



Παθογένεια Σακχαρώδη Διαβήτη

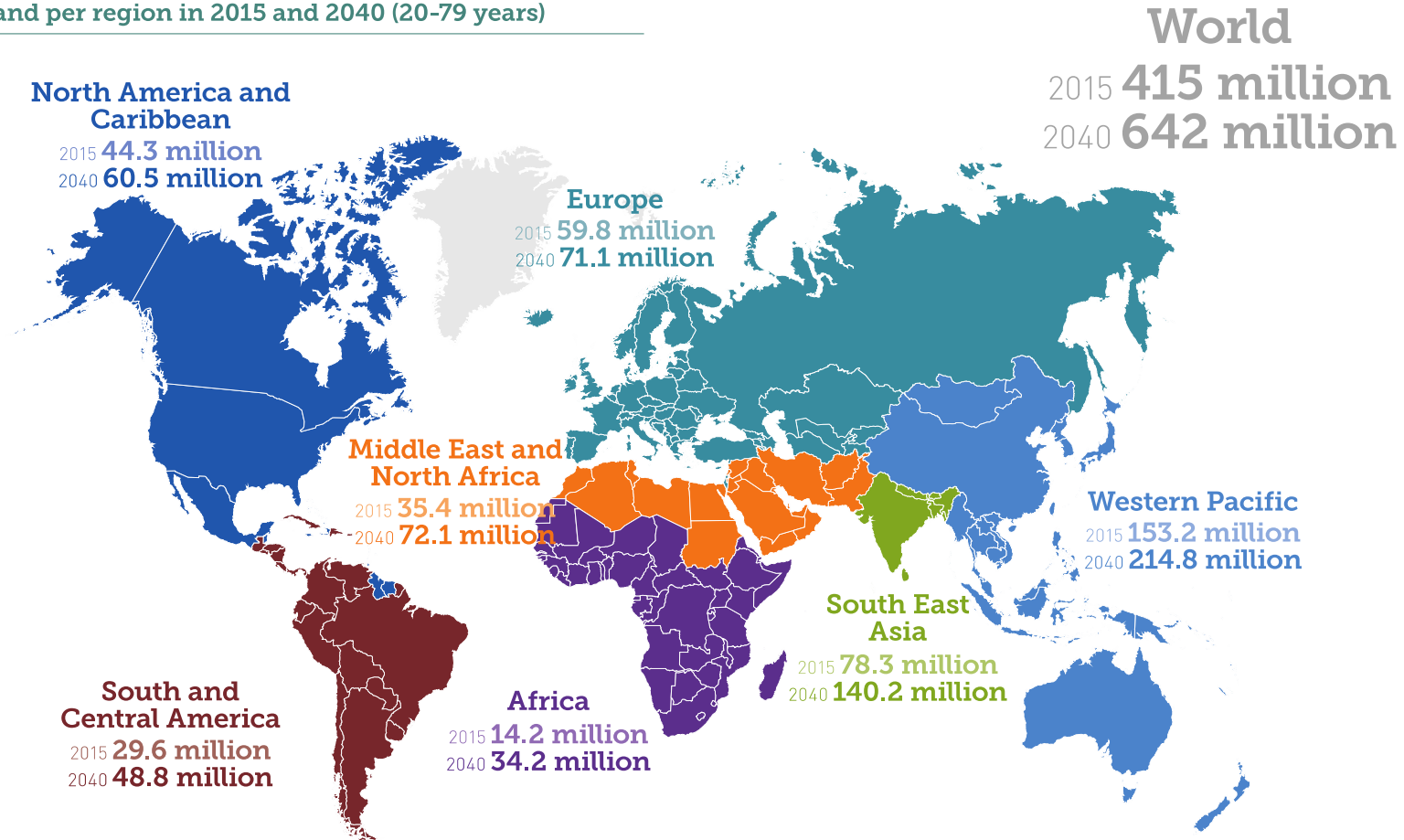
Ερυφίλη Χατζηαγγελάκη
**Καθηγήτρια Παθολογίας-
Μεταβολικών Νοσημάτων**
**Β' Προπ. Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας
& Διαβητολογικό Κέντρο**
Πανεπιστημιακό Γ.Ν "Αττικόν"
Ιατρική Σχολή
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Every 10 seconds... 3 people develop diabetes

Diabetes: A global emergency



Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)



Τι είναι ο σακχαρώδης διαβήτης???

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μεταβολική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από *αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών*, είτε ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης είτε λόγω ελάττωσης της ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος στην ινσουλίνη.



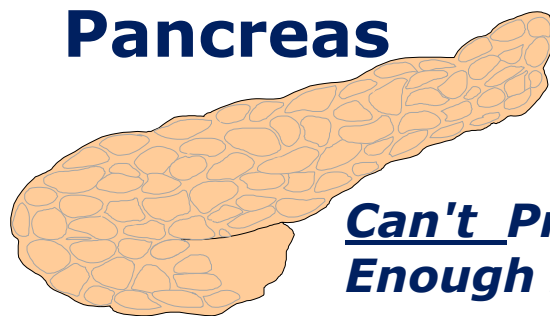
Ο Σακχαρώδης διαβήτης

- ★ Ετερογενής
- ★ Κληρονομική
- ★ Πολυπαραγοντική και
- ★ Πολυγονιδιακή νόσος



Body lacks insulin or is unable to use insulin effectively

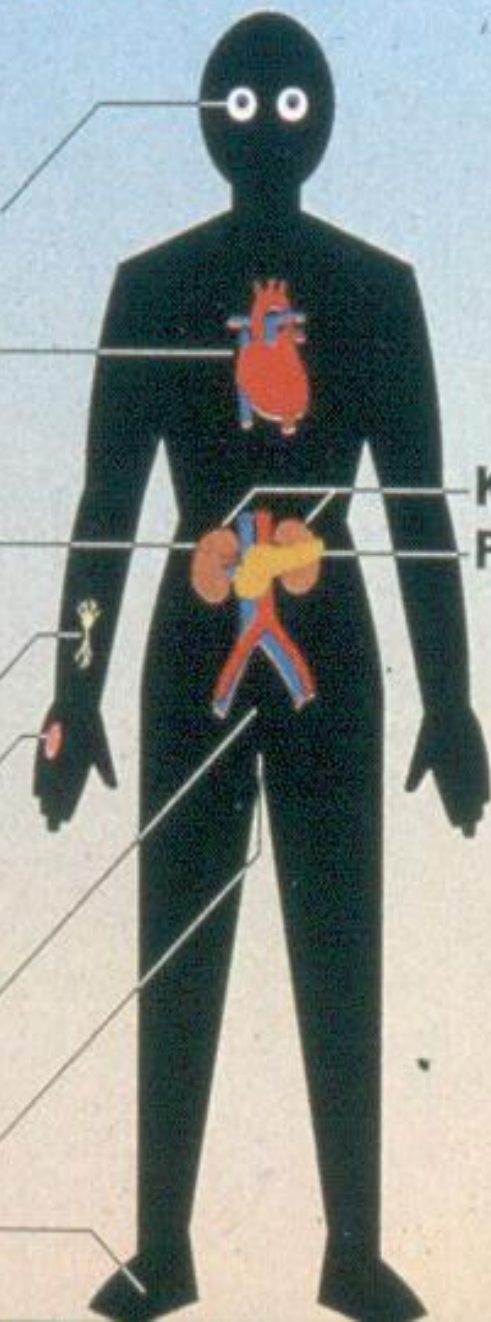
Diabetes



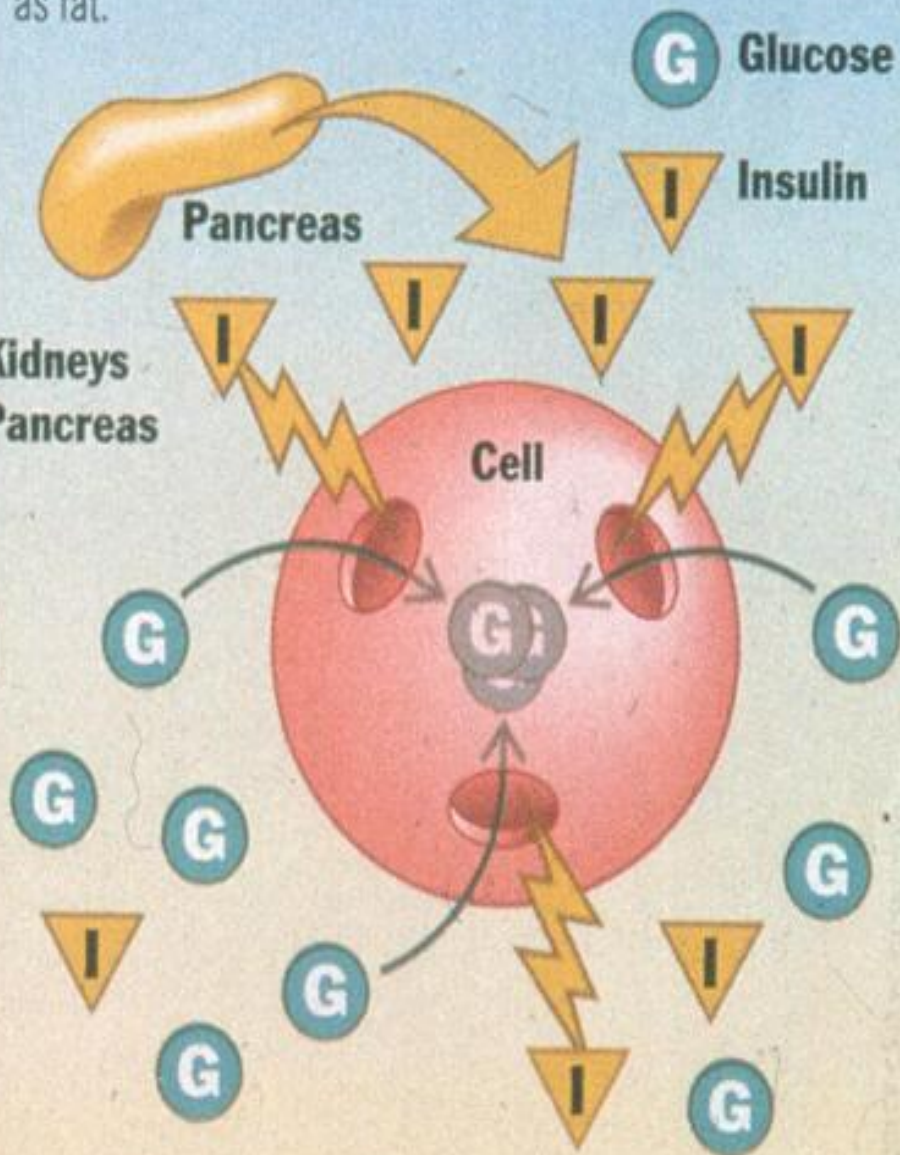
DISABLING DISEASE

Possible long-term complications

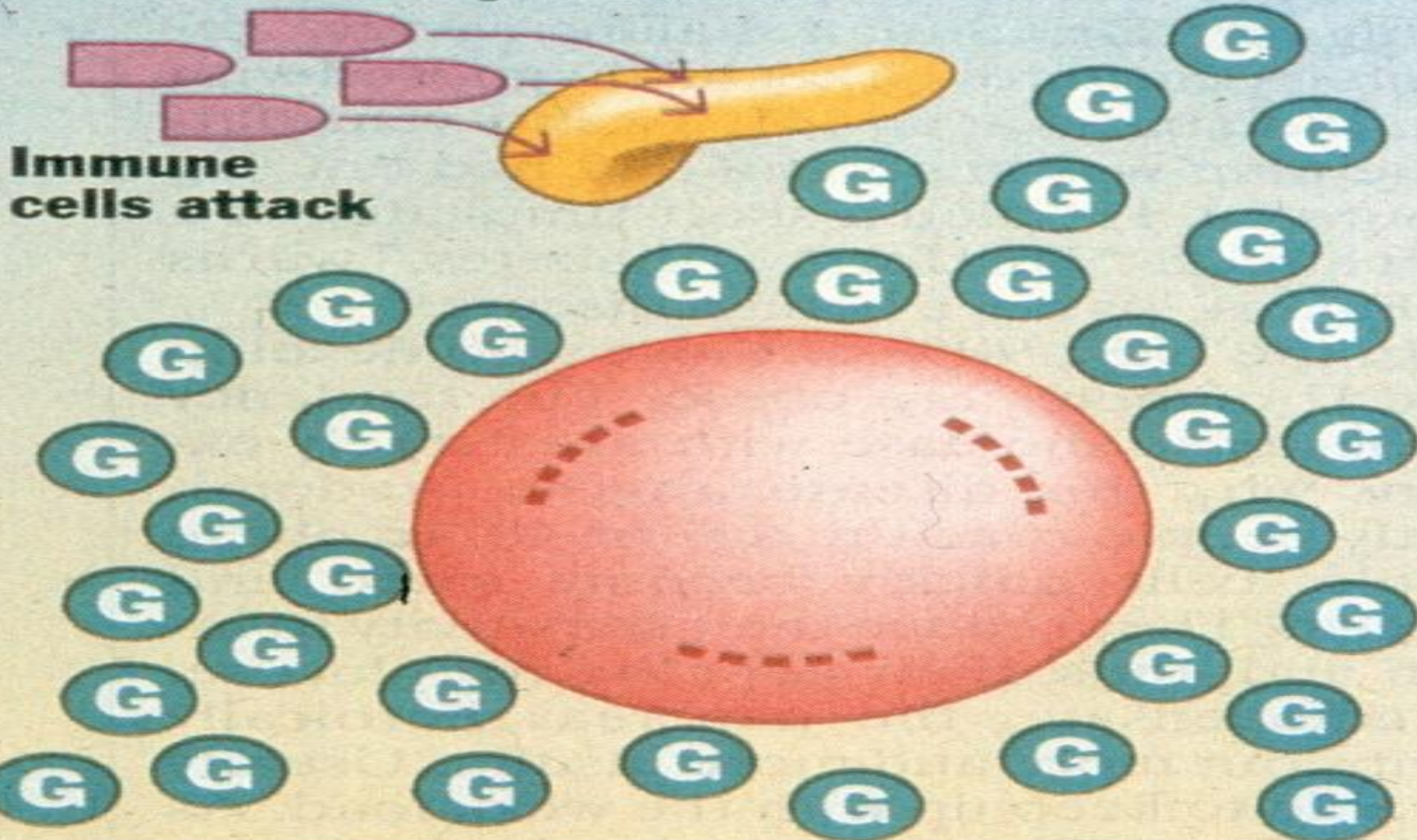
- Damages the retina and lens in eye, leading to blindness
- Accelerates atherosclerosis, increasing the risk of heart attack or stroke
- Destroys filtration system in kidneys
- Kills nerve cells
- Wounds heal more slowly, and infections can get out of hand
- Pregnant women may bear children with congenital defects
- Men may become impotent
- Loss of sensation in feet can lead to injury



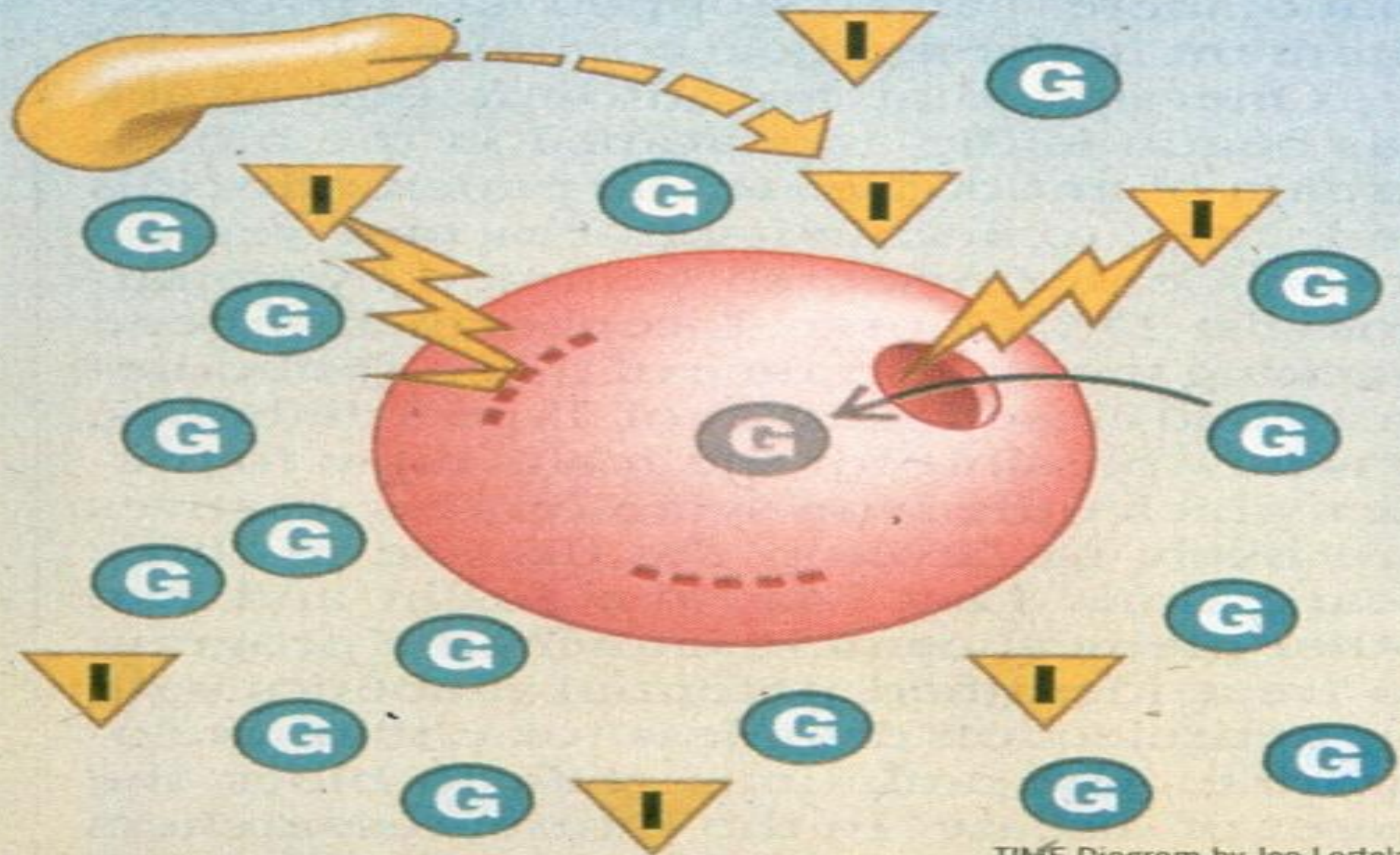
In a healthy person the pancreas produces insulin, a hormone that signals cells to soak up glucose. The glucose is then used by the cells for energy, or is stored as fat.



In Type I diabetes the body's immune system attacks the pancreas, destroying its ability to produce insulin. As a result, cells can no longer absorb glucose and are starved for fuel. Glucose then builds up in the bloodstream to dangerous levels.



In Type II diabetes cells become resistant to the effects of insulin, requiring the pancreas to produce more. Eventually the body is unable to produce enough insulin for its needs.



Differentiating DM1 from DM2

(Not always as easy as it may seem!)

DM1

- Increased incidence of other **autoimmune disorders**
- Usually **low insulin/c-peptide levels** (may be normal during “honeymoon phase”)
- Usually **non-obese**

DM2

- **Increased c-peptide levels** (may be normal at time of diagnosis)
- Usually **no auto-antibodies** (*can sometimes see these, however and this is usually prognostic for a more severe clinical picture/rapid progression*)
- Strong **family history** of diabetes
- Usually **obese**
- Signs of **insulin resistance**

Ταξινόμηση Σακχαρώδη Διαβήτη

Ηλικία

ΣΔ σε νέα άτομα

ΣΔ σε ηλικιωμένα άτομα

Ινσουλινοθεραπεία

Ινσουλινοεξαρτώμενος

Μη-Ινσουλινοεξαρτώμενος

Παθογένεια

Τύπου 1

Τύπου 2

LADA

Αυτοανοσία

Μεταβολικό
Σύνδρομο

Άλλοι τύποι Διαβήτη

Διαβήτης κυήσεως

ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Τύπου 1

Καταστροφή του
β-κυττάρου

Νέα άτομα χωρίς
παχυσαρκία -
κετοξέωση

Απόλυτη ένδεια
ινσουλίνης

Παρουσία
αυτοαντισωμάτων

HLA αντιγόνα

Όχι

Αιτιολογία

Φαινότυπος

***Λειτουργία του
β-κυττάρου***

***Ανοσολογικοί
δείκτες***

Γενετικοί δείκτες

***C-πεπτίδιο
(διέγερση)***

Τύπου 2

Δυσλειτουργία του β-
κυττάρου και
ινσουλινοαντίσταση

Μεγάλης ηλικίας άτομα
και παχύσαρκα

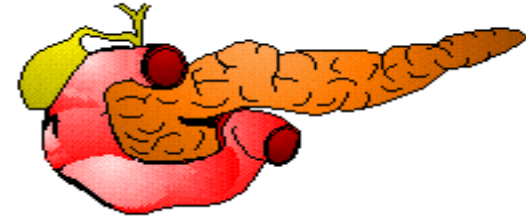
Αρχικά
υπερινσουλιναιμία

Απουσία
αυτοαντισωμάτων

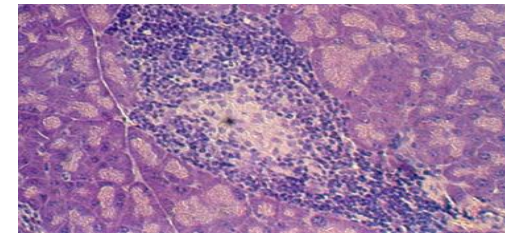
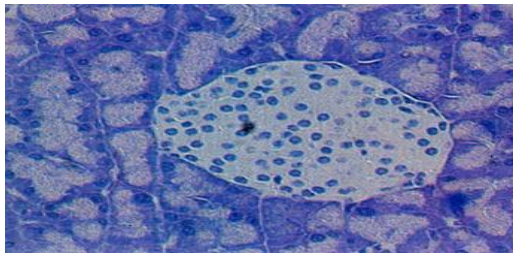
Απουσία αντιγόνων
HLA

Ναι

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

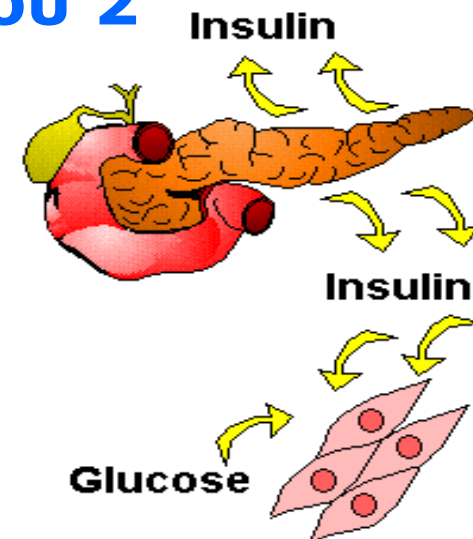


- Καταστροφή των β-κυττάρων (απόλυτη ένδεια ινσουλίνης)
- Αυτοάνοσος
- Κλινική εκδήλωση: 90% καταστροφή των β-κυττάρων



Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

- Διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης (ανεπάρκεια ινσουλίνης)
- Διαταραγμένη δράση ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη)

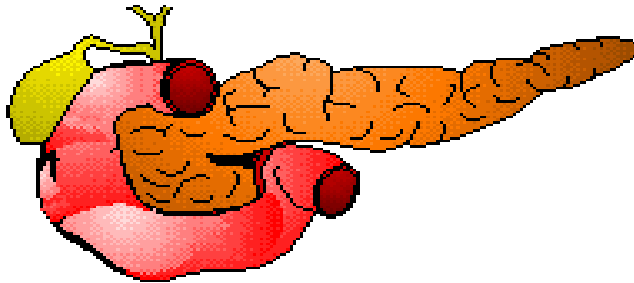


What Causes Diabetes

- **Type 1 Diabetes is caused by an activation of the immune system** that causes destruction of the insulin producing cells (islet cells) in the pancreas
- **Type 2 Diabetes is caused by two conditions:**
 - **Insulin resistance:** an inherited problem where the body needs more insulin to process sugar. Insulin resistance worsens with increased weight
 - **Insulin deficiency:** the islet cells of the pancreas are unable to make enough insulin to overcome the resistance

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

- **Πρωταρχική βλάβη:** απουσία έκκρισης ινσουλίνης

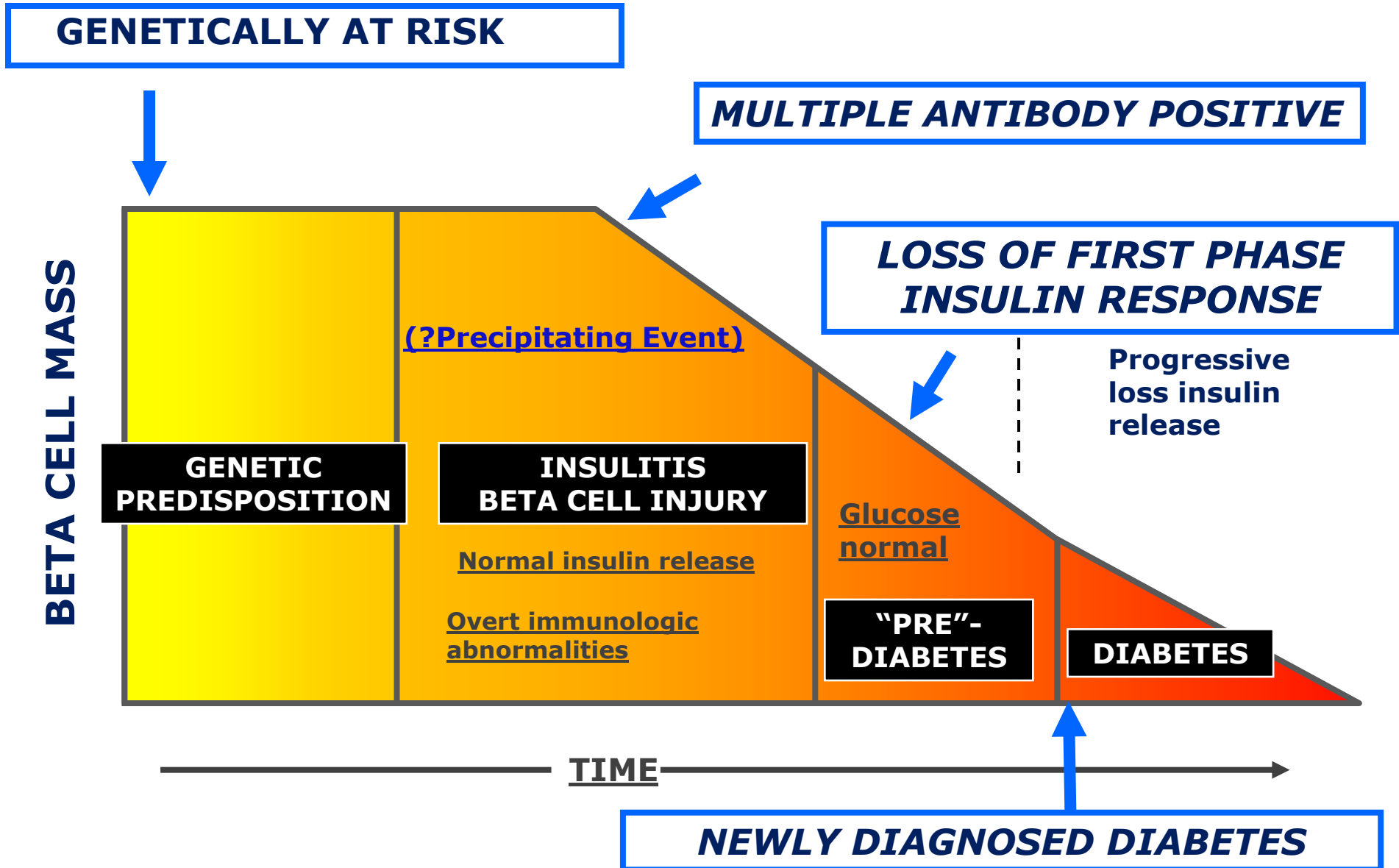


- **Κλινική εκδήλωση:** 90% καταστροφή των β-κυττάρων.
- **Η παθογένεια** του ΣΔ 1 αποτελεί ένα εξαιρετικά πολύπλοκο φαινόμενο
 - Γενετική προδιάθεση
 - Περιβαλλοντικοί παράγοντες
 - Ανοσολογικοί παράγοντες

Type 1 diabetes

- Type 1 diabetes is a chronic autoimmune disorder occurring in genetically susceptible individuals
- **Immune system is triggered to develop an autoimmune response against**
 - **Altered pancreatic b-cell antigens**
 - The body's immune system destroys pancreatic b- cells, the only cells in the body that make the hormone insulin that regulates blood glucose
- **Risk factors for type 1 diabetes may include:**
 - *Genetic*
 - *autoimmune*
 - *environmental factors*

Stages in Development of Type 1 Diabetes



ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

- Συσχέτιση του ΣΔ 1 με το Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας Τάξης II (HLA) και ιδιαίτερα με τα αντιγόνα **DR και DQ**, τα οποία έχουν ανιχνευτεί σε ποσοστό 93-95% στους διαβητικούς τύπου 1
- HLA- DR3 και HLA- DR4 ➔ δείκτες υψηλού κινδύνου
- Η πλειονότητα των διαβητικών ατόμων υψηλού κινδύνου φέρει τους απλότυπους
 - DR4, DQ8 (DQA1 *0301, DQB1 *0302) και
 - DR3, DQ2 (DQA1 *0501, DQB1 *0201)

Genetic Analysis of Adult-Onset Autoimmune Diabetes

- **DR3 associated with GAD antibody positivity** of adults with Type 1 diabetes but absence of IA-2 autoantibodies
- **DR4 associated with IA-2 positivity** and younger age of onset as was DR3/4 heterozygotes.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η φύση των πιθανών περιβαλλοντικών παραγόντων που προκαλούν ΣΔ δεν είναι γνωστή.

- **Ιογενείς λοιμώξεις (Coxsackie, παρωτίτις, ερυθρά)**
- **Τοξικοί παράγοντες (Νιτροζαμίνες, αγελαδινό γάλα)**

Οι παράγοντες αυτοί θεωρείται ότι πυροδοτούν την ανάπτυξη αυτοάνοσων μηχανισμών και επακόλουθη καταστροφή των β-κυττάρων

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΙΩΝ

Τουλάχιστον 3 μηχανισμοί έχουν προταθεί σχετικά με τη συμμετοχή των ιών στην αιτιολογία του ΣΔ

1. Οι ιοί μπορεί να προσβάλλουν τα β-κύτταρα και να τα καταστρέψουν με άμεσους κυτταρολυτικούς μηχανισμούς

2. Θα μπορούσαν επίσης να επιταχύνουν την έναρξη της νόσου προάγοντας την καταστροφή των β-κυττάρων με την αύξηση της δράσης των κυτταροκινών

3. Έχει προταθεί επίσης ότι οι ιοί προκαλούν την έναρξη της αυτοάνοσης διεργασίας είτε με ' ' άμεσο μιμητισμό ' ' αυτοαντιγόνων είτε επηρεάζοντας τη ρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο ΣΔ 1 είναι αποτέλεσμα ανοσολογικής διεργασίας

➤ χυμική

➤ κυτταρική

αυτοάνοση καταστροφή του β-κυττάρου

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΔ 1

Η αυτοάνοση φύση της νόσου έχει τεκμηριωθεί από:

- Ανίχνευση αυτοαντισωμάτων (αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες)
- Μεταβολές του ανοσολογικού συστήματος (υποομάδες των T- λεμφοκυττάρων)
- Διήθηση των παγκρεατικών νησιδίων από CD8, CD4 T- λεμφοκύτταρα και μακροφάγα
- Συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Αντι-ινσουλινικά αντισώματα (ΙΑΑ)

- | | |
|------------------------|----------|
| ✓ ΣΔ 1 | 16-69% |
| ✓ Συγγενείς 1ου βαθμού | 2-4% |
| ✓ Γενικός πληθυσμός | 1.5-3.9% |

Αντι-νησιδιακά αντισώματα (ICA)

- | | |
|------------------------|----------|
| ✓ ΣΔ 1 | 60-90% |
| ✓ Συγγενείς 1ου βαθμού | 1-9% |
| ✓ Γενικός πληθυσμός | 1.4-5.3% |

Αντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GAD)

- | | |
|------------------------|----------|
| ✓ ΣΔ 1 | 22-81% |
| ✓ Συγγενείς 1ου βαθμού | 5-13% |
| ✓ Γενικός πληθυσμός | 1.4-5.3% |

Αντισώματα έναντι της φωσφατάσης της τυροσίνης (IA-2ic)

- | | |
|------------------------|----------|
| ✓ ΣΔ 1 | 48-80% |
| ✓ Συγγενείς 1ου βαθμού | 2-5% |
| ✓ Γενικός πληθυσμός | 1.5-2.4% |

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Ένα άτομο με γενετική προδιάθεση εκτίθεται σε κάποιο περιβαλλοντικό γεγονός, πράγμα που επιτρέπει την ανάπτυξη αυτοανοσίας με αποτέλεσμα την καταστροφή των β-κυττάρων μέχρις ότου αυτά υποστούν βλάβη σε τέτοιο βαθμό που προκαλείται ανεπάρκεια παραγωγής ινσουλίνης με την επακόλουθη υπεργλυκαιμία και κλινική έναρξη της νόσου

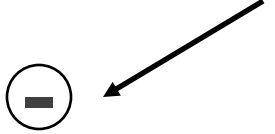
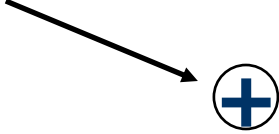
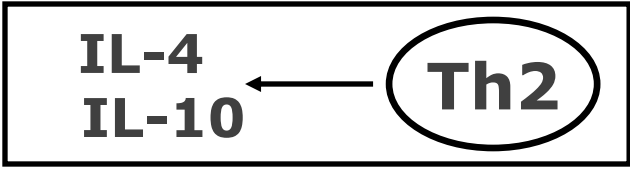
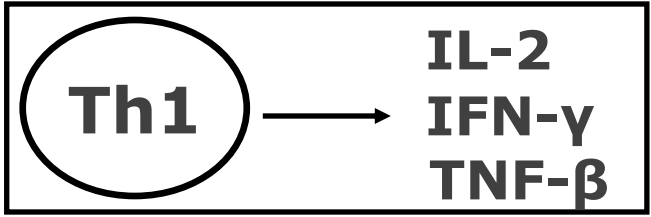
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

“Παθογένεση”

“Προστασία”



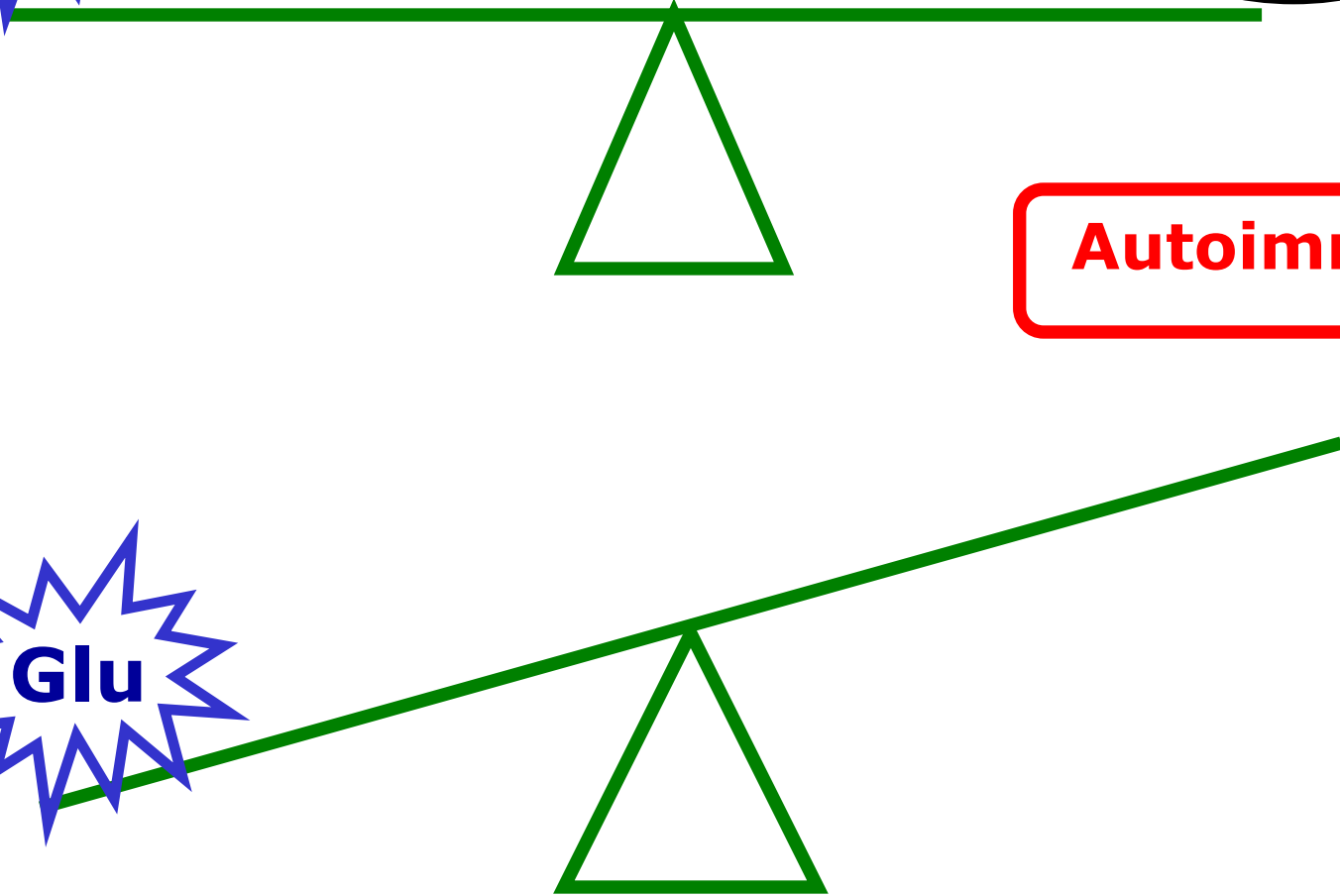
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Glu

**β -cell
(insulin)**

Autoimmunity

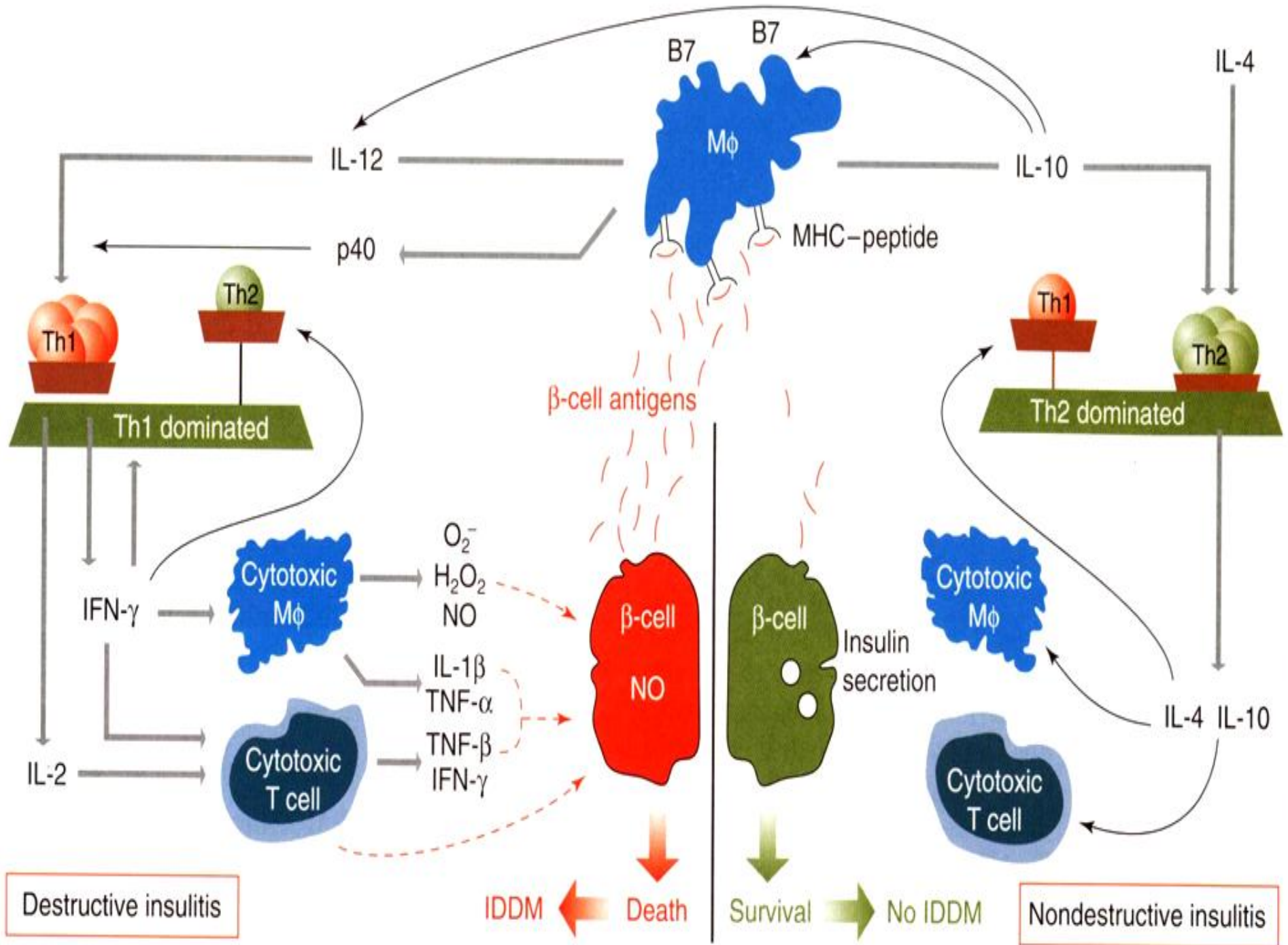
Glu



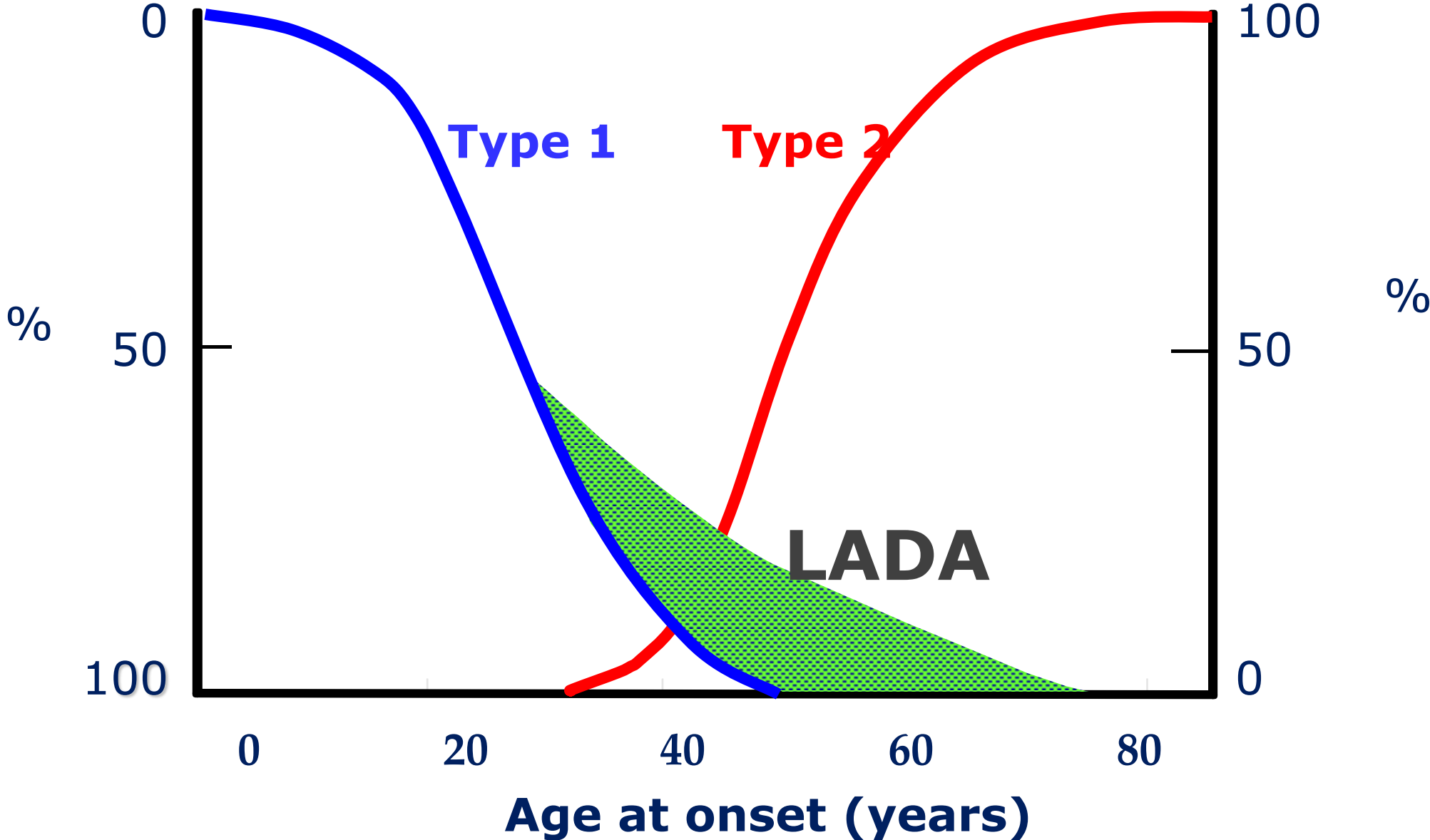
Role of T cells &

Role of cytokines





Cumulative prevalence of diabetes



Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου LADA

ΣΔ1 ↔ LADA ↔ ΣΔ2

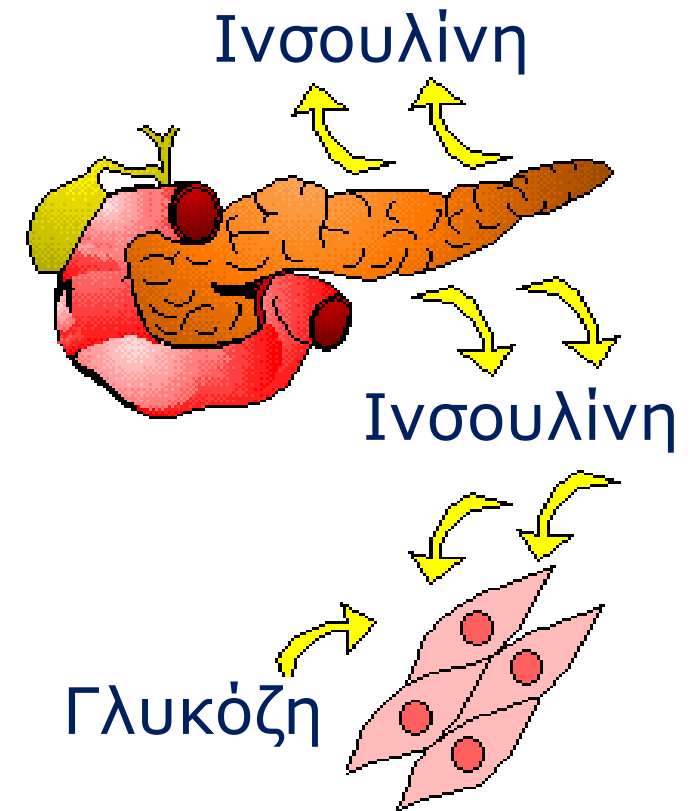
Ένα ποσοστό ενηλίκων, οι οποίοι παρουσιάζονται ως πάσχοντες από ΣΔ 2, στην πραγματικότητα υποκρύπτουν μια βραδέως εξελισσόμενη αυτοάνοση διαδικασία, όμοια με αυτή του ΣΔ1

- Παρόμοια HLA γενετική προδιάθεση (DQ και DR)
- Παρουσία αυτοαντισωμάτων (GAD65)
- Επιβραδυνόμενη καταστροφή των νησιδιακών β-κυτάρων
- Χαμηλή παραγωγή και πρόιμη έναρξη ινσουλίνης
- Ηλικία 30-65 ετών
- ↓ BMI
- Diet → Oral Agents → Insulin

Παθοφυσιολογία: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

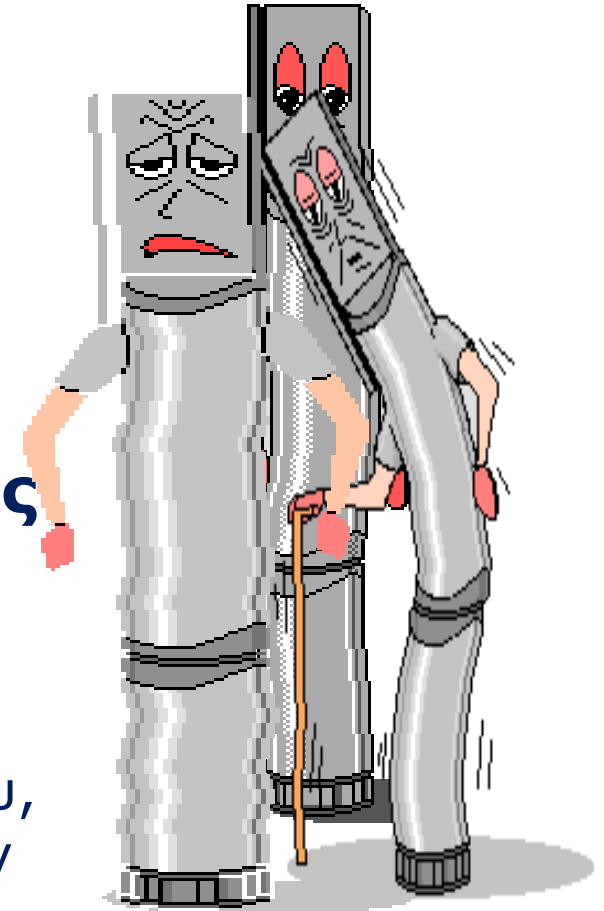
Ετερογενής διαταραχή

- Διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης (ανεπάρκεια ινσουλίνης)
- Διαταραγμένη δράση ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη)



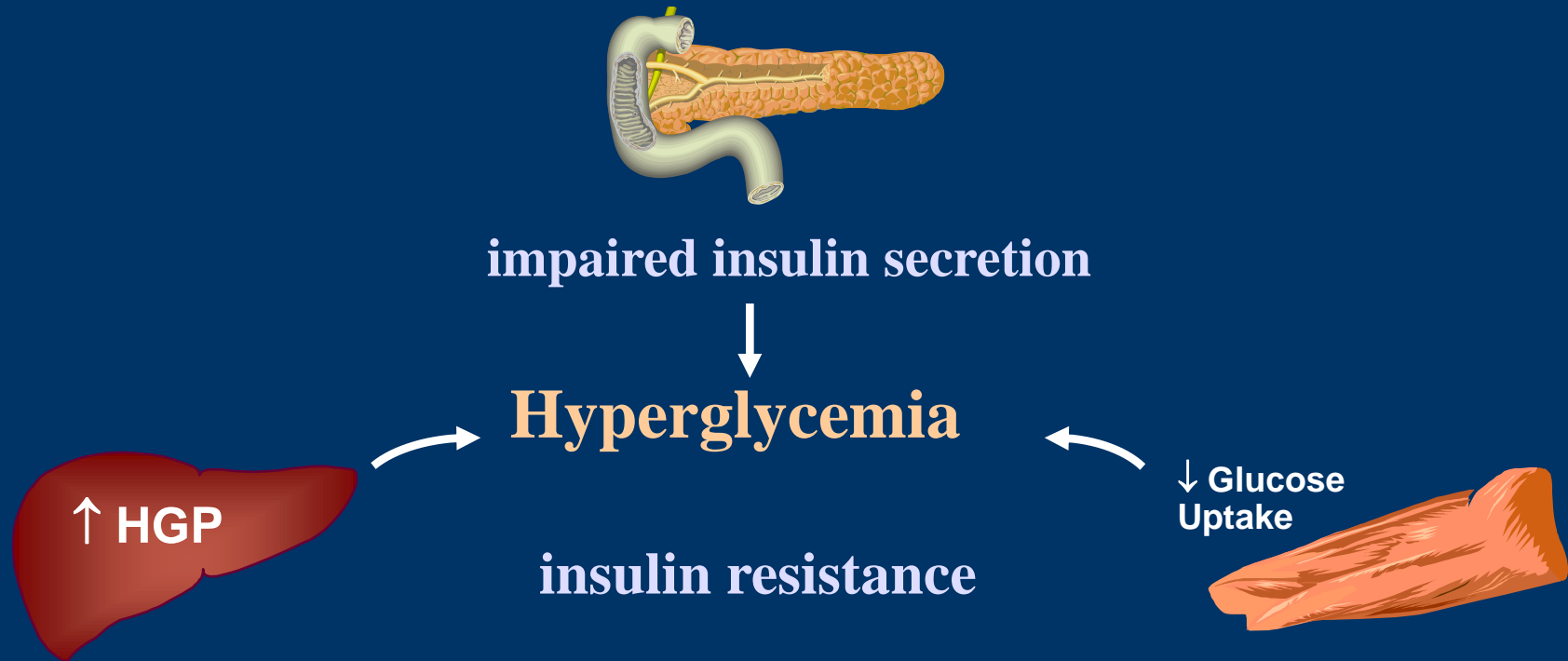
Διαβήτης Τύπου 2

- ◆ **Επίσης γνωστός και σαν διαβήτης της ώριμης ηλικίας**
 - Επηρεάζει άτομα μεγαλύτερης ηλικίας >40 έτη
- ◆ **Επίσης γνωστός και σαν Μη Ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης(NIDDM)**
 - Η ινσουλίνη δεν είναι απαραίτητη για την επιβίωση
 - Ινσουλίνη απαιτείται, προϊόντος του χρόνου, κατά την δευτεροπαθή αστοχία των δισκίων



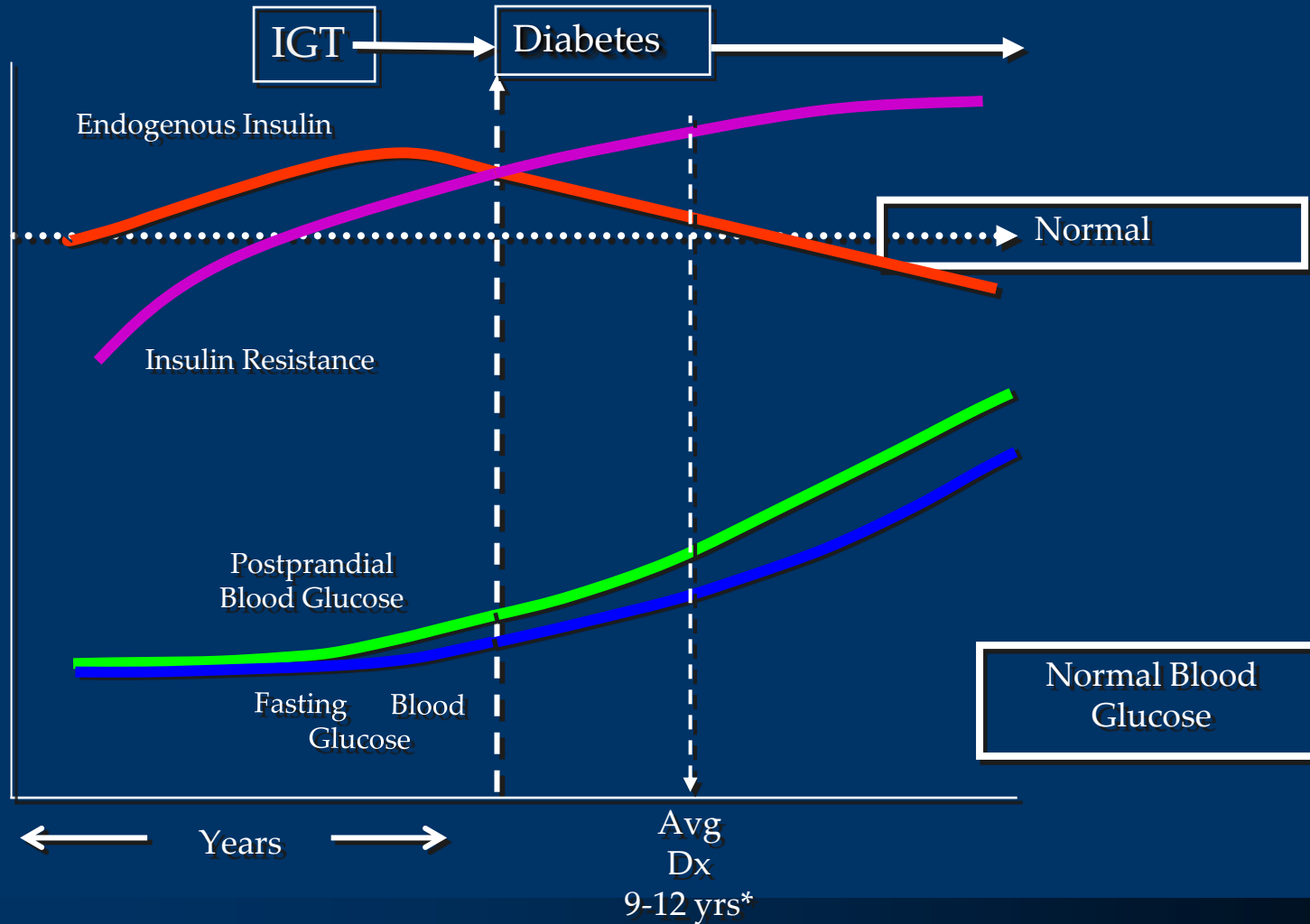
Pathogenesis of type 2 diabetes

“Both insulin resistance and insulin deficiency contribute to the development of type 2 diabetes.”

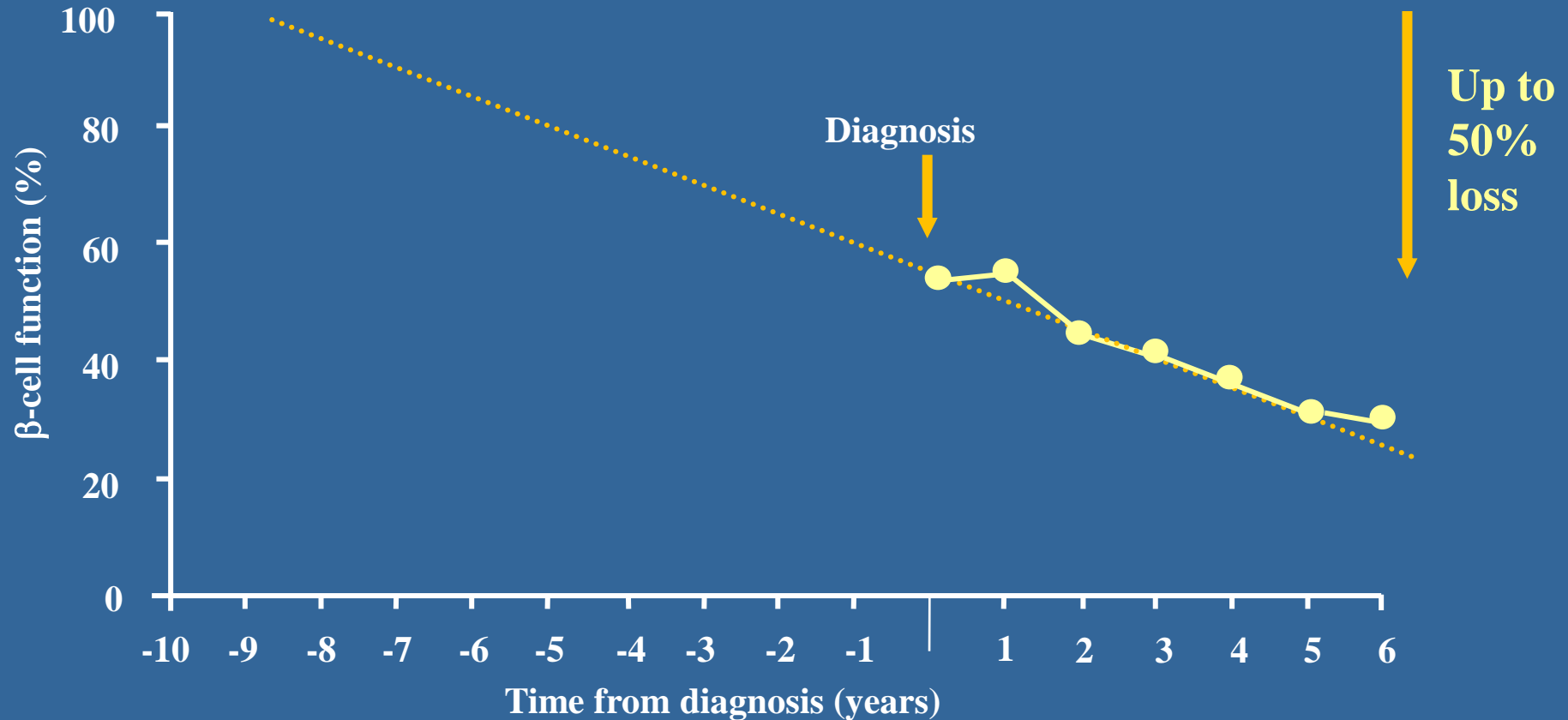


“Diminished fatty acid oxidation and increased lipid accumulation in non-adipose tissues”

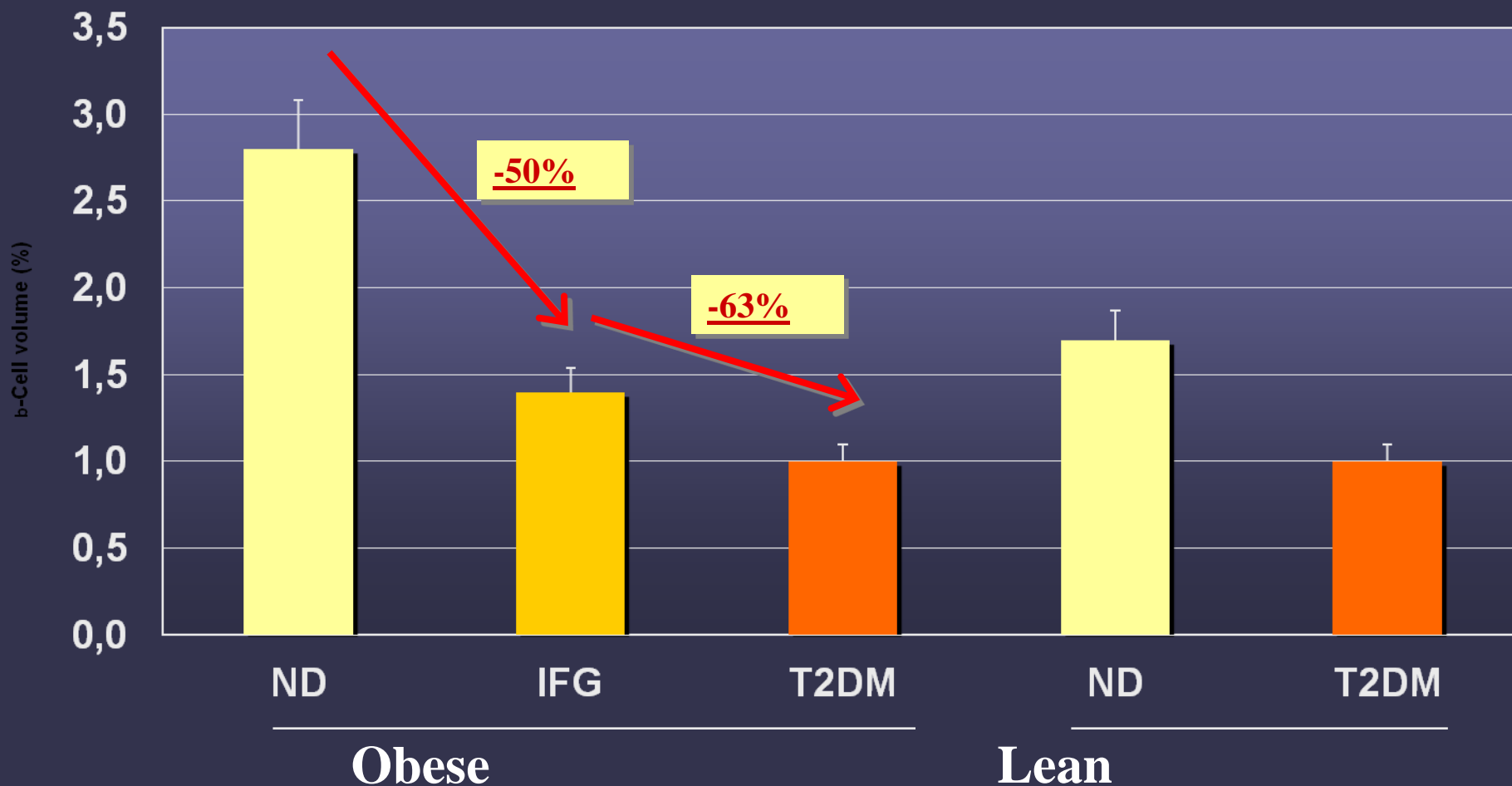
Progressive Nature of Type 2 Diabetes



Loss of β -cell function occurs before diagnosis



Η μάζα του β-κυττάρου στον ΣΔ2

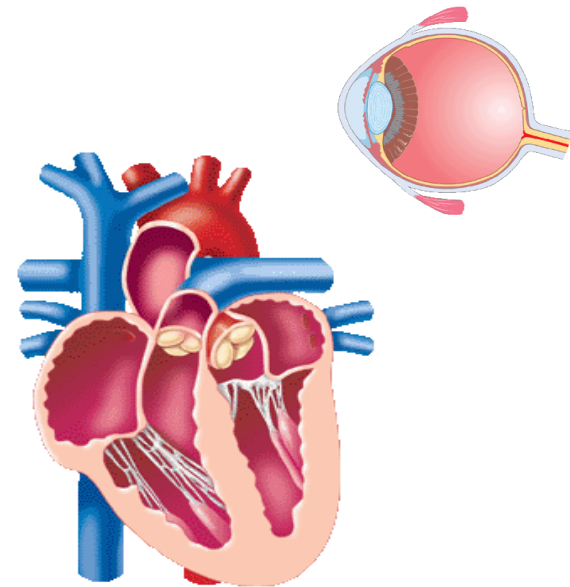


ND=non-diabetic; IFG=impaired fasting glucose; T2DM=Type 2 diabetes mellitus

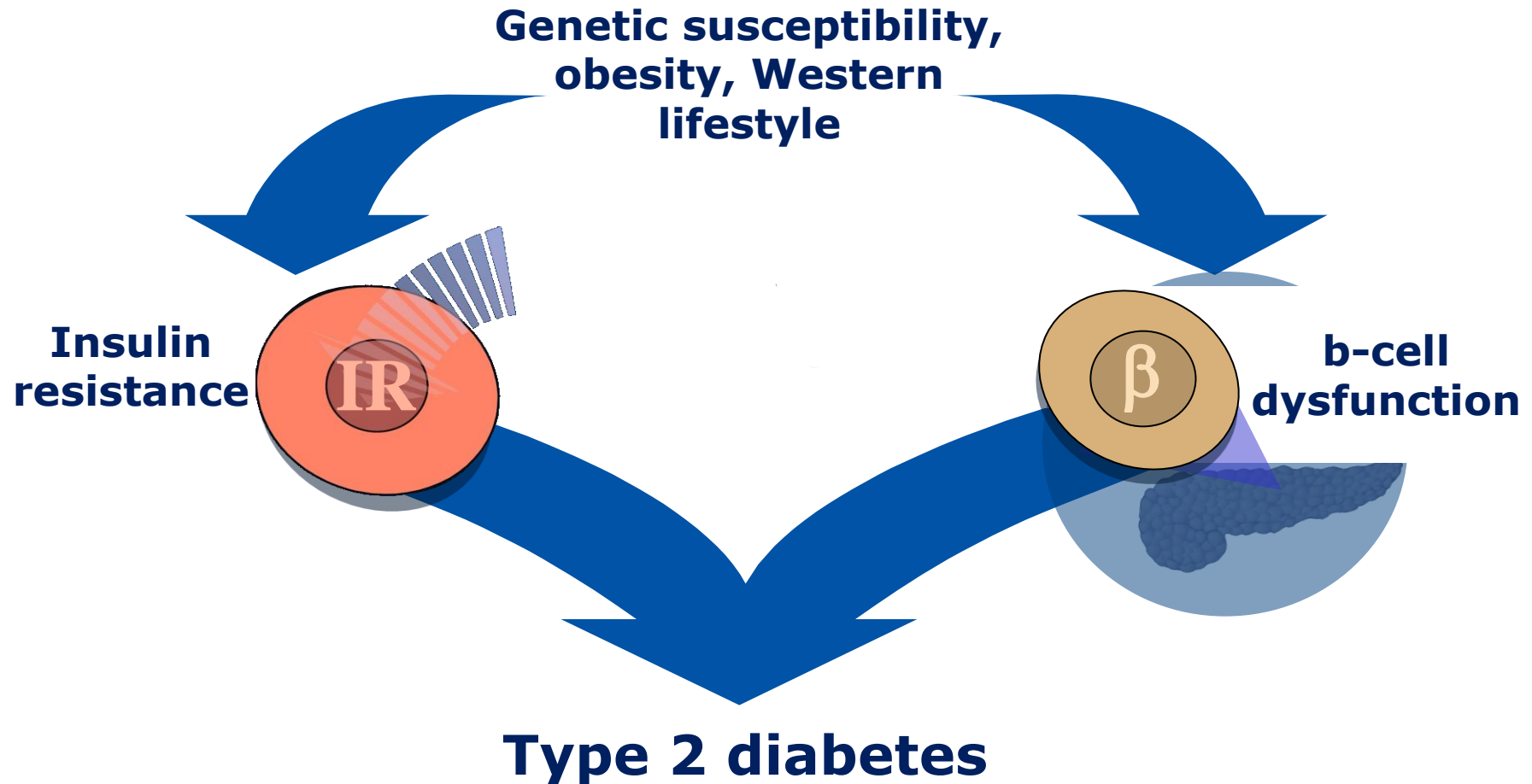
Butler et al. *Diabetes*. 2003

Type 2 diabetes

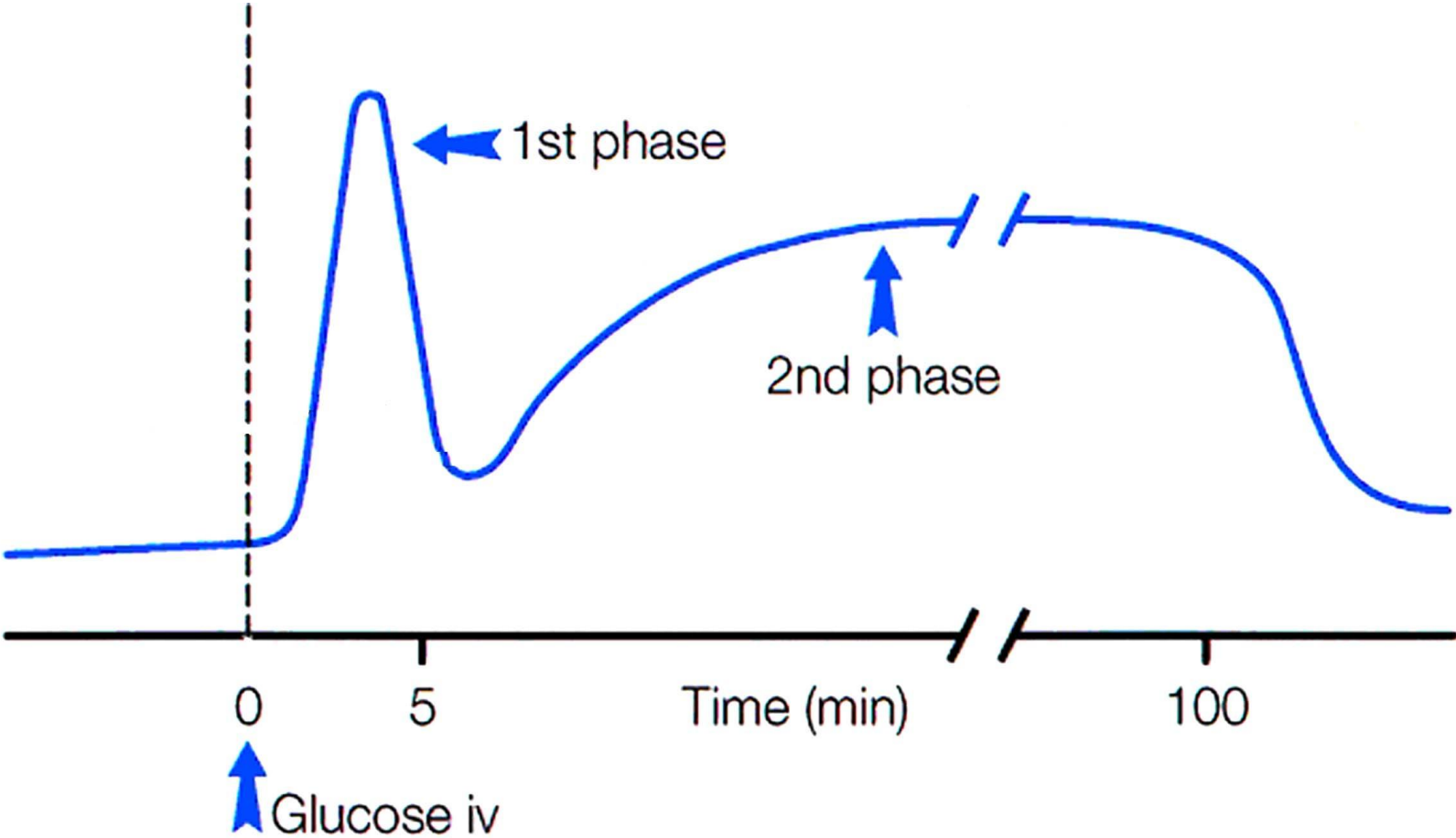
- Characterized by chronic hyperglycemia
- Generally arises from a combination of insulin resistance and β -cell dysfunction
- Associated with microvascular and macrovascular complications



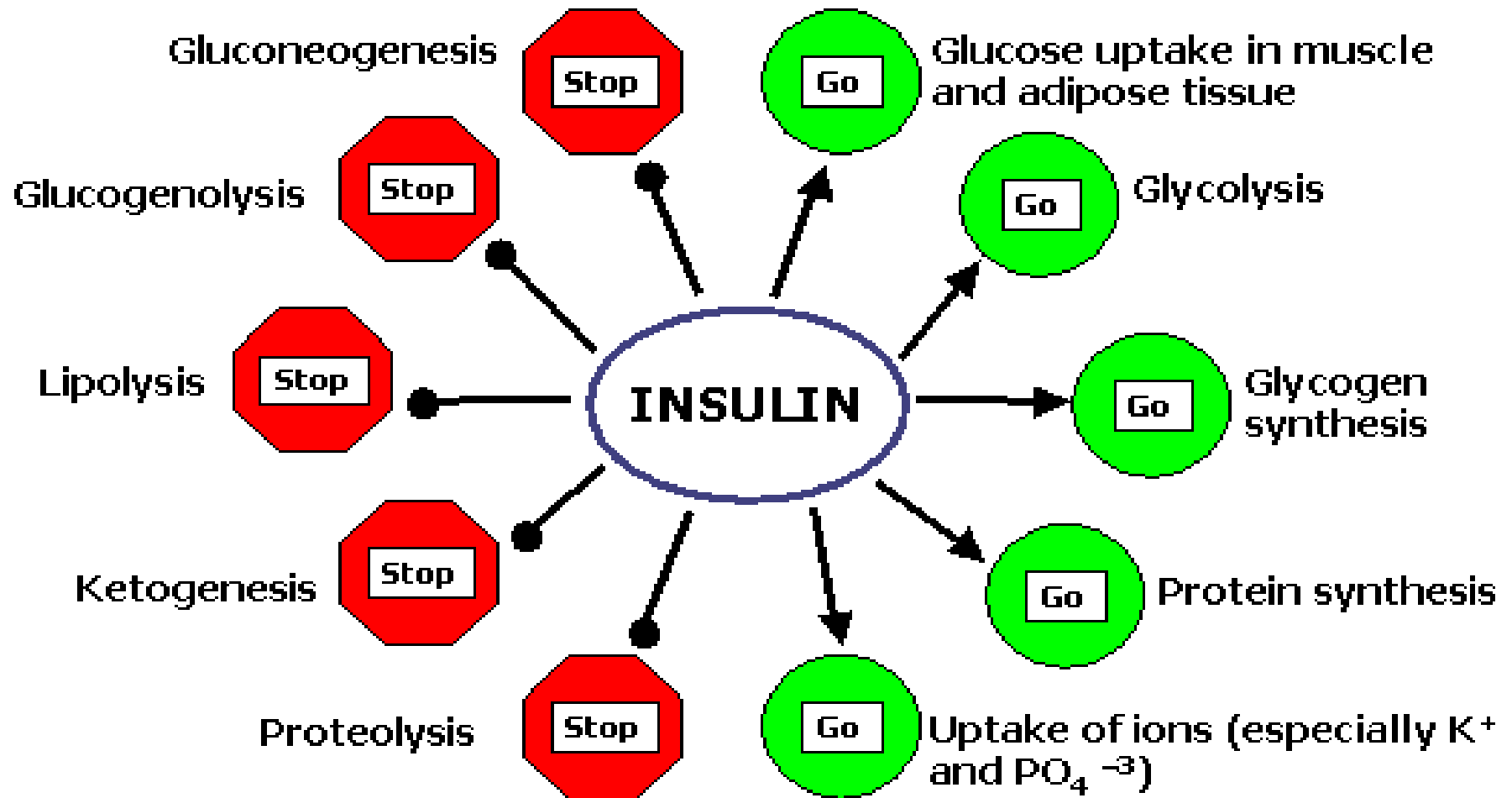
Insulin resistance and β -cell dysfunction are core defects of type 2 diabetes



Insulin Secretion



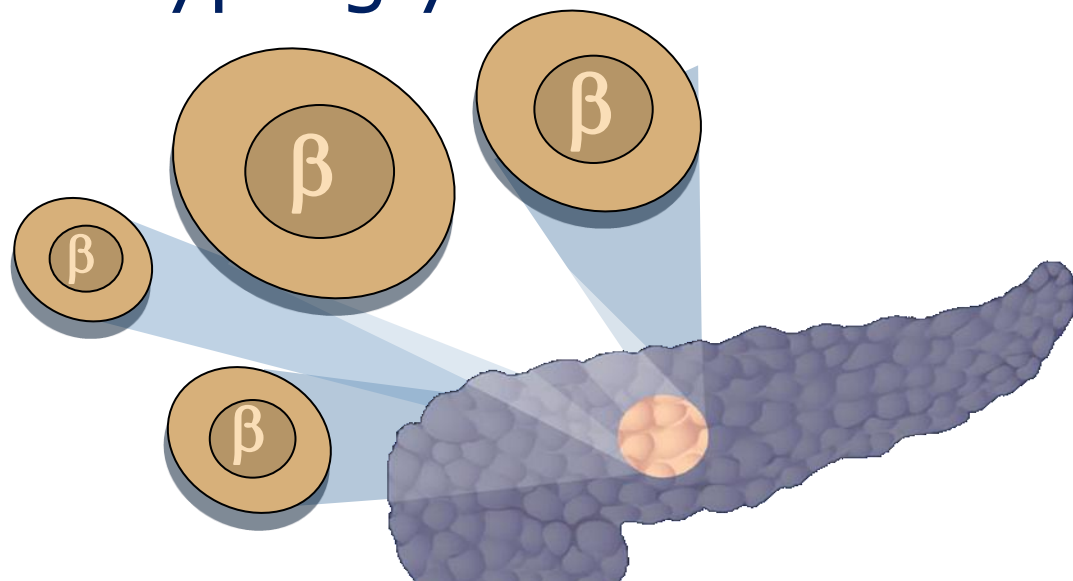
Actions of Insulin



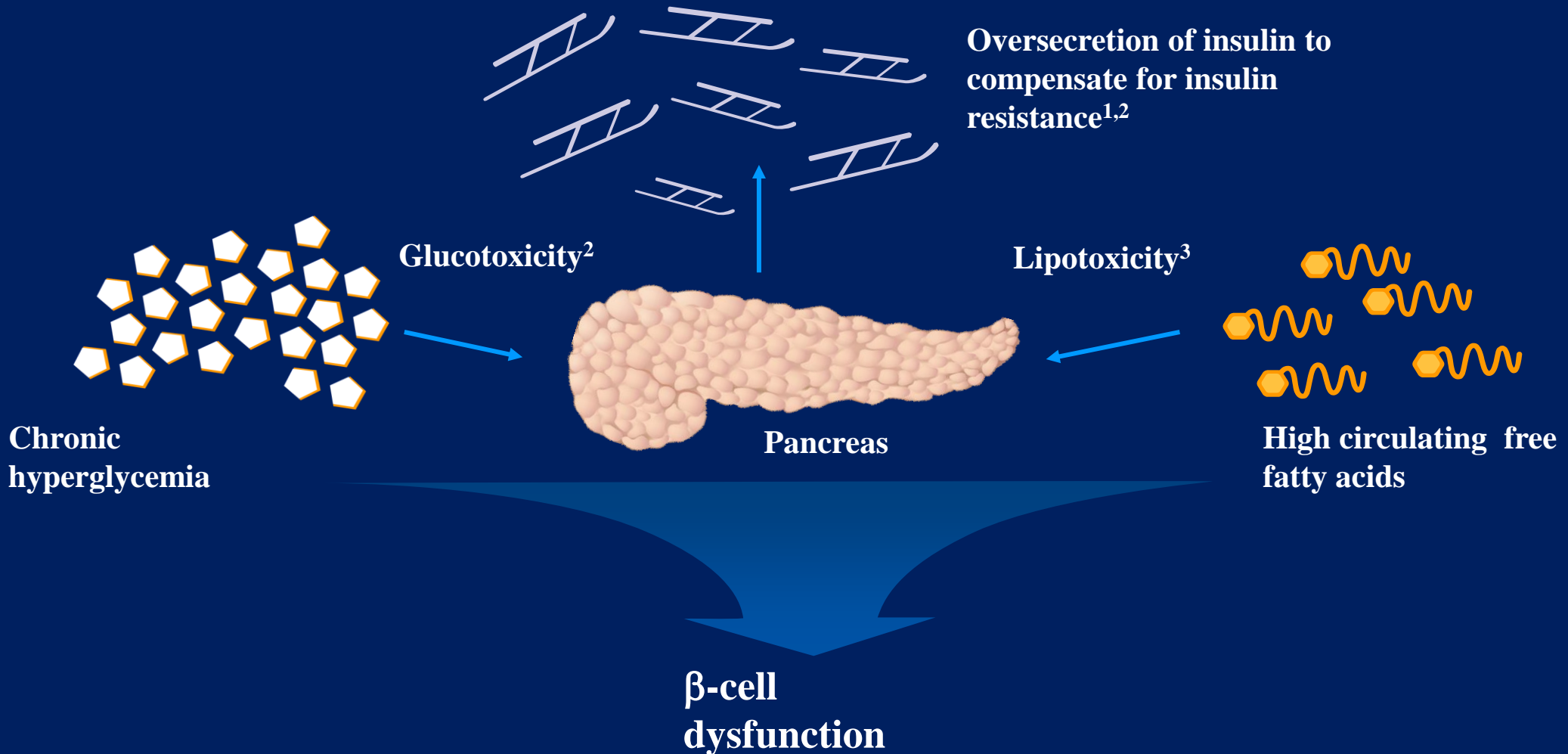
Βιολογικές δράσεις της ινσουλίνης

What is β -cell dysfunction?

- Major defect in individuals with type 2 diabetes
- Reduced ability of β -cells to secrete insulin in response to hyperglycemia



Why does the β -cell fail?



¹Boden G & Shulman GI. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:14–23.

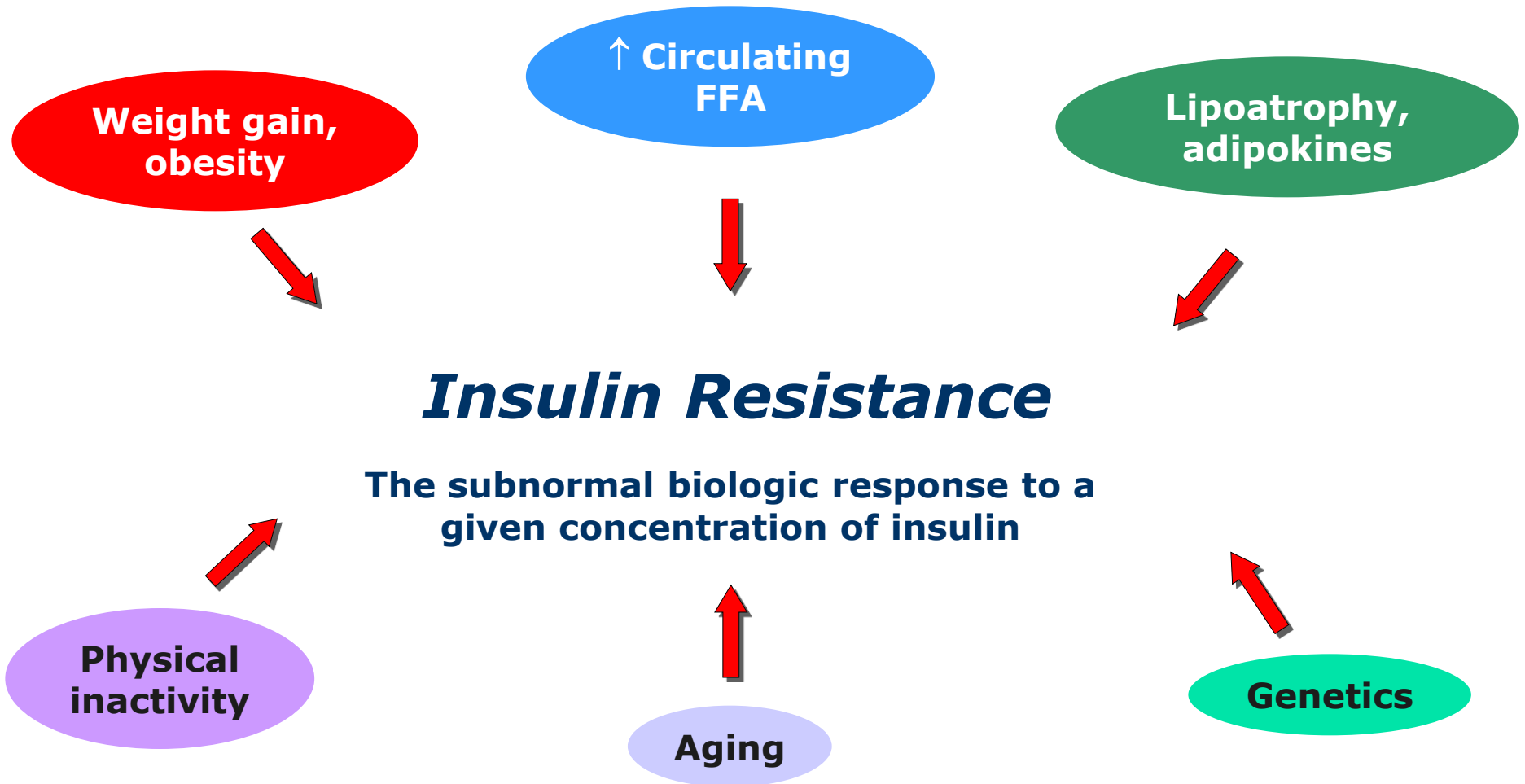
²Kaiser N, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:5–22.

³Finegood DT & Topp B. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3 (Suppl. 1):S20–S27.

Insulin resistance

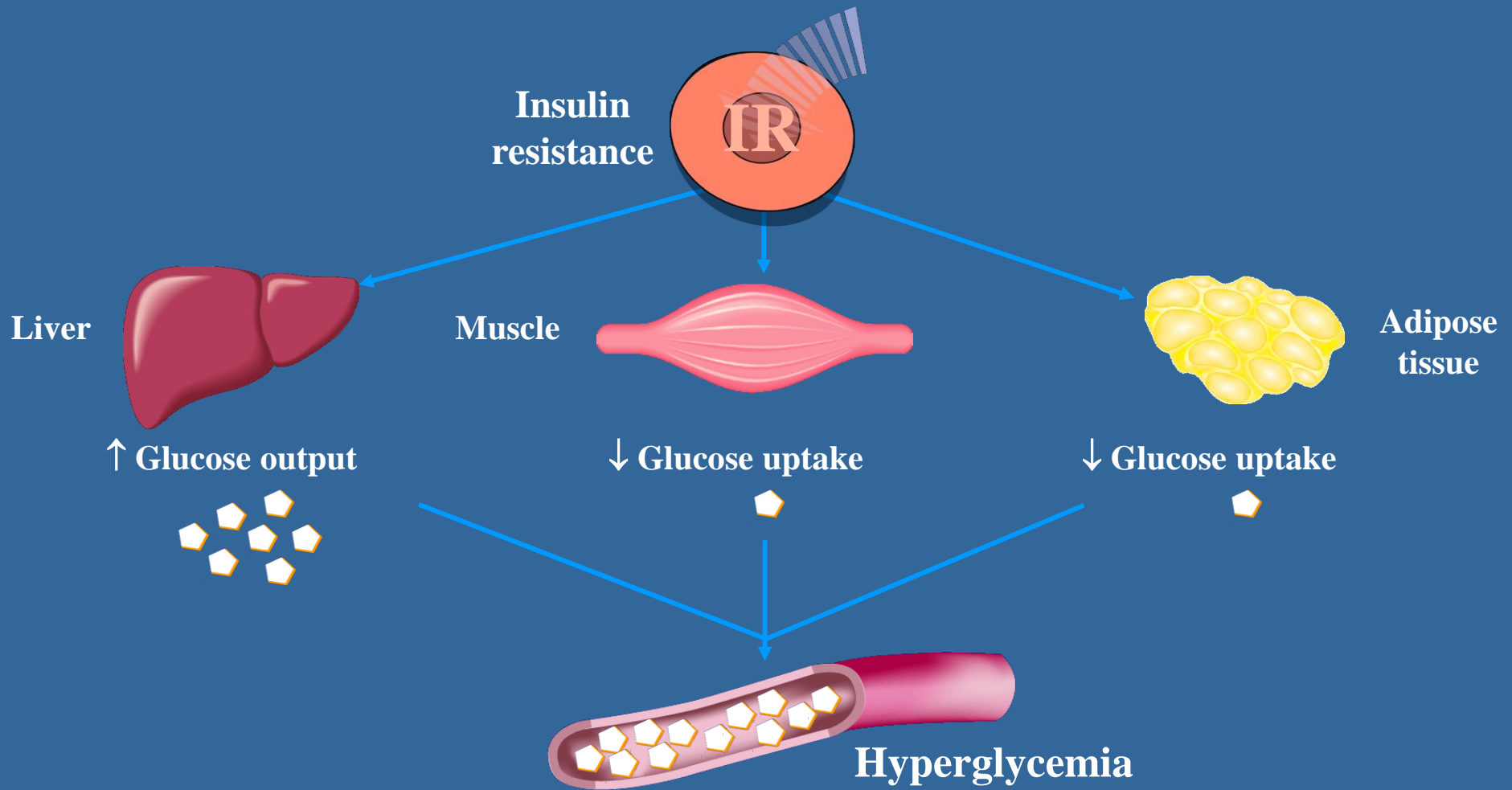
Insulin resistance: A state in which a given level of insulin produces a less than expected biological effect.

Etiology of Insulin Resistance



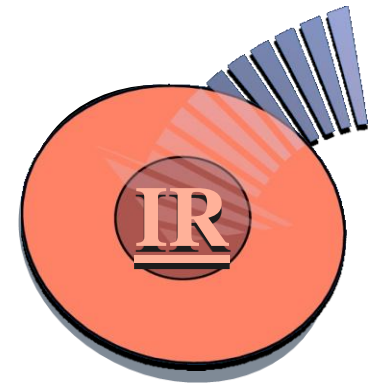
Adipokines = cytokines secreted by adipose tissue.

Insulin resistance – reduced response to circulating insulin



What is insulin resistance?

- Major defect in individuals with type 2 diabetes¹
- Reduced biological response to insulin¹⁻³
- Strong predictor of type 2 diabetes⁴
- *Closely associated with obesity*⁵

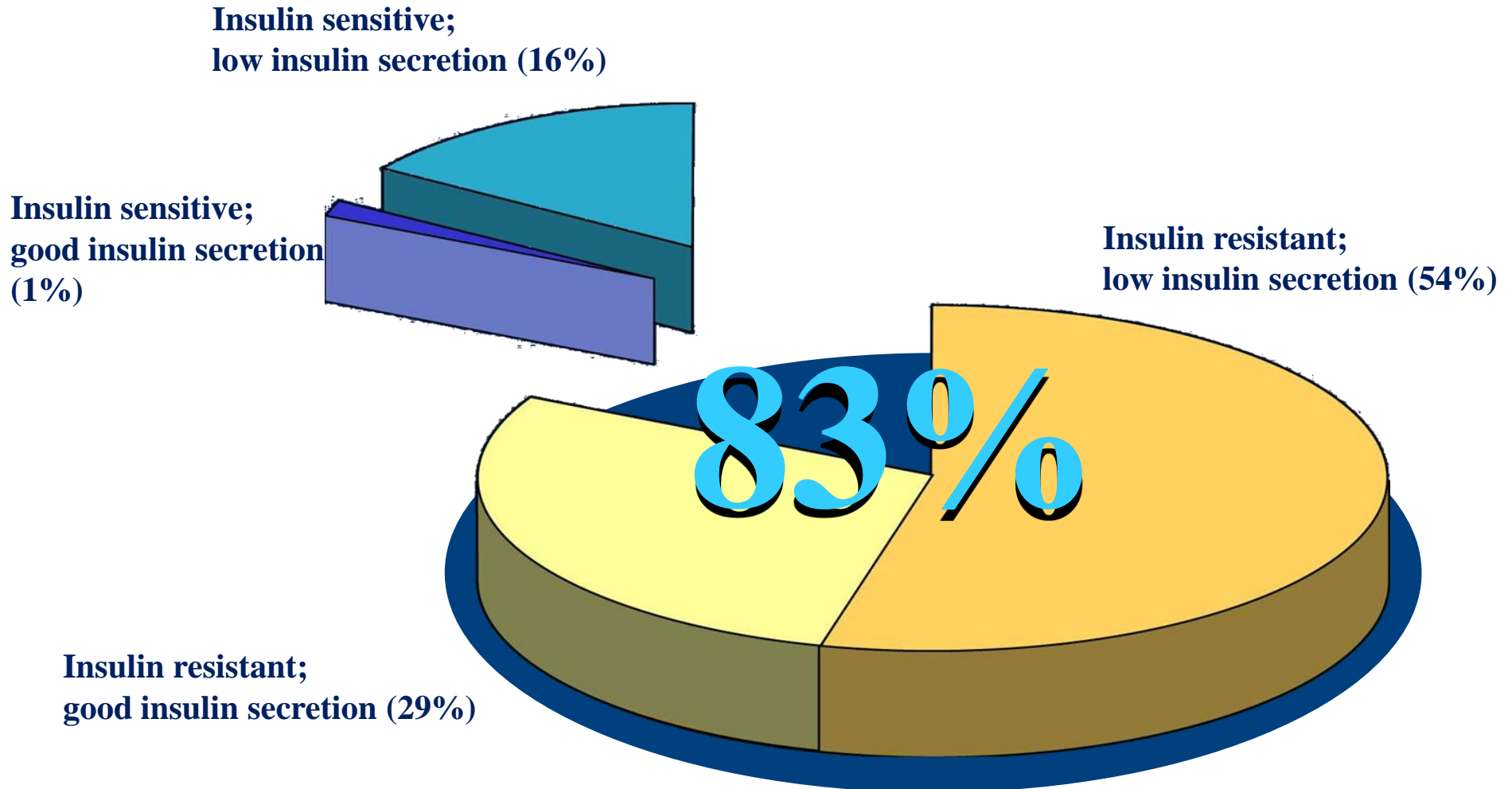


¹American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21:310–314.

²Beck-Nielsen H & Groop LC. *J Clin Invest* 1994; 94:1714–1721. ³Bloomgarden ZT. *Clin Ther* 1998; 20:216–231.

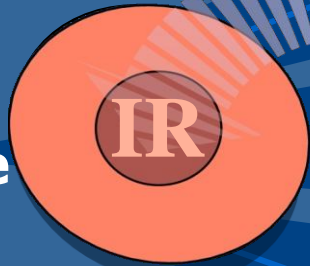
⁴Haffner SM, et al. *Circulation* 2000; 101:975–980. ⁵Boden G. *Diabetes* 1997; 46:3–10.

More than 80% of patients progressing to type 2 diabetes are insulin resistant



Insulin resistance is closely linked to cardiovascular disease

Insulin
resistance



Present in **> 80%** of people with type 2 diabetes¹

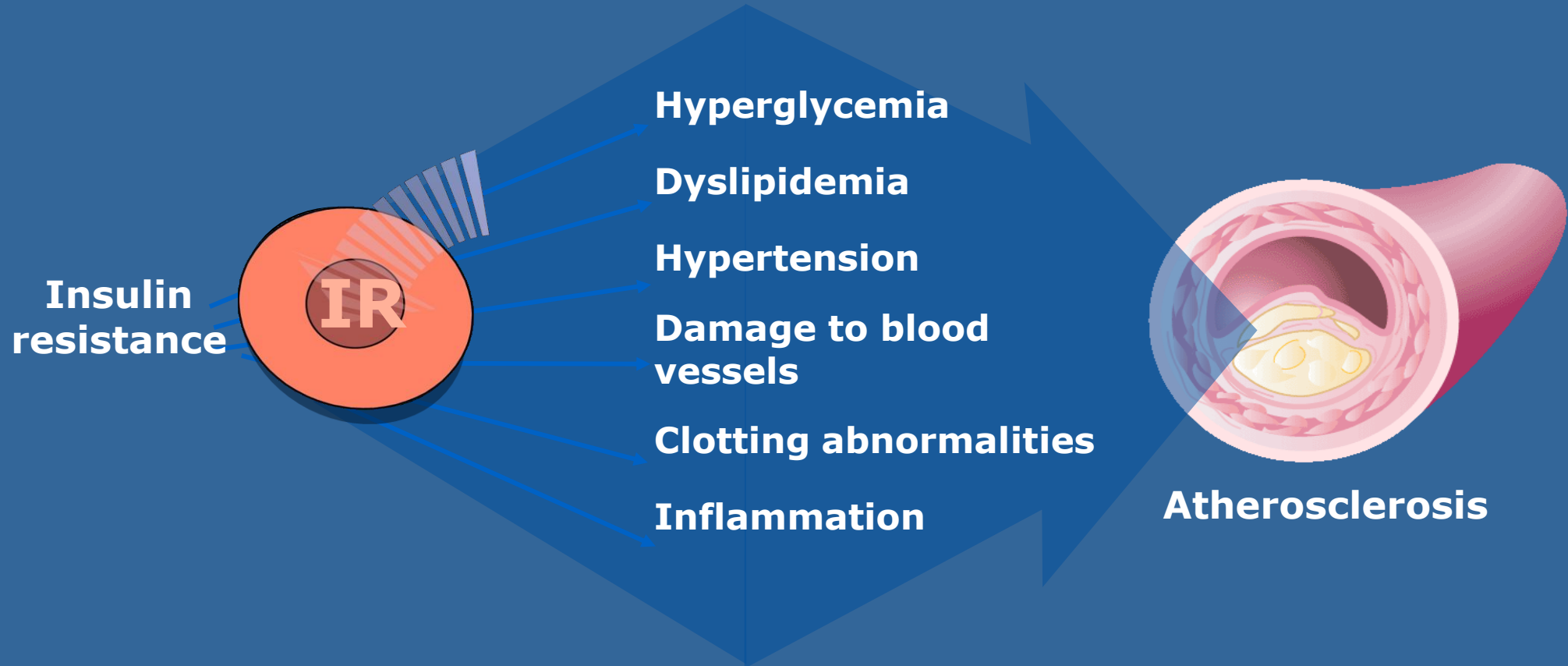
Approximately **doubles** the risk of a cardiac event²

Implicated in almost **half** of CHD events in individuals with type 2 diabetes²

¹Haffner SM, et al. *Circulation* 2000; 101:975–980.

²Strutton D, et al. *Am J Man Care* 2001; 7:765–773.

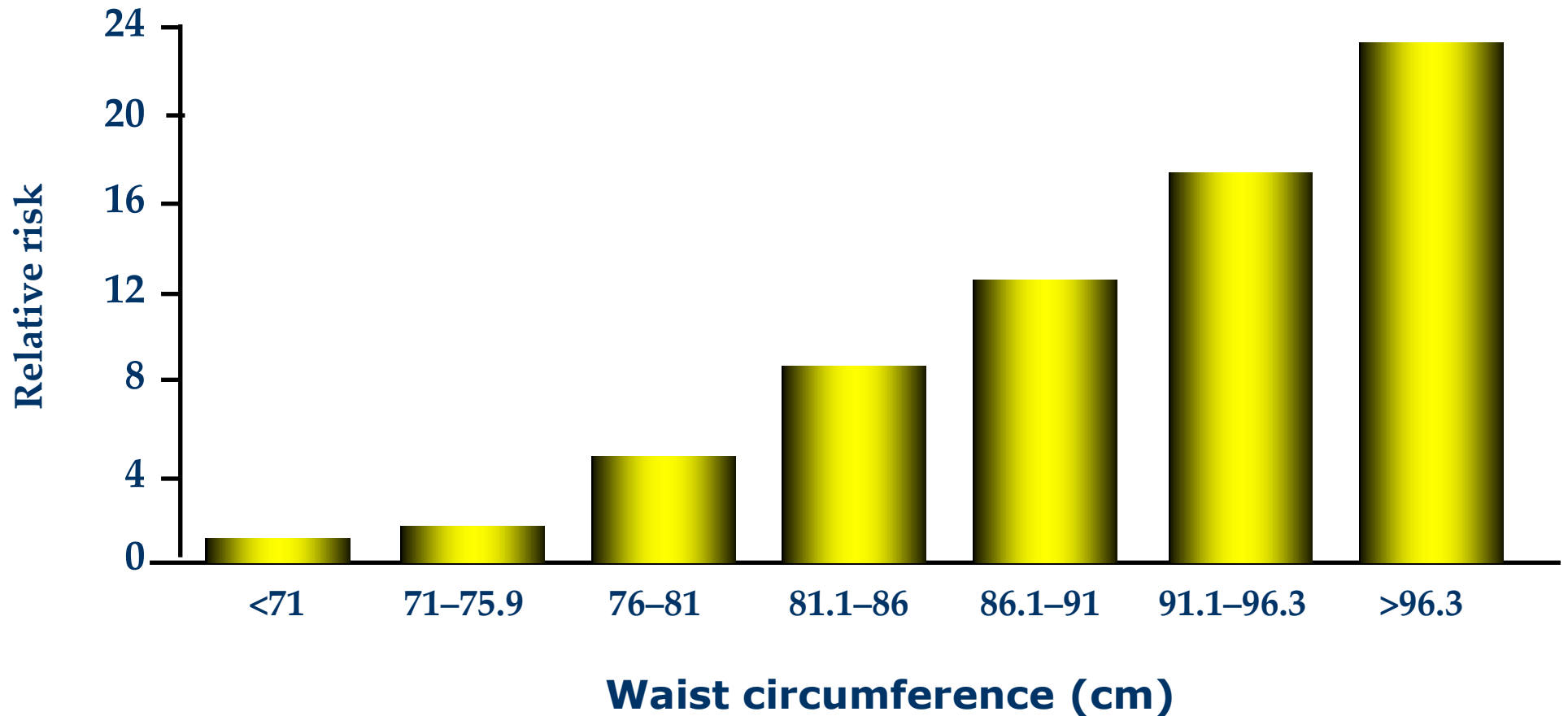
Insulin resistance is linked to a range of cardiovascular risk factors



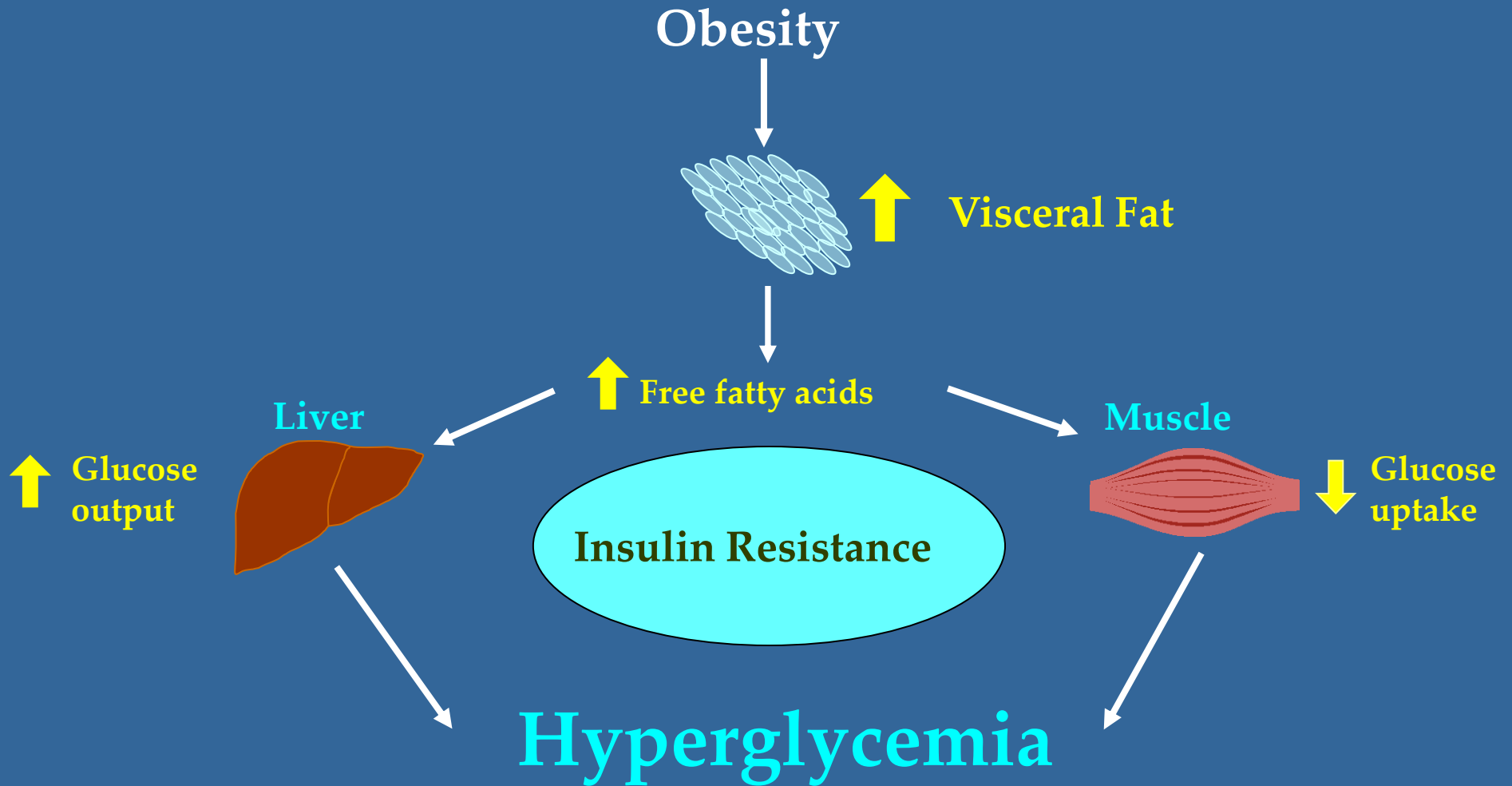


~90% of people with
type 2 diabetes are
overweight or obese

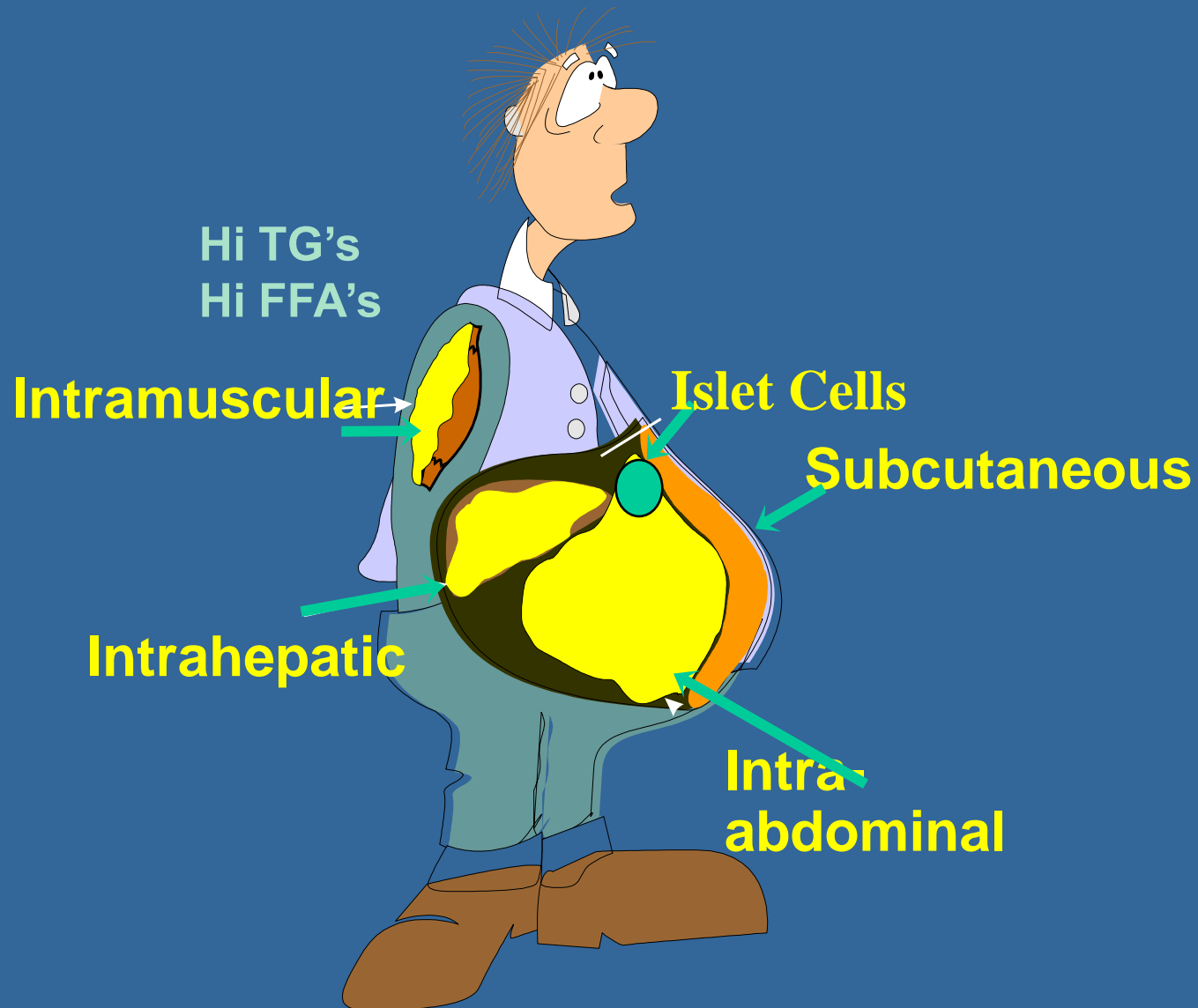
Abdominal obesity increases the risk of developing type 2 diabetes



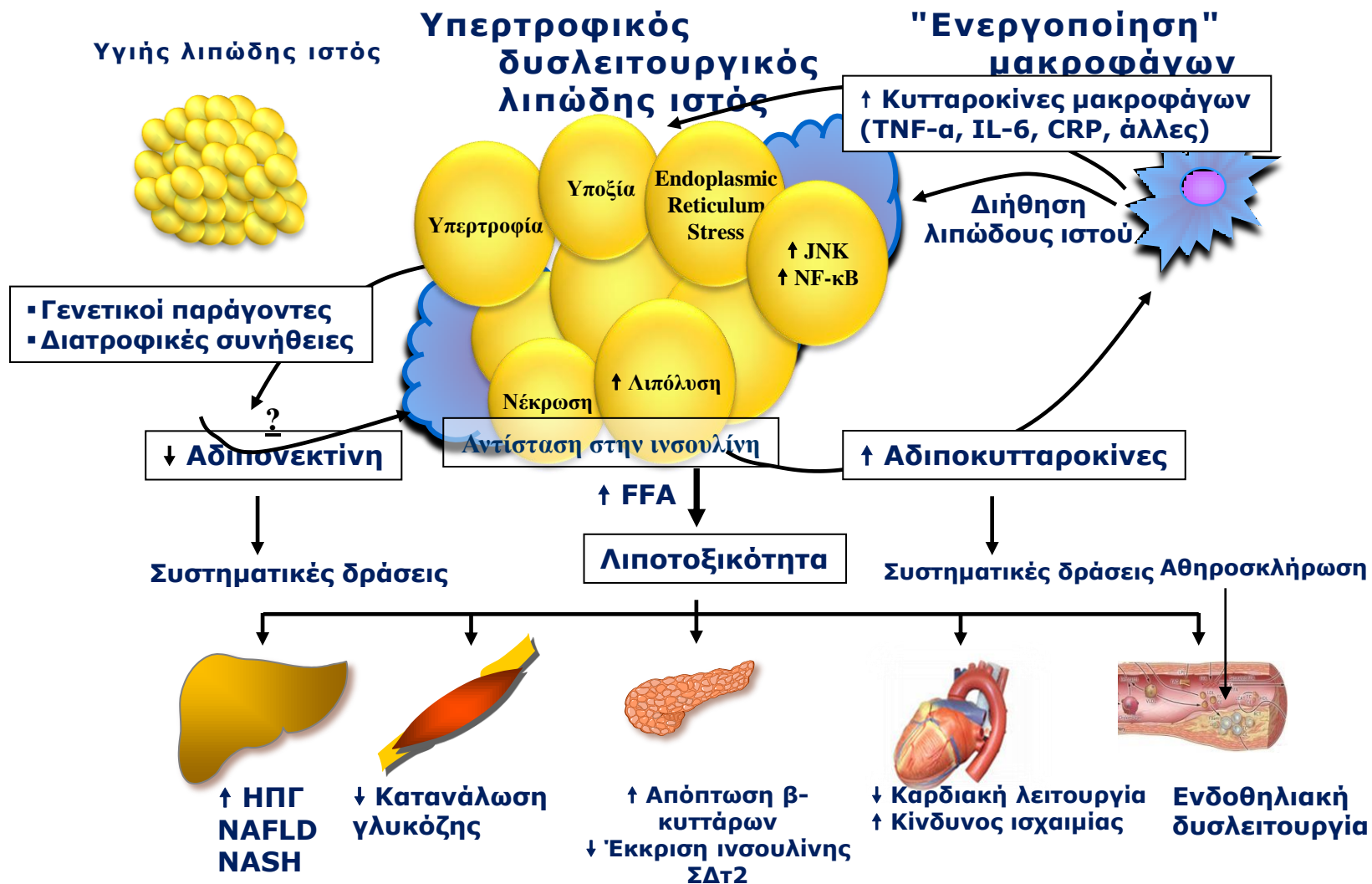
Central obesity contributes to hyperglycemia



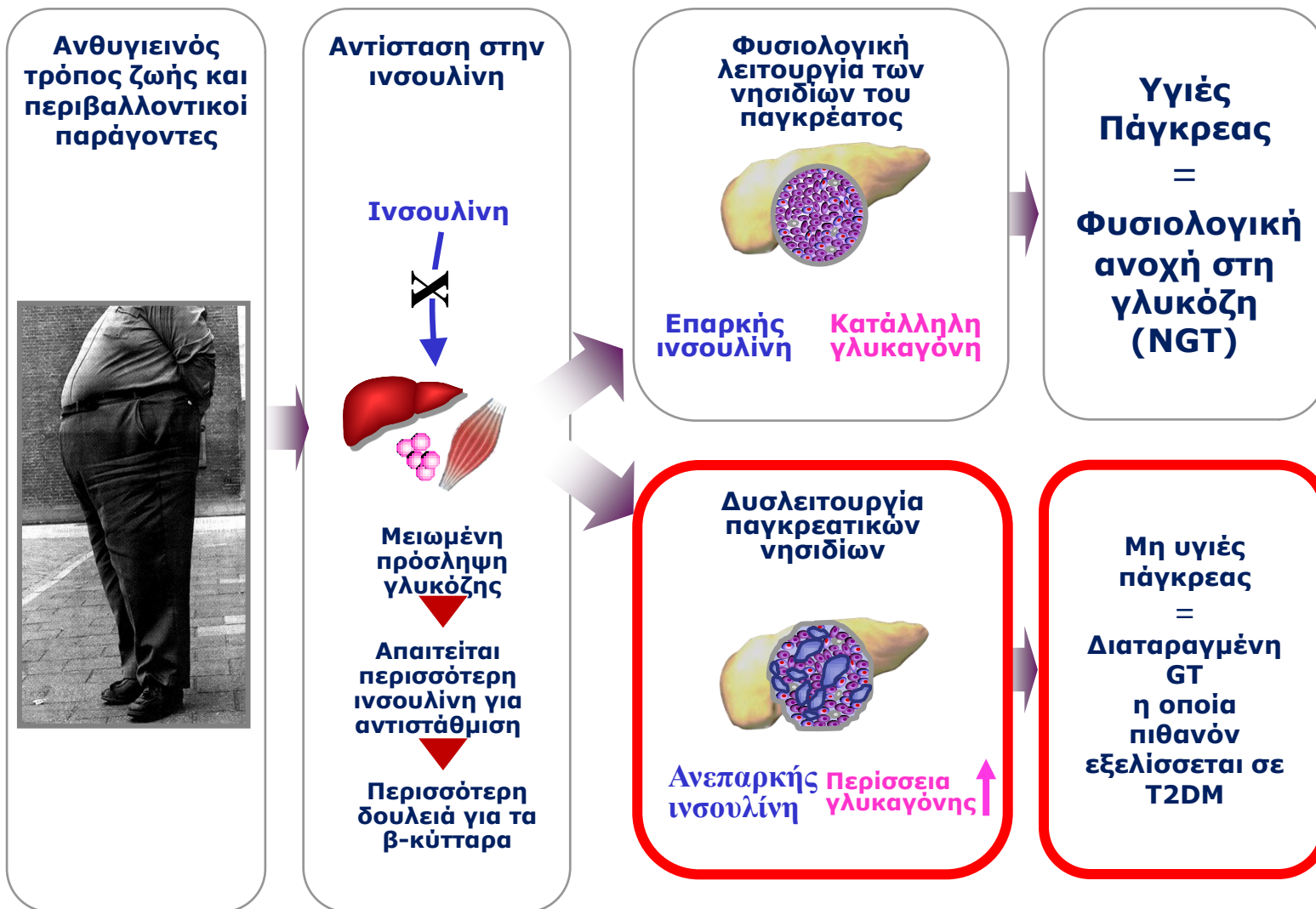
Ectopic Deposition of Fat in T2DM

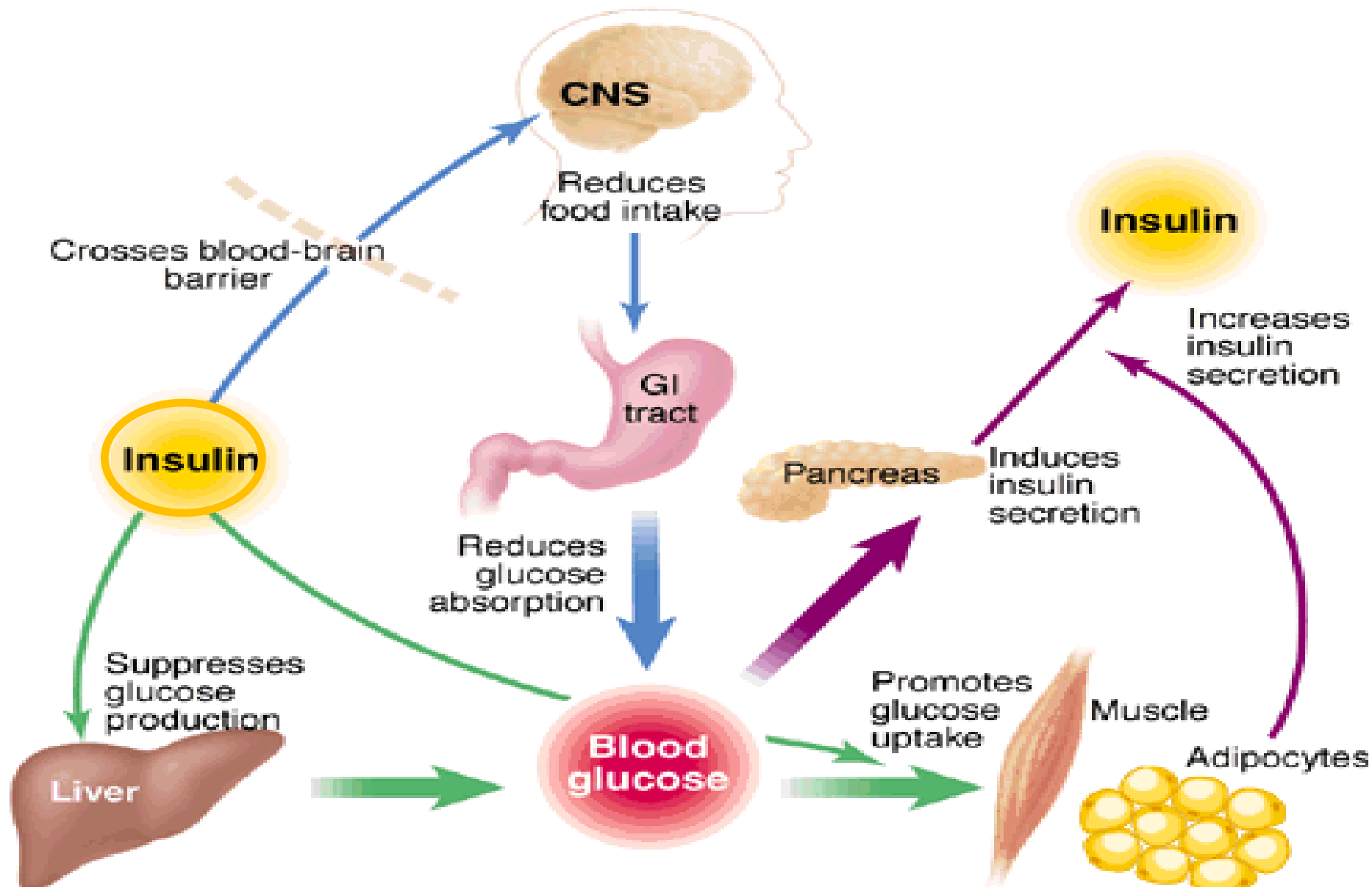


Ο ρόλος του λιπώδους ιστού



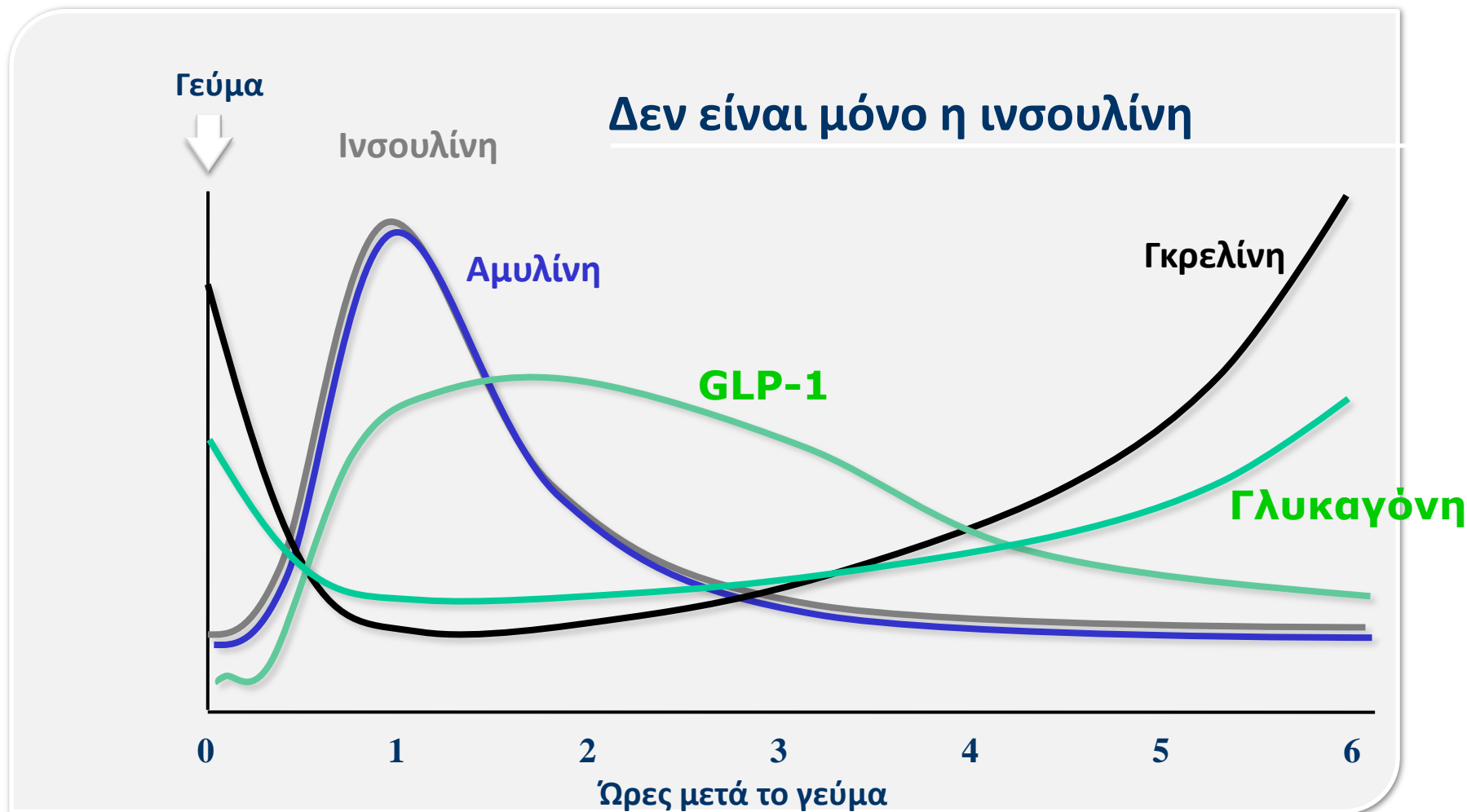
Τόσο η δυσλειτουργία των νησιδίων όσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλουν στην έναρξη και την εξέλιξη του T2DM



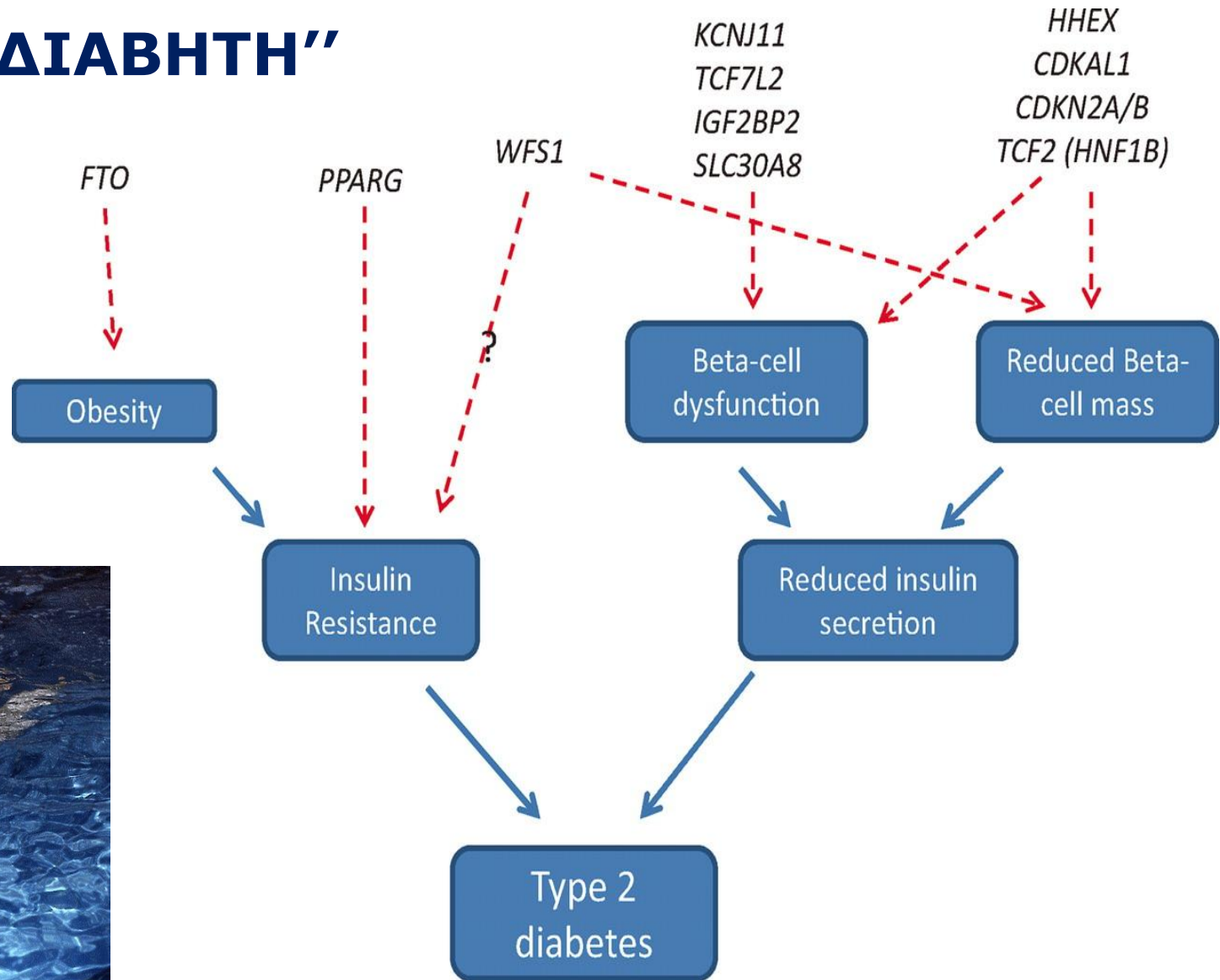


- Insulin lowers blood glucose concentration by suppressing its production by the liver and promoting its uptake into "insulin-sensitive" tissues such as muscle and fat.
- Insulin also crosses the blood-brain barrier to enter the CNS, where it reduces food intake and consequently reduces absorption of glucose and other nutrients into the body.
- Glucose-induced insulin secretion from the pancreas increases in proportion to body adiposity, owing to the capability of expanding fat stores to induce resistance to insulin's glucose-lowering effects.

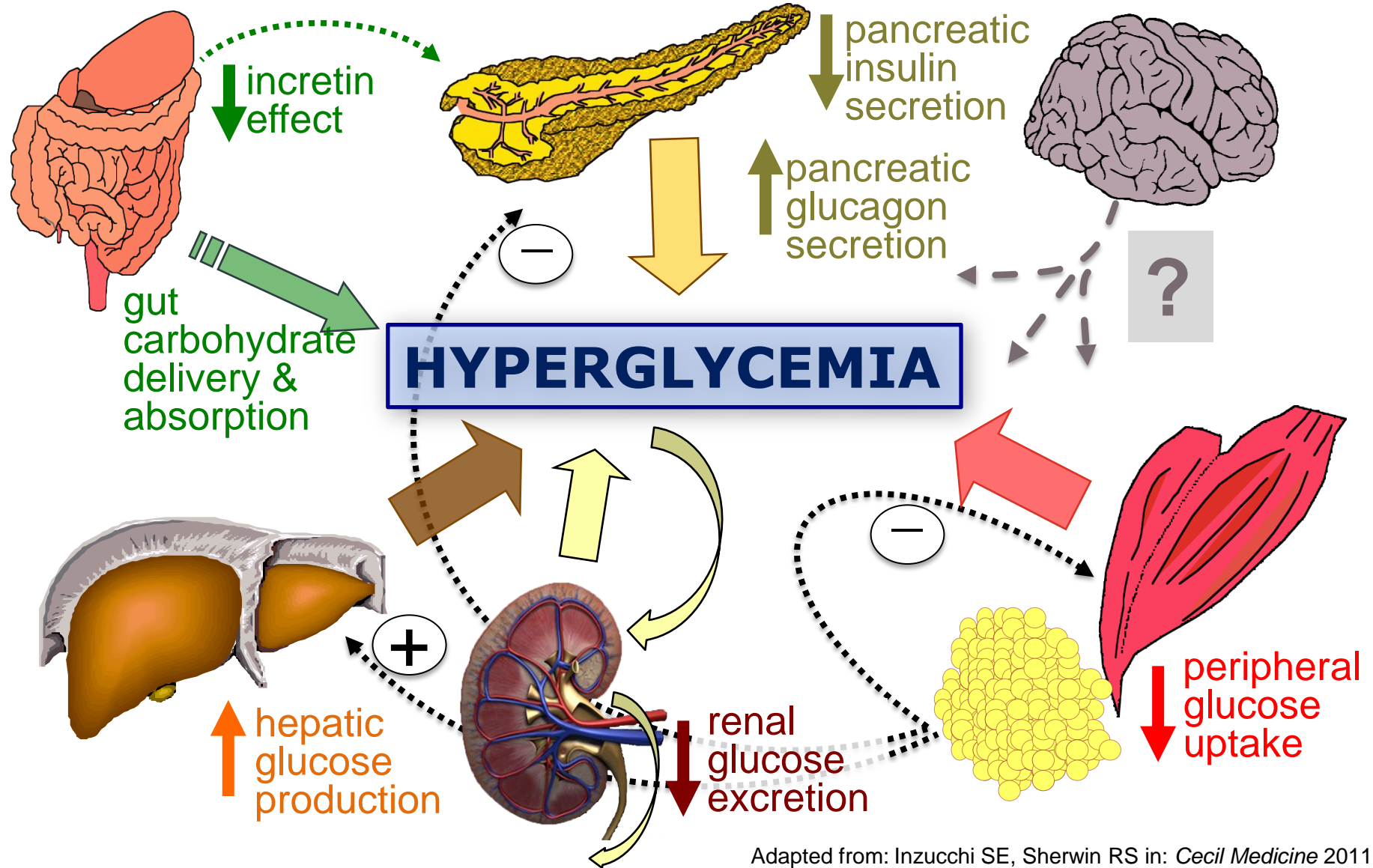
Τρόποι με τους οποίους ορμόνες ρυθμίζουν τη γλυκόζη πλάσματος μετά την πρόσληψη τροφής



ΓΟΝΙΔΙΑ "ΔΙΑΒΗΤΗ"



Multiple, Complex Pathophysiological Abnormalities in T2DM



Barriers to achieving good glycemic control



*Inadequate targeting of
underlying pathophysiology*



Παθοφυσιολογική Προσέγγιση

.....σημαντικό είναι να επιλέξετε **αντιδιαβητική αγωγή που διορθώνει συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές διαταραχές** που υπάρχουν στο T2DM και που έχουν συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης

..... **Οι βασικές διαταραχές, αντίσταση στην ινσουλίνη** (μυς, ήπαρ , λιποκύτταρα) **και η προοδευτική ανεπάρκεια των β-κυττάρων συνυπάρχουν σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με διαβήτη T2** και πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά προκειμένου να αποτραπεί η συνεχής αύξηση της HbA1c



Οι οκτώ παράγοντες που αποτελούν τη «δυσοίωνα οκτάδα» υπαγορεύουν ότι:

1) Απαιτείται συνδυασμός πολλαπλών φαρμάκων για την αντιμετώπιση των πολλαπλών παθοφυσιολογικών διαταραχών

2) η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε βελτίωση των γνωστών παθολογικών διαταραχών και όχι απλά στη μείωση της HbA1c

3) η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει έγκαιρα για να αποτρέψει / επιβραδύνει την προοδευτική έκπτωση των β-κυττάρων που ήδη υπάρχει σε IGT

.... Συνδυαστική θεραπεία ξεκινά με παράγοντες που διορθώνουν γνωστές παθολογικές διαταραχές στον T2DM και προάγουν διαρκή μείωση της HbA1c και δεν εστιάζουν μόνο στη δυνατότητα μείωσης της γλυκόζης μέσω του φαρμάκου



Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes

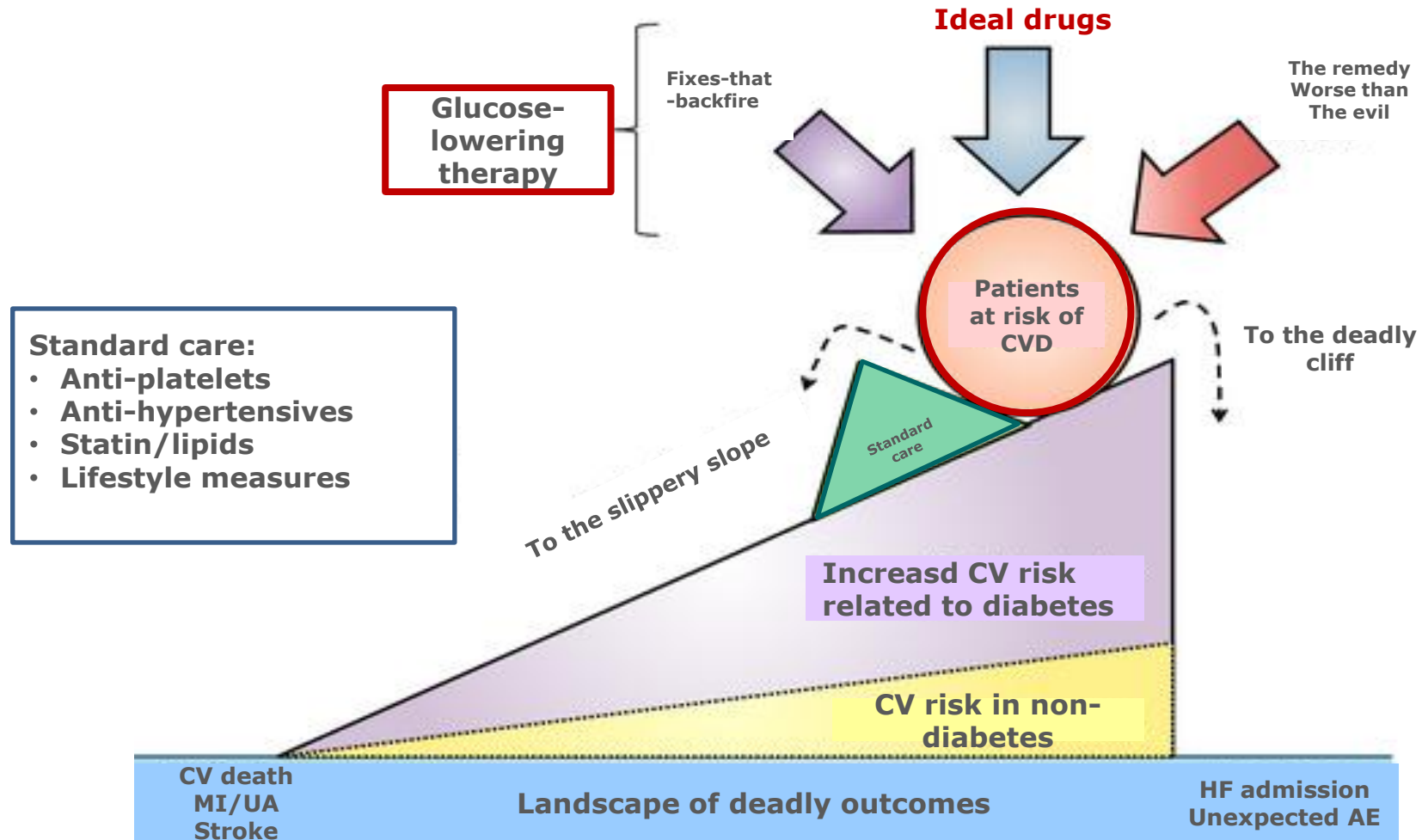
Two general approaches to the treatment of T2DM have been advocated.

1) **A “guideline” approach that advocates sequential addition of anti-diabetes agents with “more established use” ; this approach more appropriately should be called the “treat to failure”** approach, and deficiencies with this approach have been discussed, And

2) **A “pathophysiologic” approach using initial combination therapy with agents known to correct established pathophysiologic defects in T2DM**



.....the Good, the Bad or the Ugly?



How can diabetes care and outcomes be improved?

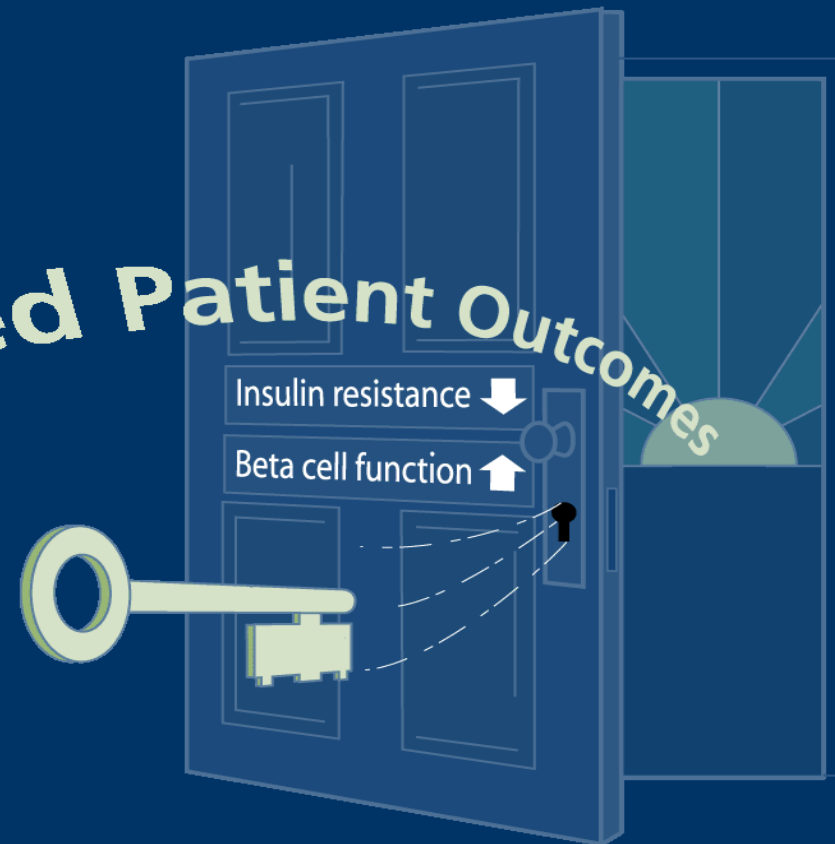
SLOW

Disease Progression

The Global Partnership recommends:

Address the underlying pathophysiology.....

Improved Patient Outcomes



Ευχαριστώ για την Προσοχή σας !



ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΧΟΛΙΑ
Συζήτηση