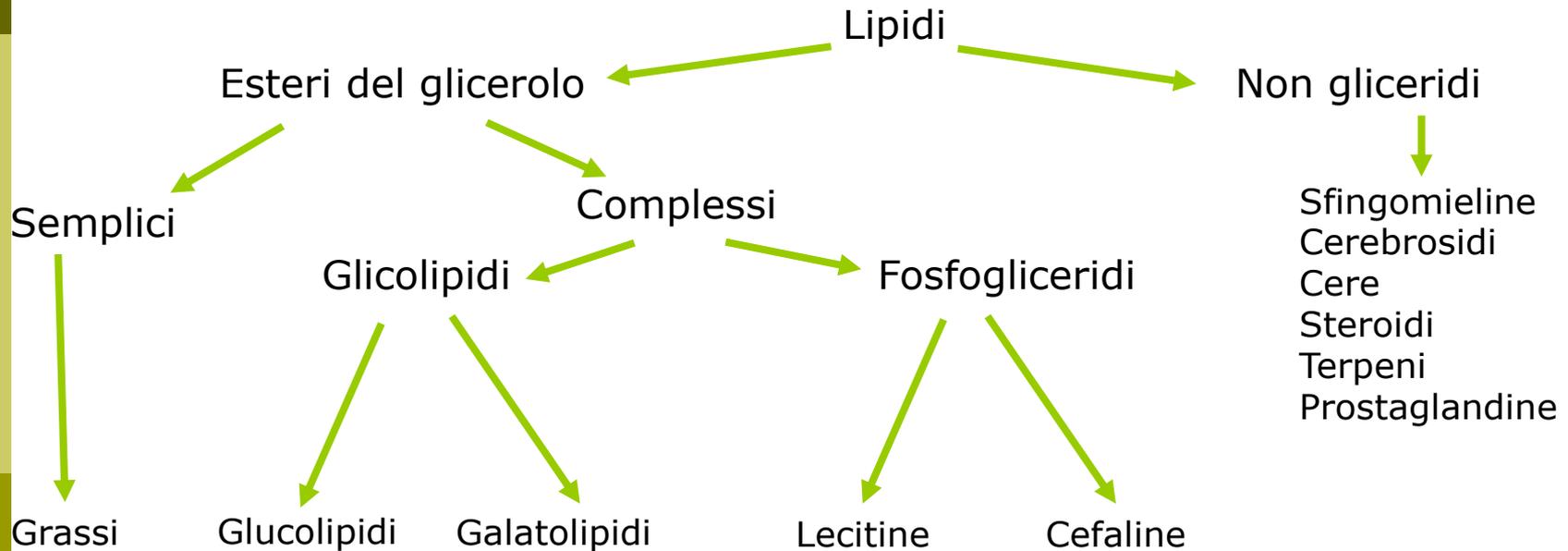


LIPIDI



LIPIDI

Classe eterogenea di composti chimici scarsamente solubili in acqua



Costituiti prevalentemente da atomi di carbonio e di idrogeno uniti tra loro con legami covalenti scarsamente polari

 **comportamento idrofobico**

LIPIDI

Colesterolo e Trigliceridi

Insolubili in acqua

Il trasporto in circolo è permesso grazie all'associazione di proteine

Questi
"carriers"
chiamati

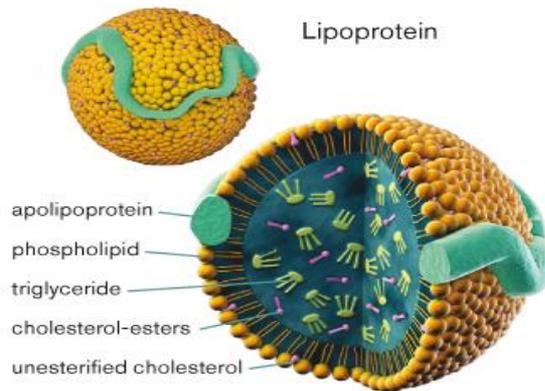
complessi
vengono



Lipoproteine



Complessi chimici costituiti da un nucleo lipidico idrofobo, contenente esteri del colesterolo e trigliceridi, circondato da uno strato superficiale idrofilo composto da fosfolipidi, proteine e colesterolo libero.

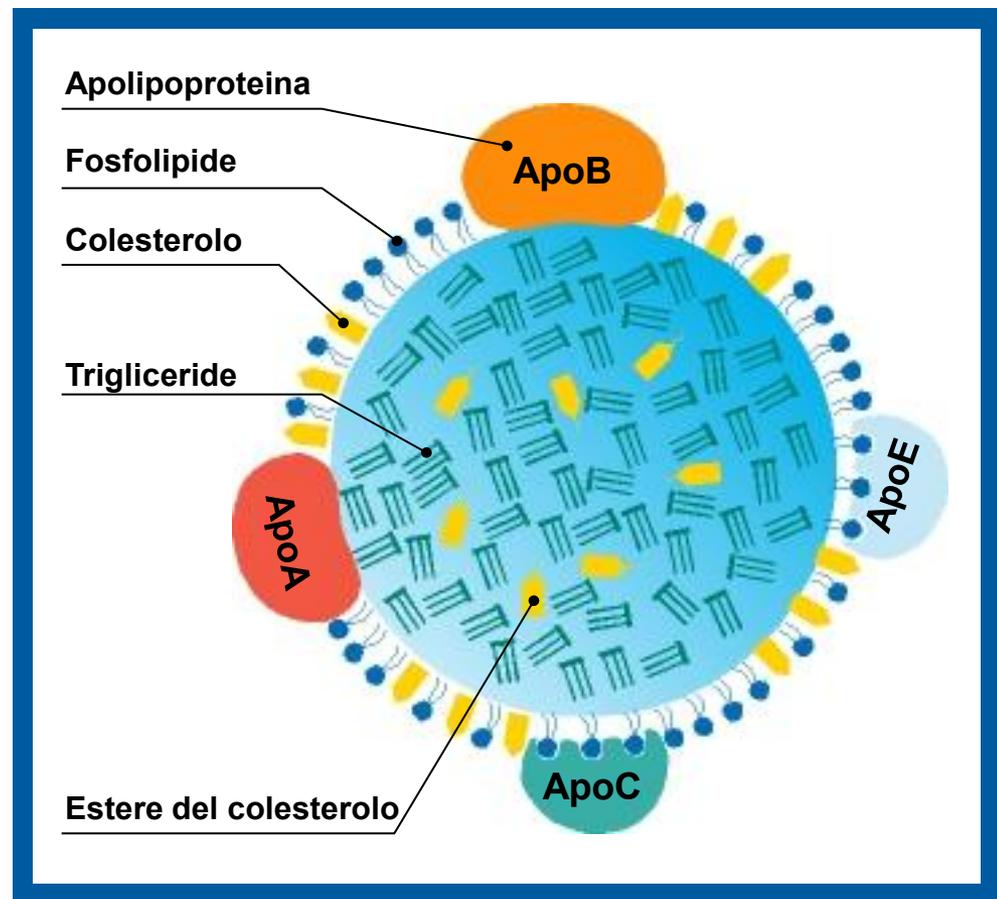


Lipoproteine

È possibile distinguere almeno 5 classi di lipoproteine da quelle a più bassa densità a quelle a densità più alta

Le tecniche biochimiche usate per la separazione delle lipoproteine in classi diverse sono l'elettroforesi e l'ultracentrifugazione.

STRUTTURA DELLE LIPOPROTEINE



PROTEINE COSTITUENTI LE LIPOPROTEINE: APOLIPOPROTEINE

Apolipoproteina	Sede di sintesi	Lipoproteine in cui si ritrovano	Funzione
Apo A-I	Intestino, Fegato	Chilomicroni, HDL	Attiva LCAT
Apo A-II	Intestino, Fegato	Chilomicroni, HDL	Strutturale
Apo A-IV	Intestino, Fegato	Chilomicroni, HDL	Attiva LCAT
Apo (a)	Fegato	Lp (a)	Implicata nella formazione di coaguli nel sangue
Apo B48	Intestino	Chilomicroni	Strutturale
Apo B100	Fegato	VLDL, IDL, LDL, Lp (a)	Consente il legame con il recettore per le LDL
Apo C-I	Fegato	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Attiva LCAT
Apo C-II	Fegato	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Attiva LPL
Apo C-III	Fegato	Chilomicroni, VLDL, IDL, HDL	Inibisce le LPL
Apo E	Fegato	VLDL, IDL, HDL	Consente il legame con il recettore per le LDL

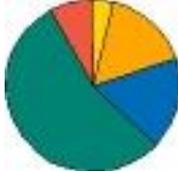
Le apolipoproteine hanno 4 principali funzioni: ruolo strutturale, legame dei recettori delle lipoproteine, guida nella formazione delle lipoproteine, attivazione o inibizione degli enzimi coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine

Lipoproteine- Classificazione -1

Nome	Densità	Dimensioni	Composizione
Chilomicroni	Densità inferiore a tutte le altre lipoproteine	75-500 nm	 <ul style="list-style-type: none">Colesterolo(2%)Proteine (2%)Esteri di colesterolo (4%)Fosfolipidi (7%)Trigliceridi (85%)

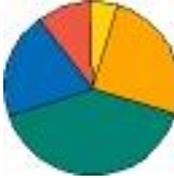
- Sono le lipoproteine che compaiono in circolo a seguito di un pasto
- I trigliceridi e gli esteri di colesterolo vengono assemblati nell'enterocita, insieme a fosfolipidi e apoproteine
- Vengono immessi nel circolo sanguigno, presentano un'emivita di 10 minuti
- Trasportano i grassi esogeni dall'intestino tenue alle sedi di utilizzo e di deposito.

Lipoproteine- Classificazione -2

Nome	Densità	Dimensioni	Composizione
VLDL	Molto bassa	30-80 nm	 <ul style="list-style-type: none">■ Colesterolo(4%)■ Proteine (8%)■ Esteri di colesterolo (16%)■ Fosfolipidi (17%)■ Trigliceridi (55%)

- Le VLDL vengono assemblate nel fegato
- Vengono secrete nel circolo sanguigno e non nella linfa
- Sono i principali carriers dei trigliceridi endogeni e del colesterolo epatico, che trasportano alle sedi di impiego o di deposito

Lipoproteine- Classificazione -3

Nome	Densità	Dimensioni	Composizione
IDL	Intermedia	25-40 nm	 <ul style="list-style-type: none">Colesterolo (5%)Proteine (10%)Esteri di colesterolo (25%)Fosfolipidi (20%)Trigliceridi (40%)

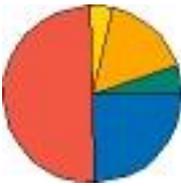
- Sono i principali prodotti della degradazione delle VLDL
- Rappresentano una tappa di passaggio da VLDL a LDL

Lipoproteine- Classificazione -4

Nome	Densità	Dimensioni	Composizione
LDL e Lp (a)	Bassa	17-25 nm	 <ul style="list-style-type: none">Colesterolo (7%)Proteine (20%)Esteri di colesterolo (46%)Fosfolipidi (21%)Trigliceridi (6%)

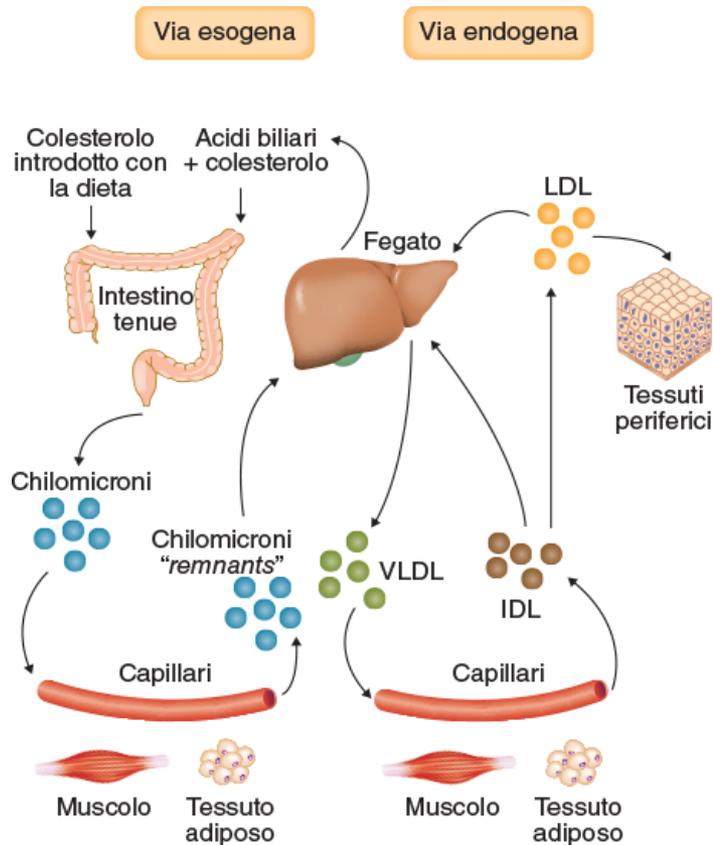
- Generate dalle IDL, trasportano il 60-70% del colesterolo del sangue verso i tessuti
- La lipoproteina (a) è uguale alle LDL ma contiene in più una proteina detta «a» che lega con un ponte disolfuro l'Apo B100.
 - La Lp(a) è stata recentemente associata allo sviluppo dell'aterosclerosi: favorisce un meccanismo plasminogeno-simile

Lipoproteine- Classificazione -5

Nome	Densità	Dimensioni	Composizione
HDL	Alta	7.5-10 nm	 <ul style="list-style-type: none">Colesterolo (5%)Proteine (50%)Esteri di colesterolo (16%)Fosfolipidi (25%)Trigliceridi (4%)

- Trasportano il 20-30% del colesterolo del sangue verso il fegato per l'escrezione

Metabolismo e trasporto dei lipidi e delle lipoproteine



Il metabolismo delle lipoproteine può essere suddiviso in una via esogena e una endogena connesse tramite il fegato

Nel nostro organismo i **trigliceridi** rappresentano i principali componenti del tessuto adiposo (funzione energetica di riserva), nel quale vengono accumulati all'interno di cellule, dette adipociti.

La quota di trigliceridi presente nel sangue (**trigliceridemia**) è normalmente compresa tra valori di 50 e 150/200 mg/dl. Valori superiori a questo intervallo aumentano considerevolmente il rischio di malattie cardiovascolari



Il **colesterolo** è una molecola lipidica, tipica degli organismi animali, soprattutto dei Vertebrati.

È presente in tutti i tessuti e in maggior quantità nel cervello, nella bile e nel sangue

Interviene nella formazione e nella riparazione delle membrane cellulari.

È il precursore della vitamina D, degli ormoni steroidei e degli ormoni sessuali (come androgeni, testosterone, estrogeni e progesterone).

È il precursore dei sali biliari.

Il colesterolo non è libero nel sangue, ma è legato a particolari proteine formando strutture complesse dette lipoproteine

Il colesterolo totale si divide perciò in colesterolo VLDL (a bassissima densità), LDL (a bassa densità) e HDL (ad alta densità).

A livello delle cellule, gli estrogeni favoriscono un aumento dei recettori per le LDL, quindi promuovono un maggiore utilizzo del colesterolo circolante.

Il risultato finale è una diminuzione del rapporto tra colesterolo totale/LDL e HDL, che equivale ad un basso rischio cardiovascolare.

Le lipoproteine LDL trasportano il colesterolo dal fegato ai tessuti e, se presenti in quantità eccessive, si legano alle pareti delle arterie formando delle placche che possono ostruire il passaggio del sangue fino a bloccarlo del tutto in casi di grado elevato di occlusione.

Il colesterolo HDL, invece, ha come percorso la strada che va dai tessuti al fegato e agisce da vero e proprio spazzino delle arterie, motivo per cui se la sua quantità è al di sopra della norma, è addirittura un fattore positivo.

DISLIPIDEMIE

Iperlipidemie ed Iperlipoproteinemie

Il termine dislipidemia identifica un ampio spettro di condizioni patologiche associate ad anomalie del metabolismo lipidico che comportano una significativa alterazione dei livelli plasmatici delle lipoproteine e dei lipidi a esse associate, in particolare colesterolo e trigliceridi.

Rappresentano un importante fattore di rischio cardiovascolare con una incidenza e una prevalenza in costante aumento.

Circa il 35% della popolazione italiana presenta qualche forma di dislipidemia, valore 3 volte superiore rispetto a quello riportato per il diabete.

Le alterazioni che rivestono maggior interesse dal punto di vista del rischio cardiovascolare sono:

Ipercolesterolemia

Ipertrigliceridemia

Bassi livelli di HDL

Iperlipidemie ed Iperlipoproteinemie

- Aumento del colesterolo e/o dei trigliceridi al di sopra dei livelli desiderabili
- Riduzione del colesterolo HDL
- Forme primitive e secondarie
- Importanza della diagnosi differenziale per un trattamento adeguato

Dislipidemie – Classificazione biochimico-clinica

Due parametri:

- Analita aumentato
- Eziologia

Dislipidemie primarie: dovute ad un'alterazione del metabolismo delle lipoproteine

Dislipidemie secondarie: l'alterazione dei valori di trigliceridi o colesterolo è effetto collaterale di un'altra patologia

Differente terapia

Tabella 11.4 Classificazione delle dislipidemie

Disordine	Colesterolo ↑	Trigliceridi ↑	Colesterolo e trigliceridi ↑
Primario	Ipercolesterolemia familiare Deficit familiare di ApoB100 Ipercolesterolemia poligenica	Ipertrigliceridemia familiare Deficit familiare di LPL Deficit familiare di ApoC2	Iperlipidemia familiare combinata Iperlipoproteinemia tipo III
Secondario	Ipotiroidismo Sindrome nefrosica	Diabete mellito Iperlipemia alcolica Insufficienza renale cronica Gammopatie monoclonali Linfomi Farmaci: estrogeni e progestinici, glucocorticoidi, androgeni	Ipotiroidismo Sindrome nefrosica Diabete mellito Farmaci: diuretici tiazidici, β-bloccanti, ciclosporina

Dislipidemie - Classificazione di Fredrickson

Fenotipo	Lipoproteine in eccesso	Colesterolo (valori)	Trigliceridi (valori)	Caratteristiche e Terapia
I	CHILOMICRONI	= / ↑	↑↑	Patologia genetica, molto rara Deficit della lipasi endoteliale Approccio nutrizionale
II a	LDL	↑ / ↑↑	=	Ipercolesterolemia familiare Forma frequente (anche 1:500 in eterozigosi) Approccio nutrizionale + farmacologico
II b	LDL + VLDL	↑	↑	Forma familiare combinata meno frequente della II A
III	IDL	↑	↑	Incapacità di metabolizzazione dei remnants delle VLDL
IV	VLDL	= / ↑	↑↑	Ipertrigliceridemia familiare
V	VLDL + CHILOM	= / ↑	↑↑	Molto rara Ipertrigliceridemia molto grave

Tabella 11.10 Principali dislipidemie primitive classificate in relazione al quadro lipidico

Dislipidemia	Lipidi alterati mmol/L (mg/dL)	Segni clinici
Ipercolesterolemia pura		
Ipercolesterolemia poligenica comune	CT 6,5-9,0 (250-350)	Forma molto comune; generalmente asintomatica fino alla comparsa di eventi cardiovascolari
Ipercolesterolemia familiare		
• Forma eterozigote	CT 7-13 (275-500)	Prevalenza 1/500; elevato rischio di cardiopatia ischemica e presenza di xantomi nell'adulto
• Forma omozigote	CT >13 (>500)	Prevalenza 1/1000.000; elevato rischio cardiovascolare e presenza di xantomi dall'infanzia
Ipertrigliceridemia pura		
Ipertrigliceridemia familiare	TG 2,8-8,5 (250-750)	Prevalenza 1/1000; aumentato rischio di vasculopatie e pancreatite
Deficit familiare di lipoproteina lipasi o ApoCII	TG > 8,5 (>750) (plasma lattescente)	Prevalenza 1-2/1000.0000; possibile associazione con pancreatite ed epatosplenomegalia
Ipercolesterolemia + Ipertrigliceridemia		
Iperlipidemia familiare combinata	TG 2,8-8,5 (250-750) CT 6,5-13,0 (250-500)	Prevalenza 1/100; elevato rischio di cardiopatia ischemica prematura
Disbetalipoproteinemia familiare	TG 4,5-5,6 (400-500) CT 10,4-13 (400-500)	Prevalenza 1/10.000; elevato rischio di aterosclerosi precoce e presenza di xantomi



A cura di M. Ciaccio – G. Lippi
 Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio
 EdiSES

Nell' Ipercolesterolemia familiare i pazienti con mutazione in omozigosi hanno un elevato rischio di infarto già in età adolescenziale

Tabella 11.11 Criteri del Dutch Lipid Clinic Network per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote

Criteri	Punti
Storia familiare	
Parenti di primo grado con coronopatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	1
Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/L (310 mg/dL) o >95° percentile del Paese di appartenenza	1
Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	1
Bambini <18 anni con colesterolo >6 mmol/L (≥230 mg/dL) o >95° percentile del Paese di appartenenza	2
Storia clinica	
Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	2
Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
Xantoma tendineo	6
Arco corneale prima dei 45 anni	4
Risultati biochimici (C-LDL)	
C-LDL >8,5 mmol/L (325 mg/dL)	8
C-LDL 6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
C-LDL 5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
C-LDL 4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analisi del DNA	
Mutazione causativa nota nei geni RLDL, apoB o PCSK9	8
Scegliere solo un punto per gruppo; la diagnosi si basa sulla somma totale dei punti ottenuti	
Diagnosi "certa" con punteggio >8	
Diagnosi "probabile" con punteggio tra 6-8	
Diagnosi "possibile" con punteggio tra 3-5	
Diagnosi "improbabile" con punteggio tra 0-2	

Iperlipemie secondarie

Ipercolesterolemia

Ipotiroidismo

Ittero ostruttivo

Sindrome nefrosica

Porfiria acuta intermittente

Farmaci: progesterone, ciclosporine, tiazidici

Ipertrigliceridemia

Obesità, Diabete mellito, Alcool

Insufficienza renale cronica

Lupus eritematoso Sistemico

Gravidanza

Gammopatia Monoclonale: mieloma multiplo, linfoma

Epatite acuta

Farmaci: estrogeni, tamoxifene, beta bloccanti, glucocorticoidi, inibitori proteasi

È importante riconoscere una dislipidemia secondaria per impostare la terapia mirando alla correzione della patologia di base.

Tabella 11.9 Valori plasmatici desiderabili di lipidi, lipoproteine e apolipoproteine

	Valore		
	mmol/L	mg/dL	g/L
Colesterolo totale	≤5,00	≤190	
C-LDL	≤3,00	≤115	
Colesterolo non-HDL	≤3,80	≤145	
C-HDL	≥1,00 (maschi) ≥1,20 (femmine)	≥40 (maschi) ≥45 (femmine)	
Trigliceridi	≤1,70	≤150	
ApoA1		≥125	≥1,25
ApoB		≤100	≤1,00

Malattia renale è un termine generico che evidenzia la presenza di danno d'organo.

Sostituisce il termine «insufficienza renale» usato universalmente prima del 2022.

Le condizioni patologiche che colpiscono la struttura e la funzione del rene possono essere considerate acute o croniche a seconda della loro durata, identificata con una soglia arbitraria di 3 mesi.

Si distinguono:

La malattia renale cronica (CKD)

Il danno renale acuto (AKI)

La malattia renale acuta (AKD)

La diagnostica di laboratorio della malattia renale si basa
Sull'esame standard dell'urina
Sulla determinazione della creatinina plasmatica
Sulla determinazione dell'albuminuria o della proteinuria

A partire dal 2020 è stato raccomandato di associare alla determinazione della creatinina il calcolo della stima del filtrato glomerulare attraverso l'uso di equazioni

La **creatinina** è il prodotto terminale del catabolismo della creatina, sostanza presente soprattutto nell'apparato muscolare dove partecipa all'immagazzinamento dell'energia.

È una sostanza di per sé non tossica, non si lega alle proteine è presente in tutti i liquidi biologici (sudore, bile etc).

La quantità che si forma ogni giorno nell'organismo è in proporzione alla quantità di creatina che a sua volta è funzione della massa muscolare totale.

Nell'uomo adulto sano i livelli di creatinina oscillano tra 64 e 104 $\mu\text{mol/L}$ (0,72 – 1,18 mg/dL)

Nella donna 49 e 90 $\mu\text{mol/L}$ (0,5 – 1 mg/dL)

La validità della creatinina come test di funzione renale si basa sull'osservazione che in soggetti sani in condizioni stabili la quota giornaliera di creatinina rilasciata dalla massa muscolare è costante ed è rimossa dal rene in modo costante

Il filtrato glomerulare rappresenta la quota di plasma che è filtrata dal rene nell'unità di tempo.

E' universalmente considerato un indicatore funzionale in grado di rappresentare la funzione dell'organo e per questo possiede elevato valore clinico.

Nella pratica clinica non esiste la possibilità di una misura diretta del filtrato glomerulare pertanto la sua stima viene effettuata mediante l'applicazione di formule specifiche basate su alcuni parametri fisici combinati aritmeticamente con la concentrazione di creatinina plasmatica e con costanti numeriche predefinite.

Nella pratica clinica non esiste la possibilità di una misura diretta del filtrato glomerulare pertanto la sua stima viene effettuata mediante l'applicazione di formule specifiche basate su alcuni parametri fisici combinati aritmeticamente con la concentrazione di creatinina plasmatica e con costanti numeriche predefinite.

Formula di Cockcroft-Gault

Per le donne

$$\text{GFR (mL/min)} = 0,85 \times \frac{(140 - \text{età [anni]}) \cdot \text{peso corporeo (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dL)}}$$

Per gli uomini

$$\text{GFR (mL/min)} = \frac{(140 - \text{età [anni]}) \cdot \text{peso corporeo (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dL)}}$$

Formula di Schwartz

$$\text{GFR} = \frac{k \times \text{lunghezza (cm)}}{\text{creatinina sierica (mg/dL)}}$$

k è una costante che varia a seconda dell'età e del metodo di dosaggio della creatinina (CPE o IDMS)

Formula MDRD

$$\text{GFR (mL/min)} = 170 \times \text{Creat sierica}^{0,724} \times \text{Età}^{0,202} \times \text{Sesso} \times \text{Razza} \times \text{BUN}^{0,274} \times \text{Albumina}^{0,288}$$

Formula MDRD semplificata

$$\text{GFR (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times [\text{creatinina sierica (mg/dL)} - 1,154 \times (\text{età [anni]} - 0,203)] \times 0,742 \text{ se femmina e } \times 1,21 \text{ se afro-americano}$$

Una nefropatia organica è quasi sempre caratterizzata dalla presenza di proteinuria, la quale in molti casi è il segno più precoce di compromissione renale.

La maggioranza delle proteine presenti nelle urine è di origine plasmatica.

L'albumina plasmatica è normalmente filtrata in basse quantità dal glomerulo renale e riassorbita per oltre il 99% dalle cellule del tubulo contorto prossimale.

Il termine **albuminuria** si riferisce alla perdita di albumina con l'urina a prescindere dall'entità della perdita

In condizioni fisiologiche e stabili l'albuminuria è presente solo in tracce cioè in concentrazioni **≤ 10 mg/L**

I più importanti fattori fisiologici in grado di causare significative variazioni dell'albuminuria sono il sesso, età, la massa corporea e una dieta ad elevato contenuto proteico.

Altri fattori sono:

lo sforzo fisico nelle 24 ore precedenti il prelievo,
la febbre, l
a marcata iperglicemia,
le infezioni delle vie urinarie,
la grave ipertensione ,
alcuni farmaci,
etc

L'albuminuria è un indice prognostico di progressione della nefropatia diabetica sia nel diabete di tipo I che di tipo II.

Nell'80% dei pazienti con diabete di tipo I e albuminuria l'escrezione urinaria di albumina aumenta ad un tasso annuo del 10-20% con sviluppo di proteinuria franca entro 10-15 anni.

L'**azotemia** è la quantità presente nel sangue di azoto non proteico (derivante cioè da aminoacidi, acido urico, creatina, creatinina, urea)

L'**uricemia** è la determinazione del tasso dell'acido urico, risultato dal metabolismo delle proteine contenute in diversi alimenti (carne soprattutto, ma anche formaggio, caffè, funghi, ecc.). L'acido urico si forma nel fegato, passa nel sangue e viene filtrato dai reni.

Gotta

Normalmente, l'acido urico nel sangue viene eliminato attraverso i reni.

Un accumulo eccessivo (**iperuricemia**) può derivare dal fatto che il corpo ne produce troppo o che i reni non riescono a smaltirne in quantità sufficiente, attraverso l'urina.

L'alta concentrazione di acido urico nel sangue determina la formazione di cristalli.

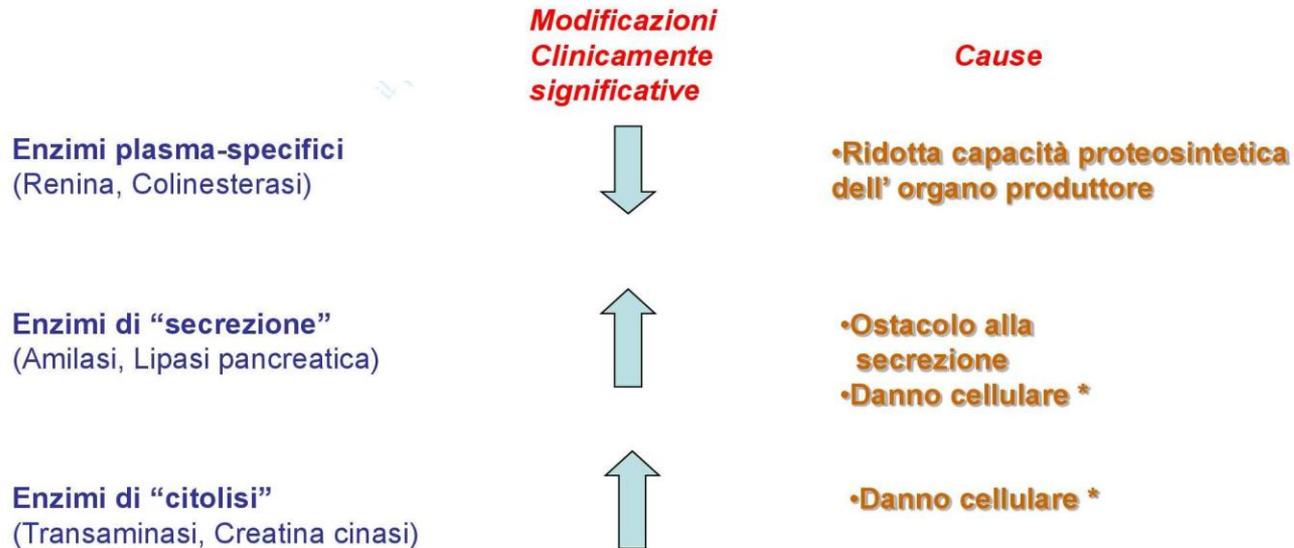
I cristalli di acido urico si depositano nelle articolazioni, causando infiammazione e dolore intenso.

L'articolazione alla base dell'alluce è la più frequentemente colpita. Possono essere interessate anche le articolazioni dei polsi, caviglie, talloni, ginocchia, dita delle mani, gomiti.



ENZIMI

ORIGINE DEGLI ENZIMI PLASMATICI E CAUSE DI ALTERAZIONE DEI LORO LIVELLI



•**Danno cellulare**: alterazioni di varia gravità (da modificazioni reversibili della permeabilità della membrana plasmatica fino ad arrivare alla necrosi) capaci comunque di indurre il rilascio di proteine nell'ambiente extracellulare.

Amilasi

E' una proteina che accelera le reazioni biologiche (enzima) ed è prodotta principalmente dal pancreas.

Viene rilasciata dal pancreas nel tratto digestivo per aiutare a digerire lo zucchero di riserva delle piante (amido) che si trova nel cibo.

E' presente nel sangue in piccole quantità. Quando le cellule del pancreas sono danneggiate o il canale pancreatico è bloccato (da calcoli biliari o, raramente, da un tumore), la quantità di amilasi nel flusso sanguigno e nelle urine aumenta.

L'amilasi, infatti, è eliminata dal corpo attraverso le urine.

Amilasi

La misurazione dell'amilasi è molto utile per verificare la corretta funzionalità del pancreas o accertare (diagnosticare) la presenza di infiammazione (pancreatite acuta) e di altre malattie dell'organo.

La determinazione dell'amilasi nel sangue non fa parte delle semplici analisi di controllo (analisi di routine) e, di solito, è richiesta dal medico quando una persona mostra i disturbi tipici delle malattie del pancreas.

Lipasi

E' un enzima coinvolto nella digestione dei grassi, che viene prodotto dal pancreas.

La lipasi interviene nella conversione dei trigliceridi, ingeriti con l'alimentazione, in acidi grassi.

Normalmente, i livelli di lipasi nel sangue sono bassi, ma possono aumentare in caso di danni alle cellule del pancreas.

Lipasi

Il dosaggio della lipasi viene prescritto principalmente per identificare e monitorare una eventuale pancreatite.

Generalmente, in caso di diagnosi di patologie del pancreas, il test della lipasi viene prescritto insieme **all'amilasi, non specifico ma sensibile** alle malattie che colpiscono questa ghiandola.

L'esame per la lipasi, invece, è più specifico e può servire a identificare, in particolare, oltre alle pancreatiti acute, anche le malattie associabili ad abuso di alcol.

Alanina aminotransferasi (ALT) e **l'aspartato aminotransferasi (AST)**, in passato descritte come SGPT e SGOT sono enzimi indicatori di danno alle cellule del fegato

Nell'epatite cronica o cirrosi, l'aumento di questi enzimi può essere minimo (meno di 2-3 volte il normale) o moderato (100-300 U/L).

Leggeri o moderati aumenti di ALT o AST, non sono specifici e possono essere causati da una vasta gamma di malattie del fegato.

Nel danno acuto del fegato, come nel caso dell'epatite virale acuta, le ALT e AST possono essere aumentate a 100 o anche oltre 1000 U/L.

Gli altri enzimi del fegato, usati frequentemente, sono la **fosfatasi alcalina** (FA) e la **gamma-glutamyltranspeptidasi** (GGT), che indicano un ostruzione del sistema biliare, entrambi all'interno del fegato o nei più grossi canali biliari, fuori dal fegato.

La fosfatasi alcalina e la GGT sono aumentate in un gran numero di disordini, che riguardano solitamente il drenaggio della bile, quando insorge l'ittero, cioè il colore giallo delle sclere degli occhi e della pelle, o un tumore, che blocca il dotto biliare comune, o in corso di malattia alcolica del fegato o di epatite indotta da farmaci.

La **bilirubina**, é il principale pigmento biliare nell'essere umano, quando aumenta, causa la colorazione gialla della pelle e degli occhi (ittero).

La bilirubina si forma principalmente dalla disgregazione dell'eme.

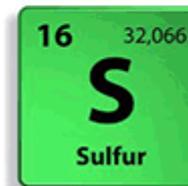
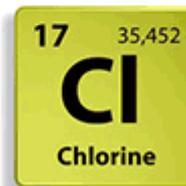
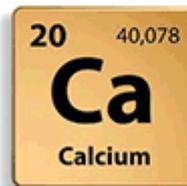
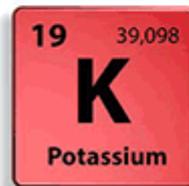
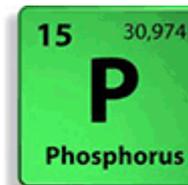
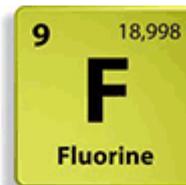
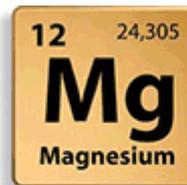
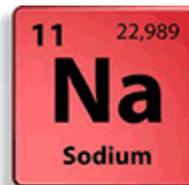
Viene assorbita nel fegato dal sangue e secreta dal fegato nella bile.

Gli individui normali hanno solo piccole quantità di bilirubina circolante nel sangue (meno di 1.2 mg/dl).

Condizioni che causano aumentata formazione della bilirubina, come la distruzione delle emazie, o diminuiscono la sua rimozione dal torrente sanguigno, come una malattia cronica di fegato, possono portare ad un aumento del livello della bilirubina sierica.

Livelli superiori ai 3 mg/dl causano generalmente il cosiddetto "subittero sclerale", cioè colorazione giallognola del bulbo oculare.

ELETTROLITI



ELETTROLITI

Gli elettroliti sono sostanze presenti in soluzione acquosa sotto forma di ioni o particelle cariche.

Gli elettroliti possono essere anioni carichi negativamente o cationi carichi positivamente.

Gli elettroliti sono coinvolti in molte funzioni di importanza cruciale per l'organismo, come la regolazione del volume dei liquidi corporei, della contrattilità delle cellule miocardiche, dell'eccitabilità neuromuscolare e dell'equilibrio acido-base.

ELETTROLITI

Gli elettroliti comprendono

il sodio,
il potassio,
il calcio,
il magnesio,
il cloro,
il bicarbonato,
il solfato
e il fosfato.

I principali costituenti carichi positivamente (cationi) sono gli ioni sodio e potassio.

I principali costituenti carichi negativamente (anioni) sono gli ioni cloro e bicarbonato.

L'aumento o la diminuzione degli elettroliti nel plasma sanguigno provocano alterazioni più o meno gravi.

I più importanti e noti elettroliti dell'organismo umano sono:
il Sodio, il Potassio, il Calcio, il Magnesio, il Fosforo.

Sodio

E' uno dei minerali più diffusi e più importanti dell'organismo;

interviene nel controllo della quantità di liquidi presenti nell'organismo;

in massima parte è contenuto nello spazio intercellulare (fuori dalle cellule);

viene assimilato con il cloruro di sodio (il comune sale da cucina).

Sodio

I valori normali del sodio nel sangue oscillano tra i 320 e 340 mg%.

Il suo livello nel sangue è mantenuto dalla funzione renale che lo elimina se è in eccesso, lo riassorbe quando tende a diminuire.

Quando questo delicato meccanismo si inceppa, si verificano variazioni della pressione arteriosa.

Potassio

Rappresenta il principale elettrolita del liquido intracellulare ove svolge le sue funzioni, solo circa il 2% del potassio si trova nel liquido extracellulare.

Viene assimilato con la dieta essendo presente in tutti i vegetali (eccetto il riso); il suo assorbimento avviene nell'intestino e la sua eliminazione avviene con le urine, il sudore, la saliva.

Potassio

La concentrazione intracellulare è di 140-150 mmol/L, mentre quella extracellulare è di 3,5-5 mmol/L.

Questa differenza di concentrazione è il principale fattore determinante il potenziale di membrana a riposo che, a sua volta, è fondamentale per la conduzione dell'impulso nervoso e per la contrazione delle cellule muscolari, incluse quelle cardiache.

Potassio

A causa dell'importante azione del potassio sui tessuti eccitabili è fondamentale mantenere i valori del potassio entro i *range* di normalità.

Un'alterazione dei suoi valori può comportare un'alterata funzionalità del tessuto nervoso e muscolare.

In particolare bassi livelli di potassio sono associati a debolezza muscolare a causa della maggiore difficoltà dei neuroni e dei muscoli a innescare potenziali di azione

Alti livelli, invece, rappresentano una condizione pericolosa perché la depolarizzazione dei tessuti li rende inizialmente più eccitabili ma successivamente le cellule sono incapaci di ripolarizzarsi completamente e diventano meno eccitabili.

Può quindi causare aritmie cardiache anche gravi.

Potassio

E' essenziale la sua presenza per il mantenimento dell'equilibrio dell'acqua e dei sali nell'organismo;

partecipa alla attività muscolare ed alla trasmissione degli impulsi nervosi;

attraverso la membrana delle cellule attiva le funzioni di scambio con il sodio;

partecipa ad alcune attività enzimatiche.

Astenia
Palpitazioni
Alterazioni ECG

Tabella 18.5 Cause di Ipokaliemia

Ridotto apporto alimentare	<ul style="list-style-type: none"> - Malnutrizione dovuta a: neoplasie, anoressia nervosa, AIDS, abuso di etanolo, povertà - Nutrizione parenterale non integrata con supplementi di potassio 	
Passaggio di potassio nel compartimento intracellulare	<ul style="list-style-type: none"> - Alterazioni dell'equilibrio acido-base: alcalosi metabolica o respiratoria - Cause ormonali: insulina, agonisti beta2-adrenergici (endogeni o esogeni), antagonisti alfa-adrenergici - Condizioni anaboliche: aumento dell'emopoiesi dopo somministrazione di vitamina B12, folati, eritropoietina - Altre cause: ipotermia accidentale o indotta, intossicazione da bario, paralisi periodica ipokaliemica 	
Aumentata perdita	Renale	<ul style="list-style-type: none"> - Terapia con diuretici potassio-disperdenti - Eccesso di steroidi per: iperaldosteronismo primitivo, iperaldosteronismo secondario, sindrome di Cushing, sindromi androgenitali, terapia steroidea - eccesso apparente di mineralocorticoidi dovuta ad es. ad abuso di liquirizia e tabacco da masticare che contengono acido gliciriznico - Alcalosi metabolica - Diuresi osmotica - Abuso di etanolo, per il suo effetto diuretico - Farmaci (amfotericina B, ciclosporina, FANS) - Ipomagnesemia - Acidosi tubulare renale
	Extra-renale	<ul style="list-style-type: none"> - Vomito - Drenaggio naso-gastrico - Malassorbimento - Diarrea - Sudorazione profusa - Ustioni estese

Astenia
Paralisi flaccida
Ipoventilazione
Bradycardia
Ipotensione
Disturbi della conduzione fino all'arresto cardiaco

Tabella 18.6 Cause di iperkaliemia

Ridotta escrezione renale	<ul style="list-style-type: none"> - Insufficienza renale cronica - Insufficienza renale acuta - Farmaci: <ul style="list-style-type: none"> inibitori dell'enzima che converte l'angiotensinogeno bloccanti del recettore dell'angiotensina farmaci anti-infiammatori non steroidei diuretici risparmiatori di potassio eparina litio inibitori della calcineurina - Ridotto flusso renale distale - Ipoaldosteronismo ipoadosteronismo iporeninamico insufficienza surrenale deficit dell'ormone adrenocorticotropo - Malattie tubulari uropatia ostruttiva difetti tubulari ereditari amiloidosi 	
Incrementato rilascio intracellulare di potassio	<ul style="list-style-type: none"> - Deficit/resistenza all'insulina - Acidosi metabolica e respiratoria - Ipertonicità iperglicemia mannitolo - Farmaci beta-bloccanti intossicazione da digitale somatostatina arginina succinilcolina - Aumentato catabolismo tissutale emolisi trauma diffuso rabdomioli - Paralisi periodica iperkaliemica - Esercizio fisico intenso 	
Incrementato intake	<ul style="list-style-type: none"> - Supplementi di potassio - Trasfusione di sangue - Alimenti ad alto contenuto di potassio 	
Pseudoiperkaliemia	<ul style="list-style-type: none"> - Emolisi laccio emostatico mantenuto per un periodo eccessivo eccessiva contrazione muscolare del paziente in corso di prelievo aspirazione troppo rapida del sangue con ago sottile - Trombocitosi (conta piastrinica > 10⁹) 	

Calcio

La presenza del calcio è indispensabile per la contrazione della muscolatura volontaria e involontaria (es i muscoli dell'intestino o delle arterie).

Viene introdotto con il latte e suoi derivati (formaggi, latticini) e con alcune verdure (cavolfiori, spinaci) ed il suo assorbimento intestinale viene regolato dalla vitamina D e la sua presenza in circolo, dall'ormone prodotto dalle paratiroidi.

Calcio

Nell'organismo si trova concentrato in gran quantità nelle ossa, nei denti, nelle unghie;

il calcio presente nell'organismo ammonta complessivamente a circa 1-2 Kg.

L'1% del calcio scheletrico è scambiabile con l'organismo, nel contesto di una alternanza ciclica fra produzione e degradazione di matrice neoformata che costituisce il turnover osseo.

Calcio

I valori normali del calcio nel sangue oscillano tra 8,5 e 10,5 mg/dL.

Tale quota circolante è ripartita:

50% calcio libero o ionizzato biologicamente attivo

40% legato alle proteine plasmatiche specie albumina biologicamente inattivo

10% complessato in forma di sali biologicamente inattivo

Calcio

Questa ripartizione assume importanza nelle valutazioni diagnostiche delle alterazioni della calcemia, dal momento che variazioni a carico delle proteine plasmatiche determinano alterazioni fittizie della calcemia.

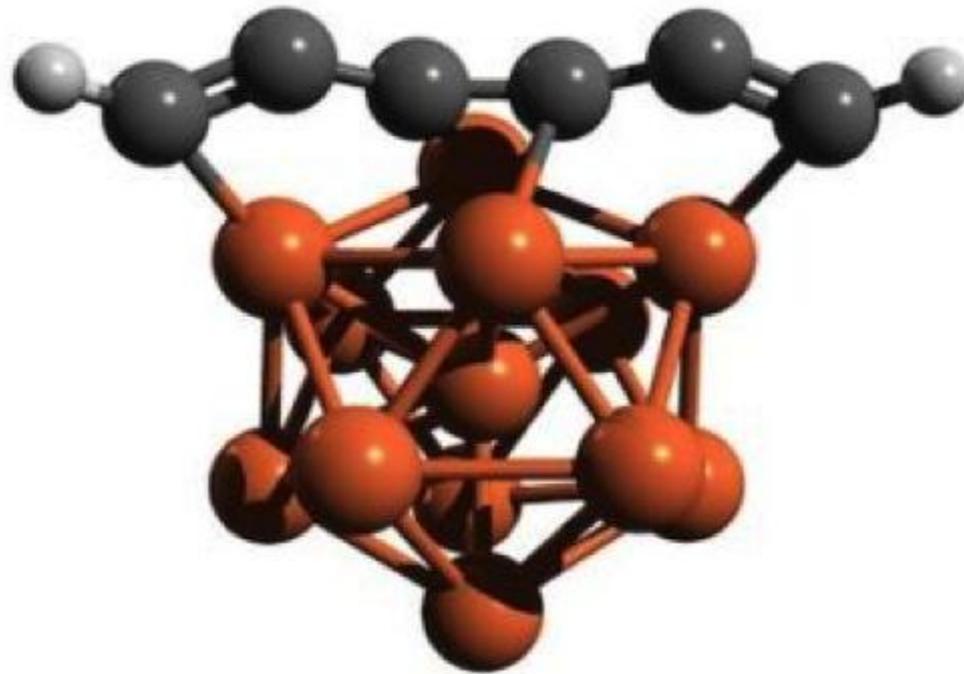
ES: in presenza di ipoalbuminemia (<4 g/dL) è necessario correggere la calcemia e si usa una formula:

$$\text{Calcemia}_{\text{corretta}} = [0,8 \times (4 - \text{albuminemia})] + \text{calcemia}_{\text{misurata}}$$

Calcio

I livelli plasmatici di calcio devono essere mantenuti rigidamente entro i limiti superiore e inferiore dell'intervallo di riferimento poiché a variazioni anche modeste corrispondono importanti effetti clinici.

FERRO



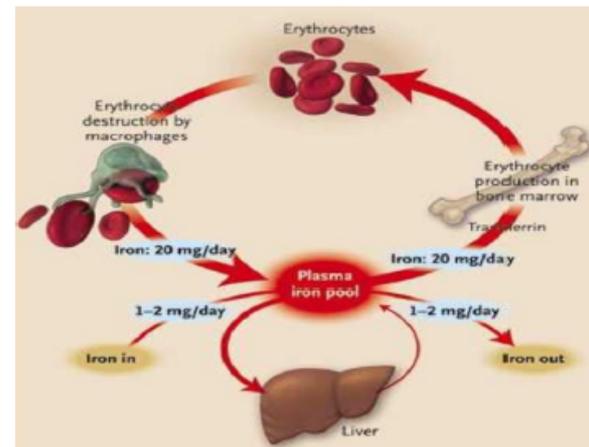
Nel circolo sanguigno il **ferro** si trova in un sistema chiuso dove viene costantemente riciclato tra plasma e tessuti.

Il midollo osseo ne impiega la gran parte per l'eritropoiesi;

a sua volta il sistema reticoloendoteliale del midollo, milza e fegato fagocita le emazie al termine del ciclo vitale e cede il ferro assorbito agli eritroblasti.

La maggior parte del ferro presente nell'organismo si trova legato all'emoglobina e la fagocitosi degli eritrociti senescenti da parte dei macrofagi garantisce un efficiente riciclo del ferro

Vengono recuperati circa 20-25 mg di ferro al giorno che verranno utilizzati per la produzione di nuova Hb durante l'eritropoiesi midollare



La maggior parte del ferro presente nell'organismo si trova legato all'emoglobina e la fagocitosi degli eritrociti senescenti da parte dei macrofagi garantisce un efficiente riciclo del ferro

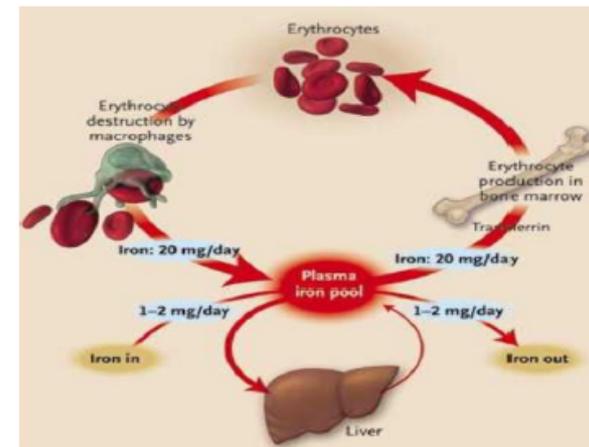
Vengono recuperati circa 20-25 mg di ferro al giorno che verranno utilizzati per la produzione di nuova Hb durante l'eritropoiesi midollare

Durante la permanenza in circolo, i globuli rossi subiscono modificazioni biochimiche a livello della membrana:

- Perossidazione delle lipoproteine
- Perdita di acido sialico
- Esternalizzazione di fosfatidil-serina
- Espressione di antigeni

Tutti questi, costituiscono dei segnali per il macrofago che vanno così ad identificare le cellule che devono essere degradate mediante fagocitosi

Il ferro può rimanere all'interno della cellula, oppure fuoriuscire attraverso la ferroportina per essere captato dalla transferrina plasmatica



Nell'uomo e nella donna le perdite di ferro attraverso la desquamazione delle cellule intestinali, la cute ed il sudore ammontano a circa 1mg/24h

Una dieta comune comporta l'assunzione di 10-20 mg di ferro al giorno; in condizioni normali ne viene assorbito circa il 5-10% cioè 1mg.

Nell'organismo il ferro è presente sia in forma ferrosa (Fe^{++}) che in forma ferrica (Fe^{+++})

Distribuzione del ferro nell'organismo	
Compartimento	Contenuto di Fe (mg)
Emoglobina	3000
Depositi di Fe (ferritina, emosiderina)	1000
Mioglobina	130
Pool intracellulare	80
Altri tessuti	8
Ferro di trasporto	3

Il nostro organismo quotidianamente assorbe il ferro tramite l'alimentazione e ne perde circa 1 mg/die mediante urine, bile, sudorazione, e il normale turnover cellulare. Nei casi in cui la perdita sia > di quello assorbito (emorragie) si instaura prima una condizione di sideropenia, e quindi, se continua, di anemia sideropenica

Nell'organismo il ferro è presente sia in forma ferrosa (Fe^{++}) che in forma ferrica (Fe^{+++})

Distribuzione del ferro nell'organismo	
Compartimento	Contenuto di Fe (mg)
Emoglobina	3000
Depositi di Fe (ferritina, emosiderina)	1000
Mioglobina	130
Pool intracellulare	80
Altri tessuti	8
Ferro di trasporto	3

Perdite fisiologiche di ferro	
Escrezione fecale, desquamazione epitelio intestinale	0,4 mg/die
Su, desquamazione epitelio cutaneo	0,5-1 mg/die
Escrezione urinaria	0,1 mg/die
Flusso mestruale	20 mg
Gravidanza e parto	600 mg a gravidanza
allattamento	150 mg

Il nostro organismo quotidianamente assorbe il ferro tramite l'alimentazione e ne perde circa 1 mg/die mediante urine, bile, sudorazione, e il normale turnover cellulare. Nei casi in cui la perdita sia > di quello assorbito (emorragie) si instaura prima una condizione di sideropenia, e quindi, se continua, di anemia sideropenica

All'interno dell'organismo il ferro è contenuto in parte sotto forma di ferro circolante (**sideremia**) e in parte sotto forma di deposito (**ferritina**)

Nel plasma il ferro circola veicolato dalla **transferrina** saturandola in condizioni normali per 1/3

La concentrazione ematica media della transferrina è ~300 mg/dl

La sideremia è quindi in media pari a 100 mg/dl

Sideremia:

- si intende il dosaggio del ferro circolante (ferro legato alla transferrina, essendo la quota libera trascurabile)
- valori normali di sideremia:
 - 50-180 $\mu\text{g/dl}$
 - diminuisce in caso di:
 - aumentata perdita (emorragie)
 - diminuito apporto o assorbimento
 - Malattie infettive acute e croniche, malattie autoimmuni, infarto, neoplasie (il ferro viene captato dai monociti e dai macrofagi coinvolti in queste alterazioni)
 - aumenta in caso di
 - Condizioni iperemoliche
 - Epatopatie con citolisi

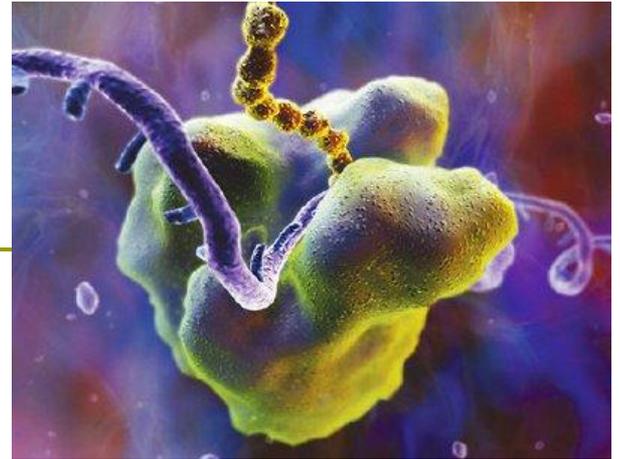
Transferrina:

- è la principale proteina di trasporto del ferro⁺⁺⁺ nel sangue (alta affinità)
- è proporzionale al TIBC (plasma total iron binding capacity), è la capacità totale di legare il ferro (notevole variazioni fisiologiche)
- la tecnica utilizzata per la determinazione è l'immunodiffusione
- valori normali di transferrina:
 - 200-360 mg/dl
 - diminuisce in caso di:
 - attransferrinemia congenita
 - malnutrizione e cachessia neoplastica
 - malattie infiammatorie acute e croniche (il ferro viene captato dai monociti e dai macrofagi coinvolti)
 - epatopatie
 - aumenta in caso di
 - gravidanza
 - situazioni in cui aumentano le richieste di ferro (anemia sideropenica)

La diagnostica di laboratorio nelle alterazioni del metabolismo del ferro si avvale essenzialmente del dosaggio di *ferritina*, *sideremia*, *transferrinemia* e *recettore solubile della transferrina*

Ferritina:

- proteina globulare presente principalmente nel fegato che può immagazzinare ioni di Fe^{+++}
 - la molecola di ferritina è composta da unità secondarie pesanti e leggere, che circondano un nucleo cristallino che contiene ossido e fosfato di ferro
 - i livelli di ferritina hanno una correlazione diretta con la quantità totale di ferritina immagazzinata nel corpo, rappresenta quindi, l'indice più accurato per la valutazione dei depositi corporei di ferro
-
- valori normali di ferritina:
 - 26-306 ng/ml nell'uomo
 - 7-146 ng/ml nella donna e nel bambino
 - diminuisce in caso di:
 - carenza marziale
 - aumenta in caso di
 - epatopatie con citolisi
 - emosiderosi
 - leucemie e linfomi
 - tumori solidi



La ferritina è una grossa molecola a forma di guscio che riveste un nucleo di sale ferrico insolubile; ciascuna molecola arriva a contenere più del 30% del suo peso in ferro.

Il ferro contenuto nella ferritina è rapidamente mobilizzabile

La ferritina è una proteina globulare che in tutti gli organismi viventi ha la funzione di immagazzinare il ferro, rilasciandolo in caso di necessità e rendendolo immediatamente utilizzabile. Nel nostro organismo è presente in tutti i tessuti ma soprattutto in fegato, milza, midollo osseo e muscoli scheletrici; in piccole quantità è presente anche nel sangue (ferritina sierica, in genere proporzionalmente alla quantità presente nei tessuti), dove è misurabile attraverso la ferritinemia: in pratica, più o meno ferritina riscontrata corrisponde a più o meno ferro immagazzinato.

Valori medi:

10-300 nanogrammi/ml per gli uomini

10-230 nanogrammi/ml per le donne entro i 45 anni

5-345 nanogrammi/ml per le donne oltre i 45 anni.

Ferritina bassa (ipoferritinemia)

Quando la ferritina è bassa (ipoferritinemia), la carenza di ferro può essere causata da vari fattori:

- deficit nutrizionali: malnutrizione, diete troppo restrittive o una dieta vegetariana non sufficientemente bilanciata;
- malassorbimento: provocato da celiachia, patologie dell'apparato gastro-intestinale, alcolismo...; si manifesta tipicamente con diarrea cronica;
- emorragie: fisiologiche se legate a un flusso mestruale abbondante, o dipendenti da traumi, emorroidi cronicamente sanguinanti, ulcere, perdite occulte...
- gravidanza: che richiede alla donna un surplus di ferro per compensare le quantità necessarie al feto, o parto, poiché la placenta contiene da sola circa 300 mg di ferro.

Ferritina bassa: terapia

Può essere sufficiente rivedere la dieta quotidiana insieme al proprio medico, aumentando il consumo di alimenti non solo **ricchi di ferro** ma anche con un'**alta biodisponibilità** e quindi con un'alta percentuale effettiva di ferro che il nostro organismo possa assorbire ed utilizzare:

legumi (lenticchie, ceci, fagioli cannellini, fagioli borlotti freschi), cioccolato fondente amaro, frutta secca e fresca, in particolare quella ricca di vitamina C e acido citrico (agrumi) che aumentano l'assorbimento del ferro; per gli onnivori anche carne (il fegato d'oca è una miniera di ferro), pesce, molluschi (vongole, seppie), crostacei.

Con **bassa biodisponibilità**, pur ricchi di ferro, sono invece cacao, cereali integrali, spinaci, legumi, rabarbaro e gli alimenti molto fibrosi;

riducono le possibilità di assorbimento del ferro anche i tannini presenti in tè e caffè e la compresenza di minerali come lo zinco o il calcio.

Ferritina alta (iperferritinemia)

La ferritina alta (iperferritinemia) può essere invece legata a:

- sovraccarico di ferro legato all'alimentazione o all'assunzione di alcuni farmaci, oppure a un accumulo di ferro (emocromatosi e/o emosiderosi);
- stati infiammatori acuti o cronici, infezioni o neoplasie;
- necrosi di estese porzioni di un tessuto, come nei casi di epatiti acute e croniche;
- difetti ereditari nella sintesi della ferritina

negli ultimi tre casi gli elevati valori di ferritina non sono correlati a un sovraccarico di ferro nei tessuti).

Ferritina alta: terapia

È costituita da salassi (prelievi di 350-400 ml di sangue) per rimuovere dall'organismo i globuli rossi (ricchi di ferro), stimolandolo a produrne di nuovi.

È consigliabile inoltre una dieta a basso contenuto di ferro, eventualmente associata a una terapia chelante che aiuti a eliminare il ferro in eccesso attraverso le urine.