

Malattie legate al metabolismo degli zuccheri

Difetti metabolismo glucidico

- Diabete
- Fructosemia
- Galattosemia
- Glicogenosi
- *Intolleranza al lattosio*

DIABETE

- **Diabete mellito**
- **Diabete insipido** (alterato riassorbimento dell'acqua).

Classificazione dei diversi tipi di diabete mellito

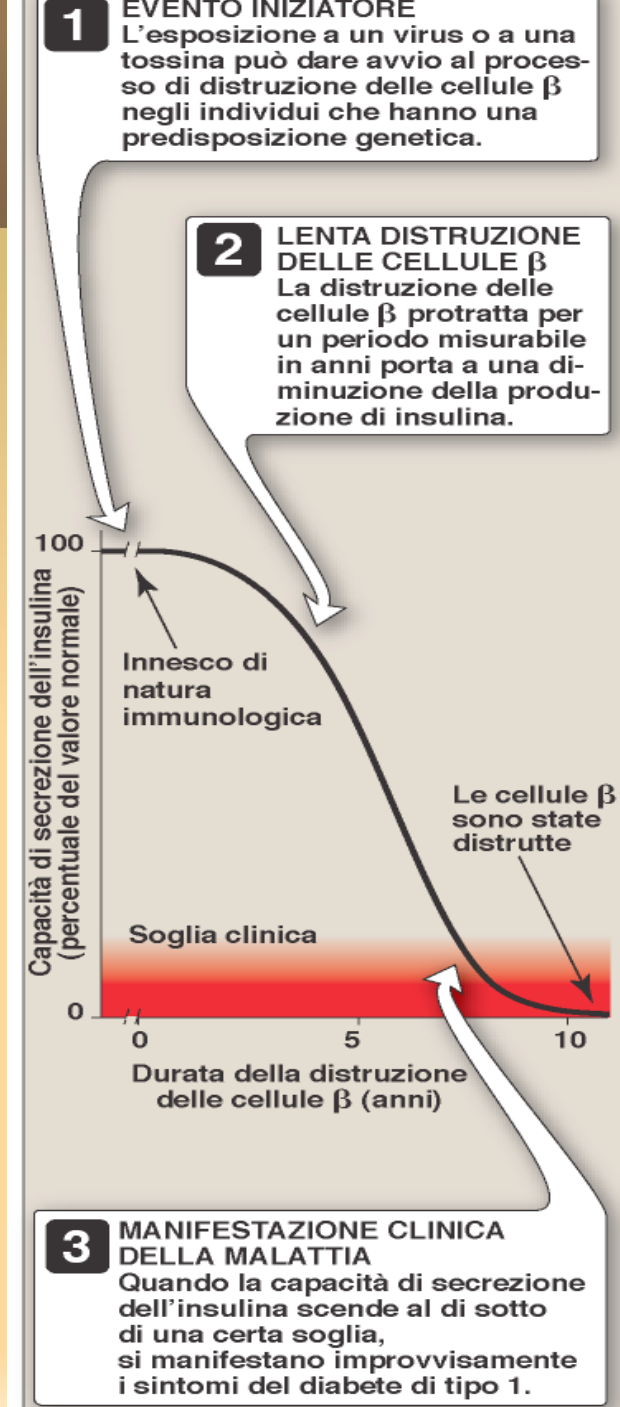
sindrome	commenti
Tipo 1 delle	distruzione autoimmune cellule β
Tipo 2	alterazione delle cellule β e resistenza all'insulina
<u>Altri tipi</u>	<ul style="list-style-type: none">-Tipo 1 idiopatico (non-autoimmune)-difetti monogenici (MODY)-patologie del pancreas-diabete indotto da farmaci
Diabete gestazionale	iperglicemia in gravidanza

Principali tipi di diabete mellito

Diabete tipo 1, IDDM

(autoimmune)

- deficit assoluto di insulina
- Distruzione graduale delle cellule beta pancreatiche iniziata da un evento scatenante
- Predisposizione genetica
- markers genetici e autoanticorpali
- acidosi
- Incidenza attuale: 0.09%

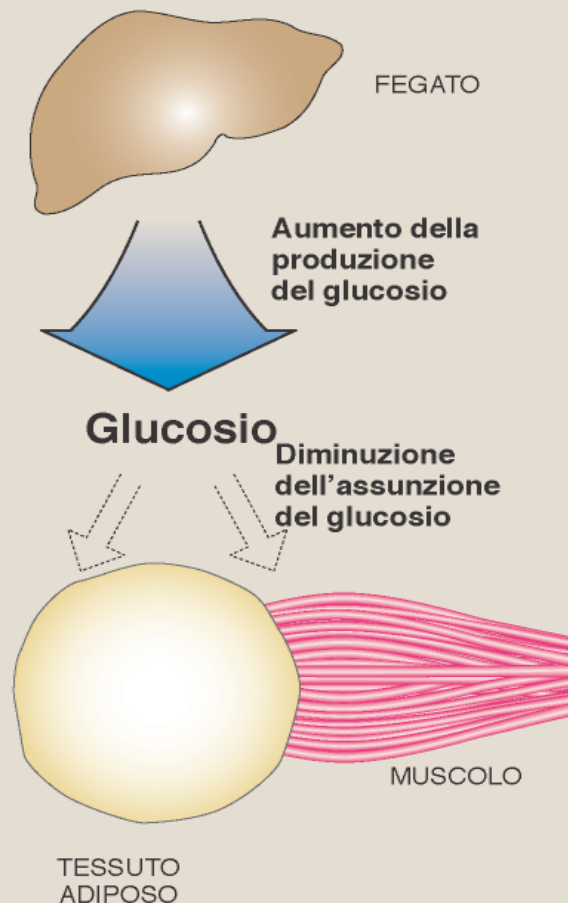


Principali tipi di diabete mellito

Diabete tipo 2, NIDDM

- insulino-resistenza e deficit relativo di secrezione insulinica
- iperglicemia prima della diagnosi clinica
- Associato spesso con sindrome metabolica
- I diabetici di tipo 2 nel mondo sono 150 milioni che diventeranno oltre 300 milioni entro il 2025.
- Incidenza attuale: 5.2% (italia 4%)
- Forte predisposizione genetica

1 Resistenza all'insulina nei tessuti periferici



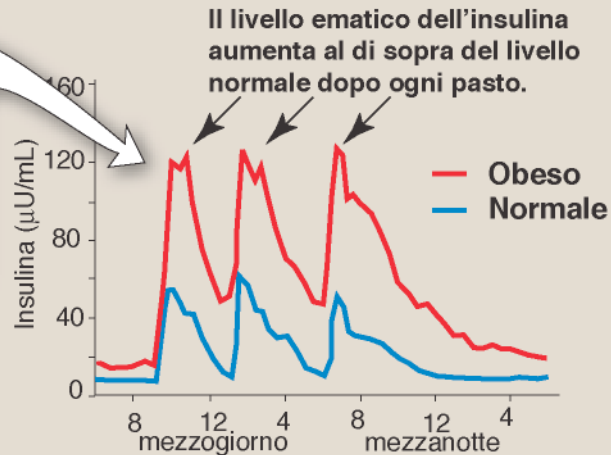
2 Secrezione di insulina inadeguata da parte delle cellule β



Diabete di tipo II e obesità

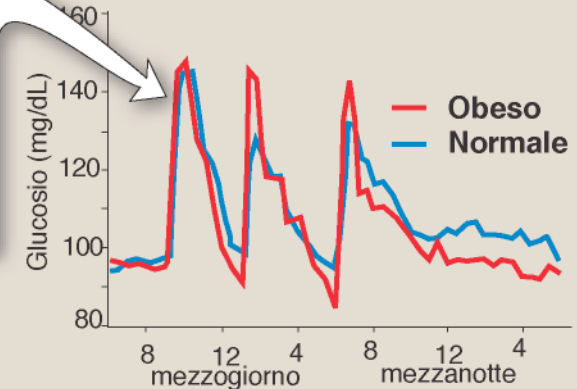
A Livello dell'insulina nel sangue

Negli individui obesi resistenti all'insulina il controllo del glucosio ematico richiede un livello di insulina più elevato.

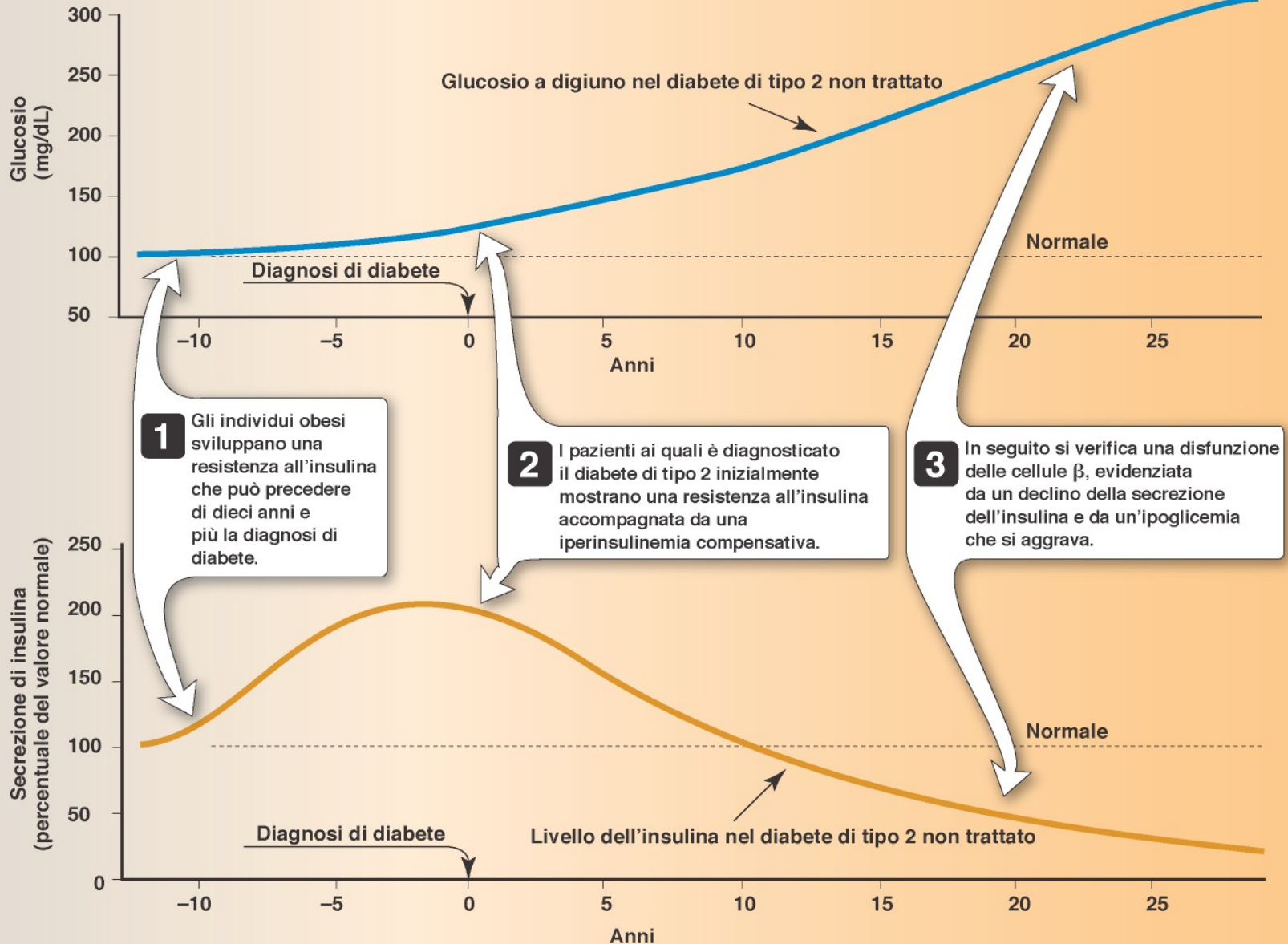


B Livello del glucosio nel sangue

Sia negli individui normopeso sia negli individui obesi il livello ematico del glucosio si mantiene entro il ristretto intervallo di valori normali.



Evoluzione del diabete di tipo II



CONNOTATI DISTINTIVI DEL DIABETE DI TIPO 1 E TIPO 2

TIPO 1

Esordio	Spesso giovanile
Inizio	Brusco
Incidenza	0,5 %
Storia familiare di diabete	Raramente positiva
Causa primitiva	Distruzione delle cellule beta del pancreas
Stato di nutrizione	Scaduto
Insulinemia	Molto ridotta o assente
Peso	Non obesità
Chetosi	Presente
Stabilità controllo	Instabile
Sintomi	Poliuria, polidipsia, polifagia
Complicanze	Infrequenti nei primi 5 anni di malattia
Terapia dietetica	Obbligatoria
Terapia insulinica	Necessaria sempre
Controllo con antidiabetici orali	Raramente efficace

TIPO 2

Spesso dopo i 35 anni
Di solito graduale
6%
Di solito positiva
Diminuita risposta dei recettori per l'insulina
Florido
Normale o aumentata
Spesso obesità
Rara
Stabile
Può essere asintomatico
Frequenti
Obbligatoria
Necessaria per il 20-30 % dei pazienti
Spesso efficace

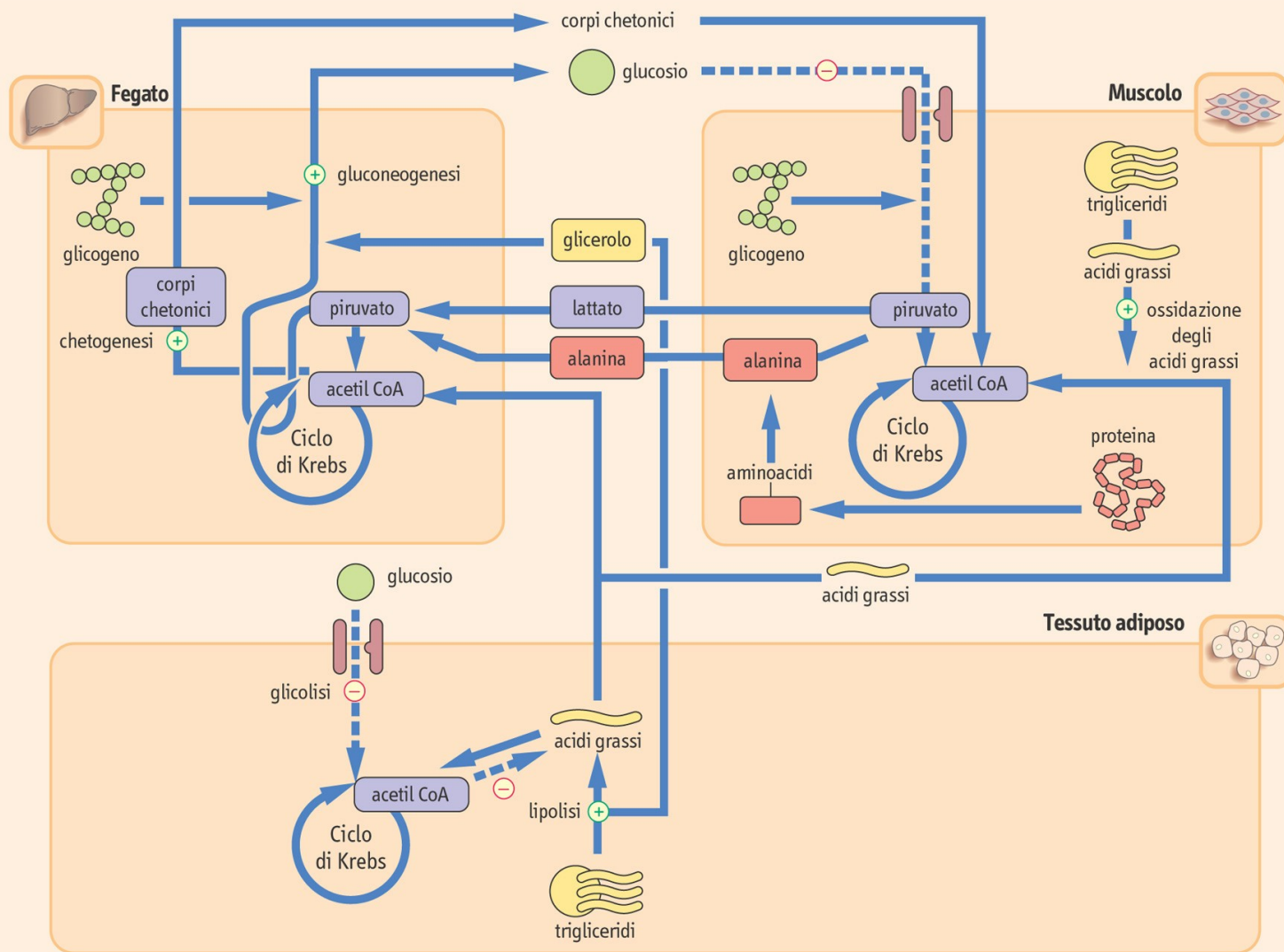
Diabete Mellito di tipo 2 in età evolutiva

Anche se il DM2 colpisce prevalentemente gli adulti, esso è in forte aumento in età pediatrica, al punto che in alcuni Stati ha superato il DM1 (300mila contro 100mila). La principale causa di questo fenomeno è da ricercare nel forte aumento **dell'obesità infantile (più che raddoppiata negli ultimi 15 anni).**

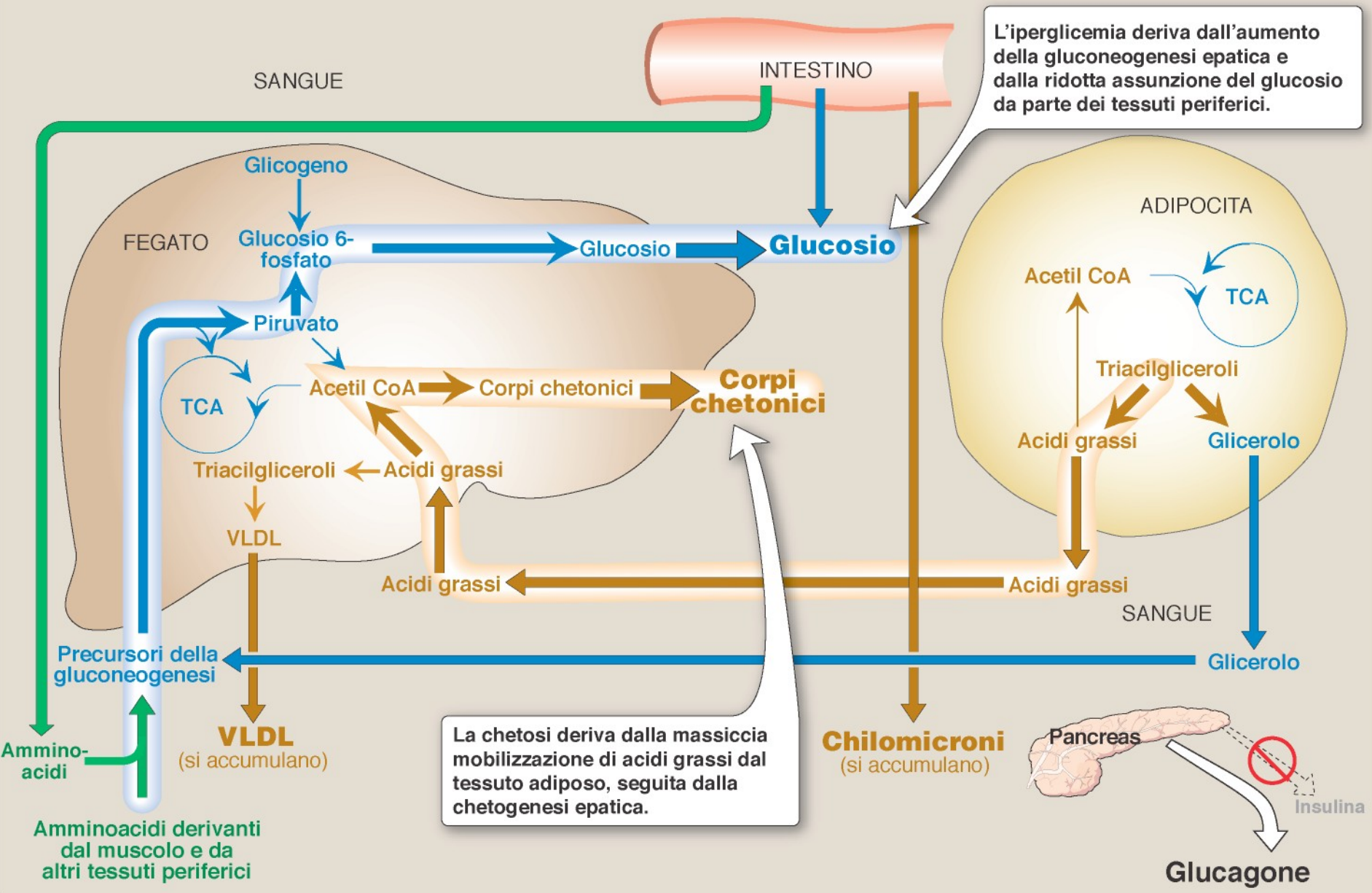
Metabolismo nel Diabete Mellito

Il principale sintomo del Diabete mellito è l'iperglicemia, **il fegato diventa un organo produttore di glucosio** per **stimolazione della glicogenolisi e della gluconeogenesi**, per cui l'eccessiva produzione endogena di glucosio e la mancata entrata nelle cellule provoca iperglicemia a digiuno. **La lipolisi viene stimolata** con una notevole produzione di acetil-CoA che provoca la **stimolazione della chetogenesi**. L'eccessiva produzione di corpi chetonici porta a iperchetonemia (con chetoacidosi, in particolare del DM di tipo 1) e iperchetonuria, che insieme alla eccessiva escrezione renale di glucosio (**glicosuria**) porta a perdita di acqua che provoca eccessiva sete (**polidipsia**) ed urinazione (**poliuria**) e conseguente disidratazione, che insieme a **polifagia e prurito** rappresentano i principali sintomi del diabete.

Metabolismo nel diabete mellito



M3341-20-f16



Glicemia

VALORI NORMALI DI GLICEMIA

Glucosio a digiuno(vecchi valori): **80-110** mg/dL

Glucosio a digiuno(nuovi valori): **70–100** mg/dL

Glucosio postprandiale: **fino a 140** mg/dL

(alla 2^ ora dall'introduzione di glucosio)

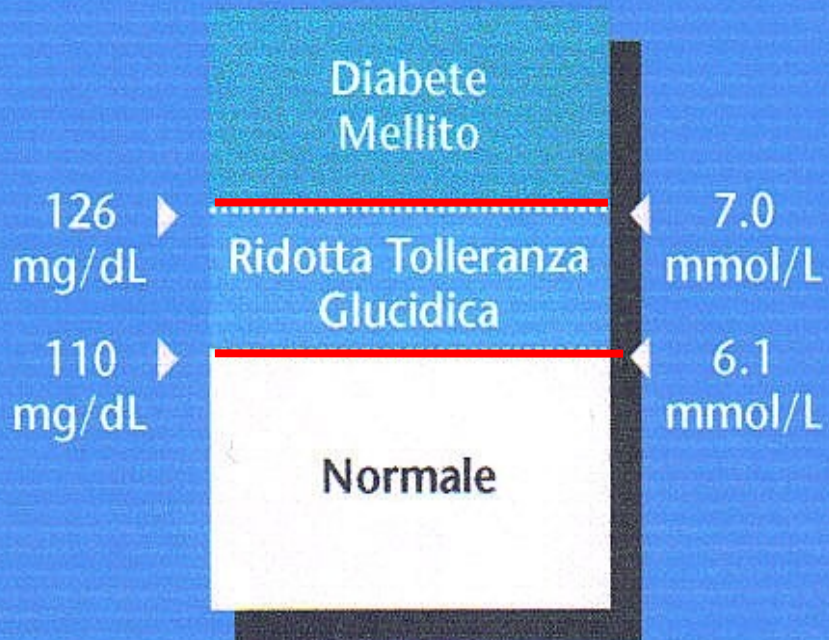
HbA1c **< 7%**

^③ American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1999; 22(supp 1): S32-S41.

^④ Lebovitz HE, ed. *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, 3rd ed. ADA Clinical Education Series, 1998. Alexandria, VA: ADA, Inc.

GLICEMIA

Glicemia
a digiuno



Glicemia 2^a ora
dopo OGTT



IPOGLICEMIA (glicemia < 40 mg/dl)

Esogena da:

- **insulina somministrata**
- **digiuno**
- **iperattività**
- **alcool**
- **ipoglicemizzanti orali**

Trattamento:

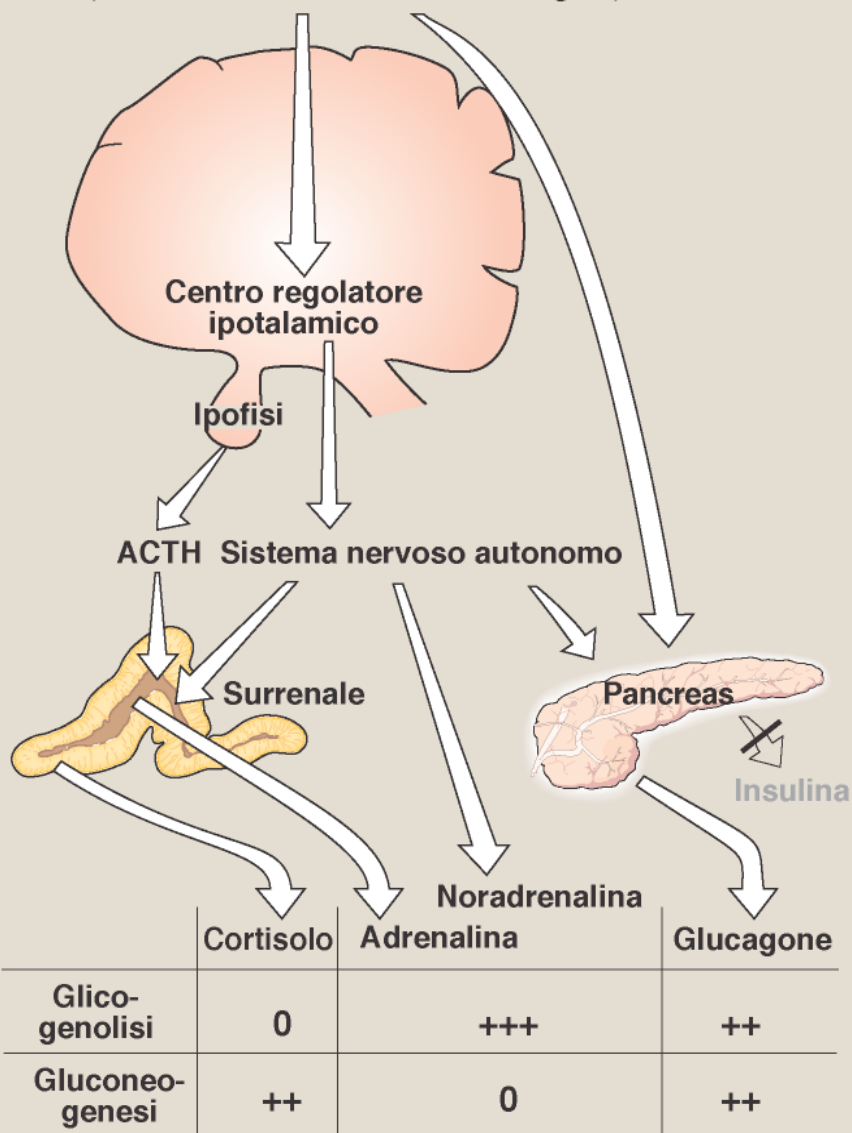
- 1) Somministrazione di zucchero
- 2) Iniezione di glucagone

Endogena da:

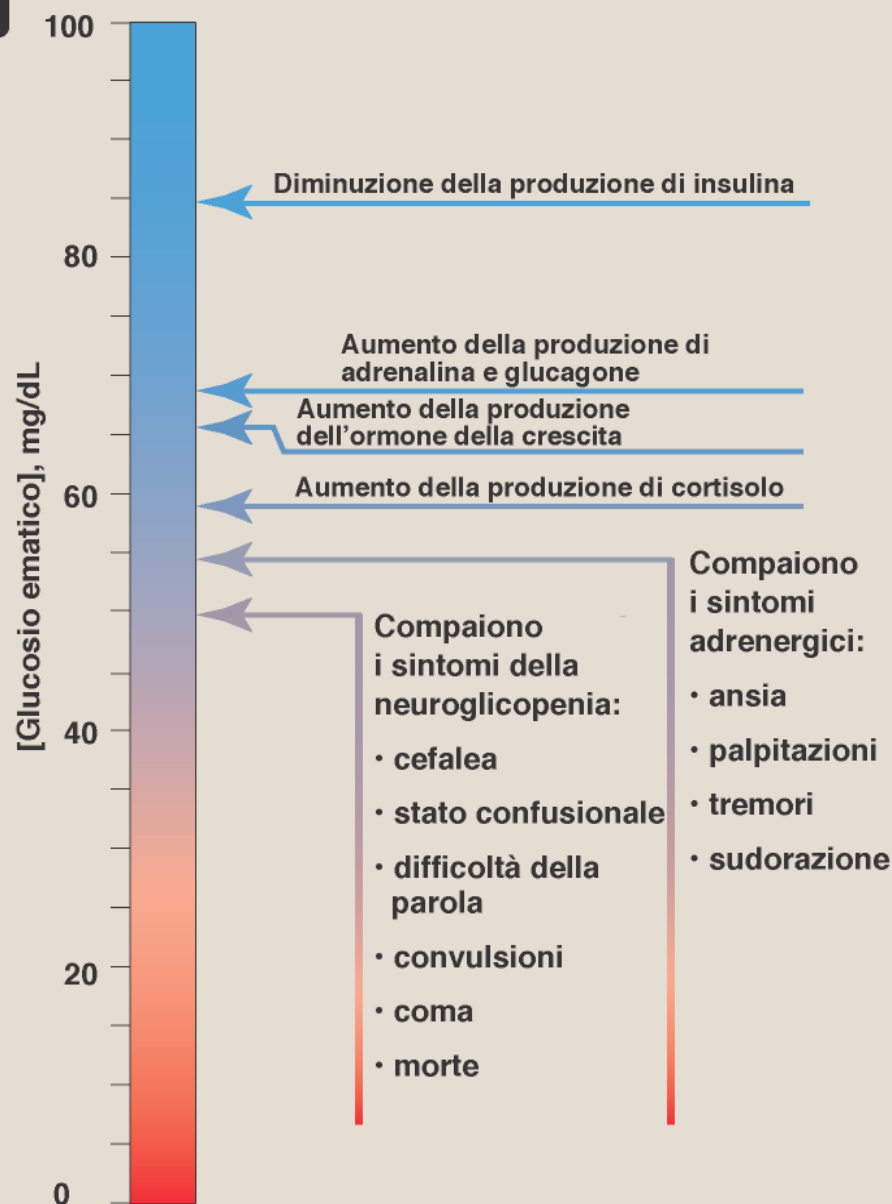
- **eccesso d'insulina secreta**
- **eccesso sost. Insulino-simili**
- **tumori insulari**
- **tumori epatici**
- **malassorbimento**
- **glicogenosi**
- **galattosemia**
- **intolleranza al fruttosio**
- **diabete renale**
- **anomala sintesi di altri ormoni**
- **ipoglicemia reattiva**

A GLUCOSIO EMATICO BASSO

(Glucosio ematico inferiore a 40 mg/dL)



B



DOSAGGIO DEL GLUCOSIO

Il dosaggio del glucosio in un liquido biologico può essere effettuato:

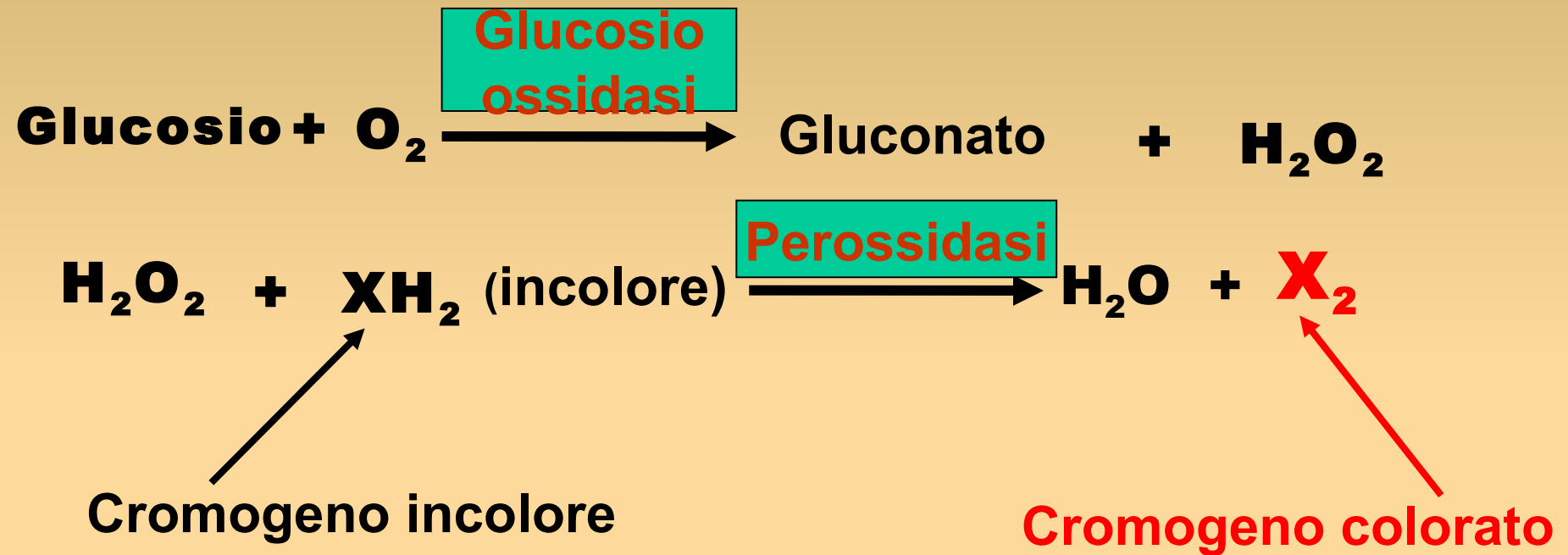
1. con il glucometro;

2. con metodo spettrofotometrico

1. Il glucometro è un biosensore amperometrico con impiego di strisce. Misura l'intensità di corrente generata dalla reazione ossidativa del glucosio contenuto in una goccia di sangue versata sulla regione della striscia con l'enzima. I glucometri di II generazione sono molto rapidi, di facile uso e abbastanza precisi.

2. Metodo spettrofotometrico

Entrambi si basano sull'impiego della **glucosio ossidasi** (**con perossidasi e cromogeno** (vedi schema seguente)).



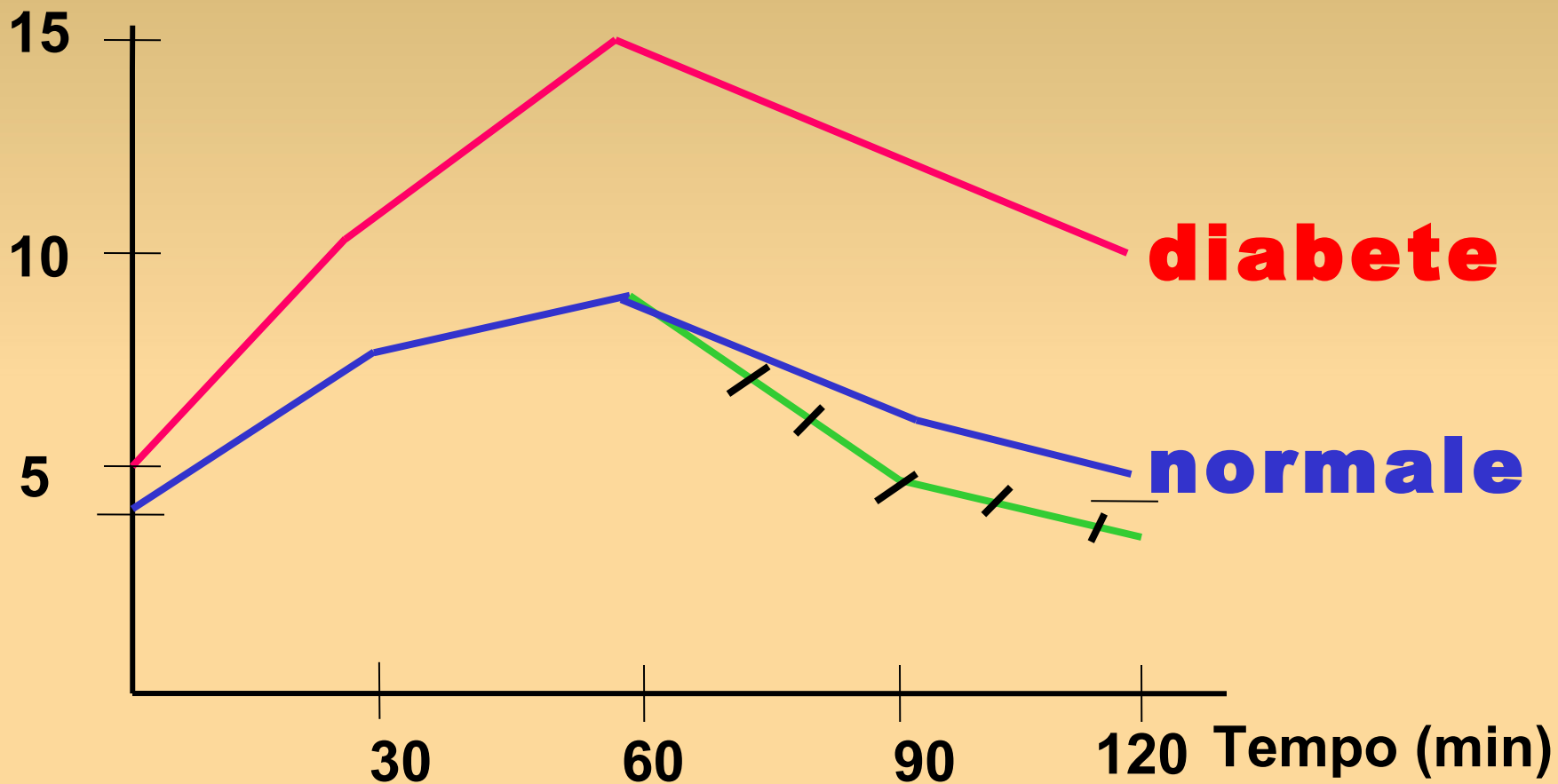
Nel dosaggio spettrofotometrico la Vi della reazione è proporzionale alla concentrazione di glucosio

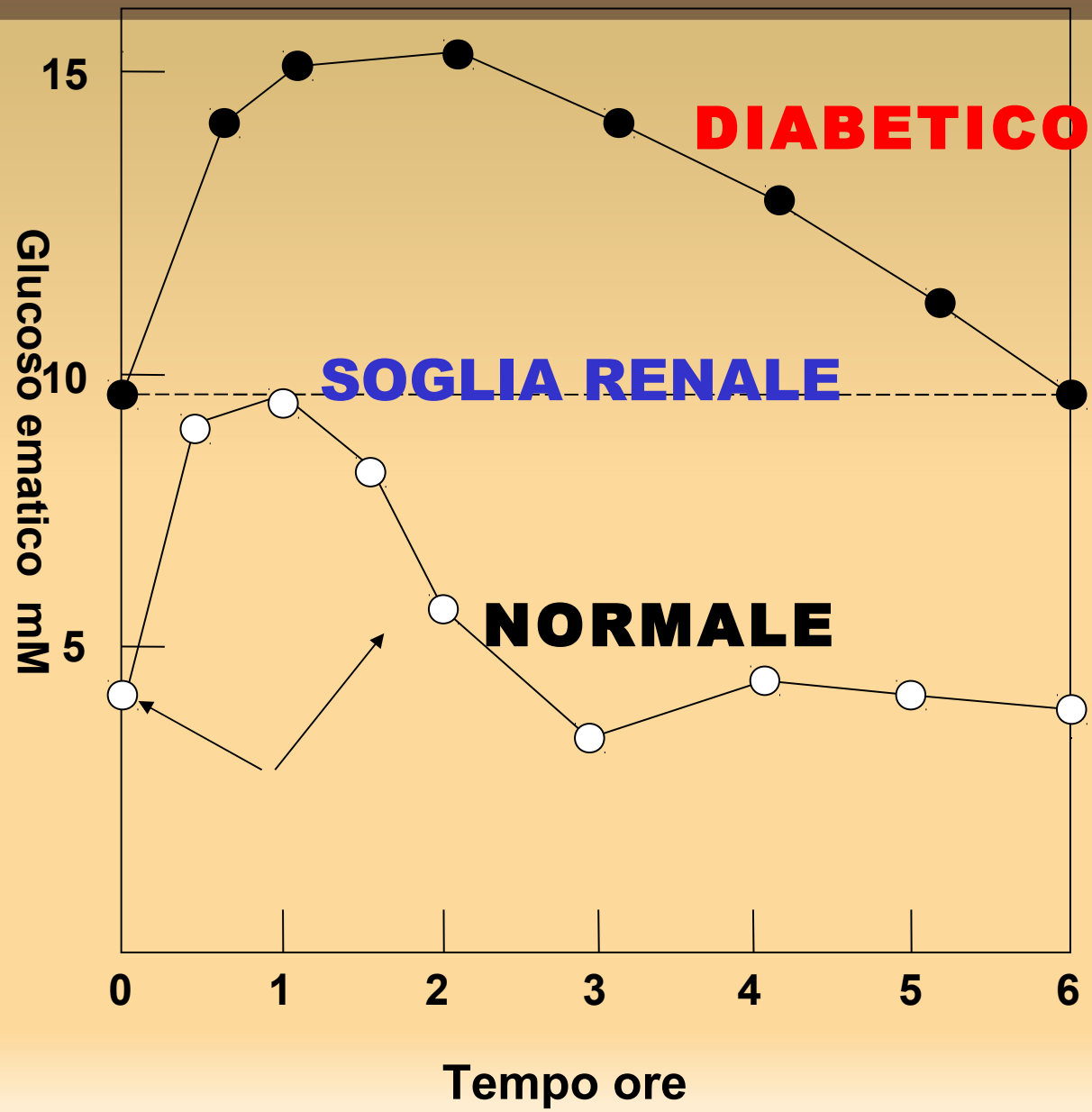
PROTOCOLLO PER LA PROVA DA CARICO (OGTT)

- Dopo il prelievo a digiuno (da almeno 8 ore) (**tempo 0**), al paziente viene somministrata (in 3-5 min) una soluzione di glucosio pari a 75 gr/300 cc. di acqua.
- Si fanno quindi gli altri prelievi (ogni 30 min) per le due ore successive.

Curva da carico (OGTT)

Glucosio
mM





Criteri diagnostici del diabete

■ *Criteri ADA (American Diabetes Association - 2003)*

La diagnosi di diabete è definita dalla presenza dei seguenti valori, confermati in due diverse misurazioni (uguali o differenti):

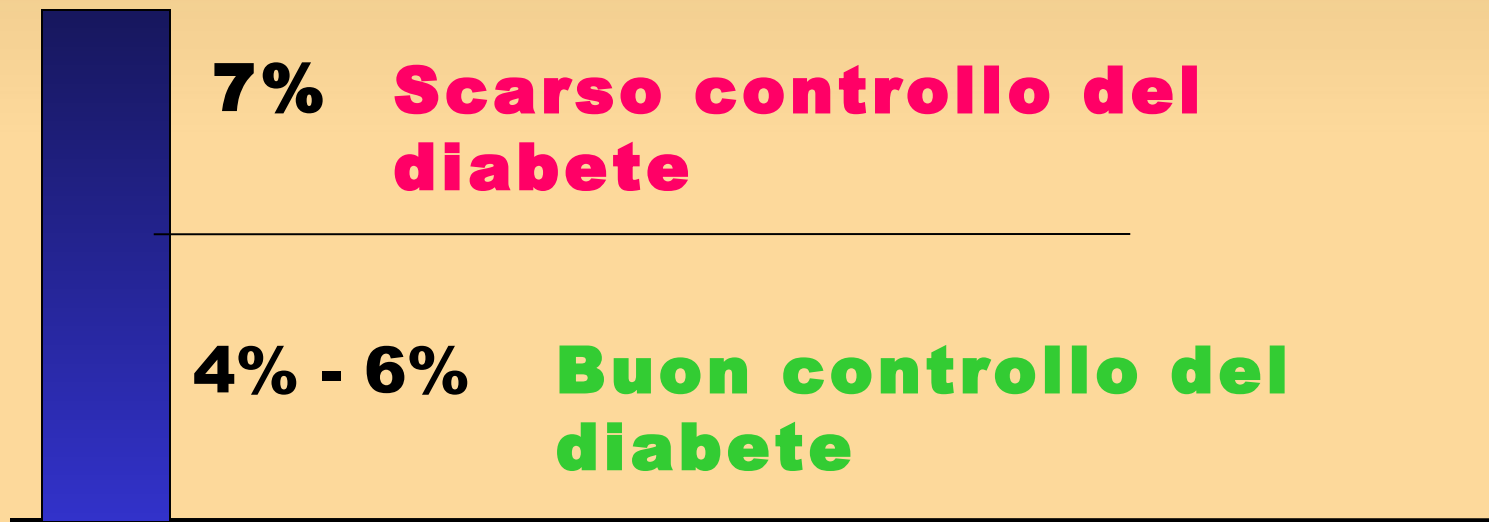
1. glicemia a digiuno >126 mg/dl (dopo almeno 8 ore di digiuno) oppure:
2. in presenza dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale, glicemia casuale >200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo) oppure:
3. glicemia >200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di 75 g di glucosio.

■ Le alterazioni della glicemia non diagnostiche per diabete considerate come "pre-diabete" per indicare il loro rischio relativamente elevato di sviluppo futuro di diabete devono essere classificate come:

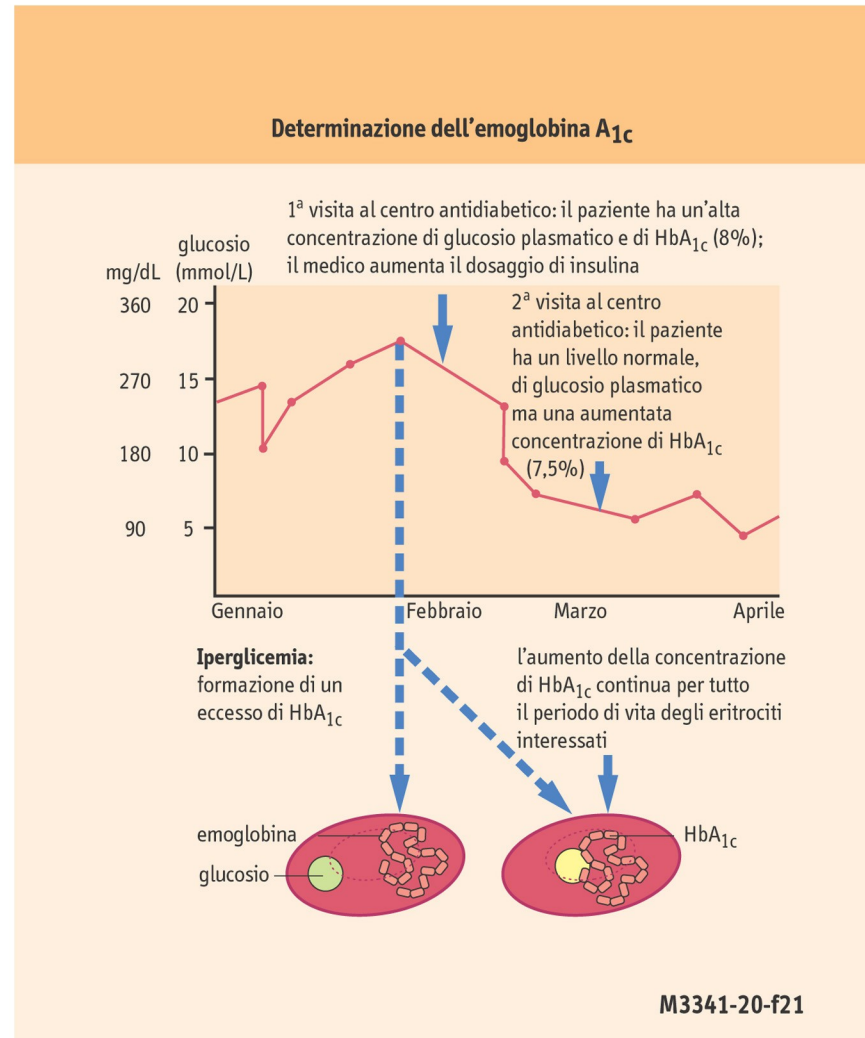
1. Alterata glicemia a digiuno (Impaired Fasting Glucose, IFG) (glicemia a digiuno 100-125 mg/dl);
2. Ridotta tolleranza al glucosio (Impaired Glucose Tolerance, IGT) (glicemia due ore dopo carico orale di glucosio >140 e <200 mg/dl).

Concentrazione dell'emoglobina A1c

La concentrazione di **HbA1c** permette di stabilire la qualità e il **controllo** della glicemia in un paziente diabetico, indicando l'andamento glicemico nei 2 mesi precedenti



Concentrazione dell'emoglobina A1c



MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA

- **Il monitoraggio giornaliero della glicemia in particolare nel diabete di tipo 1 (ma anche nel 2) richiede almeno 8 punture con l'ago, per cui diventa eccessivamente stressante (e quindi di difficile applicazione). Per cui, sta trovando sempre più larga applicazione il monitoraggio continuo realizzato con un sensore sottocute munito di un piccolo ago. La misura della glicemia viene inviata (anche ogni 5 min) ad un piccolo palmare che elabora il dato. In questo modo il paziente può agevolmente introdurre zucchero o le Unità di insulina necessarie.**

Esami del paziente diabetico

Glucosio ematico

HbA1C

Esame degli occhi

Creatinina

Proteine nelle urine

Microalbuminuria

Esame neurologico

ECG

Lipidi plasmatici

Complicanze a breve termine del diabete

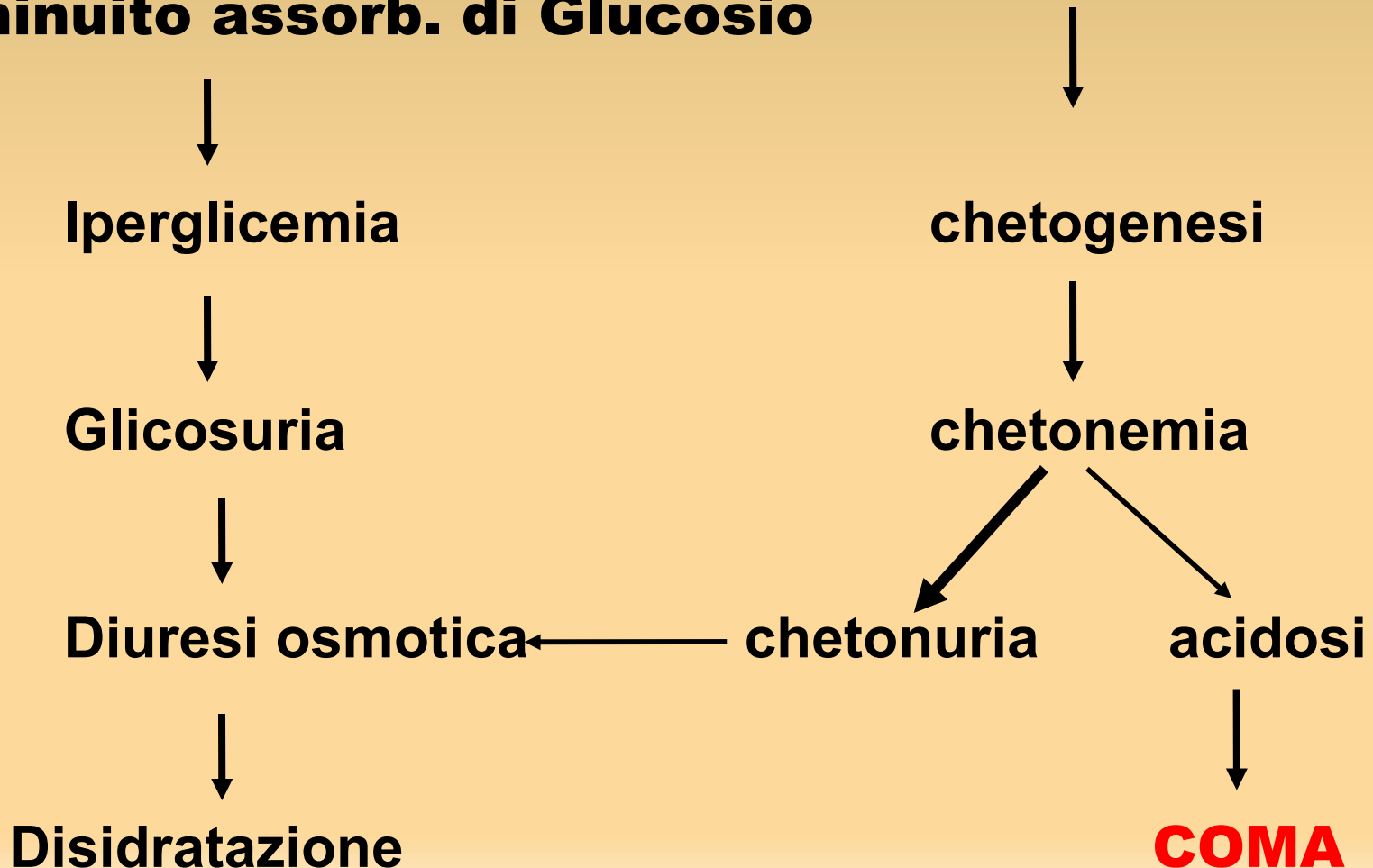
- **Chetoacidosi e coma diabetico** (a causa della variazione di pH per la iperchetonemia)
- **Ipoglicemia** (indotta da sovradosaggio di insulina, farmaci, attività fisica)

Chetoacidosi diabetica

(Mancanza di insulina)

**Aumento gluconeogenesi e
Diminuito assorb. di Glucosio**

aumento lipolisi



Trattamento chetoacidosi diabetica

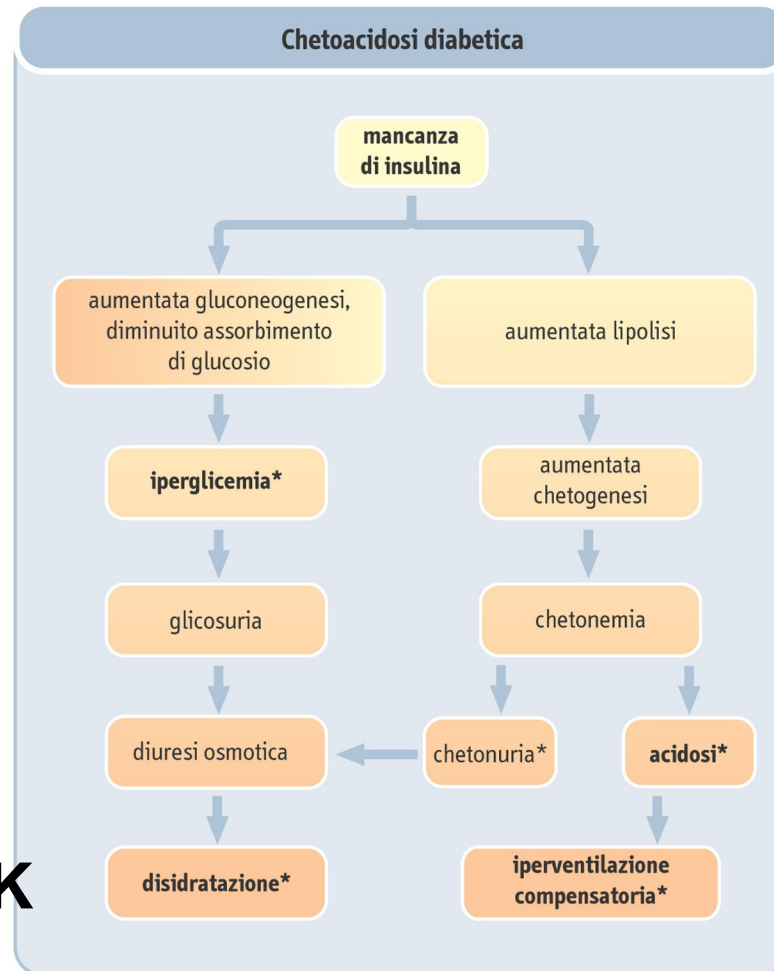
Deve tenere conto di:

- Carenza di insulina
 - Disidratazione
 - Deplezione del potassio
 - Acidosi
-
- somministrazione endovenosa di insulina, K^+ e bicarbonato

COMA DIABETICO

Modificazioni metaboliche:

- iperglicemia
- glicosuria
- chetonemia
- chetonuria
- acidosi
- poliuria
- disidratazione
- riduzione del liquido extracell.
- deficienza di sodio
- perdita urinaria di N, P, K
- iperazotemia
- iperlipemia



IPOGLICEMIA

- **Eccesso di insulina (o ipoglicemizzanti) somministrata**
- **Disfunzione delle cellule alfa pancreatiche (poca produzione di glucagone)**
- **Neuropatia del sistema simpatico con scarsa produzione di adrenalina**

Complicanze a lungo termine del diabete

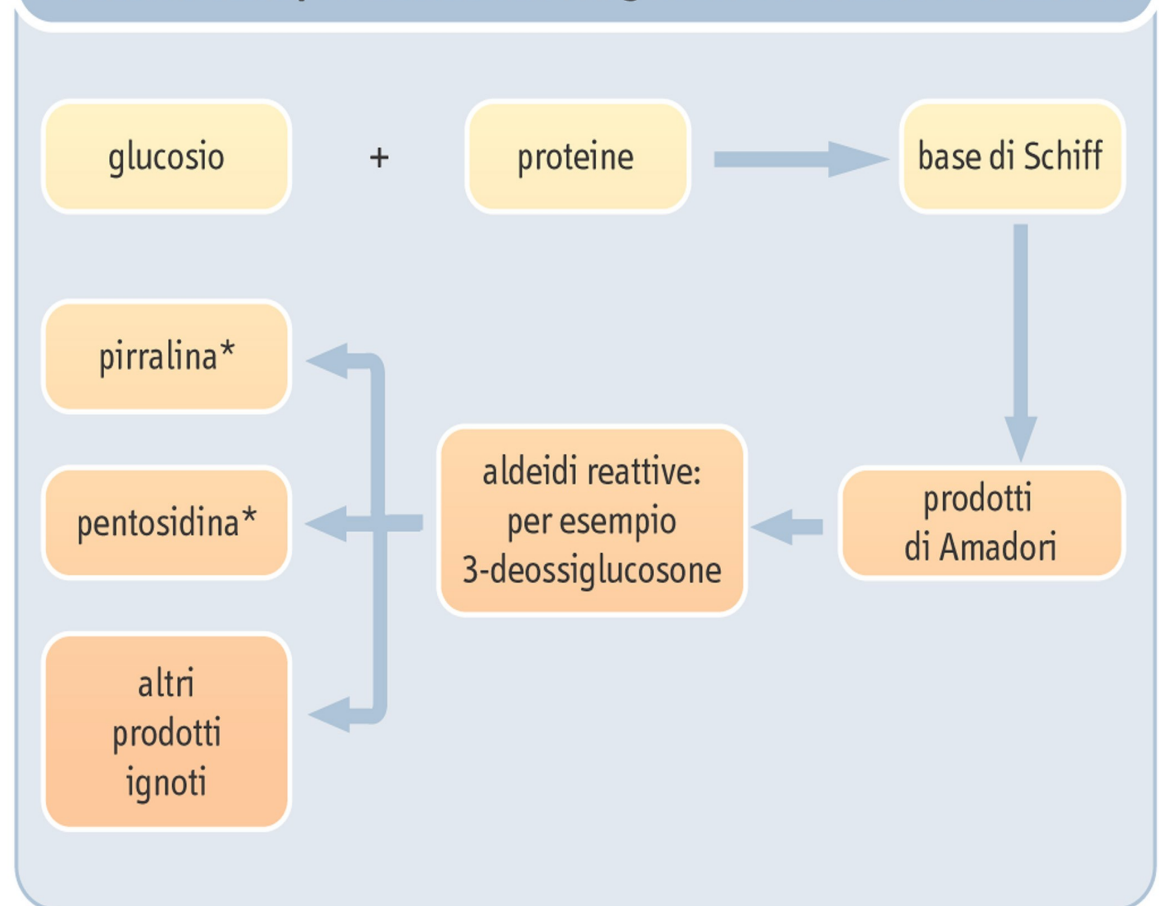
MACRANGIOPATIE, MICROANGIOPATIE

- **Retinopatie**
- **Danni renali**
- **Disordini neurologici**
- **Piede diabetico e gangrena degli arti inferiori e ictus**

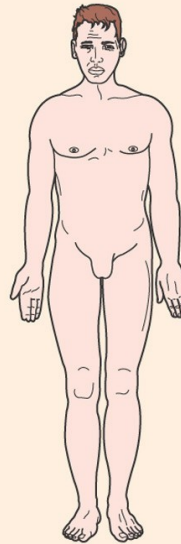
Cause biochimiche delle complicanze del diabete

- Autossidazione del glucosio con produzione di ROS
- Glicazione delle proteine (formazione di addotti) con alterazione della loro funzionalità
- Squilibri redox e formazione di polioli

Modifiche delle proteine indotte dal glucosio: la reazione di Maillard



Le principali complicanze (a lenta insorgenza) del DIABETE

**Retinopatia:**

alterazioni visive
e cecità

Macroangiopatia:

coronaropatie
patologie vascolari periferiche

Nefropatia:

insufficienza renale

Neuropatia del sistema**nervoso autonomo:**

diarrea, impotenza

Piede diabetico:

neuropatia periferica
e ischemia, ulcere
e amputazioni
del piede

Esami nel paziente diabetico

glucosio plasmatico e HbA_{1c}
esame degli occhi
creatinina nel plasma, proteine urinarie
microalbuminuria
esame neurologico
ECG
livello dei lipidi del plasma

M3341-20-f18

PRESIDI CONTRO IL DIABETE

I presidi fondamentali da considerare nel Diabete Mellito per far sì che la glicemia si mantenga entro livelli normali sono:

1. La terapia farmacologica

2. L'attività fisica

3. L'alimentazione

4. Il trapianto

- 1. La terapia farmacologica consiste nel somministrare insulina o ipoglicemizzanti orali più volte al giorno.**
- 2. L'attività fisica dev'essere consona con l'età e le condizioni di salute del paziente.**
- 3. La dieta, equilibrata e varia, dev'essere costituita di pasti poco abbondanti e frequenti, con la eliminazione di zuccheri semplici e di dolciumi.**

Terapia farmacologica del DM

Nel diabete di tipo 1 è indispensabile la somministrazione di insulina.

Nel diabete di tipo 2 si possono usare gli ipoglicemizzanti orali:

- **Solfoniluree**
- **Biguanidi**

Le **solfoniluree** stimolano la produzione di insulina da parte delle cellule β ; quelle di seconda generazione (es. glibenclamide) possono provocare ipoglicemia.

I **biguanidi** (es. metformina) non aumentano la produzione di insulina ma la sensibilità dell'organismo all'insulina ed inoltre inibiscono l'assorbimento di glucosio. Possono causare acidosi. Vengono impiegati nei soggetti diabetici obesi. Si possono anche combinare le due classi di farmaci.

Terapia farmacologica

- **Inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-4):** inibitori di DPP-4, aumentano i livelli circolanti delle incretine GLP-1 (7-36) e GIP (1-42): glucagon-like peptide-1 e glucose-dependent insulinotropic polipeptide (chiamato in precedenza polipeptide gastroinibitore). GIP e GLP-1 (incretine) sono rilasciati da cellule intestinali in risposta al pasto e possiedono una serie di azioni sul pancreas (stimolazione della secrezione insulinica e inibizione della secrezione di glucagone), sulla motilità gastrica (rallentamento dello svuotamento gastrico e inducendo una sensazione di sazietà) e sull'appetito (diminuzione del senso della fame).
- **Tiazolidinedioni:** Agiscono mediante l'attivazione dei recettori PPAR- γ , promuovendo la trascrizione di alcuni geni in grado di dettare una risposta ipoglicemizzante.

Analoghi dell'insulina

Gli analoghi sono insuline mutanti (non presenti in natura) con minime variazioni nella struttura molecolare della proteina. Esse permettono di aumentare o diminuire la velocità di assorbimento rispetto all'insulina umana, senza alterarne l'efficacia.

Questi analoghi dell'insulina già in commercio possono essere classificati in:

Analoghi ultrarapidi: LISPRO e ASPART

Analoghi lenti o ritardati: con protammine o zinco

Analoghi ultralenti: GLARGINE

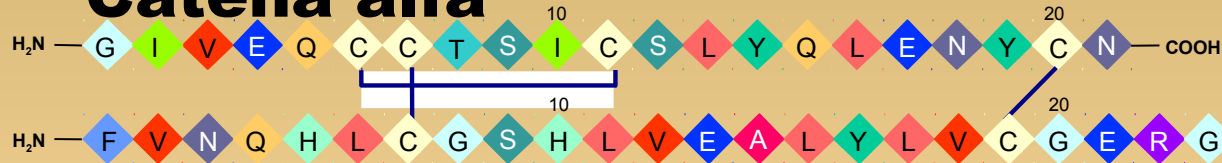
Le ultrarapide assicurano un normale picco d'insulina ma spesso vanno associate con una insulina ritardata.

Le insuline lente sono insoddisfacenti per l'eccessiva variabilità nell'assorbimento.

L'insulina Glargine svolge un'azione abbastanza costante nelle 24 ore. Poiché si trova in ambiente acido, ha il vantaggio di aggregarsi in microsfele sottocute, per cui viene rilasciata lentamente e in maniera costante.

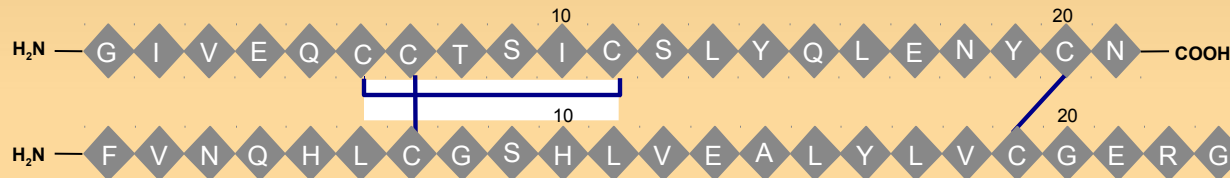
Analoghi dell' Insulina

Catena alfa

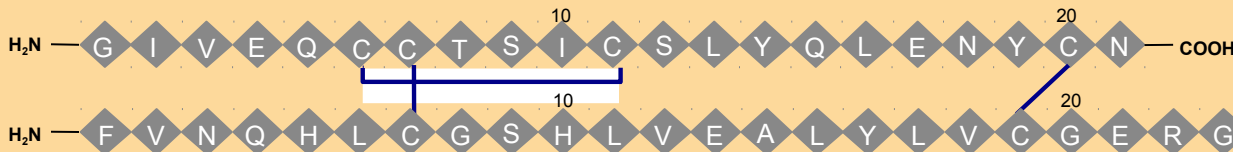


Human insulin

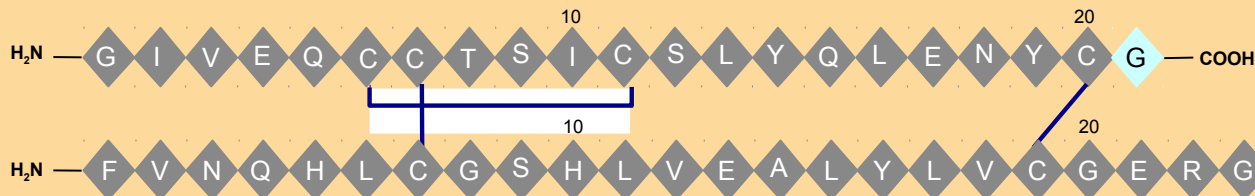
Catena beta



Insulin lispro



Insulin aspart

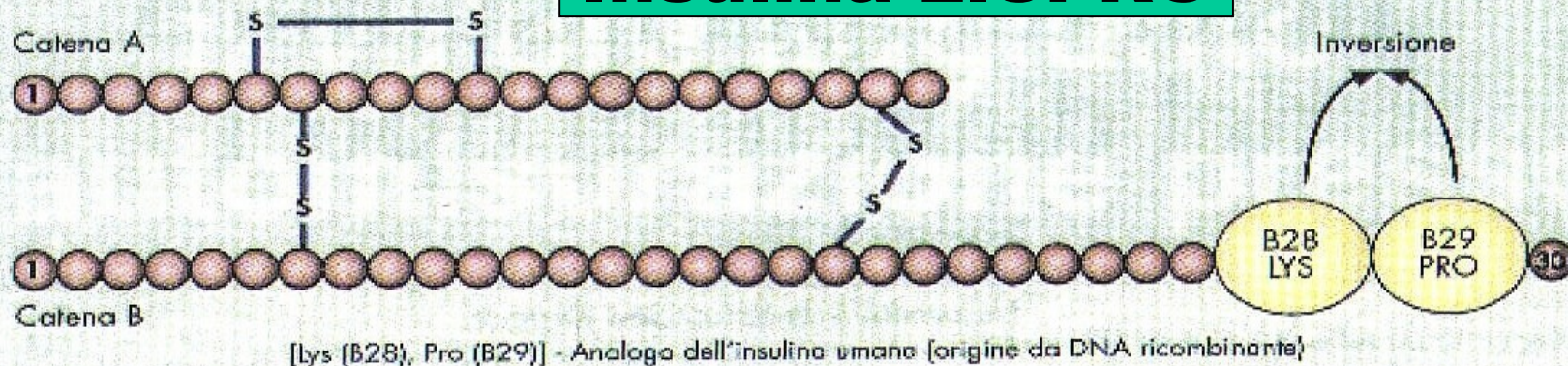


Insulin glargine



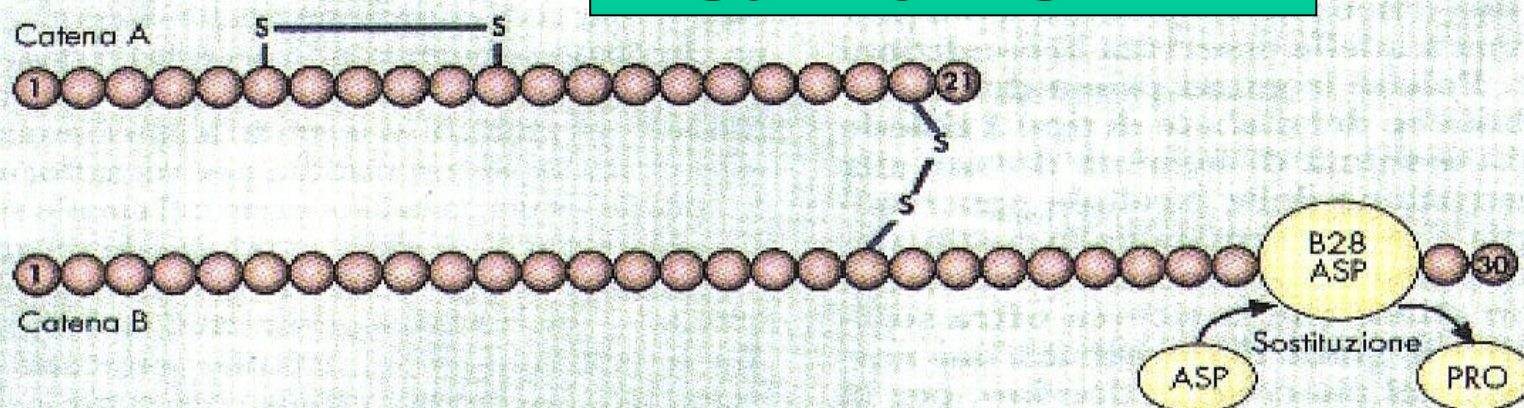
Struttura delle insuline modificate

Insulina LISPRO



Struttura dell'insulina lispro, caratterizzata dall'inversione della sequenza B28-B29.

Insulina ASPART



Struttura dell'insulina aspart, caratterizzata dalla sostituzione della prolina con acido aspartico in posizione B28.

Insulina GLULISINA

- E' l'ultima insulina rapida ottenuta con il DNA ricombinante messa in commercio recentemente.

Le sostituzioni riguardano solo la catena B:

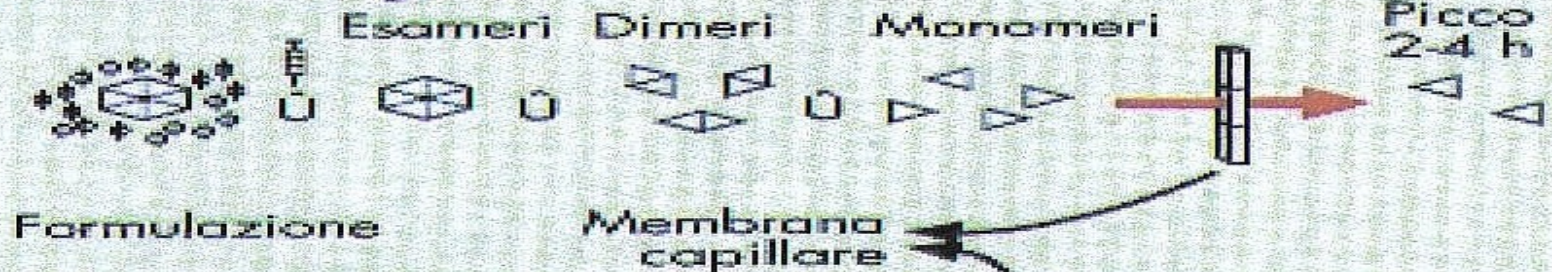
3B ASN → LYS

29B LYS → GLU

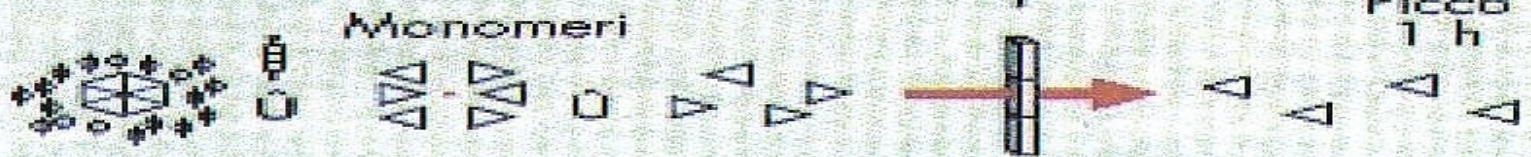
Meccanismo d'azione delle insuline modificate ad azione rapida (lispro, aspart, glulisine)

Dissociazione delle insuline

Insulina umana regolare



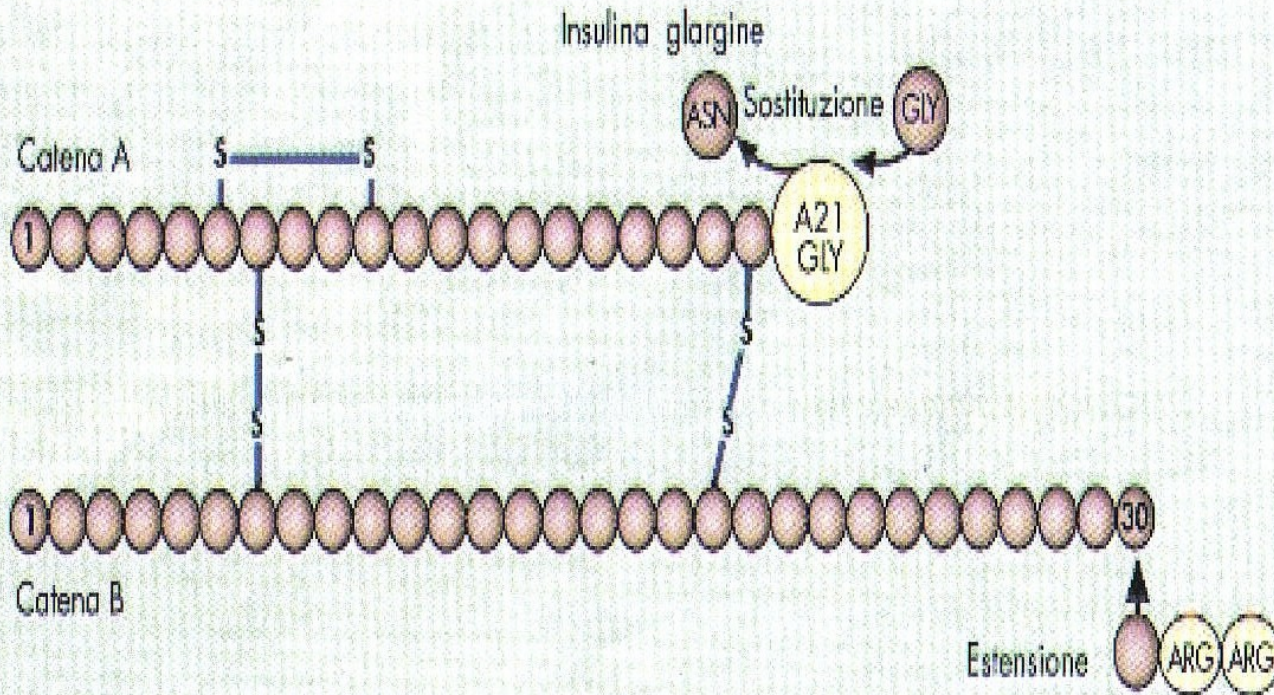
Lispro - Analogo ad azione rapida



Pannello superiore: Dissociazione dell'insulina regolare. Questa è presente in soluzione in cristalli esamERICI che, una volta nel sottocute, si dissociano lentamente in dimeri, poi in monomeri e infine passano nel circolo ematico.

Pannello inferiore: Dissociazione dell'analogo lispro. La modifica della struttura impedisce l'aggregazione in esameri, con rapido passaggio dei monomeri in circolo.

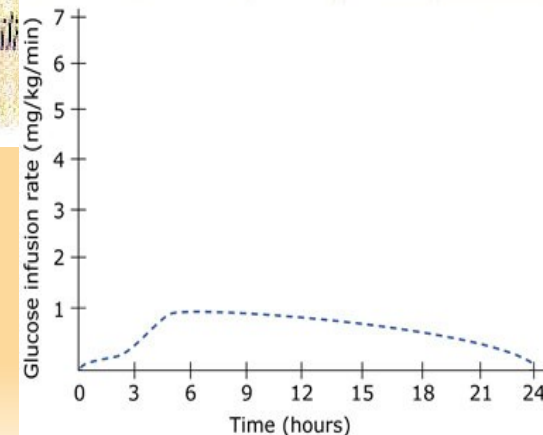
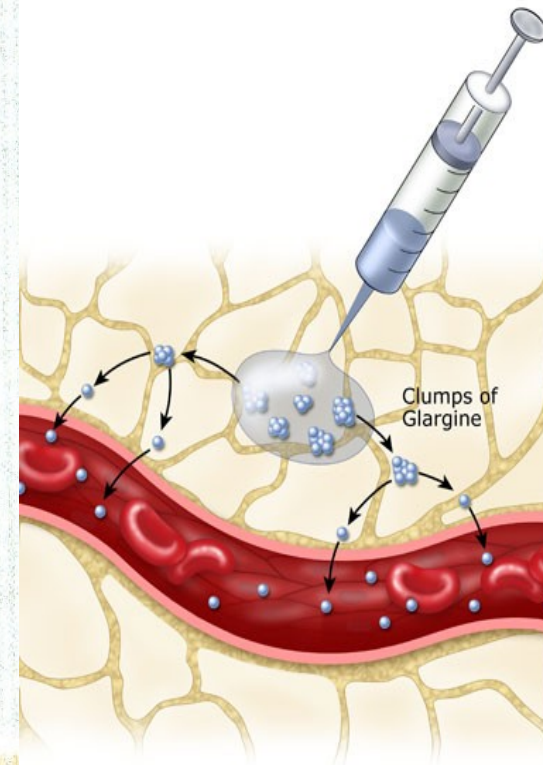
Struttura delle insuline modificate



Struttura dell'insulina glargine. La sostituzione dell'asparagina in posizione A21 con glicina conferisce stabilità mentre l'aggiunta di 2 arginine in posizione C terminale della catena B dà solubilità a pH lievemente acido.

Solubile a pH4 ma non a 7.4 precipita nel sito di iniezione e viene rilasciata molto lentamente

Insulin Glargine



Il fabbisogno insulinico è influenzato da:

Alimenti

- quantità
- composizione in macronutrienti
- rapporto temporale con l'esercizio
- rapidità dello svuotamento gastrico

Esercizio

- momento del giorno
- tipo, intensità e durata
- allenamento

Insulina

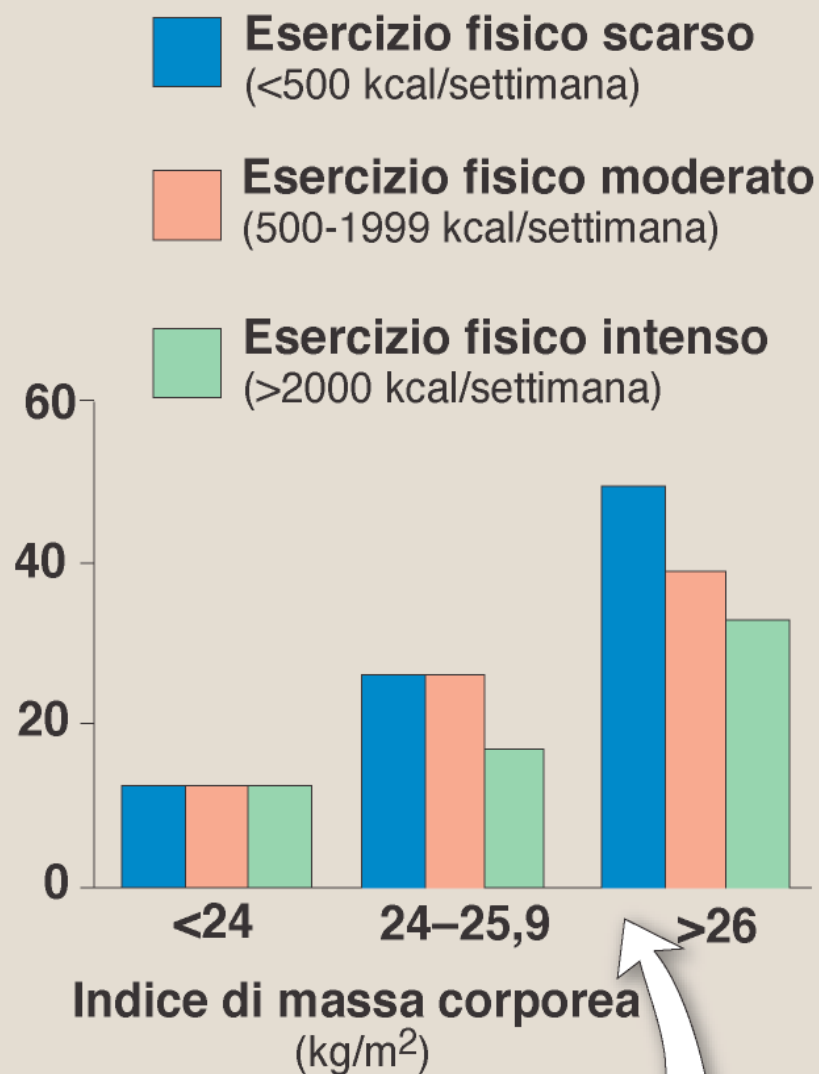
- Regime insulinico (convenzionale, multi-iniettivo, infusione sottocute)
- sede dell'iniezione/arto esercitato
- tipo e dose dell'insulina
- momento dell'iniezione
- temperatura ambientale

Controllo metabolico (glicemia, chetonemia)

Diabete ed attività fisica

- L'attività fisica nel diabetico fa aumentare l'entrata di glucosio nei tessuti indipendentemente dall'insulina
- E' tuttavia necessaria una attenta valutazione del paziente pre-esercizio.

Incidenza del diabete di tipo 2
(per 10000 pazienti per anno)



L'obesità e una vita sedentaria promuovono lo sviluppo del diabete di tipo 2.

Aumento della sensibilità all'insulina nel muscolo durante l'esercizio fisico

- ✓ **↑ perfusione del letto vascolare**
- ✓ **↑ sensibilità dei recettori per l'insulina**
- ✓ **↑ esposizione dei recettori per l'insulina**
- ✓ **↑ disponibilità di O_2**
- ✓ **↑ trasporto del glucosio dentro la cellula**

Esercizio fisico nel Diabete di tipo 1 (T1D)

- **miglioramento del controllo metabolico**
- **riduzione del rischio cardiovascolare**
- **miglioramenti psicologici (aumento autogestione)**

Linee guida per l'esercizio fisico sicuro nel T1D

- **Portare sempre un cartellino/braccialetto che identifichi i soggetti come diabetici**
- **Fare attenzione ai segni/sintomi di ipoglicemia durante l'esercizio e per diverse ore dopo**
- **Assumere sempre quantità adeguata di liquidi prima, durante e dopo l'esercizio**

Linee guida per l'esercizio fisico sicuro nel T1D

Controllo metabolico pre-esercizio

- non fare attività fisica se la glicemia è >250 mg/dl con chetonuria, o se la glicemia è >300 mg/dl
- supplemento di carboidrati se la glicemia è < 100 mg/dl

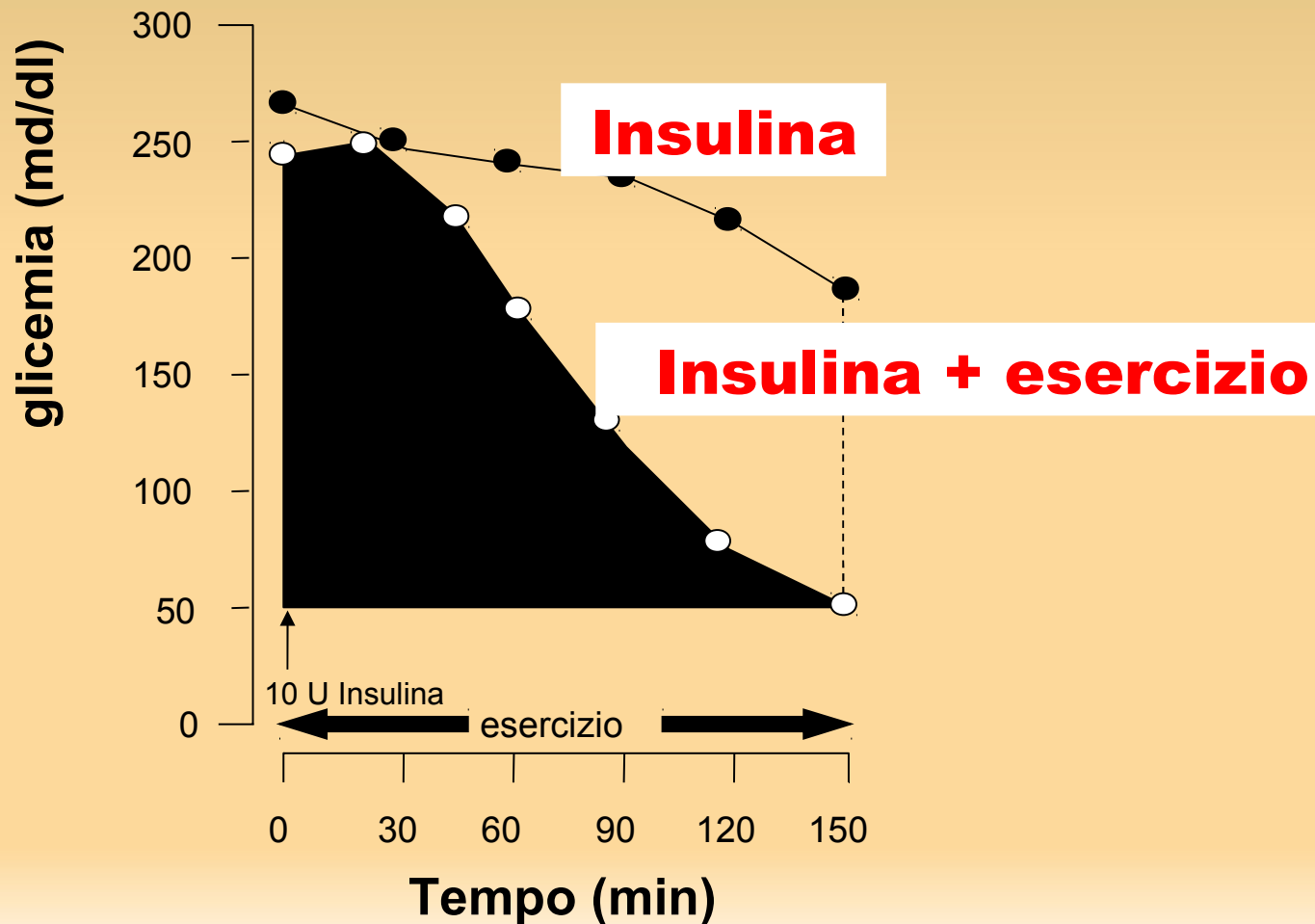
Misurazione della glicemia pre-esercizio

- individuare quando sono necessari aggiustamenti della dose insulinica o dell'apporto di carboidrati
- conoscere la risposta glicemica ai vari tipi di esercizio

Apporto di cibo pre-esercizio

- assumere carboidrati se necessario per evitare l'ipoglicemia
- avere a disposizione carboidrati a rapido assorbimento durante l'esercizio fisico

Diabete di tipo 1 con o senza attività fisica



Esercizio fisico nel T2D

- Calo ponderale e riduzione del grasso viscerale.
Il grasso viscerale riduce la sintesi di adiponectina e quindi la protezione contro il diabete
- Migliore sensibilità insulinica
- Miglioramento del profilo lipidico
- Riduzione di trigliceridemia e di VLDL
- Aumento di HDL
- Miglioramento dell'attività fibrinolitica
- Riduzione dei livelli di pressione arteriosa.



Riduzione del rischio cardiovascolare

Trapianto

Il trapianto di insulae pancreatiche (nella vena porta), in particolare per il diabete di tipo 1, è in fase sperimentale.

3. L'alimentazione nel Diabete Mellito

Scopo della dieta:

- **Mantenere il peso ideale**
- **Limitare il consumo di farmaci**
- **Migliorare lo stato di salute**
- **Mantenere nei valori normali glicemia e lipemia**
- **Prevenire le complicanze: cardiovascolari; renali; retiniche; neurologiche.**

Ripartizione della dieta

Il diabetico deve fare piccoli pasti e ad orari fissi. Orientativamente:

- | | |
|-------------|-----------|
| ■ Ore 7,30 | Colazione |
| ■ Ore 10,30 | Spuntino |
| ■ Ore 13,30 | Pranzo |
| ■ Ore 16,30 | Spuntino |
| ■ Ore 19,30 | Cena |
| ■ Ore 22,30 | Spuntino |

Alimenti e diabete

- Non è necessario ricorrere ad alimenti particolari (ad es. pasta per diabetici, ecc.)
- In una dieta equilibrata e varia, alcuni alimenti (pasta, riso, carni magre, ortaggi, legumi, prosciutto crudo, ecc.) sono da preferire rispetto ad altri (pane bianco, formaggi stagionati, fritture, prosciutto cotto, ecc.) sono da consumare con moderazione ed altri ancora (carni grasse, salumi, dolci, succhi di frutta, ecc.) vanno aboliti o consumati solo occasionalmente.
- In ogni caso sia nel NIDDM che nel soggetto sano (a scopo preventivo) sono da preferire gli alimenti a **BIG (Basso Indice Glicemico) e ricchi di fibra.**

Indice e carico glicemico

- **INDICE GLICEMICO:** esprime la capacità da parte di un alimento, in paragone con un alimento scelto come riferimento (a parità di contenuto glucidico) di provocare un rialzo della glicemia.
- **CARICO GLICEMICO DI UN CIBO:** e' un valore che si ottiene rapportando l'indice glicemico di un certo alimento alla sua porzione media.

L'indice glicemico è stato proposto per la prima volta da Jenkins et al. sull'*American Journal of Clinical Nutrition* nel 1981

Attendibilità dell'indice glicemico

La risposta glicemica nel sangue all'introduzione di un alimento dipende:

- Dal tipo di alimento;**
- Dalla composizione dei nutrienti;**
- Dal quantitativo di fibre;**
- Dalle modalità di preparazione del cibo**

Per questi motivi i valori di I.G. sono abbastanza variabili comunque utili per l'influenza dei cibi sulla glicemia

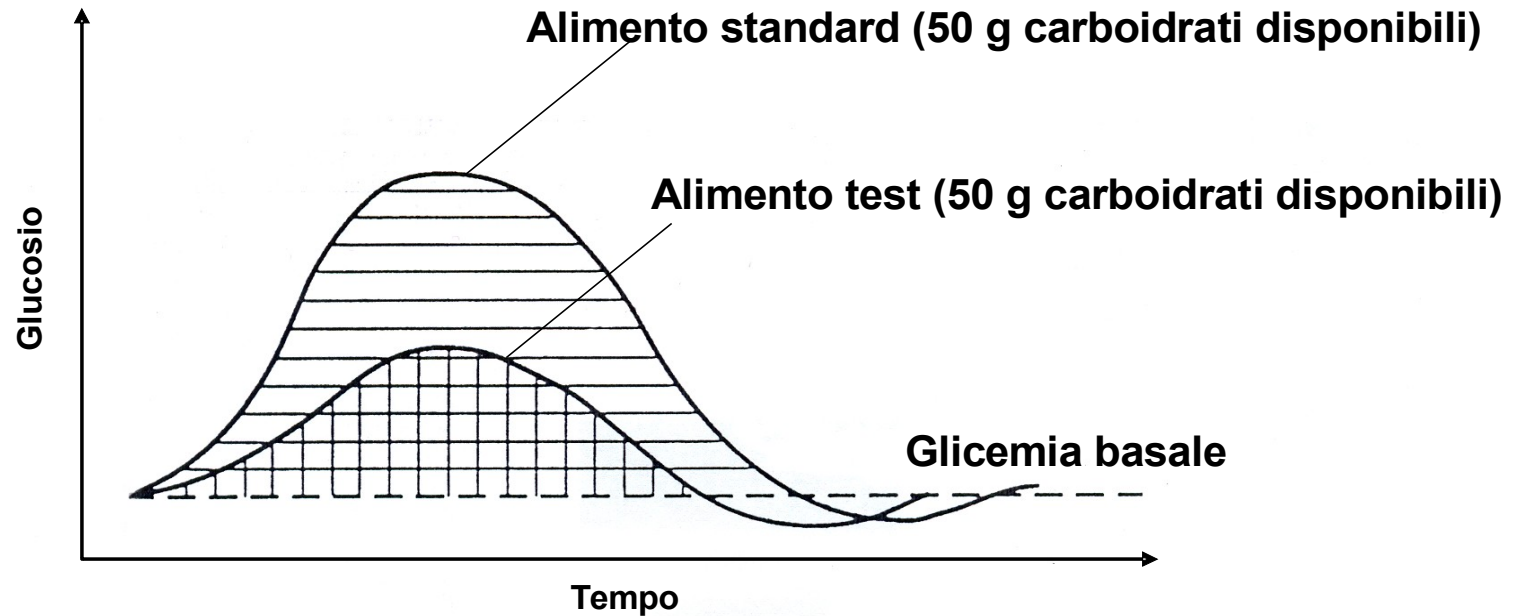
Calcolo indice glicemico

Il controllo della glicemia da parte dei carboidrati dipende dal loro indice glicemico:

si ottiene misurando l'area della curva a campana che si ottiene per l'ingestione di 50 g di carboidrati equivalente* di un alimento fino a due ore dopo la somministrazione. Viene utilizzato come alimento standard il pane bianco (e non più il glucosio) il cui I.G. è posto uguale a 100.

*** Ad es. per avere 50 gr equivalenti di carboidrati delle albicocche ne occorrono 800 gr che corrispondono a 50 gr di pasta secca.**

Determinazione dell 'Indice Glicemico (IG)



$$\text{IG} = \frac{\text{area alimento test}}{\text{area alimento di riferimento}} \times 100$$

Indice glicemico degli alimenti (I.G.)

Alimento	I.G. (%)	Alimento	I.G.(%)
Pane bianco	100	Anguria, Melone	93, 103
Pane integr.	96	Carote, Lenticchie	135, 40
Spaghetti	62	Fagioli, Ceci	50, 17
Corn-flakes	121	Mele, pere, kiwi	50, 50, 75
Riso	80	Arance, Pesche	60, 40
Riso soffiato	132	Maltosio	152
Patate lesse	80	Prugne, ciliegie	34
Patate fritte	135	Banane, uva	90, 93
Miele, Glucosio	126, 138	Arachidi	19

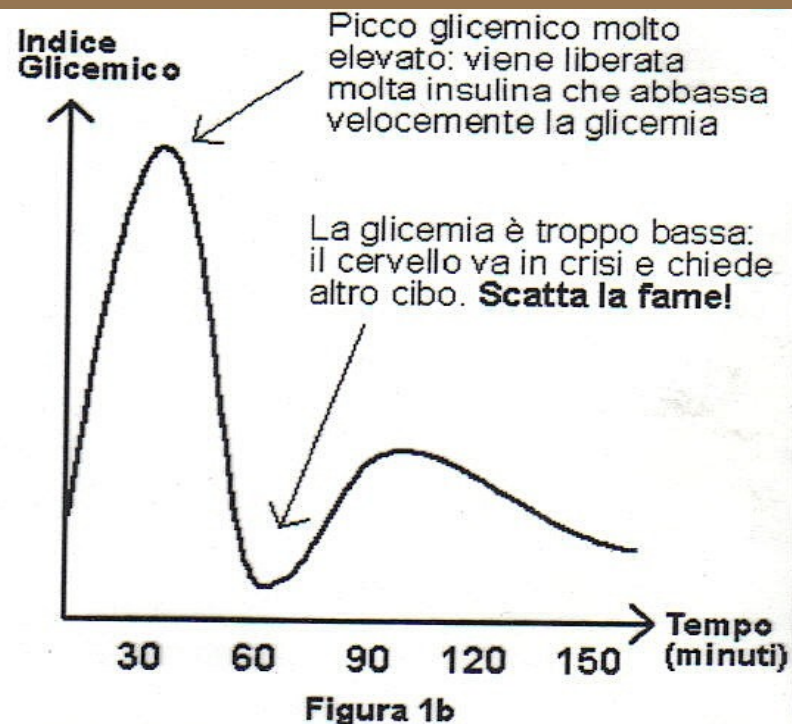
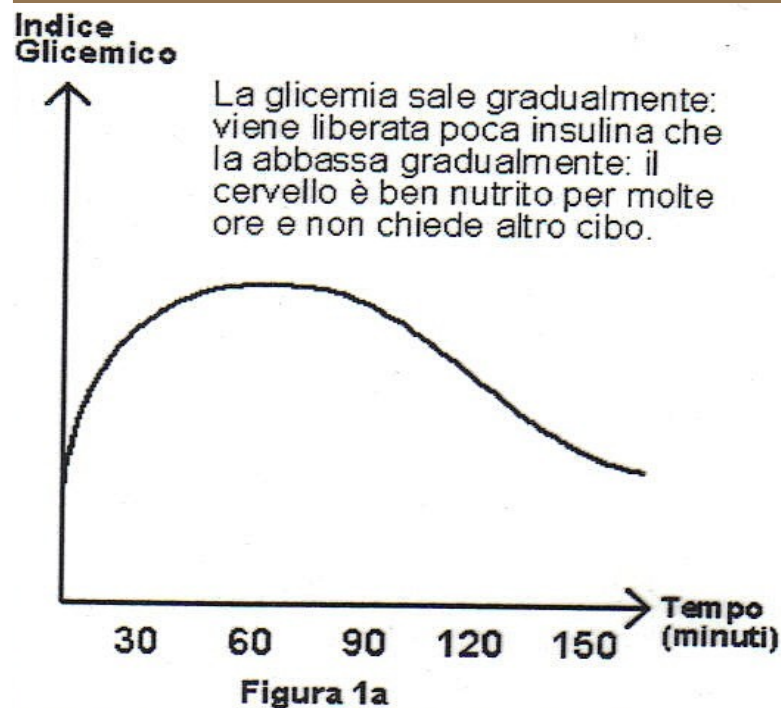


Fig.1a. Andamento della glicemia dopo l'ingestione di alimenti a basso indice glicemico (BIG): la glicemia s'innalza gradualmente, viene secreta una quantità normale d'insulina che riporta gradualmente la glicemia ai valori iniziali. La fame sopraggiungerà dopo circa 3 ore.

Fig. 1b. Andamento della glicemia dopo l'ingestione di alimenti ad alto indice glicemico (AIG): la glicemia s'innalza bruscamente, viene secreta una quantità notevole d'insulina che causa una brusca diminuzione della glicemia. La fame sopraggiungerà dopo circa 1 ora.

Principali dolcificanti

Dolcificante	Origine	Potere calorico	Potere dolcific.
Saccarosio	Canna, barbab.	4	1
Miele	alveare	3,4	0,5
Glucosio	amido	3,75	0,6
Fruttosio	frutta	3,75	1,8
Lattosio	latte	3,95	0,2
Xilitolo	frutta	4	1,1
Sorbitolo	sorbo	4	0,6
Mannitolo	funghi	2	0,45

Principali dolcificanti naturali e sintetici

Dolcificante	Origine	Potere calorico	Potere dolcific.
Hernandulcina	Lippia	4	1000
Monellina	Bacche	4	2000
Taumatine	Bacche	4	3000
Saccarina	Sintesi	0	300-500
Aspartame	“	4	200
Ciclamato	“	0	30
Sucralosio	“	0	600
Isomalto	“	0	<1

SUCRALOSIO

Dolcificante sintetico sintetizzato dal saccarosio (nel 1989) per sostituzione di 3OH con 3Cl.

Proprietà:

- **Adatto ai diabetici perché non influenza la glicemia e l'insulinemia;**
- **Adatto agli obesi perché acalorico;**
- **Termoresistente, per cui può essere usato negli alimenti da forno;**
- **Acariogeno, molto stabile e privo di retrogusto.**

Prevenzione del diabete

Il diabete, in particolare quello di tipo 2, può essere prevenuto adottando un corretto stile di vita ed in particolare:

- **Evitare il sovrappeso;**
- **Svolgere un'attività fisica moderata e continuativa;**
- **Avere un'alimentazione equilibrata e varia, preferendo alimenti di origine vegetale ricchi di fibra e di polisaccaridi.**
- **Nei soggetti predisposti la somministrazione di metformina (già usato come farmaco antiiperglicemico nei diabetici) è risultato efficace nella prevenzione e nella comparsa del diabete di tipo 2, in particolare nei soggetti con insulino-resistenza.**

Sindrome metabolica (SM) – Sindrome X

- E' stata riconosciuta come patologia nel 2001.
- Si riscontra nel 70% dei diabetici di tipo 2.
- E' caratterizzata da **insulino-resistenza** ed **iperinsulinemia**. Per l'OMS si ha SM quando al DM2 o IR sono associati due o più fattori tra: **obesità, ipertensione arteriosa, iperlipidemia, girovita** (in totale almeno tre fattori su cinque).
- E' particolarmente importante **l'obesità addominale (>102 cm nell'uomo e >88 cm nella donna)**, perché dal tessuto adiposo, oltre alla **leptina**, viene rilasciata anche l'**adiponectina** (proteina antinfiammatoria) ma in minor quantità negli obesi viscerali. L'I.R. è associata ad elevati livelli di FFA circolanti.

Sindrome metabolica (SM)

- Per poter parlare di Sindrome metabolica è necessario che i tre fattori (su cinque) abbiano i seguenti valori:
- Pressione arteriosa: $>130/85$
- Glicemia >100 mg/dl
- Colesterolo HDL (Donna <50); (Uomo <40)
- Colesterolo LDL >160
- Girovita (Donna >88 cm); (Uomo >102 cm)

Conseguenze metaboliche della **ipersecrezione** d'insulina

- Insensibilità al Glucagone
- Grave ipoglicemia

Conseguenze:

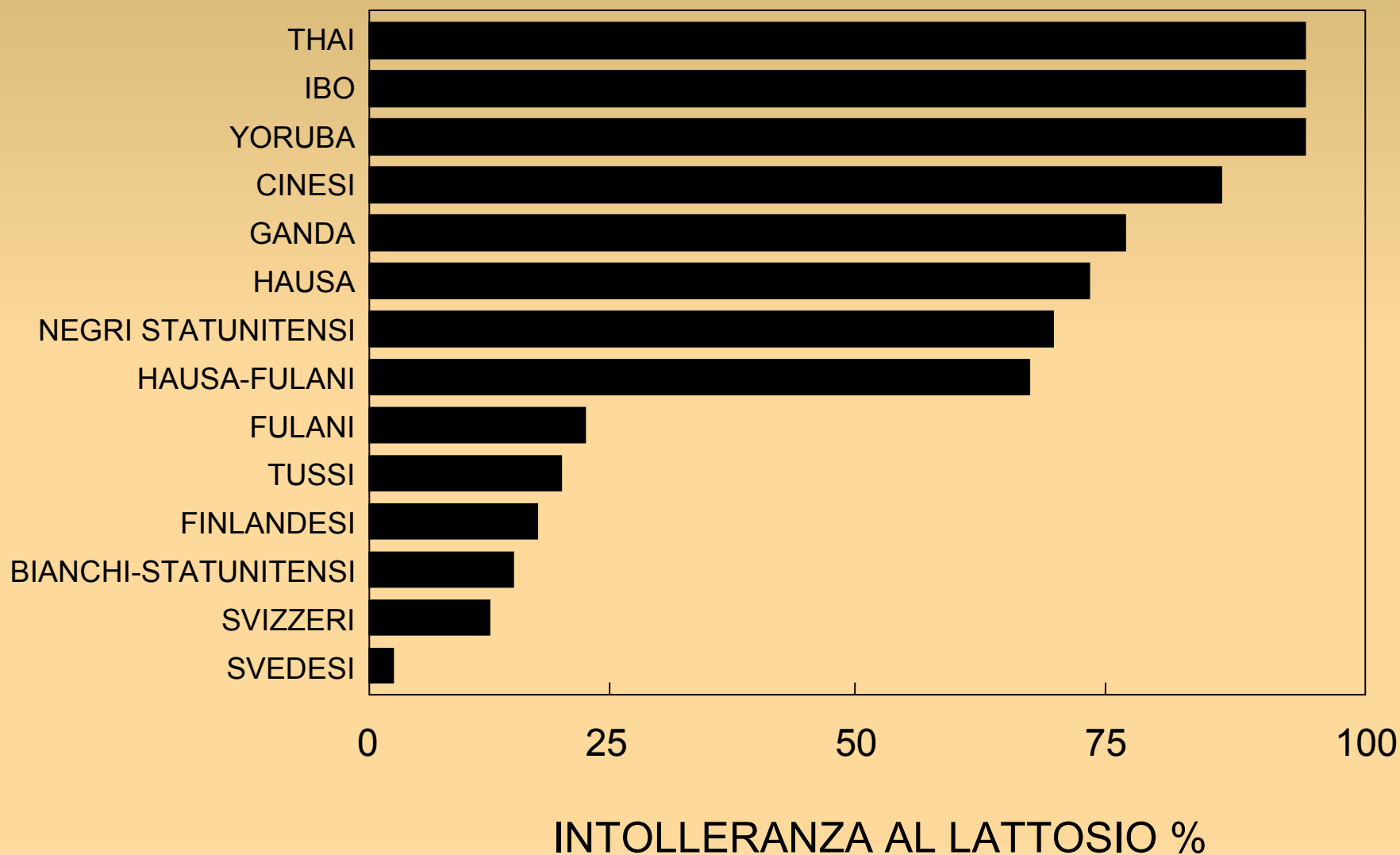
- Accumulo di grassi
- Infiammazione dell'organismo



Altre patologie del metabolismo glucidico

- 1. Intolleranza al lattosio**
- 2. Glicogenosi**
- 3. Galattosemia**
- 4. Fruttosemia**

1. INTOLLERANZA AL LATTOSIO



Intolleranza al lattosio

- E' una malattia genetica che riguarda la incapacità della lattasi di digerire il lattosio (glucosio+galattosio) del latte. Colpisce il 75% della popolazione mondiale (dal 3% degli svedesi al 100% di popolazioni asiatiche e africane) e in Italia circa il 50% degli adulti. La tollerabilità non è del tipo “tutto o niente” ma scalare. Difficilmente si presenta prima dei 6 anni. I sintomi sono: crampi e dolori addominali, flatulenza, meteorismo, diarrea.
- Bisogna eliminare dalla dieta il latte e alcuni derivati; Il lattosio è assente in formaggi tipo stracchino, emmenthal, gorgonzola, pecorino, grana e parmigiano

Lactose

1

Glucose

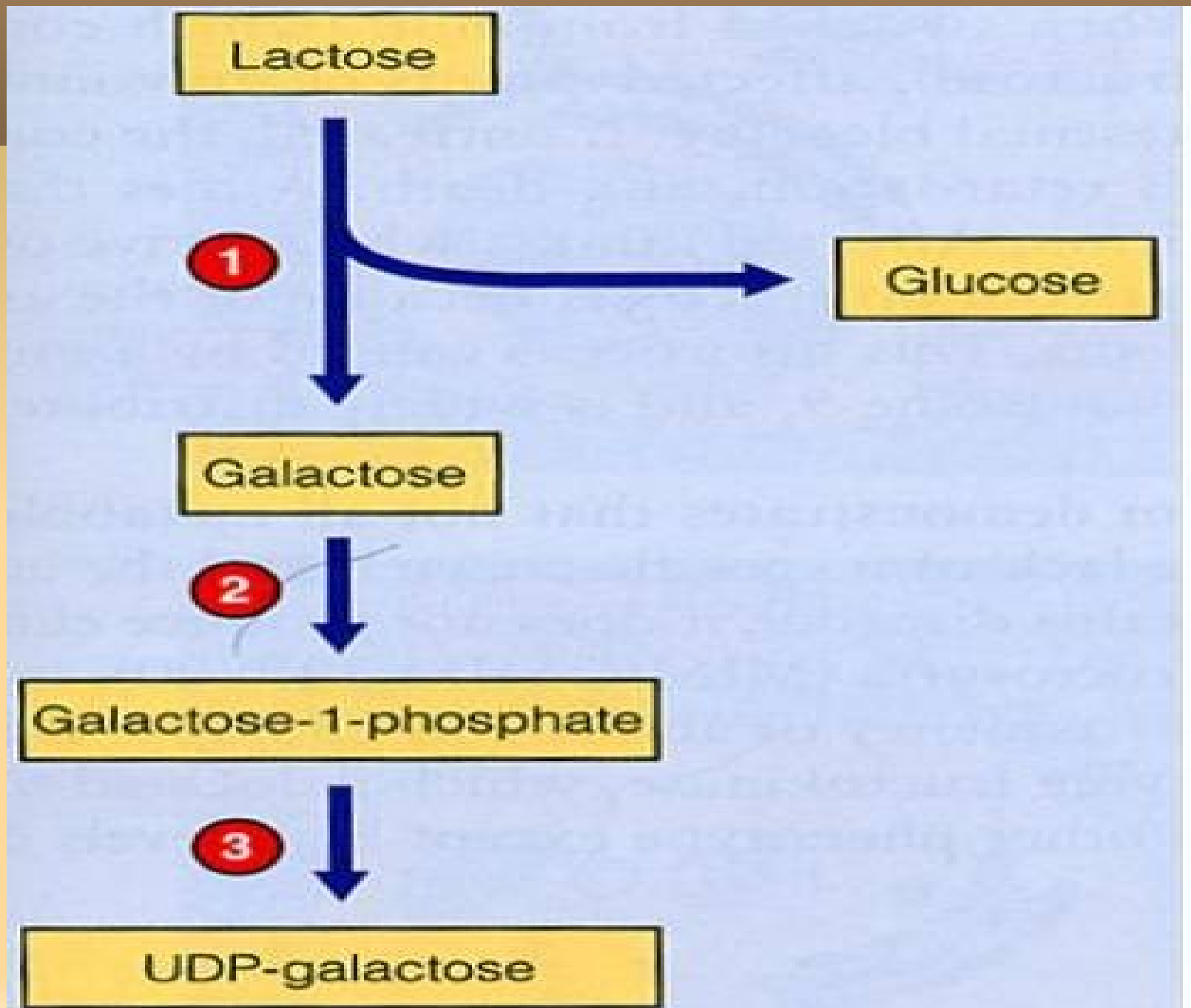
Galactose

2

Galactose-1-phosphate

3

UDP-galactose

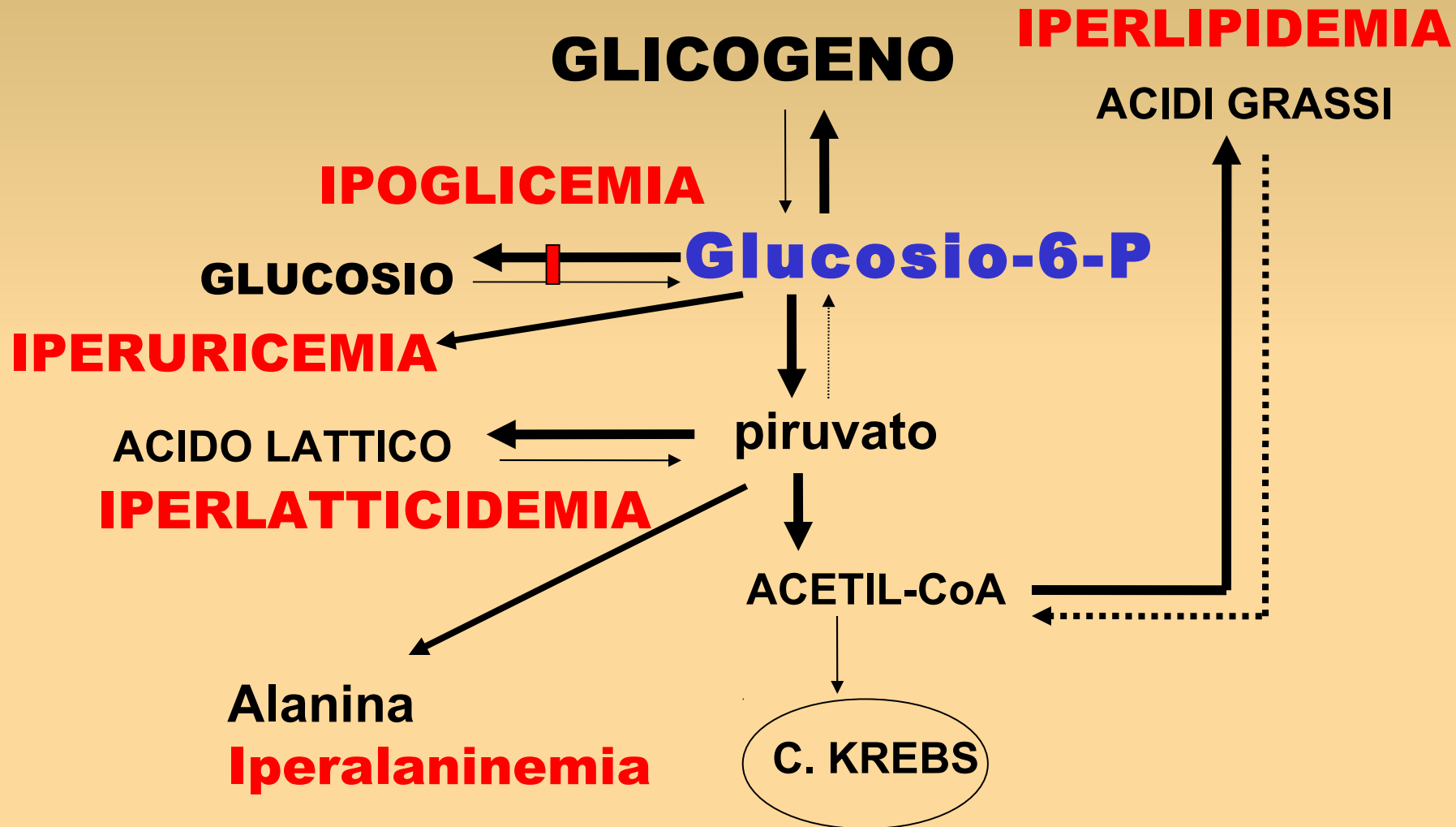


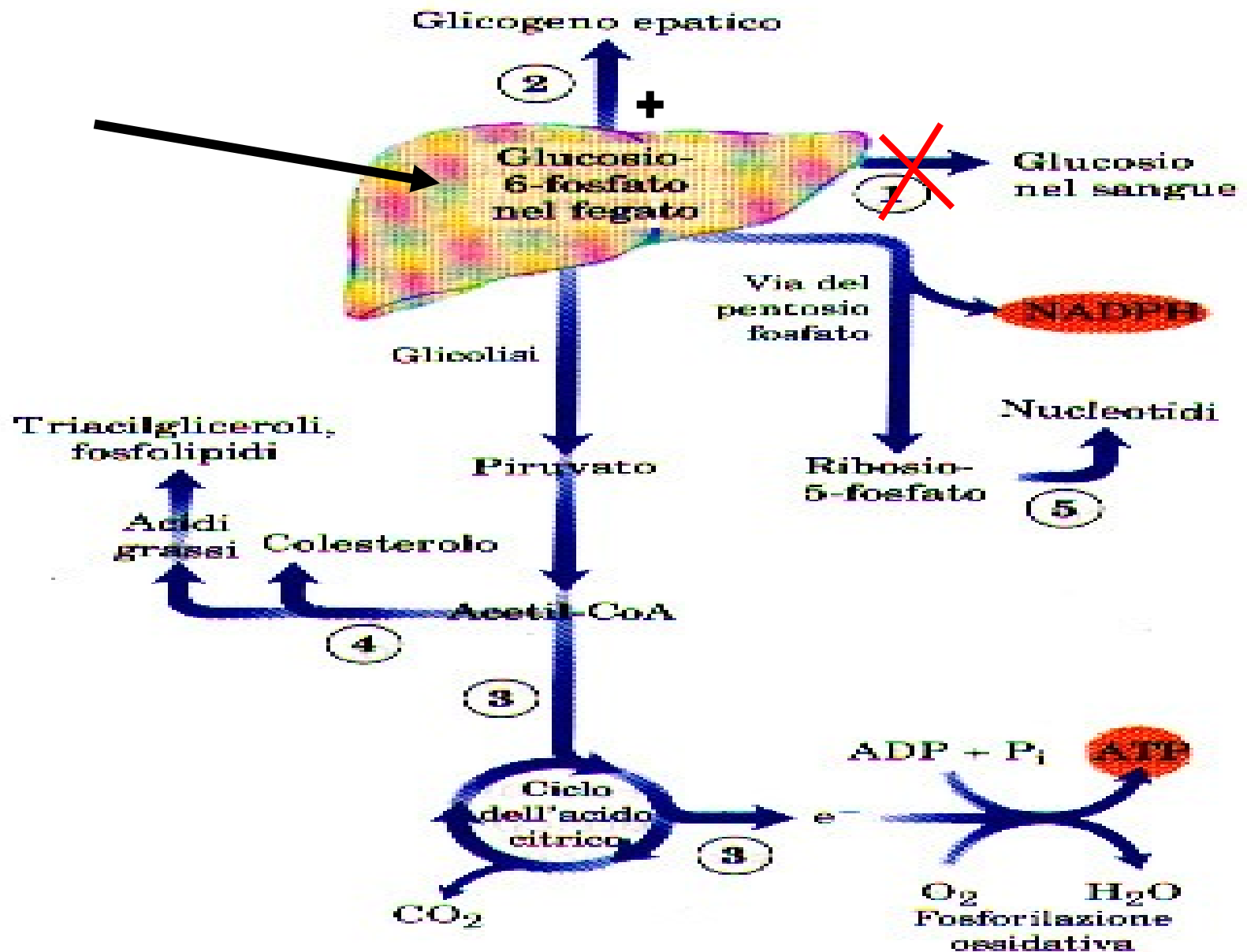
2. GLICOGENOSI

MALATTIA	DIFETTO ENZIMATICO	PRINCIPALI MANIFESTAZ.
Tipo I (von Giercke)	glucosio-6P fosfatasi (F, R)	epatomegalia, grave ipoglicemia, acidosi lattica, iperlipidemia, iperuricemia
Tipo II (morbo di Pompe)	1,4-glucosidasi (lisosomiale)	forma infantile: cardiomiopatia
Tipo III (morbo di Cori)	Enzima deramificante (F, M) amilo 1,6-glucosidasi	epatomegalia, ipoglicemia, miopatia
Tipo IV (Morbo di Andersen)	Enzima ramificante (F)	epatosplenomegalia, cirrosi
Tipo V (Morbo di McArdle)	Fosforilasi Muscolo	crampi muscolari
Tipo VI (morbo di Hers)	Fosforilasi fegato	epatomegalia, ipoglicemia
Tipo IX	Fosforilasi B chinasi (F)	epatomegalia, ipoglicemia
Fanconi- Bickel	Glut-2 (F)	epatomegalia, ipoglicemia, tubulopatia

Frequenza totale di tutte le glicogenosi: circa 1/20.000-25.000
 Forme più comuni: tipo I, II, III, VI. Eredità **autosomica recessiva** ad eccezione del tipo VIII (fosforilasi chinasi epatica) legato al cromosoma X.
M=Muscolo; F=Fegato; R=Rene

GLICOGENOSI I (Malattia di Von Gierke) - deficienza di glucosio-6-fosfato fosfatasi



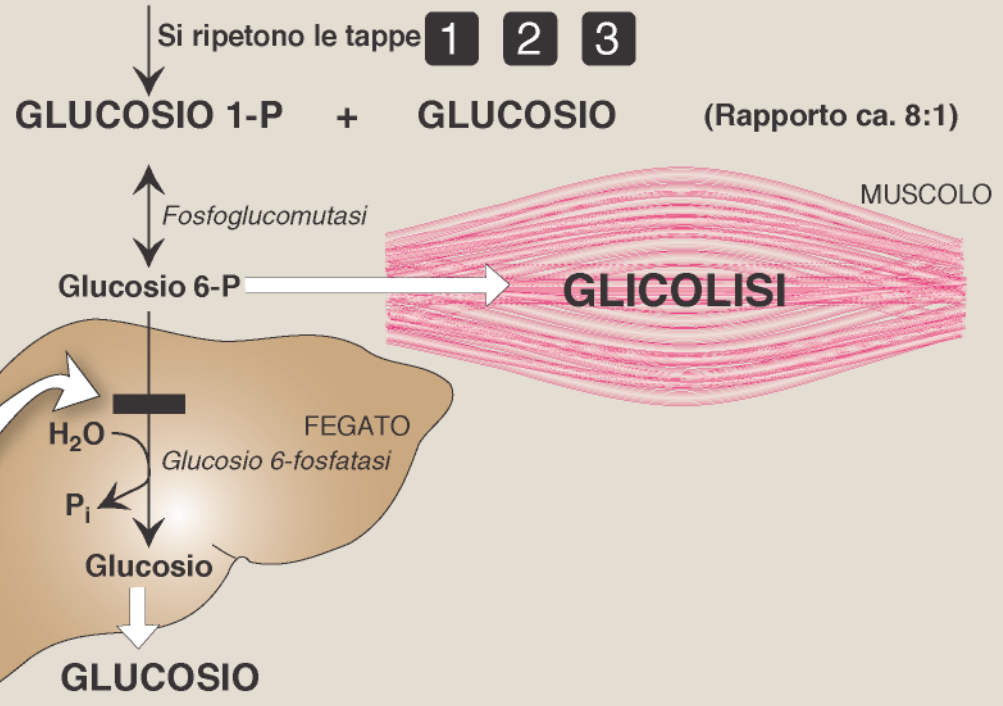


TIPO Ia: MORBO DI VON GIERKE (CARENZA DELLA *GLUCOSIO 6-FOSFATASI*)

TIPO Ib: CARENZA DELLA *GLUCOSIO 6-FOSFATO TRASLOCASI*

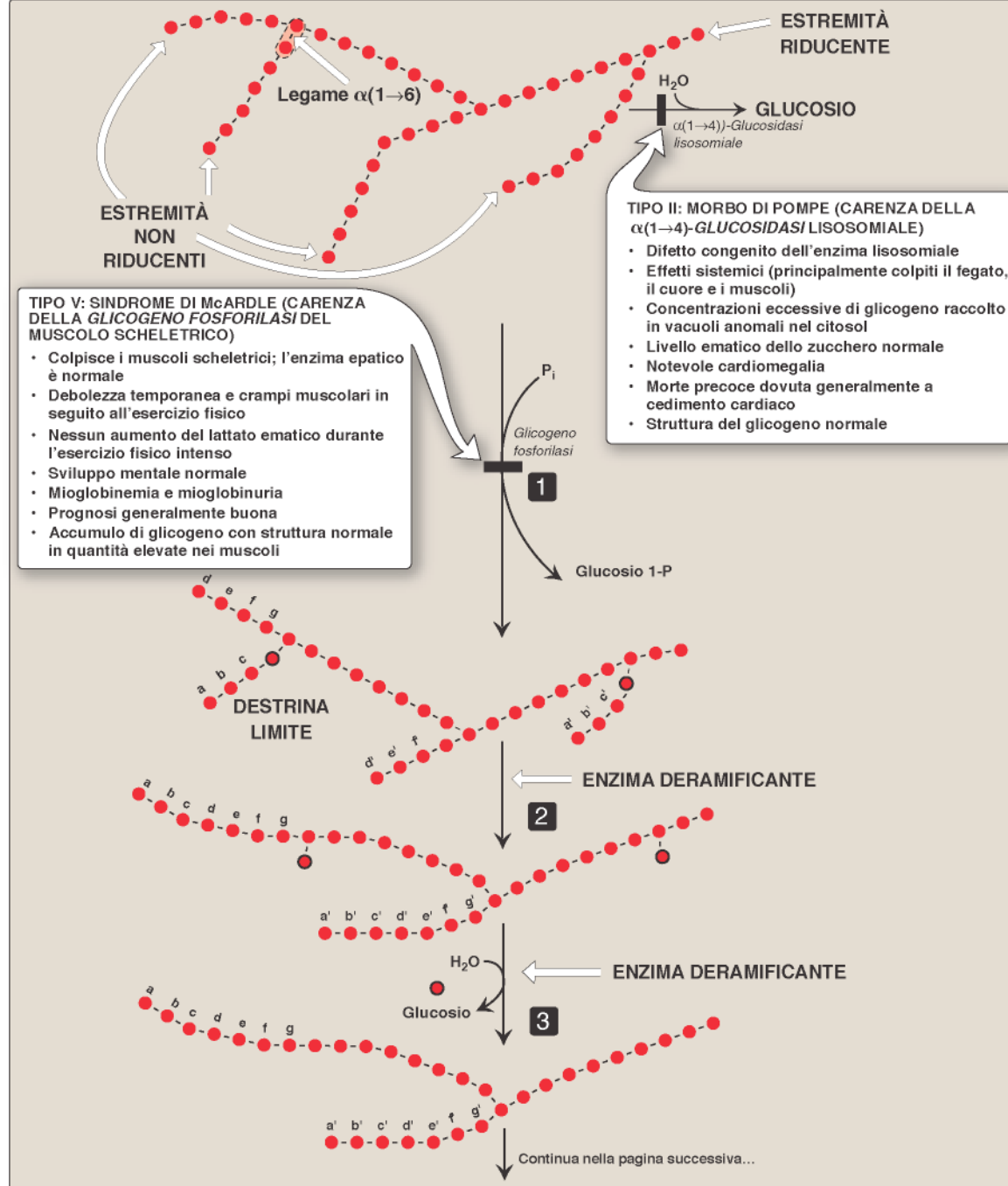
- Influenza il fegato, i reni e l'intestino
- Ipoglicemia da digiuno in forma grave
- Fegato steatosico, epatomegalia
- Malattia renale progressiva
- Difetti dell'accrescimento e ritardo della pubertà
- Iperlattacidemia e iperuricemia
- Struttura del glicogeno normale; riserve di glicogeno superiori al normale
- Terapia: infusioni gastriche notturne di glucosio o regolare somministrazione di amido di mais crudo

...Continua dalla pagina precedente



GLICOGENOSI

II e V (Malattie di Pompe e di McArdle)



Glicogenosi di tipo IV (Malattia di Andersen)-mancanza dell'enzima ramificante

L'enzima è $\alpha(1,4) \rightarrow \alpha(1,6)$ ramificante.

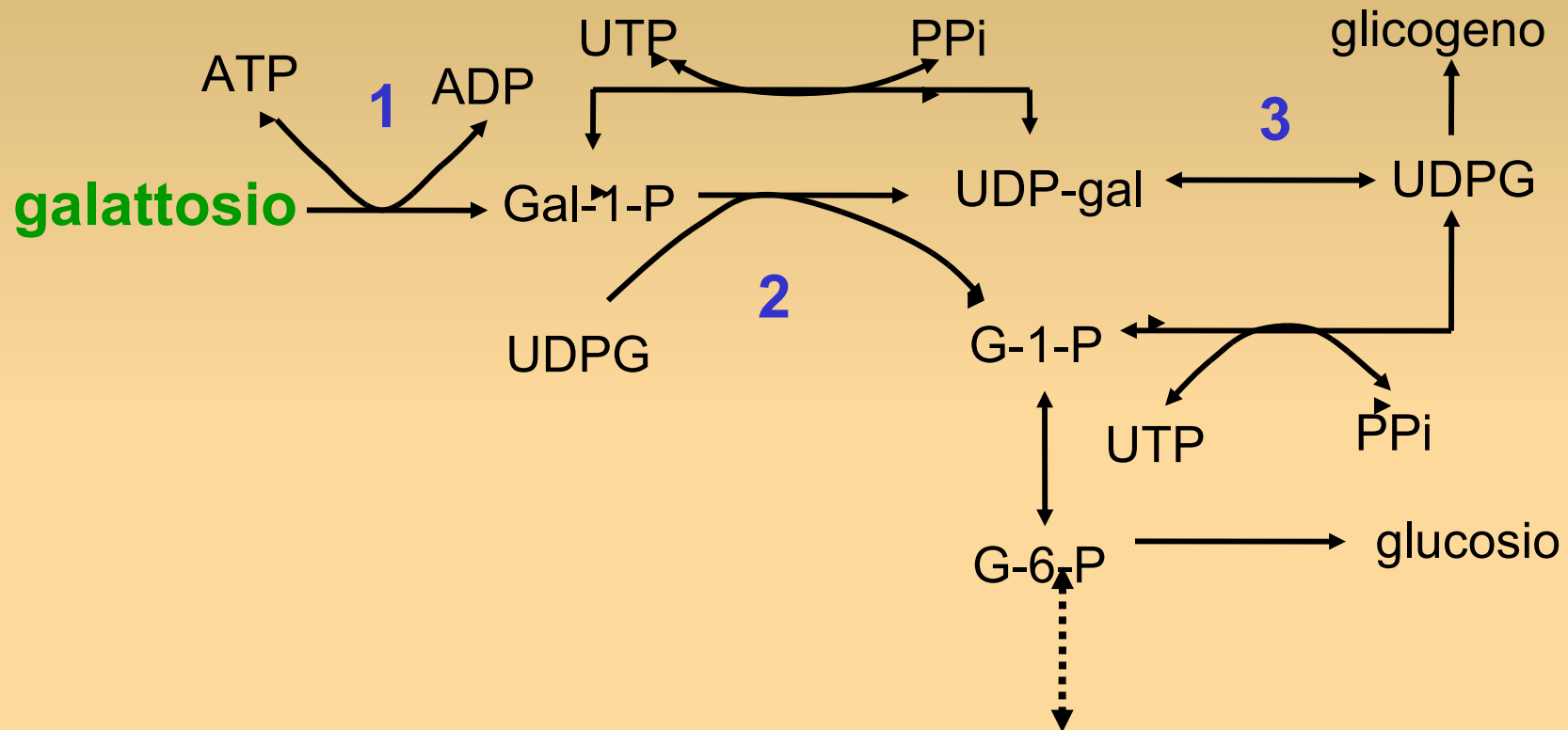
Mancando le ramificazioni si formano lunghe catene $\alpha(1,4)$ che danneggiano il fegato provocando cirrosi epatica progressiva con morte prima dei 2-4 anni di vita.

3. GALATTOSEMIA

Patologia legata al metabolismo del galattosio

- Nel bambino: crescita ritardata, vomito, diarrea, epatomegalia, galattosuria ed escrezione di galattilolo, galattonato, galattosio-1-fosfato. Vari altri sintomi clinici di natura immunologica, neurologica e renale
- Cataratta
- Remissione dei sintomi in una dieta priva di galattosio (a volte però danni neurologici permanenti)

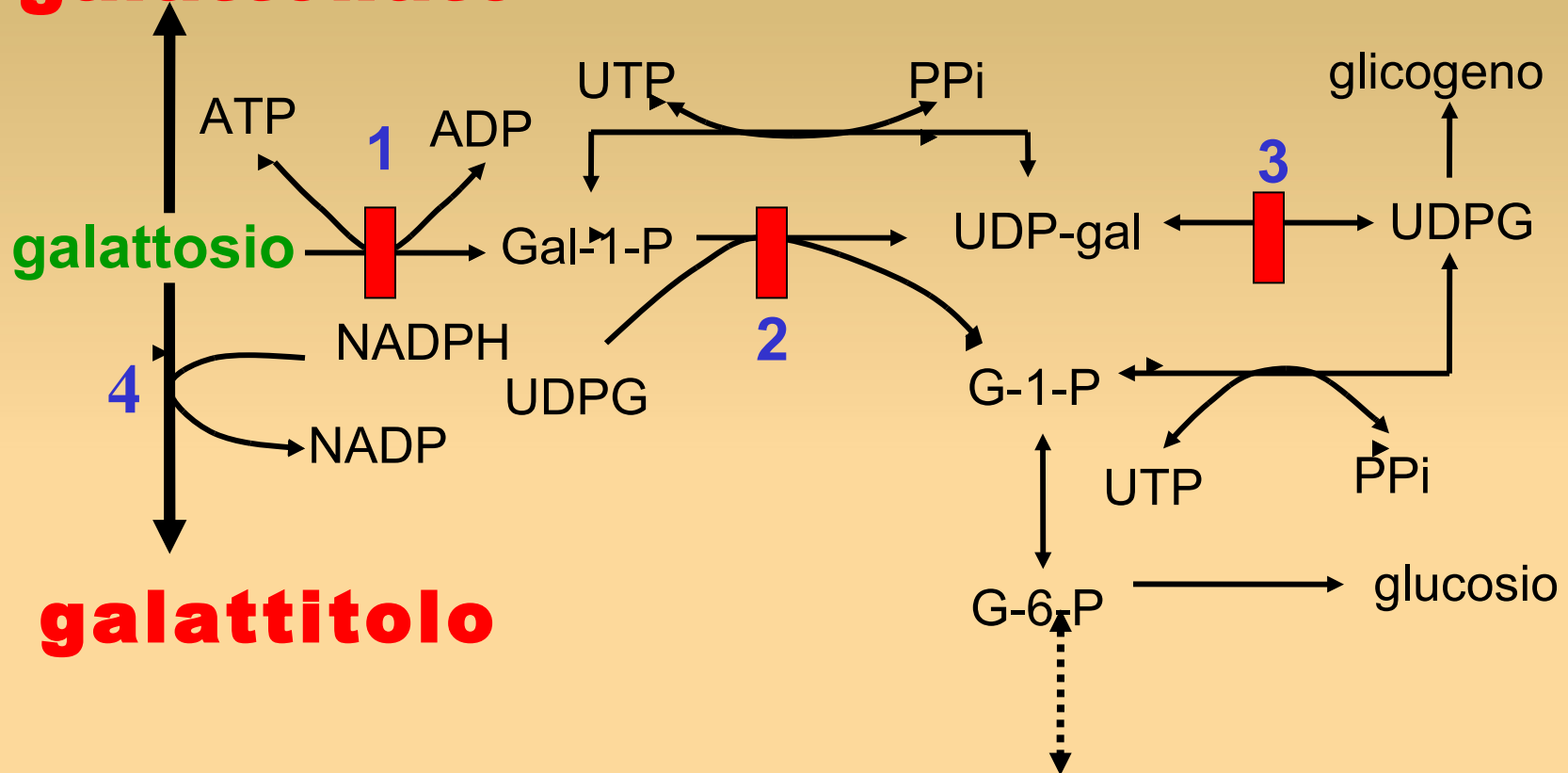
Metabolismo del galattosio



1. galattochinasi;
2. galattosio-1-fosfato uridiltransferasi;
3. uridina-difosfato (UDP)-galattosio-4'-epimerasi

Difetti del metabolismo del galattosio

galattonato

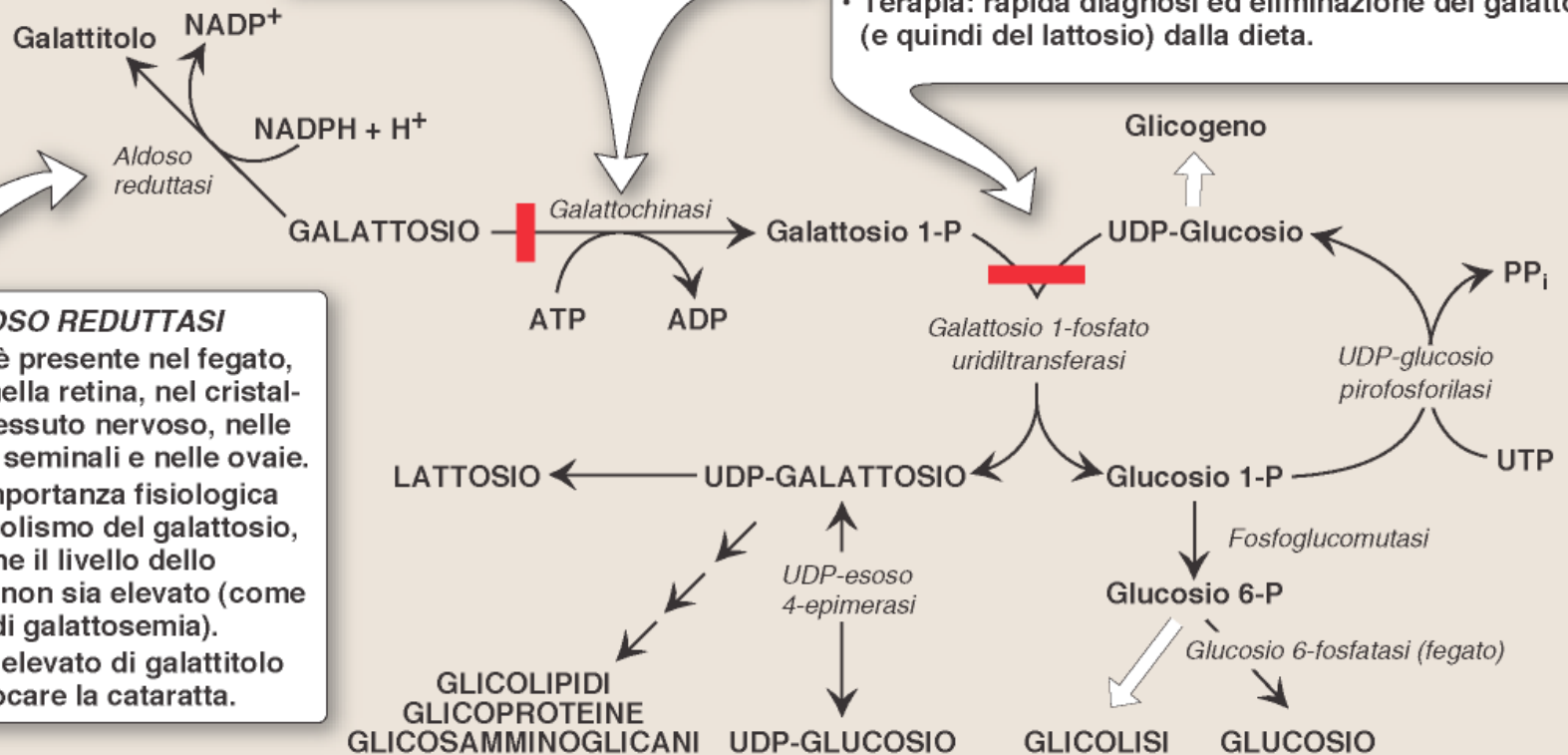


1. galattochinasi;
2. galattosio-1-fosfato uridiltransferasi;
3. uridina-difosfato (UDP)-galattosio-4'-epimerasi
4. Galattosio-reduttasi

- **Carenza della uridiltransferasi.**
- **Disordine autosomico recessivo (1 su 23000 nascite).**
- **Provoca galattosemia e galattosuria, vomito, diarrea e ittero.**
- **L'accumulo del galattosio 1-fosfato e del galattitolo nei nervi, nel cristallino, nel fegato e nel tessuto renale provoca danni epatici, grave ritardo mentale e cataratta.**
- **La campionatura dei villi coriali permette di effettuare la diagnosi prenatale.**
- **Terapia: rapida diagnosi ed eliminazione del galattosio (e quindi del lattosio) dalla dieta.**

- Provoca galattosemia e galattosuria.
- Provoca l'accumulo del galattitolo se si assumono alimenti contenenti galattosio.

- L'enzima è presente nel fegato, nei reni, nella retina, nel cristallino, nel tessuto nervoso, nelle vescicole seminali e nelle ovaie.
- Non ha importanza fisiologica nel metabolismo del galattosio, a meno che il livello dello zucchero non sia elevato (come nel caso di galattosemia).
- Un livello elevato di galattitolo può provocare la cataratta.



Malattie del metabolismo del galattosio

Dovuta a deficit: **A - galattochinasi**

B - galattosio-1P uridil-transferasi

A. Deficit della galattochinasi

Conseguenze: accumulo di galattosio ed escrezione come galattitolo

Manifestazioni: ritardo mentale, cataratta (accumulo nel cristallino di galattitolo)

Diagnosi: test della galattochinasi o dosaggio nelle urine di Gal/Gal-1P

Precauzioni: evitare il consumo di latte (lattosio = Glu + Gal)

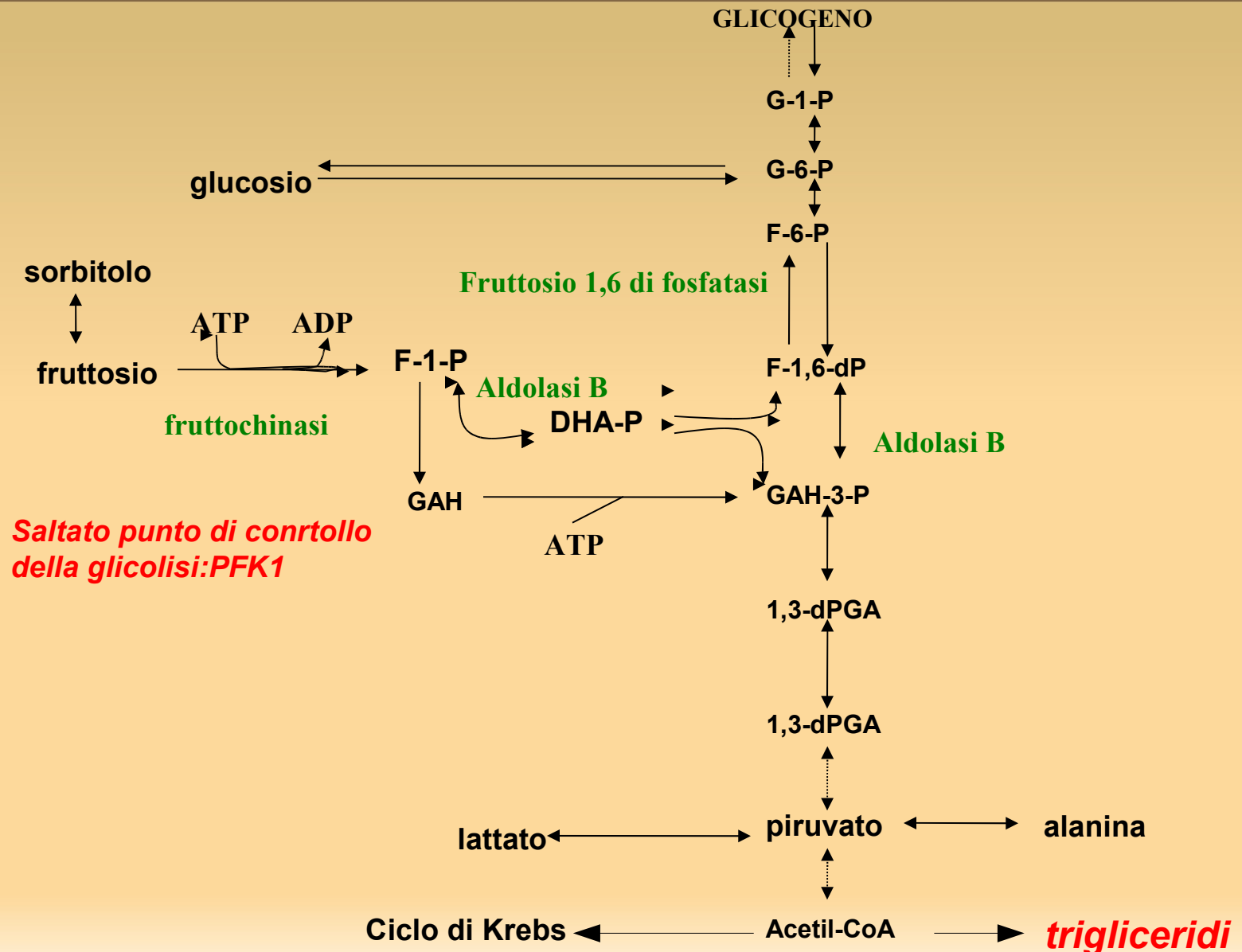
B. Deficit della galattosio-1-P uridil trasferasi

Accumulo ed escrezione di galattosio-1-P e galattosio; Stessi sintomi della sindrome A ma anche epatosplenomegalia e problemi renali e neurologici più gravi

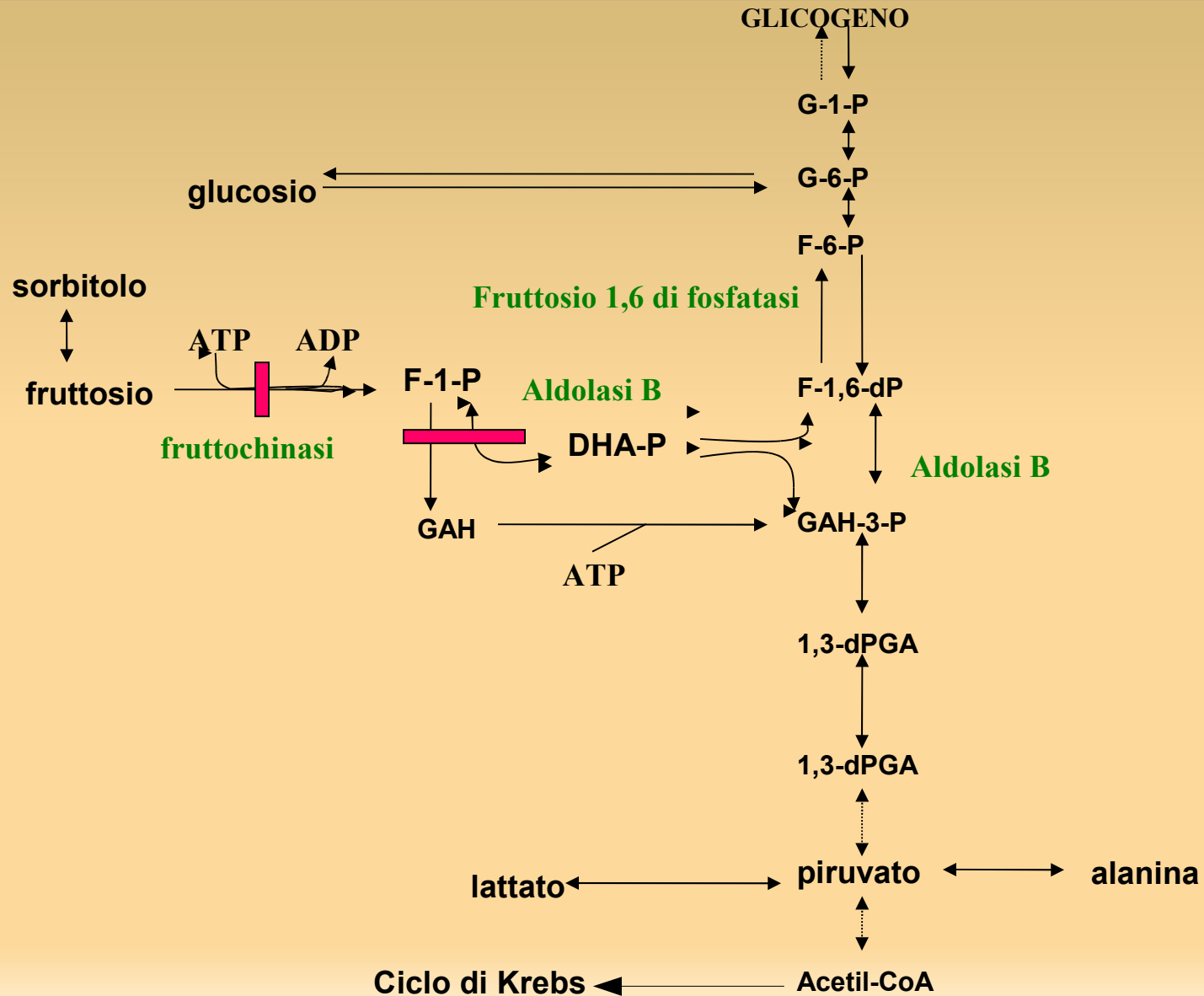
In età più tardiva viene sintetizzata nel fegato la UDP-galattosio pirofosforilasi che rende possibile la trasformazione:



3.METABOLISMO DEL FRUTTOSIO

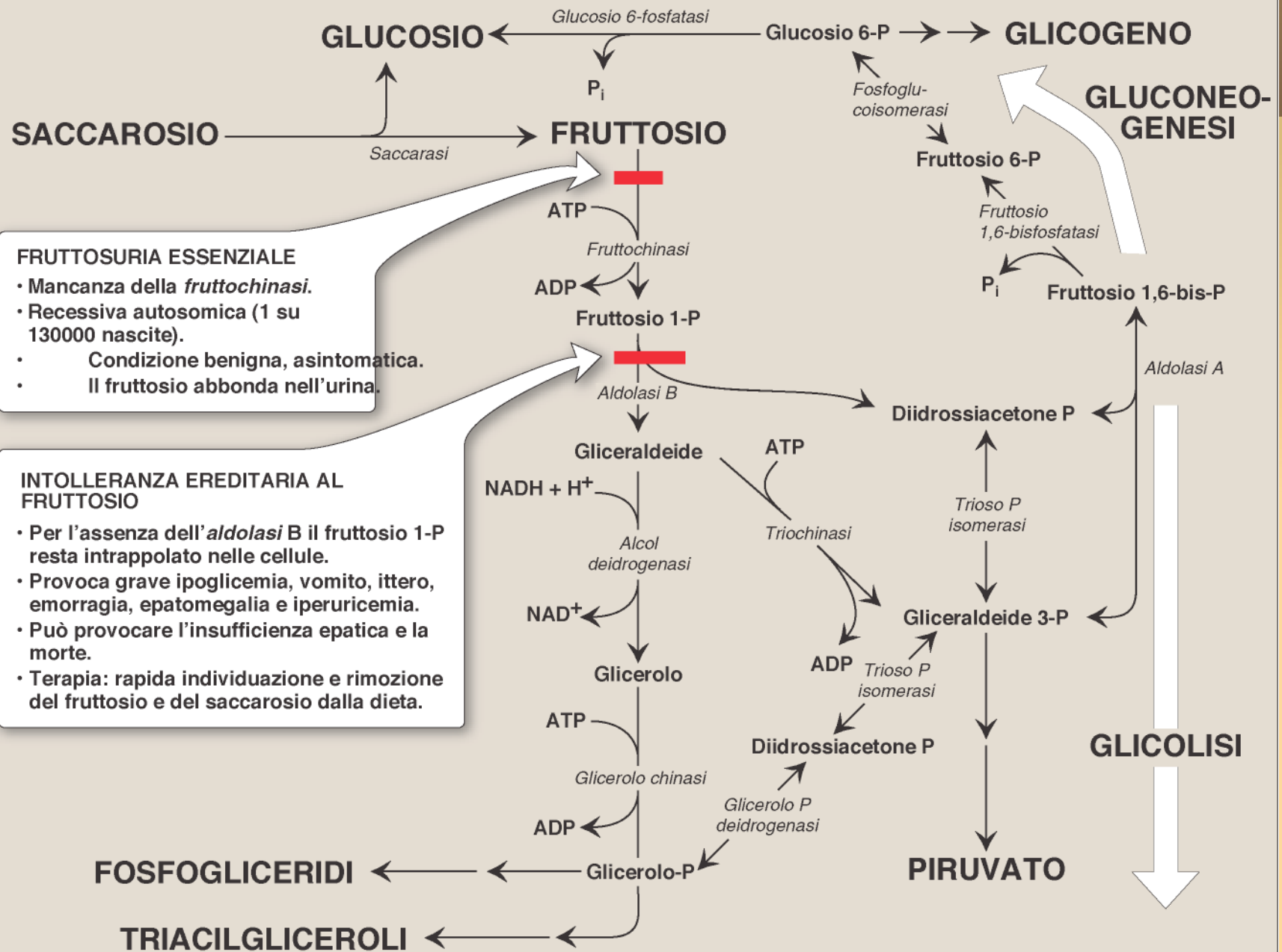


ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEL FRUTTOSIO



4. MALATTIE DEL METABOLISMO DEL FRUTTOSIO

- 1) **La fruttosuria essenziale** è dovuta alla mancanza della fruttochinasi, senza gravi conseguenze per l'individuo.
- 2) **L'intolleranza ereditaria al fruttosio** per difetto dell'aldolasiB epatica provoca nel fegato accumulo di fruttosio-1P che inibisce la glicogeno fosforilasi e la gluconeogenesi, provocando ipoglicemia grave con vomito, convulsioni, danni cerebrali e coma.



INTOLLERANZA AL FRUTTOSIO

SEGNI CLINICI E SINTOMI

Nel lattante che ha già iniziato lo svezzamento con fruttosio	Nel bambino dopo 20 minuti dall'introduzione di fruttosio
<p>Scarsa crescita</p> <p>Ittero</p> <p>Epatomegalia</p> <p>Vomito</p> <p>Disidratazione</p> <p>Diarrea</p> <p>Edema e/o ascite</p> <p>Convulsioni</p> <p>Fruttosuria</p> <p>Fructosemia</p> <p>Ipofosfatemia</p> <p>Aumento enzimi epatici</p>	<p>Sudorazione</p> <p>Tremori</p> <p>Vertigini</p> <p>Nausea</p> <p>Vomito</p> <p>Turbe della coscienza</p> <p>Coma</p> <p>Fruttosuria</p> <p>Fructosemia</p> <p>Ipofosfatemia</p> <p>Aminoaciduria</p> <p>Iperbilirubinemia</p>

Diagnosi

Sospetto: eliminazione immediata di fruttosio e saccarosio dalla dieta!

Dopo settimane: test di tolleranza (fruttosio intravenoso: sol. 10%); dosaggio (a 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 min.) di glucosio.

RISULTATI:

Valori nella norma: **aumento** di glucosio fino al 40%

Pazienti HFI: glucosio **diminuisce** in 10-20 minuti