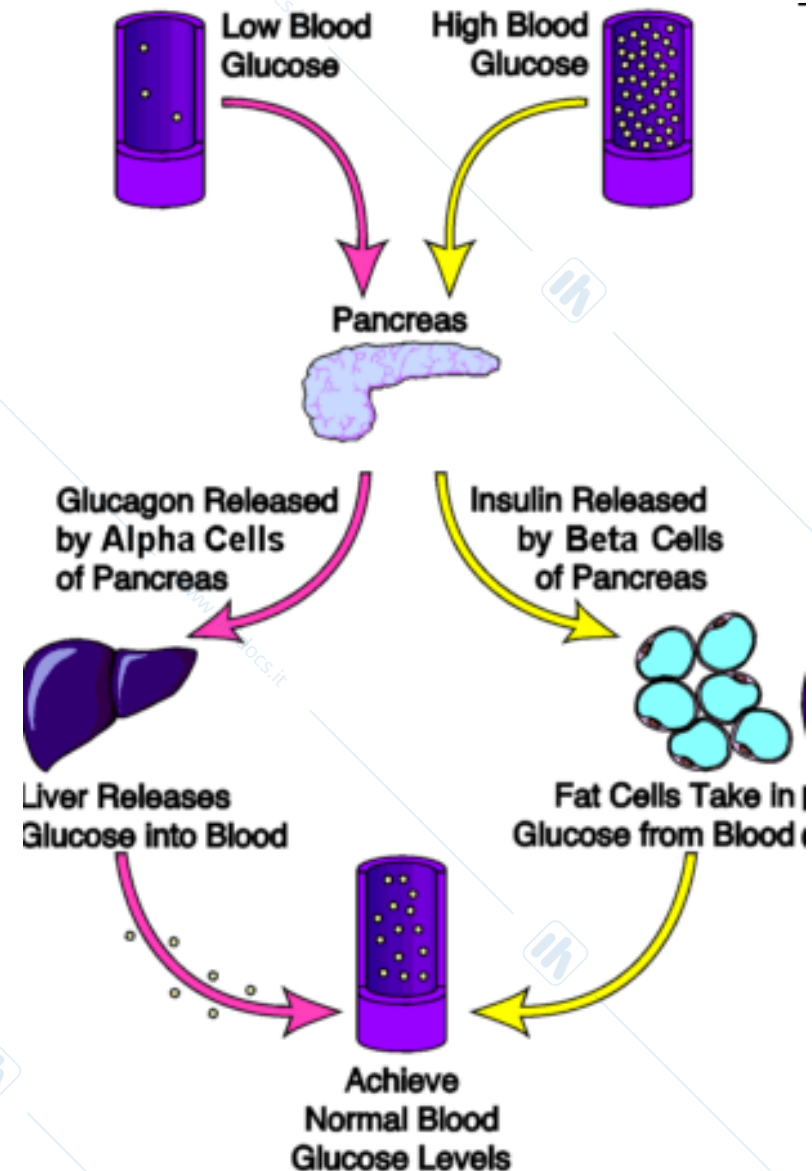
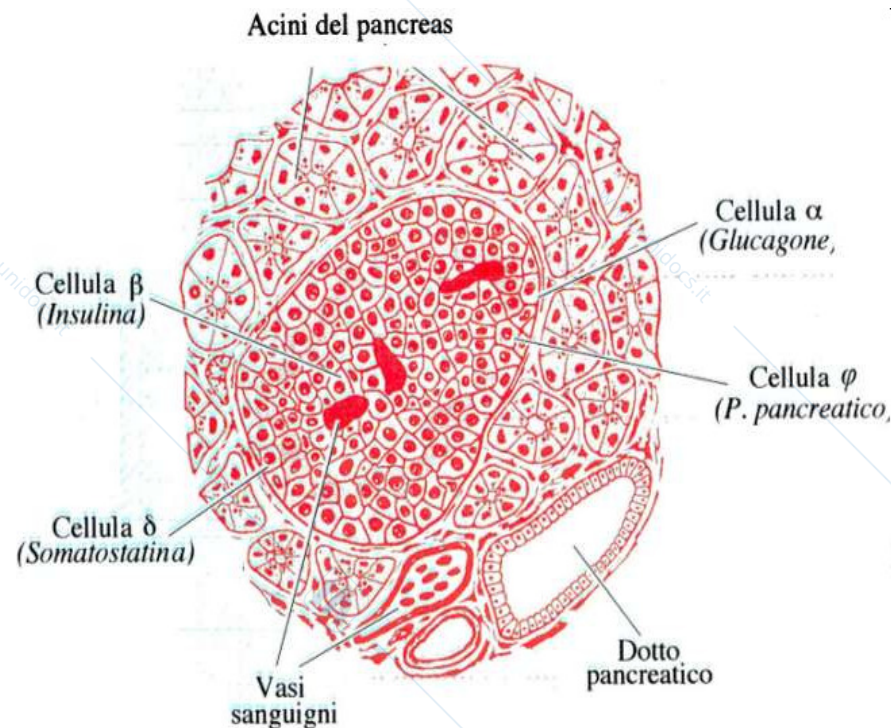


Omeostasi glucidica

- **Lo scopo principale è mantenere il rifornimento al tessuto nervoso di una adeguata quantità di glucosio in condizioni di digiuno**
- **Secondariamente, consente di immagazzinare i substrati energetici (es. glucosio) in eccesso introdotti con i pasti, impedendo l'eccessivo aumento della glicemia e la loro dispersione con le urine.**
- **Dopo una notte di digiuno il glucosio plasmatico viene utilizzato da: cervello, eritrociti, intestino, muscolo, tessuto adiposo.**

Omeostasi glucidica

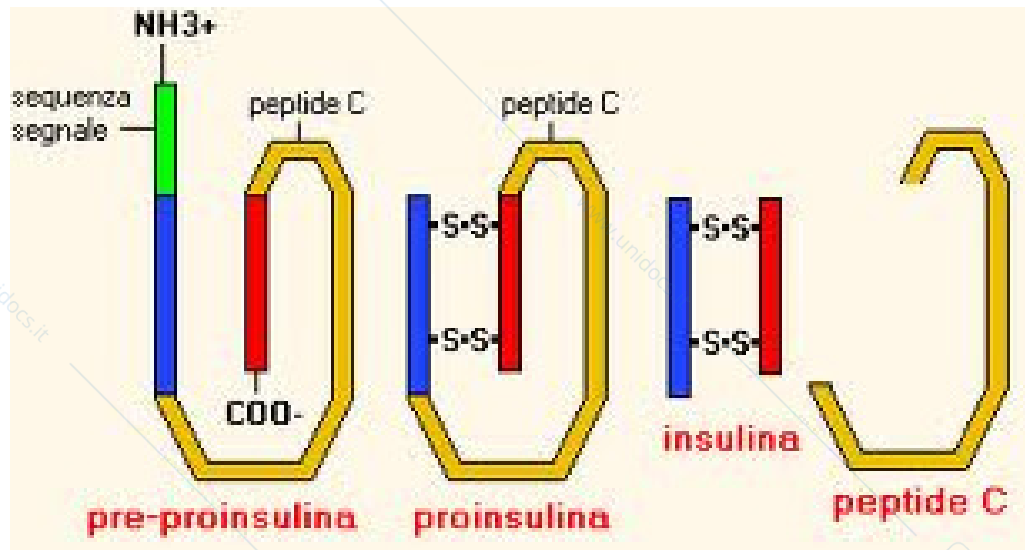
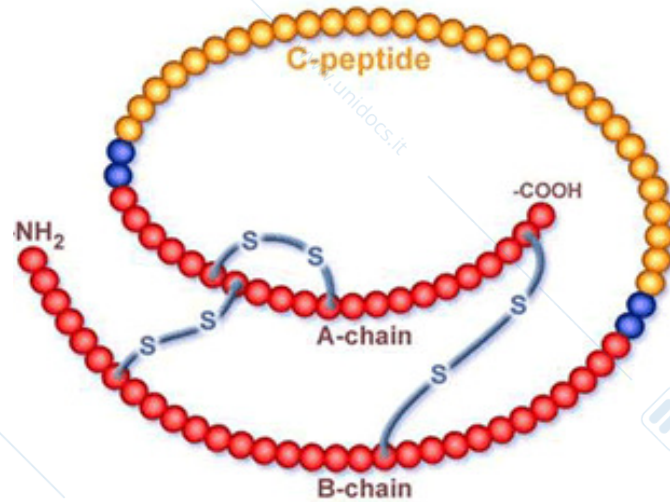
Il pancreas endocrino
secerne insulina e
glucagone, svolgendo così
un ruolo fondamentale
nella omeostasi glucidica



Sintesi e rilascio di insulina da parte delle cellule β del pancreas in risposta al glucosio

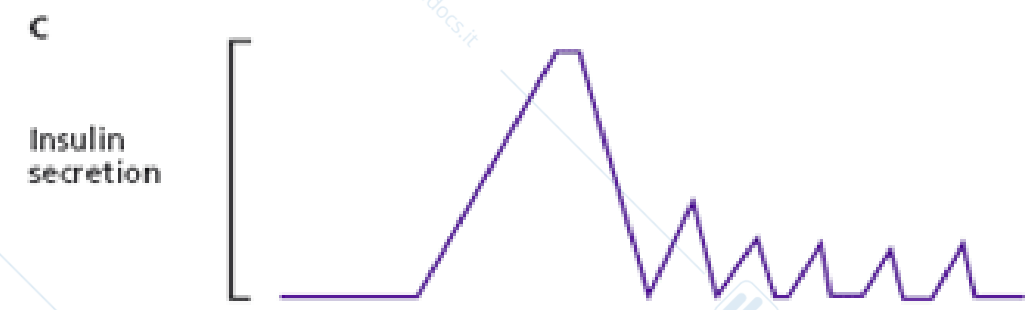
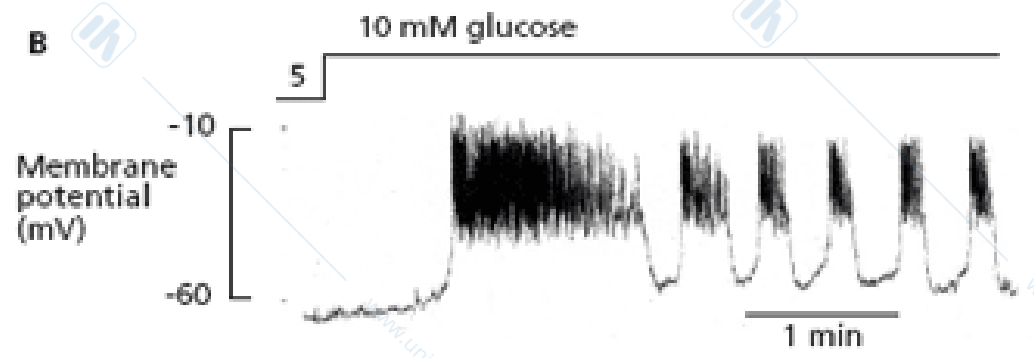
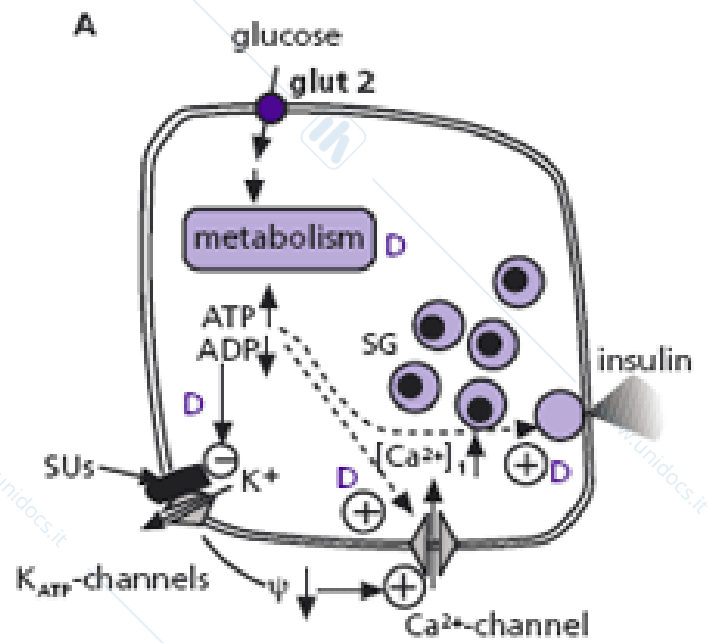
Sintesi

Insulina



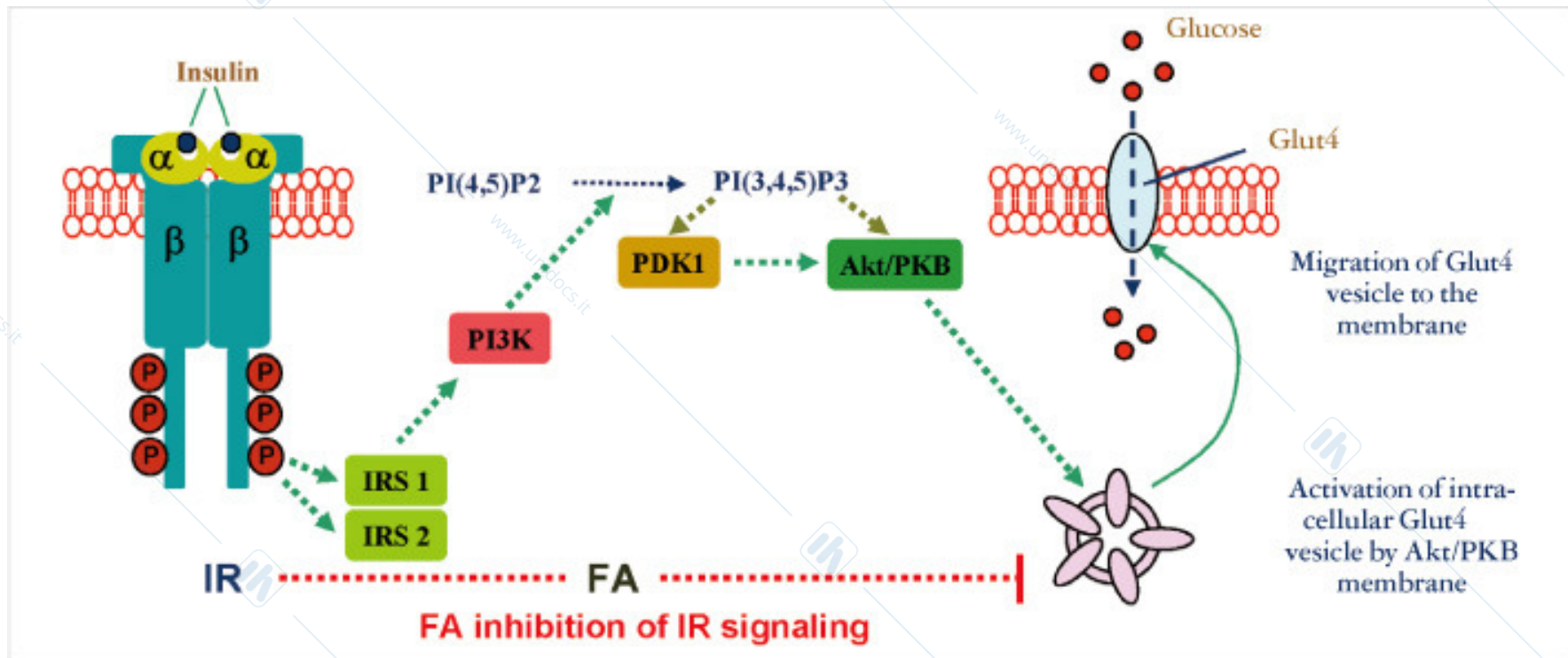
- La proinsulina viene convertita ad insulina mediante taglio enzimatico.
- Insulina e peptide C vengono mantenuti in granuli e secreti insieme nel plasma.
- Il peptide C non ha attività biologica nota ma può essere misurato nel plasma come indice di produzione di insulina

Relazione tra variazione del potenziale di membrana e secrezione di insulina in risposta al glucosio



Effetti della insulina

- L'insulina interagisce con il proprio recettore IR inducendo la fosforilazione di residui Tyr sullo stesso IR e sui substrati IRS-1 e IRS-2.
- Viene così attivata la fosfoinositide 3-kinasi (PI3K) che attiva una serie di reazioni intracellulari



Effetti della insulina

Sulle cellule insulino-sensibili l'insulina svolge i seguenti effetti:

- **Aumento della permeabilità al glucosio** mediante la traslocazione del trasportatore GLUT-4 sulla membrana plasmatica
- **Incremento delle reazioni anaboliche**

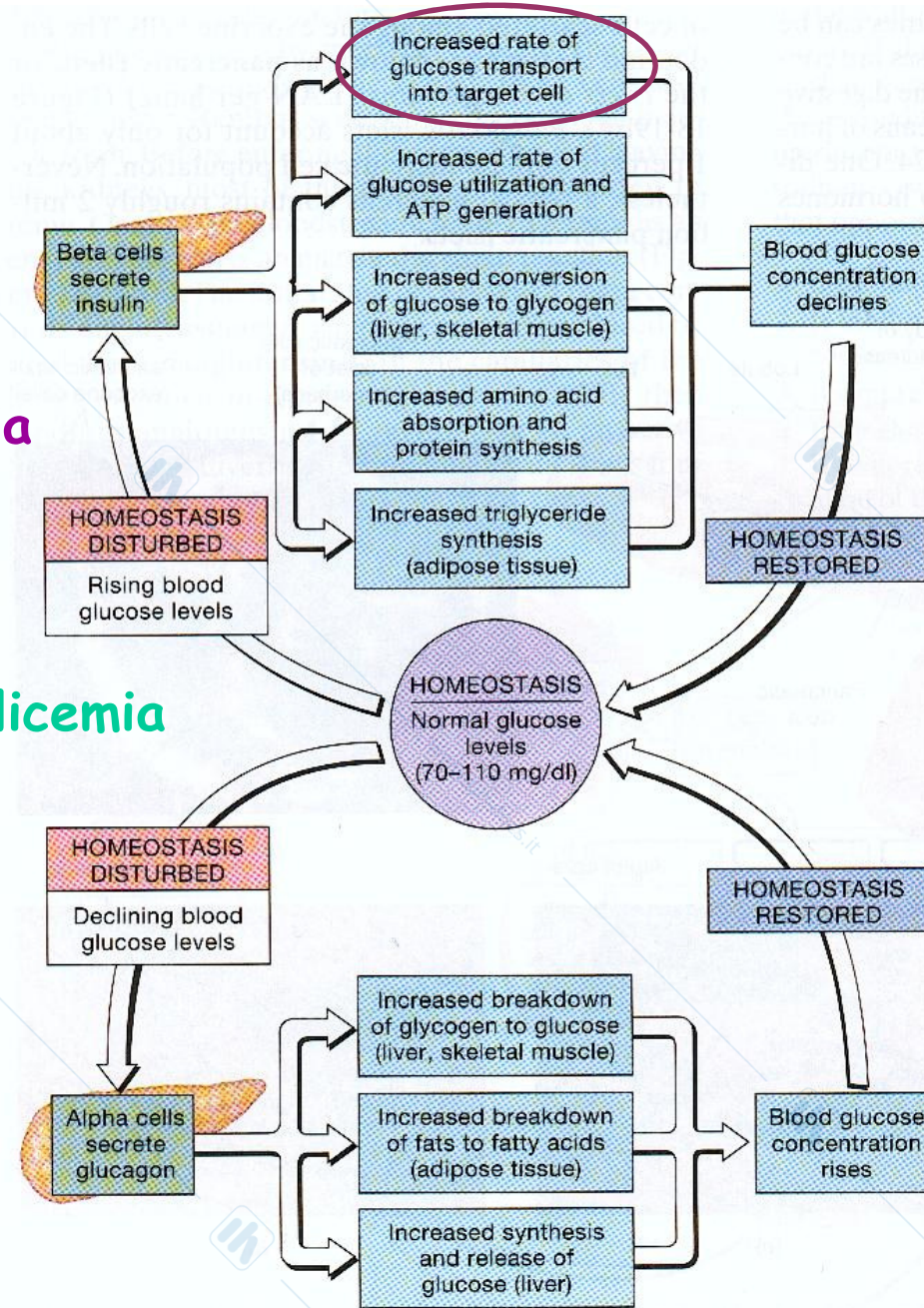


Regolazione della glicemia

iperglicemia

normoglicemia

ipoglicemia



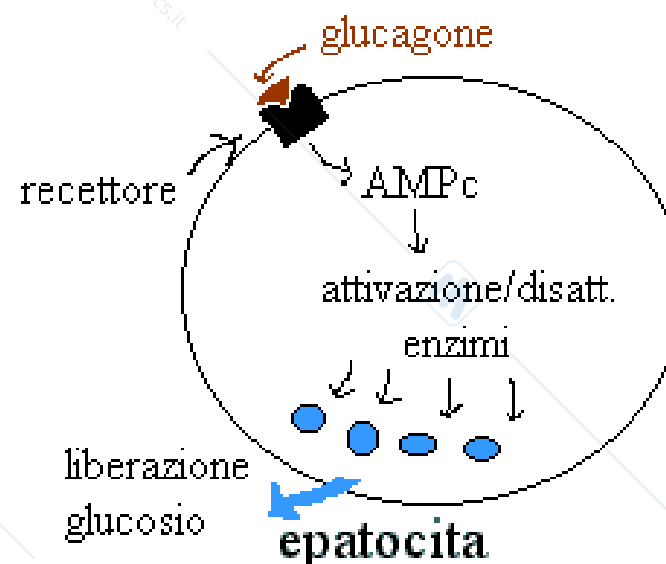
• **FIGURE 18-20** The Regulation of Blood Glucose Concentrations

Omeostasi glucidica

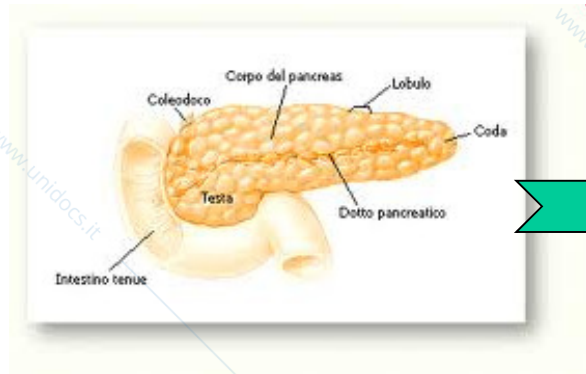
- Regolazione del **rilascio di glucosio dagli epatociti**:
 - **glucagone**: induce il rilascio
 - **Insulina**: blocca il rilascio

Utilizzo periferico di glucosio

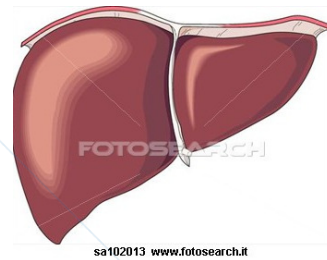
- riduzione della glicemia
- riduzione della insulinemia
- aumento del glucagone
- aumento del rilascio di glucosio dagli epatociti
- ripristino della glicemia



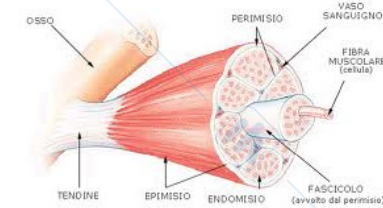
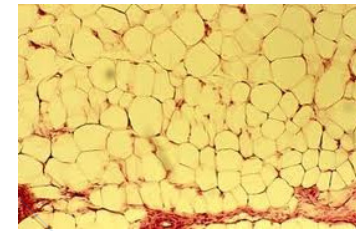
Il sistema contro-insulare è costituito da ipofisi e surrene che tramite la secrezione di GH, ACTH, cortisolo e catecolamine esercitano un effetto iperglicemizzante



Circolo portale



Circolo sistemico



tessuti periferici

L'insulina secreta dal pancreas tramite il circolo portale arriva subito al fegato (**insulinizzazione epatica**) prima di raggiungere il circolo sistemico

La somministrazione esogena di insulina (es iniezione sottocutanea) richiede dosi più elevate per ottenere l'insulinizzazione epatica

Indice glicemico degli alimenti

Carboidrati complessi

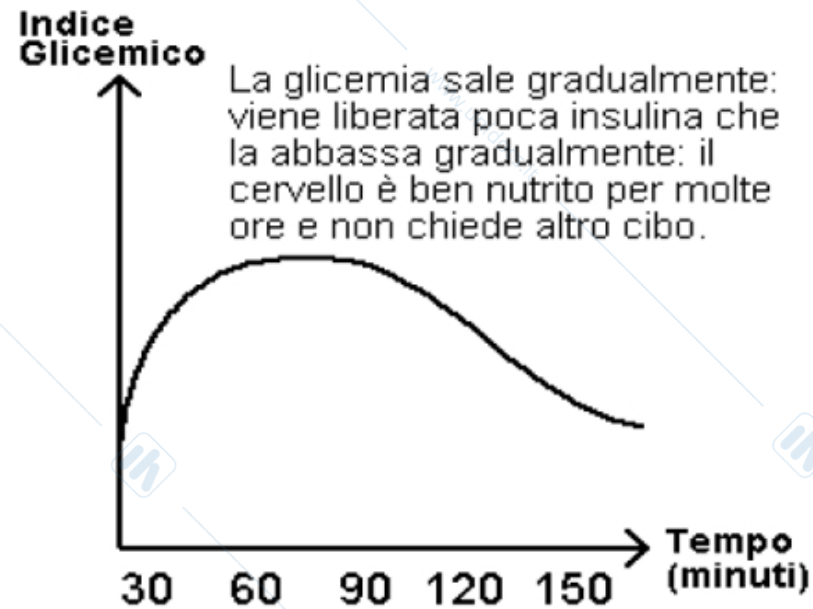


Figura 1a

Zuccheri semplici

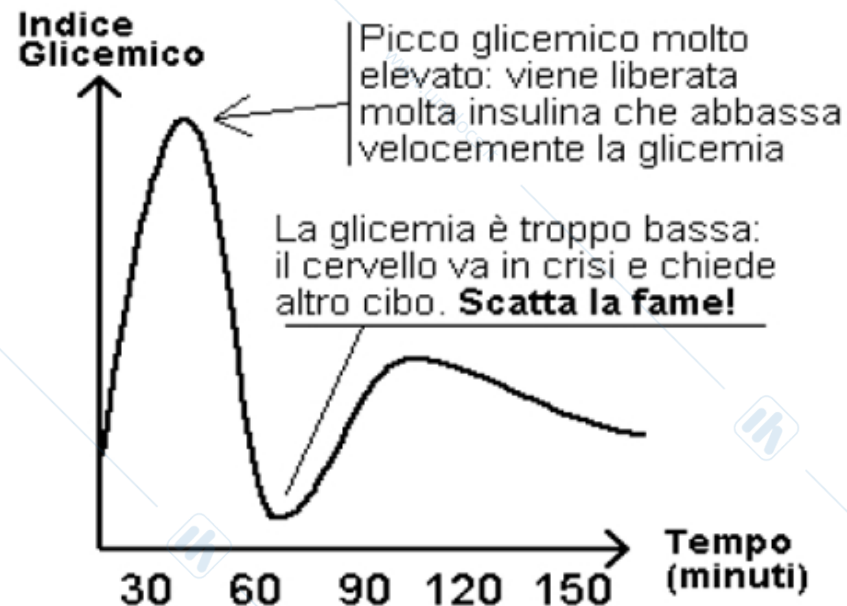


Figura 1b

Diabete mellito

- Gruppo di patologie caratterizzate da **iper glicemia**
- Il diabete mellito è dovuto a:
 1. Difetto assoluto (T1DM) o relativo (T2DM) della secrezione di insulina
 2. Eventuale associazione con difetto della azione insulinica (“insulino resistenza” nel T2DM)
- Caratterizzato da alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e proteico
- Con il tempo tende a complicarsi per l’insorgenza di alterazioni a carico dei vasi e di diversi tessuti.

Dati epidemiologici:

- **1997:** 124×10^6 pazienti con diabete
 - 2.1% della popolazione mondiale
 - 97% T2DM
- **2010:** 285×10^6 pazienti con diabete
- **2030:** stima di 438×10^6 pazienti con diabete

Si può parlare di diabete quando:

- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl
- Glicemia casuale > 200 mg/dl
- Test da carico orale di glucosio:
 - Prelievo dopo 12 h di digiuno e misurazione della glicemia (T_0)
 - Somministrazione di 75 g di glucosio in soluzione acquosa
 - Prelievo ad intervalli fino a 2 h e misurazione della glicemia > 200 mg/dl

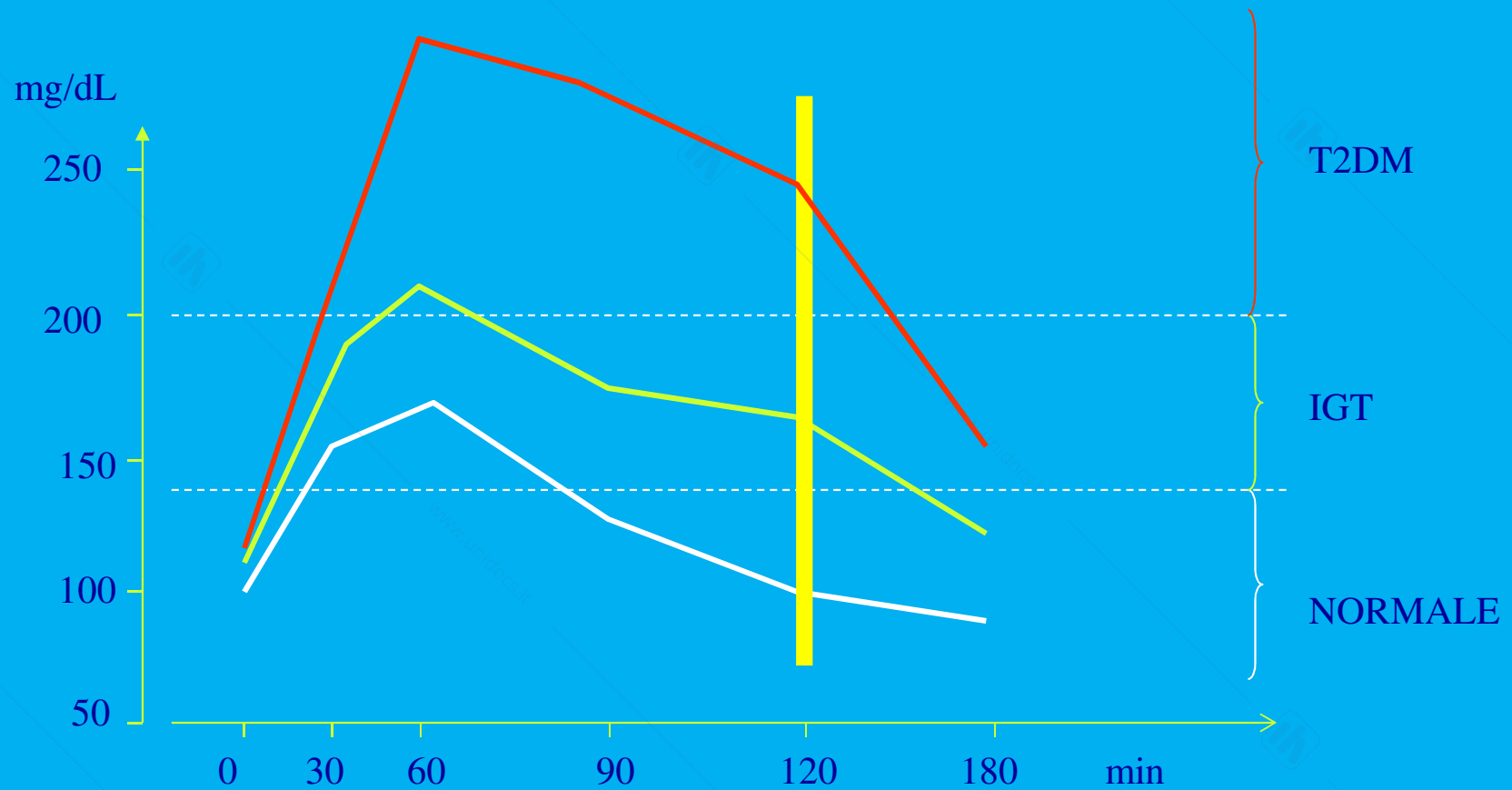
Valori di glucosio (mg/dl) nel plasma da sangue venoso a digiuno e dopo carico orale con 75 g di glucosio.

	Digiuno	2 h dopo carico
Normale	<110	<140
IGT	110-125	140-199
DM	≥ 126	>200

In assenza di sintomi per la diagnosi certa è necessaria la ripetizione dell'esame in un altro giorno

La glicemia andrebbe misurata immediatamente o in presenza di inibitori della glicolisi poiché gli eritrociti consumano glucosio

CURVA DA CARICO DI GLUCOSIO (75 gr)



IR e T2DM

- **La somministrazione di resistina a topi sani riduce la loro sensibilità alla insulina rendendo necessaria la secrezione di una maggiore quantità di insulina per avere gli stessi effetti biologici**

Diabete mellito tipo 2 (T2DM)

- **Malattia multifattoriale caratterizzata da**
 - **ridotta sensibilità tessutale all'insulina o insulino resistenza (IR) da parte dei suoi tessuti bersaglio (fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo)**
 - **alterata secrezione di insulina.**
- Generalmente ha esordio tardivo (> 40 anni)
- colpisce prevalentemente **soggetti obesi, sovra-alimentati e con scarsa attività fisica** (anche <40 anni)
- non è una malattia autoimmune
- non è causato da distruzione delle cellule β del pancreas
- Provocato dalla loro **impossibilità di rispondere alla aumentata richiesta di insulina** da parte dell'organismo

Patogenesi del T2DM

Insulin resistance associated with obesity is induced by adipokines, free fatty acids, and chronic inflammation in adipose tissue.

Pancreatic β -cells compensate for insulin resistance by hypersecretion of insulin.

However, at some point, β -cell compensation is followed by their failure, and diabetes ensues.

Patogenesi del T2DM

- Progressione verso la malattia conclamata in soggetti che presentano **entrambi i difetti**.
- Inizialmente e spesso per tutta la vita non è utilizzata la terapia insulinica (**NIDDM**= diabete mellito non insulino-dipendente)
- Dieta e ipoglicemizzanti orali solitamente controllano la glicemia, almeno per i primi anni
- **Poiché l'iperglicemia si sviluppa gradualmente e senza sintomi la diagnosi può essere tardiva** con rischio di sviluppare comunque le complicanze micro e macro-angiopatiche tipiche della malattia conclamata.
- Generalmente non si verifica spontaneamente chetoacidosi ma come conseguenza di un altro evento stressante (es. infezione)

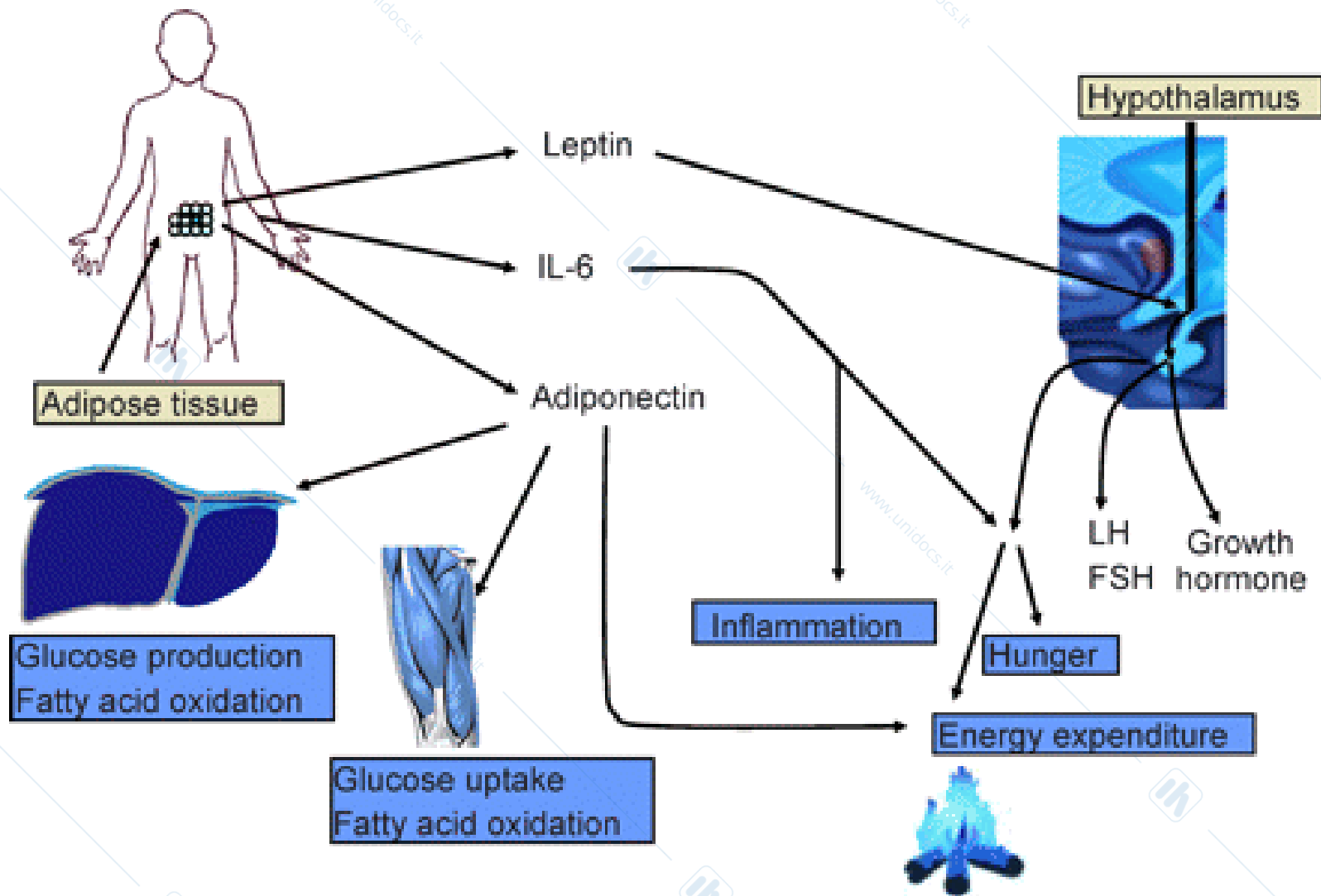
Insulino-resistenza

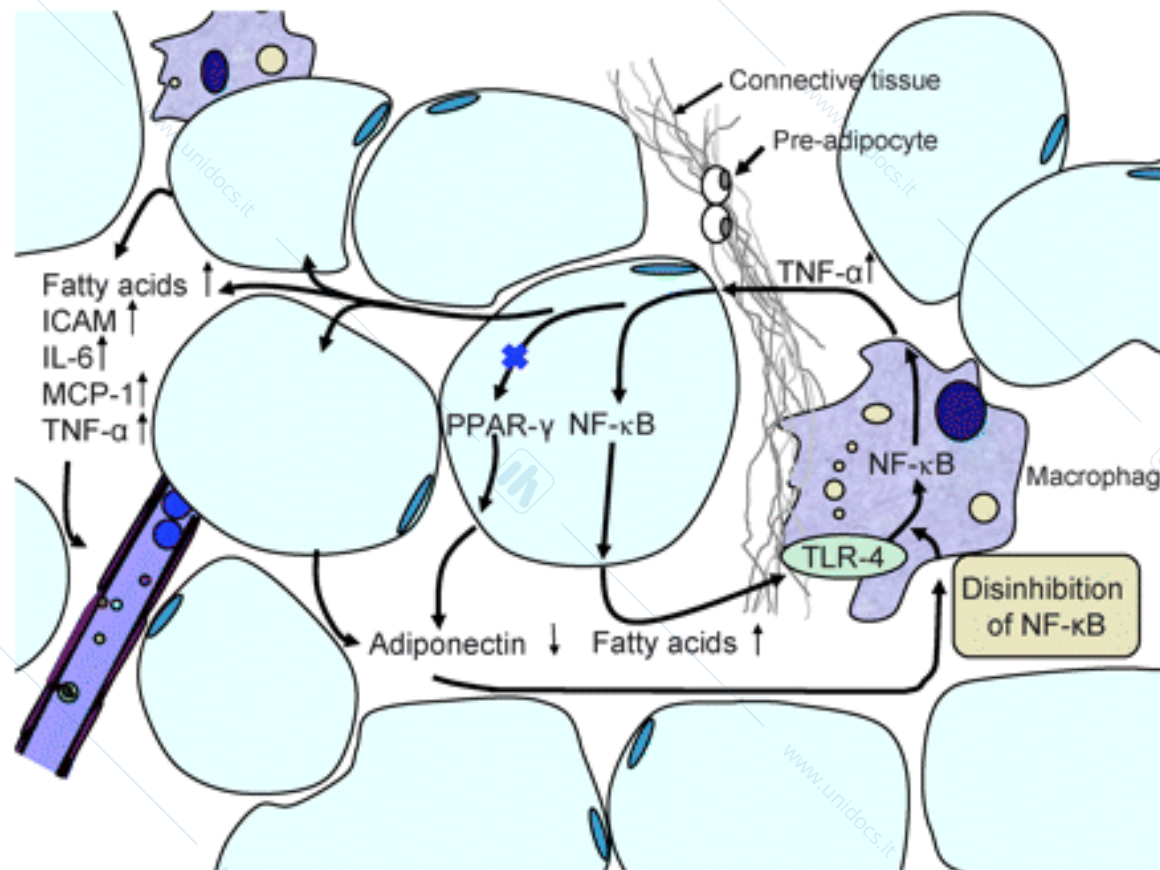
- **Incapacità dei tessuti bersaglio di rispondere normalmente alla insulina**
- **Comporta**
 - Nel **muscolo**: minor assorbimento ed utilizzo del glucosio
 - **A livello epatico**: ridotta glicogenosintesi, ridotta lipogenesi e incapacità di bloccare la gluconeogenesi
- **La perdita della sensibilità all'insulina da parte degli epatociti sembra essere il fattore principale che contribuisce alla patogenesi della insulino-resistenza in vivo.**

Obesità e insulino-resistenza (IR)

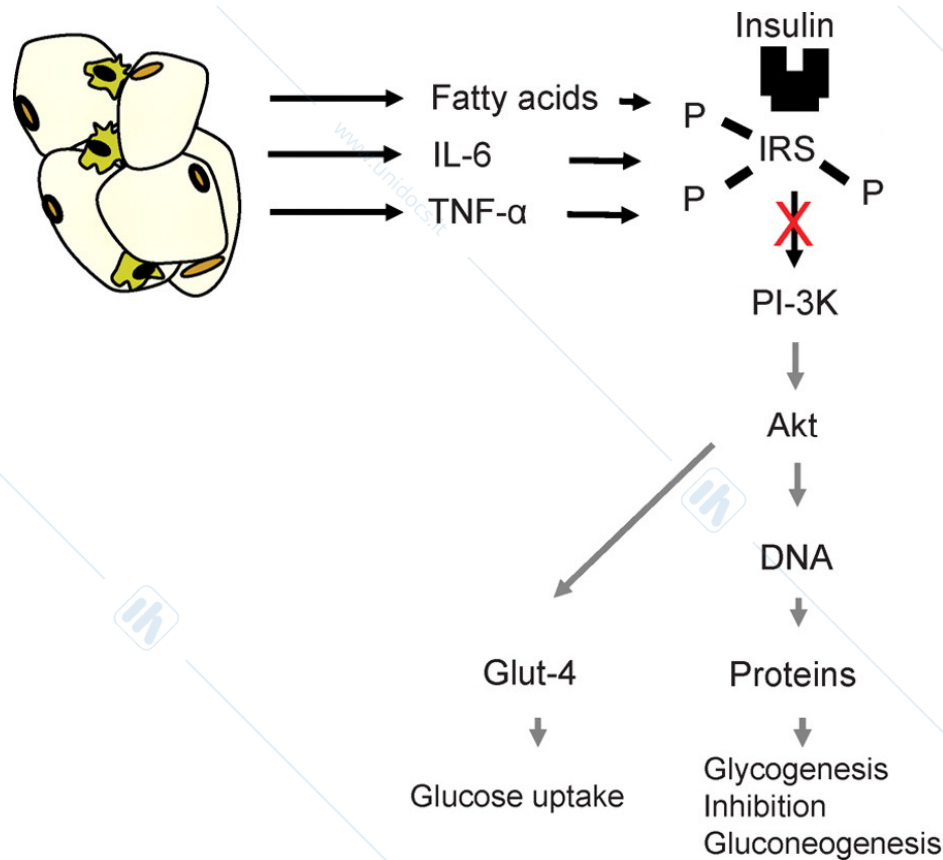
- L'obesità centrale è associata alla IR.
- Il grasso viscerale è più lipolitico di quello periferico.
- Esiste una **correlazione inversa tra acidi grassi non esterificati (NEFA/FFA)** a digiuno e sensibilità all'insulina.
- **Gli FFA rilasciati dagli adipociti** e circolanti si depositano in fegato e muscolo determinando steatosi.
- **FFA intracellulari in eccesso** → sintesi e accumulo di diacilglicerolo (DAG) → attivazione di PKC e di serin-chinasi → blocco della cascata delle Tyr-chinasi → riduzione degli effetti dell'Insulin receptor.

Regolazione del metabolismo da parte del tessuto adiposo

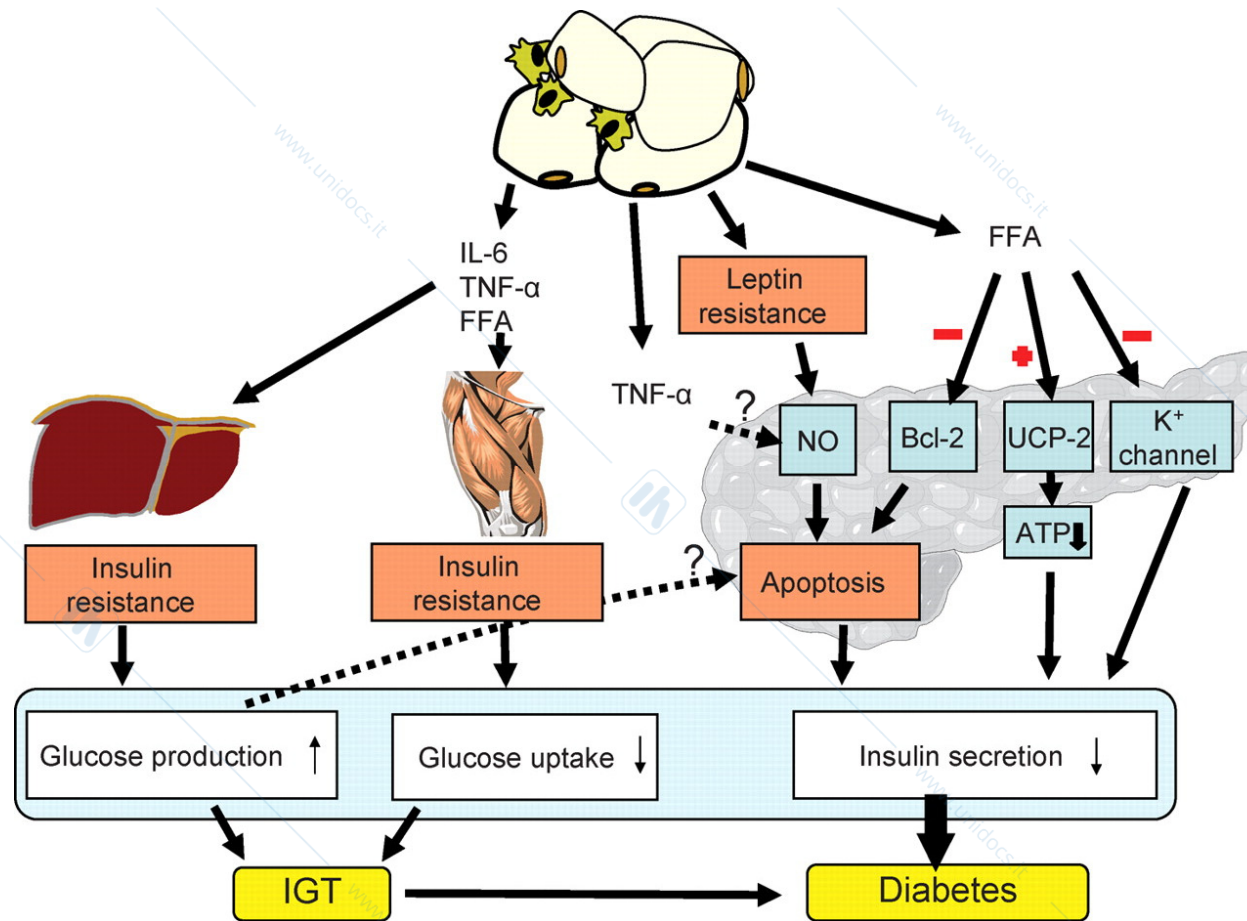




Adipocyte–macrophage interaction leading to dysfunction: as adipocytes enlarge, increased levels of adipocyte-derived free fatty acids (FFAs) are released which can stimulate the already present macrophages to produce tumour necrosis factor- α (TNF- α). Saturated FFAs bind to the toll-like receptor-4 (TLR-4) which is expressed in macrophages resulting in NF- κ B activation. In turn, macrophage-derived TNF- α activates human adipocytes *in vitro*, thereby enhancing the expression of various genes [intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)], interleukin-6 (IL-6), macrophage chemo attractant protein-1 (MCP-1). The diapedesis of monocytes from the blood to adipose tissue, and differentiation into macrophages is further stimulated by MCP-1 and ICAM-1. Low adiponectin levels re-enforce this loop by the diminished inhibition of TLR-4-activated NF- κ B activity.



Adipocyte dysfunction leads to insulin resistance: tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and free fatty acids (FFAs) induce serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and insulin receptor substrate-2, which reduces the capacity of insulin receptor substrate proteins to be phosphorylated by the insulin receptor *in vitro* and may even inhibit insulin receptor autophosphorylation (tyrosine kinase) activity, thereby further attenuating the insulin signalling cascade. FFAs presumably act via activation of protein kinase-c isoforms (PKC) after formation of diacylglycerol, while TNF- α acts via activation of c-Jun N-terminal kinase-1. In muscle, FFA-related generation of acyl-coA derivatives (e.g. ceramide) can diminish Akt1 activity and hence insulin action. In liver, insulin receptor substrate-2 is involved in inhibition of gluconeogenesis, which is often augmented in an insulin-resistant state, possibly via activation of both PKC and c-Jun N-terminal kinase-1 by FFA and TNF- α



Adipocyte dysfunction leads to type 2 diabetes: chronically elevated free fatty acid (FFA) levels inhibit insulin secretion.⁷³ *In vitro*, long-chain fatty-acyl-CoA and FFA can open β -cell potassium channels which diminish insulin secretion. FFAs enhance expression of uncoupling protein 2 (UCP-2), which diminishes adenosine triphosphate production necessary for insulin secretion. FFAs can also induce β -cell apoptosis via an endoplasmic stress response⁷³ and by inhibiting expression of the anti-apoptotic factor Bcl-2. Leptin has been shown to have anti-apoptotic effects in β -cells, which may also be diminished in the (obese) leptin-resistant state. Anti-apoptotic effects of leptin include inhibition of nitric oxide (NO) production via reduction of triglyceride content. NO has been proposed to induce apoptosis via depletion of calcium stores in the endoplasmic reticulum (ER) leading to the ER stress response.⁷³ By inhibiting insulin signalling in the β -cell and by induction of NO synthesis, tumour necrosis factor- α (TNF- α) may reduce insulin secretion *in vitro*. At the same time NO may cause deoxyribonucleic acid (DNA) damage enhancing β -cell apoptosis.⁷⁶

Disfunzione delle cellule β

Può dipendere da:

- **Desensibilizzazione delle cellule β a causa di una lieve o moderata iperglicemia** → alterazione della secrezione di insulina innescata dal glucosio (ma non da altri secretagoghi, es aa)
- **Tossicità da glucosio**
- **Alterazione della funzione dovuta a incremento degli FFA plasmatici**

De-regolazione della secrezione di insulina

- Nelle prime fasi della malattia, si verifica **iperinsulinemia** a causa di IR, iperglicemia da sovr-alimentazione, fattori genetici
- Segue una **de-regolazione con minor rilascio dopo carico di glucosio**.
- Si sviluppa infine un **deficit lieve-moderato** legato ad **esaurimento funzionale delle cellule β** conseguente alla persistente stimolazione

Terapia del T2DM

La terapia varia con il passare del tempo procedendo come segue:

1. Dieta
2. Farmaci che aumentino la sensibilità alla insulina
3. Farmaci che aumentino la produzione di insulina
4. Insulina

Fattori genetici nel T2DM

- Ereditarietà multifattoriale e multigenica
- Il 60% dei pazienti ha un genitore o un fratello affetto.
- I gemelli monozigotici sono quasi sempre affetti entrambi dalla malattia
- Non vi è associazione con il sistema MHC
- Sono stati individuati alcuni loci di suscettibilità: geni coinvolti nella produzione e secrezione di insulina da parte delle cellule β
- Fattori come obesità, ipertensione ed esercizio fisico influenzano l'espressione fenotipica della malattia

Diabete mellito tipo 1 (T1DM)

- **Malattia autoimmune caratterizzata da distruzione insulare da cellule immunitarie effettrici che reagiscono contro antigeni endogeni delle cellule β .**
- **Caratterizzato dalla presenza di poche o nessuna cellula β funzionalmente attiva nelle isole pancreatiche a cui segue limitata o assente secrezione di insulina (**ipoinsulinemia**).**
- **Precedentemente chiamato **IDDM**: diabete mellito insulino-dipendente: i pazienti richiedono infatti terapia insulinica per la sopravvivenza**
- **Rappresenta circa il 5% di tutte le forme di diabete**

T1DM

- Particolarmente frequente nei paesi del Nord Europa e nelle popolazioni discendenti.
- Esordio in **giovane età**, solitamente insorge nell'infanzia e diventa manifesto e grave nella pubertà
- Alcuni soggetti adulti possono presentare una distruzione autoimmune delle cellule β che si sviluppa lentamente nel giro di diversi anni: **Diabete Autoimmune Latente dell'Adulto (LADA)**
- Questi pazienti possono mantenere un margine di funzionalità sufficiente per molti anni

Fattori genetici del T1DM

- la componente genetica è legata agli alleli **HLA-DR3** e **HLA-DR4** del sistema MHC di classe II, espressi separatamente o contemporaneamente dal 95% dei pazienti affetti da T1DM
- Questi alleli possono mediare una risposta T autoimmune diretta contro le cellule β
- I figli di un padre affetto da T1DM hanno un rischio triplo di sviluppare la malattia rispetto ai figli di madre T1DM, suggerendo la possibilità di un imprinting genetico per il gene di suscettibilità paterno

Autoimmunità nel T1DM

- Origine autoimmune suggerita dalla dimostrazione di **anticorpi circolanti contro componenti delle cellule β** nella maggior parte dei bambini a cui veniva diagnosticata la malattia.
- Lo sviluppo di questi anticorpi spesso avviene prima della riduzione della produzione di insulina e della comparsa della sintomatologia clinica (prediabete).
- Questi anticorpi sono oggi ritenuti come la risposta ad antigeni rilasciati dalle cellule β distrutte, piuttosto che la causa iniziale della loro deplezione.
- La presenza nel sangue di anticorpi contro antigeni insulari (anti-insulina, acido glutammico carbossilato (GAD), tirosina fosfatasi, carbossipeptidasi H, ecc) può essere utilizzata per la **diagnosi di T1DM**

Autoimmunità nel T1DM

- Presenza di un **infiltrato di cellule infiammatorie**, prevalentemente **linfociti T CD8+** e, in misura minore, T CD4+, **intorno alle isole di Langherans (insulite)**
- Le cellule infiammatorie infiltranti secernono IL-1, IL-6, IFN- α , che possono contribuire alla patogenesi del danno alle cellule β .
- I **linfociti T autoreattivi** rimangono probabilmente per tutta la vita ed i pazienti che ricevono trapianto di pancreas o isole pancreatiche purificate devono essere trattati con immunosoppressori.
- Il 10% dei pazienti con T1DM sviluppa nel tempo almeno **un'altra patologia autoimmune** organo specifica: tiroidite di Hashimoto, morbo di Graves, miastenia grave, anemia perniciosa.

Fattori ambientali nel T1DM

- **Agenti chimici o infezioni virali** possono scatenare la reazione autoimmune contro antigeni delle cellule β
- Tra i **virus** possono essere implicati quelli di morbillo, parotite, rosolia, mononucleosi.
- L'infezione virale potrebbe rappresentare l'evento che determina distruzione delle cellule β con **esposizione di antigeni segregati** che attivano la risposta autoimmune.
- In alternativa il virus può scatenare la **reazione per mimetismo antigenico**
- **Proteine presenti negli alimenti** (es. albumina serica bovina) possono condividere epitopi con proteine superficiali di cellule umane ed attivare reazioni di cross-reattività.

Patogenesi del T1DM

- La malattia si manifesta classicamente con uno **scompenso metabolico acuto**, caratterizzato da iperglicemia e chetosi, quando più del 90% delle cellule è già stato distrutto
- La chetoacidosi severa può essere preceduta di alcune settimane o mesi da **poliuria** (aumento della diuresi) e **polidipsia** (aumento della sete).
- La poliuria dipende dalla glicosuria mentre la **polifagia** (aumento dell'appetito) dipende dall'inefficace uso energetico dei carboidrati. E' spesso accompagnato da **dimagrimento**

Patogenesi delle complicanze del diabete

Nel diabete si verificano gravi alterazioni dei metabolismi glucidico, lipidico e protidico.

Alterazioni del metabolismo glucidico

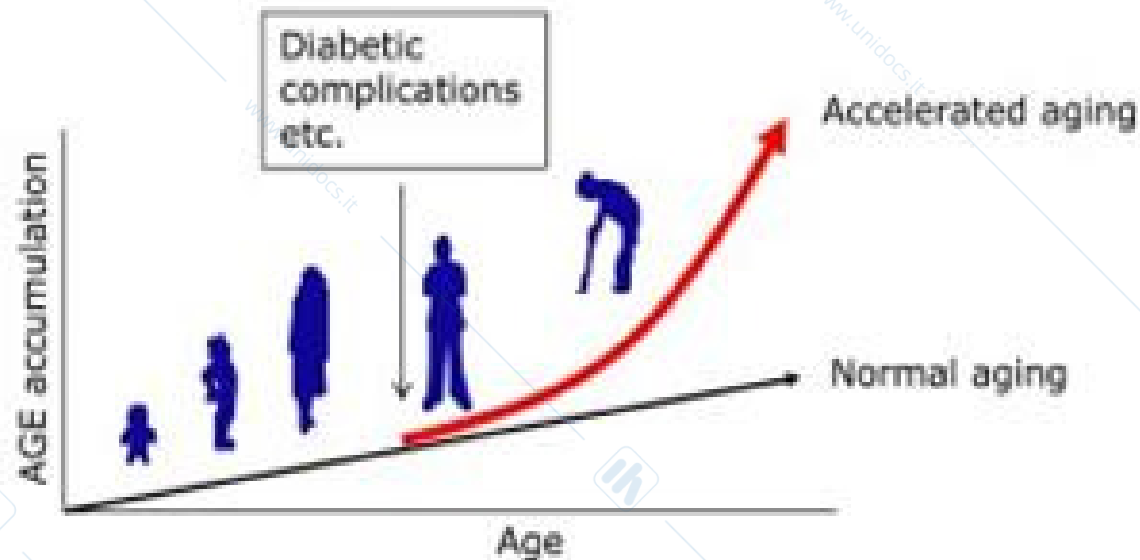
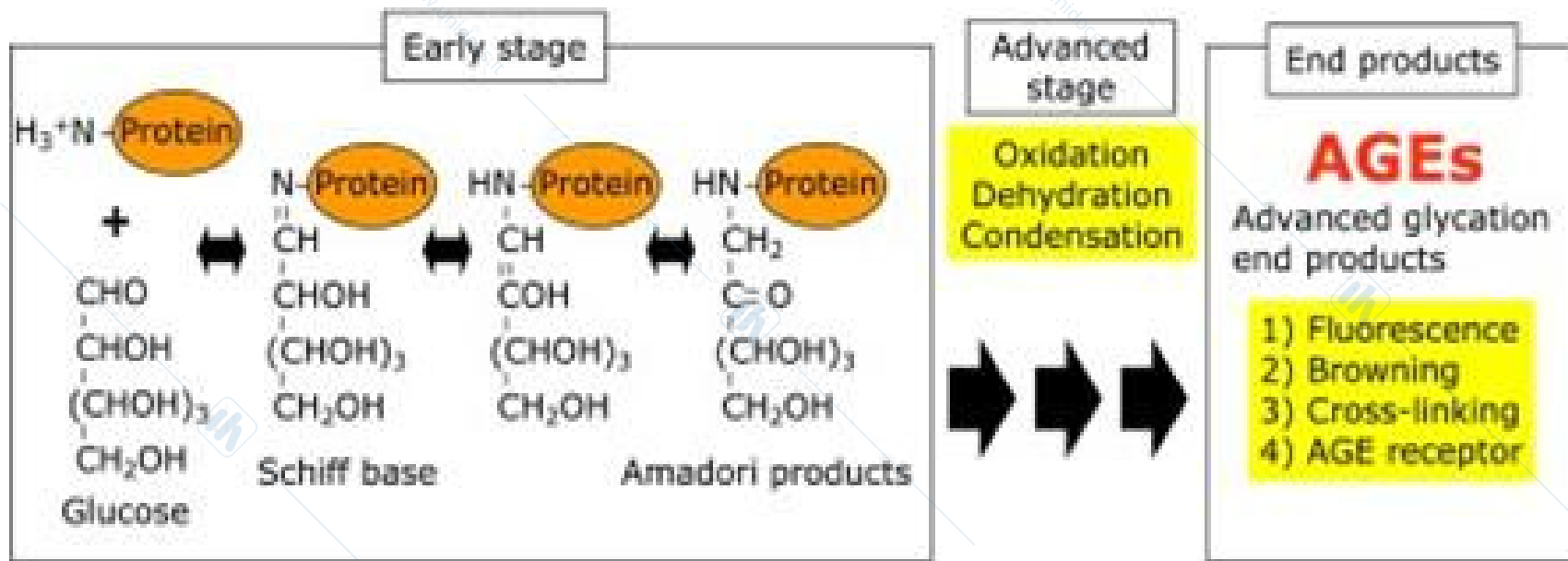
- Riduzione dell'entrata del glucosio nelle cellule insulino-dipendenti → iperglicemia.
- Glicemia > 180 mg/dl → glicosuria con poliuria che può portare a disidratazione.

Formazione degli AGEs e loro effetti

Elevata glicemia →

- reazione non enzimatica tra precursori dicarbonilici derivati dal glucosio e gruppi amminici di proteine e lipidi intra- ed extra-cellulari → **formazione di prodotti finali della glicazione avanzata** (advanced glycation end products, **AGEs**)
Velocità di formazione degli AGE proporzionale alla glicemia
- Gli AGE legano recettori RAGE su diversi tipi cellulari:
 1. **Rilascio di citochine infiammatorie e fattori di crescita da parte dei macrofagi intimali**
 2. **Produzione di ROS da parte delle cellule endoteliali**
 3. **Aumento della attività pro-coagulante degli endoteli**
 4. **Aumento della proliferazione delle CML e produzione di matrice extracellulare**
- Nella terapia anti-diabetica si studiano antagonisti dei RAGE

Formazione degli AGEs e loro effetti



Formazione degli AGEs e loro effetti

- **Proteine, lipidi, acidi nucleici glicati** vanno incontro a modificazioni irreversibili ed alterazioni funzionali
 - **emoglobina**: possibilità di monitorare la malattia (Hb glicata)
 - **collagene IV e altre macromolecole della membrana basale** vanno incontro a reticolazione con:
 - Intrappolamento delle LDL (glicate) nella tonaca intima → **macroangiopatia** (aterosclerosi)
 - ispessimento della membrana basale dei piccoli vasi per iper-stimolazione delle CML → **microangiopatia**
 - aumento della aggregazione piastrinica → **trombosi**
 - Difetti leucocitari → **infezioni**

Valori di Emoglobina glicata (HbA1c)

Hb _{A1c} (%)	Glicemia media (mg/dL)	Glicemia media (mmol/L)
5	80	4.5
6	120	6.7
7	150	8.3
8	180	10.0
9	210	11.6
10	240	13.3
11	270	15.0
12	300	16.7

Iperglicemia intracellulare

Nelle **cellule non insulino-dipendenti** (nervi, cristallino), in conseguenza della iperglicemia si verifica un aumento della concentrazione intracellulare di glucosio

1. → sintesi di sorbitolo da parte della aldoso reduttasi che utilizza NADPH
→ deplezione di NADPH
→ minore attività del GSH
→ **danno ossidativo**
2. Richiamo intracellulare di acqua e **danno osmotico**

Alterazioni del metabolismo protidico e lipidico

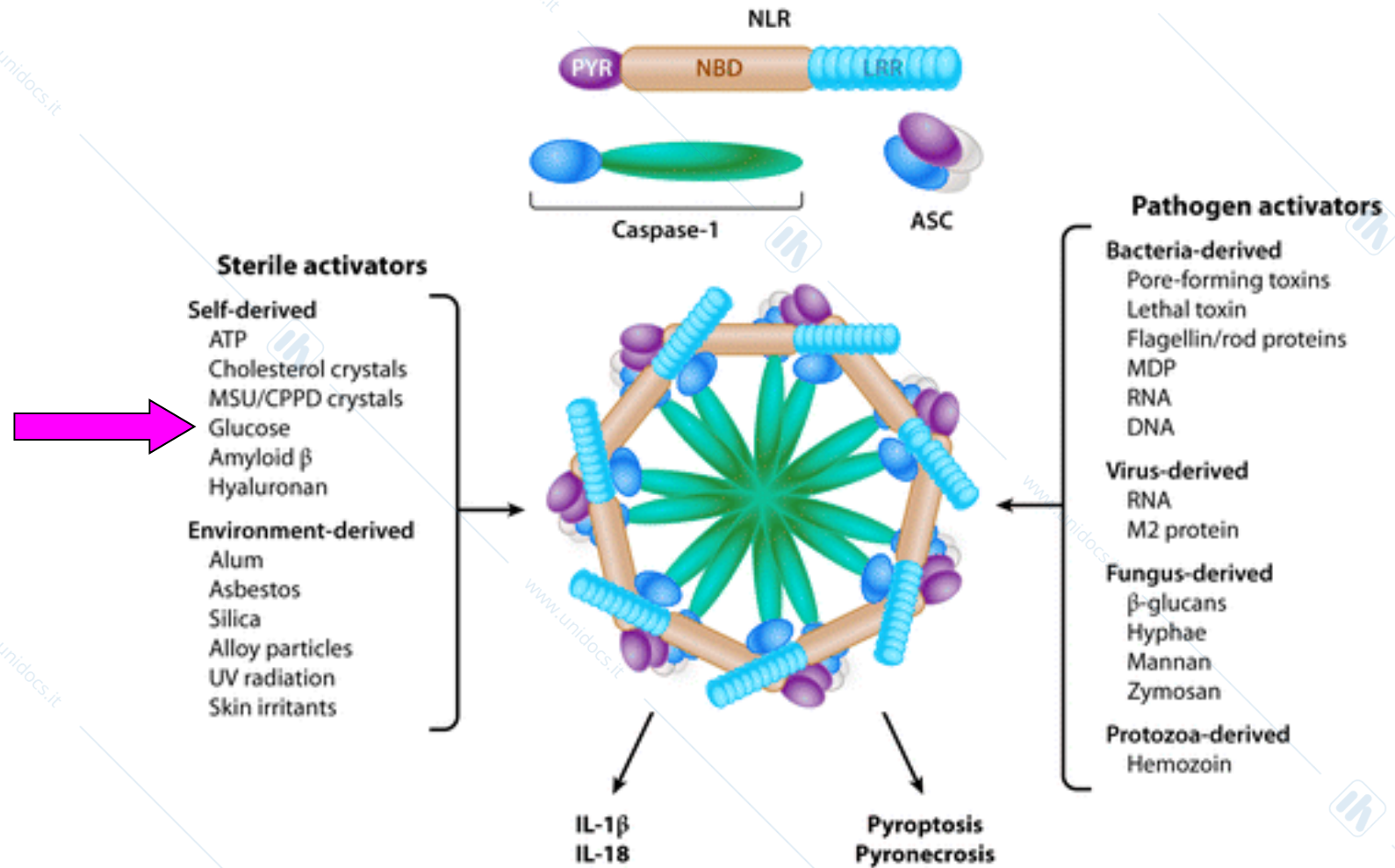
Alterazioni del metabolismo protidico

- Incremento della **gluconeogenesi da aminoacidi**: riduzione delle masse muscolari per consumo delle proteine.

Alterazioni del metabolismo lipidico

- Incremento della **mobilizzazione dei lipidi** ed aumento della conversione degli acidi grassi in **corpi chetonici** (chetonemia e chetonuria).
- I corpi chetonici possono indurre uno stato di **acidosi metabolica** che può portare a coma diabetico e morte.

Diabete e infiammazione



AR Davis BK, et al. 2011.
Annu. Rev. Immunol. 29:707–35

Complicanze acute del diabete

1. Ipoglicemia
2. Cheto-acidosi diabetica
3. Coma iperosmolare non chetonico

1. Coma ipoglicemico

- **Ipoglicemia:** conseguente a picchi iperglicemici o a errori terapeutici
- **Livelli glicemici <40 mg/dl** provocano una serie di disturbi (tremori, annebbiamento della vista, ecc.) riconducibili al minor apporto di glucosio al cervello
- Le manifestazioni più severe sono rappresentate da coma e morte
- **Triade di Whipple**
 - Presenza di sintomi compatibili con ipoglicemia
 - Riscontro biochimico di ipoglicemia
 - Regressione della sintomatologia dopo somministrazione di glucosio

2. Chetoacidosi diabetica

- Grave complicanza del T1DM, meno frequente nel T2DM, **dovuta a deficit di insulina** e caratterizzata da **iperglicemia**.
- Può essere scatenata da infezioni, errori terapeutici, stress: presenta mortalità molto elevata
- A causa del deficit di insulina
 - riduzione dell'utilizzo periferico del glucosio
 - aumento della gluconeogenesi epatica
 - aggravamento dell'iperglicemia
 - glicosuria, poliuria e disidratazione
 - **mobilizzazione di acidi grassi → loro utilizzo a livello epatico per la produzione di corpi chetonici** (chetonemia > 5 mmol/L e chetonuria),
 - consumo dei bicarbonati plasmatici
 - **acidosi metabolica**
- I sintomi sono: nausea, vomito, difficoltà respiratoria
- Richiede intervento terapeutico urgente: **somministrazione di insulina e fluidi ev.**

3. Coma iperosmolare non chetonico

- Sviluppo di una **severa iperglicemia** (>900 mg/dl) accompagnata da **disidratazione e depressione della coscienza**
- **Non si evidenziano chetonemia e chetonuria** probabilmente per un **effetto inibitorio della disidratazione e della iperosmolarità sulla lipolisi e sulla chetogenesi**
- Fattori scatenanti possono essere: terapia incongrua, infezioni, traumi, diuretici, corticosteroidi, allettamenti, assunzione di bevande zuccherate

Complicanze croniche del diabete

- La **severità e la cronicizzazione** della **iperglicemia** nel T1DM e nel T2DM sono i maggiori fattori patogenetici che portano alle complicanze legate ai danni del microcircolo
- Il **controllo della glicemia** rimane la modalità principale attraverso cui evitare o **ridurre le complicanze delle microangiopatie**
- È più difficile dimostrare che il controllo della glicemia possa prevenire le complicanze macrovascolari: ATS e le sue manifestazioni cliniche, malattia coronarica, vasculopatie periferiche, patologie cerebrovascolari;
- Le macroangiopatie sono particolarmente frequenti nei pazienti insulino-resistenti con T2DM più anziani e portatori frequentemente di altri fattori di rischio per patologie vascolari

Complicanze croniche del diabete

Macroangiopatia responsabile di:

- Cardiopatia ischemica
- Vasculopatia cerebrale
- Vasculopatia periferica

Microangiopatia responsabile di:

- Nefropatia
- Retinopatia
- Neuropatia

Macroangiopatia diabetica

Aterosclerosi accelerata che interessa aorta e arterie di grande e medio calibro **favorita da:**

- **alterazione degli endoteli vascolari** in conseguenza degli effetti deleteri della iperglicemia persistente
- **alterazioni del metabolismo lipidico (incremento colesterolo-LDL)**
- **glicazione delle LDL e delle proteine nella membrana basale della tonaca intima delle arterie → formazione di AGEs con effetti pro-infiammatori**

Macroangiopatia

- Generalmente gli effetti più evidenti si verificano entro 10 anni dalla insorgenza del diabete
- L'estensione e la severità delle lesioni aterosclerotiche aumentano nei pazienti con diabete di vecchia data
- L'**IMA** è la causa più comune di decesso tra i pazienti diabetici
- Un rischio elevato di malattie cardiovascolari si trova anche nei pre-diabetici
- La **gangrena degli arti inferiori** è 100 volte più frequente nei pz diabetici rispetto ai soggetti senza diabete.

Microangiopatia

- Caratterizzata da ispessimento delle membrane basali dei capillari di cute, muscoli scheletrici, retina (retinopatia), glomeruli renali (nefropatia)
- Nonostante l'aumento di spessore, i capillari dei pz diabetici sono **meno elastici e più permeabili alle proteine plasmatiche**

Ispessimento della membrana basale di un capillare in un paziente con T2DM

Nefropatia diabetica

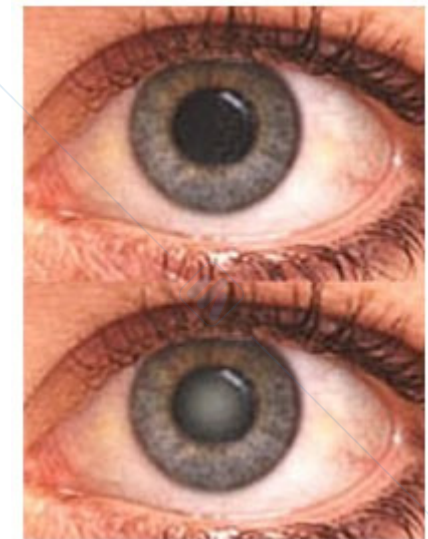
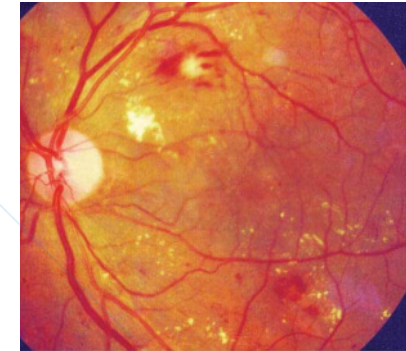
- L'insufficienza renale è la seconda causa di decesso, dopo l'IMA, nei pz diabetici
- Sono presenti:
 - **Lesioni glomerulari:** ispessimento della membrana basale capillare, sclerosi mesangiale e glomerulosclerosi nodulare
 - **Lesioni vascolari** (arteriolosclerosi)
 - **Pielonefriti** (infiammazioni acute o croniche frequenti e gravi nei pz diabetici)

Complicanze oculari

L'interessamento oculare nel diabete può manifestarsi come:

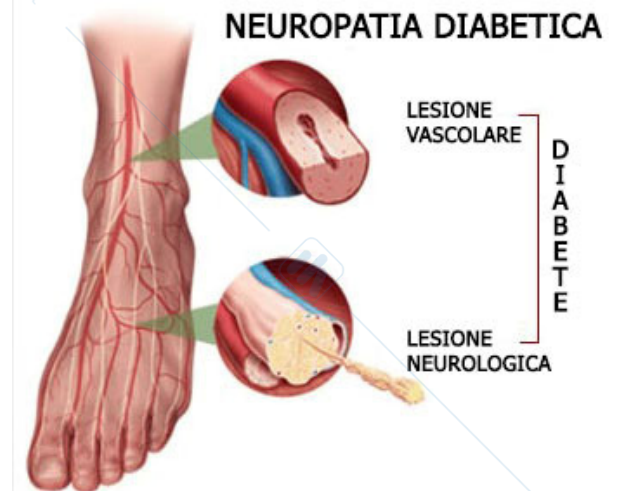
- **Retinopatia proliferativa** con comparsa di nuovi vasi
- **Cataratta**: opacizzazione del cristallino per danno osmotico
- **Glaucoma**: ipertensione endo-oculare con possibile danno da compressione al nervo ottico

Retinopatia diabetica



Neuropatia periferica in corso di diabete

- **Neuropatia distale simmetrica sensoriale o sensoriale-motoria**, la più frequente, determina una riduzione della sensibilità nelle estremità distali e limitate anomalie motorie.
- **Neuropatia di tipo autonomo**; 20-40% dei pazienti diabetici, solitamente associata alla precedente, può provocare alterazioni della peristalsi intestinale
- **Neuropatia asimmetrica focale o multifocale**. Neuropatia assonale con certo grado di demielinizzazione segmentaria, probabilmente da **ischemia** locale.



Patogenesi del “piede diabetico”

La perdita della sensibilità dolorifica può determinare la comparsa di ulcerazioni che, a causa dei difetti del microcircolo, hanno scarsa possibilità di guarigione.

