



Παθοφυσιολογία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2)

Γεώργιος Δ. Δημητριάδης

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Μεταβολικών παθήσεων ΕΚΠΑ

Αντιπρόεδρος, Ινστιτούτο Εφαρμοσμένης Φυσιολογίας & Άσκησης στην Ιατρική



Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

Ήπαρ

Σκελετικοί μυς

Λιπώδης ιστός

Αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη (ενδοθήλιο)

Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

Νεφρός

Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα



- β-Κύτταρα: Διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης
- α-Κύτταρα: Αυξημένη έκκριση γλυκαγόννης

1



- Αυξημένη παραγωγή γλυκόζης

2



- Μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης



- Μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης
- Αυξημένη λιπόλυση
- Παραγωγή παραγόντων φλεγμονής



- Μείωση της ροής αίματος

Η παθοφυσιολογική βάση του ΣΔτ2: διαταραχές στην έκκριση/δράση της ινσουλίνης

Δημητριάδης Γ, Παπακωνσταντίνου Α: Σακχαρώδης Διαβήτης (Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή, Ζαμπέλας Α. Συντονιστής Έκδοσης, 2^η Έκδοση, Κεφάλαιο 16, σελ. 349-401, Broken Hill Publishers LTD, 2022)

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ



- Μειωμένη έκκριση/δράση ινκρετινών

3



- Αύξηση επαναρόφησης γλυκόζης

4



- Αντίσταση στην ανορεκτική δράση της ινσουλίνης
- Διαταραχή στην έκκριση νευροδιαβιβαστών

5



- Περιβάλλον
- Γονίδια

7



- Μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα

6



ΒΑΣΙΚΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

1

Τα επίπεδα γλυκόζης στην κυκλοφορία διατηρούνται μέσα σε πολύ στενά καθορισμένα όρια

70-140mg/dl

2

Η διαχείριση των επιπέδων γλυκόζης στην κυκλοφορία εξασφαλίζεται με τις **μικρότερες δυνατές** συγκεντρώσεις ινσουλίνης

ΕΑΝ ΔΕΝ ΤΗΡΗΘΟΥΝ ΑΥΤΟΙ ΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ
Η ΕΝΤΟΝΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ
ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

Παχυσαρκία
ΣΔτ2

Δημητριάδης Γ, Μαράτου Ε, Μουτσάτσου Π: Οι δράσεις της ινσουλίνης και των άλλων ορμονών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης ("Σύγχρονη Διαβητολογία", Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Εκδόσεις "Σελίδα", Αθήνα, σελ. 49-82, 2019)

Dimitriadis G, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Nutrients 13, 159, doi.org/10.3390/nu13010159, 2021



Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης - Γλυκαγόνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

Ήπαρ

Σκελετικοί μυς

Λιπώδης ιστός

Αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη (ενδοθήλιο)

Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

Νεφρός

Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα



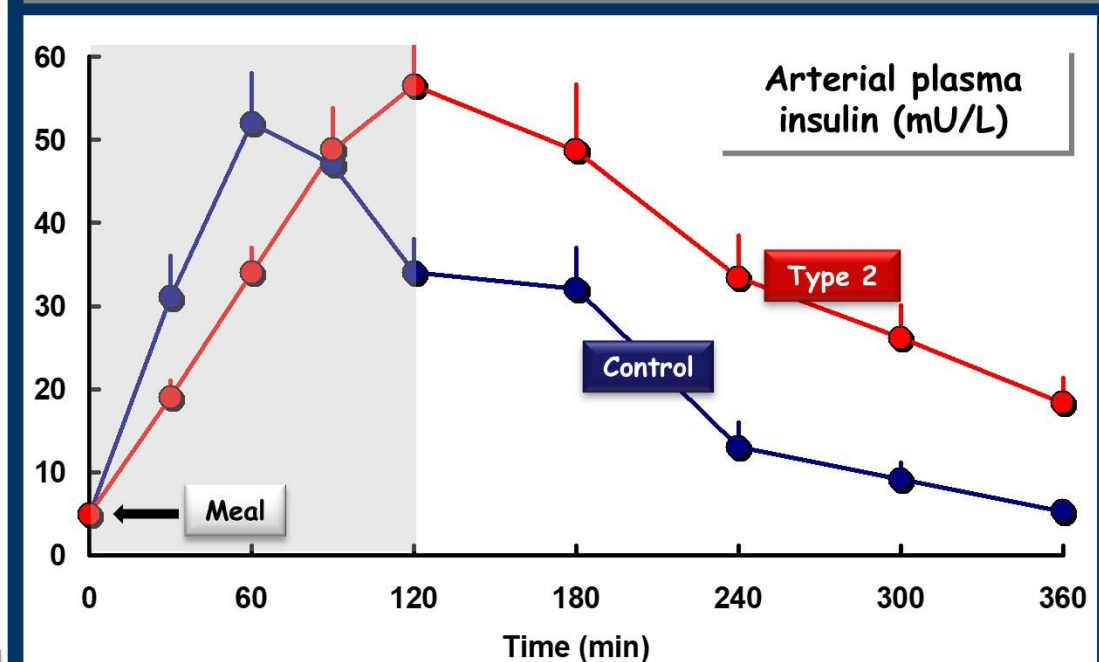
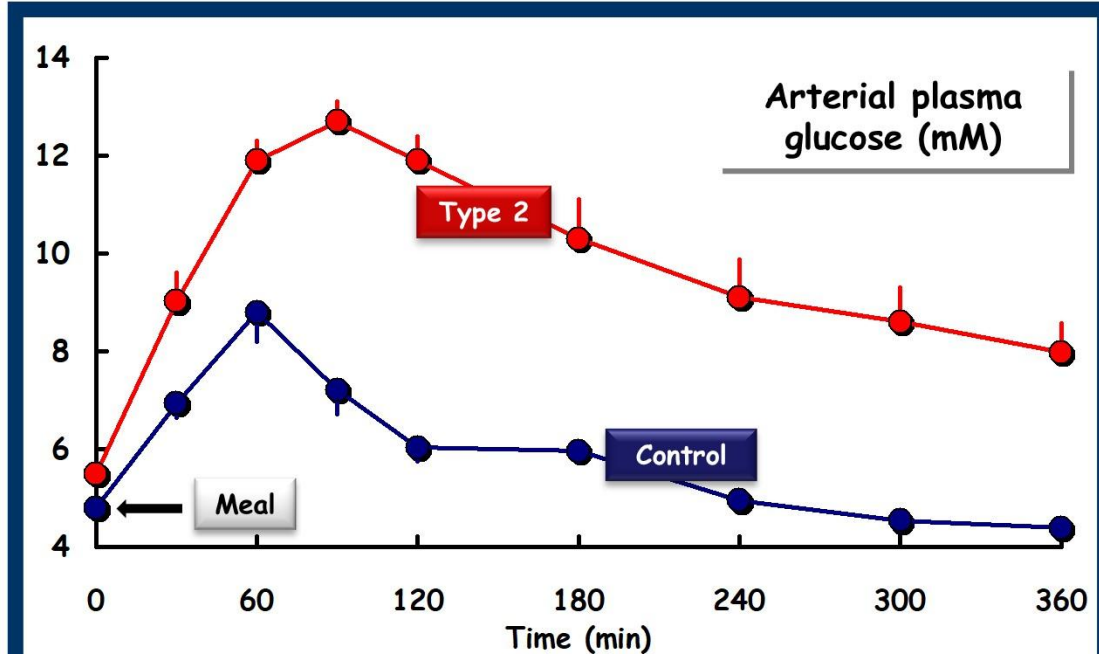
Στον ΣΔτ2 η αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος καθυστερεί με αποτέλεσμα τη μεταγευματική **υπεργλυκαιμία** και **υπερινσουλιναιμία**

Dimitriadis G. et al,
Eur J Clin Invest 34: 490-497, 2004

Λαμπαδιάρη Β, Διδακτορική διατριβή, Ιατρική Σχολή
ΕΚΠΑ 2005

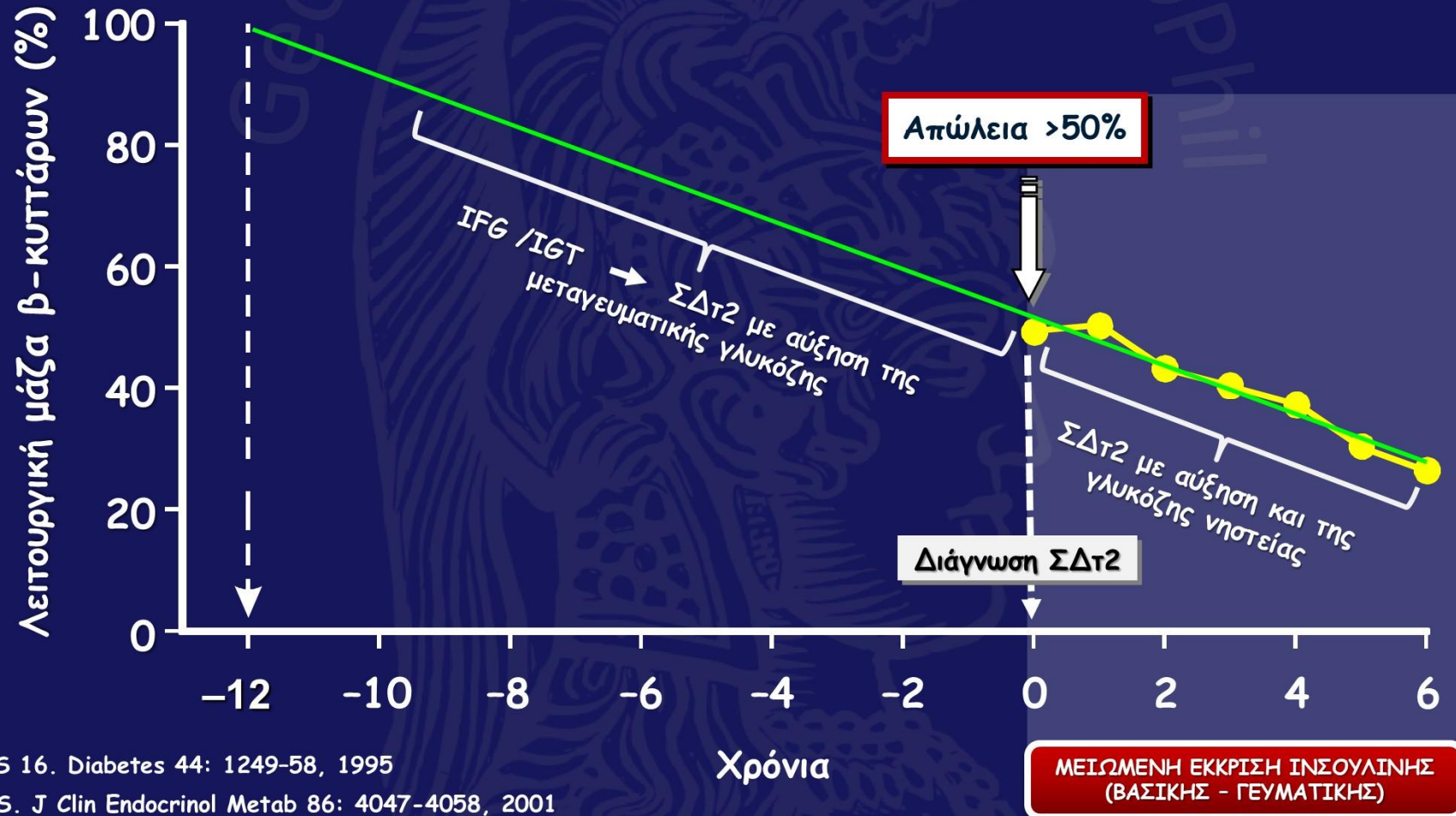
**ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ
ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ
ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΟΥ ΓΕΥΜΑΤΟΣ**

Γ. Δημητριάδης, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ





Προοδευτική μείωση της λειτουργικής/ανατομικής μάζας των β-κυττάρων στην φυσική εξέλιξη του ΣΔτ2





Προοδευτική μείωση της λειτουργικής/ανατομικής μάζας των β -κυττάρων στην εξέλιξη του ΣΔΤ2

ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΗΝΥΜΑ

Στον ΣΔΤ2, οι θεραπευτικοί χειρισμοί πρέπει να εξασφαλίζουν την **προστασία των β -κυττάρων** που έχουν απομείνει και να μην τα οδηγούν στην καταστροφή

Λειτουργία (%)

0

-12

-10

0

2

4

6

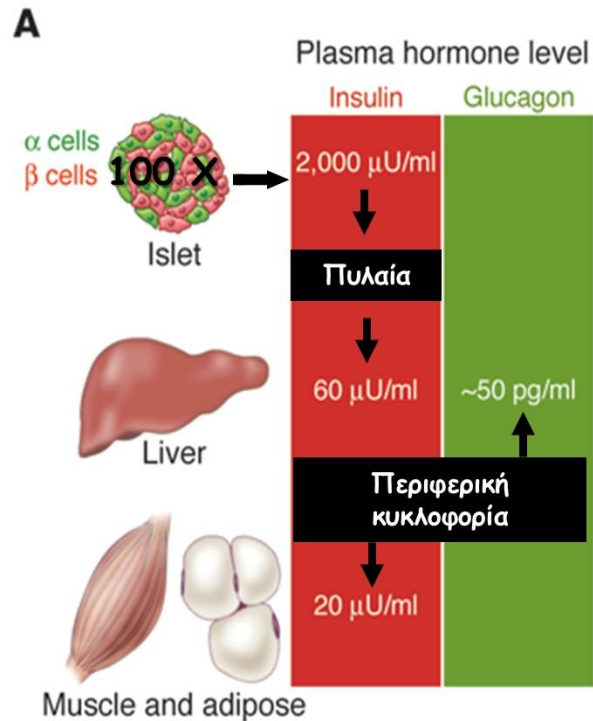
Χρόνια

UKPDS 16. Diabetes 44: 1249-58, 1995

Kahn S. J Clin Endocrinol Metab 86: 4047-4058, 2001

ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ
(ΒΑΣΙΚΗΣ- ΓΕΥΜΑΤΙΚΗΣ)

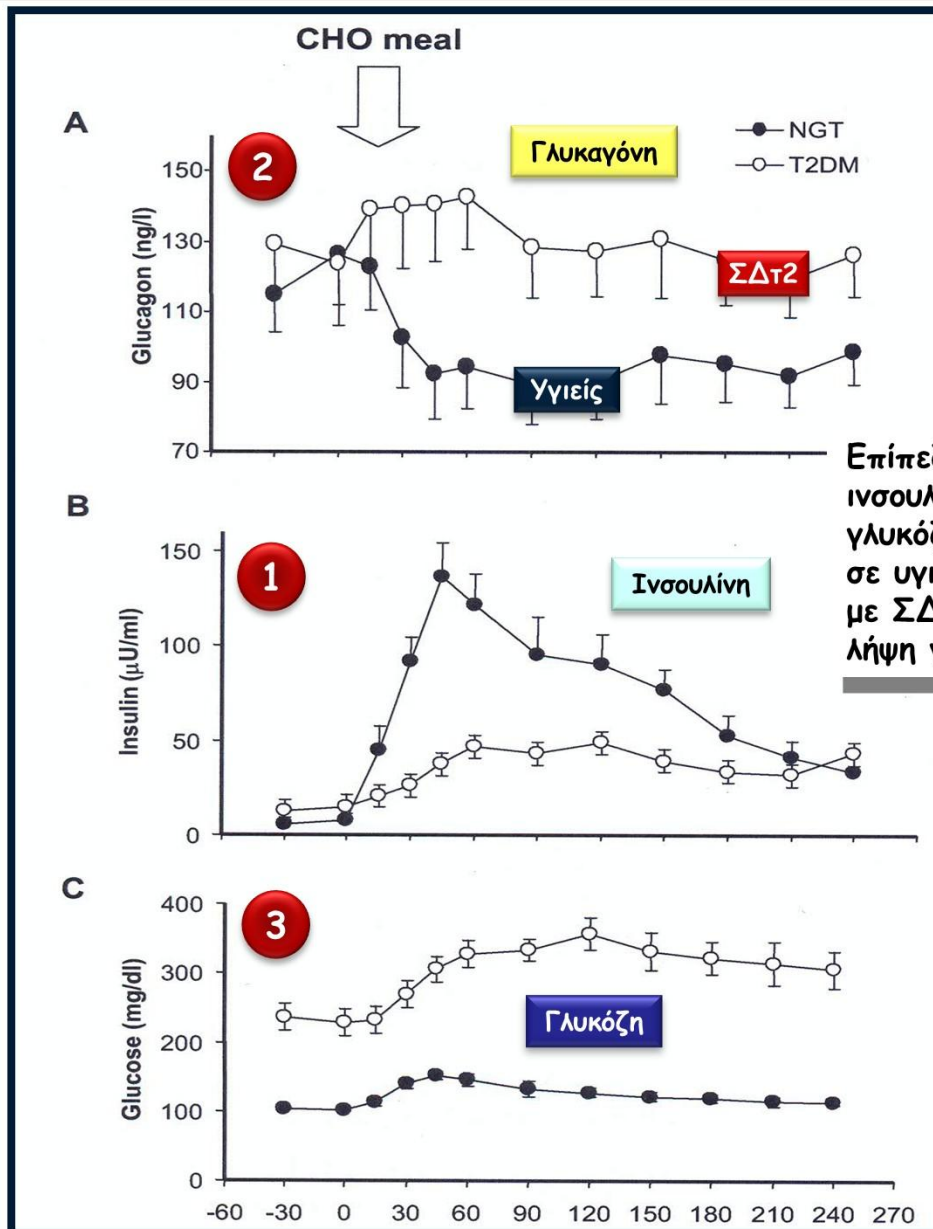
Στον ΣΔτ2, η αύξηση της ινσουλίνης στο περιβάλλον των νησιδίων είναι **ανεπαρκής** για την καταστολή της έκκρισης γλυκαγόννης από τα α-κύτταρα



Unger R and Orci L, PNAS (USA)
107: 16007-12, 2010



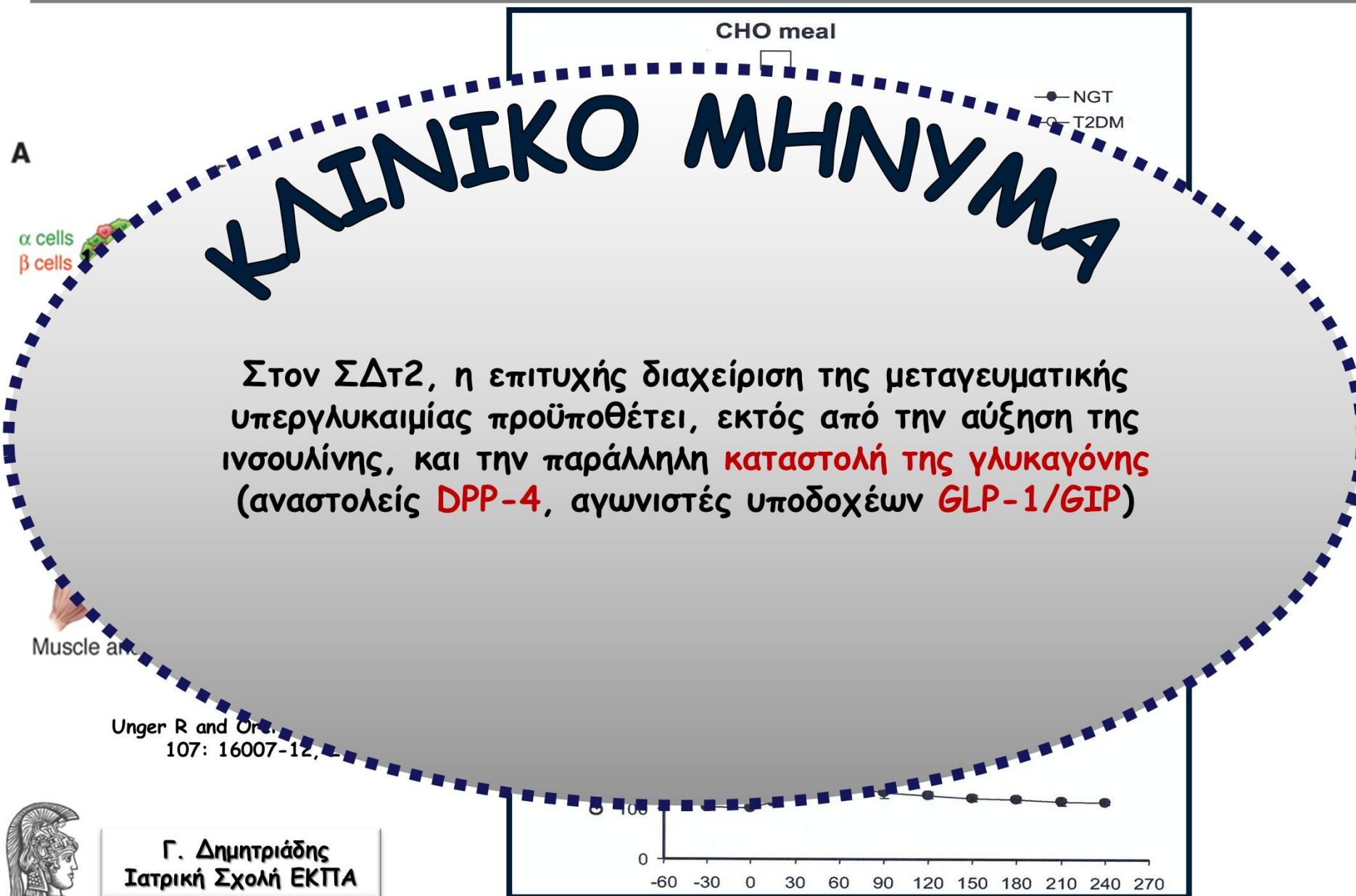
Γ. Δημητριάδης
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ



Επίπεδα γλυκαγόννης, ινσουλίνης και γλυκόζης πλάσματος σε υγιείς και άτομα με ΣΔτ2 μετά τη λήψη γεύματος

Dunning B, Gerich J Endocrine Reviews 28: 253-283, 2007

Στον ΣΔ, η αύξηση της ινσουλίνης στο περιβάλλον των νησιδίων είναι ανεπαρκής για την καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα



Γ. Δημητριάδης
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ



Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

➤ Ήπαρ

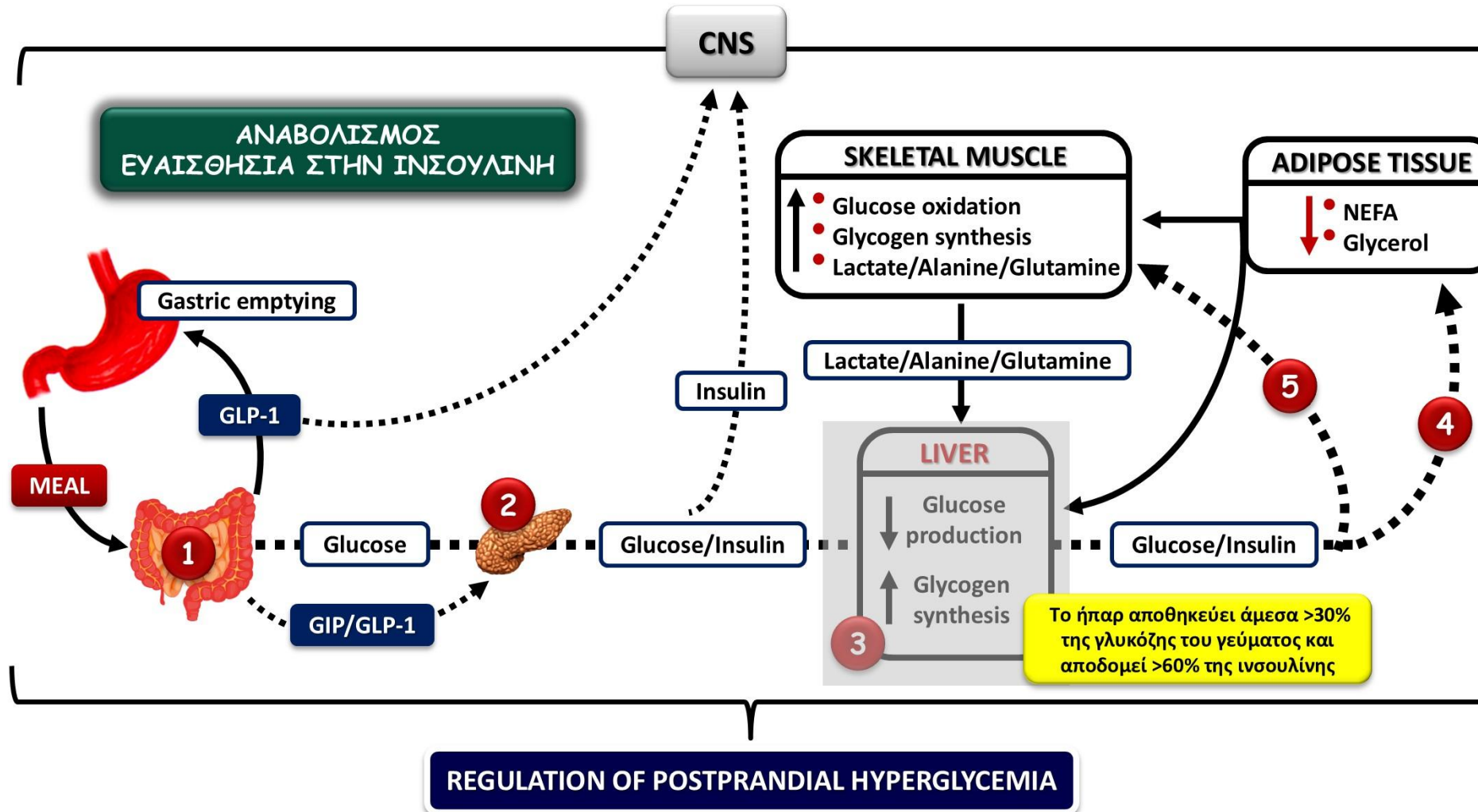
Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

Νεφρός

Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα

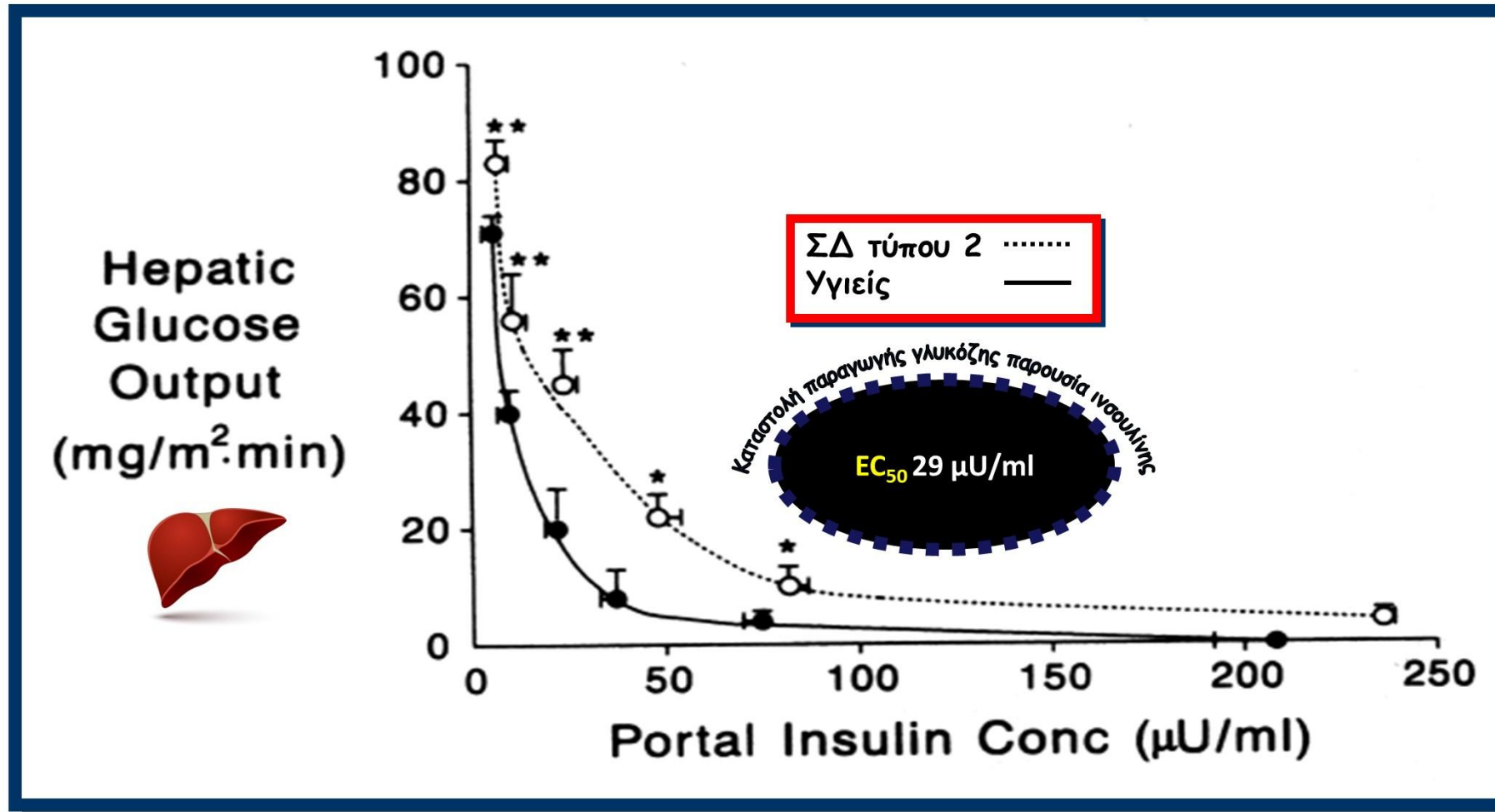
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΉΠΑΡ - ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΙ ΜΥΣ - ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ



Dimitriadis G, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Nutrients 13, 159, doi.org/10.3390/nu13010159, 2021



Αντίσταση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης στην ινσουλίνη στον ΣΔτ2

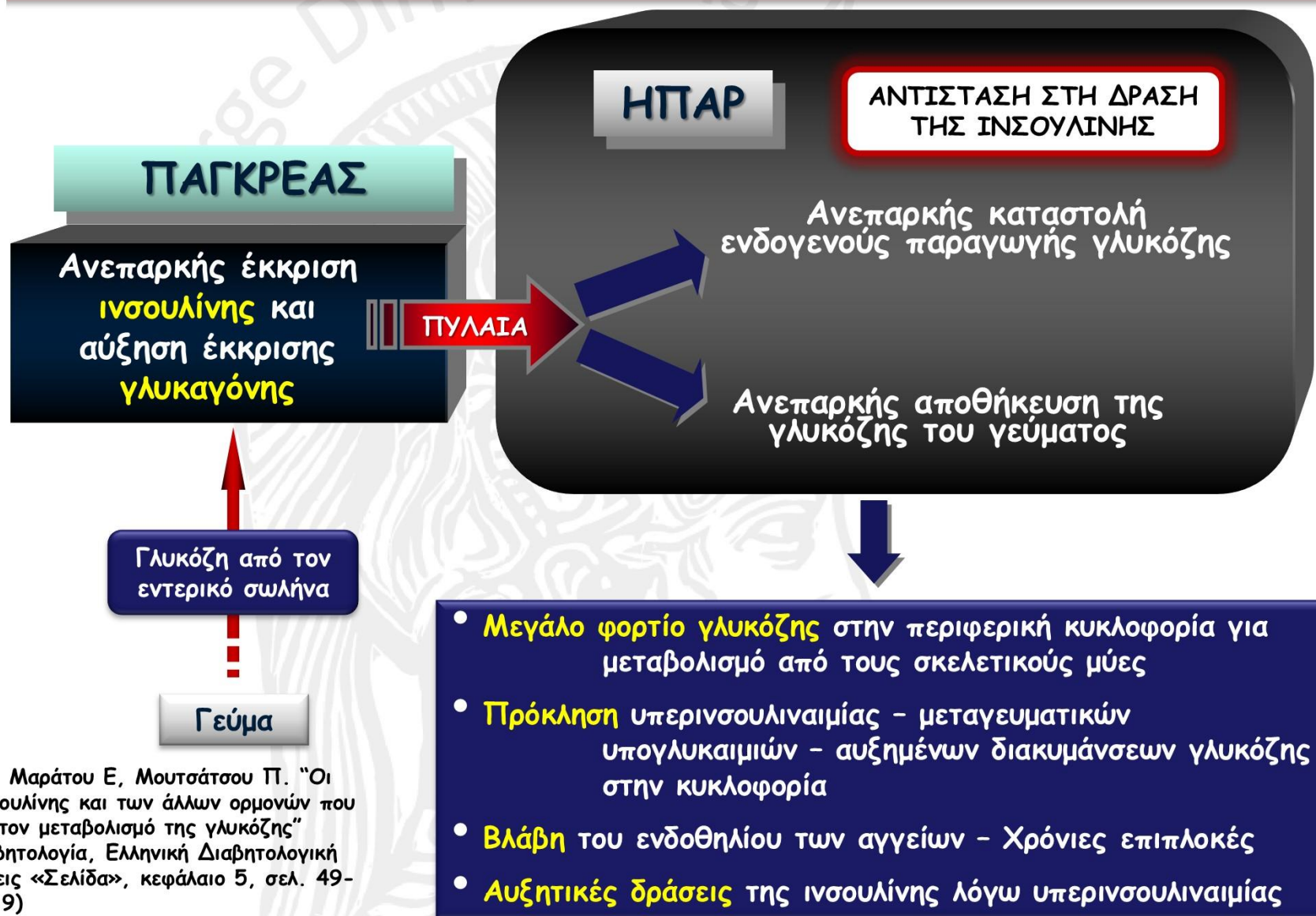


Groop et al, J Clin Invest 84: 205-15, 1989

Dimitriadis G et al, Nutrients 13, 159, doi.org/10.3390/nu13010159, 2021



Ανεπαρκής ηπατική διαχείριση του γεύματος στον ΣΔΤ2



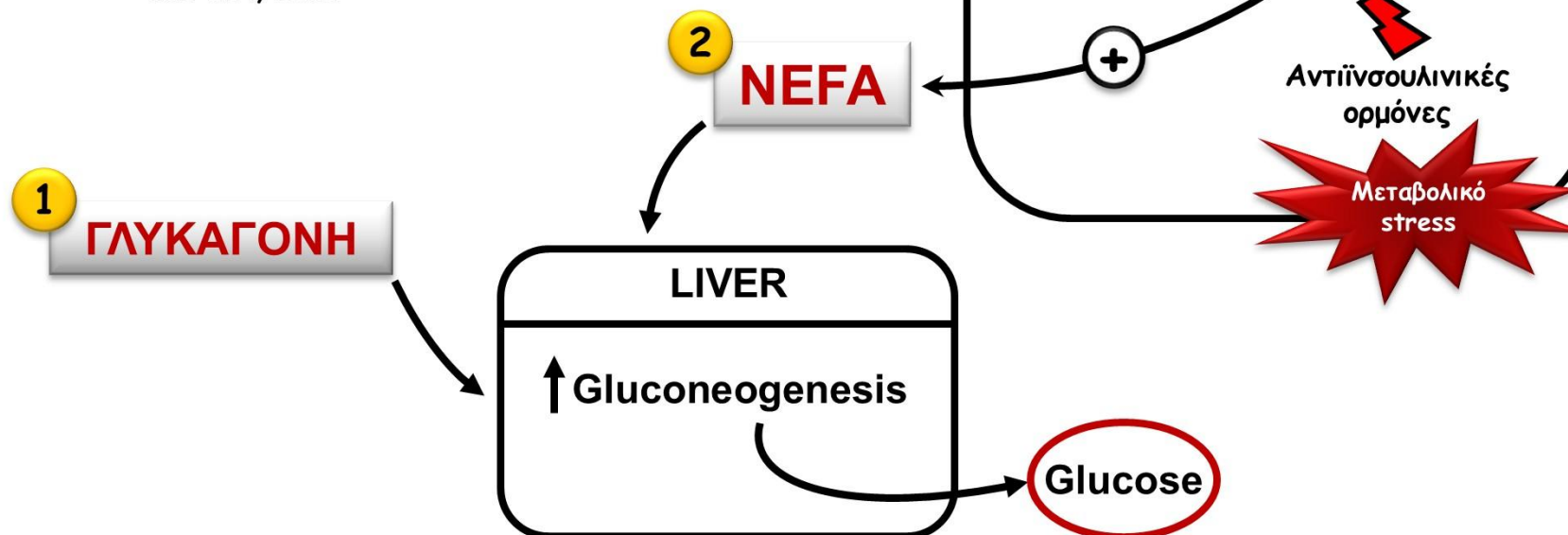
Δημητριάδης Γ, Μαράτου Ε, Μουτσάτσου ΠΤ. "Οι δράσεις της ινσουλίνης και των άλλων ορμονών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης" (Σύγχρονη Διαβητολογία, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, Εκδόσεις «Σελίδα», κεφάλαιο 5, σελ. 49-82, Αθήνα 2019)

Dimitriadis G, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Nutrients 13, 159, doi.org/10.3390/nu13010159, 2021



Τα **ελεύθερα λιπαρά οξέα** και η **γλυκαγόνη** είναι ισχυροί διεγέρτες της γλυκονεογένεσης και της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης στον ΣΔΤ2

Newsholme E, Dimitriadis G
Exp Clin Endocrinol Diabetes 109 (Suppl 2):
122-134, 2001





Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης
Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

➤ Σκελετικοί μυς

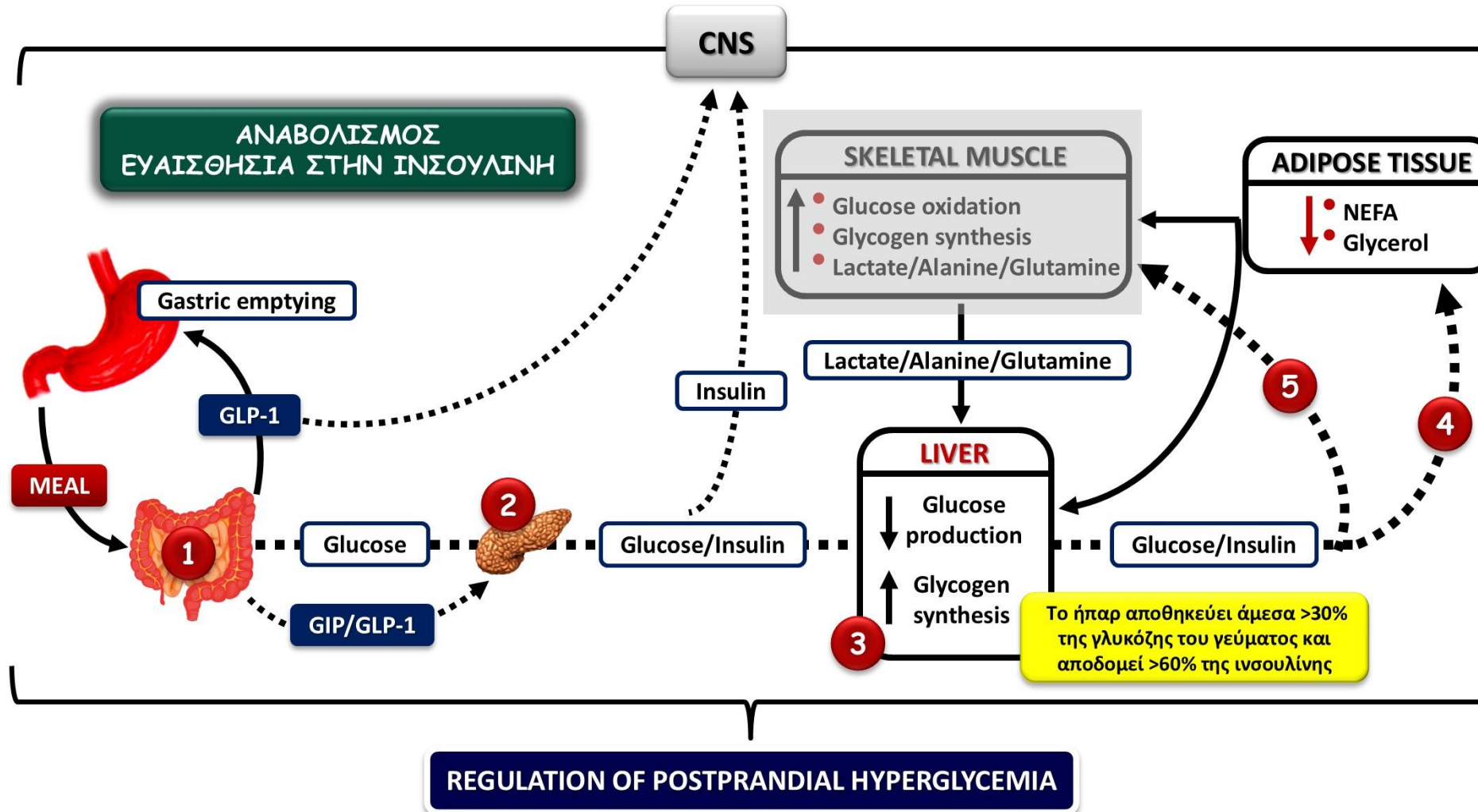
Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

Νεφρός

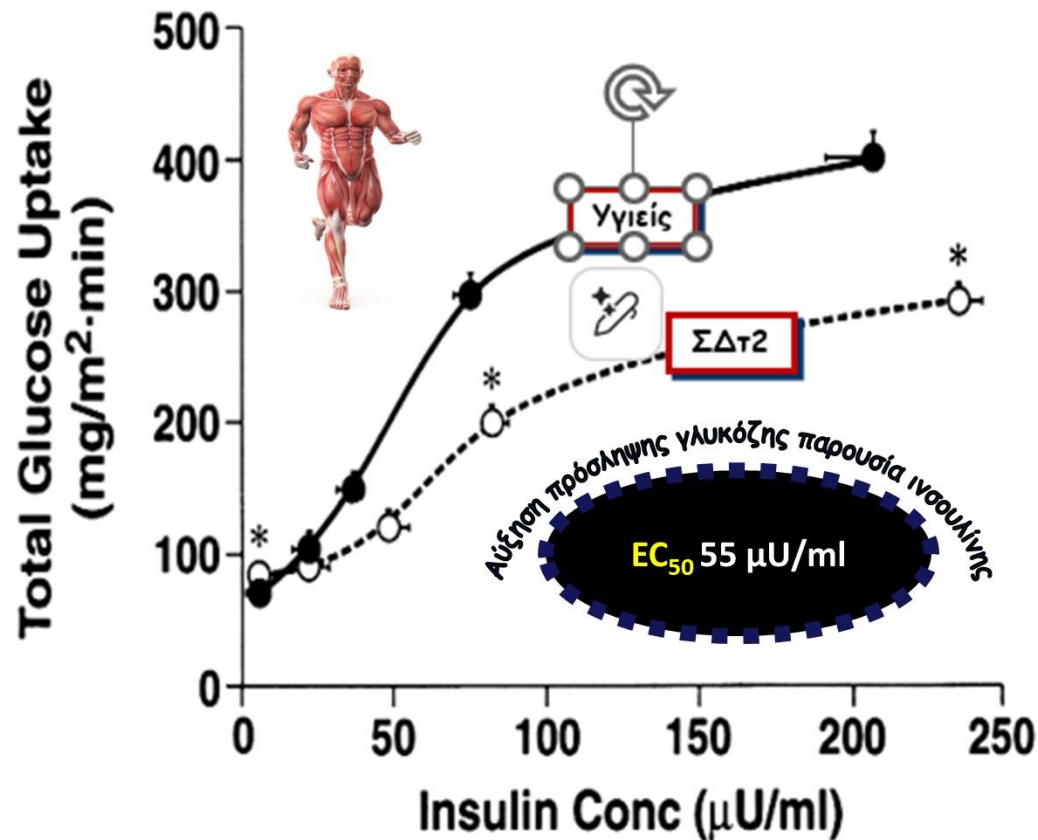
Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα

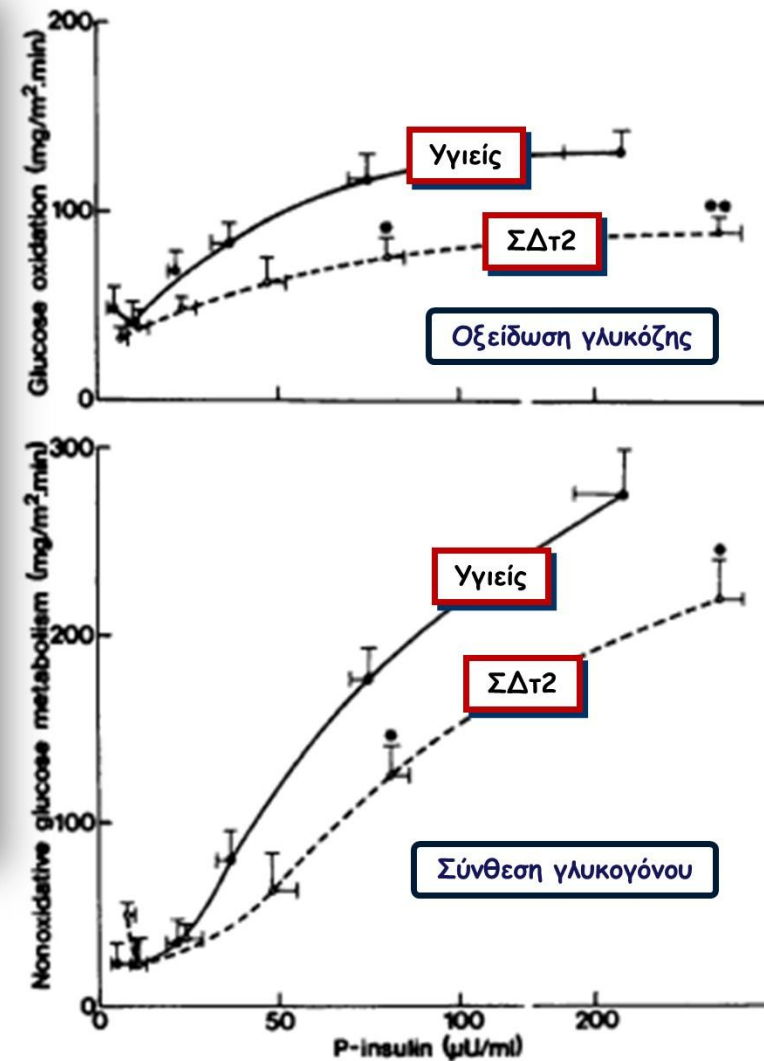
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΉΠΑΡ - ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΙ ΜΥΣ - ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ



Dimitriadis G, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Nutrients 13, 159, doi.org/10.3390/nu13010159, 2021



Αντίσταση της πρόσληψης/οξειδωσης γλυκόζης, και της σύνθεσης γλυκογόνου στην ινσουλίνη στους σκελετικούς μυς στον ΣΔΤ2 (ΒΜΙ συμμετεχόντων 24 Kg/m²)



Ο κύριος μηχανισμός αντίστασης στην ινσουλίνη στον μεταβολισμό της γλυκόζης στους μυς είναι η αύξηση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό και η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (NEFA) στην κυκλοφορία







Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης
Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

➤ Λιπώδης ιστός

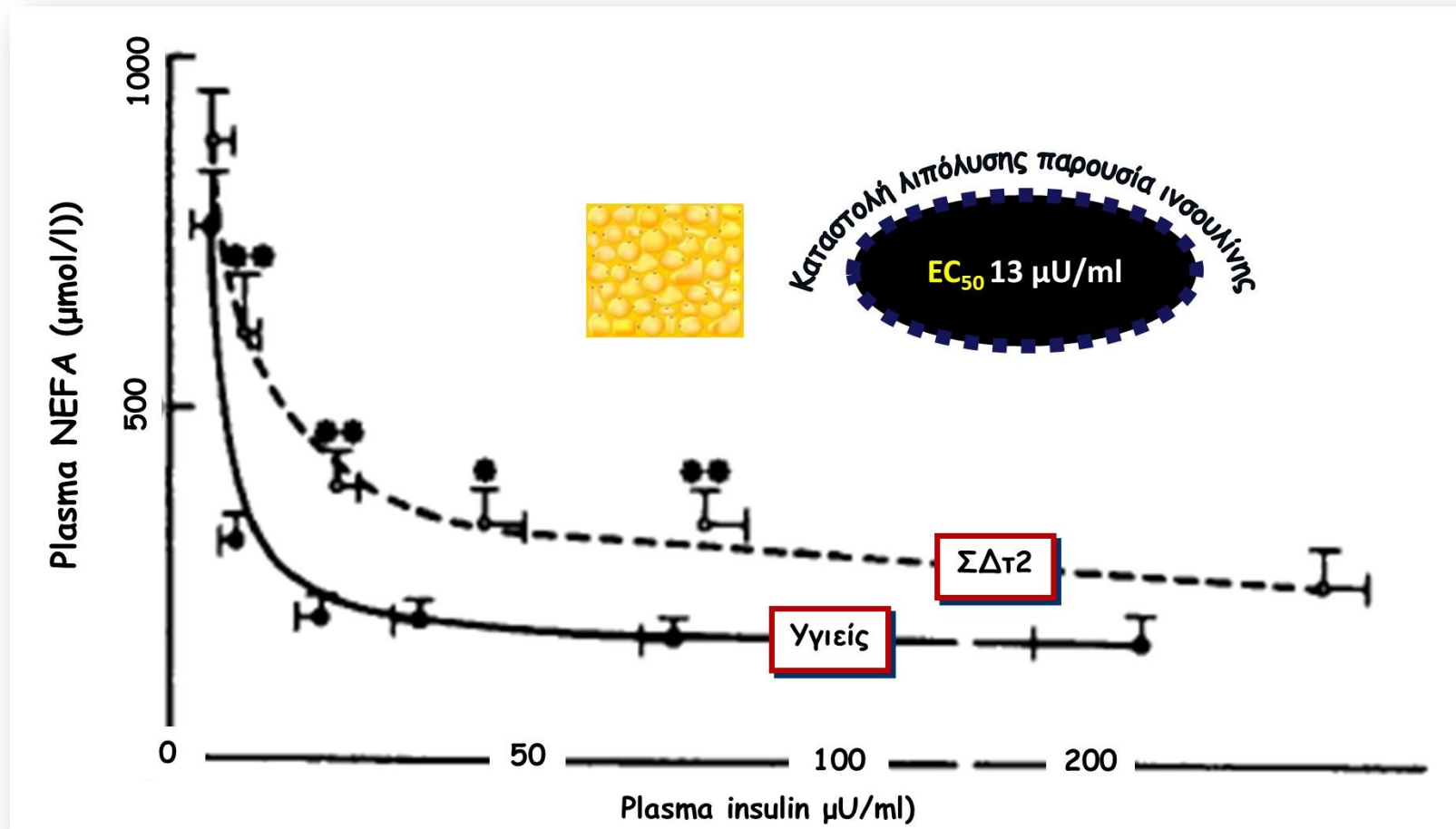
Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

Νεφρός

Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα

Αντίσταση της λιπόλυσης στην ινσουλίνη
και αύξηση παραγωγής ελεύθερων λιπαρών οξέων (NEFA) στον ΣΔΤ2 (BMI 24 Kg/m²)

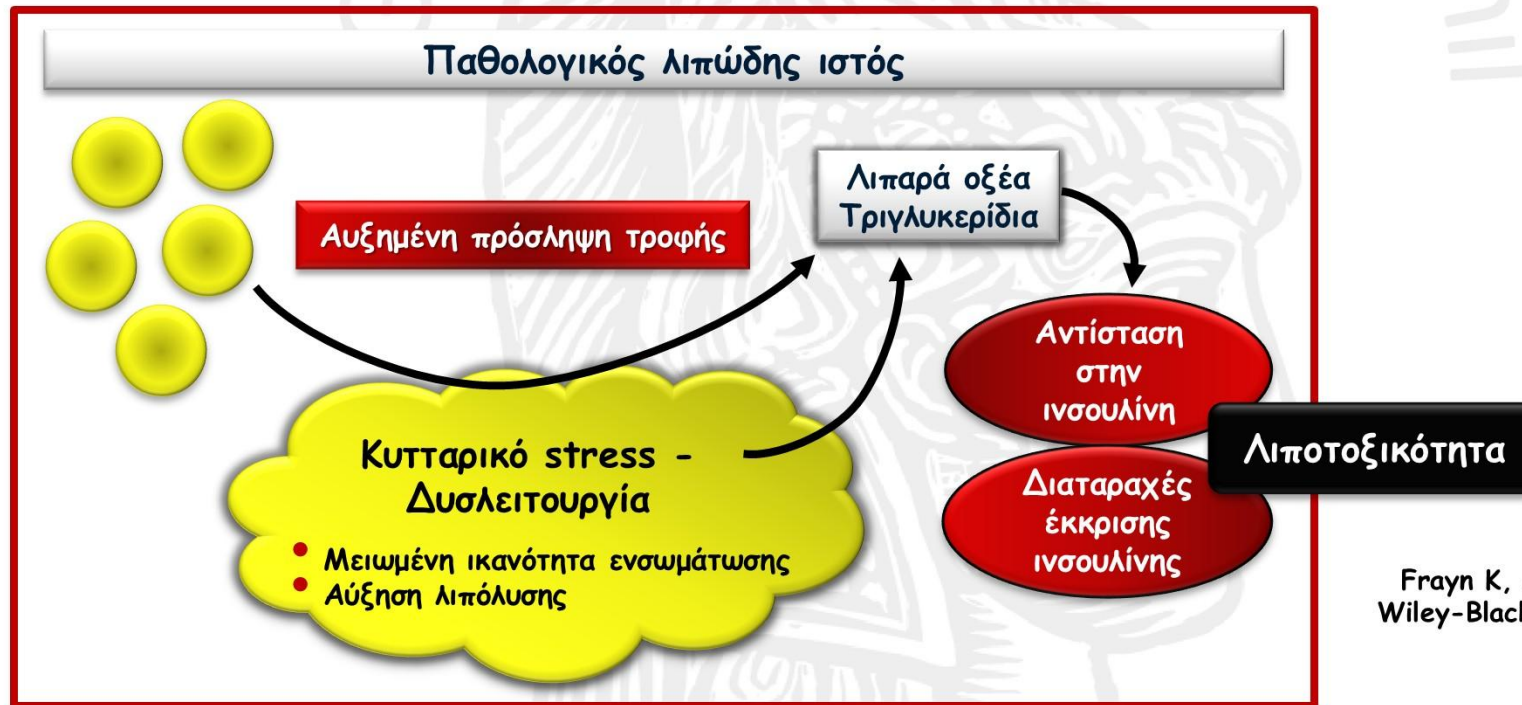


Groop et al, J Clin Invest 84: 205-213, 1989

Dimitriadis G et al, Nutrients 13, 159, doi.org/10.3390/nu13010159, 2021



Στην παχυσαρκία ο λιπώδης ιστός **αδυνατεί να ενσωματώσει** τα λιπίδια της τροφής και σε συνδυασμό με την αύξηση της λιπόλυσης αυξάνει τα επίπεδα τους στην κυκλοφορία

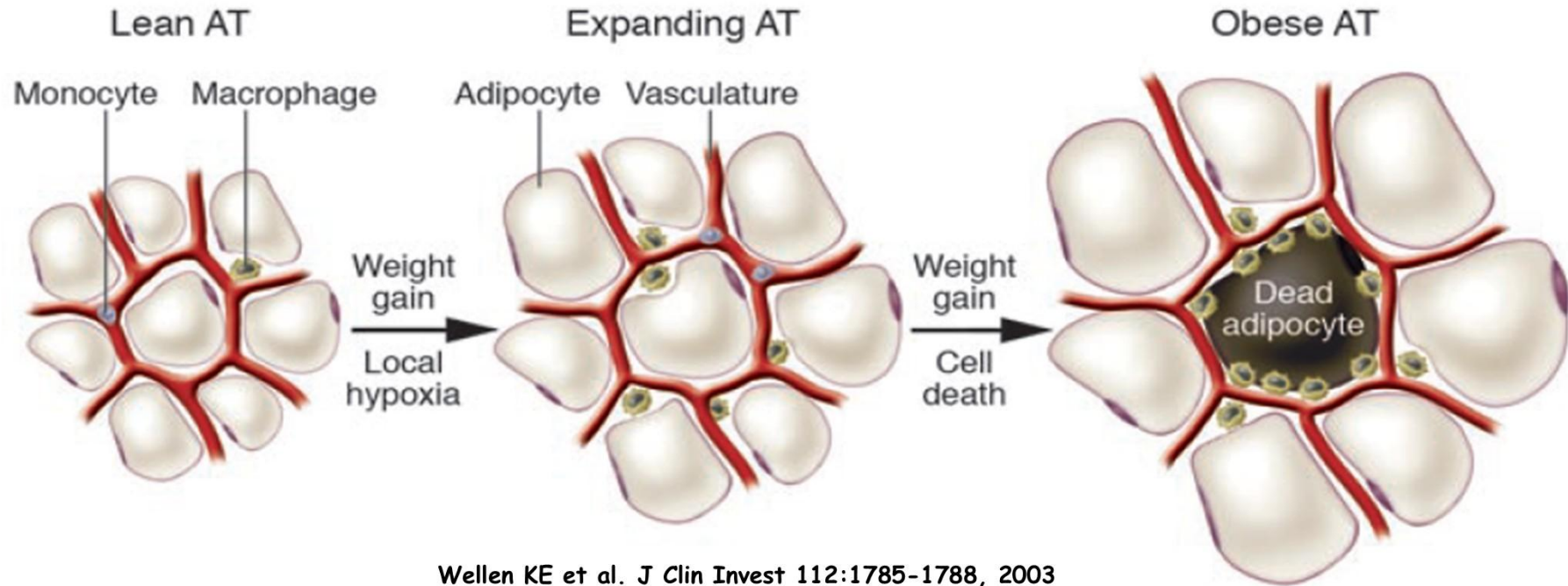


Frayn K, Metabolic Regulation,
Wiley-Blackwell, 3rd edition, 2010





Ο λιπώδης ιστός στην παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από προοδευτική δυσλειτουργία, νέκρωση και φλεγμονή των λιποκυττάρων όσο η παχυσαρκία εξελίσσεται

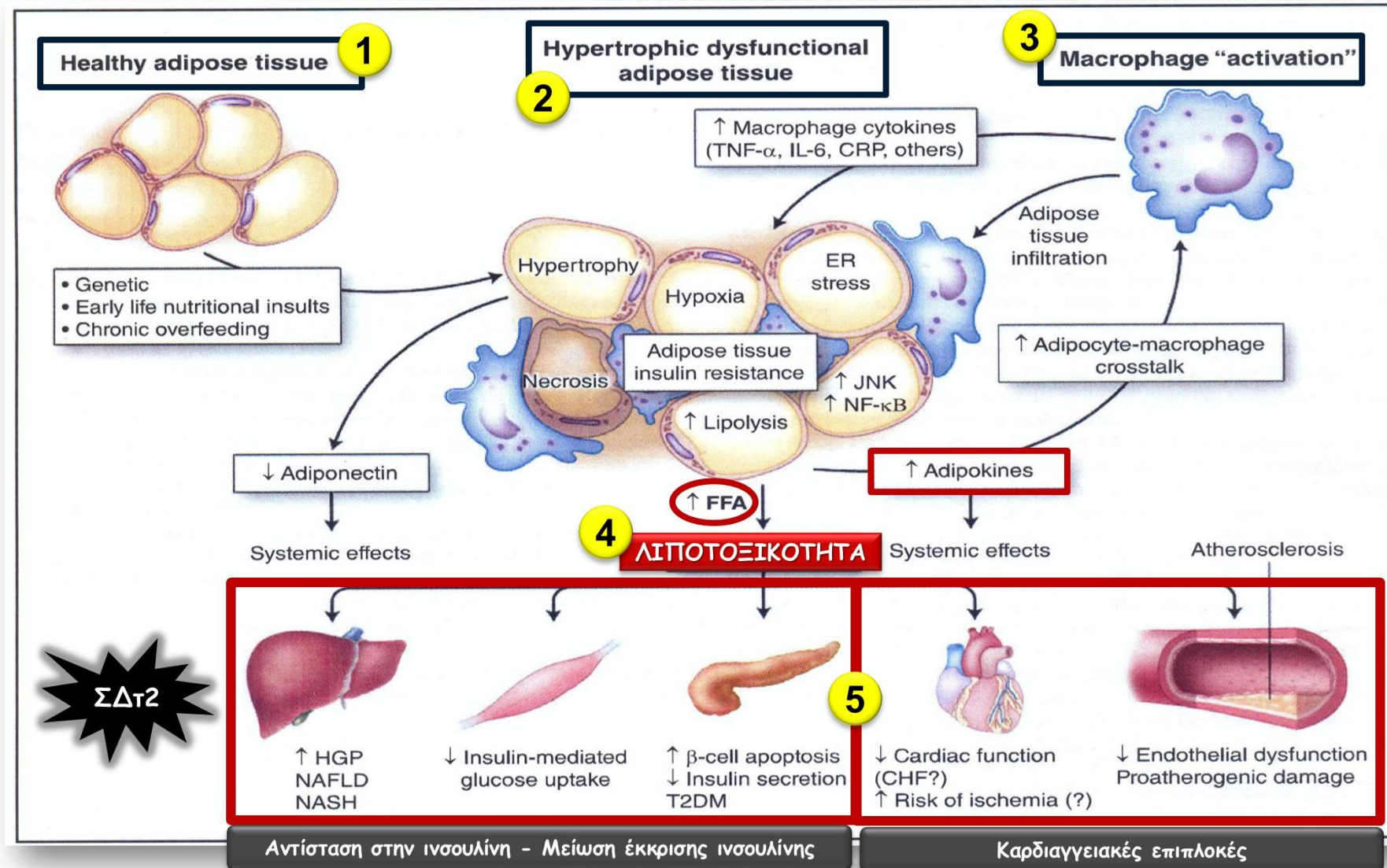


Φλεγμονή:

- Αντίδραση του σώματος σε εσωτερικές βλάβες (μηχανισμός επιβίωσης)
- Προκαλεί βλάβη αν συμβεί σε υγιείς ιστούς ή συνεχίζεται για μεγάλα χρονικά διαστήματα



Η αντίσταση των λιποκυττάρων στην ινσουλίνη προκαλεί αύξηση της λιπόλυσης και υπερπαραγωγή **λιπαρών οξέων** τα οποία απελευθερώνονται στην κυκλοφορία με αποτέλεσμα διαταραχές στην έκκριση/δράση της ινσουλίνης και καρδιαγγειακές βλάβες

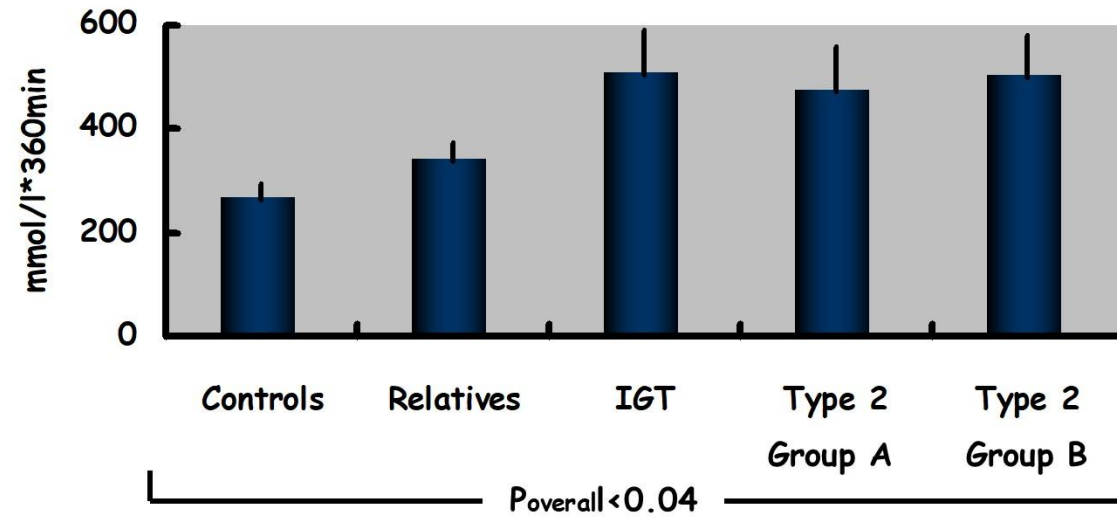




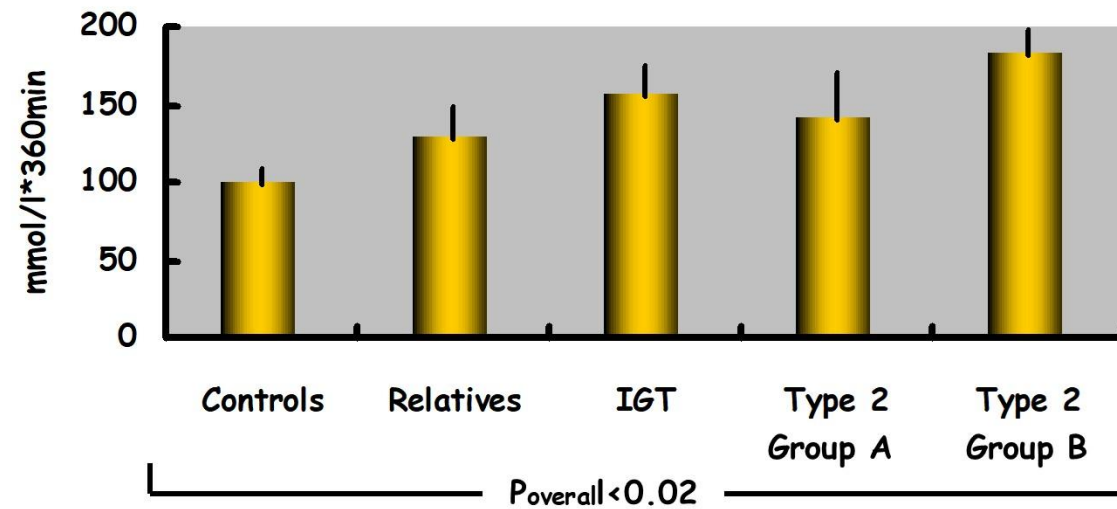
Μεταγευματικές αυξήσεις
τριγλυκεριδίων και ελεύθερων
λιπαρών οξέων πλάσματος
μετά τη χορήγηση πλήρους
γεύματος σε όλα τα στάδια
εξέλιξης του ΣΔΤ2

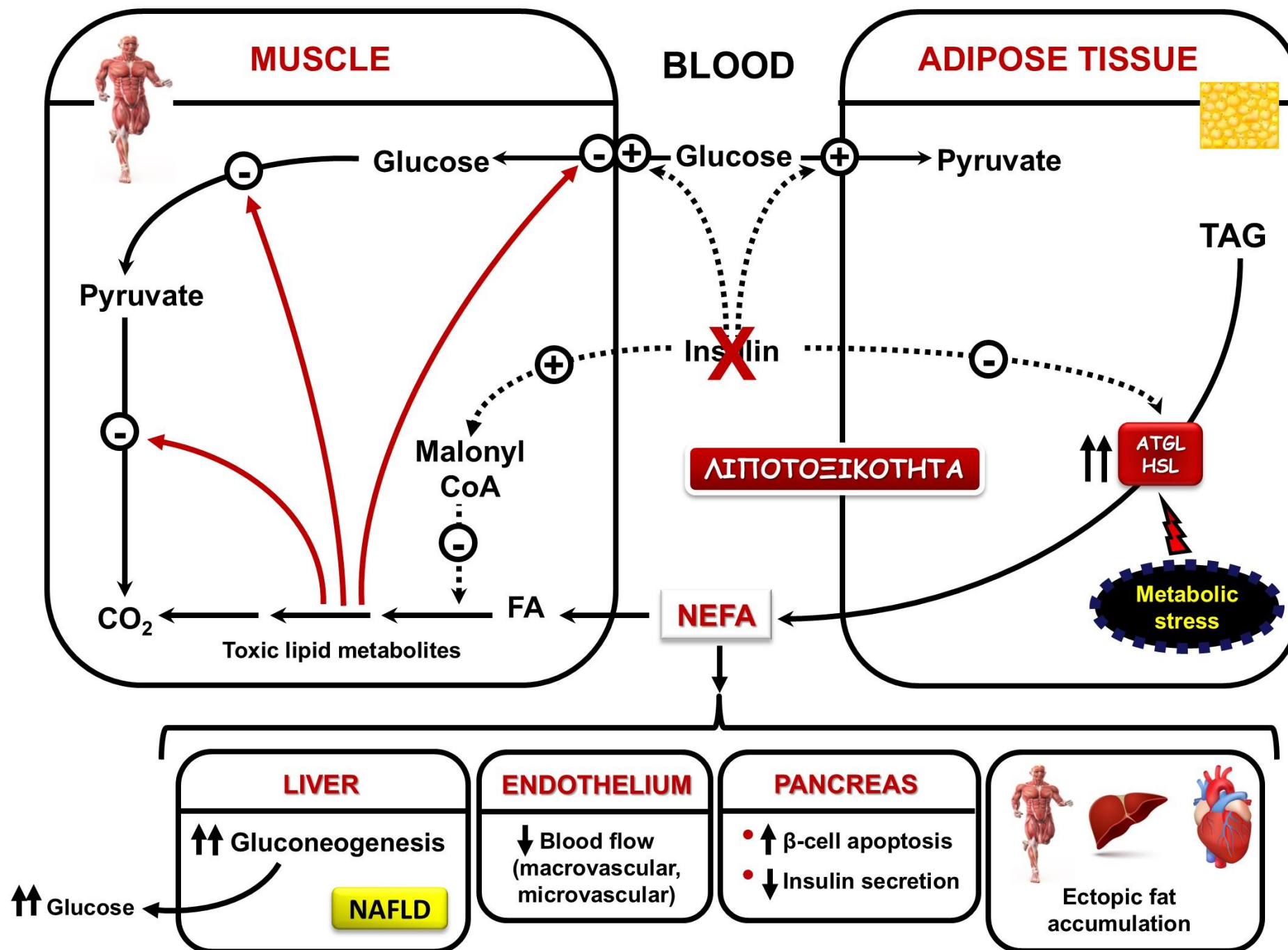
Dimitriadis G, Lambadiari V et al,
Diabetes Care 30: 3128-3130, 2007

Postprandial plasma triglyceride levels



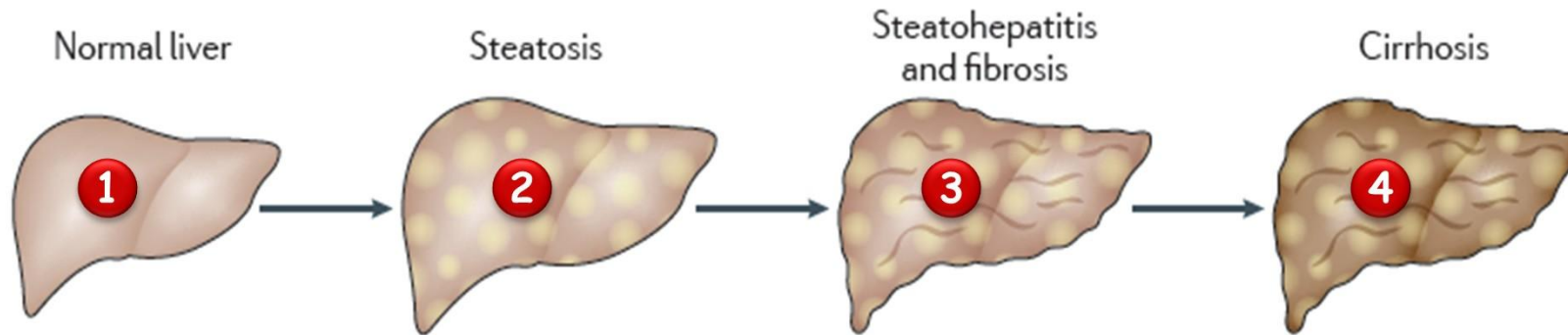
Postprandial plasma NEFA levels







ΛΙΠΩΔΕΣ ΗΠΑΡ (MASLD)



Στην παχυσαρκία, αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ συμβαίνει όταν ξεπεραστεί η δυνατότητα των λιποκυττάρων για αποθήκευση

Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep;14(9):506-507



Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη (ενδοθήλιο)

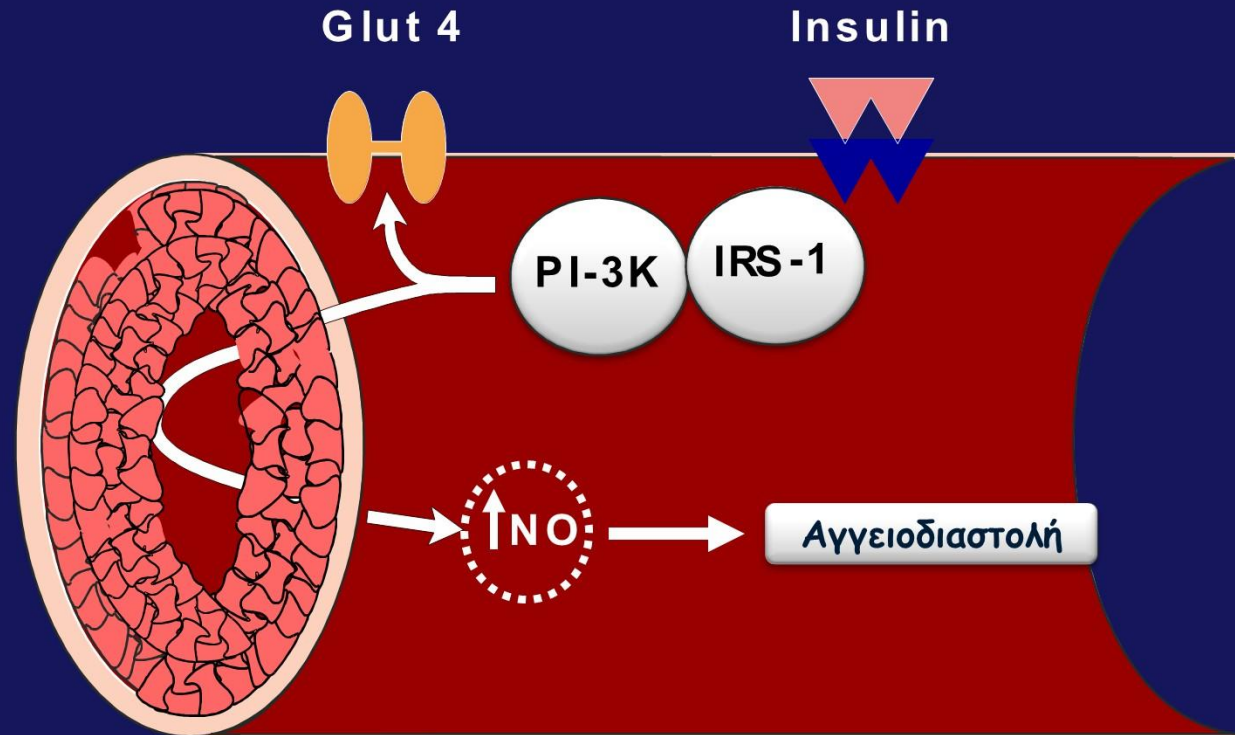
Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

Νεφρός

Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα

Η ινσουλίνη αυξάνει την ροή αίματος με απ' ευθείας δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και αύξηση της έκκρισης NO



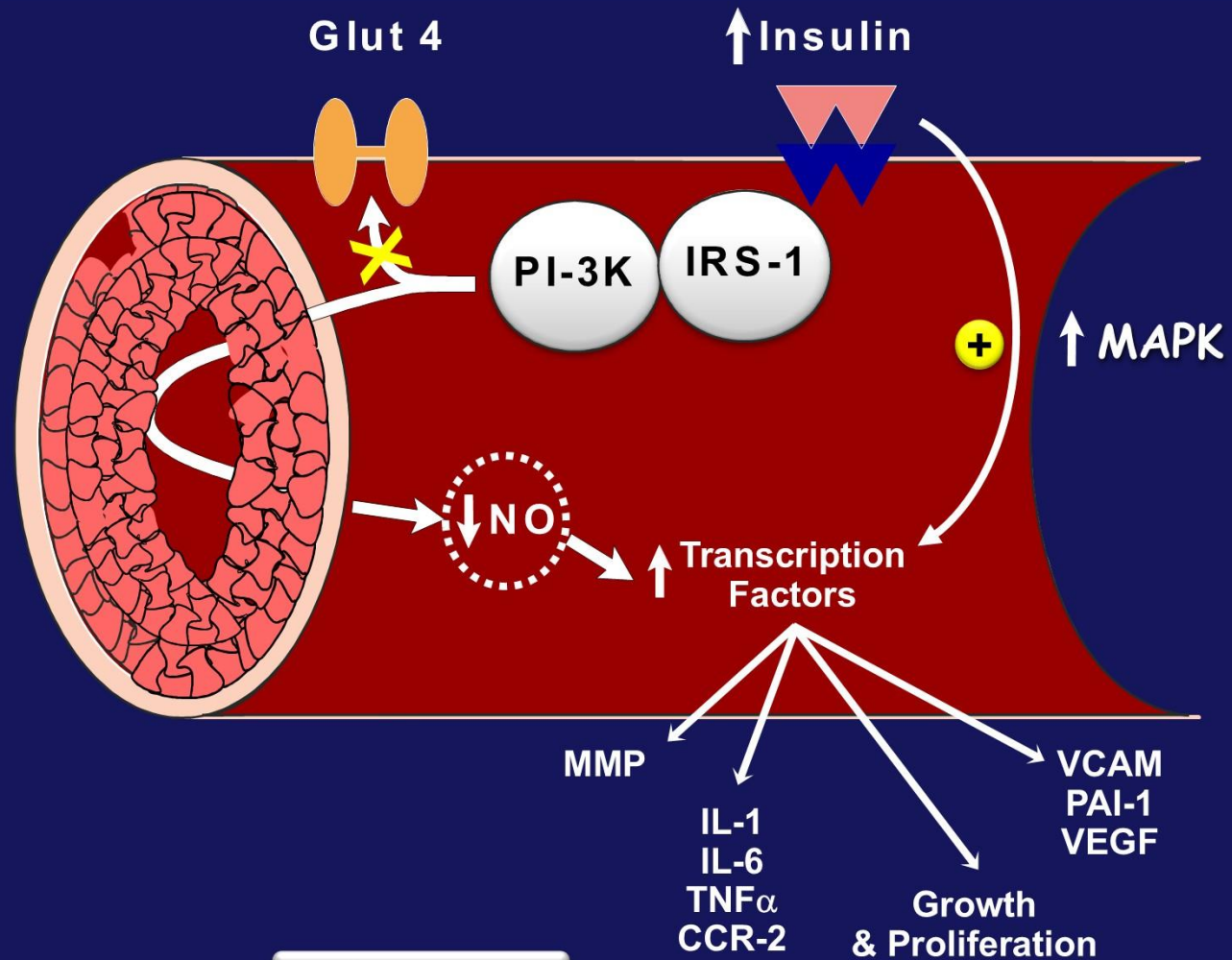
ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

Εξασφαλίζει την απομάκρυνση ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων από την κυκλοφορία μετά το γεύμα

ΜΥΪΚΟΣ ΙΣΤΟΣ

Εξασφαλίζει την επαρκή μεταφορά υποστρωμάτων και ορμονών στους μυς μετά το γεύμα

Η αντίσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην ινσουλίνη καταργεί την απελευθέρωση NO με αποτέλεσμα τη μείωση της ροής αίματος



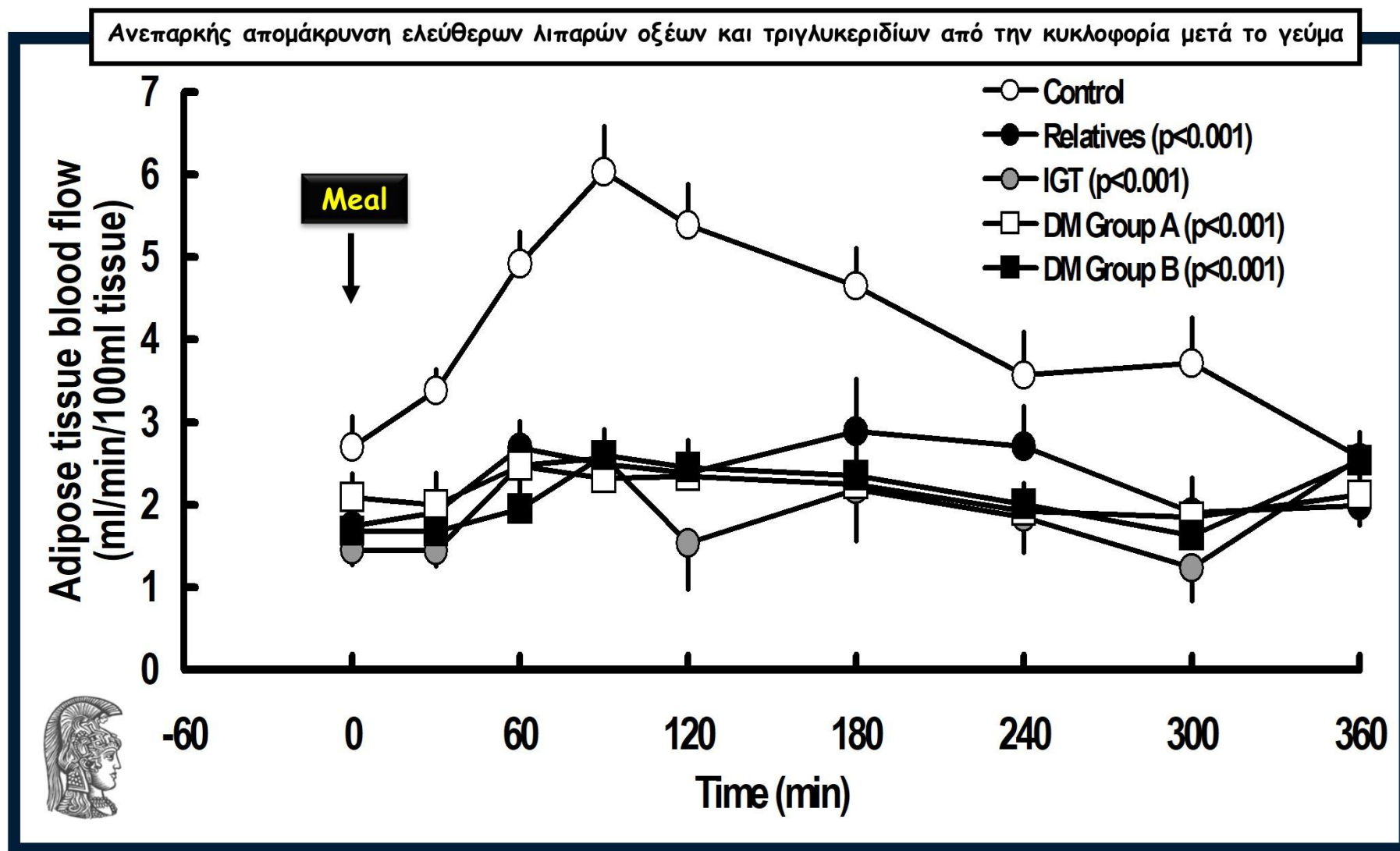
ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

Ελεύθερα λιπαρά οξέα και τριγλυκερίδια παραμένουν αυξημένα στην κυκλοφορία μετά το γεύμα

ΜΥΪΚΟΣ ΙΣΤΟΣ

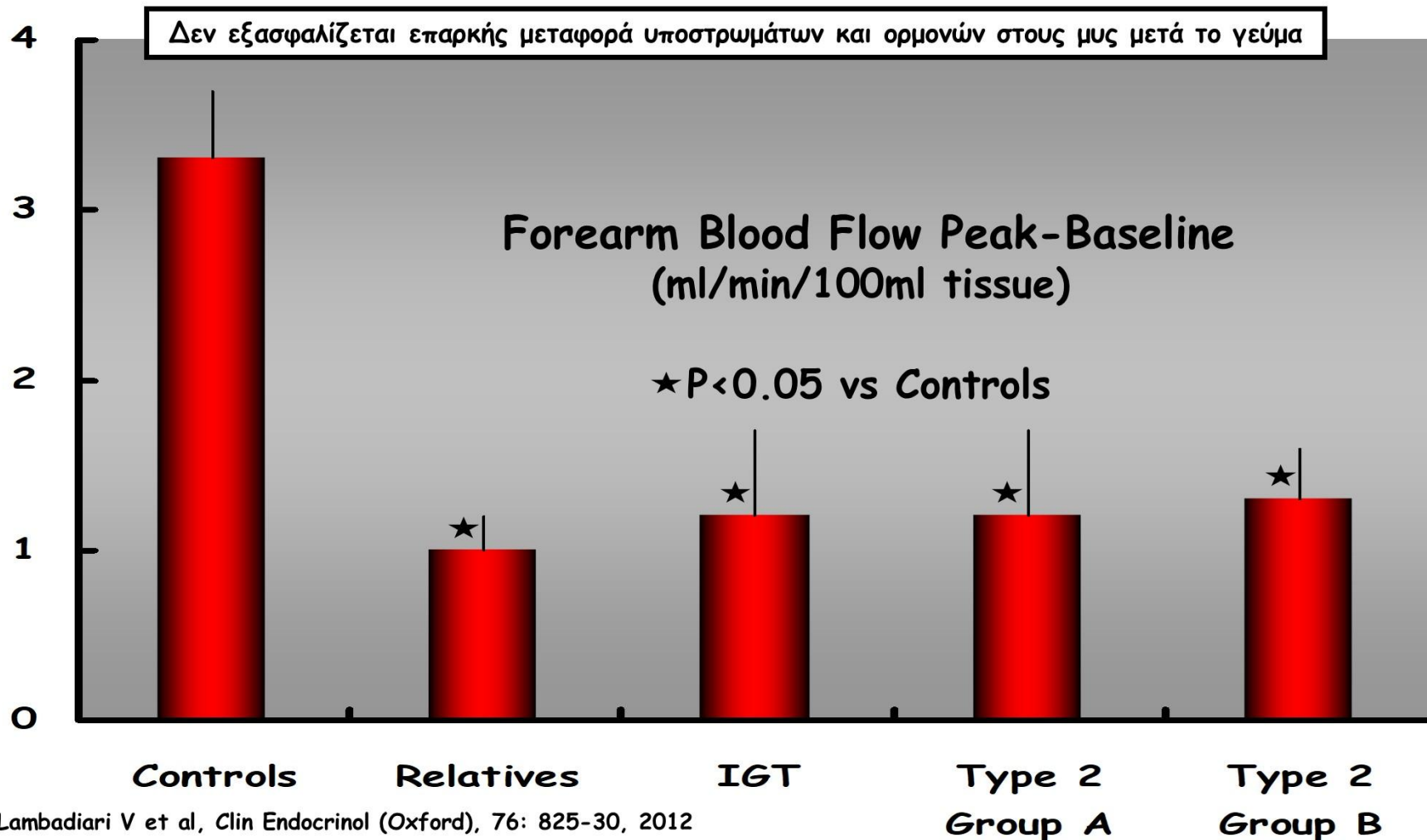
Δεν εξασφαλίζεται επαρκής μεταφορά υποστρωμάτων και ορμονών στους μυς μετά το γεύμα

Η ροή αίματος στο **λιπώδη ιστό** μετά χορήγηση μεικτού γεύματος είναι μειωμένη σε όλα τα στάδια εξέλιξης του ΣΔΤ2 (BMI 25 Kg/m²)





Η ροή αίματος στον **μυϊκό ιστό** μετά τη χορήγηση μεικτού γεύματος είναι **μειωμένη** σε όλα τα στάδια εξέλιξης του ΣΔτ2 (BMI 25 Kg/m²)



Lambadiari V et al, Clin Endocrinol (Oxford), 76: 825-30, 2012

Lambadiari V et al, World J Diabetes 6: 626-33, 2015



Η ροή αίματος στον **μυϊκό ιστό** μετά τη χορήγηση μικτού γεύματος είναι **μειωμένη** σε όλα τα στάδια εξέλιξης του ΣΔΤ2





Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

Ήπαρ

Σκελετικοί μυς

Λιπώδης ιστός

Αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη (ενδοθήλιο)

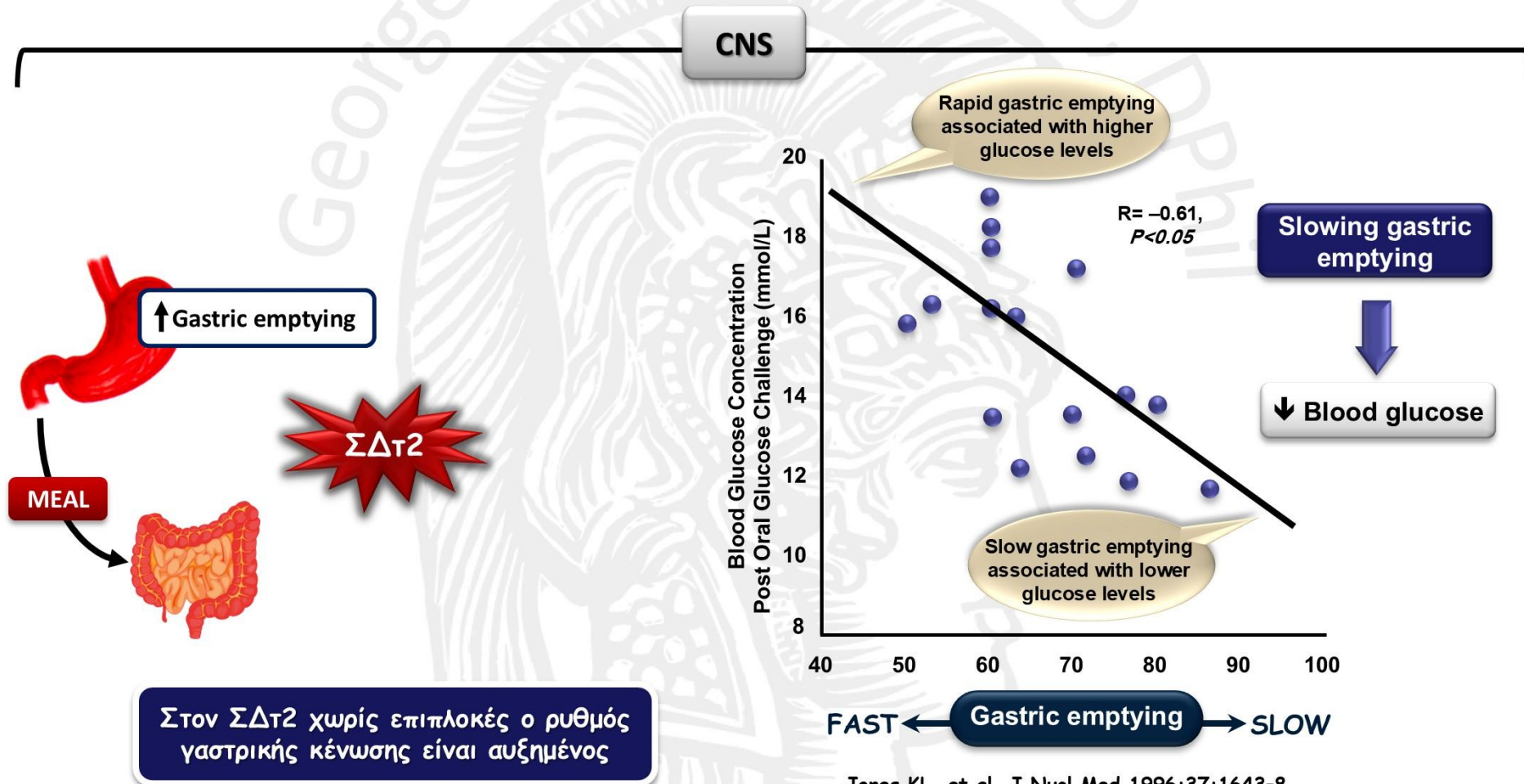
Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

Νεφρός

Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα

Όσο πιο αργή είναι η γαστρική κένωση,
τόσο χαμηλότερη είναι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία

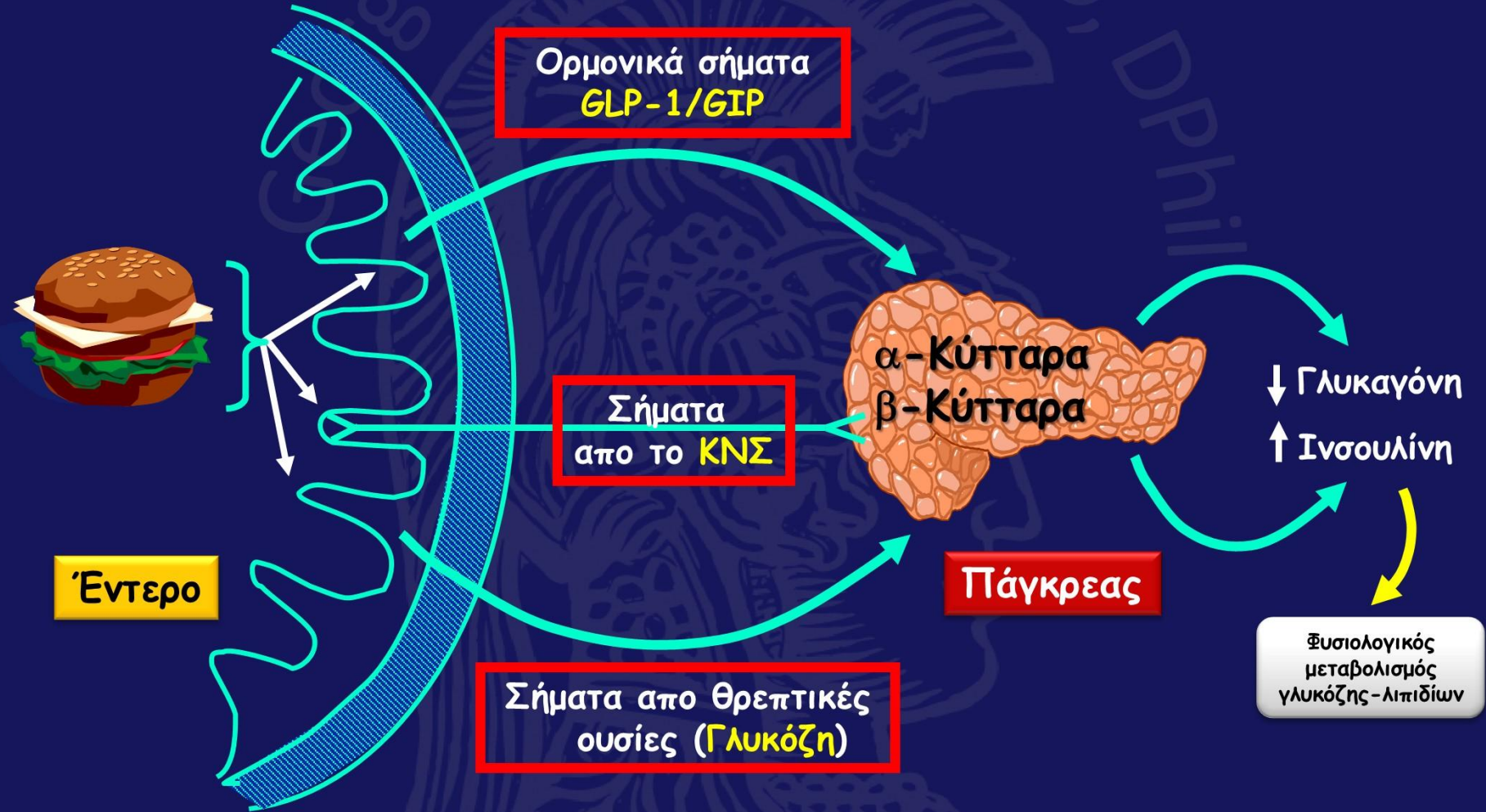


Schwartz JC et al, Diabetes Care 19: 468-471, 1996

Jones KL, et al. J Nucl Med 1996;37:1643-8

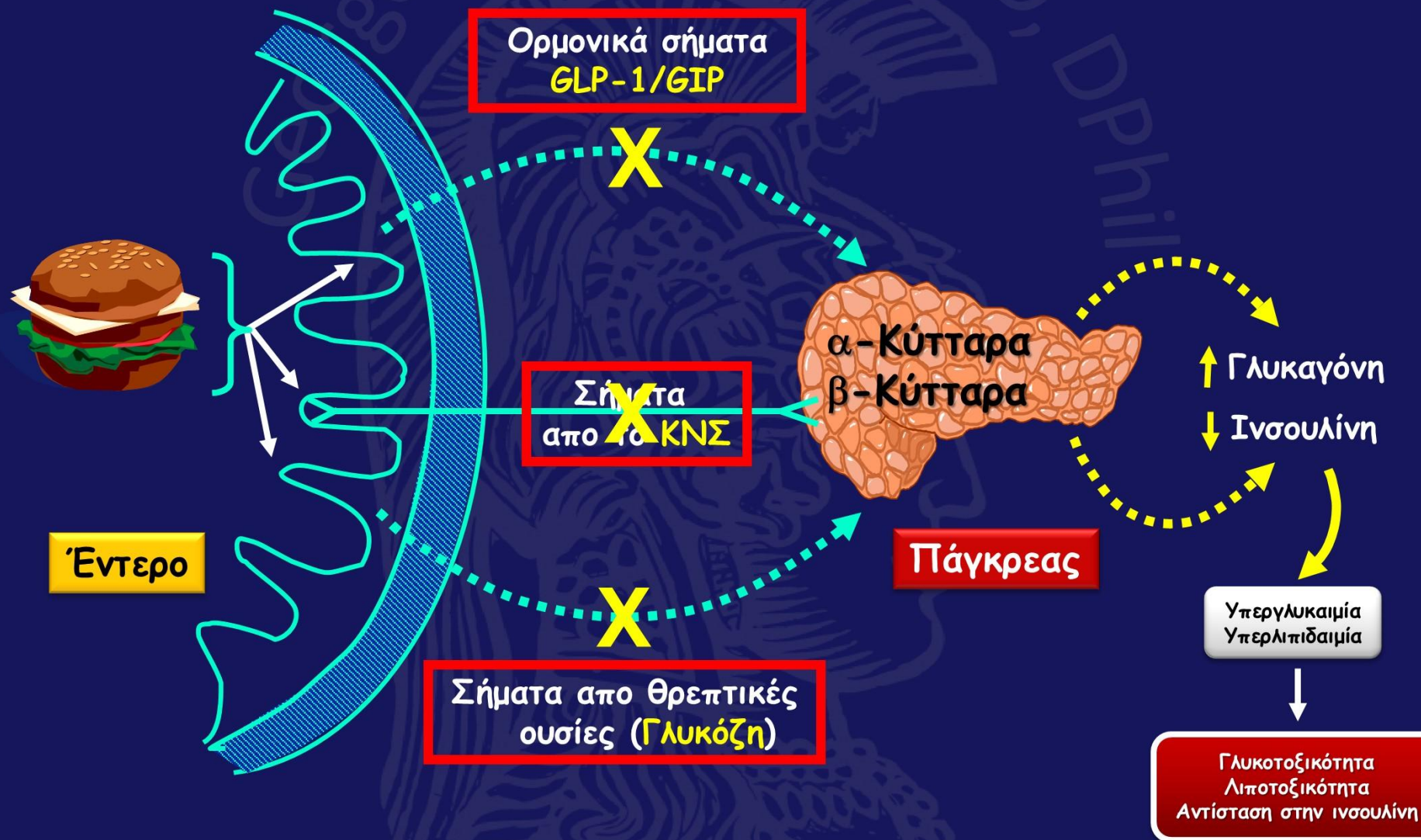


Η ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΓΟΝΗΣ ΜΕΤΑ ΤΟ ΦΑΓΗΤΟ ΡΥΘΜΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΣΗΜΑΤΑ





ΣΤΟΝ ΣΔΤ2 ΟΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΓΟΝΗΣ ΔΕΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΟΥΝ

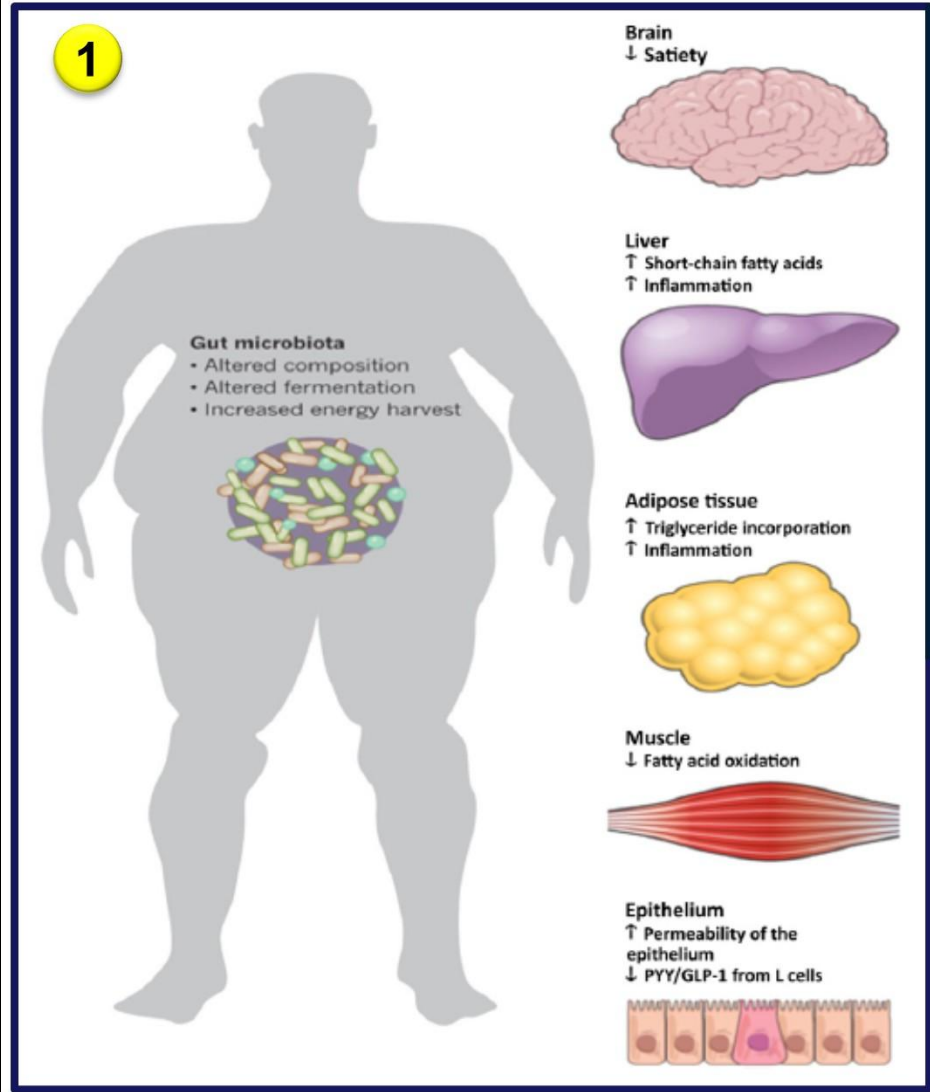




ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΗΝΥΜΑ

ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΙΝΚΡΕΤΙΝΩΝ (GLP-1, GIP)

- Διορθώνουν σχεδόν όλες τις παθοφυσιολογικές διαταραχές στον ΣΔΤ2 και μειώνουν το οξειδωτικό stress
- Καθυστερούν τη γαστρική κένωση
- Εξασφαλίζουν **καρδιοπροστασία** (αθηρωμάτωση) και **νεφροπροστασία** (χρόνια νεφρική νόσος)



Το παθολογικό μικροβίωμα σε παχυσαρκία/ΣΔτ2 συμβάλλει στις μεταβολικές διαταραχές και την αντίσταση στην ινσουλίνη

Ferrannini E. Diabetes Care 38: 1817-19, 2015

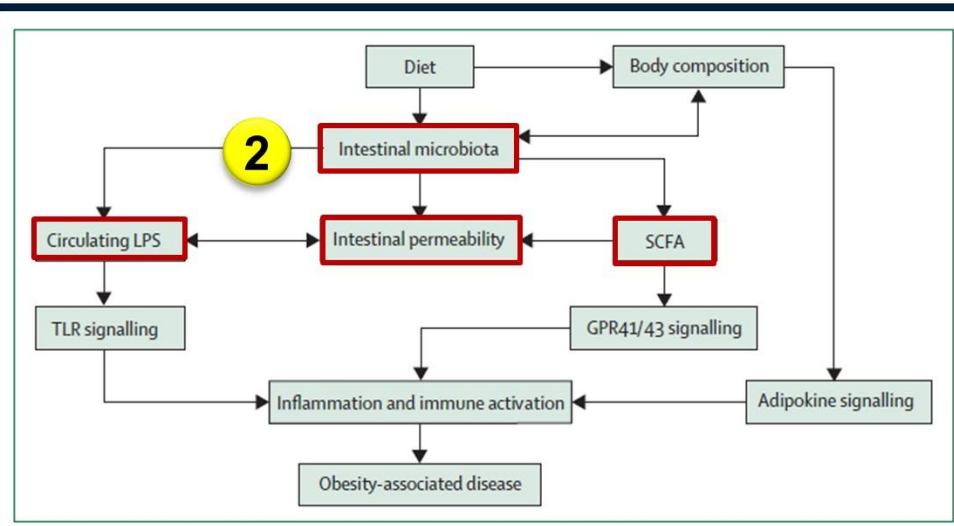


Figure 4: Potential links between diet, obesity, and obesity-associated disease
The interplay between the intestinal microbiota, intestinal permeability, and the immune system depicted as one mechanism linking diet, obesity, and obesity-associated disease. TLR=toll-like receptor. SCFA=short-chain fatty acid. LPS=lipopolysaccharide.

Cox A et al, Lancet (Diabetes and Endocrinology) 3: 207-15, 2015



Wu et al, Nature doi:10.1038/nm.4345, 2017



Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

Ήπαρ

Σκελετικοί μυς

Λιπώδης ιστός

Αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη (ενδοθήλιο)

Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

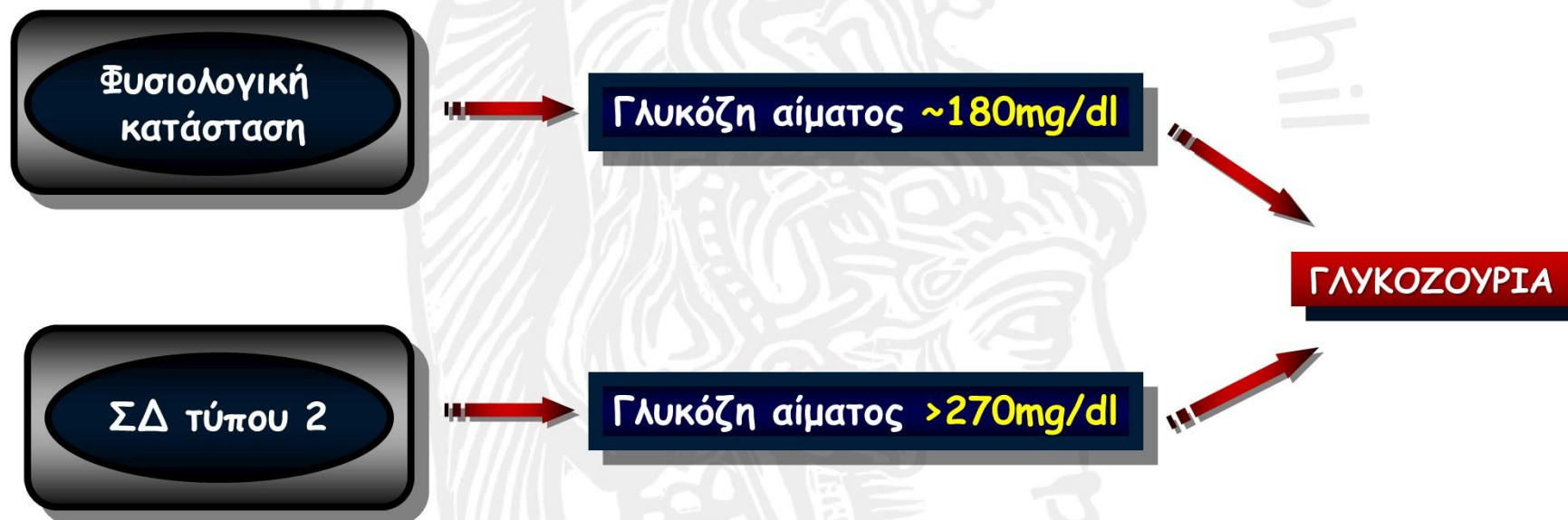
Νεφρός

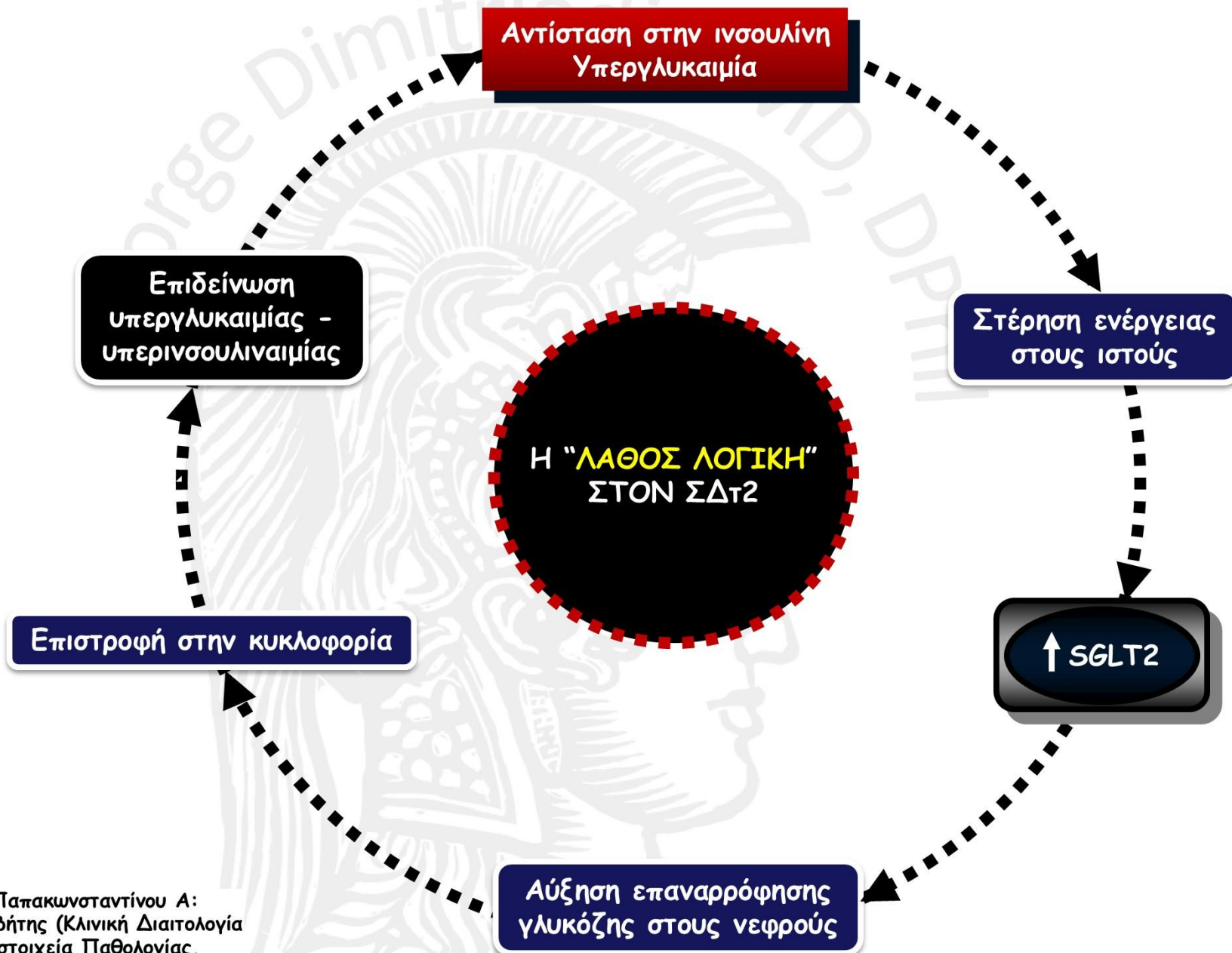
Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα



Ο ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΟΥΔΟΣ ΓΛΥΚΟΖΟΥΡΙΑΣ ΑΥΞΑΝΕΤΑΙ ΣΤΟΝ ΣΔΤ2





Δημητριάδης Γ, Παπακωνσταντίνου Α:
Σακχαρώδης Διαβήτης (Κλινική Διαιτολογία
και Διατροφή με στοιχεία Παθολογίας,
Ζαμπέλας Α. Συντονιστής Έκδοσης, 2^η
Έκδοση, Broken Hill, 2022)



ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΗΝΥΜΑ

Αναστολείς SGLT2

- Διορθώνουν τη “λάθος λογική” αυξάνοντας την αποβολή γλυκόζης από τους νεφρούς (μείωση υπεργλυκαιμίας και **γλυκοτοξικότητας**)
- Μειώνουν το οξειδωτικό stress
- Εξασφαλίζουν **καρδιοπροστασία** (καρδιακή ανεπάρκεια) και **νεφροπροστασία** (χρόνια νεφρική νόσος)



Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

Ήπαρ

Σκελετικοί μυς

Λιπώδης ιστός

Αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη (ενδοθήλιο)

Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

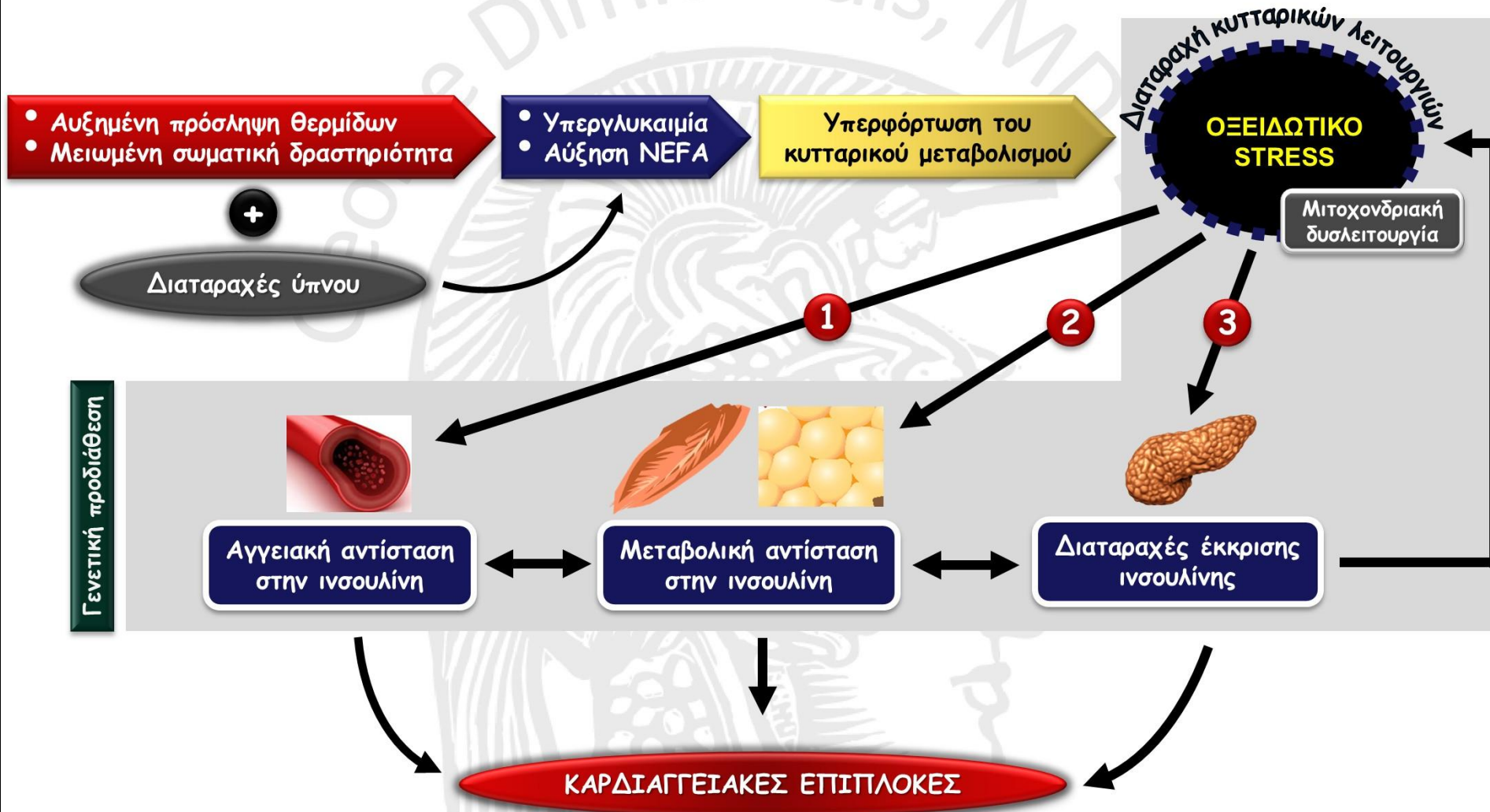
Νεφρός

Μιτοχόνδρια - Οξειδωτικό stress

Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία είναι βασικός μηχανισμός κυτταρικής καταστροφής στον ΣΔΤ2



Ceriello A, Motz E. Arterioscler Thromb Vasc Biol Doi: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78, 2004





Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

Ήπαρ

Σκελετικοί μυς

Λιπώδης ιστός

Αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη (ενδοθήλιο)

Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

Νεφρός

Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα

ΓΟΝΙΔΙΑ

Αλληλεπίδραση

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ - ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

- Καθιστική ζωή
- Παχυσαρκία
- Παράγοντες περιβάλλοντος
- Ενδομήτρια ζωή

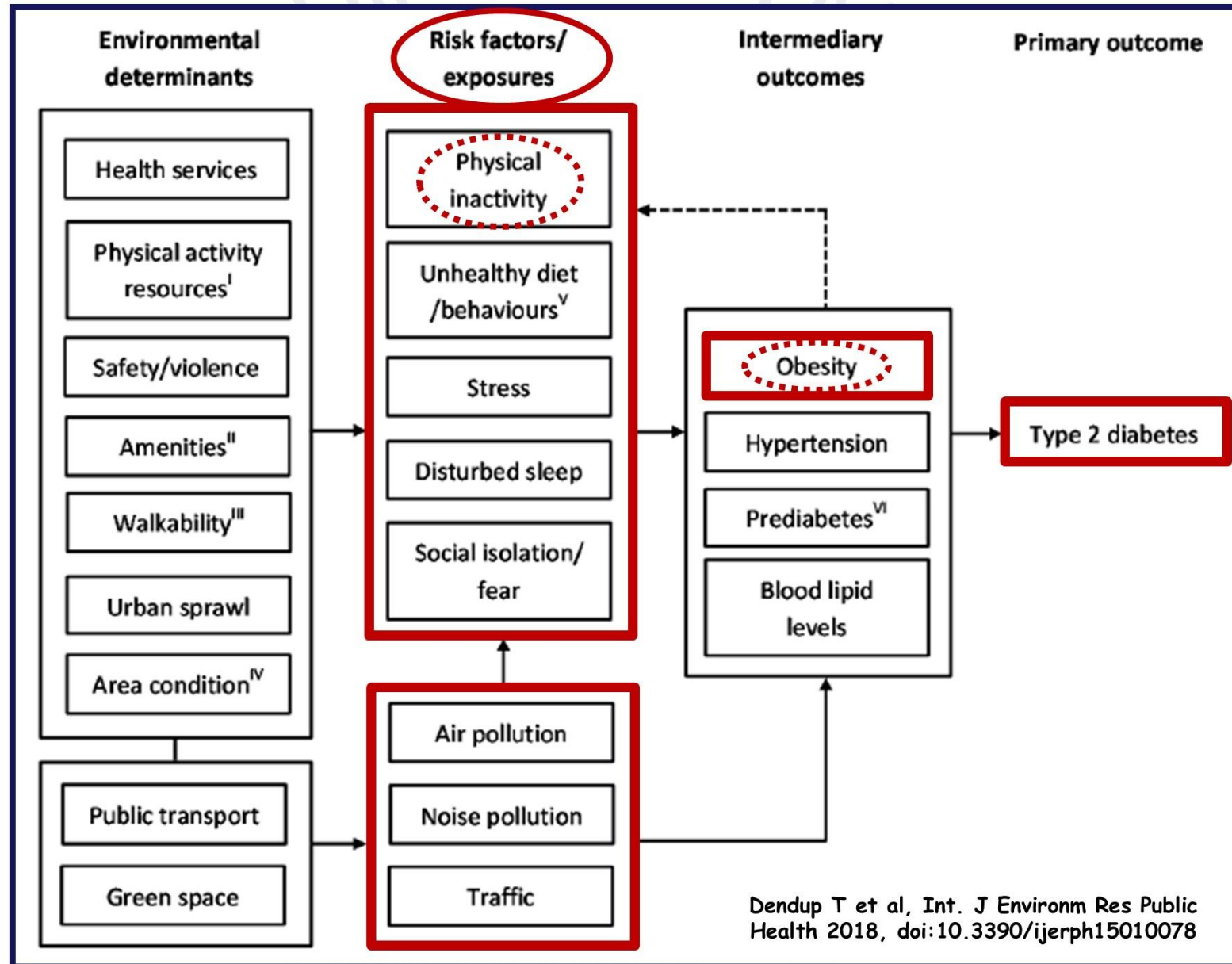
**ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ**

ΣΔΤ2

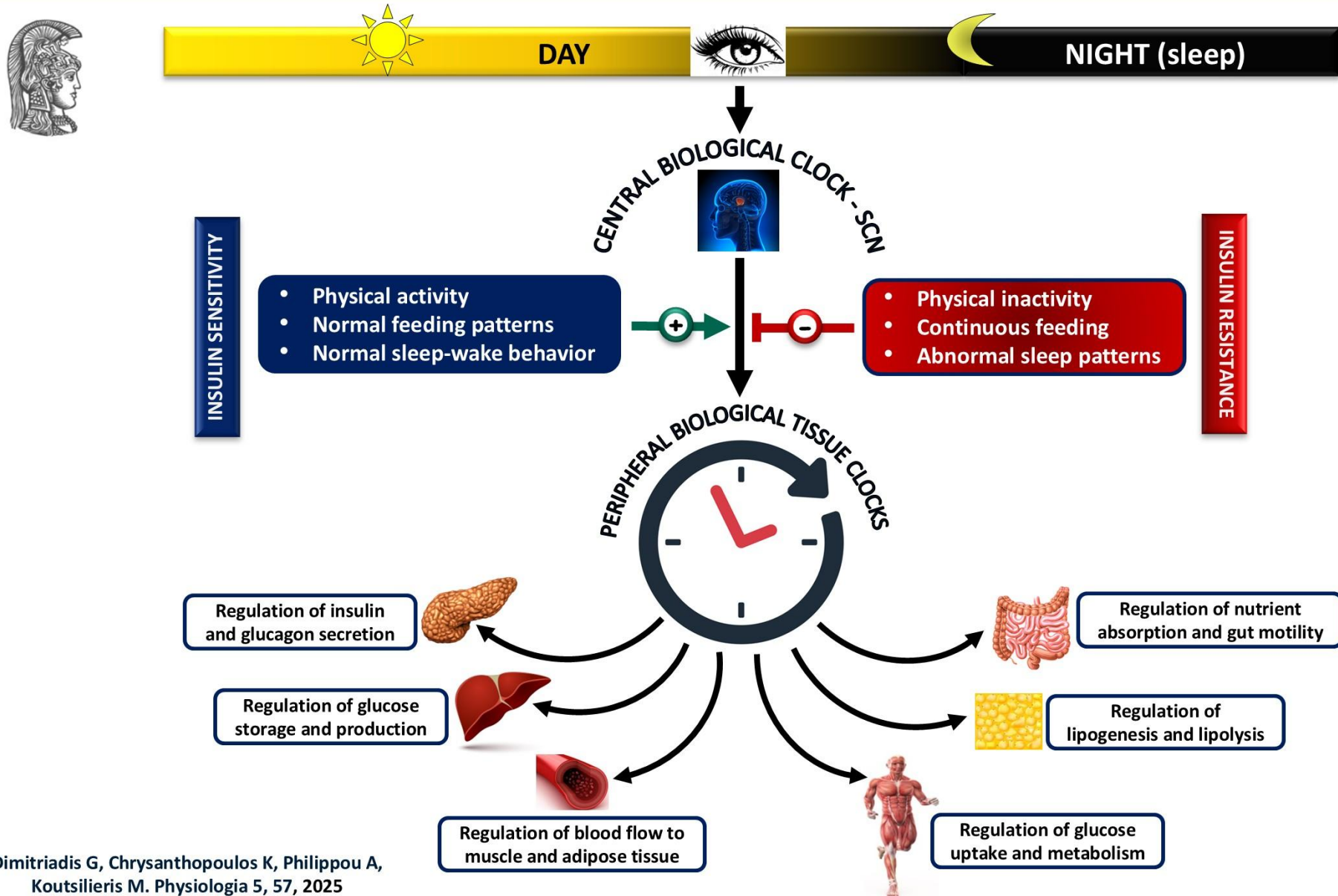




ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΔΤ2



Βιολογικά ρολόγια-Κιρκάδιοι ρυθμοί: βασικοί ρυθμιστές της μεταβολικής ομοιόστασης



Dimitriadis G, Chrysanthopoulos K, Philippou A, Koutsilieris M. *Physiologia* 5, 57, 2025

Ο κύκλος **ύπνος/αφύπνιση**, η **λήψη τροφής** και η **σωματική δραστηριότητα** παίζουν σημαντικό ρόλο στον συντονισμό των κιρκάδιων ρυθμών από τα βιολογικά ρολόγια



Κιρκάδια ασυμφωνία (αποσυγχρονισμός) και αντίσταση στην ινσουλίνη

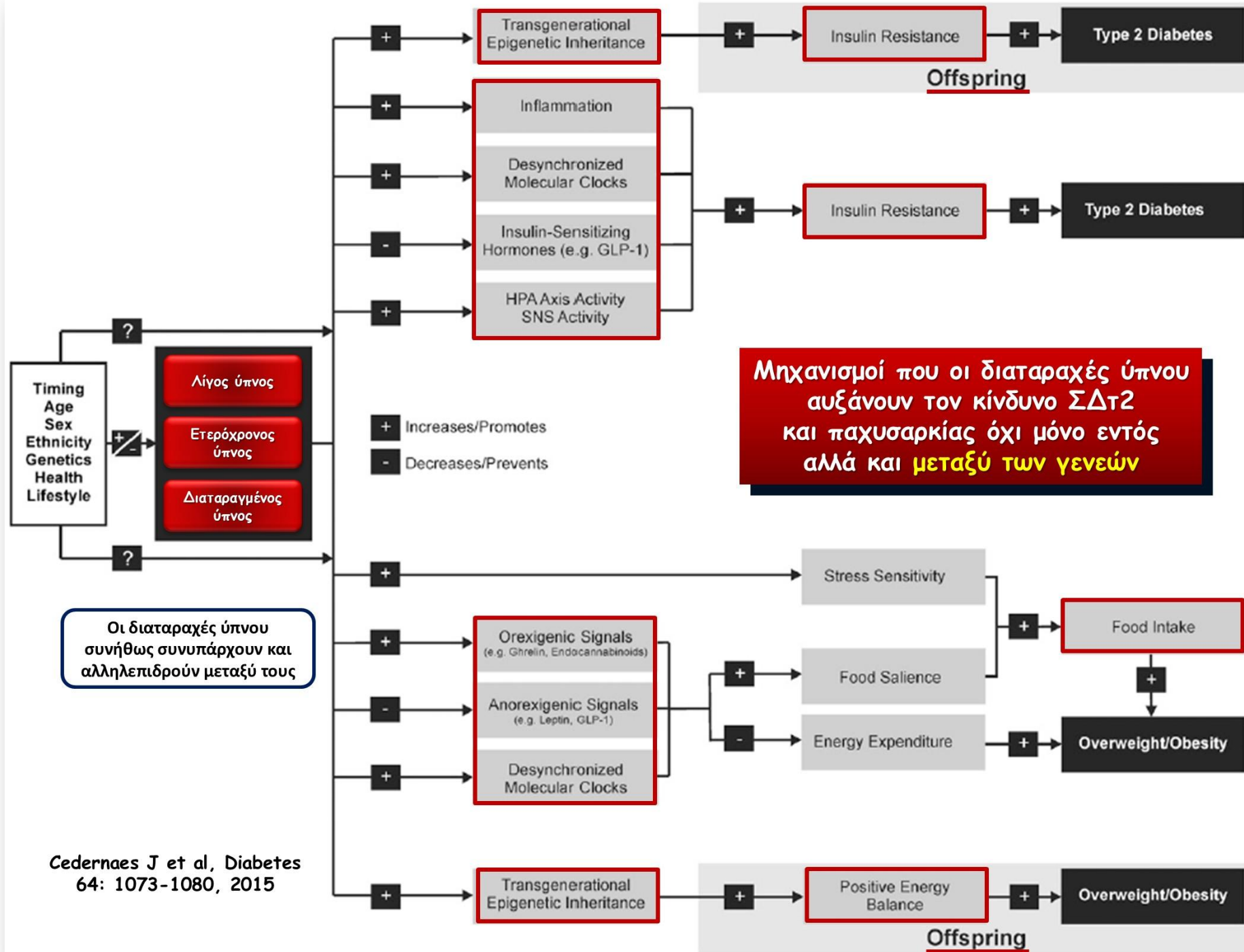
Η χρονική ασυμφωνία (έλλειψη συντονισμού) μεταξύ κιρκάδιου συστήματος και κύκλων ύπνου-εγρήγορσης ή πρόσληψης τροφής (ακατάλληλο timing) λόγω παραγόντων περιβάλλοντος/συμπεριφοράς μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη

- Το Κεντρικό ρολόι ειδοποιεί ότι είναι ώρα για ύπνο, ενώ δραστηριότητες/τεχνητό φως κρατούν το άτομο ξύπνιο
- Κατανάλωση τροφής σε ακανόνιστες ώρες ή τη νύχτα προκαλεί αναντιστοιχία μεταξύ κεντρικού ρολογιού και κιρκάδιων μεταβολικών ρυθμών που σχετίζονται με τη λήψη τροφής

Παράγοντες περιβάλλοντος

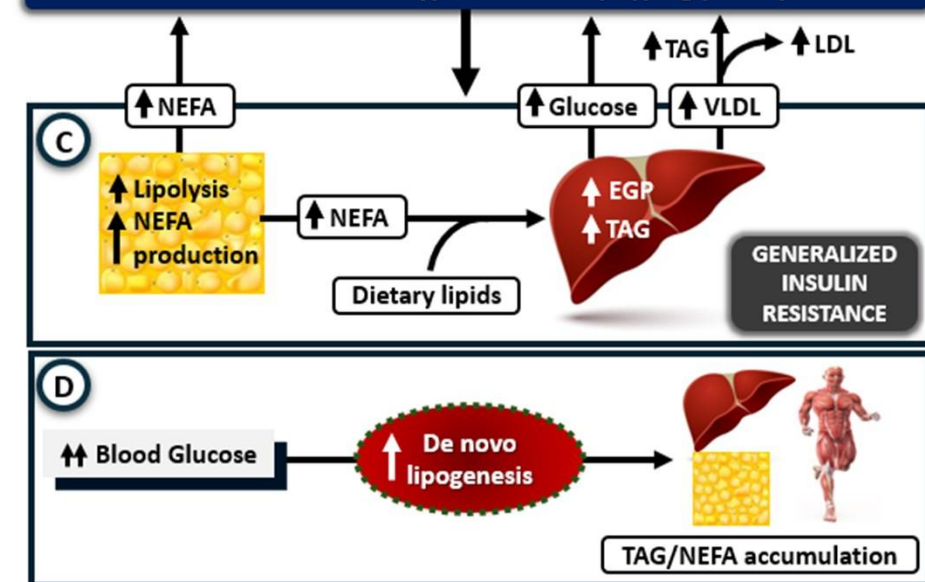
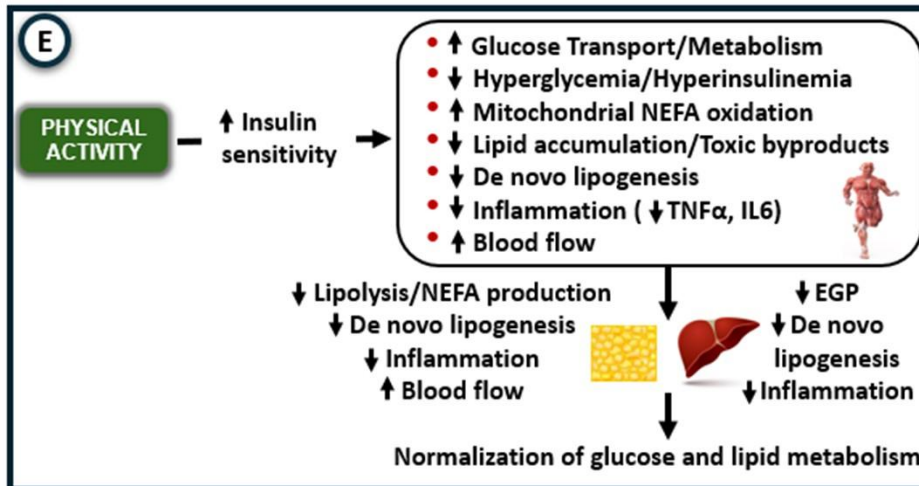
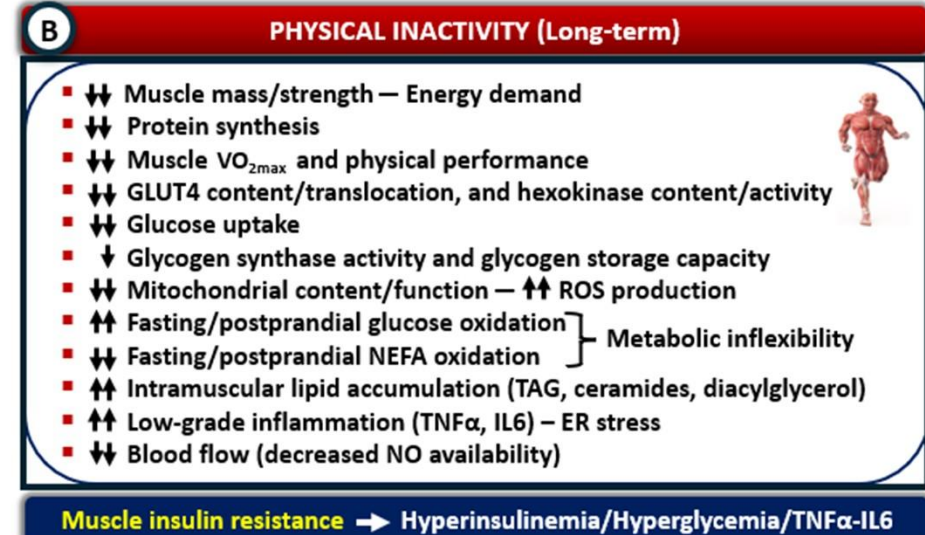
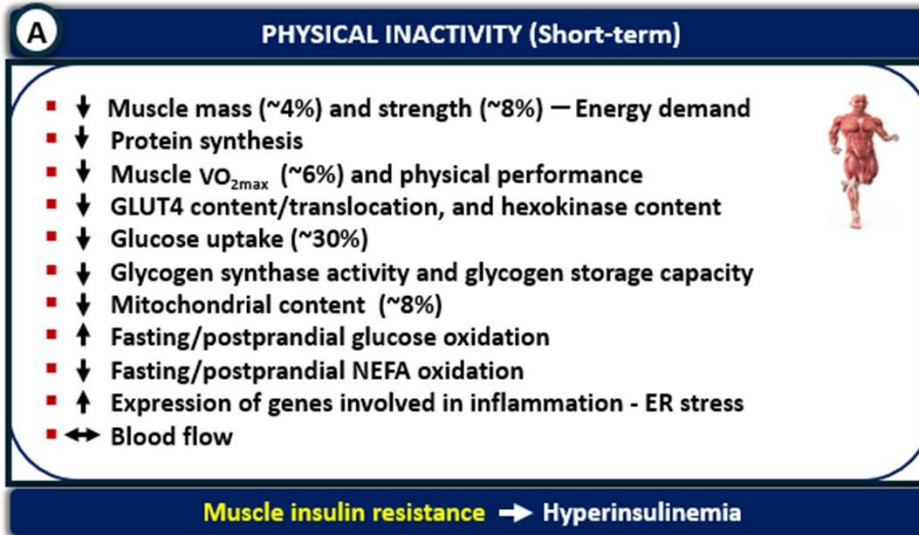
- Εργασία με βάρδιες
- Ακανόνιστα προγράμματα ύπνου
- Γεύματα αργά το βράδυ ή ακανόνιστος χρόνος γευμάτων
- Κοινωνικό jet lag (διαφορετικά προγράμματα ύπνου μεταξύ εργάσιμων/μη-εργάσιμων ημερών)
- Υπερβολική χρήση οθόνης τις βραδινές ώρες
- Συχνά υπερατλαντικά ταξίδια
- Καφεΐνη/Αλκοόλ αργά μέσα στην ημέρα

Παράγοντες συμπεριφοράς



Cedernaes J et al, Diabetes
64: 1073-1080, 2015

Η σωματική αδράνεια οδηγεί ταχύτατα σε αντίσταση στην ινσουλίνη αρχικά στον μυϊκό ιστό με επέκταση στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό





Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

Ήπαρ

Σκελετικοί μυς

Λιπώδης ιστός

Αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη (ενδοθήλιο)

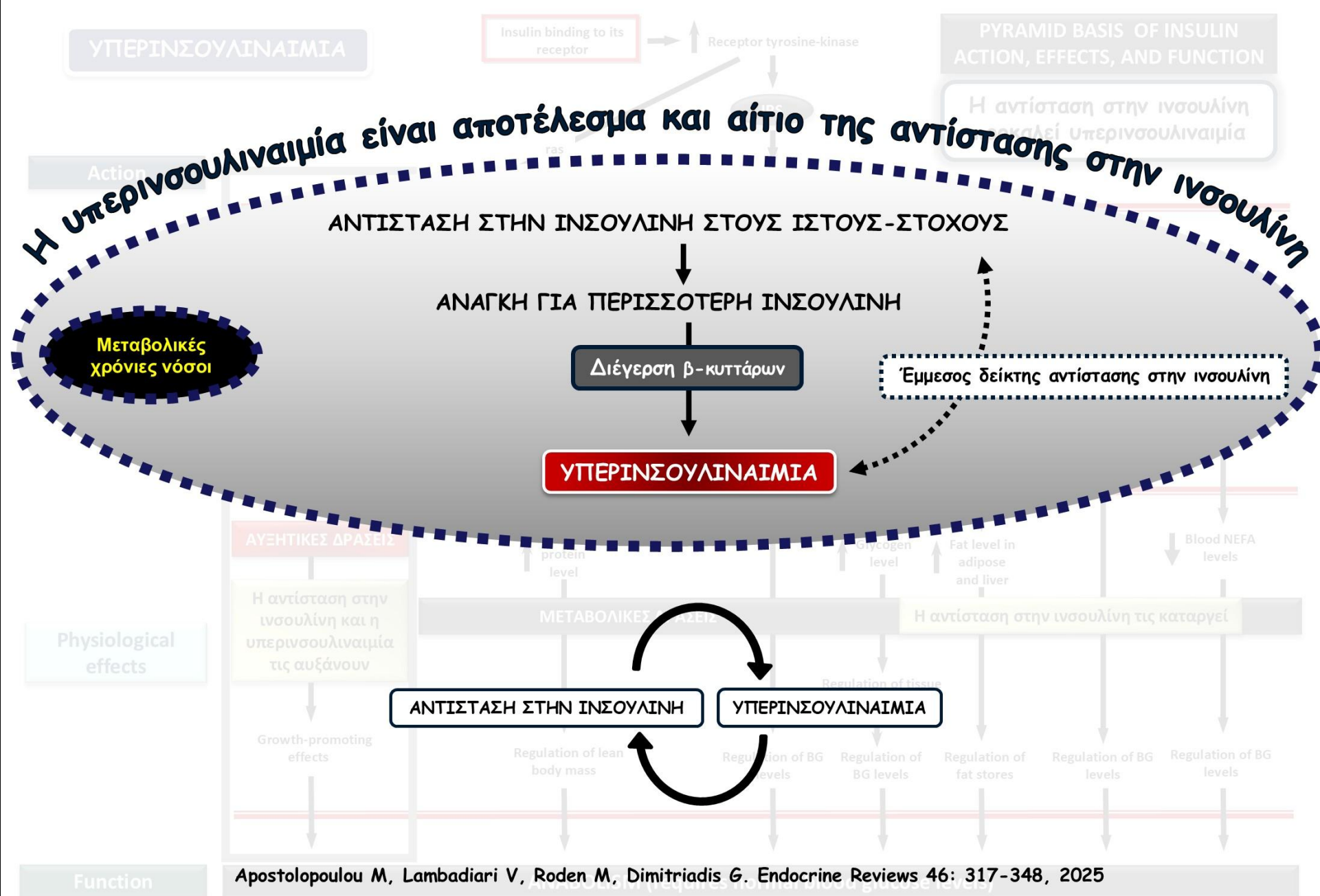
Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

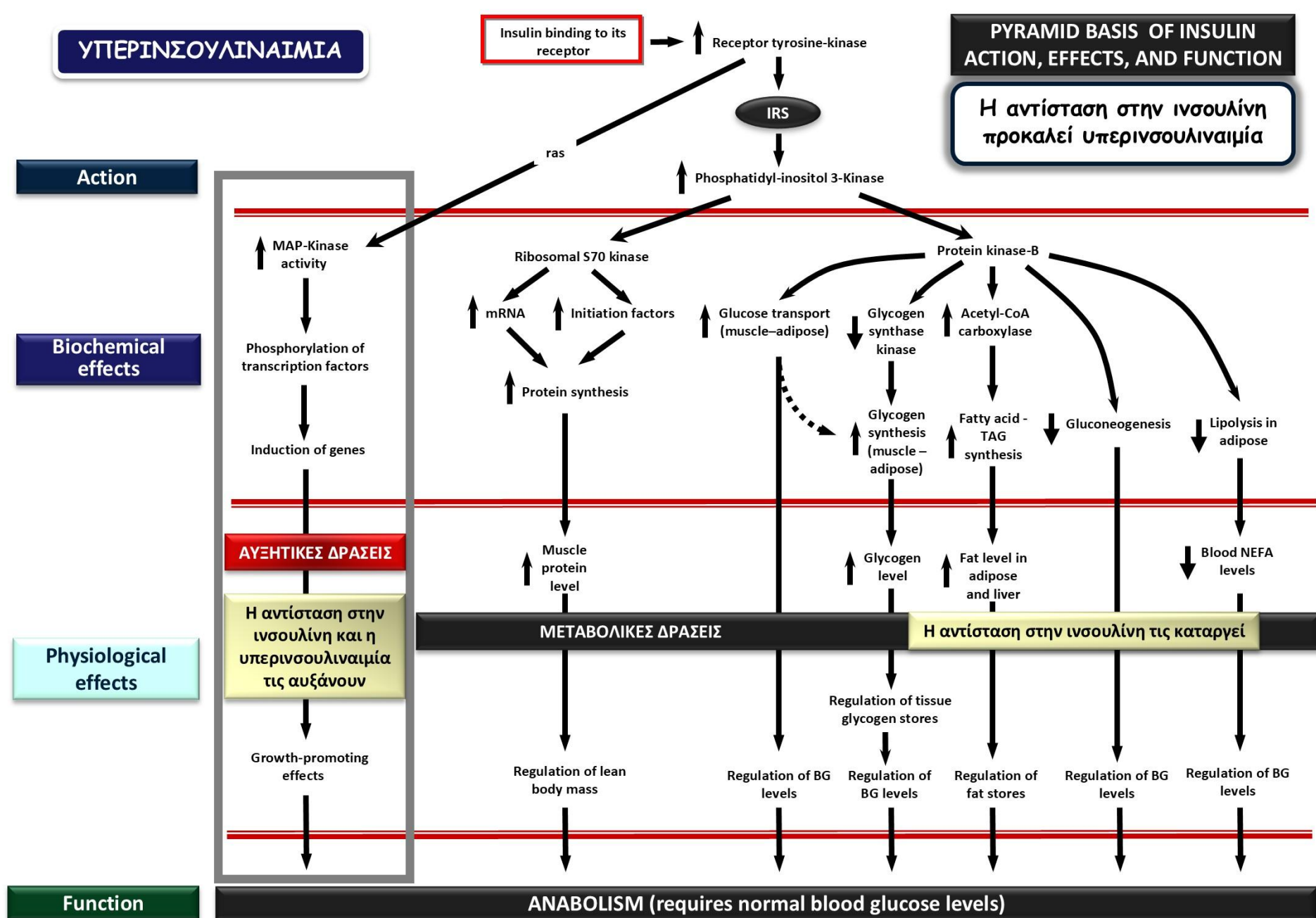
Νεφρός

Περιβάλλον - Γονίδια

Παθοφυσιολογικές συνέπειες υπερινσουλιναιμίας

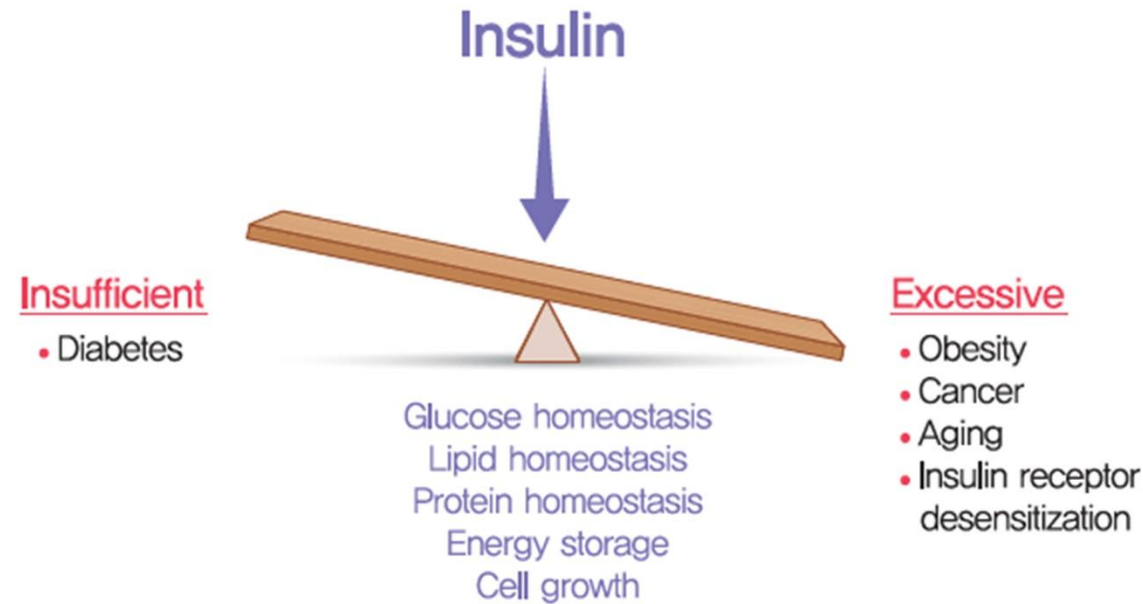
Συμπεράσματα





Action

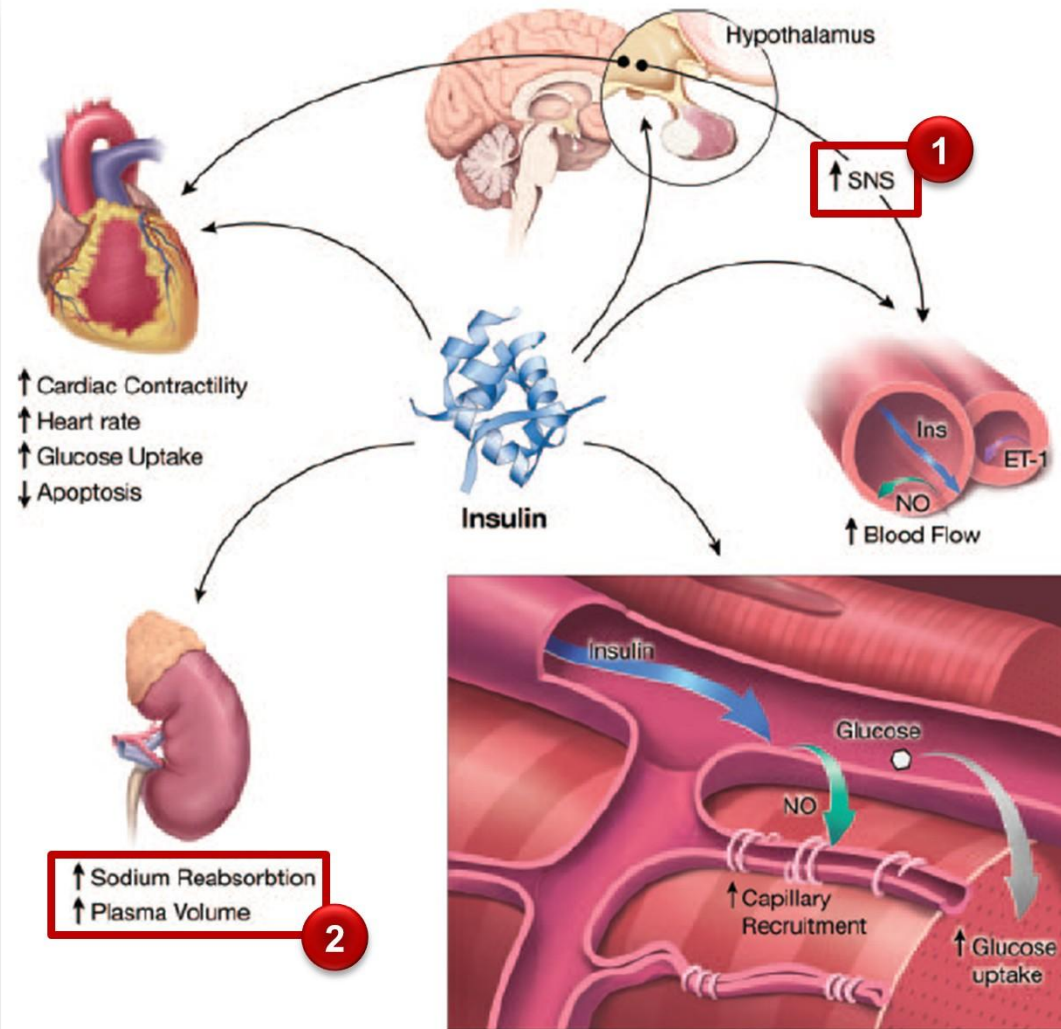
Η υπερινσουλιναιμία ευνοεί την ανάπτυξη **παχυσαρκίας**, κάποιων μορφών **καρκίνου** (ήπατος, παγκρέατος, μαστού, οισοφάγου, νεφρού), και επιδεινώνει την **αντίσταση στην ινσουλίνη**



Zhang AMY et al, Diabetes Metab J 45: 285-311, 2021

Function

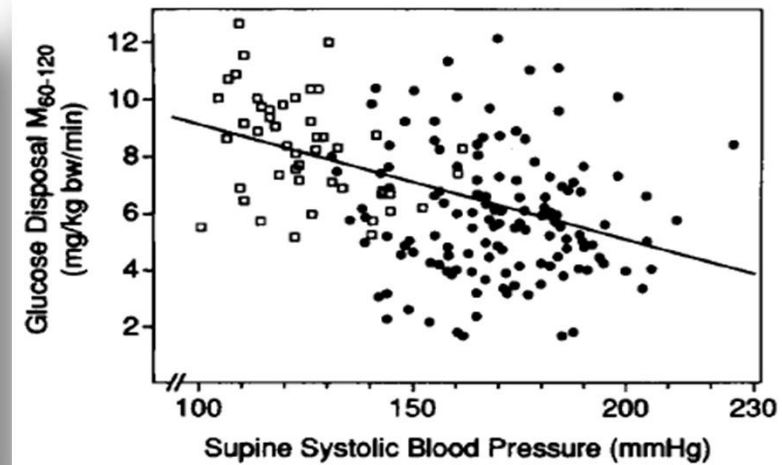
Η υπερινσουλιναμία αυξάνει τη δραστηριότητα του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος και την επαναρρόφηση νατρίου στους νεφρούς με αποτέλεσμα την **υπέρταση**



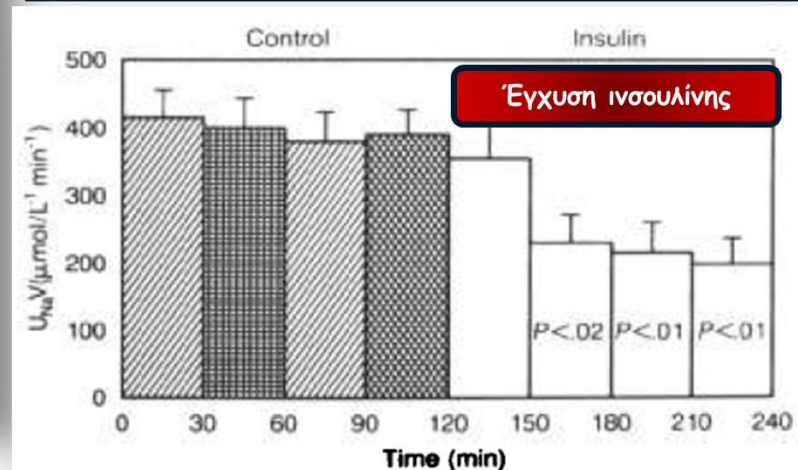
Ferrannini et al, Eur J Clin Invest 29: 842, 1999

Muniyappa R et al. Endocrine Rev 28: 463-491, 2007

Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΥΝΟΔΕΥΕΤΑΙ ΑΠΟ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ



Η ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΝΑΤΡΙΟΥ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ



DeFronzo RA

J Cardiovasc Pharmacol 20 Suppl 11: S1-S16, 1992



Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Εισαγωγή

Διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης

Διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Μεταβολική αντίσταση στην ινσουλίνη

Ήπαρ

Σκελετικοί μυς

Λιπώδης ιστός

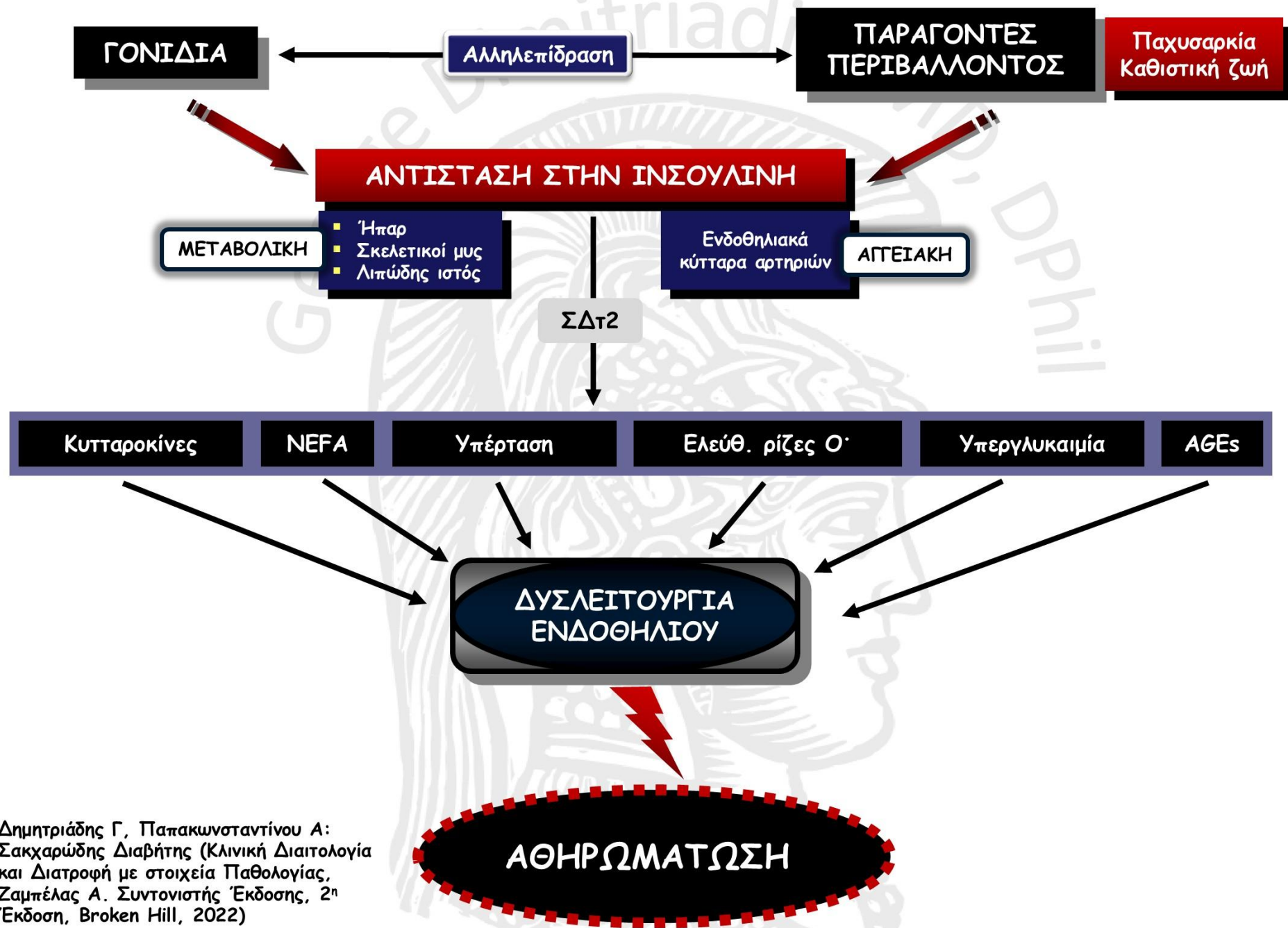
Αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη (ενδοθήλιο)

Γαστρεντερικό σύστημα (γαστρική κένωση, ινκρετίνες, μικροβίωμα)

Νεφρός

Περιβάλλον - Γονίδια

Συμπεράσματα



Δημητριάδης Γ, Παπακωνσταντίνου Α:
Σακχαρώδης Διαβήτης (Κλινική Διαιτολογία
και Διατροφή με στοιχεία Παθολογίας,
Ζαμπέλας Α. Συντονιστής Έκδοσης, 2^η
Έκδοση, Broken Hill, 2022)



ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ
ΕΚΚΡΙΣΗΣ
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ
ΚΑΙ ΜΗ-ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ/ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

• **ΣΔ τύπου 2**
(υπεργλυκαιμία - υπογλυκαιμία
διακυμάνσεις της γλυκόζης)

• Παχυσαρκία

• Δυσλιπιδαιμία

• Υπέρταση

• Καθιστική ζωή

• Κάπνισμα

• Διαταραχές ύπνου

• Χρόνιο stress

• Ηλικία

• Παράγοντες περιβάλλοντος

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ
ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

ΚΟΙΝΟΣ
ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ



Εξατομικευμένη
(θεραπευτική)
άσκηση

ΑΥΞΗΣΗ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ/ΝΕΦΡΙΚΟΥ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Για τη μείωση της
καρδιαγγειακής και
νεφρικής νόσου
απαιτείται η μείωση
όλων των παραγόντων
κινδύνου και όχι μόνο
της υπεργλυκαιμίας