



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Σακχαρώδης Διαβήτης

Θεόδωρος Αλεξανδρίδης
Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας
Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος
Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Πατρών

ΣΚΟΠΟΣ

- Τι είναι ο διαβήτης, πως κατηγοριοποιείται και ποια είναι η παθογένειά του;
- Ποιες οι χρόνιες επιπλοκές και πως προλαμβάνονται
- Ποιες είναι οι σύγχρονες θεραπείες και πόσο αποτελεσματική και εύκολη κάνουν την σωστή ρύθμιση
- Με ποιο μηχανισμό δρουν τα φάρμακα και ποιες οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους.



Κλινική περίπτωση

- Γυναίκα 45 ετών παραπέμπεται στον οικογενειακό γιατρό της γιατί βρέθηκε τυχαία υψηλή τιμή γλυκόζης σε εξετάσεις που έκανε για τον ασφαλιστικό της οργανισμό.
- Σε ερωτήσεις που της έγιναν παραδέχθηκε ότι είχε καταβολή προοδευτικά επιδεινούμενη και το βάρος της είχε αυξηθεί κατά την διάρκεια του προηγούμενου έτους. Κάπνιζε 15 τσιγάρα την ημέρα.
- Η μητέρα της και ο παππούς από την μητέρα της είχαν διαβήτη τύπου 2.
- Στην φυσική εξέταση ήταν παχύσαρκη (δείκτης μάζας σώματος* 31kg/m²). Η αρτηριακή πίεση ήταν 160/90 mmHg και δεν είχε ψηλαφητή δεξιά οπίσθια κνημιαία αρτηρία. Η λοιπή εξέταση ήταν φυσιολογική.

 Δείκτης Μάζας Σώματος = Βάρος Σώματος (kg) / Ύψος (m²)

Κλινική περίπτωση (συνέχεια)

- Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε γλυκόζη νηστείας στο αίμα 12,2 mmol/L (220mg/dl), γλυκοζυλιωμένη Hb (HbA1c) 9,2%, χοληστερόλη 7,4mmol/L (286mg/dl)*, φυσιολογική νεφρική λειτουργία, γλυκοζουρία (3+) σε εξέταση ούρων με ταινία.
- Της συνεστήθη διακοπή καπνίσματος και έναρξη αγωγής με μετφορμίνη, αντιϋπερτασικά και υπολιπιδαιμικά φάρμακα.
- Εξειδικευμένη νοσηλεύτρια και διαιτολόγος την εκπαίδευσαν για την παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος, την δίαιτα και την άσκηση.
- Αρχικά η πρόοδος ήταν αργή αλλά τελικά άρχισε να χάνει βάρος. Ακολούθησε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

* Γλυκόζη: $\text{mmol/L} = \text{mg/dl} \times 0.05551$

Χοληστερόλη: $\text{mmol/L} = \text{mg/dl} \times 0.02586$

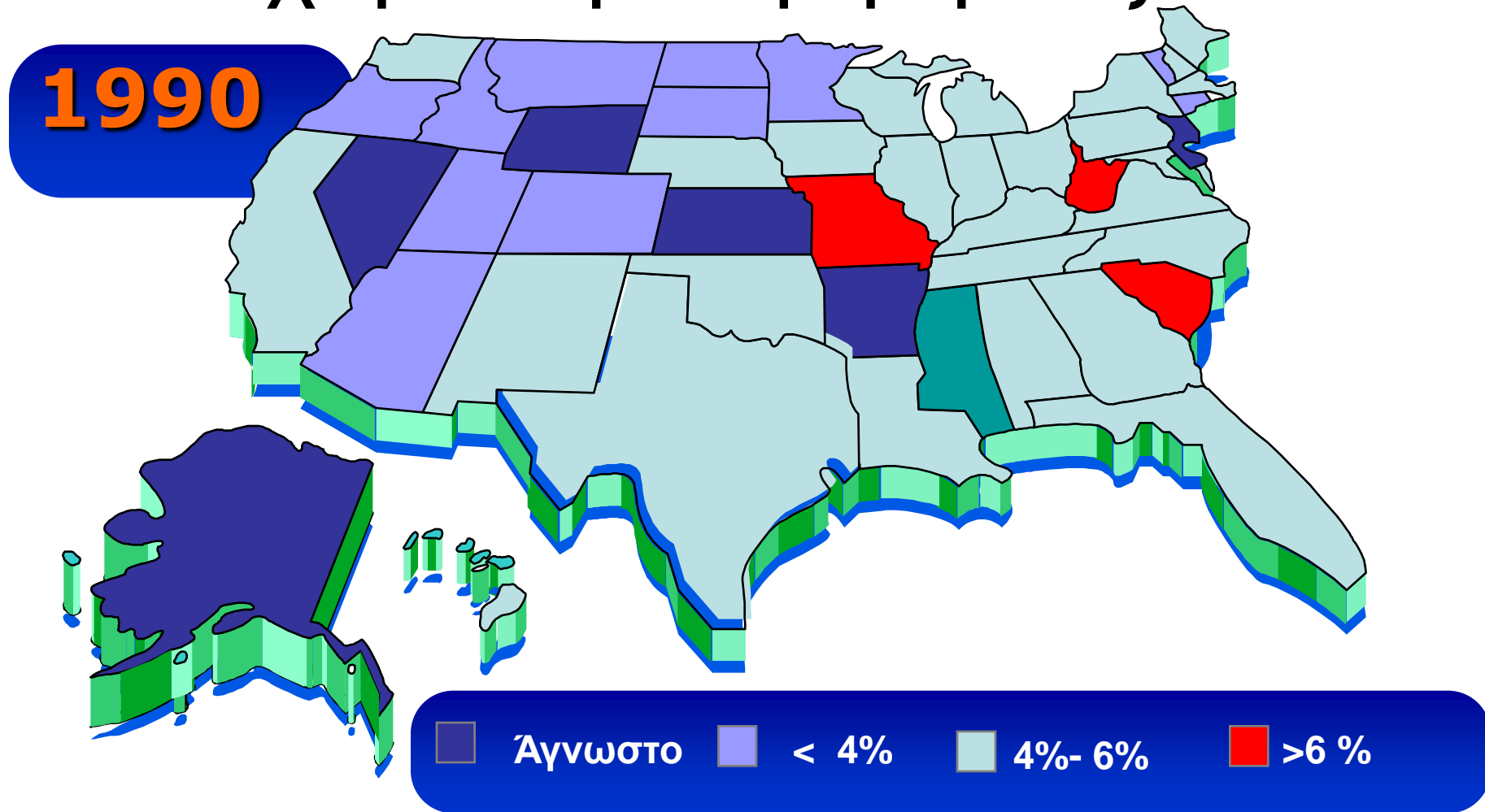


ΟΡΙΣΜΟΣ Σ. ΔΙΑΒΗΤΗ

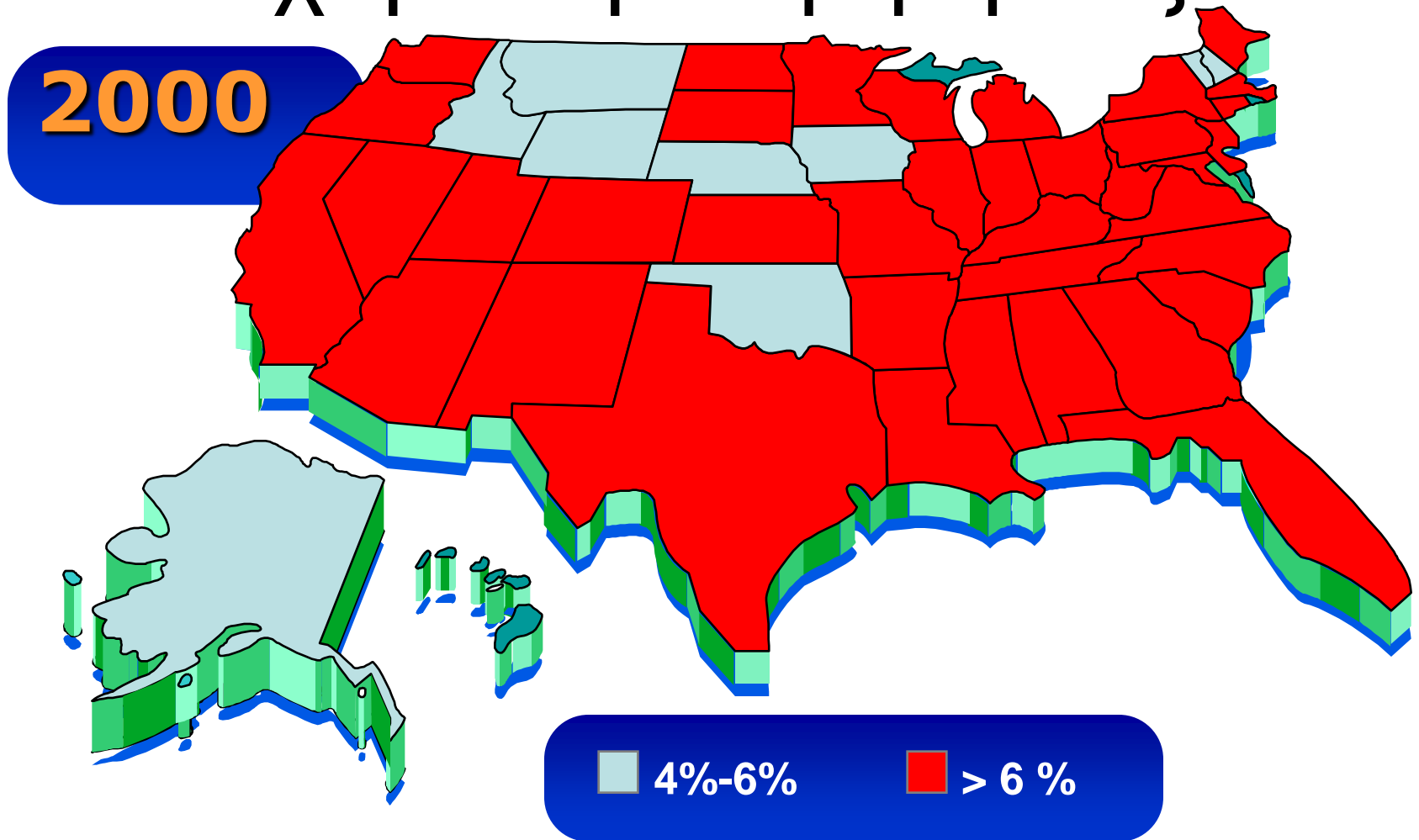
- ❑ Ο ΣΔ είναι σύνδρομο υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου που χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπεργλυκαιμίας
- ❑ Συνυπάρχει όμως πάντοτε διαταραχή του μεταβολισμού υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών
- ❑ Οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης ή/και αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης
- ❑ Συχνά συνοδεύεται από επιπλοκές (μακροαγγειοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και νεφροπάθεια)



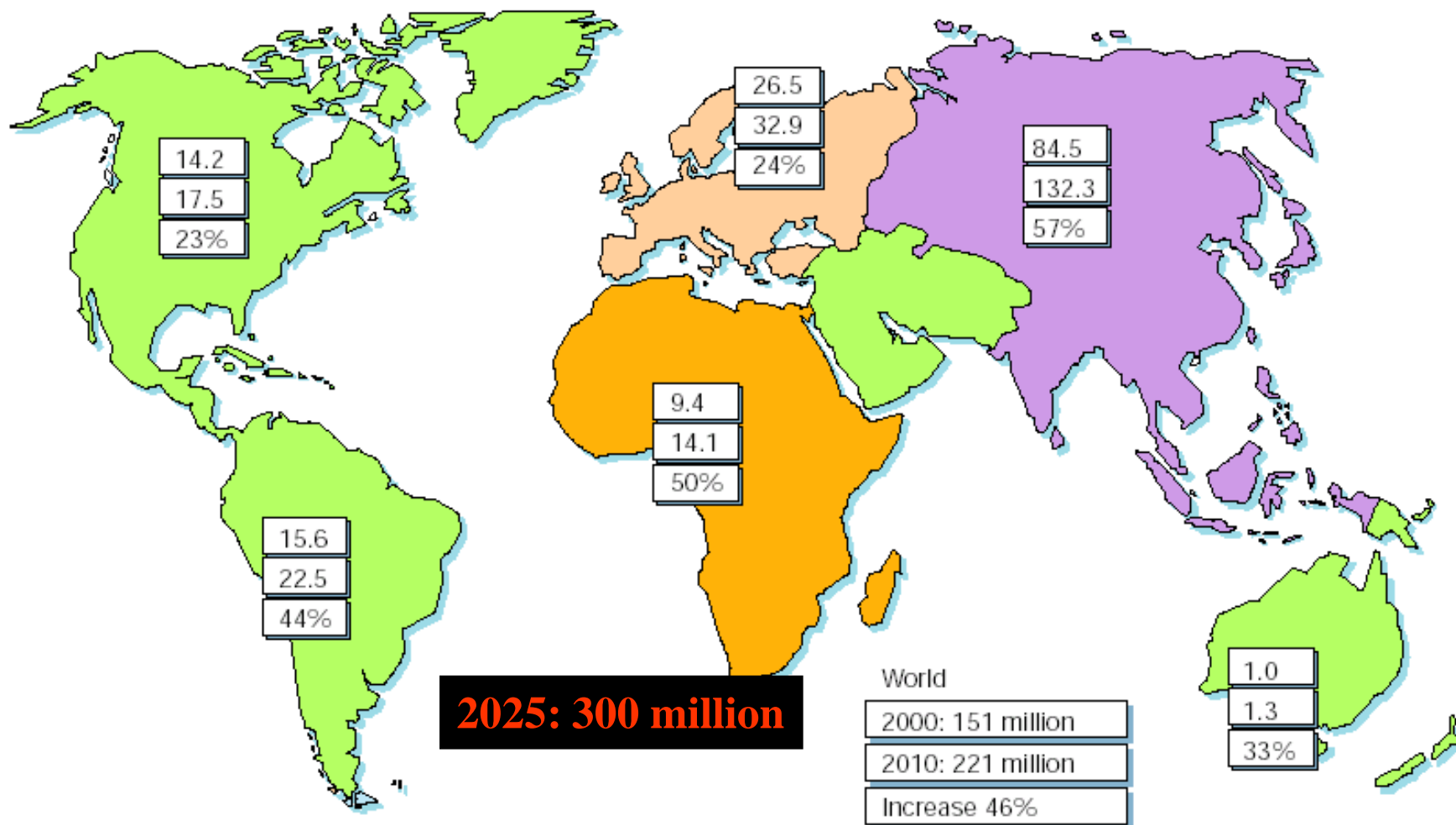
Ο Επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη αυξάνει



Ο Επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη αυξάνει



Επιπολασμός ΣΔ τα έτη 2000, 2010 και 2025



Amos A et al. *Diabetic Med.* **14**: S1–S85, 1997.

Η πρόβλεψη για το 2025 έχει ήδη ξεπεραστεί!!!

IDF 2013: 382 million with DM + 316 million with IGT!!

Επιπολασμός ΣΔ στην ΕΛΛΑΔΑ

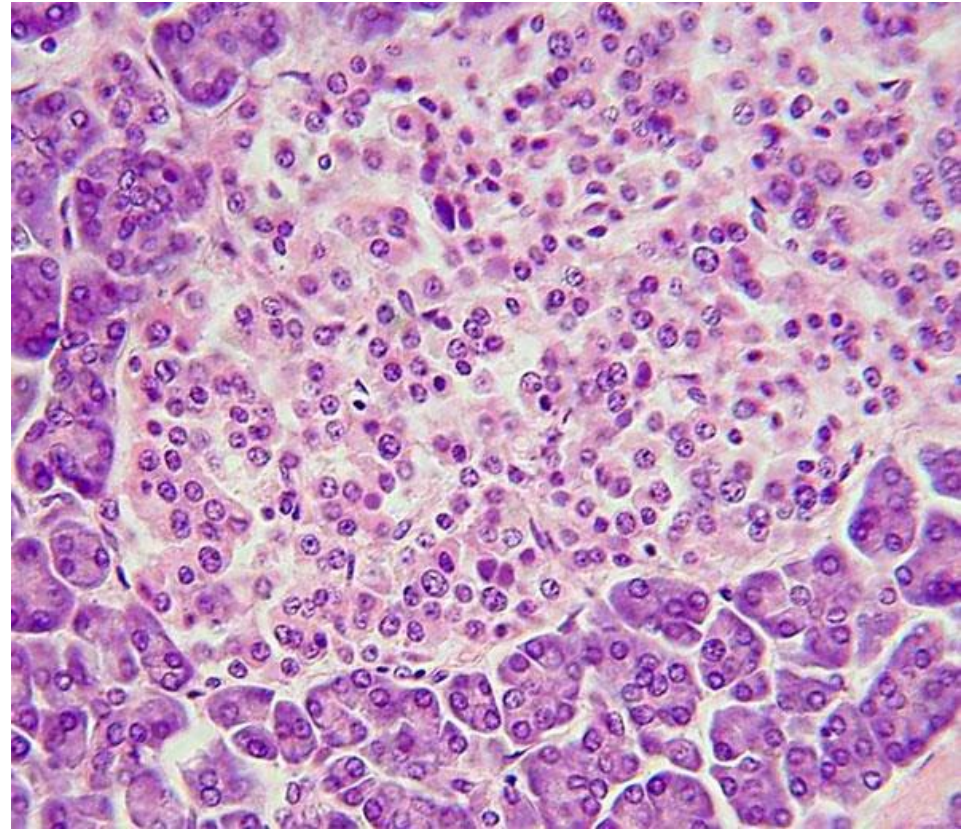
Μελέτη	Πληθυσμός	Τόπος	Έτος	
Χριστακόπουλος - Καραμάνος και συν	Αγροτικός		1973	1,27%
Κατσιλάμπρος και συν	Αστικός	Αιγάλεω	1975	2,4%
Κατσιλάμπρος και συν	Αστικός	Αιγάλεω	1993	3,1%
Λιονής και συν	Αγροτικός	Κρήτη	1999	6,9%
Τριχόπουλος και συν (EPIC)	Αστικός	Αθήνα	2000	7%
Πίτσαβος και συν (ATTICA)	Αστικός	Αθήνα	2000	7%
Διαμαντόπουλος και συν	Αστικός	Αθήνα	2000	4,1%
Μελιδώνης και συν	Αγροτικός	Αργολίδα	2002	7,8%
Παππάς και συν	Ημιαστικός	Σαλαμίνα	2002	8,2%



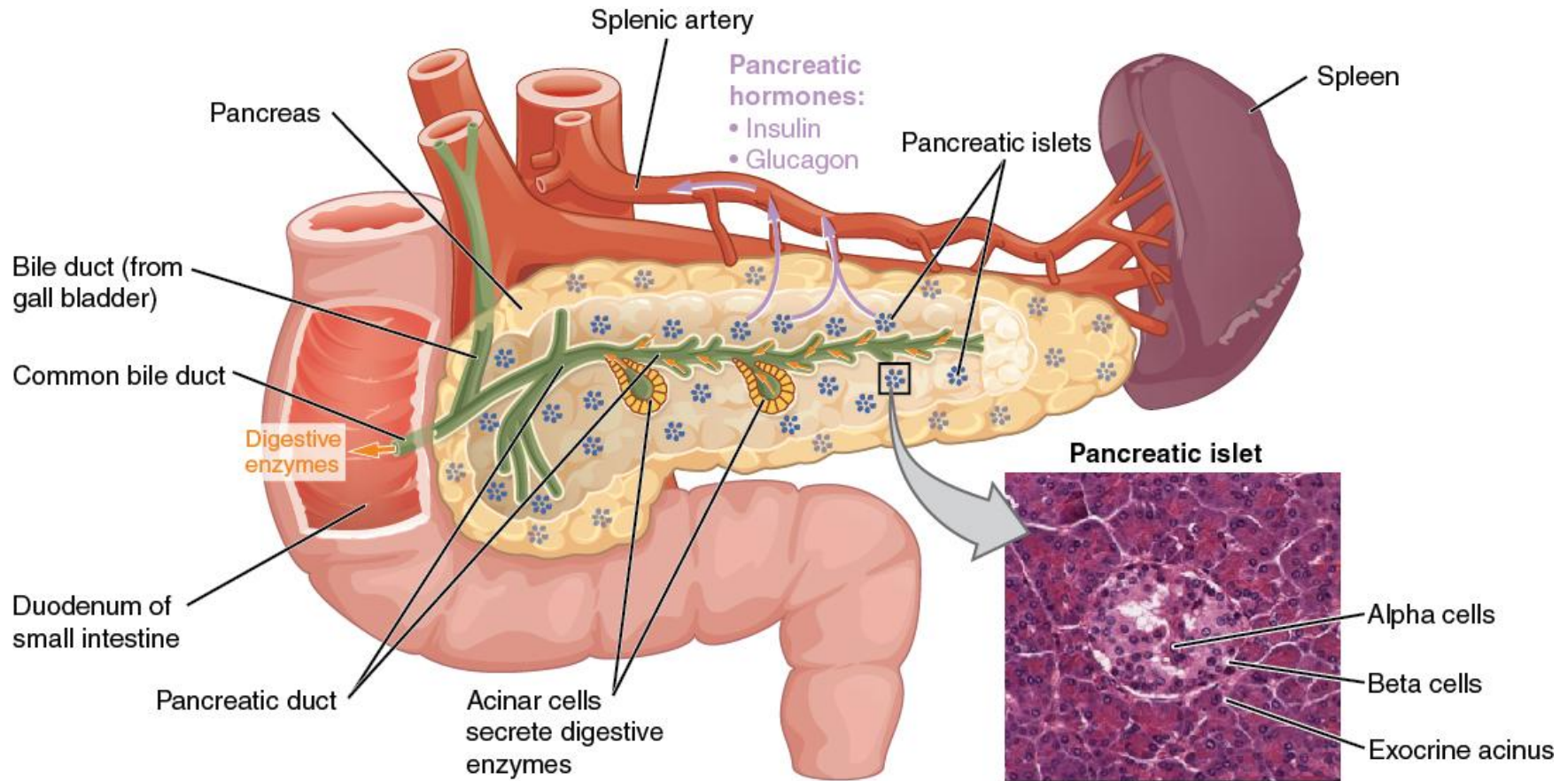
Σήμερα ο επιπολασμός υπολογίζεται κοντά στο 10%

πάγκρεας

- Εξωκρινές: 84% του όγκου
- Αγγεία + πόροι: 4%
- Ενδοκρινές: 2%
- Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία: 10%



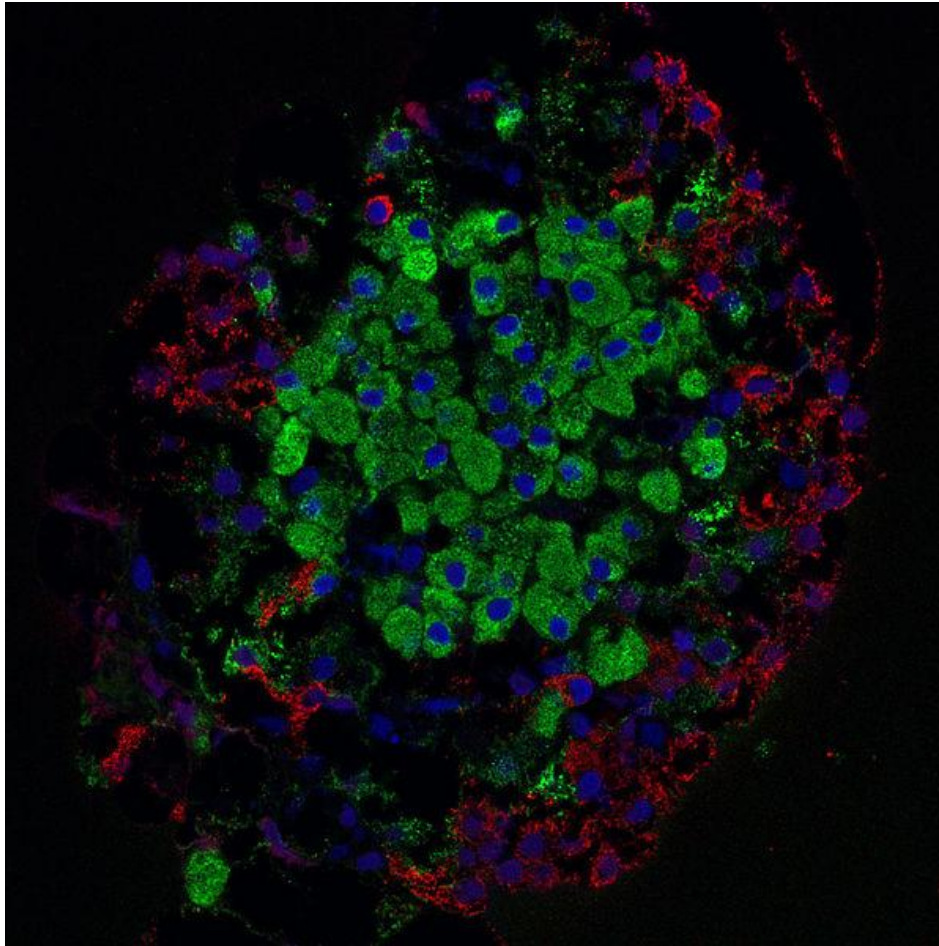
Πάγκρεας – νησίδιο – τύποι ΚΥΤΤΑΡΩΝ



Ανατομία παγκρέατος και ιστολογική εικόνα



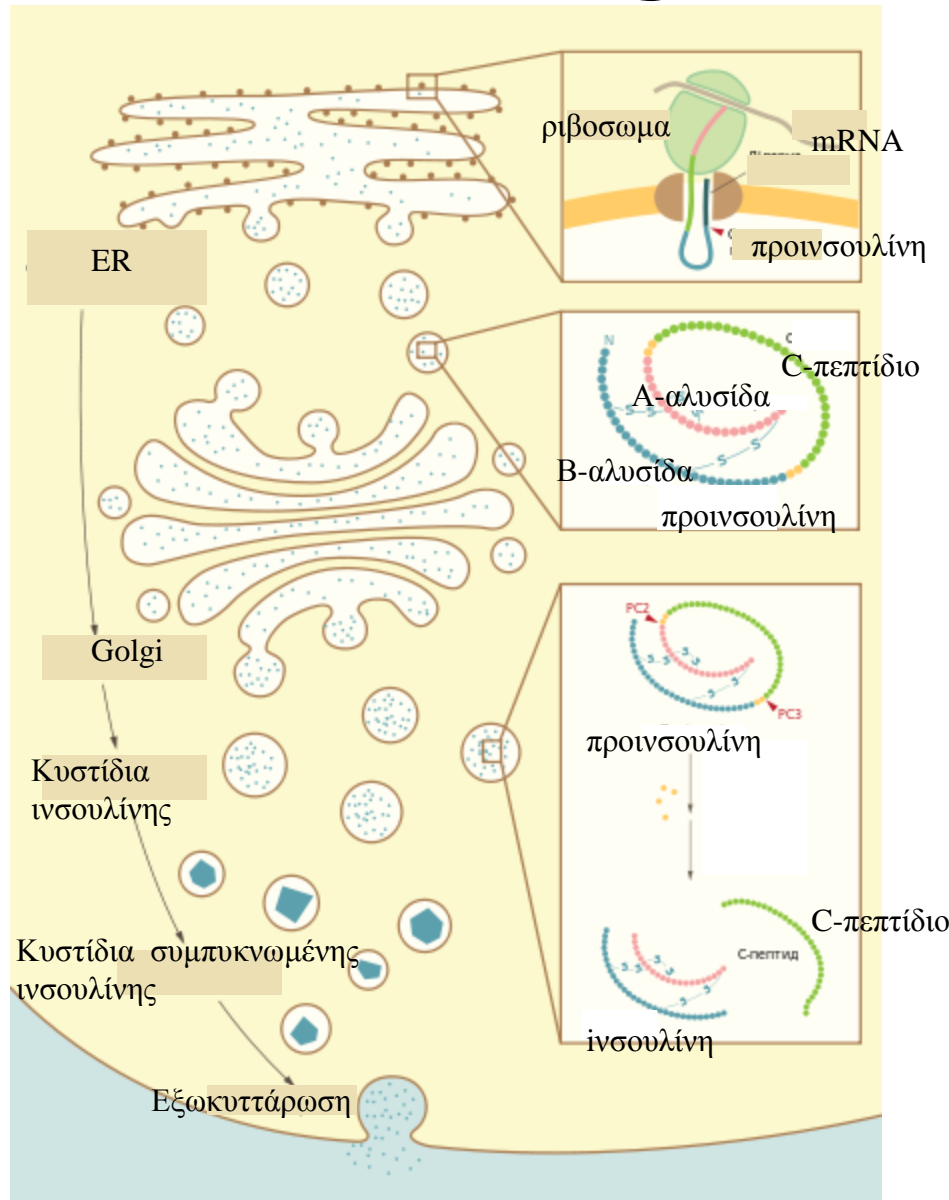
Φυσιολογικό νησίδιο: ανοσοφθορισμός α- και β-κυττάρων



Νησίδιο Langerhans: με μπλε χρώμα φαίνονται οι πυρήνες των κυττάρων, με πράσινο τα β-κύτταρα και με κόκκινο τα α-κύτταρα.



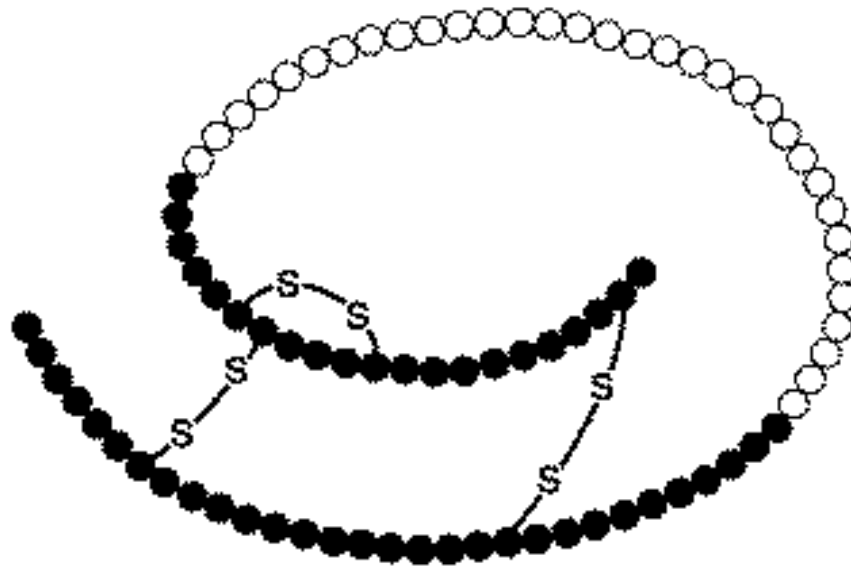
Βιοσύνθεση της ινσουλίνης



Διαδικασία πρωτεϊνοσύνθεσης και απέκκρισης της ινσουλίνης.



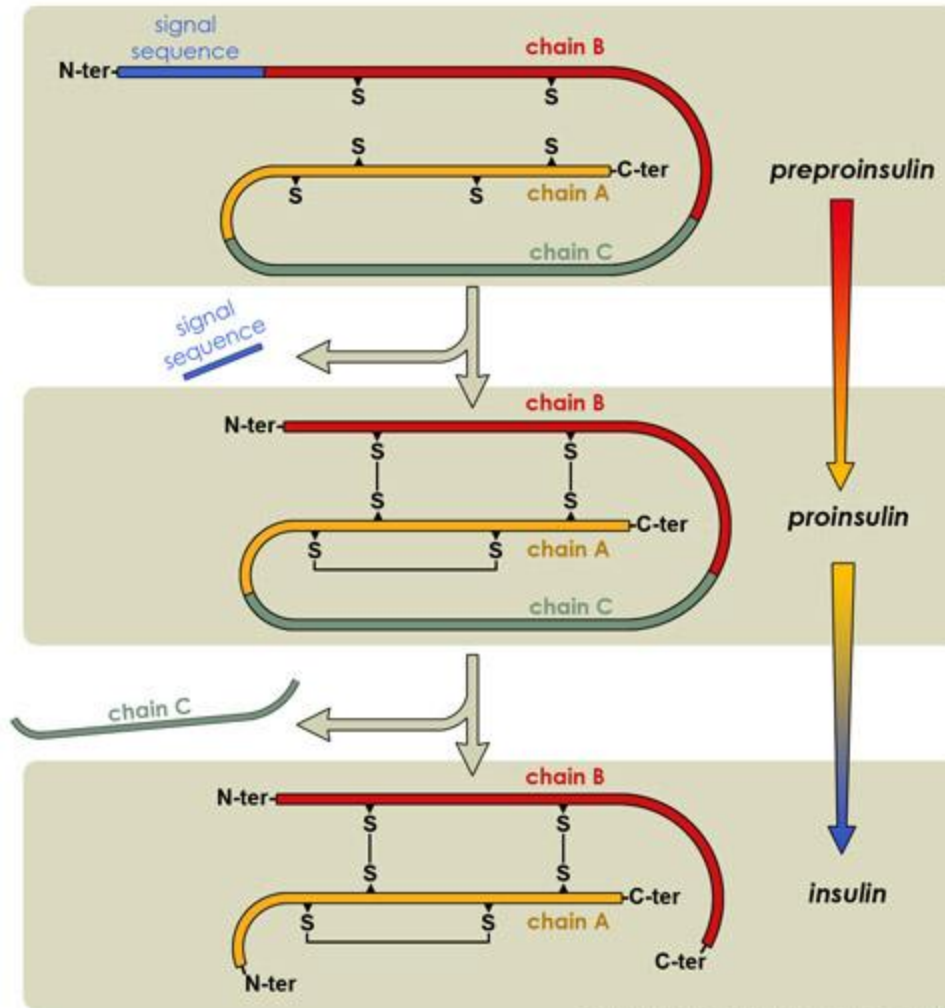
Προπρωϊνσουλίνη



Το μόριο της προινσουλίνης



Από ένα μόριο προϊνσουλίνης προέρχεται ένα μόριο ινσουλίνης και ένα C-πεπτιδίου



Ωρίμανση της
προϊνσουλίνης σε
ινσουλίνη.

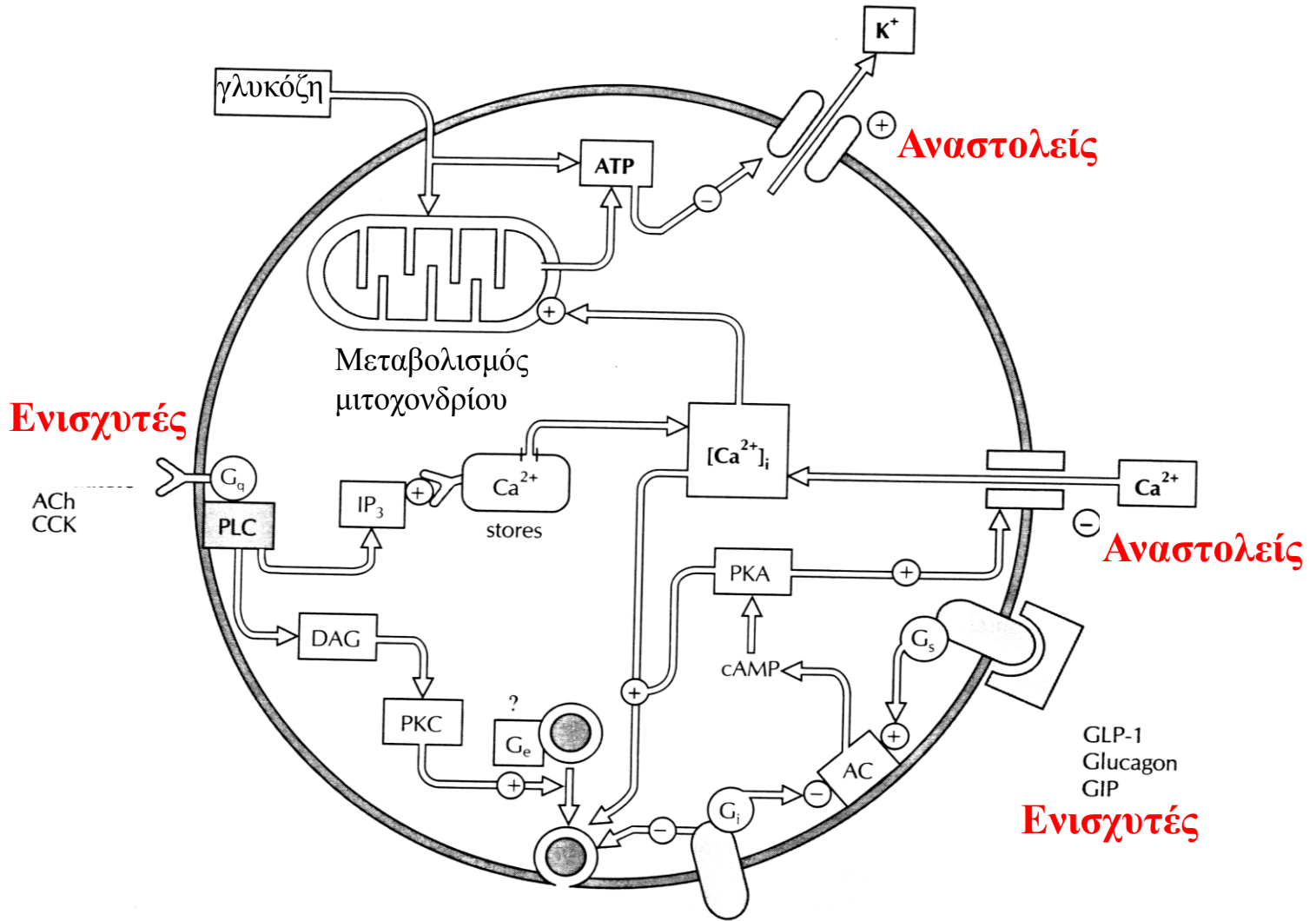


Τροποποιητές της έκκρισης ινσουλίνης και γλυκαγόνης

	Ινσουλίνη	Γλυκαγόνη
<u>Ορμόνες των νησιδίων</u>		
Ινσουλίνη	↓	↓
Γλυκαγόνη	↑	↓
Σωματοστατίνη	↓	↓
<u>Θρεπτικά συστατικά</u>		
Γλυκόζη	↑	↓
Αμινοξέα	↑	↑
Ελεύθερα λιπαρά οξέα	↑	↓
<u>Νευρομεταβιβαστές</u>		
α-Αδρενεργικοί	↓	↑
β-Αδρενεργικοί	↑	↑
Χοληνεργικοί	↑	↑
<u>Ορμόνες Γαστρεντερικού</u>		
GLP-1, σεκρετίνη	↑	↓
Γαστρίνη, GIP, VIP, χολοκυστοκινίνη	↑	↑



Τροποποιητές της έκκρισης της ινσουλίνης



Epinephrine **Αναστολείς**
 Somatostatin
 Galanin

Η έκκριση της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη εκκρίνεται κατά ώσεις

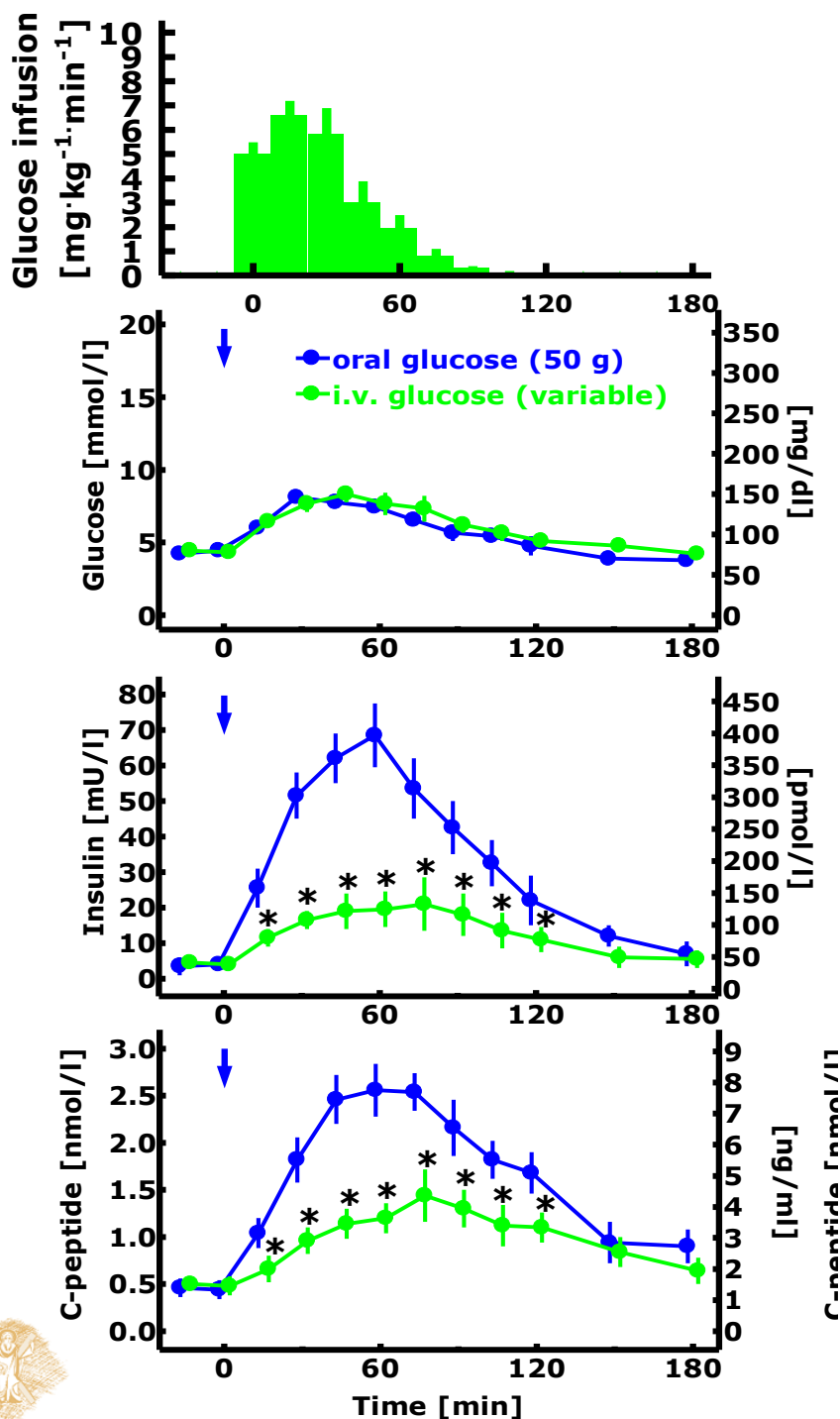
Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης είναι πολύ πιο υψηλές στην πυλαία φλέβα.

Η έκκριση της ινσουλίνης χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη Α και Β φάσης. Κατά την Α φάση έχουμε απότομη αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης παροδικά μέσα στα πρώτα λεπτά όπου πέφτει μέχρι το πρώτο 20λεπτο. Από εκεί και πέρα ξεκινά η Β φάση με αργή αλλά σταθερή αύξηση μέχρι τα 120λεπτά.



Το φαινόμενο της ινκρετίνης

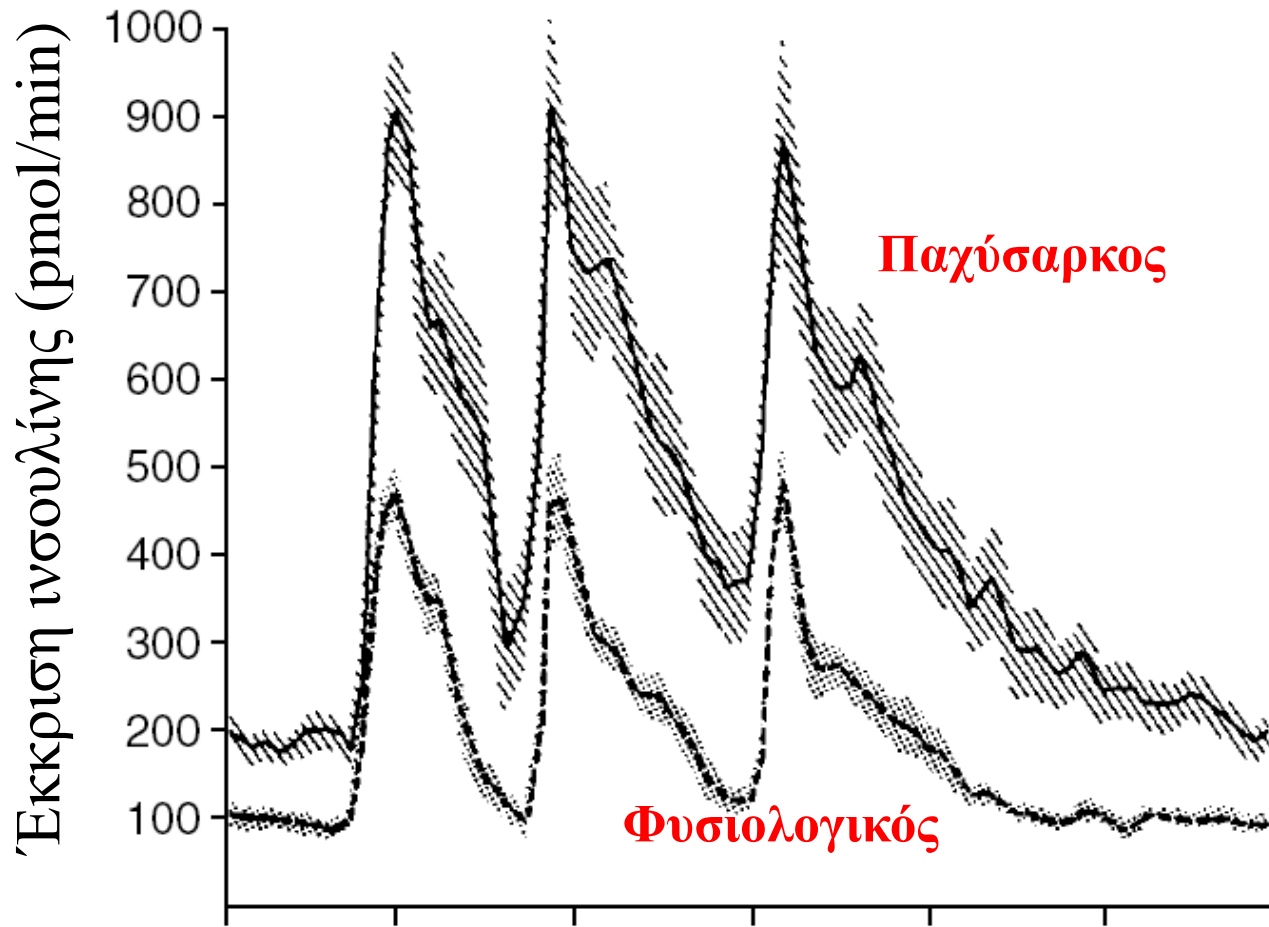
Για την ίδια αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, μετά χορήγηση γλυκόζης από του στόματος ή ενδοφλεβίως, η έκκριση ινσουλίνης και c-πεπτιδίου είναι πολύ μεγαλύτερη στην από του στόματος χορήγηση γλυκόζης. Η επιπλέον έκκριση στην από του στόματος χορήγηση οφείλεται στις ινκρετίνες (GLP-1, GIP) που παράγονται από τον ΓΕΣ μετά λήψη φαγητού και ενισχύουν την έκκριση της ινσουλίνης που προκαλεί η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης μετά το γεύμα.



Nauck et al. 1986
Diabetologia; 29: 46-52



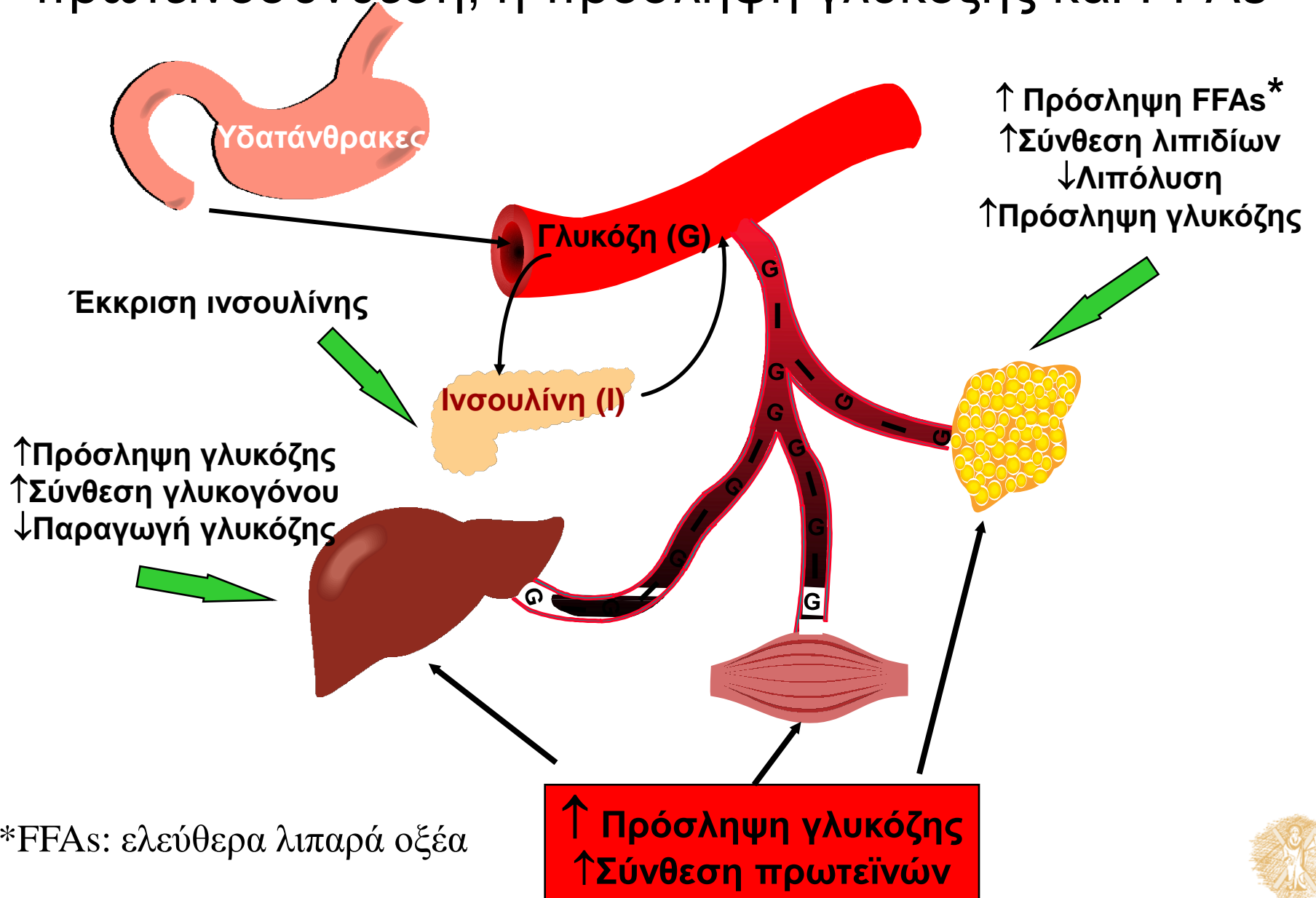
Έκκριση ινσουλίνης στην διάρκεια του 24/ώρου σε φυσιολογικούς και παχύσαρκους



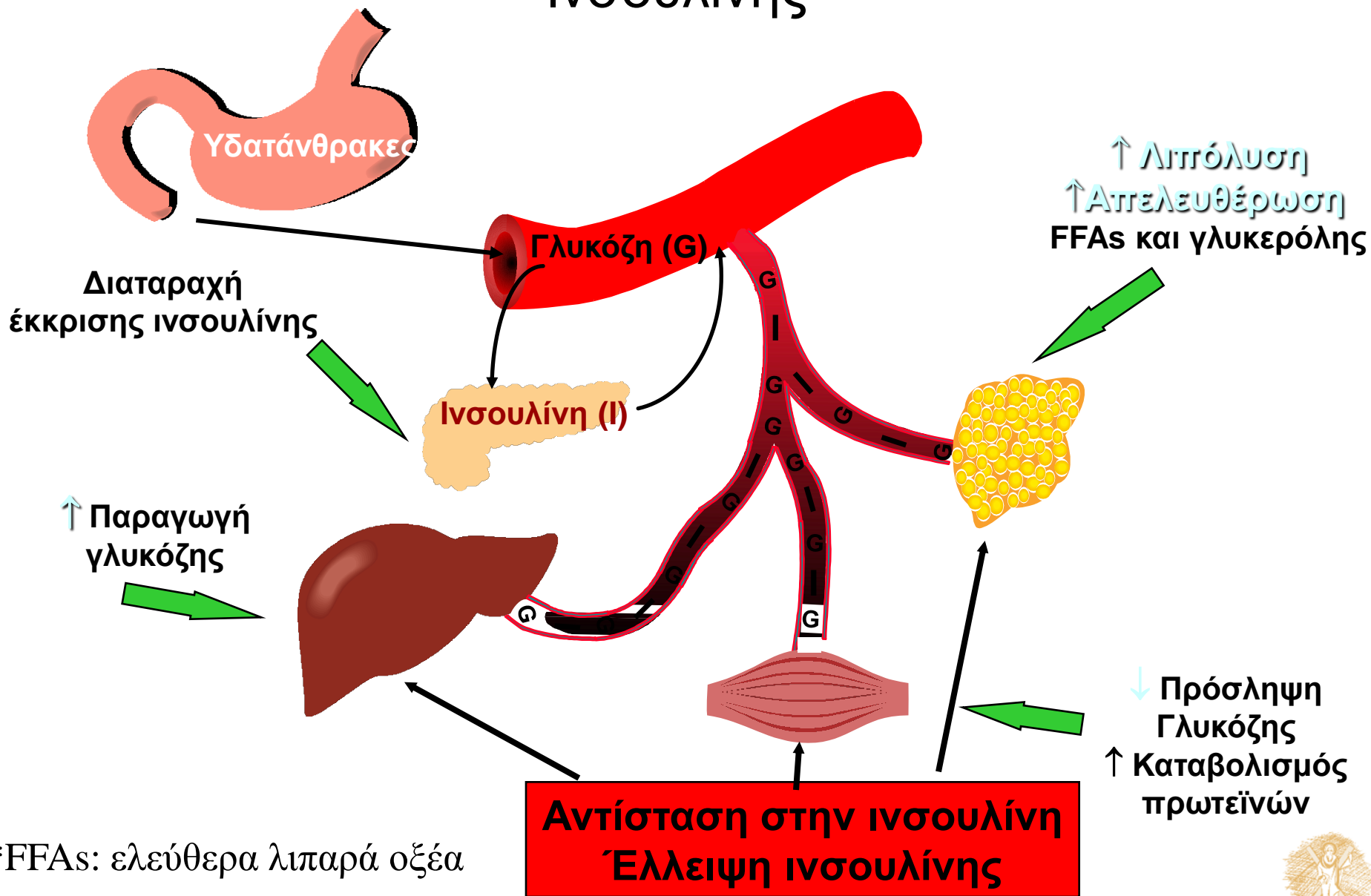
Ώρα: 6 πμ. 10 πμ. 2 μμ. 6 μμ. 10 μμ. 2 πμ. 6 πμ.



Μετά από γεύμα αυξάνει η έκκριση της ινσουλίνης, η πρωτεϊνοσύνθεση, η πρόσληψη γλυκόζης και FFAs



Σε νηστεία, αντίσταση στην ινσουλίνη ή έλλειψη ινσουλίνης



Μεταφορείς γλυκόζης

- Ο GLUT-1 εκφράζεται σε πολλά είδη κυττάρων, είναι μόνιμα στην πλασματική μεμβράνη και επιτρέπει την πρόσληψη γλυκόζης με βασικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης.
- Ο GLUT-2 μεταφέρει την γλυκόζη στα β-κύτταρα και το ήπαρ, είναι δε σημαντικός για την έκκριση της ινσουλίνης διότι επιτρέπει την ανίχνευση από το β-κύτταρο των συγκεντρώσεων της γλυκόζης.
- Ο GLUT-3 επιτρέπει την πρόσληψη γλυκόζης από τους νευρώνες στο ΚΝΣ με μη ινσουλινο-εξαρτώμενο τρόπο.



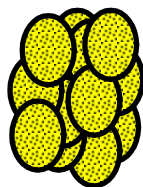
Μεταφορείς γλυκόζης

- Ο GLUT-4 εκφράζεται στους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς, σκελετικούς μυς, μυοκάρδιο και λιπώδη ιστό.
 - Σε συνθήκες νηστείας ευρίσκεται ενδοκυττάρια στα μικροσωμάτια χαμηλής πυκνότητας και μετακινείται στην πλασματική μεμβράνη υπό την δράση της ινσουλίνης.
 - Μεταγευματικά όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης και της ινσουλίνης αυξάνουν επιτρέπουν την μετακίνηση του GLUT-4 στην πλασματική μεμβράνη και την είσοδο της γλυκόζης.
 - Οι σκελετικοί μυς είναι από πλευράς μεγέθους ο κύριος ινσουλινο-ευαίσθητος ιστός και προσλαμβάνει το 70-80% της γλυκόζης που περιέχει το γεύμα, επαναφέροντας έτσι τα επίπεδα της γλυκόζης γρήγορα στο φυσιολογικό.



Αντίσταση στην ινσουλίνη ή έλλειψη ινσουλίνης

Σχετική έλλειψη / περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη: σκελετικοί μύς και λίπος

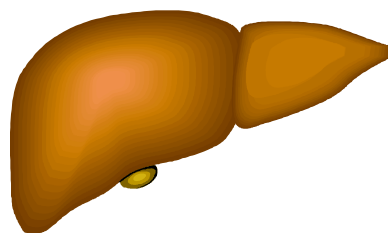


- ↑ Λιπόλυση
- ↓ Κάθαρση TG
- ↓ Πρόσληψη γλυκόζης
- ↓ Χρησιμοποίηση γλυκόζης
- ↑ Απελευθέρωση FFAs, γλυκερόλης



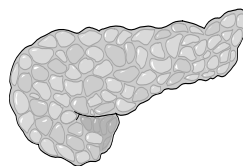
- ↓ Κάθαρση TG
- ↓ Πρόσληψη και χρησιμοποίηση γλυκόζης
- ↑ Πρωτεόλυση
- ↑ απελευθέρωση αμινοξέων

Σχετική έλλειψη / Ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη



- ↑ Παραγωγή VLDL
- ↑ Παραγωγή γλυκόζης
- ↓ Πρόσληψη γλυκόζης
- ↓ Χρησιμοποίηση γλυκόζης

Σχετική έλλειψη ινσουλίνης



Ανεπαρκής για τις ανάγκες έκκριση ινσουλίνης



Κριτήρια για τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη

- Συμπτώματα ΣΔ μαζί με μία τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος: ≥ 200 mg/dl.
- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας: ≥ 126 mg/dl (σε δύο μετρήσεις).
- Γλυκόζη πλάσματος 2ώρου μετά λήψη από το στόμα: 75 g γλυκόζης ≥ 200 mg/dl.



Κριτήρια για τη διάγνωση διαταραχών της ομοιοστασίας της γλυκόζης

- Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας (ΔΓΝ):
Γλυκόζη = 100-125 mg/dl.
- Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (ΔΑΓ)
Γλυκόζη 2ώρου = 140-199 mg/dl
- Οι Δ.Γ.Ν. και Δ.Α.Γ. αντιπροσωπεύουν ενδιάμεσο μεταβολικό στάδιο (πρόδιαβήτη) μεταξύ φυσιολογικής ομοιοστασίας της γλυκόζης και ΣΔ.
- Εκφράζουν διαφορετικές διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης.
- Αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ 2 και καρδιαγγειακής νόσου, κυρίως η ΔΑΓ.



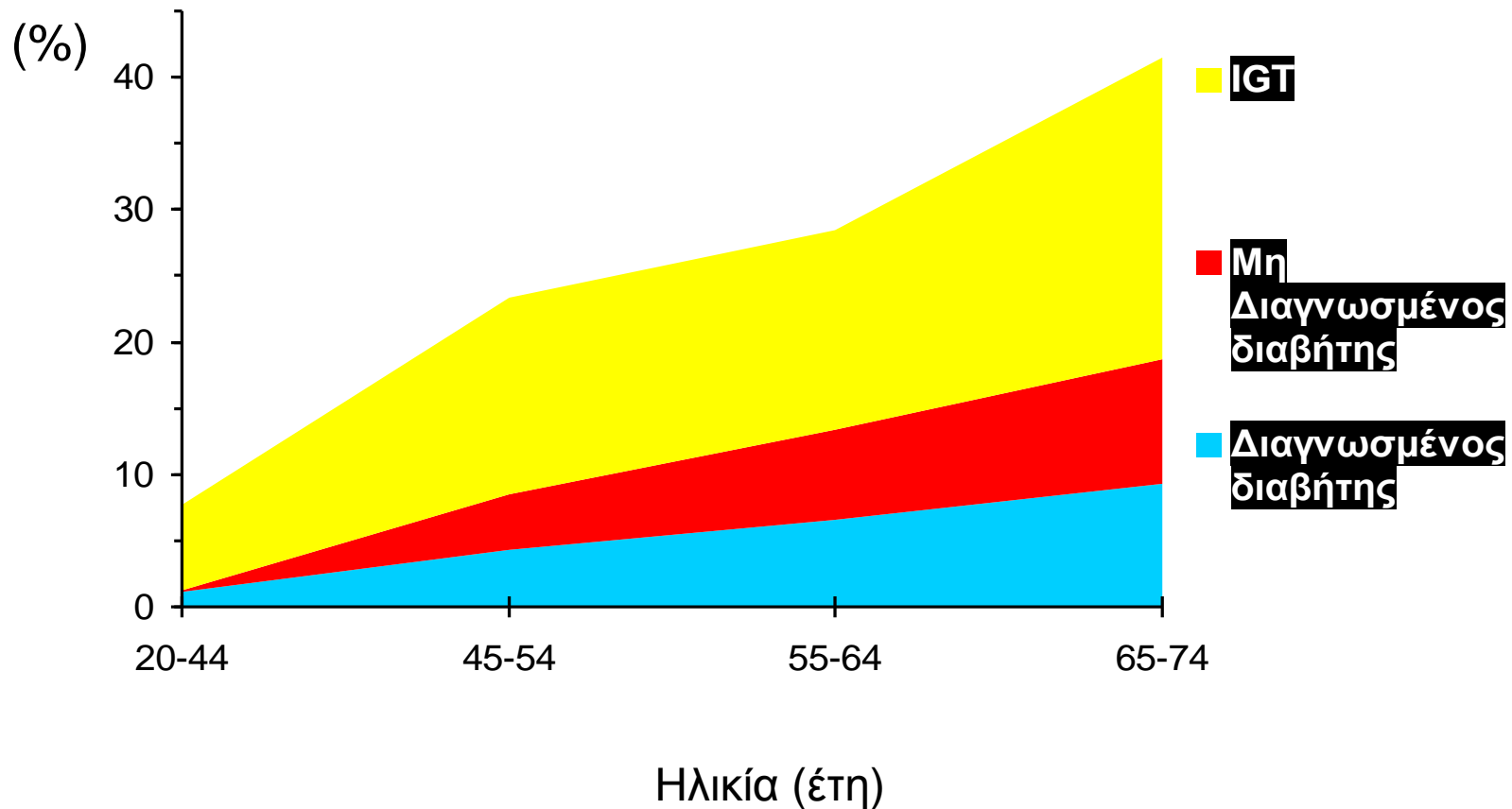
Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ της κύησης

- Νηστείας 95 mg/dl
- 1-h 180 mg/dl
- 2-h 155 mg/dl
- 3-h 140 mg/dl

Οι έγκυες που πληρούν τα γενικά κριτήρια διάγνωσης του ΣΔ κατά την πρώτη επίσκεψη κατά την κύηση θεωρείται ότι έχουν εμφανή ΣΔ



Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) ... προδιαβητικό στάδιο



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ Σ. ΔΙΑΒΗΤΗ

- Τύπου 1 (Νεανικός, ινσουλινοεξαρτώμενος)
- Τύπου 2 (Ενηλίκων)
- Σ. Διαβήτης της Κύησης (ΣΔΚ)
- Δευτεροπαθής ΣΔ
- ΣΔ σχετιζόμενος με υποσιτισμό
- Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας (ΔΓΝ)
- Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης (ΔΑΓ)



Δευτεροπαθής ΣΔ

- **Παγκρεατική Νόσος** (παγκρεατεκτομή, παγκρεατίτιδα, καρκίνος παγκρέατος, αιμοχρωμάτωση, κυστική ίνωση)
- **Περίσσεια ορμονών** (μεγαλακρία, Cushing, θυρεοτοξίκωση, φαιοχρωμοκύττωμα, γλυκαγόνωμα, ιατρογενής)
- **Φάρμακα** (θειαζιδικά διουρητικά και γενικά όσα προκαλούν υποκαλιαιμία, στρεπτοζοτοσίνη, ψυχοτρόπα, διαζοξίδη, διφαινύλ-υδαντοΐνη)
- **Σύνδρομα** (αταξία τηλαγγειεκτασία, Laurence-Moon-Biedl, μυοτονική δυστροφία, αταξία Friedrich's)



Μονογονιδιακές μορφές ΣΔ

- MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) (~5% των περιπτώσεων ΣΔ)
- Μιτοχονδριακός ΣΔ (πολύ σπάνιος)
- Μεταλλαγές του γονιδίου της ινσουλίνης (πολύ σπάνιες)
- Μεταλλαγές του γονιδίου του υποδοχέα της ινσουλίνης (σπάνιες)



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ Σ. ΔΙΑΒΗΤΗ

- Τύπου 1 (Νεανικός, ινσουλινοεξαρτώμενος)
- Τύπου 2 (Ενηλίκων)
- Σ. Διαβήτης της Κύησης (ΣΔΚ)
- Δευτεροπαθής ΣΔ
- ΣΔ σχετιζόμενος με υποσιτισμό
- Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας (ΔΓΝ)
- Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης (ΔΑΓ)



ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

ΒΑΣΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ

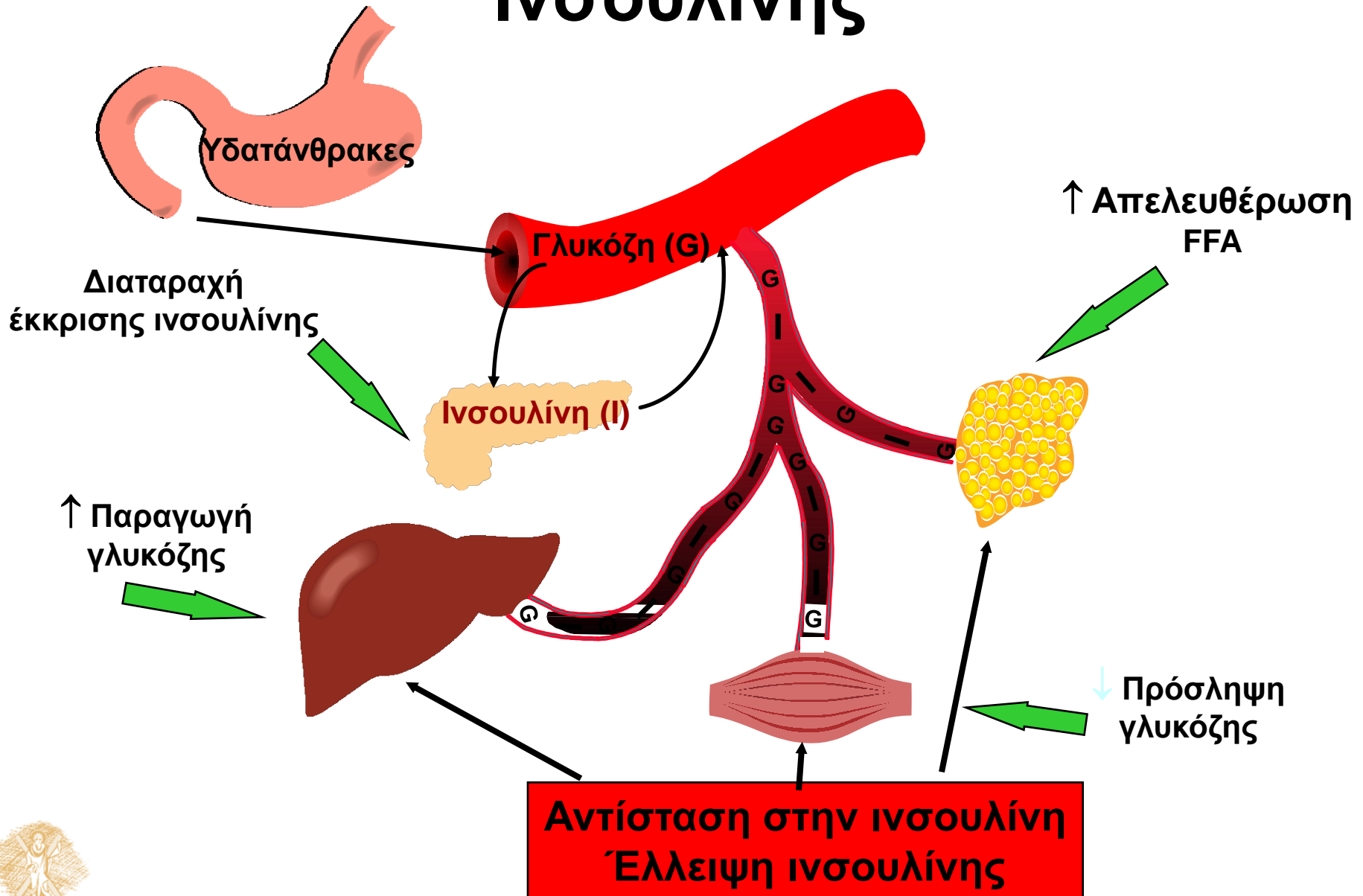
1. Η συχνότερη μορφή (~90% των περιπτώσεων)
2. Παχυσαρκία (80%)
3. Αύξηση της επίπτωσης με την ηλικία
4. Πρώιμη αθηρωμάτωση – νευροπάθεια, νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια
5. Παθογένεια
 - α) αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης
 - β) διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου
 - γ) μειωμένη ινκρετινική λειτουργία
 - δ) απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης
 - ε) αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης
 - ζ) αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης
6. Ισχυρή συμμετοχή του γενετικού παράγοντα



Αντίσταση στην ινσουλίνη



Αντίσταση στην ινσουλίνη ή έλλειψη ινσουλίνης

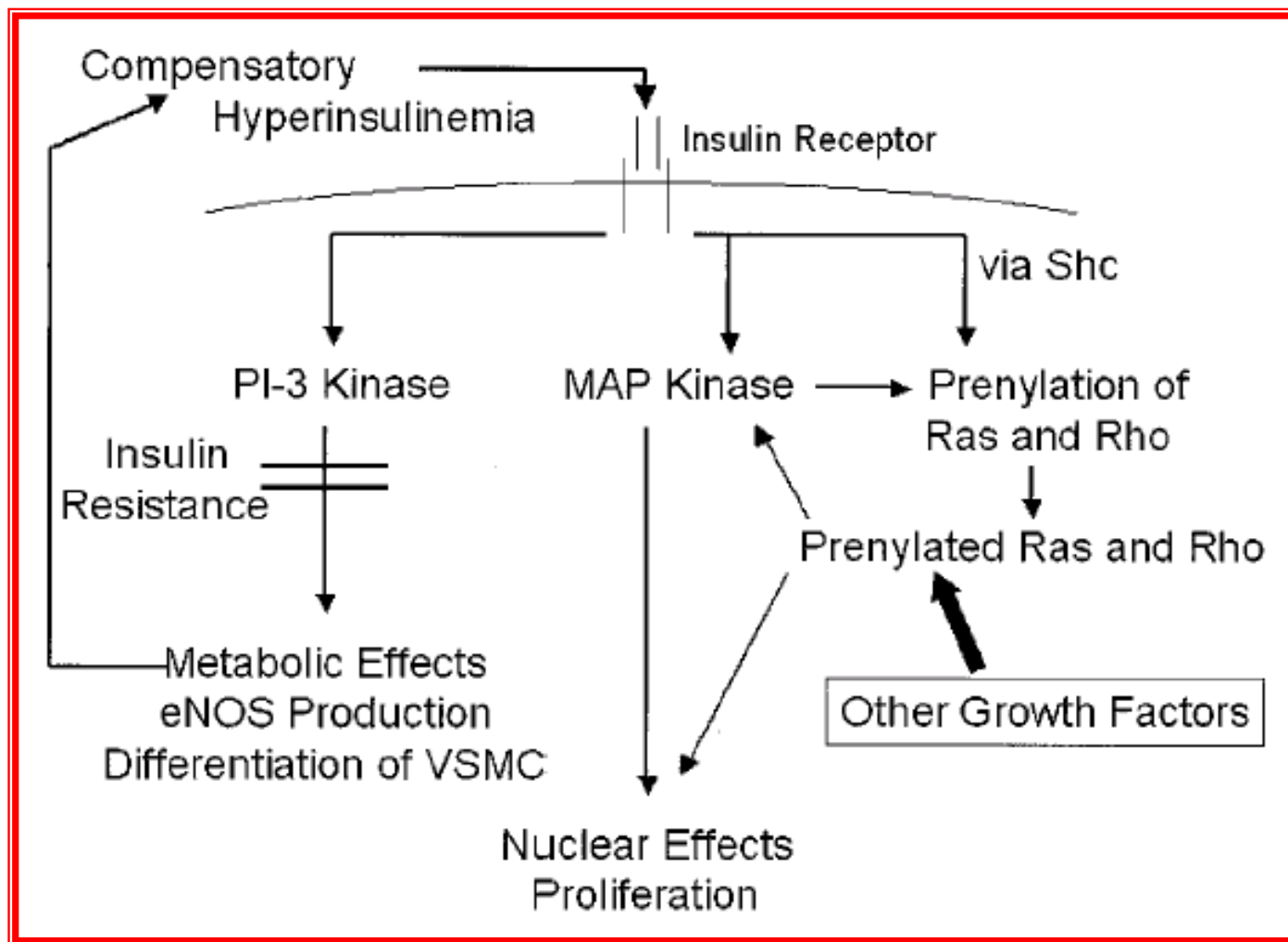


Η αντίσταση στον ΣΔ τύπου 2

- Η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται σε μειονεκτική μεταγωγή του σήματος της ινσουλίνης ενδοκυττάρια όπου συμμετέχουν πολλές πρωτεΐνες και αφορά εκλεκτικά την οδό της PI-3 κινάσης η οποία σηματοδοτεί για τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης δηλαδή, την πρόσληψη της γλυκόζης από τους ινσουλινο-ευαίσθητους ιστούς, την πρόσληψη αμινοξέων και λιπαρών οξέων και την σύνθεση γλυκογόνου, λιπιδίων και πρωτεϊνών.
- Η αντίσταση στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης οδηγεί αντιρροπιστικά σε υπερινσουλιναιμία η οποία θα ενισχύσει τις αυξητικές δράσεις της ινσουλίνης διότι η οδός που σηματοδοτεί τις αυξητικές δράσεις δεν έχει αντίσταση στην ινσουλίνη.



Αντίσταση στην ινσουλίνη: Αφορά εκλεκτικά την οδό της PI 3-κινάσης δηλαδή τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Η αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε ενίσχυση των αυξητικών δράσεων.



ΑΙΤΙΑ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Μη τροποποιήσιμα

- Γενετικά
- Ενδομήτριος υποσιτισμός
- Ήβη
- Κύηση
- Ηλικία

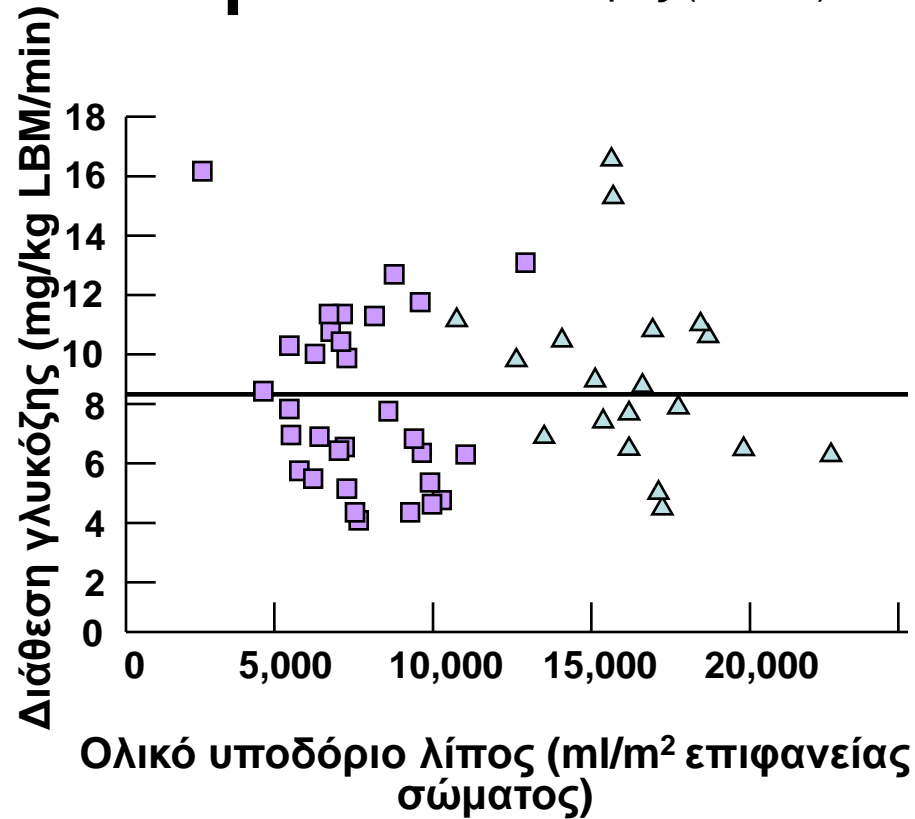
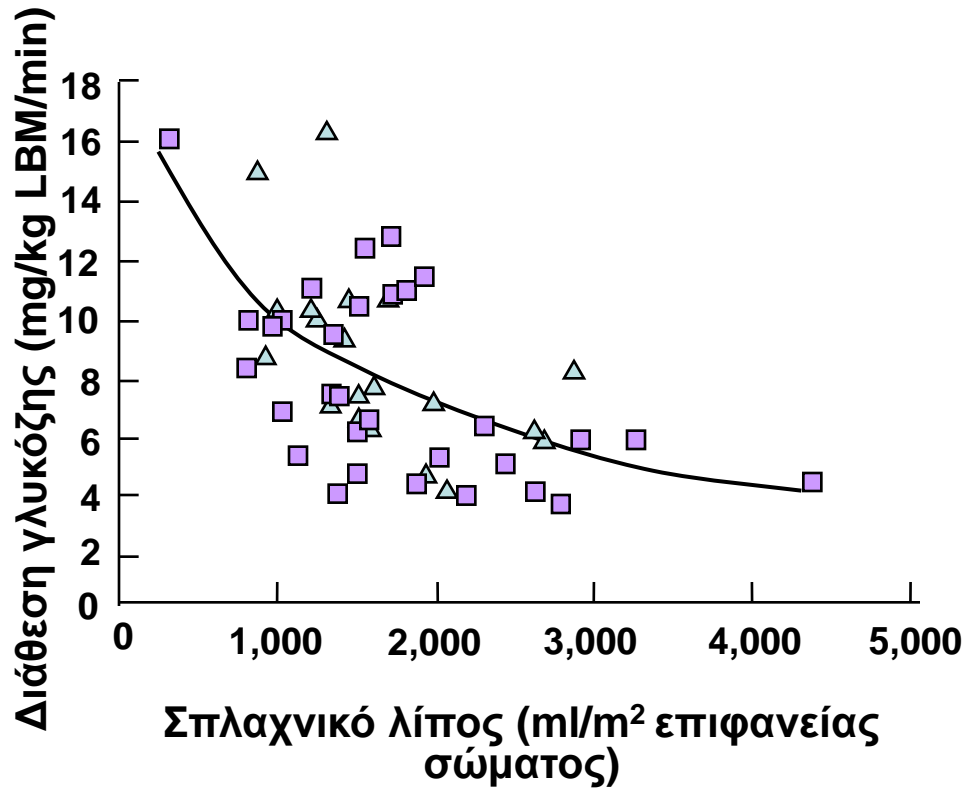
Τροποποιήσιμα

- Καθιστική ζωή
- Παχυσαρκία (σπλαχνική)
- Υπεργλυχαιμία
- Δίαιτα πλούσια σε λιπαρά
- Λοίμωξη, φλεγμονή, κυτταροκίνες
- Stress
- Κορτιζόλη, GH, κατεχολαμίνες
- Κάπνισμα
- Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου
- Οξειδωτικό stress



ΣΔ2: Η σπλαχνική παχυσαρκία συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη

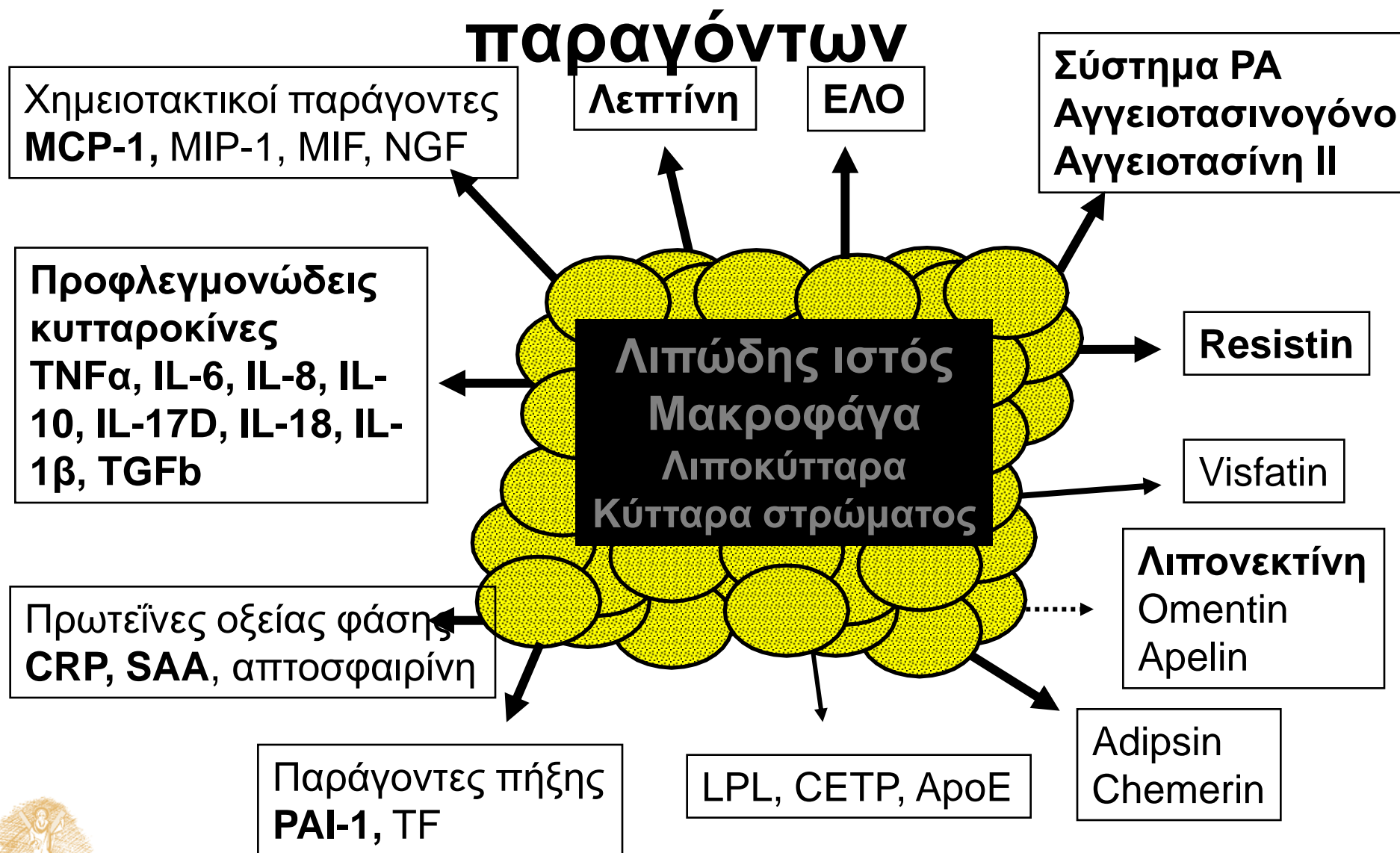
△ Γυναίκες (n = 20)
■ Άνδρες (n = 32)



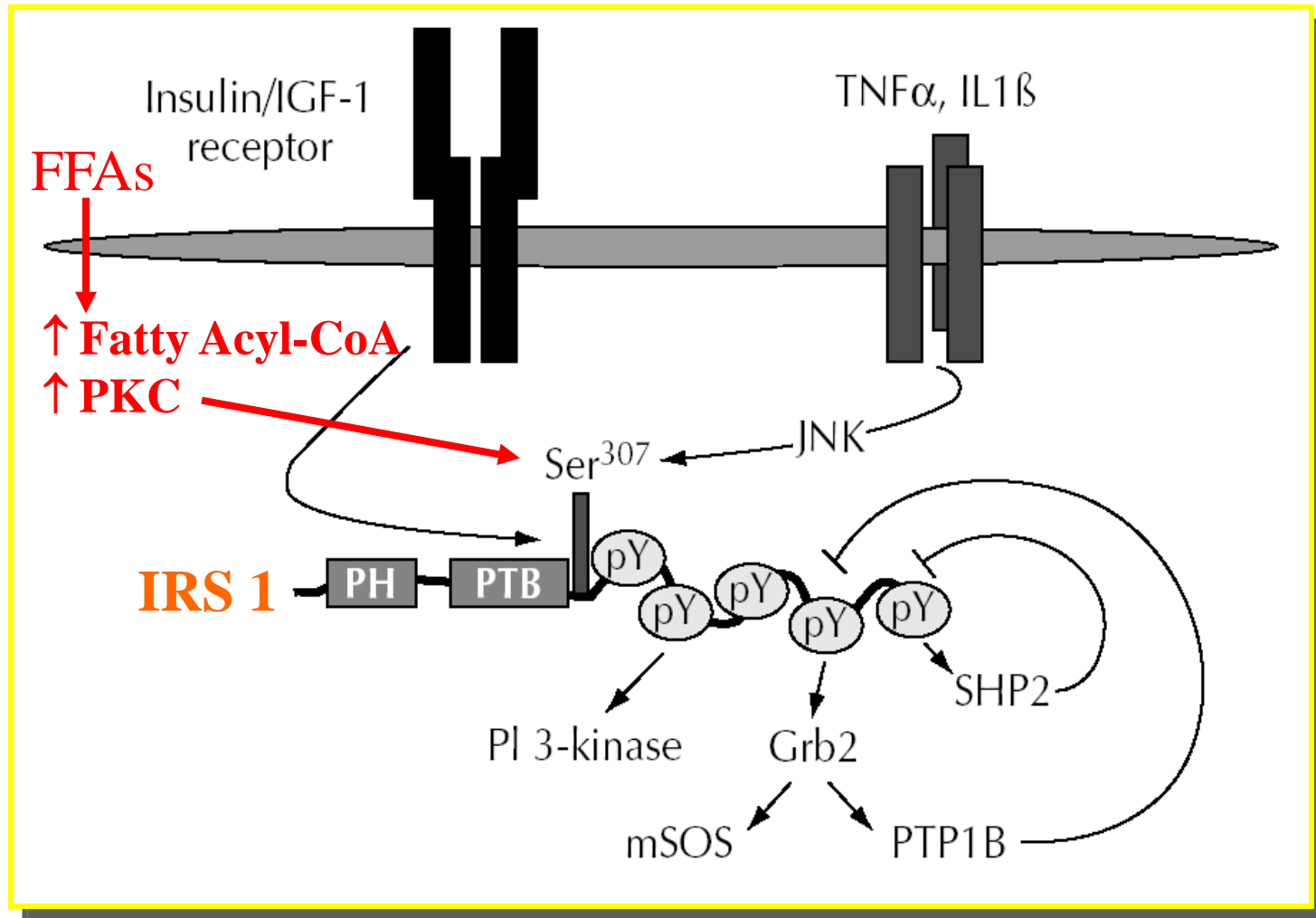
Study population: Black patients with type 2 diabetes
 $p < 0.0001$



Παχυσαρκία: Αυξημένη διήθηση από μακροφάγα και μεταβολές στην έκκριση παραγόντων



Αναστολή σηματοδότησης μέσω των IRS-πρωτεϊνών από τα FFAs και τις ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ



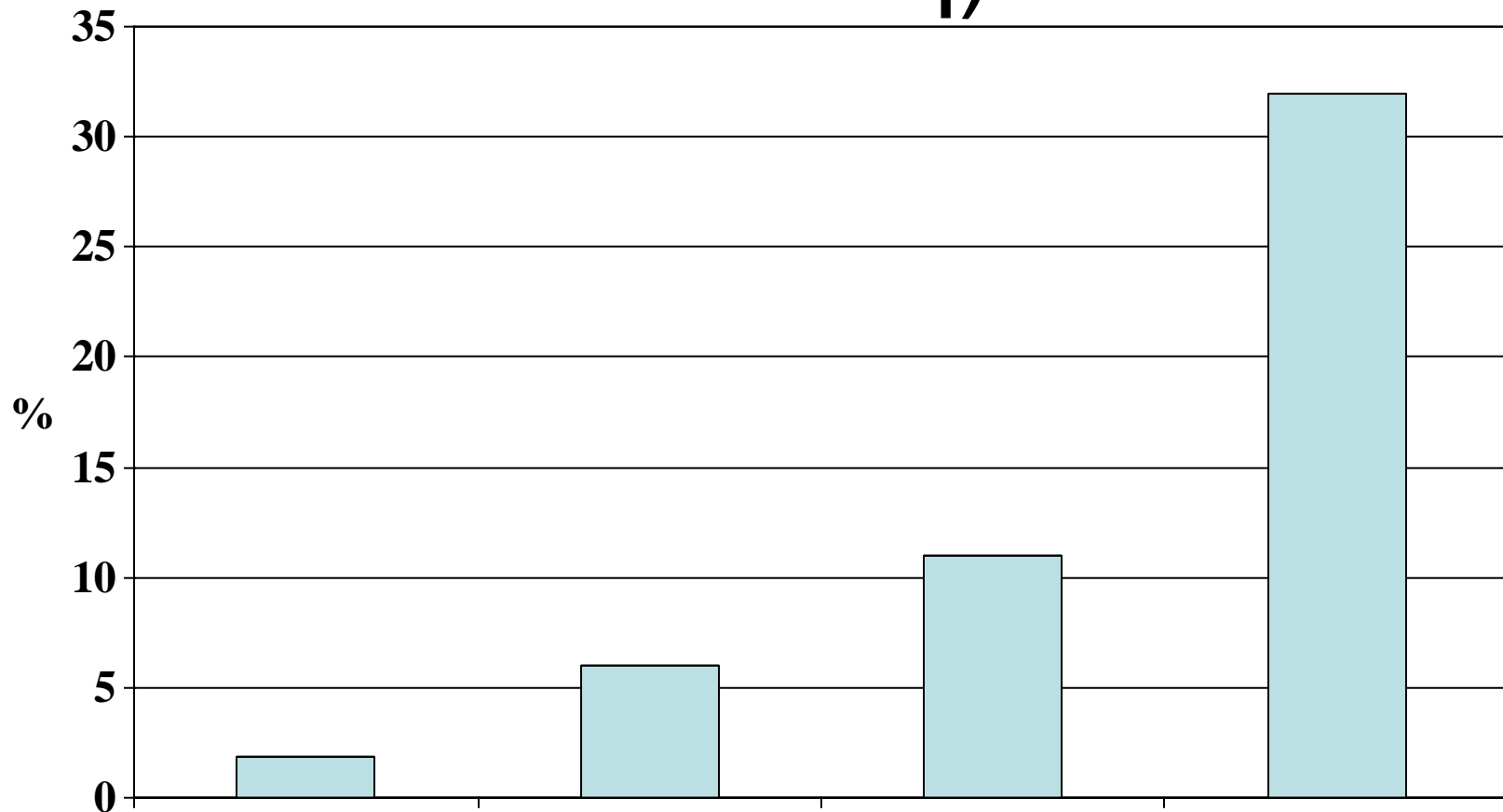
τροποποίηση από: Jiro Hirosumi et al. NATURE 420: 333, 2002



Διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης



Μετάπτωση σε ΣΔ 2 (7-Ετής Επίπτωση)



Metabolic Status

HOMA IR

$\Delta I_{30-0\text{min}}/\Delta G_{30-0\text{min}}$

Neither

Low

High

Low Insulin Secretion

Low

Low

Insulin-Resistant

High

High

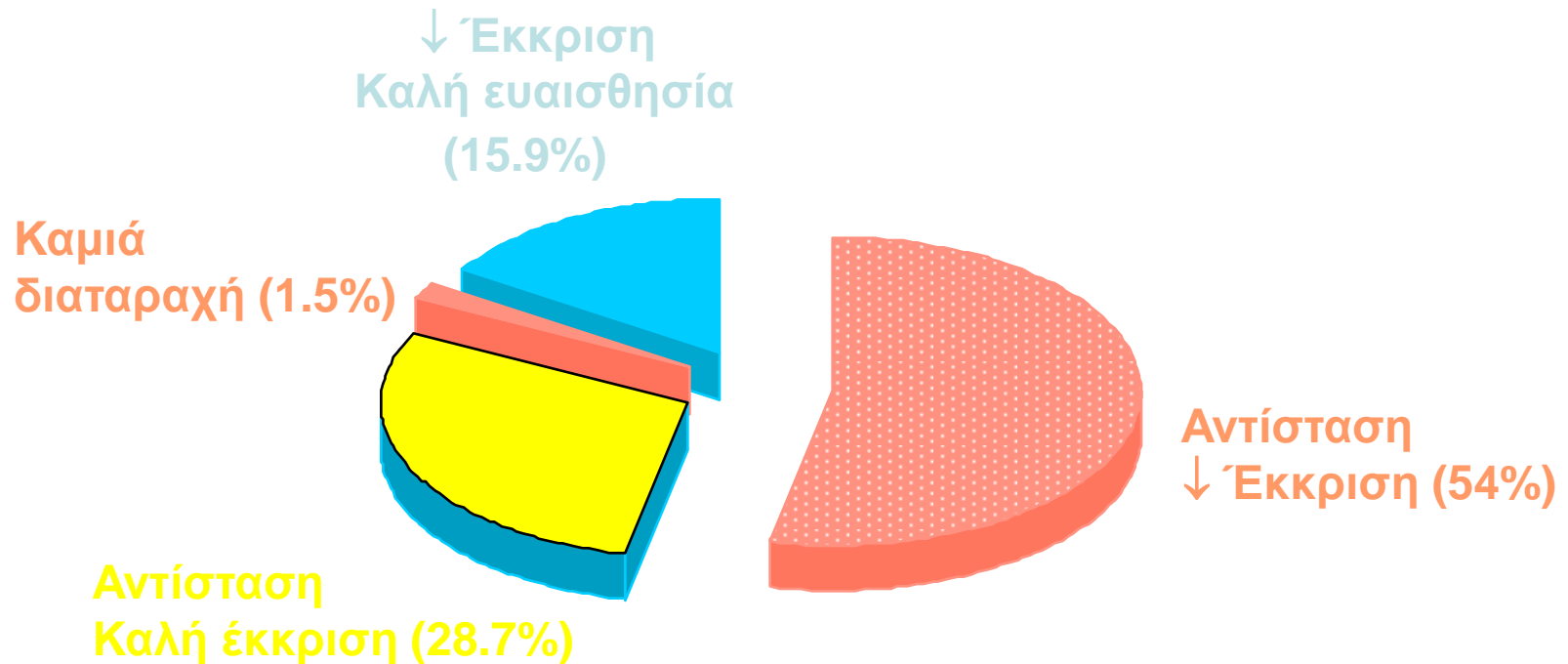
Both

High

Low



Μετάπτωση σε ΣΔ 2 Ανάλογα με την Διαταραχή



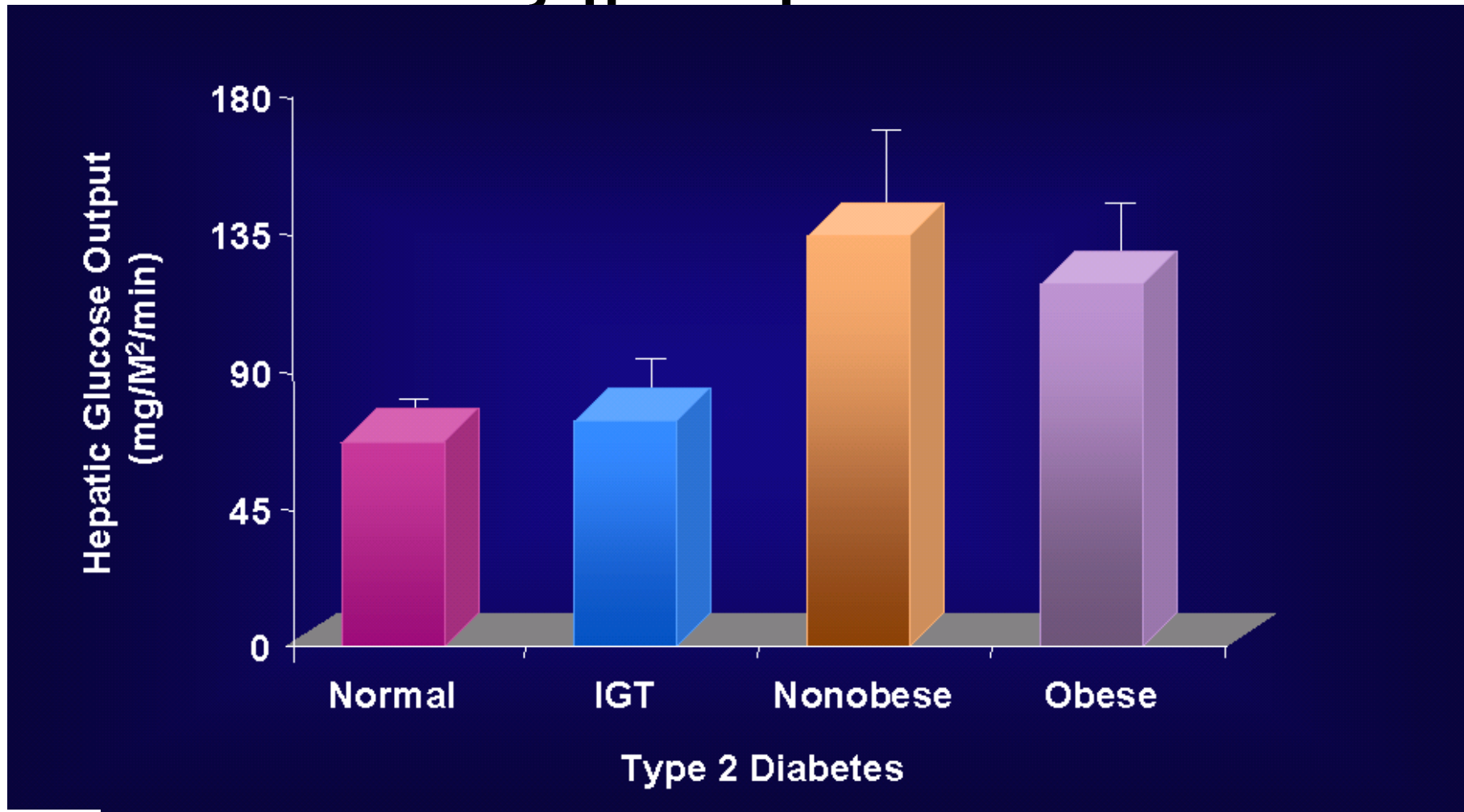
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

ΤΥΠΟΥ 2 ΒΑΣΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ

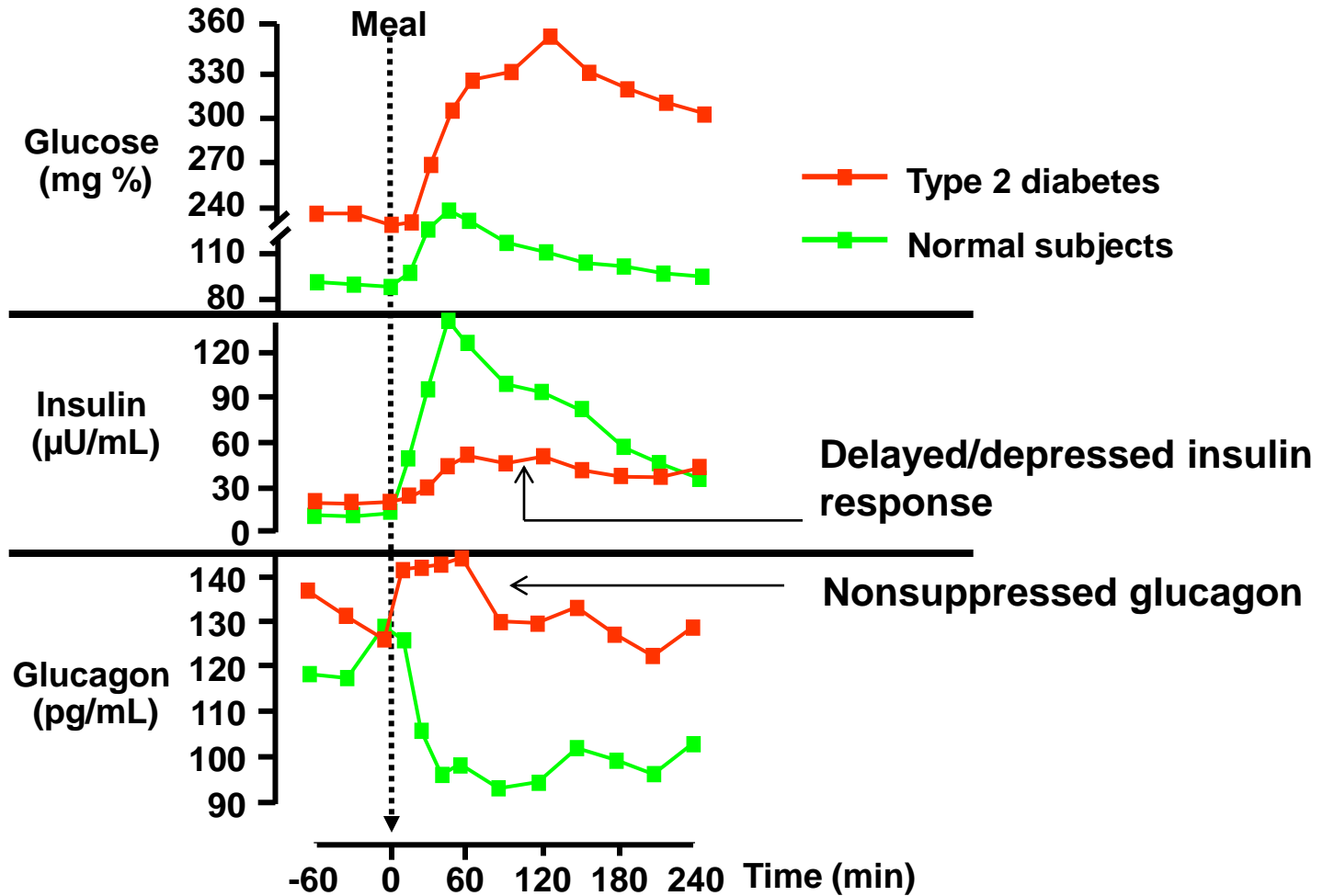
1. Η συχνότερη μορφή (~90% των περιπτώσεων)
2. Παχυσαρκία (80%)
3. Αύξηση της επίπτωσης με την ηλικία
4. Πρώιμη αθηρωμάτωση – νευροπάθεια, νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια
5. Παθογένεια
 - α) αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης
 - β) διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και προοδευτική _____ έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου
 - γ) μειωμένη ινκρετινική λειτουργία
 - δ) απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης
 - ε) αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης
 - ζ) αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης
 - η) Ισχυρή συμμετοχή του γενετικού παράγοντα



Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι αυξημένη στον ΣΔ 2



ΣΔ 2: Απουσία μεταγευματικής καταστολής της γλυκαγόνης



Normal subjects, n=11; Type 2 diabetes, n=12.

Adapted from: Müller WA, et al. *N Engl J Med.* 1970;283:109–115.



Ο ρόλος του ΓΕΣ στην ομοιοστασία της γλυκόζης



Gastrointestinally mediated glucose disposal (GIGD)

- $$\text{GIGD} = \frac{(\text{Γλυκόζη Pos} - \text{Γλυκόζη ΕΦ}) \times 100}{\text{Γλυκόζη Pos}}$$

- $$\text{GIGD} = \frac{(75-25) \times 100}{75} = 66\%$$

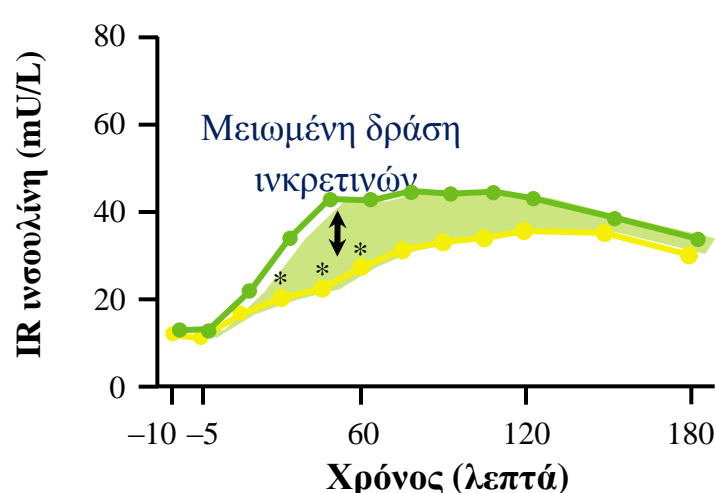
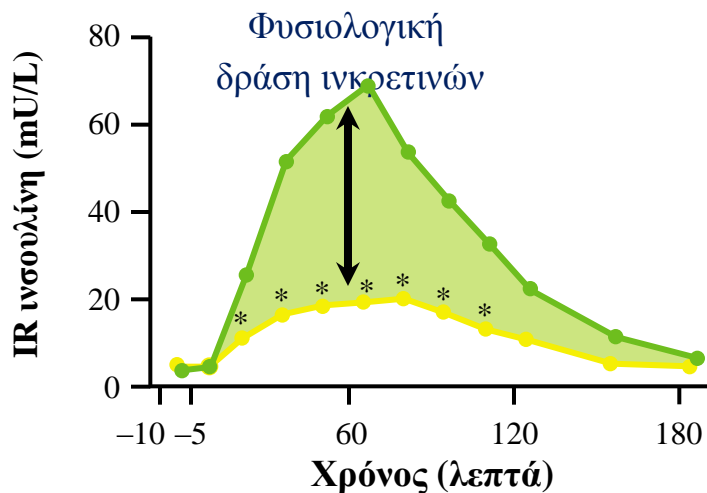
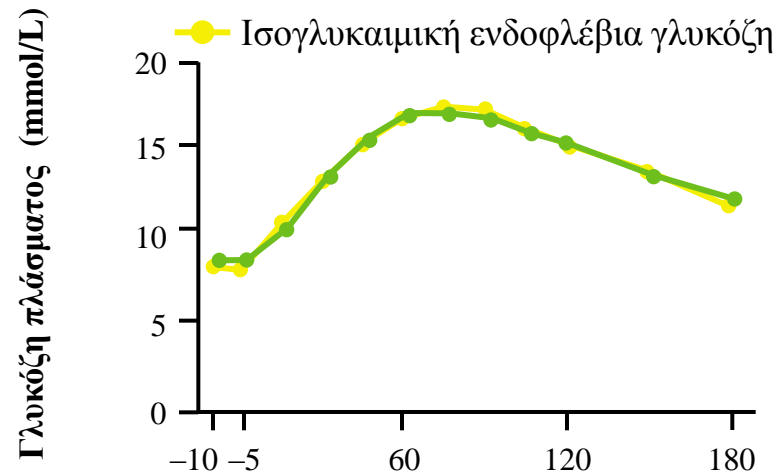
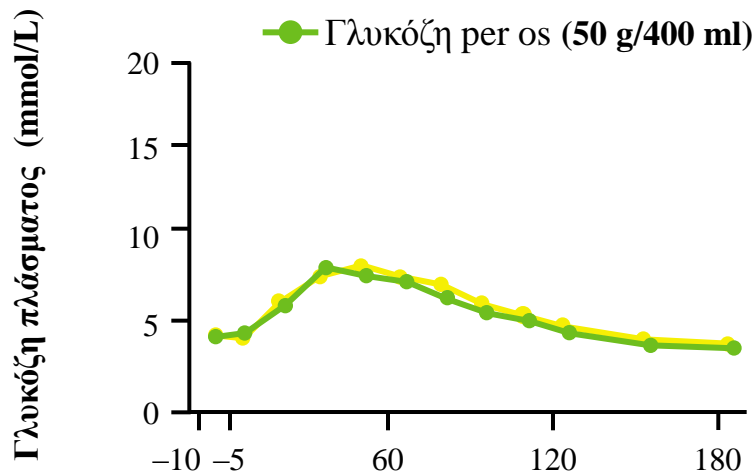
- $$\text{GIGD} = \frac{(100-25) \times 100}{100} = 75\%$$



Η δράση των ινκρετινών είναι μειωμένη στο ΣΔ 2

Υγιείς μάρτυρες (n=8)

ΣΔ τύπου 2 (n=14)



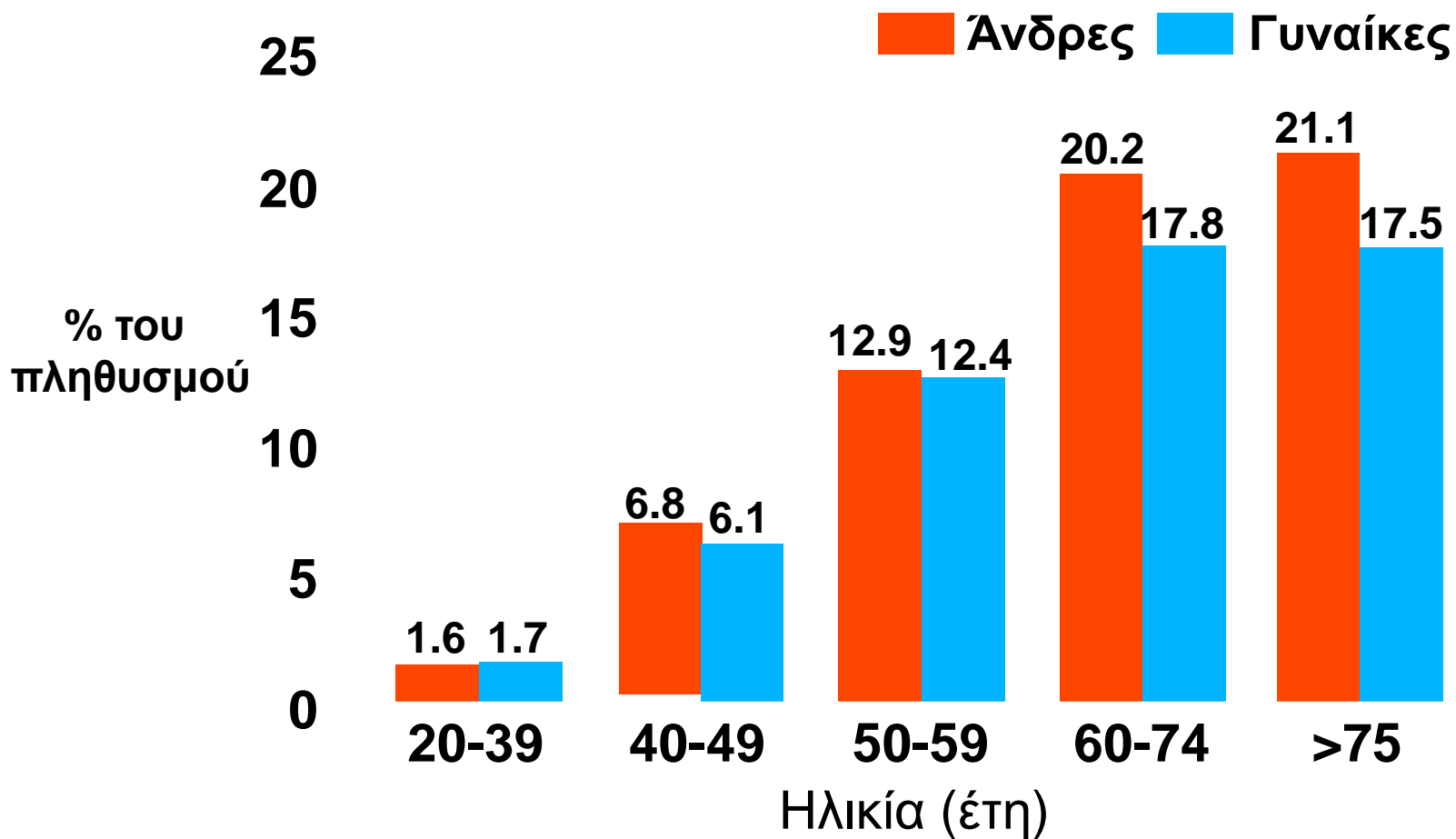
* $p < 0.05$ vs. αντίστοιχη τιμή μετά από του στόματος φόρτιση

IR=ανοσοδραστική

Προσαρμοσμένο από Nauck M et al *Diabetologia* 1986;29:46-52.



Ποσοστό του πληθυσμού με ΣΔ ανάλογα με το φύλο και την ηλικία, 1998 (ΗΠΑ)

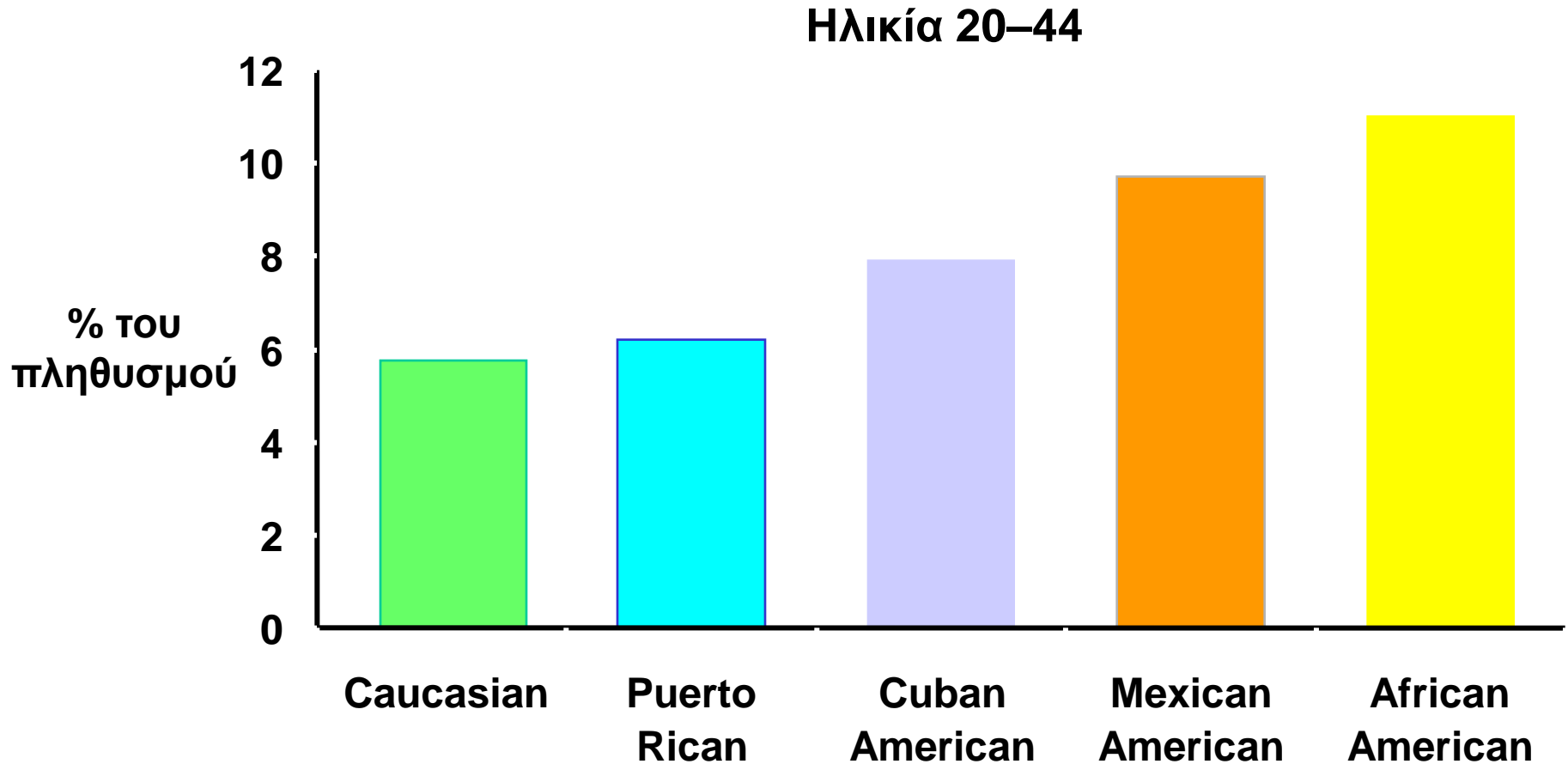


Περιλαμβάνει προηγούμενες
διαγνωσμένους και αδιάγνωστους
διαβήτες με FPG ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL)

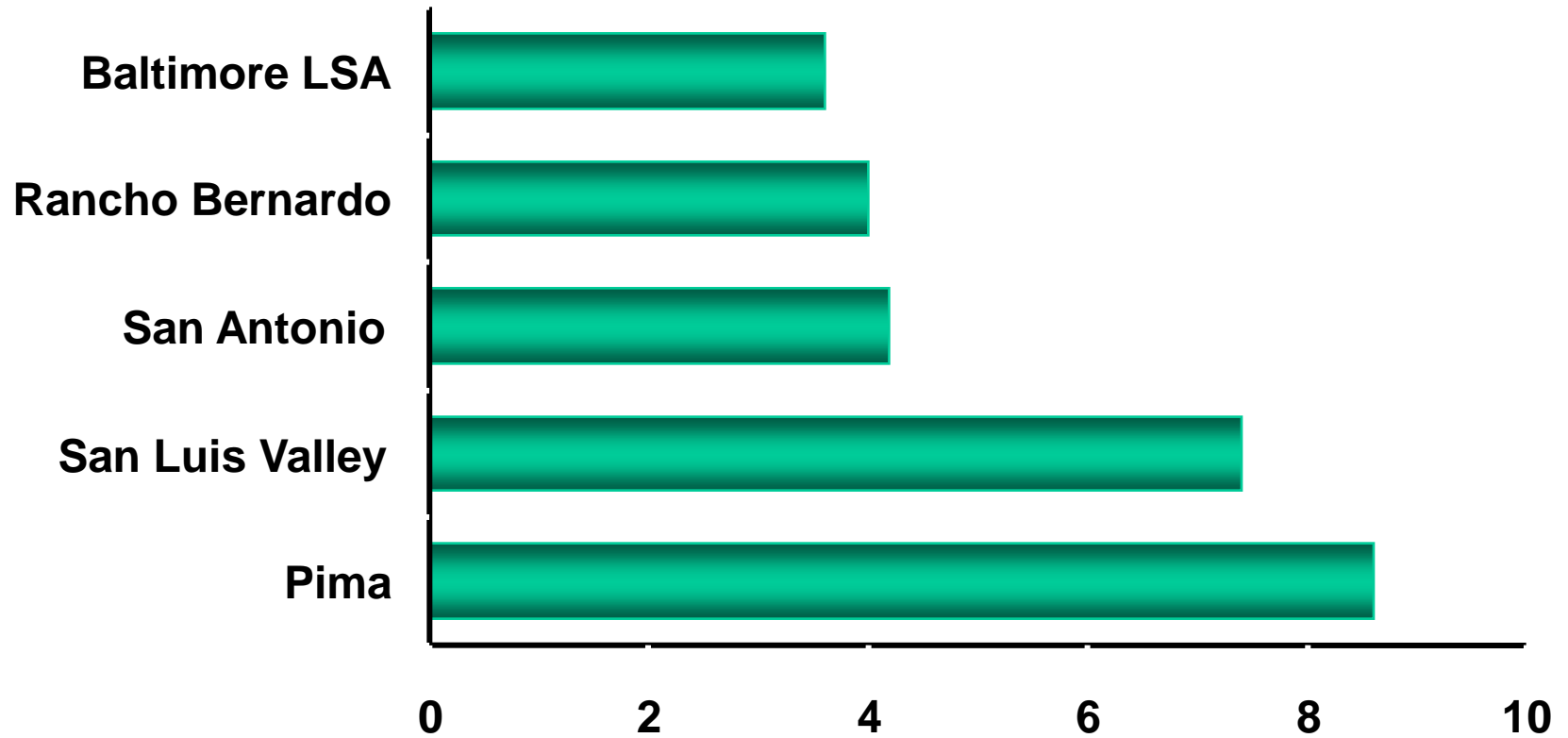
Harris MI, et al. *Diabetes Care* 1998;21:518-524.



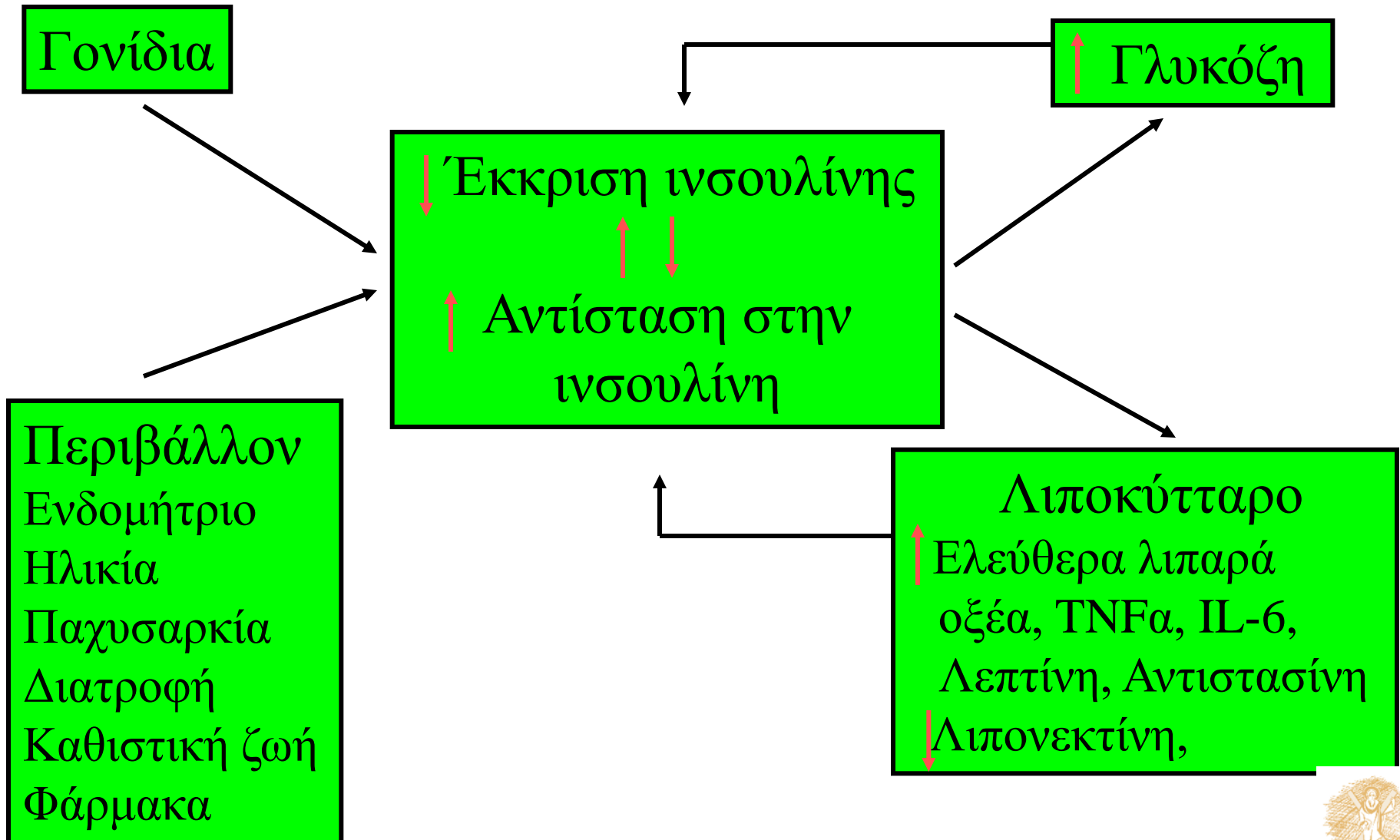
Επιπολασμός Παθολογικής Ανοχής Γλυκόζης (ΗΠΑ)



Ρυθμός μετάπτωσης από IGT σε ΣΔ 2



Παθογένεια Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

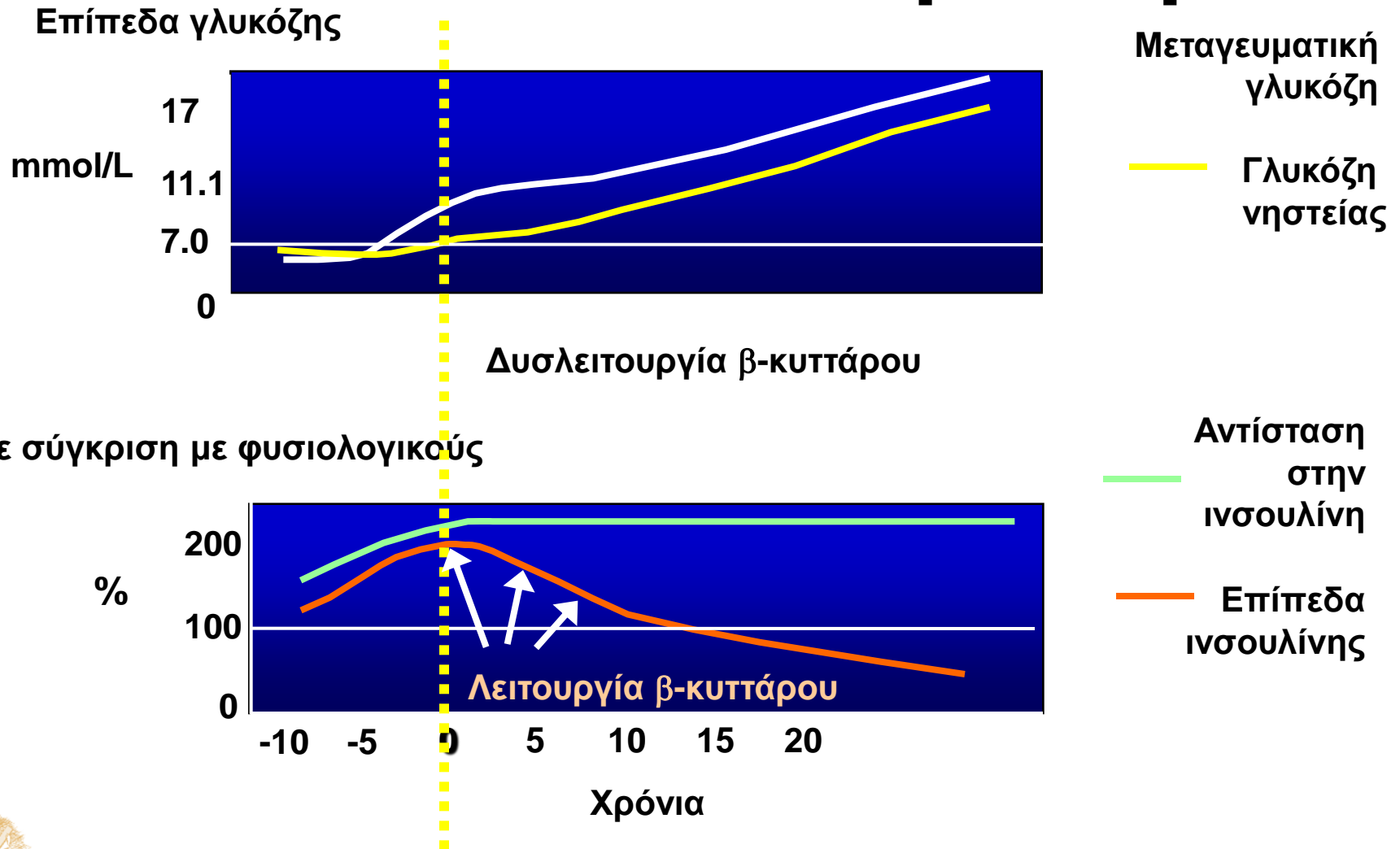


ΣΔ 2: Γενετικός Παράγων

- Μελέτες σε διδύμους μονο- ή διζυγωτικούς
- Παιδιά διαβητικών: $\lambda_s : 3.5$
- Φυλετικές μελέτες (Pima, Nauru)
- Μελέτες σε μετανάστες (Ινδοί, Ιάπωνες)
- Γενετικές προσμίξεις (Nauru, Pima)
- Αντίσταση στην ινσουλίνη σε συγγενείς Α' βαθμού ατόμων με ΣΔ 2



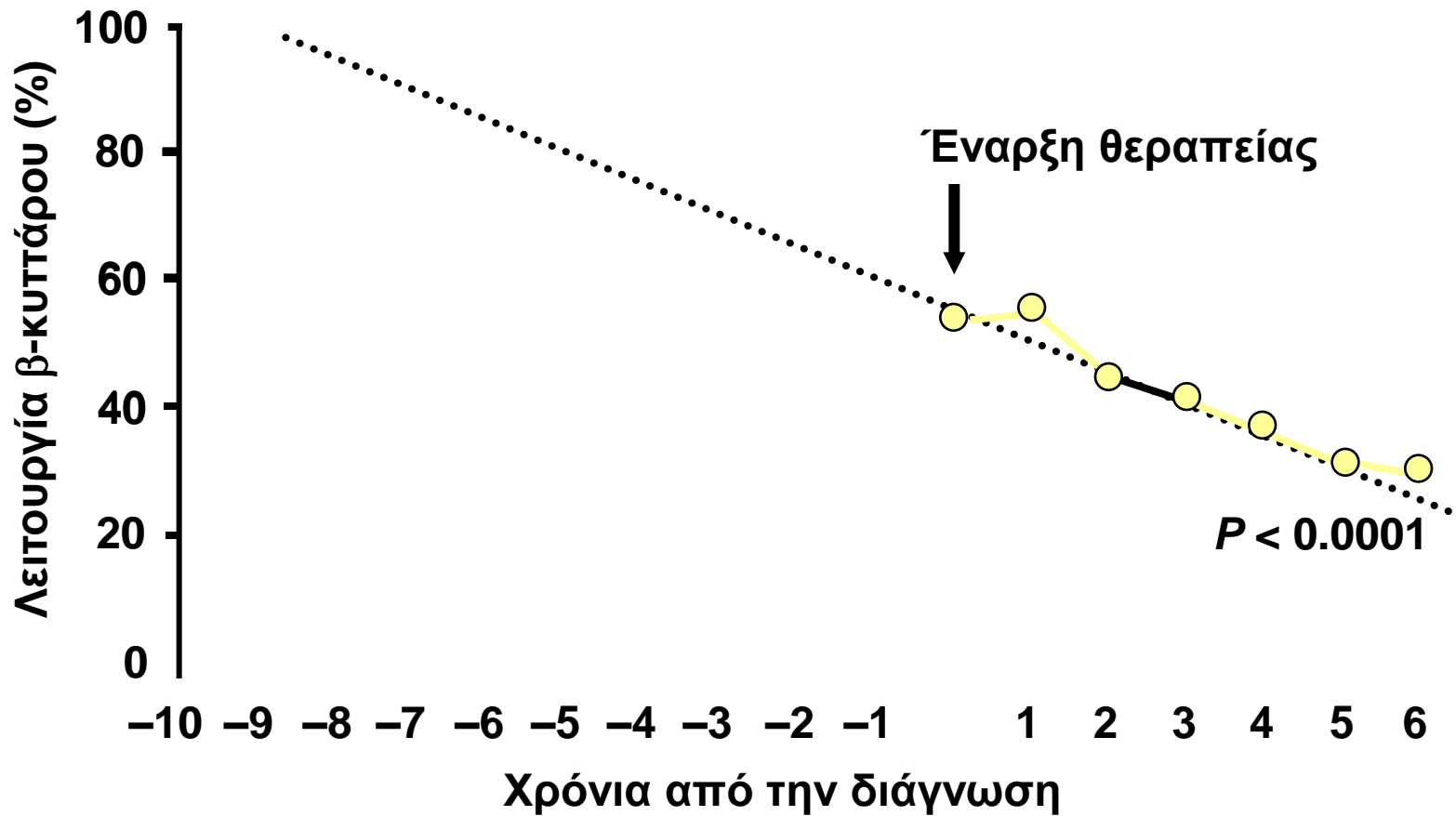
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2: Φυσική Ιστορία



Adapted from Bergental RM, International Diabetes Centre.



Η μελέτη UKPDS έδειξε προοδευτική μείωση της λειτουργίας του β-κυττάρου



HOMA model, diet-treated
n = 376

Adapted from Holman RR. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40 (Suppl.):S21–S25.

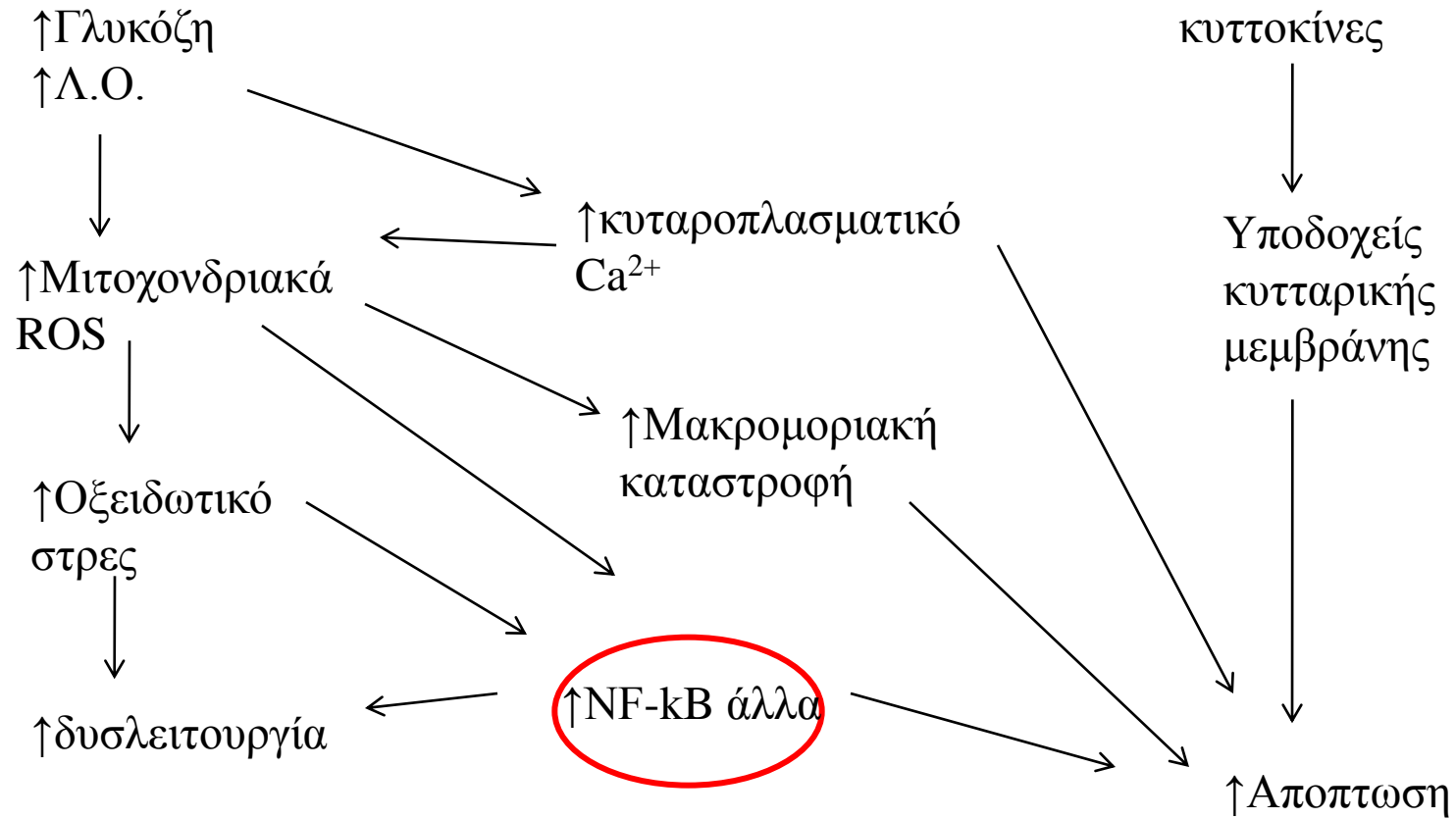


Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε χρόνια υπερ-
λειτουργία των β-κυττάρων και σε αυξημένη παραγωγή
ελευθέρων ριζών οξυγόνου



L. Fridlyand & L. Philipson
Diabetes 53:1942–1948, 2004

Μιτοχονδριακή παραγωγή ROS, ενδοκυττάριο Ca^{2+} , οξειδωτικό stress, κυτταρική δυσλειτουργία και απόπτωση



Επικρατούν αυτοσωματικός ΣΔ 2

- MODY 2: γλυκοκινάση
- MODY 1: HNF-4α (ηπατικός πυρηνικός παράγων)
- MODY 3: HNF-1α
- MODY 4: IPF-1 (insulin promoter factor-1)
- MODY 5: HNF-1β
- MODY 6: NeuroD1 ή BETA2 (neurogenic differentiation factor 1, beta-cell E-box transactivator 2)
- SUR 1 (υποδοχέας σουλφονουλουριών)



Διαβήτης τύπου ενηλίκων σε νεαρά άτομα (MODY)

Γονίδιο Τύπος	HNF-4a (MODY 1)	Glucokinase (MODY 2)	HNF-1a (MODY 3)	IPF-1 (MODY 4)	HNF-1b (MODY5)
χρωματόσωμα	20q	7p	12q	13q	17q
Ποσοστό των περιπτώσεων MODY	5%	15%	65%	<1% (MODY)	1%
Κλινικά χαρακτηριστικά	Εκδήλωση ασθένειας σε έφηβους/νέους ενήλικες	Εκδήλωση από την γέννηση	Εκδήλωση ασθένειας σε έφηβους/νέους ενήλικες	Εκδήλωση σε νέους ενήλικες	Εκδήλωση σε νέους ενήλικες
	Προϊούσα υπεργλυκαιμία	Μικρή επιδείνωση με την ηλικία	Προϊούσα υπεργλυκαιμία	Εξέλιξη ασαφής προς το παρόν	Εξέλιξη ασαφής προς το παρόν
Μικροαγγειακές επιπλοκές	Συχνές	Σπάνιες	Συχνές	Λίγα δεδομένα	Συχνές
Άλλες εκδηλώσεις	Καμμία	Μειωμένο βάρος γέννησης	Μικρός νεφρικός ουδός για γλυκόζη και αμινοξέα	Παγκρεατική αγενεσία σε ομοζυγώτες	Κύστεις νεφρού Πρωτεϊνουρία Νεφρική ανεπάρκεια

Η γλυκοκινάση συμμετέχει στην ανίχνευση των επιπέδων της γλυκόζης από το β-κύτταρο. Οι ηπατικοί πυρηνικοί παράγοντας (HNF) και ο υποκινητής-1 ινσουλίνης (IPF-1) ελέγχουν την μεταγραφή του DNA στο β-κύτταρο και ρυθμίζουν την ανάπτυξη και λειτουργία του.



Μιτοχονδριακός ΣΔ (1)

- Μεταλλαγές του μιτοχονδριακού DNA προκαλούν διαταραχές της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, δυσλειτουργία των κυττάρων και τέλος νόσο, του ΣΔ συμπεριλαμβανομένου.
- Ο ΣΔ συχνά συνοδεύει τις διαταραχές που προκαλούν παθήσεις των μιτοχονδρίων.
- Η μεταβίβαση γίνεται από την μητέρα.
- Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αλλά η δυσλειτουργία του β-κυττάρου είναι η πλέον εμφανής αναφορικά με την παθογένεια του ΣΔ.

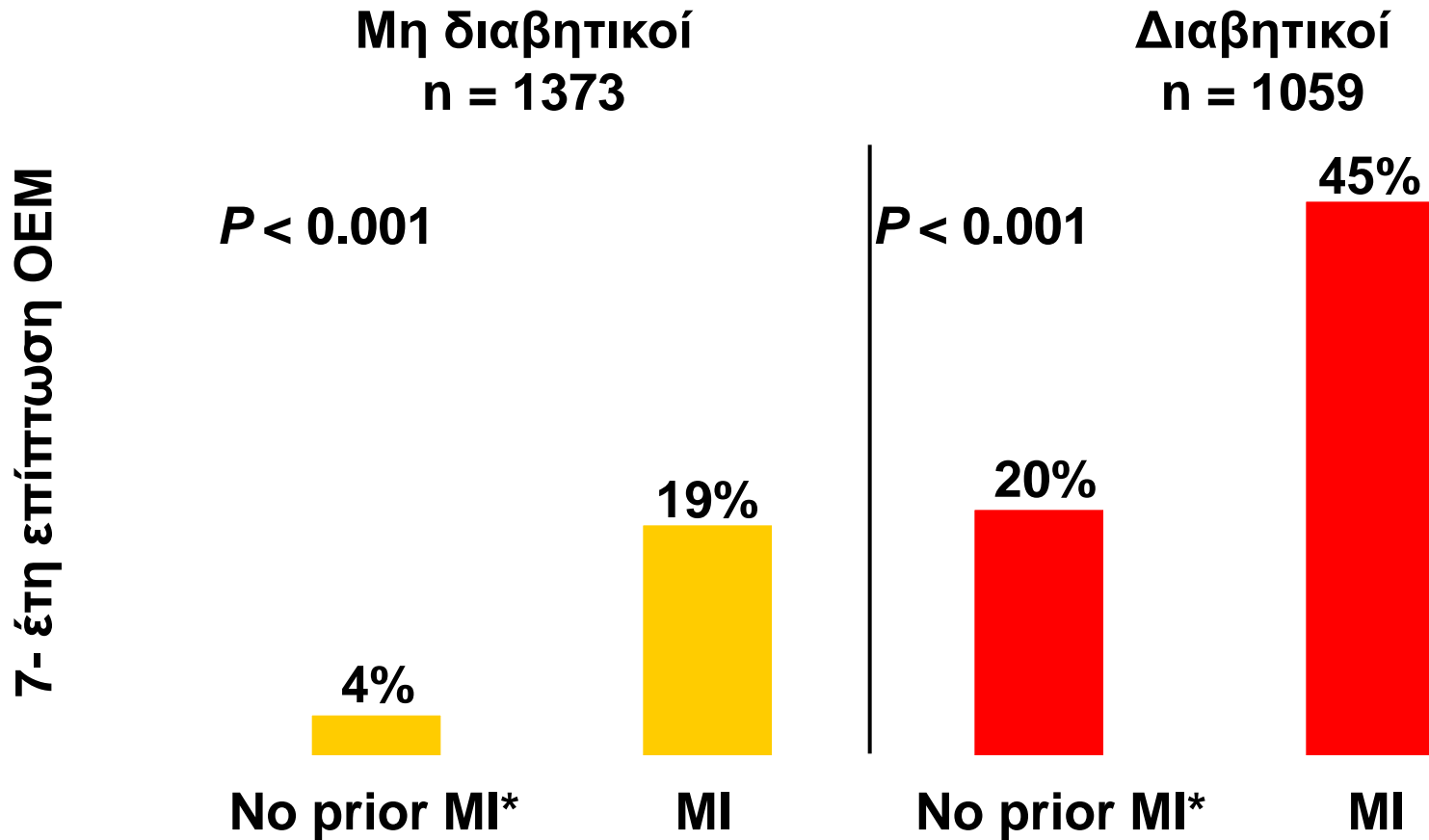


Μιτοχονδριακός ΣΔ (2)

- Η πλέον συχνή μεταλλαγή είναι η αλλαγή A σε G στην θέση 3243 του tRNA^{Leu(UUR)} γονιδίου.
- Αρχική περιγραφή ως σύνδρομο MELAS (μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση, επεισόδια τύπου αγγειακού εγκεφαλικού).
- Στην συνέχεια ως MIDD (maternally inherited diabetes and deafness): αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήριος βαρηκοΐα και ΣΔ.
- Ο ΣΔ εμφανίζεται στην μέση ηλικία και προοδευτικά μεταπίπτει σε ινσουλινοεξαρτώμενο.



Διαβήτης τύπου 2 και ΚΑΝ: 7-ετής επίπτωση θανατηφόρου και μη OEM (East West Study)

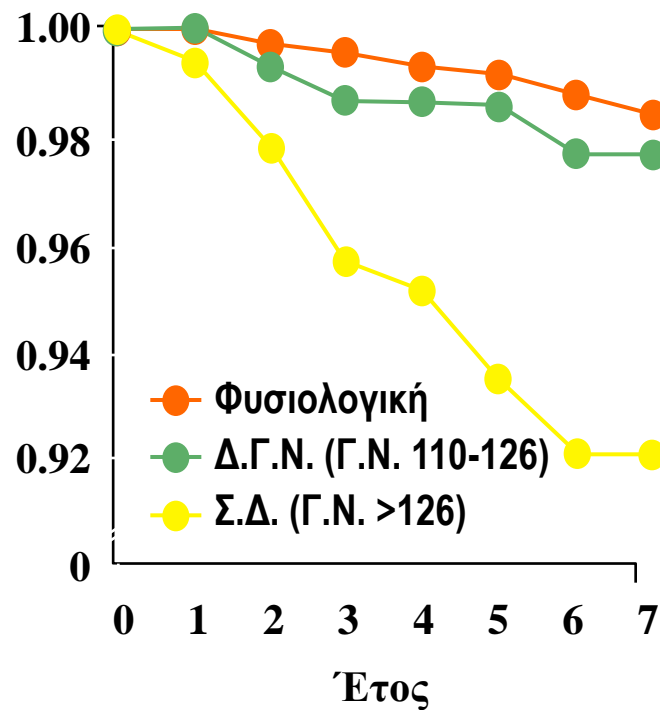
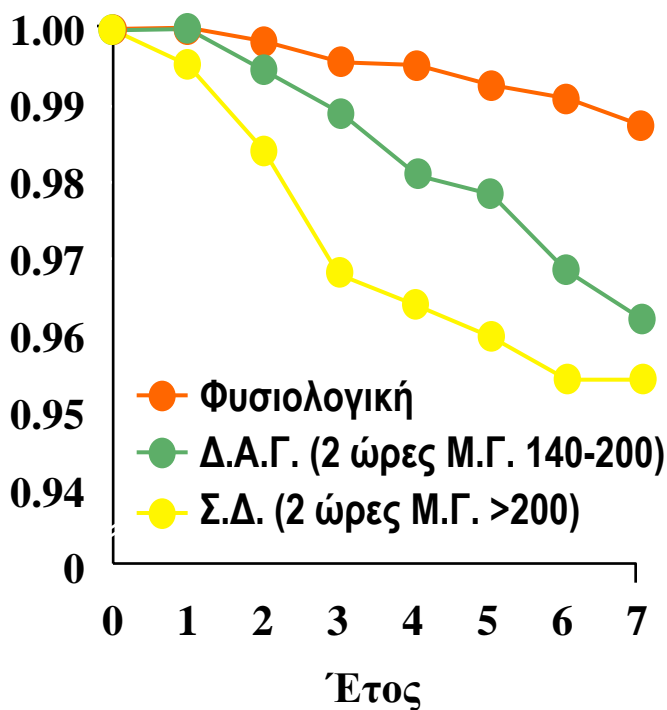


THE FUNAGATA DIABETES STUDY

Διαταραχή Ανοχής Γλυκόζης (IGT)

Παράγοντας Καρδιαγγειακού Κινδύνου

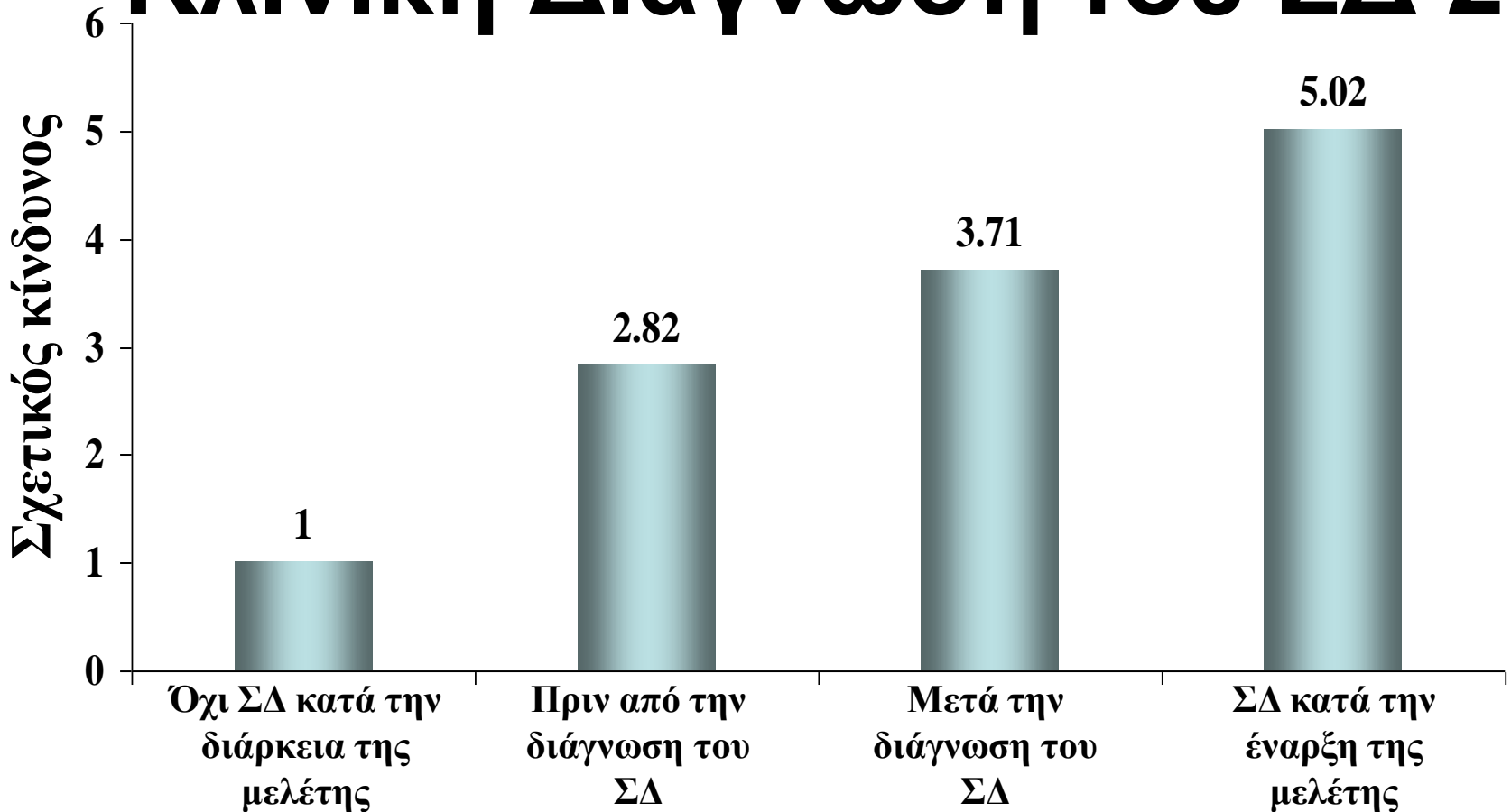
Αθροιστική Επιβίωση



Tominaga M, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.



Αυξημένος Καρδιαγγειακός Κίνδυνος πριν από την Κλινική Διάγνωση του ΣΔ 2



ΠΟΥ: Ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου

Τουλάχιστον ένα από:

- Δυσανεξία γλυκόζης
- IGT
- Τύπου 2 διαβήτης
- Αντίσταση στην ινσουλίνη*

+

Τουλάχιστον δύο από:

- IGT ή τύπου 2 διαβήτης
- Αντίσταση στην ινσουλίνη*
- ↑ Αρτηριακή πίεση
≥ 140/90 mmHg
- ↑ Τριγλυκερίδια
≥ 1.7 mmol/l or 150 mg/dl and/or
↓ HDL χοληστερόλη
< 0.9 mmol/l or 35 mg/dl (άνδρες);
< 1.0 mmol/l or 39 mg/dl (γυναίκες)
- Κεντρική παχυσαρκία
waist:hip ratio > 0.90 (άνδρες), > 0.85
(γυναίκες); ή/και BMI > 30 kg/m²
- Μικρολευκωματινουρία
Λευκωματίνη ούρων ≥ 20 μg/min ή λόγος
λευκωματίνης κρεατινίνης ≥ 30 mg/g

*Η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίστηκε με υπερινσουλιναιμία με ευγλυκαιμική κατάσταση



World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.*

Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.

NCEP: Κλινική Ταξινόμηση του Μεταβολικού Συνδρόμου

Παράγων κινδύνου	Όρια
Κοιλιακή παχυσαρκία	Περιφέρεια κοιλιάς [†]
Άνδρες	> 102 cm (> 40 in)
Γυναίκες	> 88 cm (> 35 in)
Τριγλυκερίδια	≥ 150 mg/dl (≥ 1.70 mmol/l)
HDL χοληστερόλη	
Άνδρες	< 40 mg/dl (< 0.52 mmol/l)
Γυναίκες	< 50 mg/dl (< 1.29 mmol/l)
Αρτηριακή πίεση	≥ 130/85 mmHg
Γλυκόζη νηστείας	≥ 110 mg/dl (≥ 6.12 mmol/l)

[†]Οι μερικοί άνδρες αυξάνουν τους κινδύνους του μεταβολικού συνδρόμου όταν η περιφέρεια μέσης αυξάνει μέτρια, π.χ. 94–102 cm, και μπορεί να έχουν ισχυρή γενετική συνεισφορά στην ινσουλινοαντίσταση. Πρέπει να επωφεληθούν από αλλαγές στην καθημερινότητα τους όπως και οι άνδρες που βρίσκονται στην κατηγορία με την αυξημένη περιφέρεια μέσης.

National Institutes of Health. *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. Publication No. 02-5215: 2002.

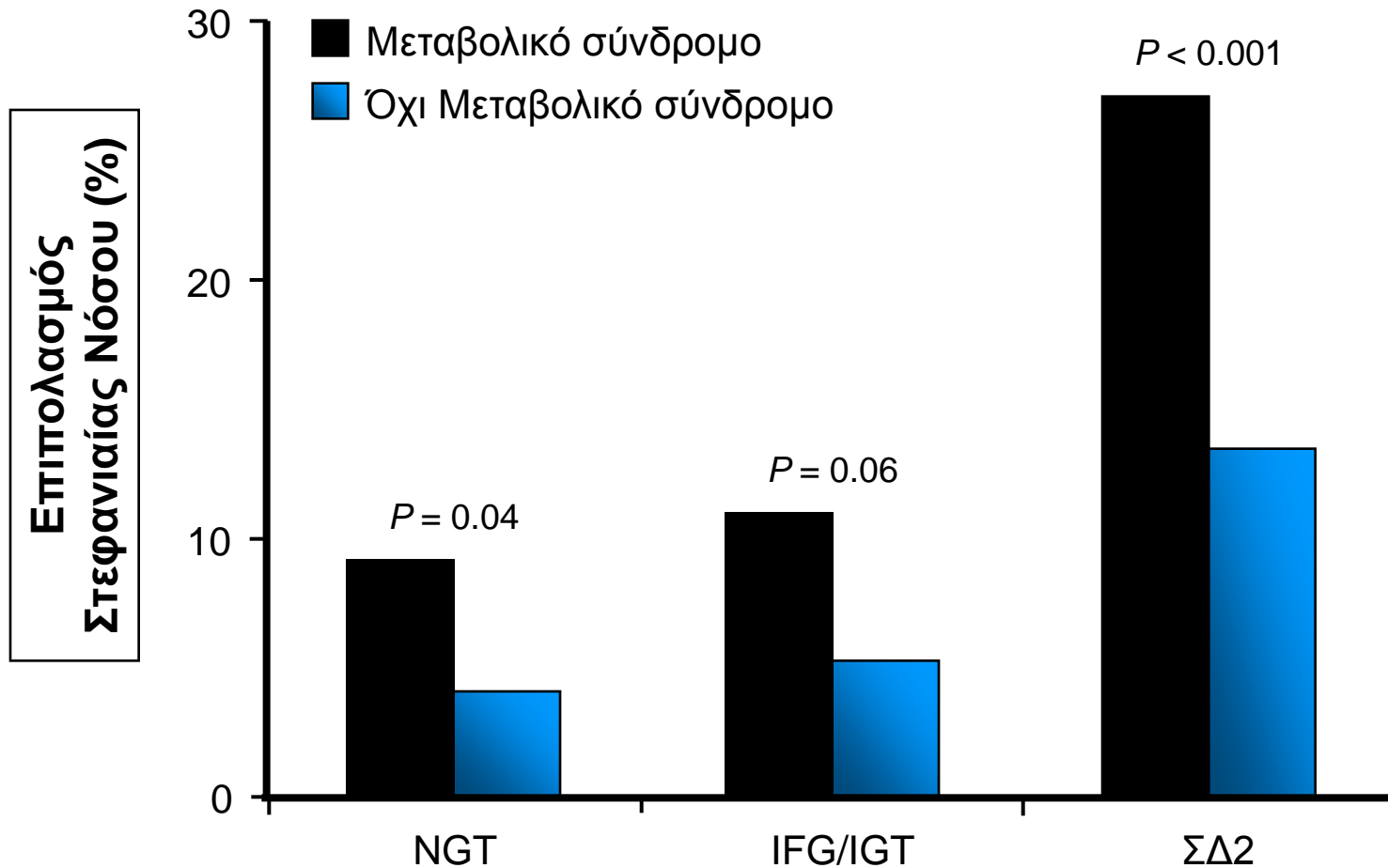


Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη

Υπεργλυκαιμία



Το Μεταβολικό Σύνδρομο αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου



Θεραπεία Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2: Βασικοί Στόχοι

- Αντιμετώπιση της Υπεργλυκαιμίας
Νηστείας
Μεταγευματικής
- Προστασία του β-κυττάρου
- Πρόληψη των Επιπλοκών
Μικροαγγειοπάθειας
Μακροαγγειοπάθειας



Στόχοι γλυκαιμικού ελέγχου

	ADA	IDF	ACE
HbA1c (%)	<7.0	<6.5	<6.5
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	70-130	<100	<110
Γλυκόζη 2 ώρες μετά γεύμα (mg/dl)	Μέγιστη τιμή <180	<135	<140

Χωρίς υπογλυκαιμία

ADA: American Diabetes Association

IDF: International Diabetes Federation

ACE: American College of Endocrinology

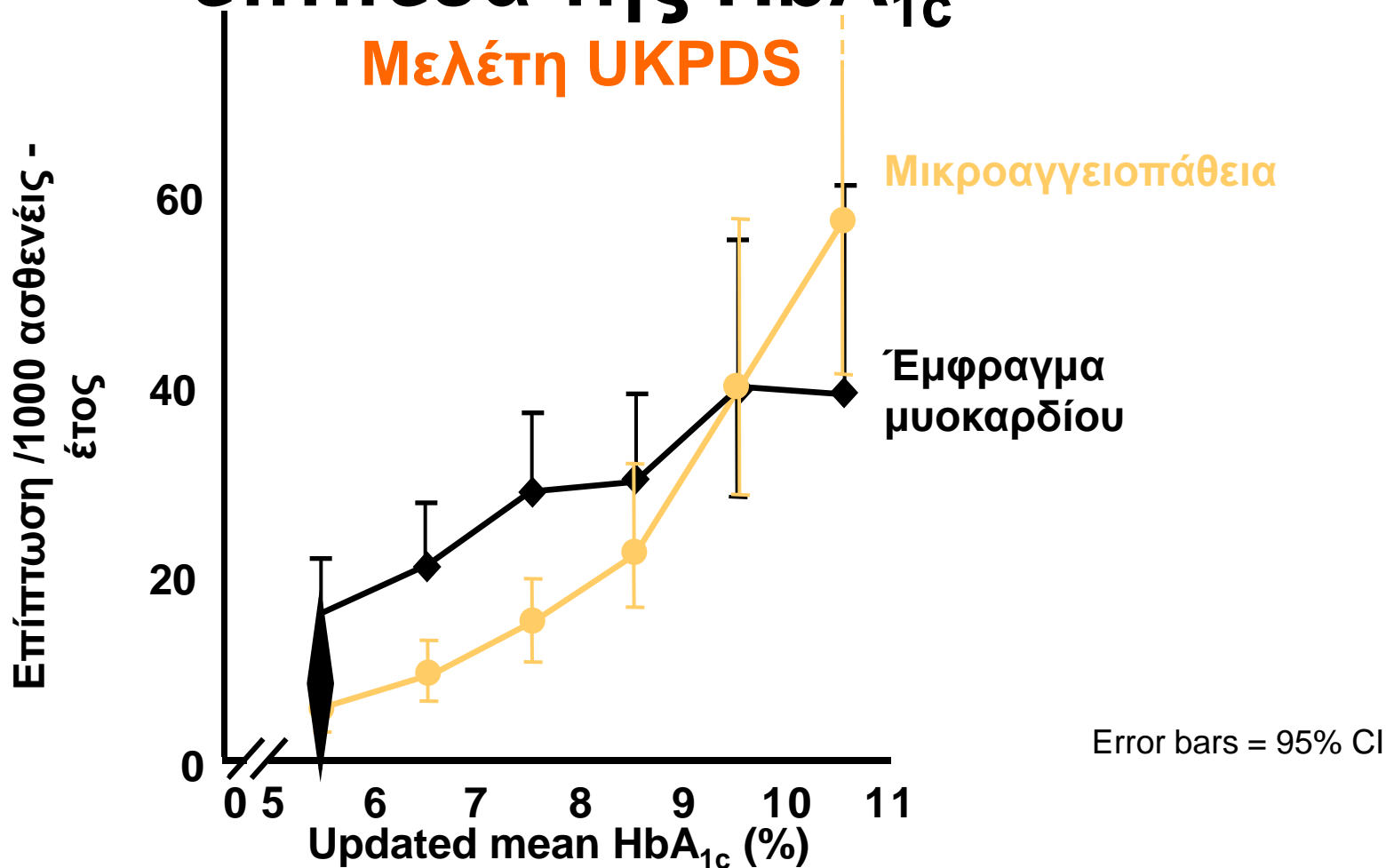


Σχέση A1C και μέσης τιμής γλυκόζης

A1C %	Μέση γλυκόζη πλάσματος	
	mg/dl	mmol/L
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5



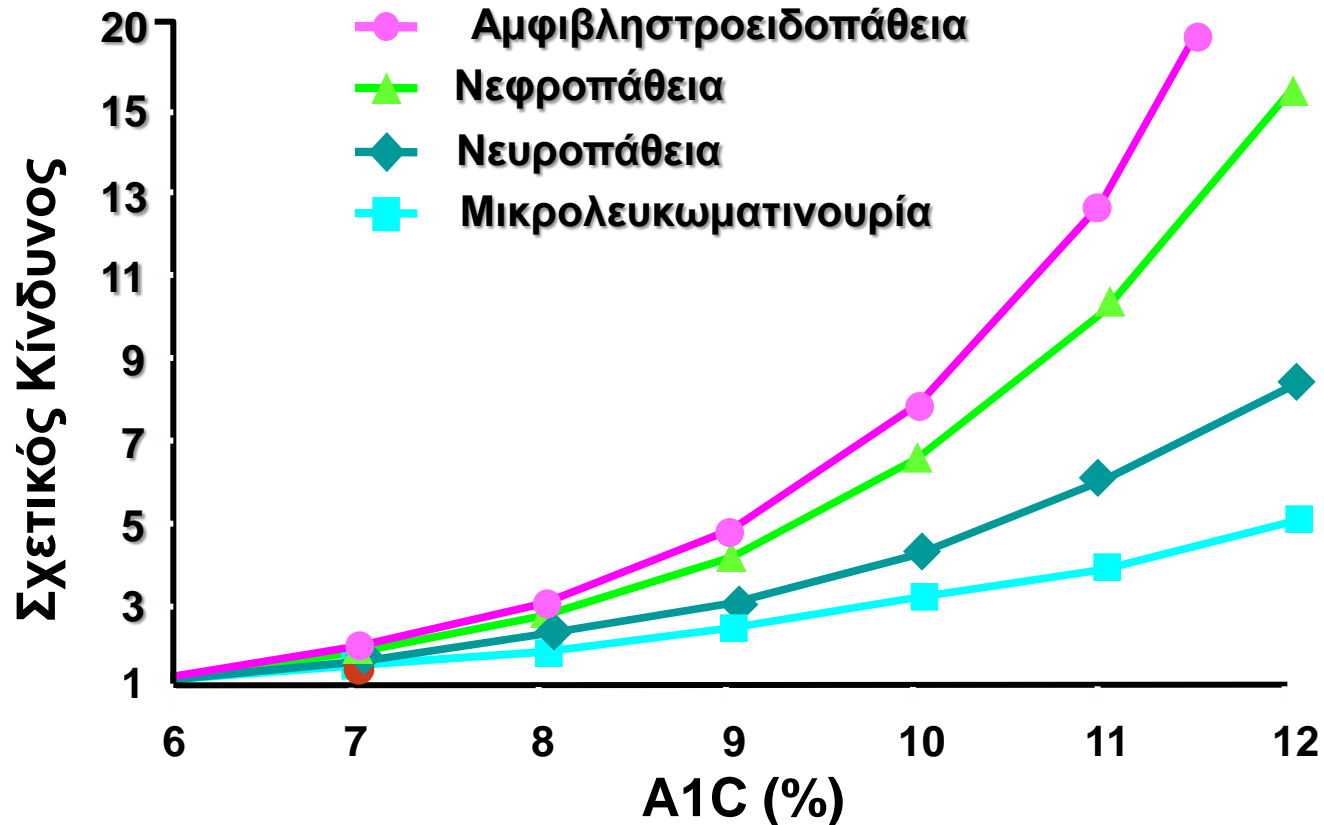
Επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου και μικρο-αγγειοπάθειας ανάλογα με τα επίπεδα της HbA_{1c}



Study population: white, Asian Indian, and Afro-Caribbean UKPDS patients (n = 4,585)



A1C και σχετικός κίνδυνος για μικροαγγειοπάθεια: DCCT



DCCT: Μελέτη Ελέγχου του Διαβήτη και των Επιπλοκών του.

1. Adapted from Skyler JS. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:243-254.

2. DCCT. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.

3. DCCT. *Diabetes.* 1995;44:968-983.



ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ-2

- 3/4 ασθενείς εμφανίζουν υπέρταση
- 1/4 εμφανίζει λευκωματινουρία
- 2/4 ασθενείς εμφανίζουν σημαντική
μακροαγγειοπάθεια



Θεραπεία ΣΔ2

- Δίαιτα
- Μείωση σωματικού βάρους
- Άσκηση
- Αντιδιαβητικά δισκία
- Ινσουλίνη
- Αντιμετώπιση των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου



Δίαιτα

Θερμίδες = Ιδανικό ΣΒ X 20 + (10-40% ανάλογα με την σωματική δραστηριότητα).

ή εναλλακτικά

Θερμίδες= υπολογισμός από την καταγραφή των θερμίδων που τρώει ο ασθενής το 24/ωρο (-25% από ότι έτρωγε, αν θέλουμε να χάσει βάρος).

Σύσταση: 50-55% σύνθετοι υδατάνθρακες
25-30% λίπη, κατά προτίμηση μονοακόρεστα λιπαρά
15-20% πρωτεΐνες

Πλούσια σε φυτικές ίνες

Μικρά τακτικά γεύματα, 3 κύρια και 3 ενδιάμεσα



Δίαιτα στον ΣΔ 2

- Εκτίμηση των ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων
- Προσαρμογή της πρόσληψης ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό ΒΣ: μείωση ~25% της πρόσληψης σε υπέρβαρους
- Σύσταση:
 - ~55% σύνθετοι υδατάνθρακες
 - ~25-30% λίπη, κατά προτίμηση μονοακόρεστα λιπαρά (<10% κεκορεσμένα, <8% πολυακόρεστα), χοληστερόλη <300mg/ημ
 - ~15-20% πρωτεΐνες
 - Πλούσια σε φυτικές ίνες (>20g/ημ)
 - Αλάτι <6g/ημ
 - Αλκοόλ: μικρή έως μέτρια πρόσληψη (άνδρες: 2 ποτά/ημ, γυναίκες: 1 ποτό/ημ)



Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

- Βελτιώνουν την ανοχή στην γλυκόζη
- Μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη
- Μειώνουν την LDL-χοληστερόλη



Αποτελέσματα 3/μηνιαίας δίαιτας σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ 2

	Άνδρες n=1691	Γυναίκες n=1215
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	↓ 1.5	↓ 1.7
Βάρος (kg)	↓ 4.6	↓ 4.4
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	↓ 54	↓ 53
HbA _{1c} (%)	↓ 2.0	↓ 1.8
Ινσουλίνη νηστείας (mU/L)	↓ 2.0	↓ 1.9
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	↓ 11	↓ 3.0
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	↓ 9.0	↓ 3.0
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	↑ 1.0	↑ 0.4
Τριγλυκερίδια (mmol/L)	↓ 0.4	↓ 0.2



Θεραπεία ΣΔ2

- Δίαιτα
- Μείωση σωματικού βάρους
- **Άσκηση**
- Αντιδιαβητικά δισκία
- Ινσουλίνη
- Αντιμετώπιση των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου



Άσκηση



Παχυσαρκία: ↓ΒΣ ~10kg

Θνητότητα	>20% ↓ της ολικής θνησιμότητας >30% ↓ των θανάτων από ΣΔ
Σ. Διαβήτης	↓ 50% της γλυκόζης νηστείας
ΑΠ	↓ 10mmHg της συστολικής ↓ 20 mmHg της διαστολικής
Λιπίδια	↓ 10% ολικής χοληστερόλης ↓ 15% LDL-χοληστερόλης ↓ 30% τριγλυκεριδίων ↑ 8% HDL-χοληστερόλης



Σωματική δραστηριότητα

- ❖ 5 ημέρες/ εβδομάδα, ιδανικά κάθε μέρα (>150 min / εβδομάδα)
- ❖ Μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα για 30-45 min
- ❖ Παραδείγματα: γρήγορο περπάτημα, δουλειές στον κήπο, ποδήλατο, κολύμπι
- ❖ Για άτομα χωρίς καθόλου σωματική δραστηριότητα πρέπει να ξεκινούν με πολύ ελαφρά άσκηση και να αυξάνουν προοδευτικά
- ❖ Συνέχιση της δραστηριότητας βοηθά στην διατήρηση της απώλειας του βάρους, στην πρόληψη της ΚΑΝ και την ρύθμιση του ΣΔ 2



Η άσκηση βοηθά στην

- Μείωση ΣΒ
- Μείωση σπλαχνικού λίπους
- Μείωση ΑΠ
- Αύξηση HDL-χοληστερόλης
- Μείωση τριγλυκεριδίων



Άσκηση

- Αυξάνει την χρησιμοποίηση της γλυκόζης με μη ινσουλινοεξαρτώμενο τρόπο
- Αυξάνει την μετακίνηση των GLUT4 από την ενδοκυττάρια δεξαμενή στην πλασματική μεμβράνη
- Αυξάνει την παραγωγή βραδυκινίνης και NO → αύξηση πρόσληψης γλυκόζης και αγγειοδιαστολή



Θεραπεία ΣΔ2

- Δίαιτα
- Μείωση σωματικού βάρους
- Άσκηση
- **Αντιδιαβητικά δισκία**
- Ινσουλίνη
- Αντιμετώπιση των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου



Αντιδιαβητικά Φάρμακα

Τρόπος Δράσης	Ομάδα	Παράδειγμα	Κύριος Στόχος
↑ Έκκρισης Ινσουλίνης	<p>Σουλφονουλουρίες</p> <p><i>Γλινίδες</i></p> <p>Ανάλογα του GLP-1</p> <p><i>Αναστολείς διπεπτιδάσης 4</i></p>	<p>Γλιβενκλαμίδα</p> <p><i>Repaglinide</i></p> <p><i>Nateglinide</i></p> <p>Εξενατίδη</p> <p>Λιραγλουτίδη</p> <p>Λιξιसेνατίδη</p> <p><i>Σιταγλιπτίνη</i></p> <p><i>Βιλνταγλιπτίνη</i></p> <p><i>Σαξαγλιπτίνη</i></p> <p><i>Λίναγλιπτίνη</i></p>	<p>Γλυκόζη νηστείας</p> <p>Μεταγευματική γλυκόζη</p> <p>>></p> <p>>></p>
↓ Αντίστασης στην Ινσουλίνη	Γλιταζόνες (θειαζολιδινεδιόνες)	Pioglitazone	Γλυκόζη νηστείας
↓ Ηπατική Παραγωγή Γλυκόζης	Διγουανίδια	Metformin	Γλυκόζη νηστείας
↓ Απορρόφηση Υδατανθράκων	Αναστολείς των α-γλυκοζιδασών	Ακαρβόζη	Μεταγευματική γλυκόζη

Φάρμακα που μειώνουν κυρίως την Γλυκόζη Νηστείας

Ομάδα	Δράση-κόστος	Ανεπιθύμητες Δράσεις
Πιογλιταζόνη	↓ Αντίσταση στην Ινσουλίνη Προστασία β-κυττάρου Όχι υπογλυκαιμία Αποτελεσματική, Ευνοϊκή επίδραση στα λιπίδια, Ακριβή	Αύξηση ΣΒ Οίδημα, αναιμία ΣΚΑ Κατάγματα
Μετφορμίνη	↓ Ηπατική Γλυκονεογένεση ↓/- ΣΒ, Φθηνή, Αποτελεσματική Όχι υπογλυκαιμία	Συμπτώματα από το ΓΕΣ Γαλακτική οξέωση? Όχι σε νεφρική ανεπάρκεια
Σουλφονυλουρίες Γλικλαζίδη Γλιμεπιρίδη	↑ Έκκριση Ινσουλίνης Ταχύ αποτέλεσμα, Φθηνές	Αύξηση ΣΒ, Υπογλυκαιμία, Έκπτωση β-κυττάρων? Καρδιαγγειακό? Αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας?
Αναστολείς των SGLT-2 Dapagliflozin	Αναστέλλει την νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης και προκαλεί γλυκοζουρία, Ακριβή, Όχι υπογλυκαιμία	Μικρή μείωση του ΣΒ και ΑΠ Λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος



Φάρμακα που μειώνουν κυρίως την Μεταγευματική Γλυκόζη

Ομάδα	Δράση-κόστος	Ανεπιθύμητες Δράσεις
Ακαρβόζη	Καθυστερεί την Απορρόφηση Υδατανθράκων, Ακριβή Ασθενές αποτέλεσμα	Συμπτώματα από το ΓΕΣ Ουδέτερη στο ΣΒ 3 φορές την ημέρα
Γλινίδες Repaglinide Nateglinide	↑ Έκκριση Ινσουλίνης Ταχύ αποτέλεσμα Ακριβές	Αύξηση ΣΒ Υπογλυκαιμία 3 φορές την ημέρα
Αγωνιστές του GLP-1 Εξενατίδη Λιραγλουτίδη Λιξιसेνατίδη	Γλυκοζοεξαρτώμενη ↑ Έκκρισης Ινσουλίνης Ακριβές Αποτελεσματικές Περιορισμένη εμπειρία	Είναι ενέσιμες Μειώνουν το ΣΒ Όχι υπογλυκαιμία Ναυτία, έμετοι
Αναστολείς DPP-IV Σιταγλιπτίνη Βιλνταγλιπτίνη Σαξαγλιπτίνη Λιναγλιπτίνη	Γλυκοζοεξαρτώμενη ↑ Έκκρισης Ινσουλίνης Ακριβές	Δεν έχουν παρενέργειες Όχι υπογλυκαιμία Περιορισμένη εμπειρία

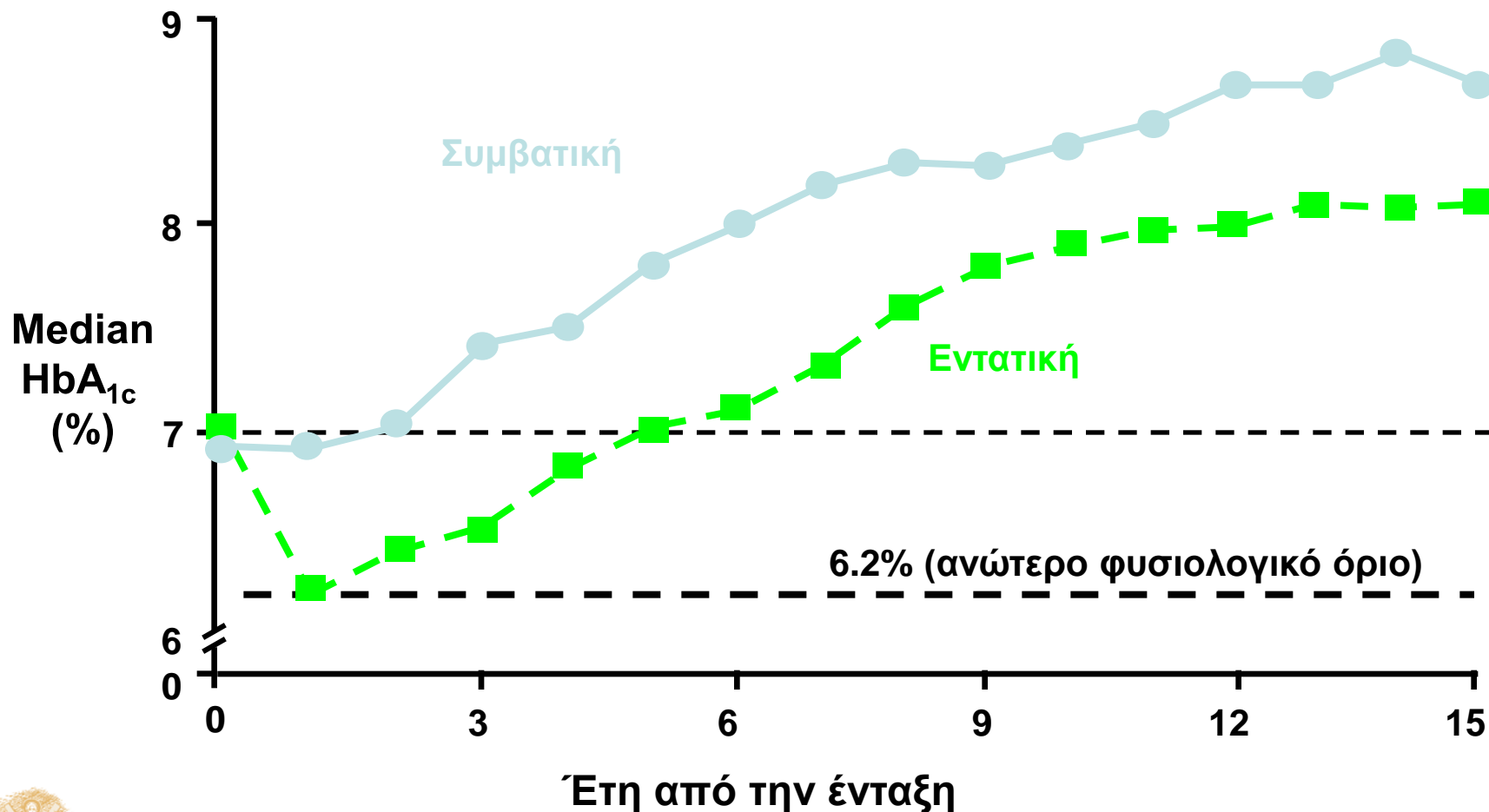


Μέση αποτελεσματικότητα αντιδιαβητικών φαρμάκων

Φάρμακο	Μέση αρχική μείωση HbA1c (%)
Αναστολείς α-γλυκοζιδασών	0.5-1.0
Διγουανίδια	1.0-1.5
Θειαζολιδινεδιόνες	0.5-1.5
Σουλφονουλουρίες	1.0-1.5
Γλινίδες	1.0-1.5
Αναστολείς διπεπτιδάσης IV	0.5-1.5
Αναστολείς SGLT-2	0.5-1.0
Ανάλογα GLP-1	1.0-1.5
Ινσουλίνη	1.0-2.0



UKPDS: Προοδευτική Επιδείνωση της ρύθμισης του ΣΔ 2. Θεραπεία με σουλφονουλουρίες, μετφορμίνη ή ινσουλίνη



Μακροχρόνια ρύθμιση: Ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνει τον στόχο

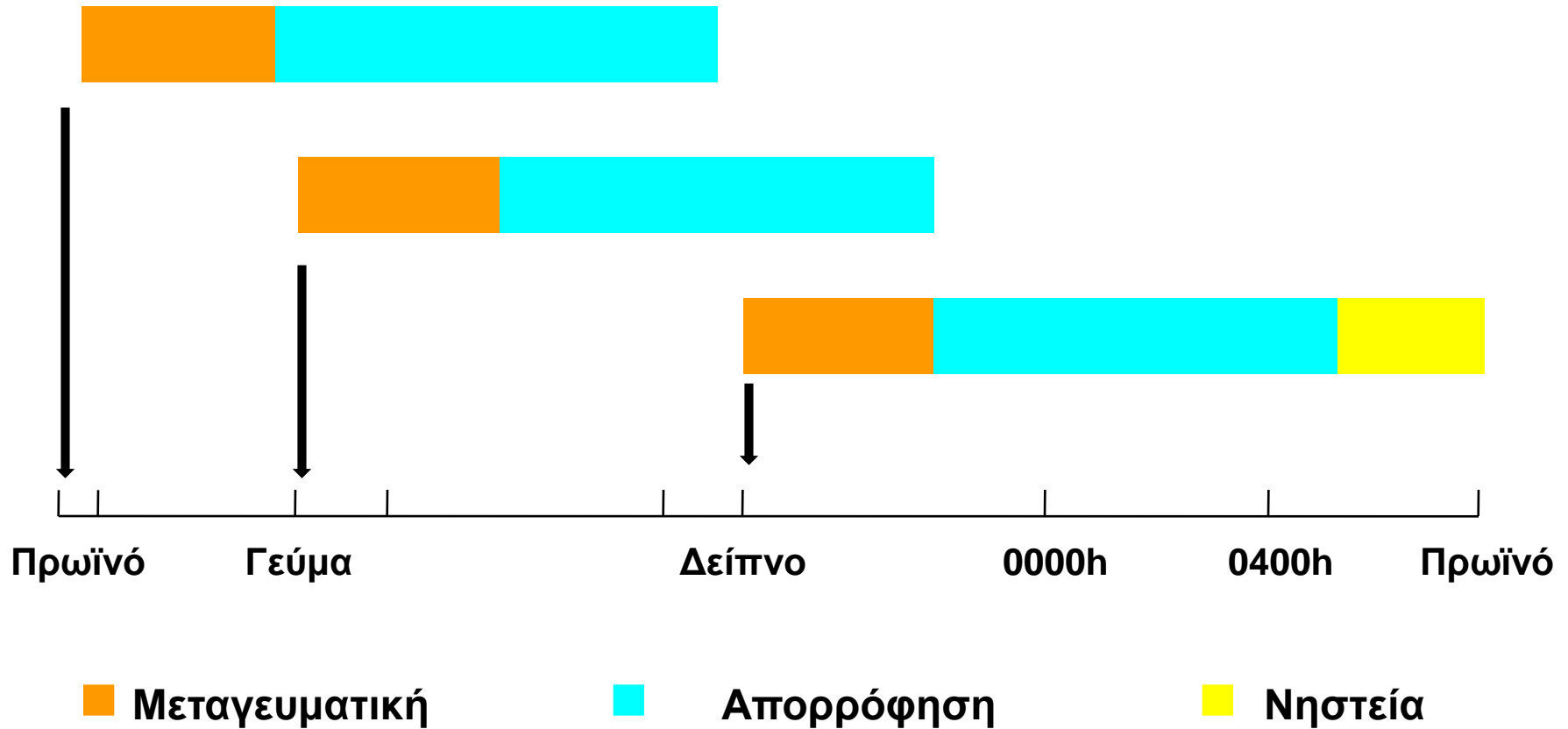
(UKPDS 49)

Group	HbA1C <7%		
	3 years	6 years	9 years
Diet	25%	12%	9%
Sulphonylureas	47%	37%	28%
Metformin*	50%	34%	24%
Insulin	44%	34%	13%

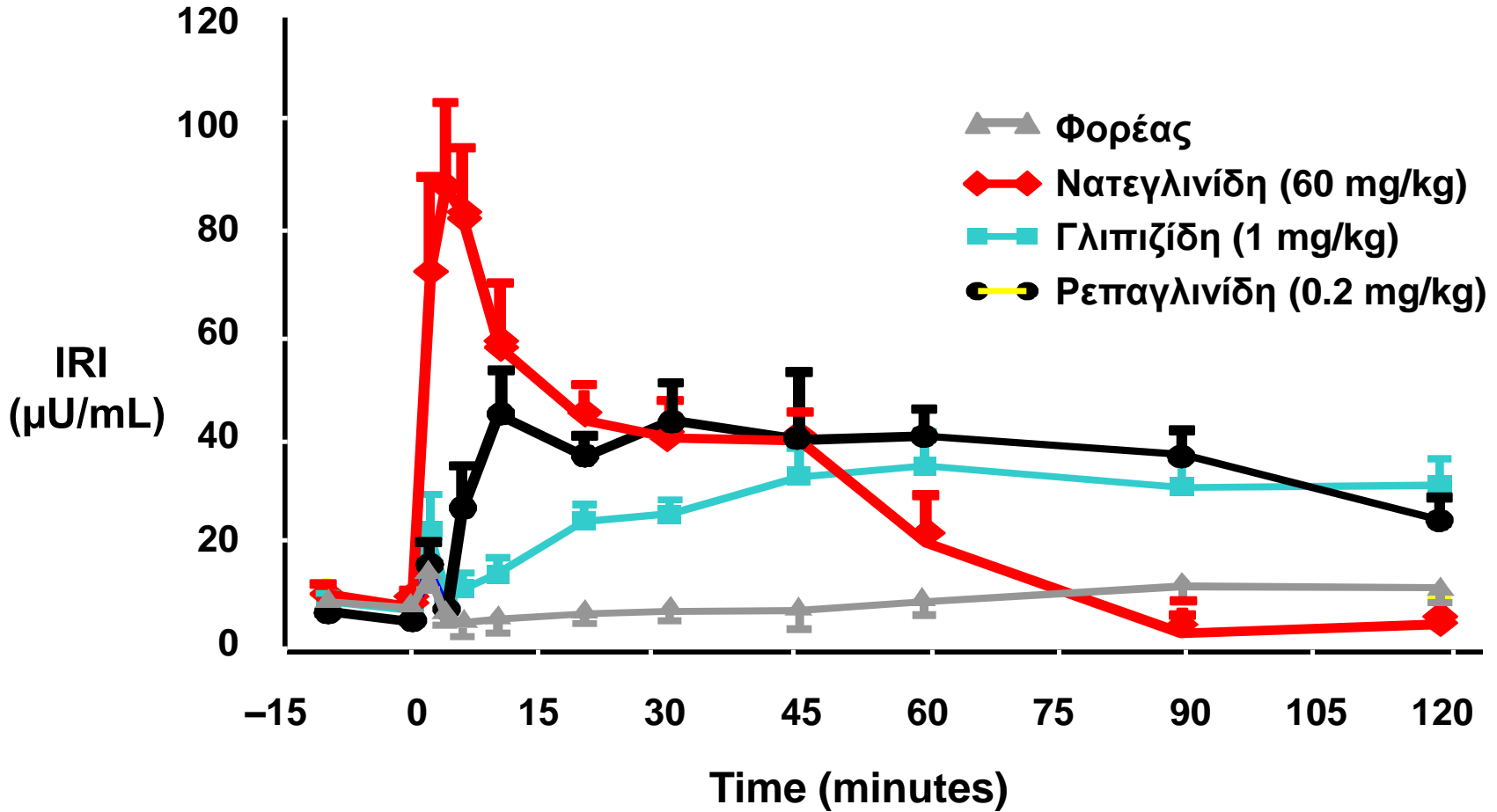
*παχύσαρκοι ασθενείς



Διάρκεια των ημερήσιων μεταβολικών συνθηκών σε υγιή άτομα



Σύγκριση νατεγλινίδης με μακράς δράσεως σουλφονουρίες



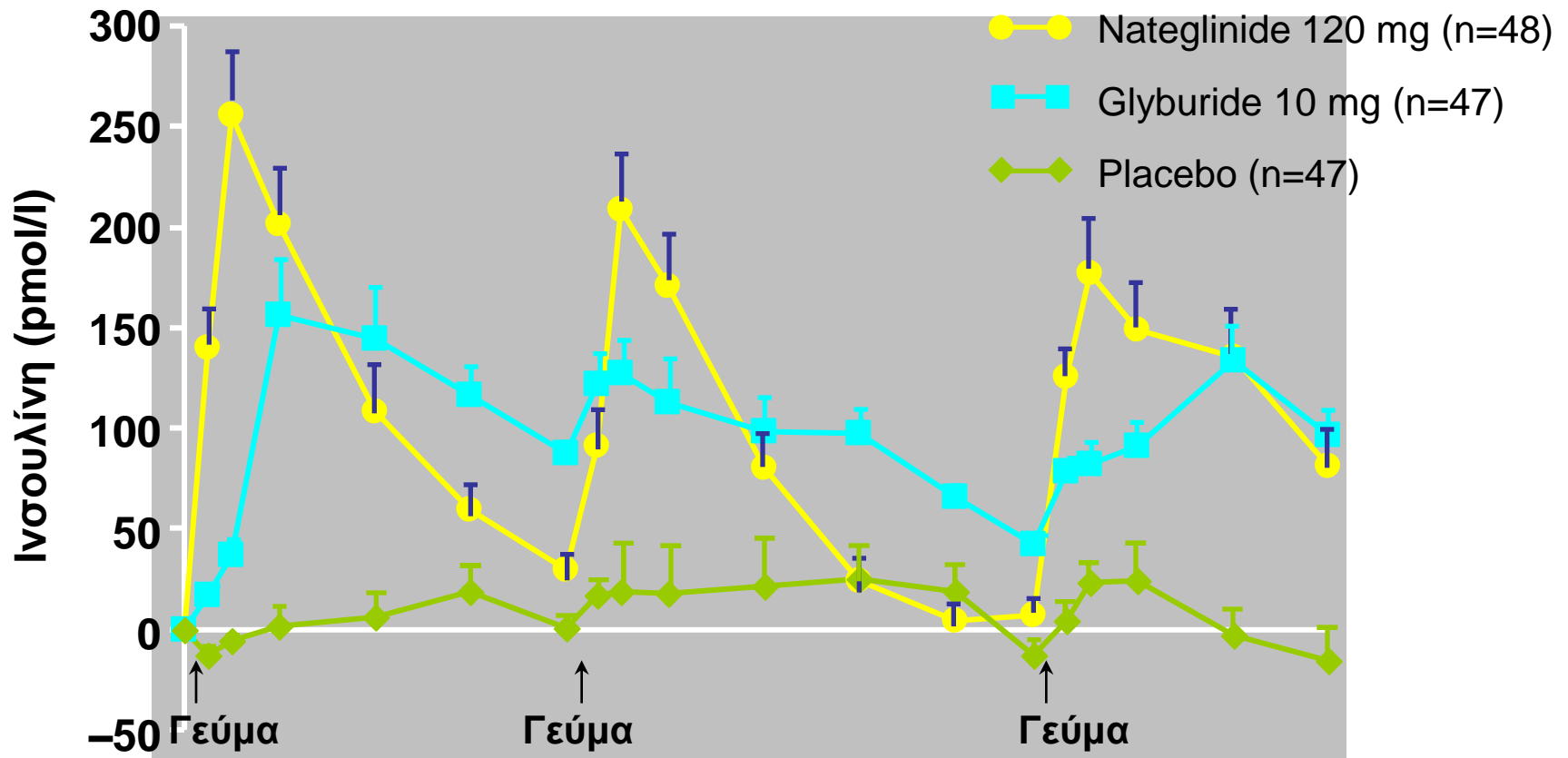
IRI = ανοσοενεργή ινσουλίνη.

De Souza CJ et al. *Diab Obes Metab.* 3:73-84, 2001.



Νατεγλινίδη: ταχεία έναρξη και αποδρομή της δράσης

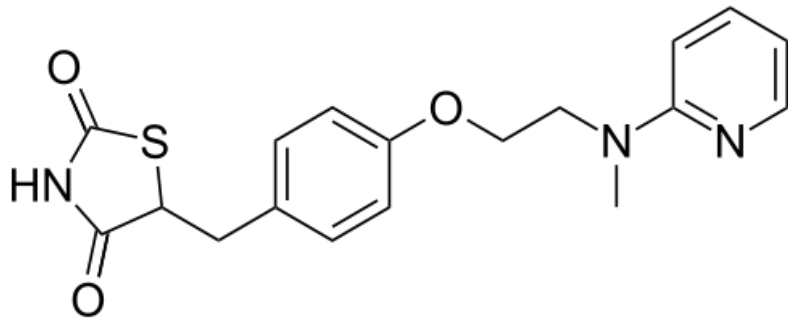
Αλλαγή επιπέδων ινσουλίνης από τη βασική τιμή σε AUC (0–12 hours) μετά από θεραπεία 8 εβδομάδων



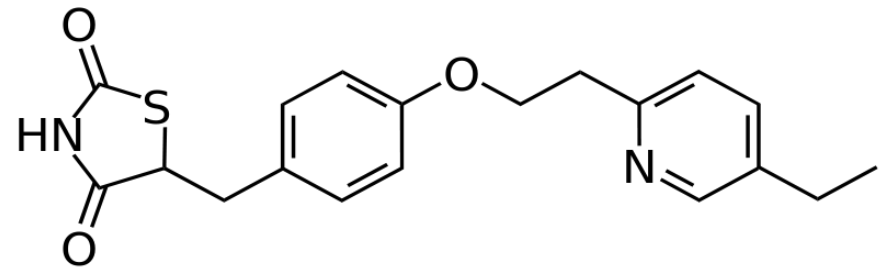
Incremental insulin AUC: glyburide 2-fold > nateglinide ($p < 0.05$);
nateglinide and glyburide > placebo ($p < 0.05$)



Δομή των θειαζολιδινεδιονών



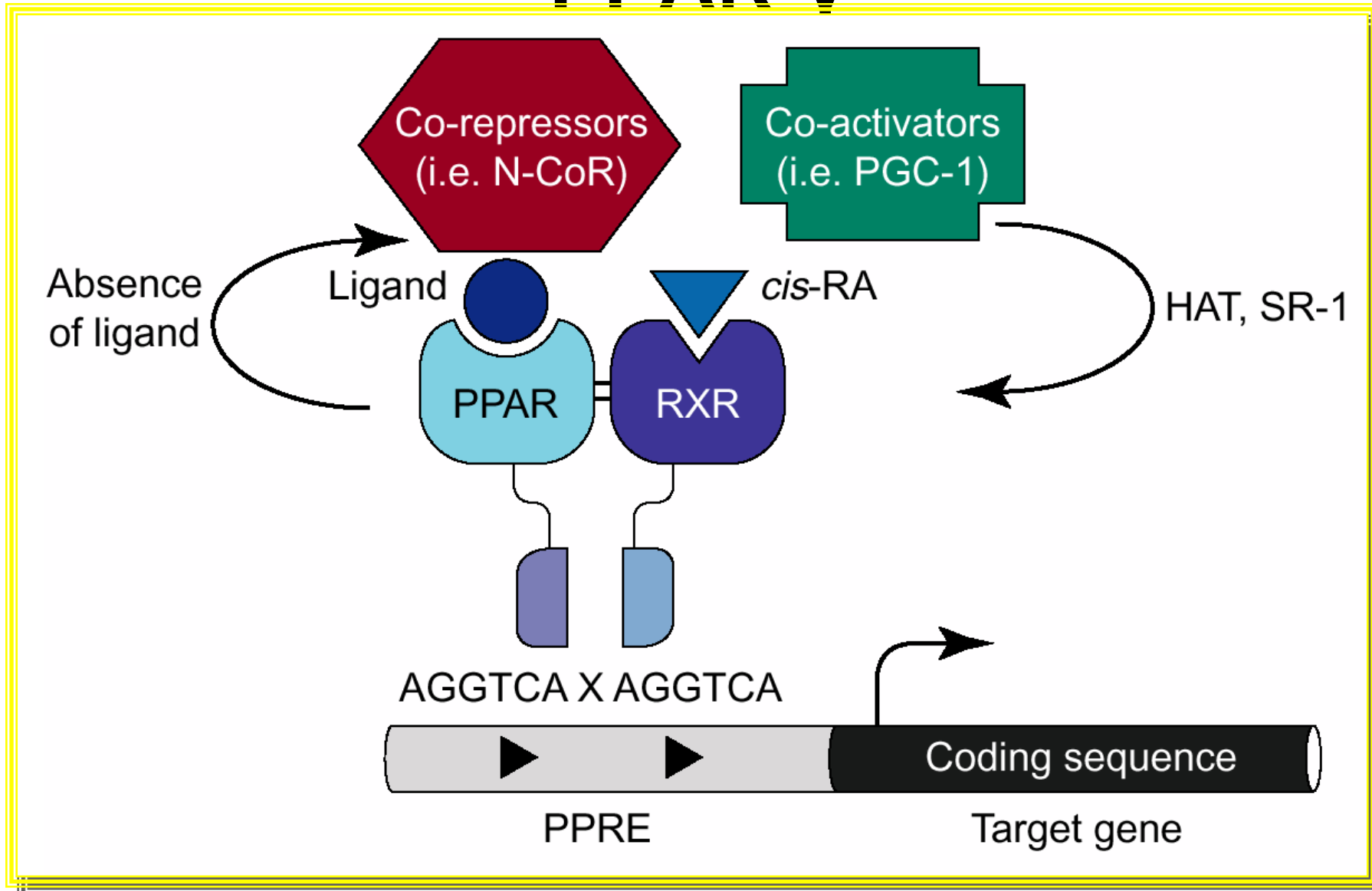
Ροξιγλιταζόνη



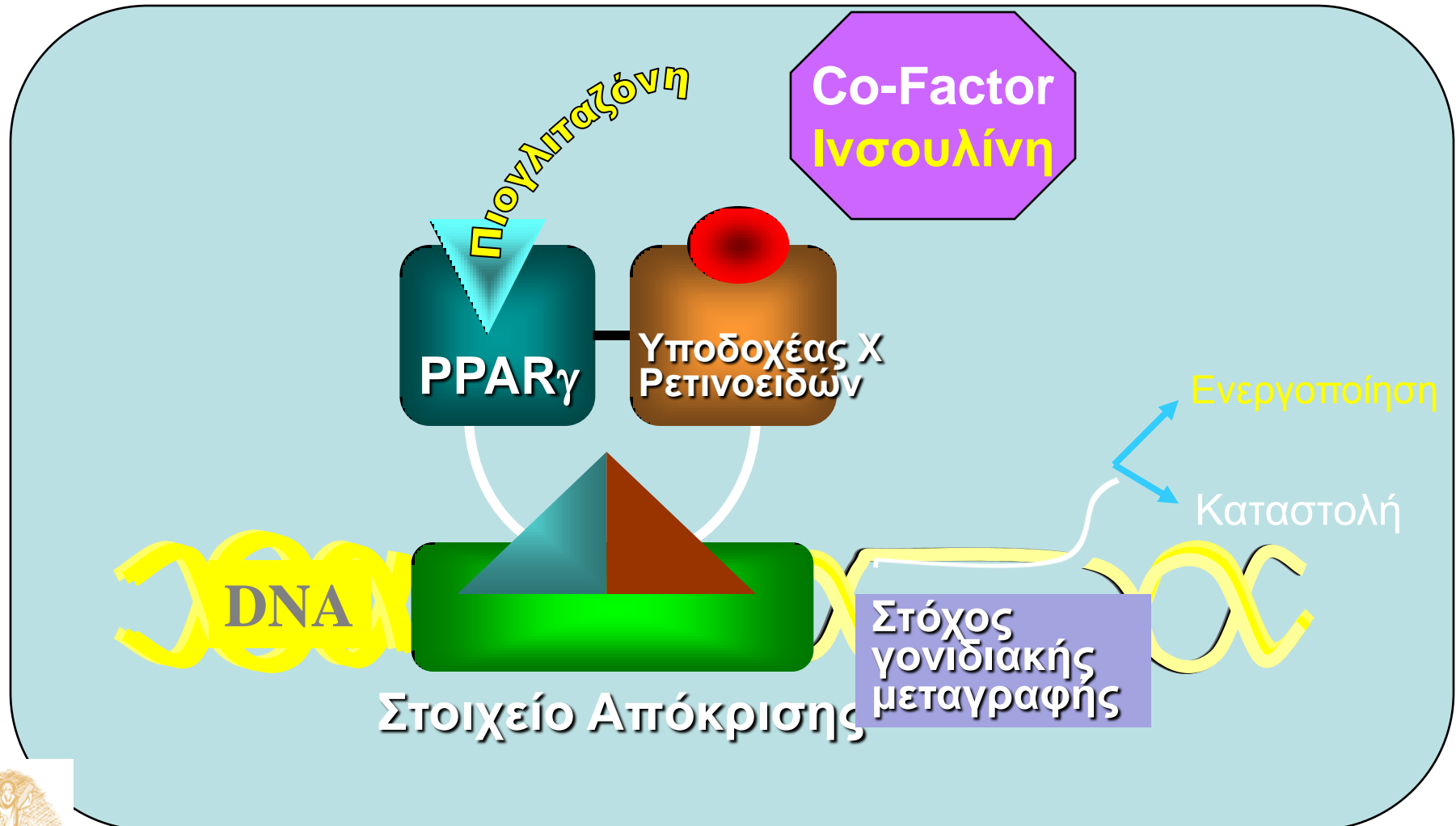
Πιογλιταζόνη



Μηχανισμός δράσης των PPAR- γ



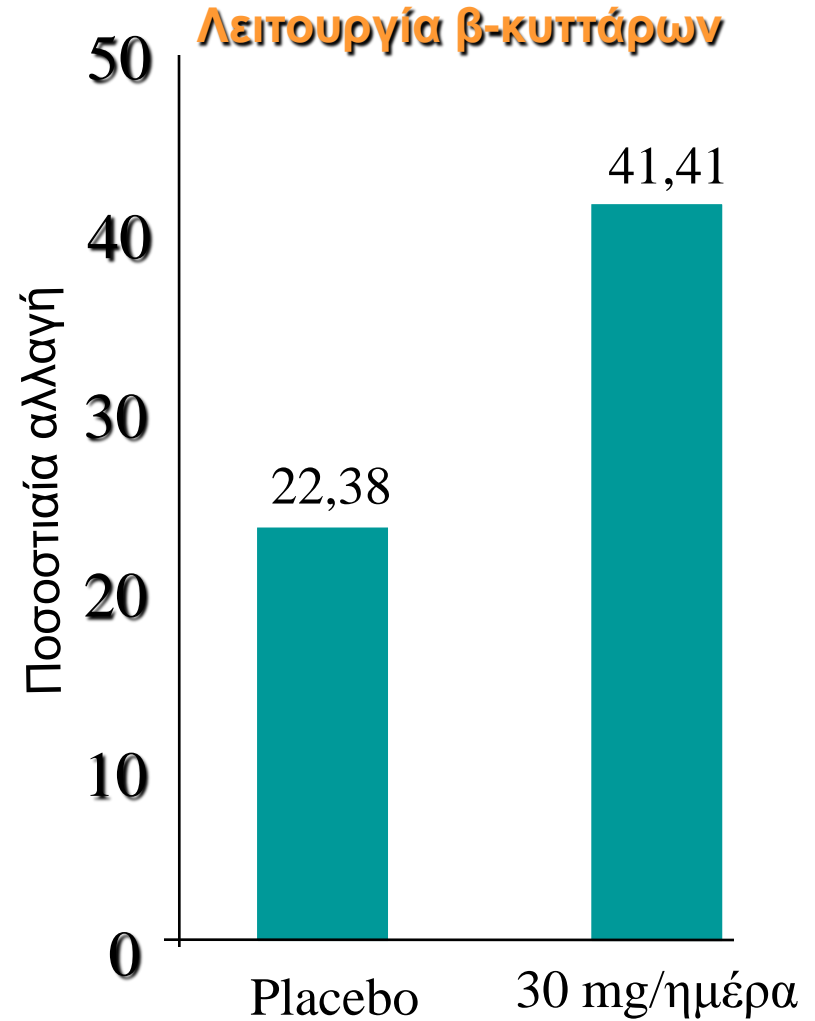
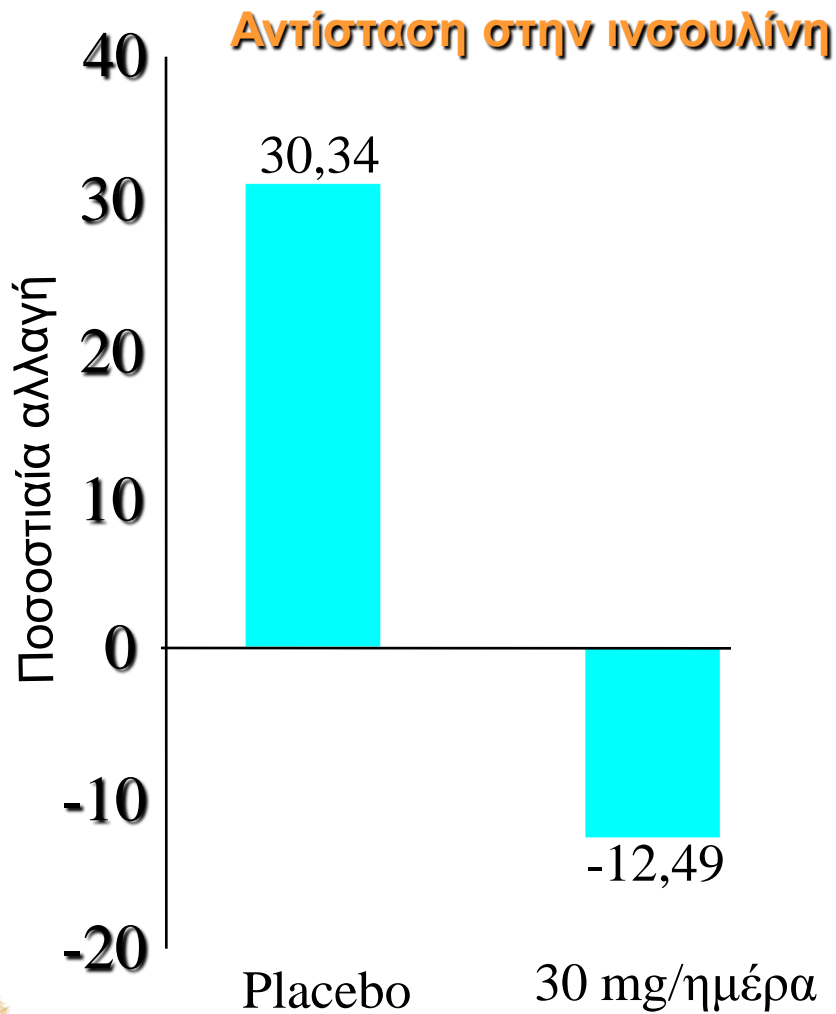
Η ινσουλίνη είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση των PPAR γ από την Pioglitazone



Adapted from Kersten S, et al. *Nature* 2000;405(6785):421-424.

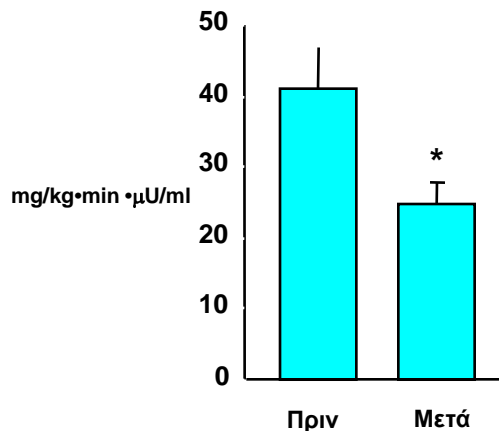


Επίδραση της Πιογλιταζόνης στην αντίσταση στην ινσουλίνη & τη λειτουργία των β-κυττάρων σε ασθενείς με ΣΔ2

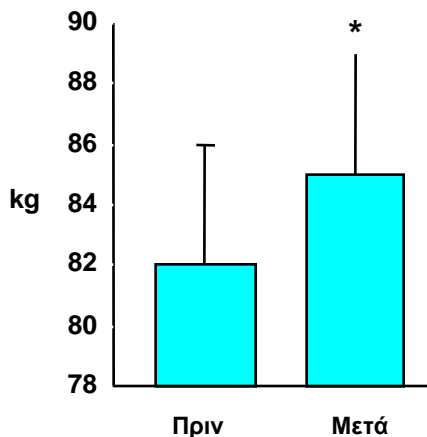


Επίδραση της Pioglitazone στον Λιπώδη Ιστό και την Ευαισθησία στην Ινσουλίνη

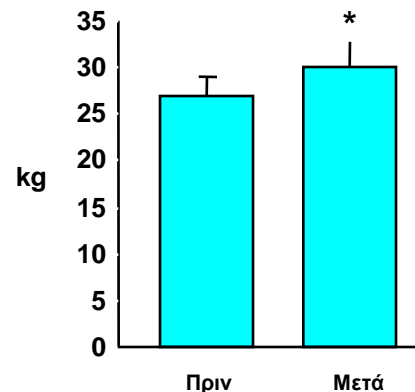
Ηπατική ινσουλινική αντίσταση



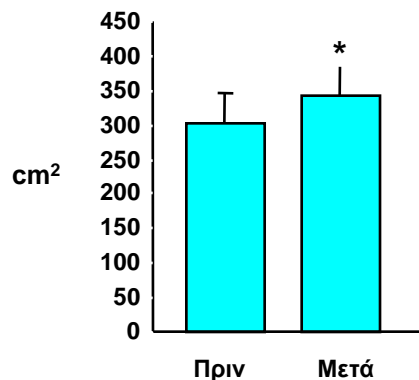
Σωματικό Βάρος



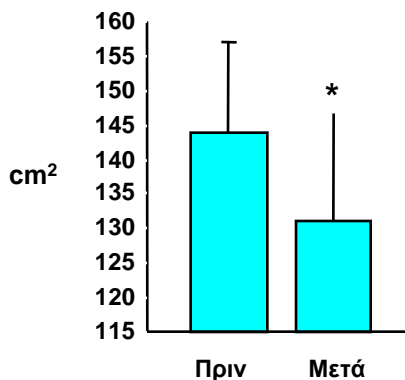
Μάζα Λίπους



Υποδόρια περιοχή λίπους



Σπλαχνικό λίπος

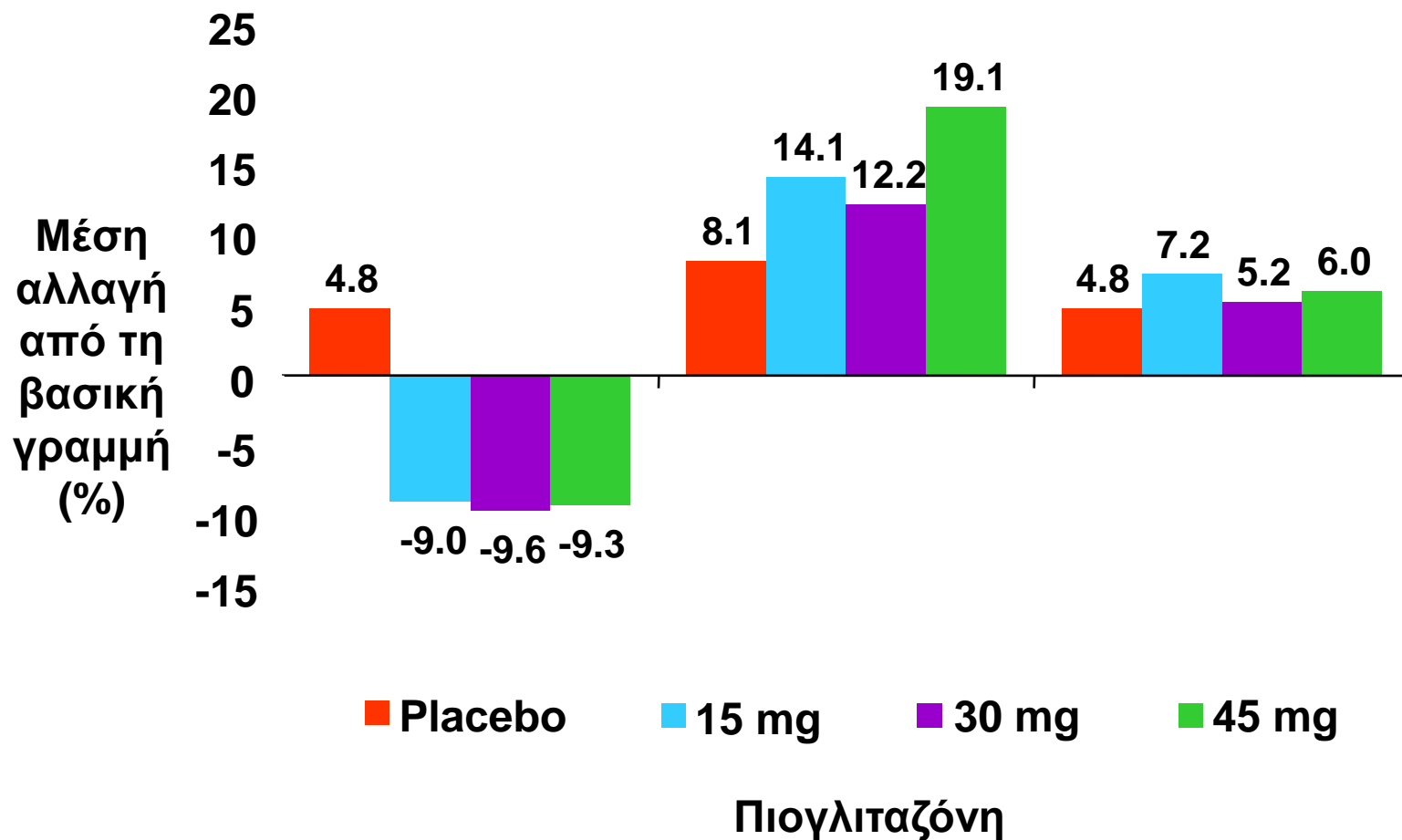


Αλλαγή στην ηπατική ινσουλινική ευαισθησία σχετίζεται σημαντικά με την αλλαγή στο σπλαχνικό λίπος
($r=0.55$, $p<0.01$)

Pioglitazone 45 mg/day for 16 weeks (n=13) $p<0.05$



Μονοθεραπεία με Πιογλιταζόνη: επίδραση στα λιπίδια



Συμπληρωματική δράση της μετφορμίνης και γλιταζόνης στους παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ

	TZD	Metformin
sdLDL	↓ ¹	⊗ ²
LDL-χοληστερόλη	- ↑ ³	+/- or ↓ ³
HDL- χοληστερόλη	↑ ↑ ³	+/- or ↑ ³
Τριγλυκερίδια	↓ or ⊗ ³	↓ ³
Ελεύθερα λιπαρά οξέα	↓↓ ↓ ⁴	↓↓ ⁵
Αντίσταση στην ινσουλίνη	↓↓ ↓ ⁴	↓ ⁵
Αρτηριακή πίεση	↓ ⁴	⊗ ⁵
Λειτουργία ενδοθηλίου	↑ ↑ ⁶	⊗ ⁶
Μικρολευκωματινουρία	↓ ⁷	⊗ ⁸
PAI-1	↓ or ↓ ↓ ^{2,4}	↓ or ⊗ ⁴
CRP	↓ ↓ ^{2,4}	↓ ⁴
Λειτουργία β-κυττάρου	↑ ⁹	⊗ ³

¹Freed MI, et al. *Am J Cardiol* 2002; 90:947–952. ²Chu NV, et al. *Diabetes Care* 2002; 25:542–549. ³DeFronzo RA. *Ann Int Med* 1999; 131:281–303. ⁴Viberti GC. *Int J Clin Pract* 2003; 57:128–134. ⁵Kirpichnikov D, et al. *Ann Int Med* 2002.

⁶Mather KJ et al. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1344–1350. ⁷Bakris G, et al. *J Hum Hypertens* 2003; 17:7–12.

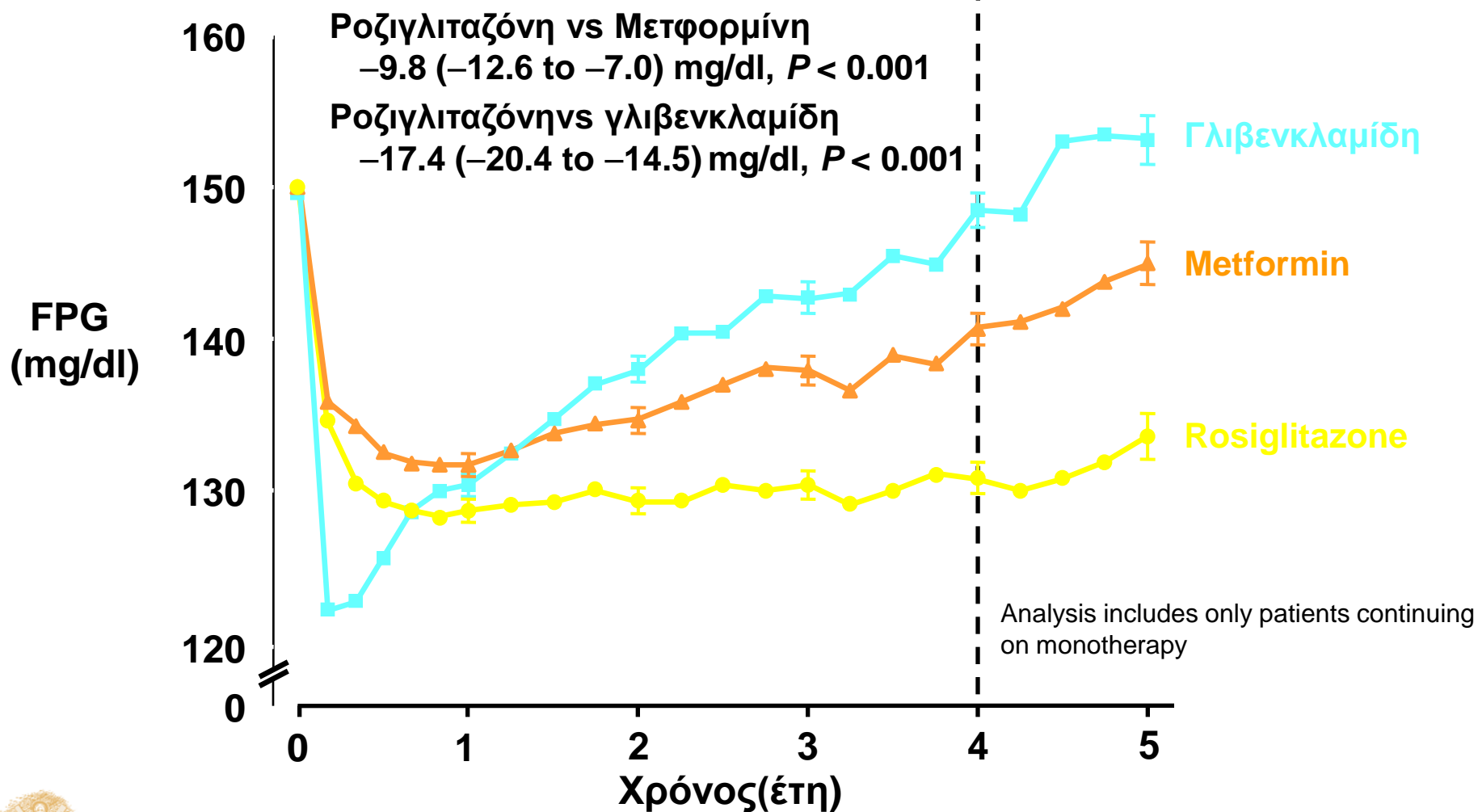
⁸UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:854–865.

⁹Lebovitz HE, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:280–288..



ADOPT: Η rosiglitazone διατηρεί τον έλεγχο της γλυκόζης νηστείας στον χρόνο

4-year prespecified time point for analysis

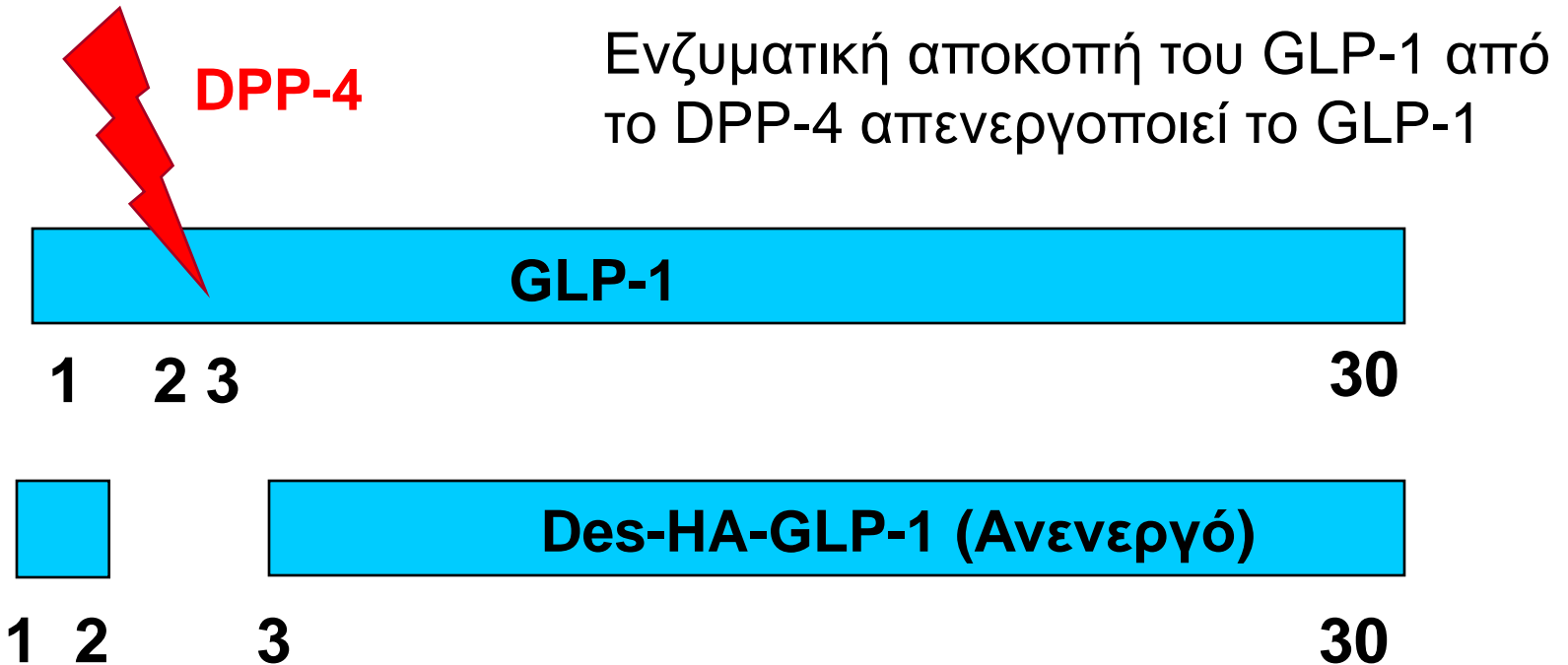


Adapted from Kahn SE, et al. *N Engl J Med* 2006; 355:2427-2443.

www.adopt-study.org/slides.php (accessed 05.03.07).



Διάσπαση του GLP-1



Δυο πιθανές λύσεις για την χρήση της δράσης του GLP-1 θεραπευτικά:

1. Μακράς δράσης DPP-4–Αντίσταση στα ινκρετινο μιμητικά
2. DPP-4 αναστολείς/ενισχυτές ινκρετινών



Ανάλογα και ενισχυτές του GLP-1

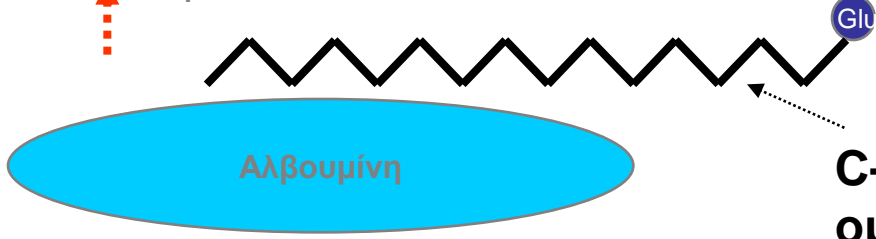


αμίδιο

GLP-1

Σημείο πρωτεολυτικής απενεργοποίησης (DPP-4)

Liraglutide



C-16 λιπαρό οξύ (μη ομοιοπολική σύνδεση με την αλβουμίνη)



Exendin-4, Exenatide



αμίδιο



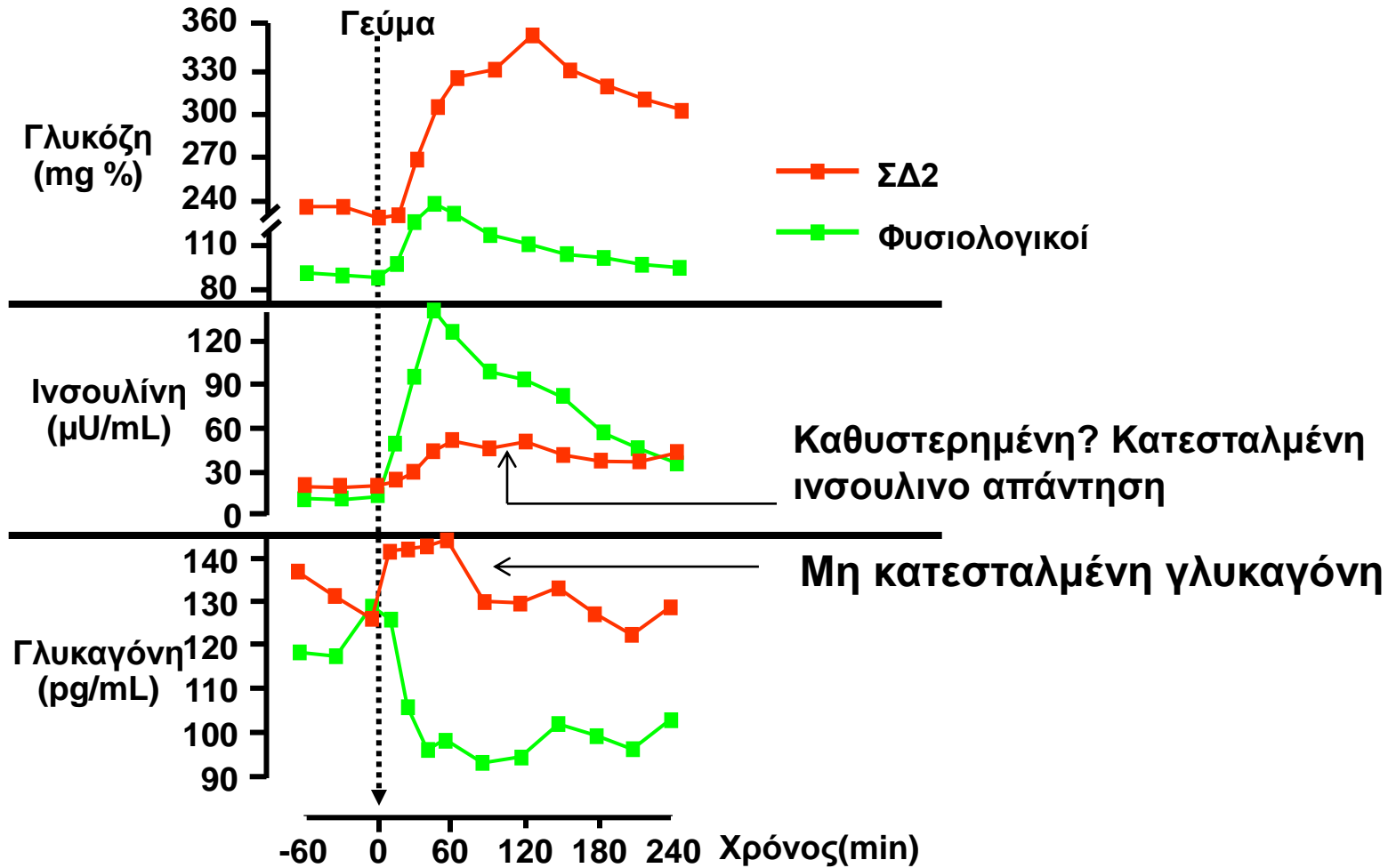
Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 στον ΣΔ 2

- Μειώνουν την HbA1C
 - ◆ Μειώνουν την γλυκόζη νηστείας και την μεταγευματική
- Προστασία του β-κυττάρου
 - ◆ Αναστέλλουν την απόπτωση και προάγουν τον πολλαπλασιασμό και την νεογένεση*
- Αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα
- Μειώνουν το σωματικό βάρος
- Καρδιακή προστασία, ελάττωση της λιπώδους διήθησης του ήπατος

* Μελέτες μόνο σε ζώα

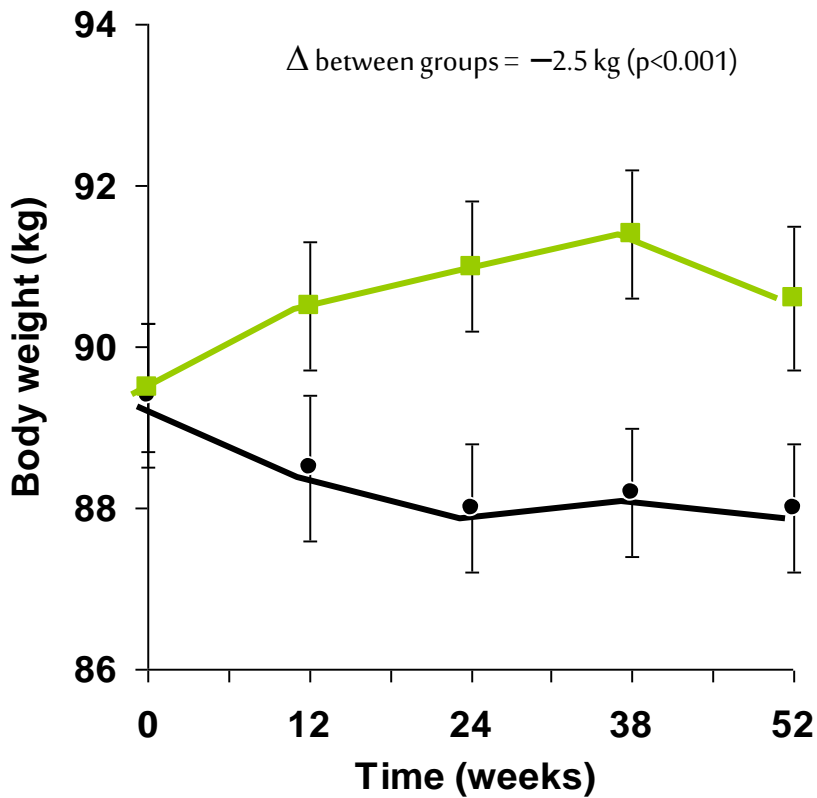


ΣΔ 2: Απουσία μεταγευματικής καταστολής της γλυκαγόνης



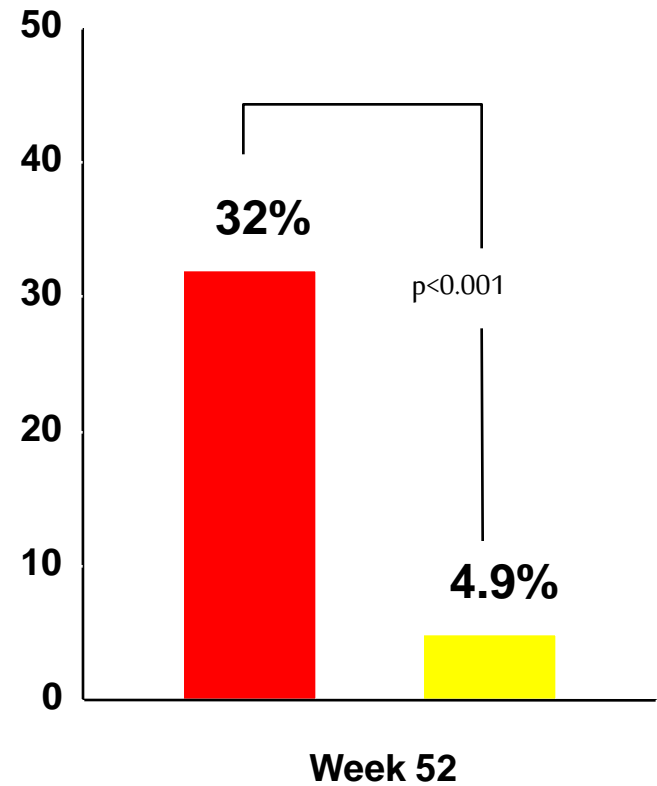
Η Sitagliptin μια φορά την ημέρα είναι καλύτερα ανεκτή από την Glipizide (1 έτος)

Change in Body Weight



■ Glipizide (n=411)
● Sitagliptin 100 mg qd (n=382)

Υπογλυκαιμία



■ Glipizide (n=584)
■ Sitagliptin 100 mg (n=588)



Θεραπεία ΣΔ2

- Δίαιτα
- Μείωση σωματικού βάρους
- Άσκηση
- Αντιδιαβητικά δισκία
- **Ινσουλίνη**
- Αντιμετώπιση των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου



Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ τύπου 2 (Ελληνική Διαβητική Εταιρία)

HbA1c <8.5%



Δίαιτα & άσκηση
+
Μετφορμίνη

HbA1c >8.5%
Χωρίς συμπτώματα



Δίαιτα & άσκηση
+
Μετφορμίνη
+
2^ο φάρμακο

A1c<8.5%



Εκτός στόχου X
2-3 μήνες

+
3^ο φάρμακο



+
Βασική ινσουλίνη

A1c>8.5%



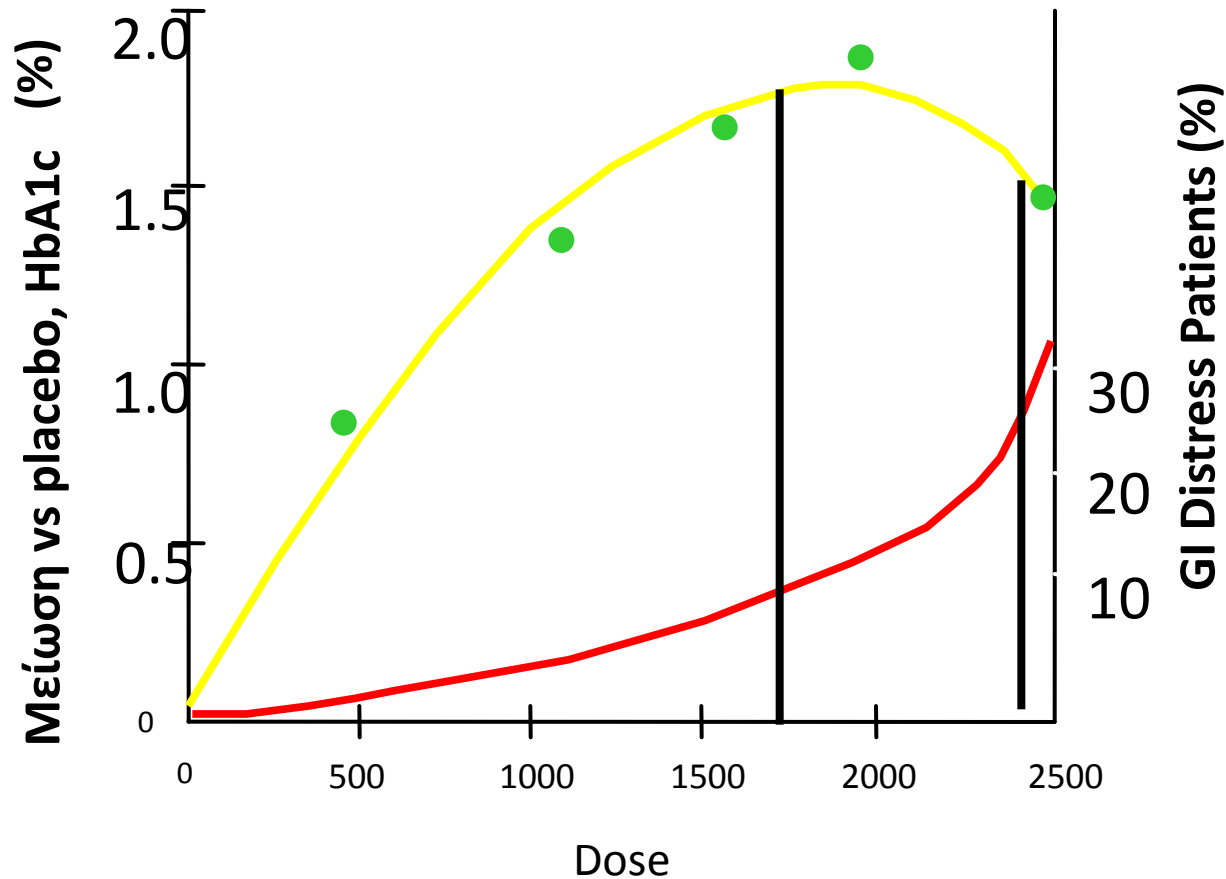
HbA1c >9%
Με συμπτώματα



Δίαιτα & άσκηση
+
Μετφορμίνη
+
Ινσουλίνη
±
Άλλα δισκία



Αποτελεσματικότητα και παρενέργειες της μετφορμίνης ανάλογα με την δόση



Δοσοεξαρτώμενη εμφάνιση παρενεργειών από το ΓΕΣ

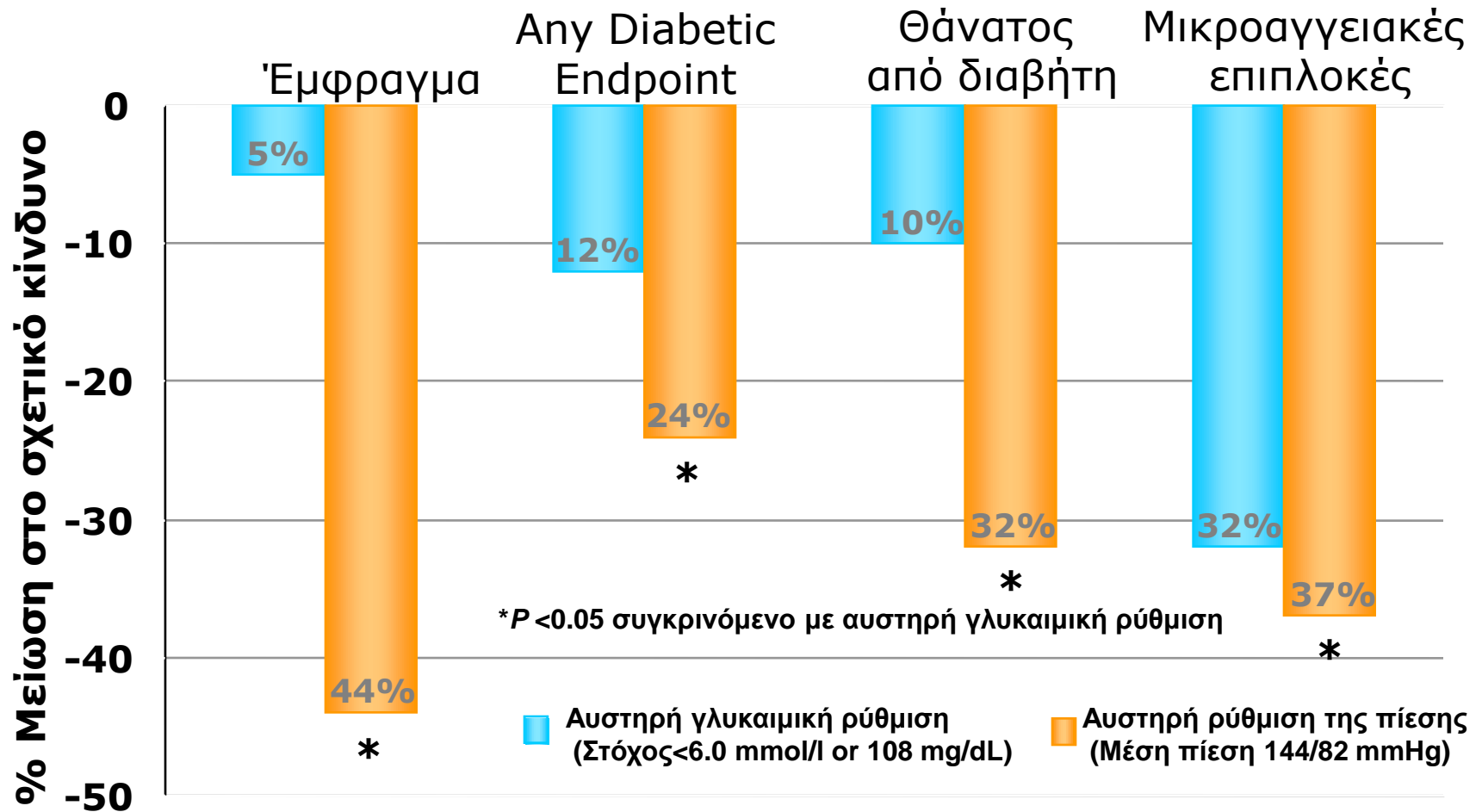


Στόχοι ρύθμισης ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ ή Νεφρική Νόσο

Οργανισμός	Έτος	Συστολική ΑΠ	Διαστολική ΑΠ
American Diabetes Association	2001	<130	<80
“ “ “	2014	<140	<80
American Association of Clinical Endocrinologists	2013	130-135	<80
National Kidney Foundation	2000	<130	<80
Canadian Hypertension Society	1999	<130	<80
British Hypertension Society	1999	<140	<80
WHO & International Society of Hypertension	1999	<130	<85
Joint National Committee VII	2003	<130	<80



ΣΔ: Εντατική ρύθμιση ΣΔ2 σε σύγκριση με ΑΠ (UKPDS). Μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου από την ρύθμιση της ΑΠ



Η LDL-C είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγων ΚΑ κινδύνου στον ΣΔ 2 (**UKPDS**)

% Αύξηση στον Κ.Α. κίνδυνο

LDL-C ↑ of 1 mmol/L (\approx 40mg/dl)	57
HDL-C ↑ of 0.1 mmol/L	-15
Συστολική Α.Π. ↑ κατά 10 mmHg	15
HbA _{1c} ↑ of 1%	11

Το κάπνισμα επίσης συνεισφέρει πολύ στον Κ.Α. κίνδυνο

Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι πρέπει να μειώσουμε την LDLC ώστε να μειώσουμε τον Κ.Α. κίνδυνο σε άτομα με ΣΔ. Η γλυκαιμική ρύθμιση είναι πολύ σημαντική για την μείση των καρδιαγγειακών επιπλοκών.



Στόχοι ρύθμισης της δυσλιπιδαιμίας σε άτομα με ΣΔ 2

Διαβήτης χωρίς καρδιαγγειακή νόσο:

ΣΤΟΧΟΣ ΑΓΩΓΗΣ: LDL CHOL <100mg/dl

Διαβήτης + καρδιαγγειακή νόσος:

ΣΤΟΧΟΣ ΑΓΩΓΗΣ: LDL CHOL <70mg/dl

Επιθυμητά επίπεδα

Τριγλυκεριδίων: < 150 mg/dl

HDL CHOL: >40 mg/dl άνδρες

>50 mg/dl γυναίκες



ΤΕΛΟΣ



Βιβλιογραφία

- Harrison Ενδοκρινολογία, J. Larry, Jameson, ελληνική επιμέλεια
Απόστολος Βαγενάκης, Νικόλαος Κατσιλάμπρος, εκδόσεις Παρισιάνος
- www.uptodate.com
- www.medscape.com



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «**Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση**» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, **Αλεξανδρίδης Θεόδωρος**.
«**Σακχαρώδης Διαβήτης**». Έκδοση: **1.0**. Πάτρα **2015**. Διαθέσιμο από τη
δικτυακή διεύθυνση:
[https://eclass.upatras.gr/modules/document/document.php?course=ME
D1039&openDir=/55028a70PuLp](https://eclass.upatras.gr/modules/document/document.php?course=ME D1039&openDir=/55028a70PuLp).



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

