

N.B. Queste info sono prese dal Pontieri.

DIABETE MELLITO

Si tratta di un gruppo di patologie metaboliche caratterizzate da elevati livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia), dovute a deficit secrezione e/o azione insulina e possono essere causate da fattori ereditari e non.

Diabete deriva dal greco "diabanein", cioè "passare attraverso", per indicare malattie caratterizzate da poliuria e polidipsia. Mellito si riferisce al sapore dolce delle urine nei pazienti affetti.

Esso è la principale causa di insufficienza renale cronica, cecità nell'adulto e amputazione degli arti inferiori; è uno dei maggiori fattori di rischio per malattie cardiovascolari e malformazioni fetali legate al diabete in gravidanza.

CRITERI DIAGNOSTICI.

Valori elevati di glicemia all'inizio sono asintomatici.

Se non trattati, causano glicosuria (il rene non riesce a riassorbire tutto il glucosio filtrato), e quindi polidipsia (per effetto osmotico), e poliuria (per compensare la perdita di liquido).

Nei casi di deficit assoluto di insulina, si riscontra anche perdita di peso e sintomi di chetoacidosi (alito acetico e alterazioni neurologiche).

REGOLAZIONE DELLA GLICEMIA

A digiuno: tra 70 e 99 mg/dl; Dopo i pasti: tra 70 e 139 mg/dl.

L'ipoglicemia è dannosa per tutti i tessuti, ma soprattutto per il cervello, con turbe comportamentali, sudorazione accentuata, cefalea e tremori....convulsioni e coma per livelli più marcati.

L'iperglicemia cronica danneggia cellule e tessuti generando una serie di complicanze a carico di occhi, reni, tessuto nervoso e vasi sanguigni.

Dopo un pasto la glicemia si alza, ed entrano in azione gli ormoni ipoglicemizzanti:

1.INSULINA.

Essa è prodotta dalle cellule beta nelle isole di Langerhans del pancreas endocrino.

La sua secrezione viene indotta dall'innalzamento dei livelli di **glucosio** nel sangue; questo penetra tramite **GLUT2** (che è insulino-indipendente) nelle cellule, ed è trasformato dalla glucochinasi in glucosio-6-fosfato, e avviato alla **glicolisi**. Così si ha aumento dei livelli di **ATP**, conseguente chiusura dei canali del **potassio** ATP-sensibili, con **depolarizzazione** e ingresso di calcio extracellulare. **Il calcio** induce l'esocitosi dei granuli pieni di insulina.

Essa agisce sugli organi che presentano i **suoi recettori**, molecole tetrameriche composte da due subunità alfa extracellulari leganti, e due subunità beta con attività

tirosin-chinasica nella porzione intracellulare, le quali fosforilano diversi substrati, con l'attivazione di due vie cellulari:

-SHC2 (Src Homology 2 domain containing transforming protein 2), se fosforilato dal recettore conduce all'attivazione delle chinasi MAPK, che media **segnali di crescita e secrezione di endotelina 1**, con conseguente vasocostrizione;

-I substrati della famiglia IRS (Insulin Receptor Substrate) attivano la PI3K, che produce PIP3 il quale richiama PDK1, che attiva **AKT1** la quale media segnali di **sopravvivenza** cellulare, e produzione di **ossido nitrico** a livello dell'endotelio vascolare con vasodilatazione, **trasporto del glucosio** nelle cellule muscolari e adipose tramite **GLUT4**, più gli altri effetti metabolici (attivazione della lipoprotein-lipasi endoteliale, che degrada chilomicroni e VLDL, e inibizione della lipoprotein-lipasi intracellulare negli adipociti, + aumento captazione lipoproteine e diminuzione sintesi VLDL nel fegato, il tutto finalizzato alla **diminuzione di acidi grassi in circolo**).

Inoltre l'insulina inibisce la gluconeogenesi e glicogenolisi epatica, e favorisce la glicogenosintesi e la glicolisi (per far diminuire la quantità di glucosio intracellulare).

Inoltre l'insulina inibisce liberazione di glucagone da parte delle cellule alfa **2. IGF1 e IGF2, le SOMATOMEDINE**, si legano a un recettore simile a quello dell'insulina, e anche l'azione è simile.

3. INCRETINE, agiscono durante digestione potenziando la secrezione dell'insulina in risposta a glucosio, e sopprimendo quella del glucagone.

4. LEPTINA e ADIPONECTINA, prodotte da tessuto adiposo, aumentano sensibilità all'insulina.

A digiuno la glicemia si abbassa, e qui sono importanti gli ormoni iperglicemizzanti:

-**GLUCAGONE, CATECOLAMINE, GLUCOCORTICOIDI, GH, RESISTINA e ORMONI TIROIDEI** aumentano il rilascio in circolo del glucosio ematico, e gli ultimi anche l'assorbimento intestinale; l'**ACTH** e i glucocorticoidi aumentano l'insulino-resistenza dei tessuti, la somatostatina inibisce la secrezione insulinica.

OMEOSTASI glicemica, glicemia POSTPRANDIALE e a DIGIUNO

I livelli glicemici sono regolati dal bilancio tra assorbimento intestinale, produzione endogena, consumo di glucosio da parte dei tessuti dell'organismo, e anche dal **tessuto nervoso**, che regola l'assunzione di cibo, la produzione di **ACTH** e **GH**, nonché catecolamine e glucocorticoidi, può inibire la produzione epatica di glucosio attraverso **impulsi vagali** e partecipare al mantenimento delle cellule beta pancreatiche.

Dopo i pasti, il **tessuto epatico** diminuisce la produzione di glucosio e ne aumenta l'utilizzo, il **tessuto muscolare scheletrico e quello adiposo** lo rimuovono dal circolo utilizzandolo anch'essi. (mentre gli altri lo assumono sempre, questi solo dopo i pasti perché devono esporre **GLUT4**, che è insulino-dipendente, per farlo). L'insulina viene

comunque rimossa rapidamente dal suo recettore per internalizzazione e successiva degradazione, per evitare l'ipoglicemia post-prandiale.

A digiuno, il glucagone non è più inibito dall'insulina (che viene comunque secreta, sebbene molto di meno) e agisce sul fegato, aumentando la glicogenolisi e la gluconeogenesi, e inibendo la glicogenosintesi e glicolisi, per **permettere al fegato di rilasciare più glucosio**.

CLASSIFICAZIONE DIABETE

-FORME MONOGENICHE

1. Legate a difetti genetici delle beta cellule. Insorgono precocemente, a causa di ridotta secrezione e/o produzione d'insulina. Sono responsabili dell' 1-5% dei casi di diabete, e le mutazioni scatenanti possono avvenire a carico di geni diversi che controllano però lo stesso processo.

Distinguiamo :

Forme insorgenti nel periodo neonatale(PNDM, permanent neonatal diabetes mellitus, causato da mutazioni in omozigosi del gene per la glucochinasi, e TNDM, transient neonatal diabetes mellitus)

Forme insorgenti in età giovanile(**MODY**, Maturità-Onset Diabetes of the Young)

Esse non hanno bisogno all'inizio di terapia insulinica, come il diabete di tipo 2, ma non sono correlate all'obesità; hanno un'ereditarietà monogenica di tipo dominante (ovviamente ci sono delle eccezioni, cioè casi tardivi o insulino-dipendenti)

Il diabete mellito tendente alla chetosi(KPD, Ketosis-Prone Diabetes)

Le mutazioni possono colpire geni codificanti per **fattori di trascrizione nucleare** (coinvolti nel corretto funzionamento, riproduzione cellulare e sopravvivenza delle cellule beta), **per la lipasi CEL**, un enzima che idrolizza gli esteri del colesterolo, la cui alterazione porta a malfunzionamento pancreas esocrino, e deficit secretivo delle cellule beta (MODY8), **per la glucochinasi pancreatica**, la quale presenta minore affinità per il glucosio, e dunque non è saturata a concentrazioni fisiologiche di glucosio (questo le permette di mantenere concentrazioni intracellulari di glucosio_{6P} proporzionali alla glicemia), **per i canali del potassio sensibili all'ATP** (che ne impediscono la chiusura ATP-sensibile)

Forme legate a mutazioni del genoma mitocondriale

Questa forma è detta MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) perché è legata a mutazioni del tRNA mitocondriale ereditato ovviamente solo dalla madre, ed è caratterizzata da sordità neurosensoriale bilaterale, e deficit di secrezione insulinica.

2. Legate a difetti genetici dell'azione insulinica.

Nella maggior parte dei casi l'insulino-resistenza (molto variabile) dipende da difetti del recettore dell'insulina, (ma vi sono anche forme post-recettoriali), e l'ereditarietà può essere sia di tipo recessivo che dominante. La comparsa di diabete è precoce, associata ad **acanthosis nigricans**, un'ipercheratosi con iperpigmentazione delle aree cutanee soggette a sfregamento e nelle donne ad **iperandrogenismo** (per eccessivo

stimolo alla crescita cellulare nella cute e nelle cellule ovariche producenti testosterone; questo accade in seguito all'attivazione del recettore dell'IGF1 da parte dell'insulina, che pur avendo una bassa affinità con esso, si lega ugualmente perché prodotta in grandi quantità per compensazione della resistenza).

Vi sono varie tappe che portano alla produzione del recettore dell'insulina, e in ogni tappa può avvenire una mutazione che porta al diabete insulino-resistente. I difetti di biosintesi, maturazione e legame sono co-dominanti e gli eterozigoti per questi alleli sviluppano sindromi più moderate; i difetti di trasduzione del segnale hanno effetto dominante; quelli della fase di riciclo sono recessivi, e gli eterozigoti per queste mutazioni sono pressoché normali (perché solo i recettori con subunità tutte anomale, cioè il 25%, vengono degradati dopo internalizzazione)

Vi sono poi **sindromi da estrema insulino-resistenza** (Leprechaunism, che porta a ritardi nello sviluppo intrauterino e morte entro i primi mesi di vita, sindrome di Rabson-Mendenhall, conduce a morte nella seconda decade di vita, con sviluppo dentario anomalo e progressivo aggravamento dell'iperglicemia).

-FORME LEGATE A DISTURBI DEL PANCREAS.

Causate da fattori genetici (fibrosi cistica, accumuli di ferro dovuti a talassemia) e non (infezioni che causano distruzione delle beta-cellule, come la rosolia congenita o il citomegalovirus; traumi; operazioni chirurgiche; neoplasie).

-FORME LEGATE ALL'AZIONE DI SOSTANZE CHIMICHE

Alcune sostanze inducono distruzione delle cellule beta, mentre altre, come gli anti-infiammatori steroidei, causano l'insulino-resistenza. I diuretici tiazidici, poi, inducono malfunzionamento delle cellule beta.

-FORME LEGATE A ENDOCRINOPATIE

L'eccessiva produzione di ormoni iperglicemizzanti, nella maggior parte dei casi dovuta a tumori ormono-secerntenti (sindrome di Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, somastatinoma, aldosteronoma, acromegalia)

-FORME ASSOCIATE AD ALTRE SINDROMI GENETICHE (Sindrome di Down, di Klinefelter, Turner, Prader-Willi, eccetera...)

-FORME RARE (una di queste è associata alla presenza di anticorpi bloccanti anti-recettore dell'insulina, scatenate da reazioni autoimmuni)

-DIABETE GESTAZIONALE:

Esso insorge in gravidanza, e può avere conseguenze nocive sia sullo sviluppo fetale sia nel periodo post-natale (macrosomia fetale, ipoglicemia, ittero, policitemia, aumentato rischio di sindrome da stress respiratorio per incompleta maturazione...). In genere regredisce dopo il parto.

La causa può essere dovuta a una predisposizione multifattoriale o anche monogenica. La sua patogenesi è legata all' **insulino-resistenza**, che è fisiologica nel a partire dal secondo trimestre di gravidanza per l'aumento dei livelli di ormoni iperglicemizzanti (tra cui somatomammotropina corionica, progesterone, cortisolo, prolattina ed estradiolo), e stimola la produzione di maggiore quantità di insulina. In particolare, la **macrosomia fetale** è dovuta a un fenomeno di traboccamento di specificità: se secreta in eccesso, si va a legare anche ai recettori dell' IGF stimolando eccessiva crescita ossea.

-FORME MULTIFATTORIALI.

In queste forme, alcuni fattori scatenanti sono ereditari, altri sono di natura ambientale, comportamentale, o correlati all' invecchiamento. Comunque la maggior parte di essi, presi singolarmente, ha un effetto modesto sul rischio di malattia. Quindi, per ottenere un aumento del rischio in un determinato individuo, **si deve sommare l'effetto di numerosi fattori.**

Influenza fattori genetici e fattori ereditari nelle due forme.

Il diabete di tipo 1 si manifesta spesso in età giovanile, ma il peso dei **fattori genetici** nello sviluppo della malattia sembra meno marcato che nel diabete di tipo 2 (la concordanza di sviluppo del diabete tipo 1 tra gemelli monozigoti è del 30-50%, mentre nel caso del diabete tipo 2, è del 100% circa). Tuttavia, i fattori scatenanti del diabete tipo 2 sono anche **ambientali**, com'è dimostrato dal caso degli **indiani Pima**: essi vivono sia in Arizona sia in Messico, e quando le loro abitudini alimentari erano frugali, il diabete tipo 2 era molto poco diffuso tra loro, ma con l'aumento del cibo a disposizione quelli dell'Arizona adesso sono diventati soggetti molto di più ad obesità e diabete tipo 2, rispetto a quelli del Messico che invece continuano a mantenere uno stile di vita più sano.

Dunque, la quasi perfetta concordanza di sviluppo del diabete tipo 2 tra gemelli monozigoti e l'esperienza osservata sui Pima indicano che nella società occidentale i fattori di rischio non genetici sono così diffusi che tutti gli individui geneticamente predisposti svilupperanno la malattia.

Diabete tipo 1 (5-10% dei casi) o insulino-dipendente.

Gli aspetti caratteristici:

Insorgenza giovanile; esordio acuto; patogenesi autoimmune; insulina endogena e C-peptide (ottenuto per distacco della proinsulina durante la maturazione dell'ormone nei granuli secretori).

Epidemiologia.

L'incidenza mostra una grande variabilità geografica, da nazioni in cui è bassa (Cina, ad esempio) a quelle in cui è elevata (Finlandia). **In Italia** è più bassa nel Centro-Sud. Inoltre, l'incidenza sembra aumentare nei periodi freddi dell'anno.

Fattori eziologici.

GENETICI. Finora è stato dimostrato il coinvolgimento di ben oltre 20 geni diversi, e tra questi, sono importanti quelli del sistema MHC o HLA nell'uomo, (localizzato sul

cromosoma 6), e in particolare quelli di classe II per il loro ruolo nella funzione, attivazione e regolazione dei linfociti T helper. Il 90-95% degli individui affetti esprime **HLA-DR3**, o **HLA-DR4** o entrambi gli alleli; questi sono in linkage disequilibrium (cioè vengono ereditati insieme frequentemente) agli alleli di tipo **HLA-DQ**. Altro locus associato a un aumentato rischio di diabete di tipo 1, è il **CTLA-4** sul cromosoma 2, recettore inibitorio dei linfociti T che lega B71 e B72, molecole costimolatorie presenti sulle cellule dendritiche.

FATTORI AMBIENTALI. Allattamento materno breve e/o precoce assunzione di latte vaccino con proteine di mucca immunogene; **infezioni** virali o batteriche che inducono autoimmunità (virus Coxsackie B4, rosolia, morbillo, parotite, varicella, mononucleosi, rotavirus) per cross-reattività dei loro antigeni o per liberazione di antigeni self in seguito a danno tissutale: ecco perché la maggior parte dei nuovi casi si registra d'autunno o d'inverno, quando è più facile ammalarsi.

Patogenesi.

In individui geneticamente predisposti, un evento scatenante innesca reazioni autoimmunitarie verso le cellule beta. Gli antigeni self reagiscono con linfociti autoreattivi T CD4+ e CD8+ citotossici: i primi producono citochine pro-infiammatorie e attivanti cellule fagocitiche, che si accumulano insieme ai linfociti nelle isole, causando la lesione iniziale (**insulite**) per rilascio di enzimi lisosomiali e ROS; i secondi (**CTL**) lisano direttamente le cellule beta, che tra l'altro acquisiscono la capacità di presentare molecole MHC classe II (sotto stimolo di IFN-gamma e altre citochine), diventando APC. Si ha così la progressiva **distruzione delle cellule beta e incapacità di produrre insulina.**

La rottura della tolleranza (mantenuta con citochine immunosoppressive e meccanismi di selezione) può dipendere da un **malfunzionamento dei meccanismi di controllo** delle molecole co-stimolatorie (come B71, B72 e CTLA-4) con attivazione di linfociti T autoreattivi scampati alla selezione negativa, oppure a **cross-reattività**, o a **effetto "bystander"**, indotto da IFN-gamma liberato dalle cellule immunitarie durante rilevanti episodi infettivi virali.

Autoanticorpi ICA (Islet Cell Antibodies), IAA (anti-insulina), IA-2 (anti-tirosinasi), anti-GAD (anti-glucosaminidasi) possono essere evidenziati nel siero di circa l'80% dei pazienti.

Fisiopatologia.

La carenza assoluta di insulina ostacola il passaggio del glucosio in fegato, muscoli e tessuto adiposo. Così, non solo a digiuno, ma anche dopo i pasti, esso rimane nel sangue causando **iperglicemia**, aggravata dal fatto che il fegato continua a rilasciare glucosio. Inoltre, è inibita la sintesi dei trigliceridi nell'adipe, di glicogeno nel fegato e nei muscoli. Sono favoriti invece i processi di **lipolisi, glicogenolisi e proteolisi** (questa nei muscoli che devono pur utilizzare qualcosa come fonte d'energia).

Quindi **all'esordio si ha deperimento organico.**

In seguito, se il diabete non è trattato, gli acidi grassi immessi in circolo per la diminuita sintesi di trigliceridi vengono ossidati dal fegato ad acetil-CoA, usato poi per la produzione di corpi chetonici, i quali causano **chetoacidosi** e col tempo, morte.

Diabete tipo 2(90-95% dei casi) o insulino-indipendente

Combinazione di insulino-resistenza e deficit di secrezione insulinica(che però insorge tardivamente). Se il paziente riesce a compensare l'insulino-resistenza producendo maggiori quantità di ormone, non sviluppa la malattia.

Fattori eziologici.

OBESITÀ. Soprattutto i depositi di grasso intra-addominale, cioè sotto la muscolatura e non nel sottocutaneo, sono correlati a insulino-resistenza. Sembra che l'obesità aumenti da 20 a 40 volte il rischio di diabete.

IPERTRIGLICERIDEMIA, basse HDL, **IPERTENSIONE.**

STILE DI VITA. Fumo, alcool, vita sedentaria, una dieta povera di fibre e acidi grassi insaturi e ricca di alimenti con molti zuccheri).

FATTORI GENETICI. Essi sono stati studiati con due approcci: tenendo conto delle **varianti di determinati geni definiti "candidati"**, coinvolti nella trasmissione del segnale insulinico o codificanti per proteine che influiscono sulla funzionalità delle cellule beta, e tenendo conto dei **polimorfismi distribuiti sull'intero genoma.**

In ogni caso, la malattia si manifesta per l'influenza di diversi fattori genetici combinati a quelli ambientali(un singolo fattore genetico favorente non basta).

Patogenesi(definita solo in parte)

L'obesità causa insulino-resistenza:

1. Perché è associata a diminuzione del numero di recettori per l'insulina esposti;
2. Perché determina diminuzione secrezione di adiponectina(che è ipoglicemizzante) e aumenta quella di TNF e resistina, con effetto iperglicemizzante;
3. Perché l'aumento del numero di acidi grassi rilasciati comporta **tutta una serie di conseguenze;**

3A- l'accumulo nel muscolo e nel fegato di acidi grassi, trigliceridi e diacilglicerolo in combinazione all'azione di TNF, stimola la serin-treonina chinasi **IKKbeta**, che fosforila, diminuendo la sua efficienza nell'attivazione di AKT, IRS1, il substrato del recettore insulinico, e conseguente iperglicemia, che interferisce col tempo nella funzione delle cellule beta(**GLUCOTOSSICITÀ**);

3B- L'accumulo di trigliceridi nelle isole danneggia le cellule beta(**LIPOTOSSICITÀ**) inducendo deficit secretivo

Tuttavia, il pathway delle MAPK non è inibito, anzi è sovrastimolato e quindi si ha eccessiva produzione di endotelina e carenza di NO, con **vasocostrizione** a livello delle cellule endoteliali, e infine **l'ipertensione associata ad obesità e diabete.**

La **sedentarietà** contribuisce ad aumentare l'insulino-resistenza;

un moderato consumo di **alcool** ha effetto **protettivo** perché inibisce la produzione epatica di glucosio, ma può essere pericoloso per chi fa utilizzo di ipoglicemizzanti orali perché potenzia l'effetto di questi farmaci, causando severe ipoglicemie!!!

Fisiopatologia.

Sintomi simili a quelli del diabete tipo 1, anche se più mitigati (se non è in una fase avanzata); e infatti l'insulina riesce ancora a frenare i processi catabolici al punto da non determinare il severo deperimento che si ha nel diabete tipo 1.

Vi è **iperglicemia** causata dagli stessi processi del diabete tipo 1, anche se meno marcata.

Vi è anche **dislipidemia**, più precisamente, ipertrigliceridemia (per la diminuita attività della lipoprotein-lipasi endoteliale, ridotta captazione lipoproteine e aumentata produzione VLDL), che riduce i livelli di HDL, aumentando il rischio di aterosclerosi: infatti vengono trasferiti più trigliceridi alle HDL, che cedono gli esteri del colesterolo alle altre lipoproteine quali VLDL, e rimpiccioliscono per azione della lipoprotein-lipasi endoteliale, infine rimosse più rapidamente dal circolo.

COMPLICANZE DIABETE

COMPLICANZE ACUTE.

1. Da mancato o insufficiente trattamento del diabete.

-**COMA CHETOACIDOSICO.** Esso è più frequente nel diabete di tipo 1.

Si presenta con sintomi addominali (nausea, vomito, dolori), polidipsia, poliuria, alito acetico, torpore fino al coma.

In un soggetto diabetico, l'acutizzazione degli effetti della carenza insulinica (conseguente a mancato trattamento, o a stress che aumenta catecolamine e glucocorticoidi) causa accelerata lipolisi, eccessivo rilascio di **acidi grassi** in circolo che poi **sono beta-ossidati** (processo favorito dagli elevati livelli di glucagone) e gli acetil-CoA ottenuti sono usati per produrre **corpi chetonici**. Questi, accumulandosi nel sangue, col tempo lo rendono acido, sebbene il corpo cerchi di compensare usando le sostanze tampone circolanti (bicarbonato) e la respirazione per espellere i chetoni sotto forma di **acetone** (causa dell'alito che puzza di frutta marcia).

-**COMA IPEROSMOLARE.** Insorge in genere in pazienti anziani con diabete tipo 2 disidratati, soprattutto in estate, e si associa a iperglicemie molto elevate (valori superiori a 500 mg/dl).

Se il rene ha una limitata capacità di eliminare il glucosio in eccesso, e per questo ha bisogno di grandi quantità di liquido a cui accompagnarlo, e contemporaneamente non c'è una adeguata idratazione, **la poliuria** causa disidratazione e ipotensione, tachicardia compensatoria, fino al coma.

2. Complicanze da eccessivo o improprio uso dei farmaci: cause iatrogene

-**COMA IPOGLICEMICO**. Evento frequente nel diabete trattato con insulina; i sintomi sono dovuti a sofferenza del sistema nervoso centrale. L'ipoglicemia iatrogena può essere favorita da aumentato utilizzo di glucosio per attività fisica intensa o digiuno prolungato, o da inibizione della produzione di glucosio da parte dell'alcool!

-**COMA LATTACIDEMICO**. Causato dall'assunzione eccessiva dell'ipoglicemizzante orale **fenformina**, della categoria dei biguanidi, nella terapia del diabete di tipo 2. Questi, anche a normali dosi terapeutiche, causano aumento dell'acido lattico in circolo.

COMPLICANZE A LUNGO TERMINE.

Esse dipendono dall'iperglicemia cronica che provoca alterazioni metaboliche, a loro volta scatenanti alterazioni a livello delle pareti vasali(**aterosclerosi**), con danno o insufficienza funzionale degli organi irrorati; esse sono aggravate dalle dislipidemie e dall'ipertensione associate.

Nei pazienti si distinguono **macroangiopatie**(che colpiscono arterie coronarie, cerebrali, renali e degli arti inferiori, e infatti sono la base patogenetica dell'infarto del miocardio, di vasculopatie periferiche e patologie cerebrovascolari)

microangiopatie(derivate dalla deposizione di matrice extracellulare, soprattutto collagene di tipo IV, evidente soprattutto nei capillari, causa in particolare di retinopatie e cecità, neuropatie periferiche, nefropatie e ulcerazioni della cute),

complicanze miste(piede diabetico, la cui struttura è compromessa per neuropatia o vasculopatia ischemica; ciò predispone ad infezioni, e conseguente cancrena curabile solo con l'amputazione), e **varie patologie associate**.

Le complicanze tardive sono più frequenti negli individui affetti da diabete tipo 2, e sono la causa più frequente di morte.

Eziopatogenesi.

I meccanismi della patogenesi sono fondamentalmente quattro:

-La formazione di prodotti finali di glicazione avanzata(AGE, Advanced Glycation Endproducts);

Gli AGE derivano dalla **glicazione delle proteine**, cioè legame di precursori dicarbonilici derivati dal glucosio ai gruppi amminici delle proteine; esse possono perdere la loro conformazione e funzionalità così. Il processo di glicazione è **irreversibile**.

Gli AGE possono stimolare reazioni infiammatorie e alterare la composizione dell'ECM, con ispessimento dell'intima(microangiopatia) e aterosclerosi(macroangiopatia)

L'attività di glicazione è direttamente proporzionale alla glicemia: un ottimo metodo per rilevare un suo aumento è controllare i **livelli di emoglobina glicata**(HbA1c). Se sono più elevati del 7% indicano periodi prolungati di iperglicemia

-Attivazione della proteina-chinasi C (PKC).

Gli elevati livelli di glucosio intracellulari sono responsabili anche dell'aumentata sintesi di DAG, e quindi dell'attivazione della PKC, la quale induce la produzione di molecole pro-angiogeniche, di ECM, endotelina, citochine pro-infiammatorie.

-Attivazione della via dei polioli.

La saturazione delle esochinasi, enzima iniziatore della glicolisi, attiva l'enzima aldoso redattasi, con trasformazione, a spese dell'NADH, di glucosio in sorbitolo. Quindi: La diminuzione di NADH determina diminuzione di glutatione ridotto, incremento stress ossidativi e danno cellulare;

Il sorbitolo, poiché non può uscire dalla cellula, vi si accumula richiamando acqua e facendola gonfiare (questo accade soprattutto a livello del cristallino dove, anche a causa dell'alterata solubilità proteica, si ha formazione di cataratta!)

-Attivazione della via delle esosamine.

Tra i vari intermedi della via glicolitica che s'accumulano nella cellula, vi è il **fruttosio-6-fosfato**. Questo viene processato, quando si trova a elevate concentrazioni, in glucosamina-6 fosfato e infine in UDP N-acetilglucosamina; questa N-acetilglucosamina entra in contatto con la i residui di serina e treonina dei fattori di trascrizione, modificando l'espressione genica