

Διαβήτης

άποιος

σακχαρώδης

Οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας του άξονα υπόφυση – νεφροί, που οδηγεί σε αδυναμία του οργανισμού να ελέγχει το επίπεδο υγρών, κυρίως ύδατος, στο αίμα και στα ούρα.

Η απουσία του κατάλληλου ερεθίσματος, δηλαδή της αντιδιουρητικής ορμόνης (βασοπρεσσίνη/(ADH), στους νεφρούς ή η αδυναμία τους να ανταποκριθούν, οδηγεί σε αδυναμία κατακράτησης υγρών που χάνονται στα ούρα με αποτέλεσμα την αποβολή μεγάλης ποσότητας ούρων.

Λόγω της μεγάλης απώλειας υγρών (4-10 L/ημέρα) ένας ασθενής με άποιο διαβήτη συνήθως αισθάνεται έντονη δίψα.

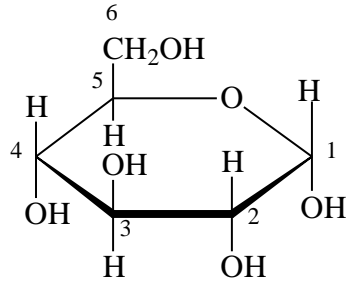
Σακχαρώδης Διαβήτης

Διαταραχή του μεταβολισμού η οποία χαρακτηρίζεται από **αυξημένη γλυκόζη** αίματος. Υπεύθυνη γι' αυτό είναι κυρίως η **μειωμένη έκκριση ινσουλίνης** ή η **ανεπαρκής της δράση** ή **ο συνδυασμός και των δύο**, με αποτέλεσμα να μην εισέρχεται η γλυκόζη στους ιστούς.

Οφείλεται *κατά κύριο λόγο* στην αλληλεπίδραση δύο ορμονών: την υπερέκκριση **γλυκαγόνου** από παγκρεατικά α κύτταρα και την έλλειψη/ανεπάρκεια **ινσουλίνης** που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα

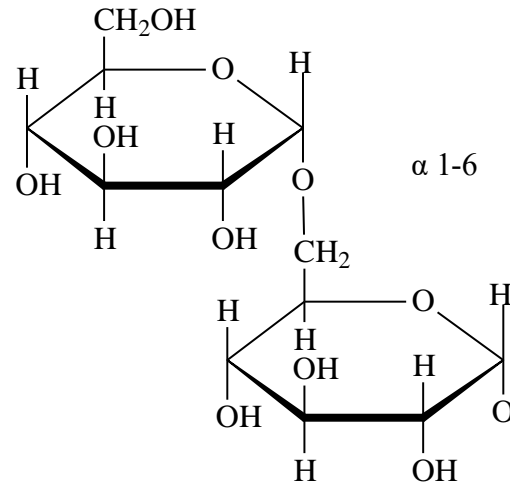
Αλλά η συγκέντρωση της γλυκόζης εξαρτάται επίσης από τη **σωματοστατίνη**, που εκκρίνεται από παγκρεατικά δ-κύτταρα, την **αμυλίνη** που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα, τις **ινκρετίνες** και άλλους παράγοντες.

Γλυκόζη



Αποθηκεύεται ως γλυκογόνο

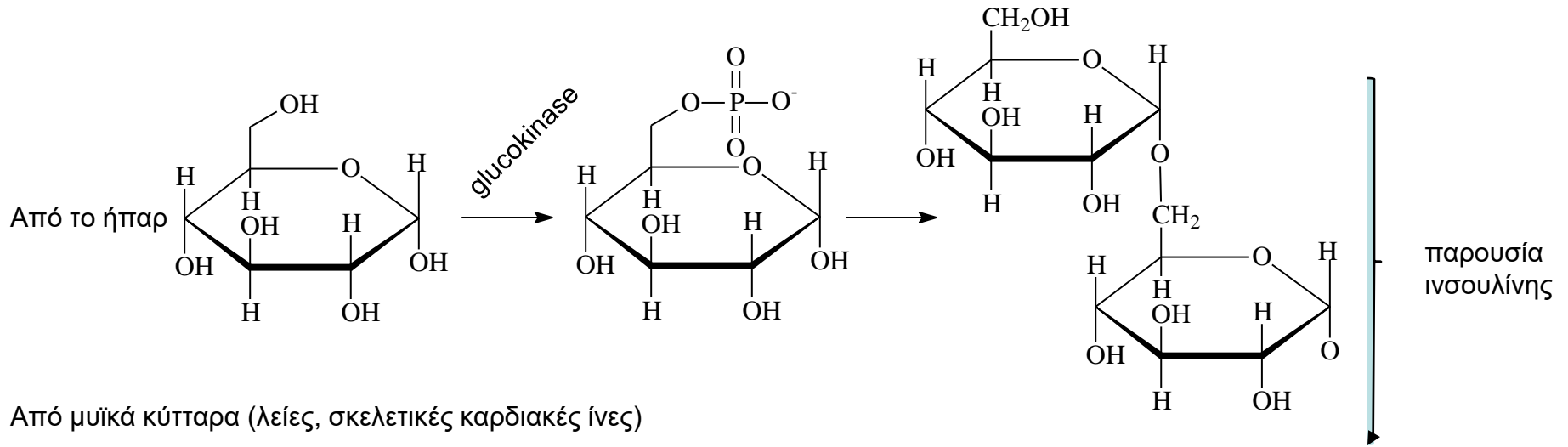
Αποδίδεται με γλυκ(ογον)όλυση



Ο οργανισμός τροφοδοτείται με γλυκόζη

από τους υδατάνθρακες της τροφής,
από τη γλυκόλυση και
μέσω γλυκονεογένεσης.

Η γλυκόζη προσλαμβάνεται:



Insulin

Η έκκριση ινσουλίνης προκαλείται από την παρουσία

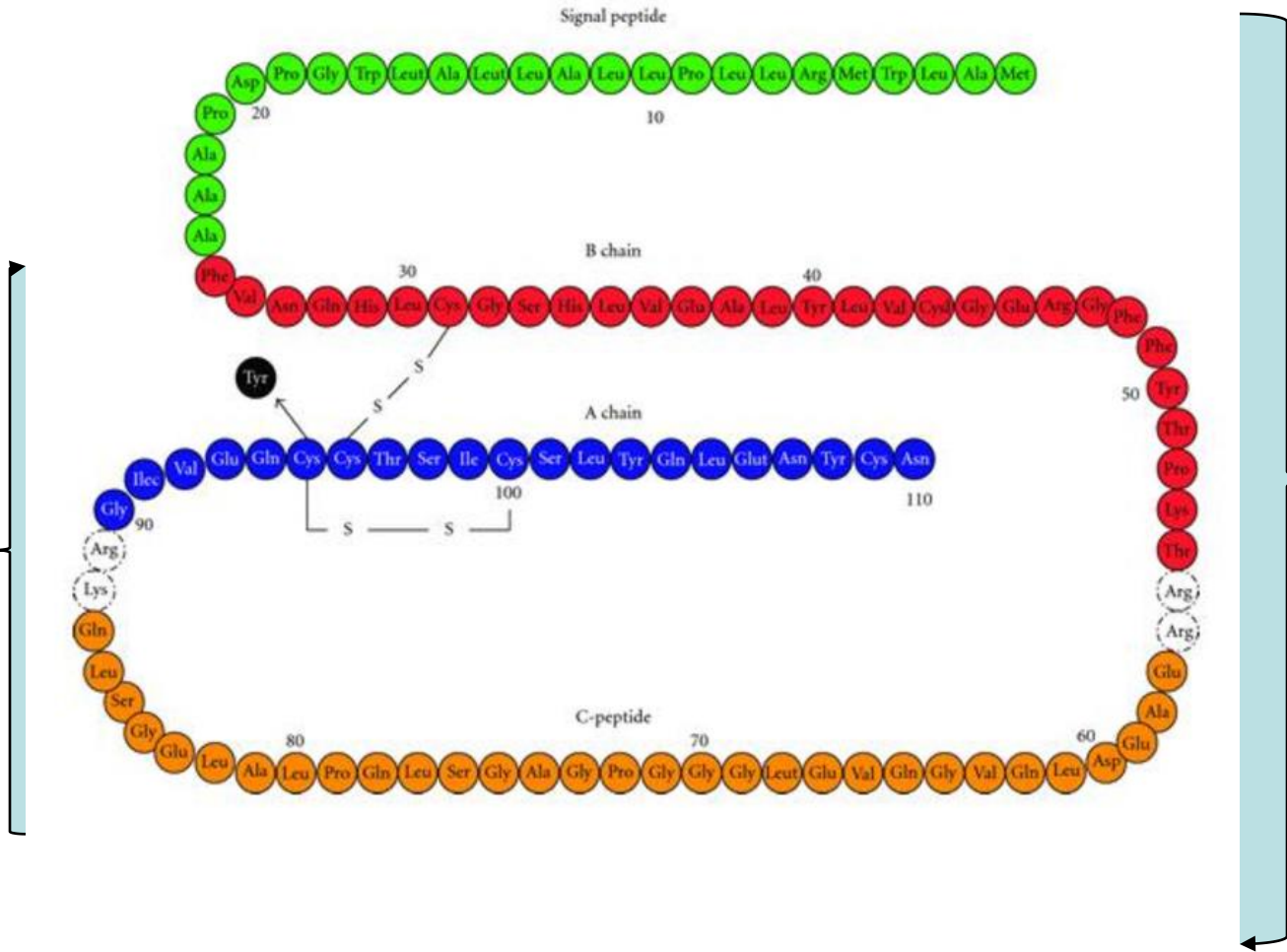
γλυκόζης, μανόζης, ριβόζης, αργινίνης, γλυκαγόνου
ορμονών του γαστρεντερικού, σουλφονουλουριών.

Αναστέλλεται από

κατεχολαμίνες, σωματοστατίνη

Έχει σημαντικό ρόλο σε πολλές βιοχημικές διαδικασίες. Ρυθμίζει το μεταβολισμό

- **υδατανθράκων** (προάγει τη **σύνθεση γλυκογόνου** από την περίσσεια της γλυκόζης και **ελαττώνει τη γλυκογονόλυση** στο ήπαρ),
- **λιπών** (προάγει τη **σύνθεση λιπαρών οξέων** από την περίσσεια των υδατανθράκων που δεν μετατρέπονται σε γλυκογόνο και ευνοεί το **σχηματισμό τριγλυκεριδίων**)
- **πρωτεϊνών** (ενεργοποιεί τη μεταφορά αμινοξέων στους ιστούς και την επακόλουθη **σύνθεση πρωτεϊνών**)



Προΐνσουλίνη
(86 αμινοξέα)

Προ-προΐνσουλίνη
(110 αμινοξέα)

Υποδοχείς ινσουλίνης

η ινσουλίνη δεσμεύεται και ενεργοποιεί ειδικούς διαμεμβρανικούς υποδοχείς οι οποίοι με τη λειτουργία δικτύου πρωτεϊνικών κινασών μεταφέρουν το σήμα στο εσωτερικό του κυττάρου ρυθμίζοντας ουσιώδεις λειτουργίες του.

GLUcose**T**ransporters: είναι ομάδα μεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών που λειτουργούν ως κανάλια διόδου γλυκόζης.

Δυσλειτουργία της διαδικασίας μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση του κυττάρου έναντι του ερεθίσματος της ινσουλίνης (αδυναμία πρόσληψης γλυκόζης).

Η σύνδεση των μονομερών και του C-τελικού άκρου της β-αλυσίδας. ινσουλίνης στον υποδοχέα της γίνεται κυρίως με αμινοξέα του N- και C-τελικού άκρου της α-αλυσίδας

Η αντικατάσταση αμινοξέων του C-τελικού άκρου της β-αλυσίδας, επηρεάζει την ταχύτητα και ευκολία διμερισμού της ινσουλίνης, γεγονός που υποδεικνύει *τη δυνατότητα φαρμακολογικής αξιοποίησης*.

Ταχείας δράσης

Lispro: B28 Pro → Lys, B29 Lys → Pro

Aspart: B28 Pro → Asp,

Αποδίδουν ταχέως τα μονομερή (ταχεία έναρξη και μικρή διάρκεια δράσης)

Παρατεταμένης δράσης

Glargine: A21 Asn → Gly, επιπλέον: B31 Arg, B32 Arg

Detemir: παράληψη του B30 Thr, προσθήκη επί του B29 Lys λιπαρού οξέος C14

Αργούν να απομακρυνθούν από τον τόπο έγχυσης

Από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα

Παρεμβαίνουν στο φυσιολογικό ρόλο της ινσουλίνης

“επαγωγείς” (secretagogues)

Παράγωγα που επάγουν την έκκριση ινσουλίνης

“ευαισθητοποιητές” (sensitizers)

Παράγωγα που ενισχύουν τη δράση της ινσουλίνης

Επηρεάζουν την απορρόφηση της γλυκόζης

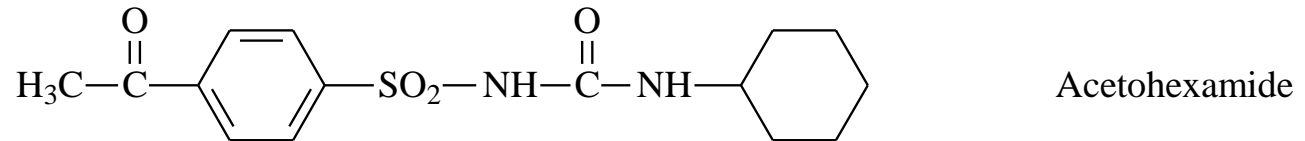
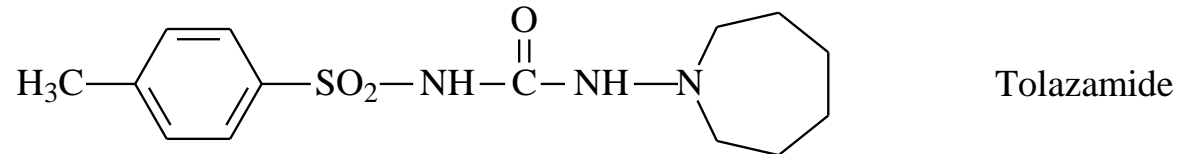
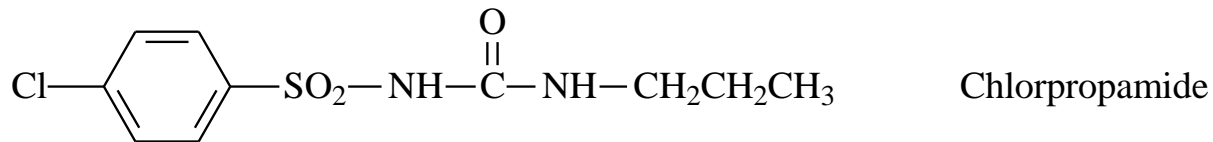
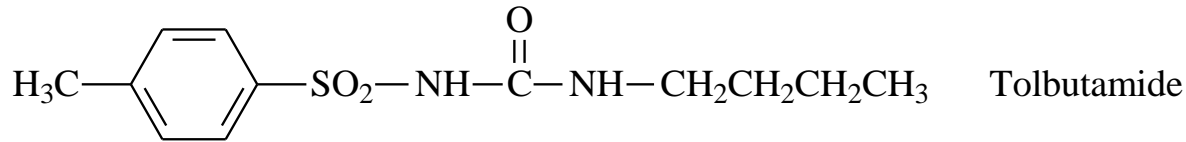
Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης

Αναστολείς SGLT2

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Επαγωγείς έκκρισης ινσουλίνης. Σουλφονουριές

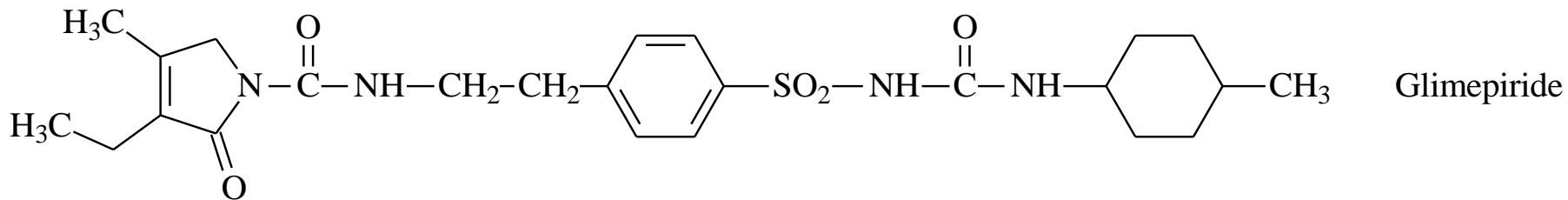
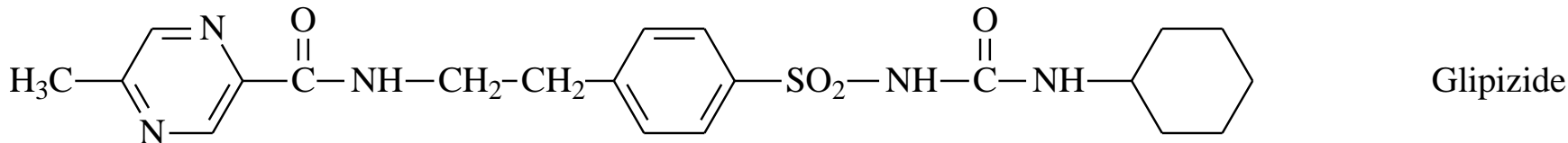
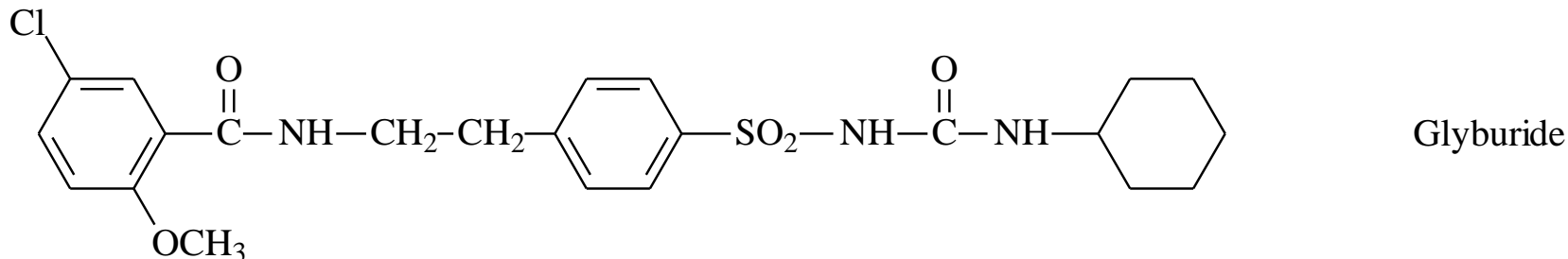
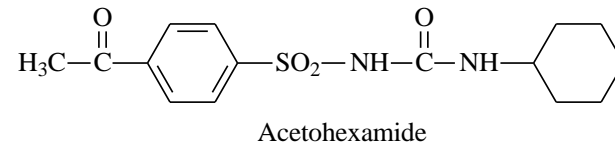
Σουλφονουριές 1^{ης} γενιάς



Ενεργοποιούν τη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του διαβήτη Τύπου 1, αλλά μόνο σε ασθενείς με διαβήτη Τύπου 2, των οποίων το πάγκρεας παράγει ινσουλίνη.

Σουλφονουριές 2^{ης} γενιάς

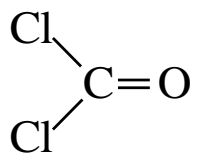


Υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης *υπογλυκαιμίας* γιατί ενεργοποιούν την έκκριση ινσουλίνης ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης.

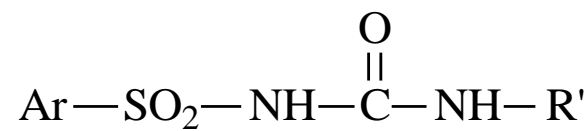
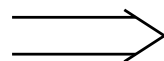
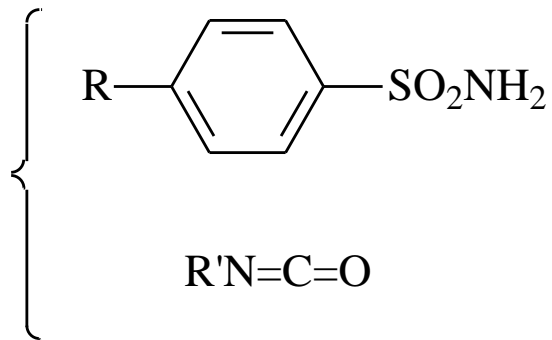
Τα φάρμακα 1^{ης} & 2^{ης} γενιάς δρουν μέσω σύζευξης στους υποδοχείς σουλφονουριών του παγκρέατος SUR1.

Το Glimpiride συζεύγνυται επίσης σημαντικά στους εξωπαγκρεατικούς υποδοχείς SUR2A (καρδιακές μυϊκές ίνες) και SUR2B (εγκέφαλος, λείες μυϊκές ίνες).

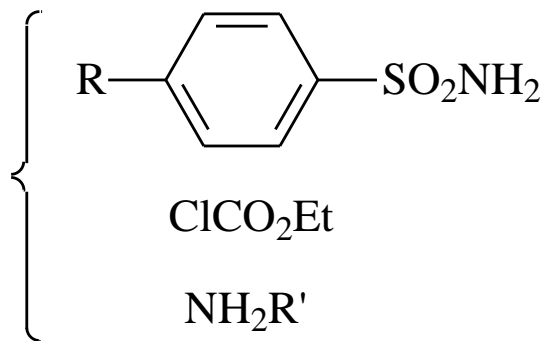
I



II

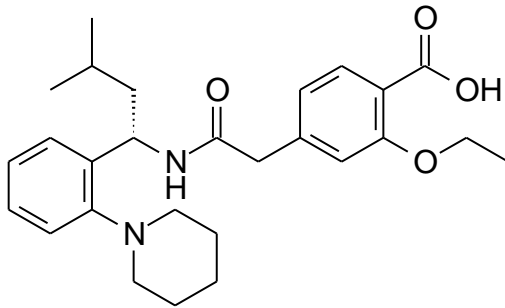


III

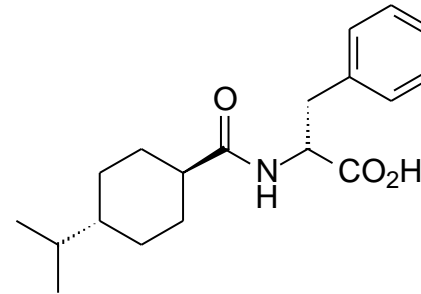


ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Επαγωγείς έκκρισης ινσουλίνης **μη σουλφονουρίες** (meglitinides)



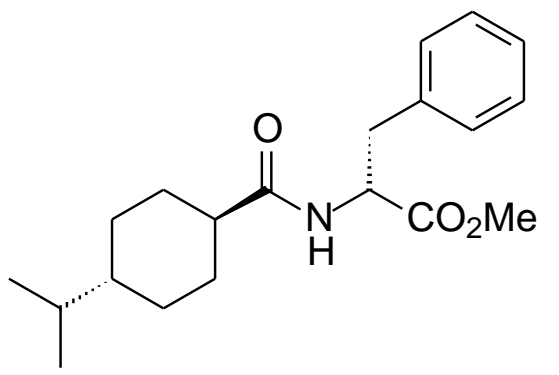
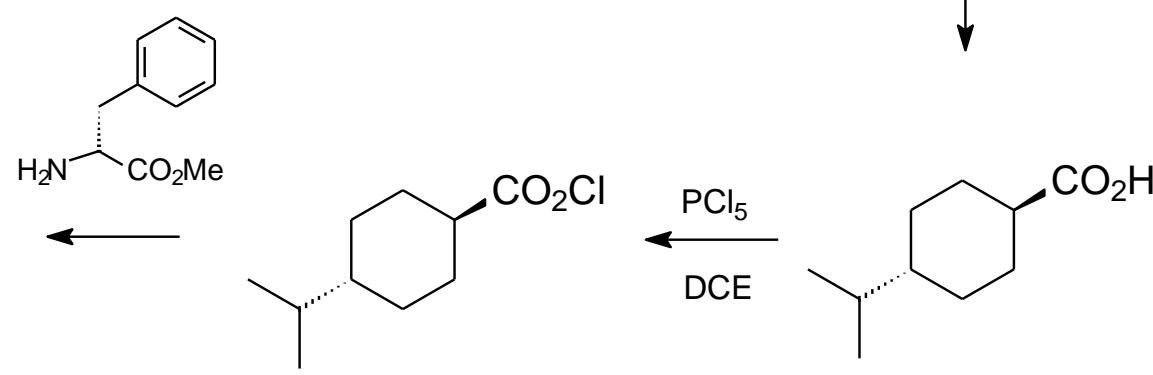
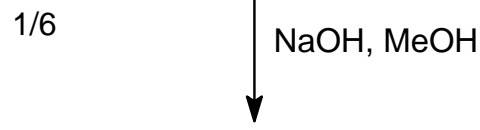
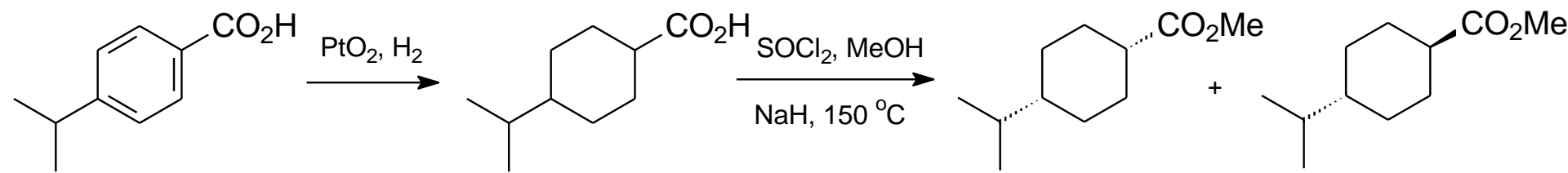
Repaglinide



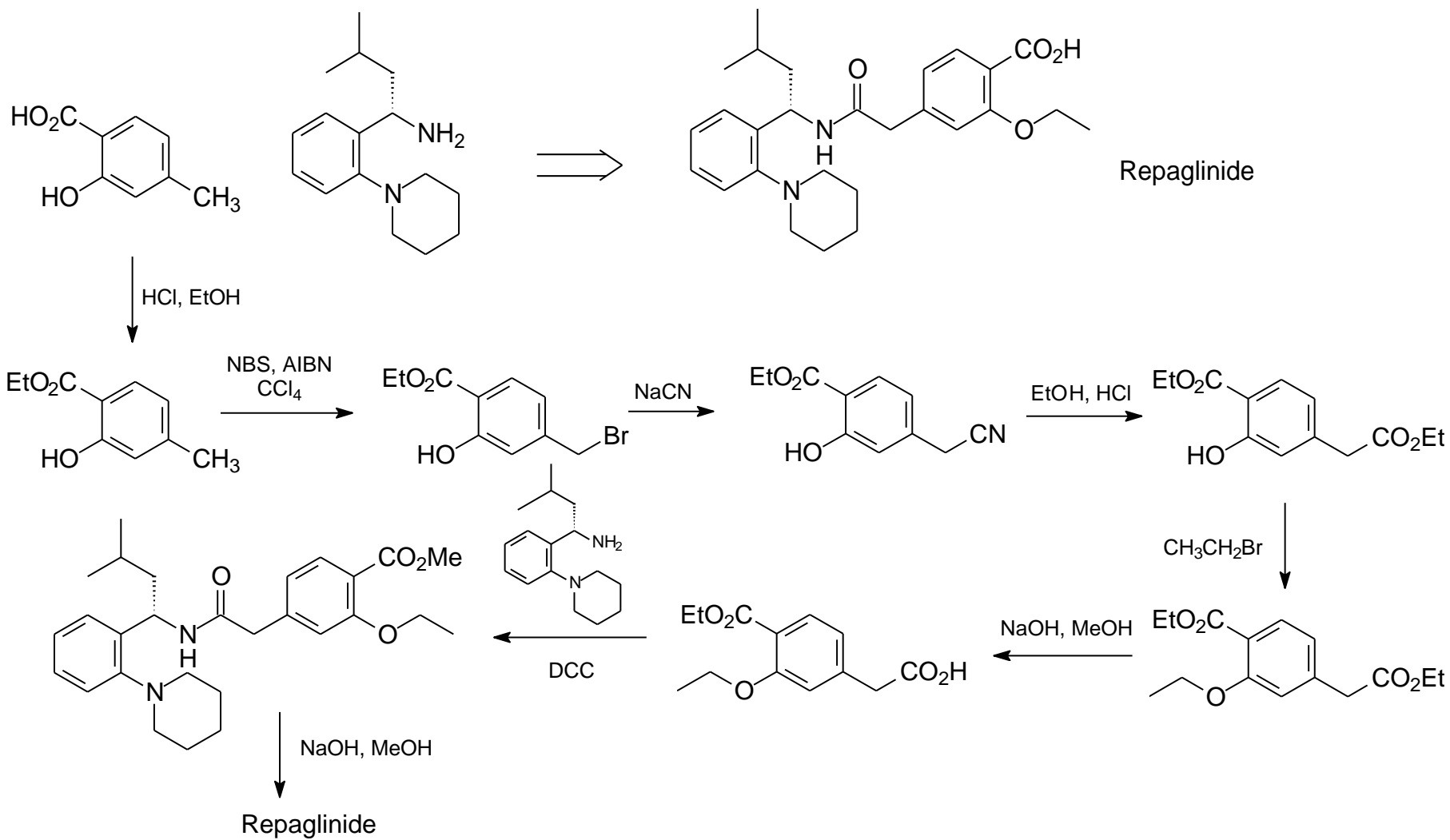
Nateglinide

Συζεύγνυνται σε παγκρεατικούς SUR1 και εξωπαγκρεατικούς υποδοχείς (SUR2A, SUR2B) .

Η δράση εμφανίζεται **γρήγορα** και έχει **μικρότερη διάρκεια** από τα άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα και συνεπώς παρουσιάζουν μειωμένη εμφάνιση υπογλυκαιμικών κρίσεων.



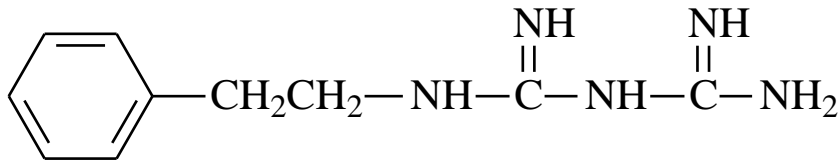
nateglinide



Ενισχυτές της δράσης της ινσουλίνης

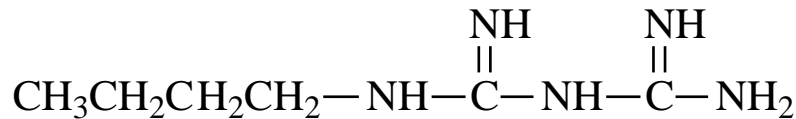
ΑΝΤΙΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΑ (οχι υπογλυκαιμικά) ΦΑΡΜΑΚΑ

Διγουανίδια

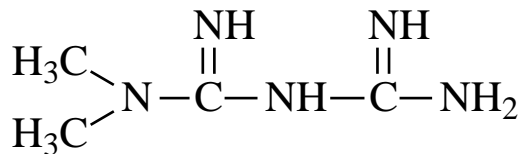


Phenformin

Προκαλούν αύξηση των επιπέδων γαλακτικού οξέος του αίματος και επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα (αποσύρθηκαν).



Butformin



Metformin

Όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία. Μειώνει τη γλυκονεογένεση και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος. Ελεγχόμενη χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Προάγουν τη **σύνδεση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της**, ενώ δεν προκαλούν έκκρισή της (δηλαδή είναι απαραίτητη η παρουσία ινσουλίνης για να δράσουν) .

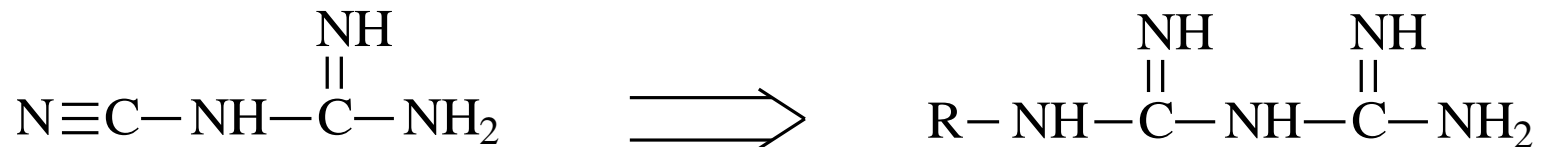
Πρέπει να χρησιμοποιούνται σε διαβητικούς με διαβήτη Τύπου 2, **που δεν εμφανίζουν ηπατική, νεφρική ή καρδιαγγειακή βλάβη**, όταν δεν είναι δυνατόν να ελεγχθούν με δίαιτα.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης είναι **ακόμη υπό διερεύνηση**.

Η κύρια δράση τους φαίνεται να είναι επί των **ηπατικών μιτοχονδρίων**, όπου **ενεργοποιούν την AMPK** (5'-adeninemonophosphate-activated protein kinase).

Η κινάση λαμβάνει μέρος στον **σηματοδοτικό ρόλο της ινσουλίνης**, και έτσι ρυθμίζεται ο **μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων**

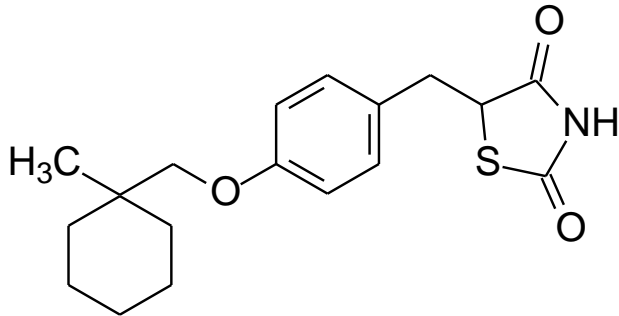
- Δρουν στο ήπαρ **μειώνοντας την παραγωγή γλυκόζης** (πιθανώς μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης).
- Επανευαισθητοποιούν τους ιστούς ώστε να **χρησιμοποιούν τη γλυκόζη**.
- **Μειώνουν τα επίπεδα** ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων.
- **Ελαττώνουν** την εντερική απορρόφηση γλυκόζης.



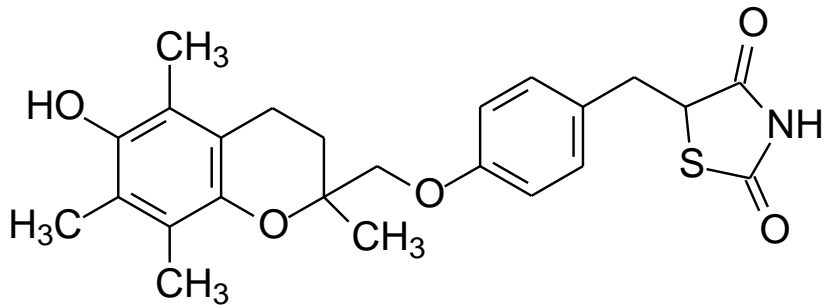
Ενισχυτές της δράσης της ινσουλίνης

ΑΝΤΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΑ (οχι υπογλυκαιμικά) ΦΑΡΜΑΚΑ

Θειαζολιδινοδιόνες (glitazones)

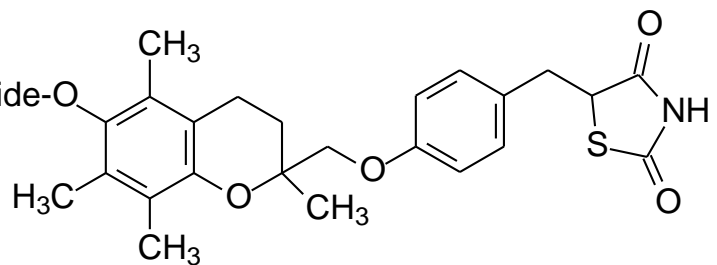
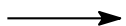
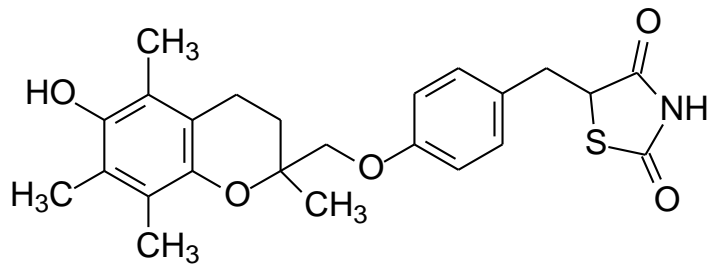
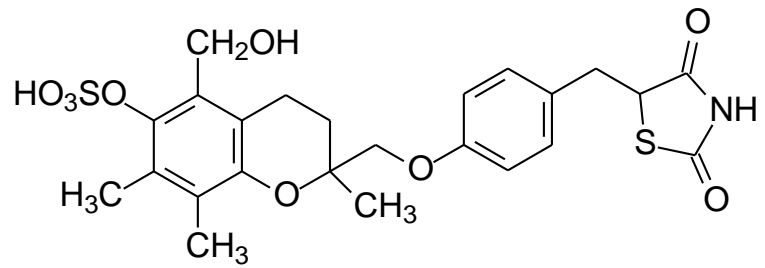
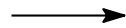
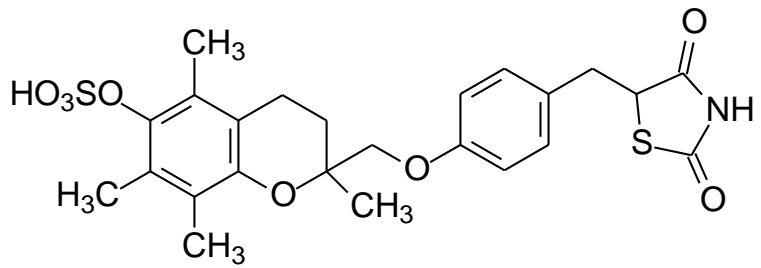


Ciglitazone

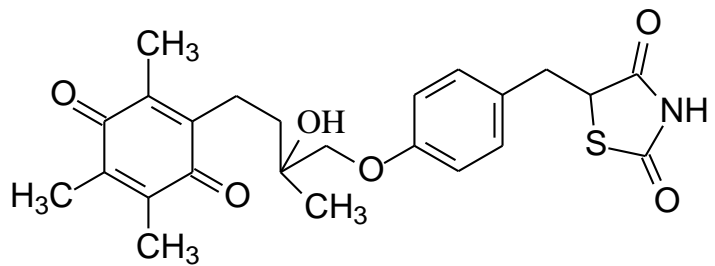


Troglitazone

Αποσύρθηκε το 2000 λόγω ηπατοτοξικότητας και (δευτερευόντως) καρδιοτοξικότητας.



Troglitazone

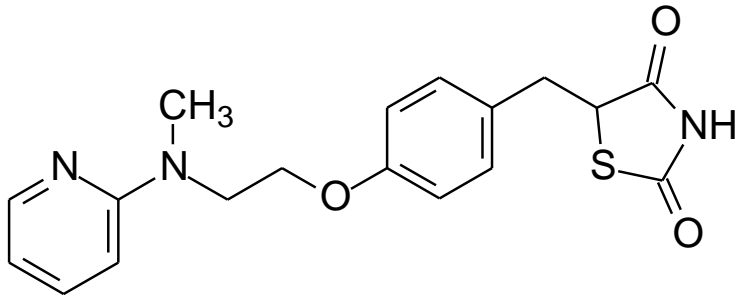


Ηπατοτοξικότητα λόγω κινσιδούς δομής

Ενισχυτές της δράσης της ινσουλίνης

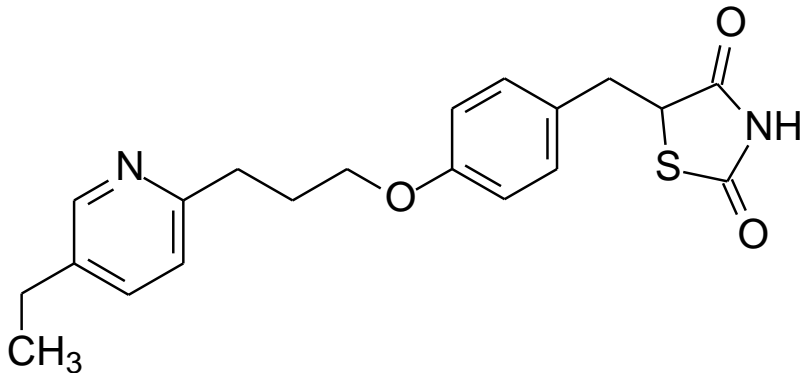
ΑΝΤΙΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΑ (οχι υπογλυκαιμικά) ΦΑΡΜΑΚΑ

Θειαζολιδινοδιόνες (glitazones)



Rosiglitazone

Απαιτείται έλεγχος γιατί σε ορισμένους ασθενείς αναπτύσσονται σοβαρά καρδιακά προβλήματα



Pioglitazone

Δρούν βελτιώνοντας την ευαισθησία των ινσουλινοεξαρτώμενων ιστών (ήπαρ, σκελετικοί μύες, λιπώδης ιστός) στην ινσουλίνη, συνεπώς ενισχύουν τη δράση της.

Χορηγούνται σε ασθενείς των οποίων το πάγκρεας είναι λειτουργικό.

Αντενδείκνυνται σε καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω κατακράτησης υγρών (και αύξησης του σωματικού βάρους)

Μηχανισμός δράσης TZD

Ενεργοποιούν τον (PPAR)- γ , ο οποίος υπερεκφράζεται στον λιπώδη ιστό.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

Πυρηνικοί πρωτεϊνικοί υποδοχείς, που δρούν ως μεταγραφικοί παράγοντες, ρυθμίζοντας την έκφραση πολλών γονιδίων, μεταξύ των οποίων και ινσουλινοευαίσθητων. Ετσι:

Ελέγχουν την κυτταρική διαφοροποίηση, ανάπτυξη και τον μεταβολισμό λιπιδίων, πρωτεϊνών και υδατανθράκων.

PPAR α - εκφράζεται σε ήπαρ, νεφρούς, καρδιά, μύες, λιπώδεις ιστούς

PPAR β/δ - εκφράζεται σε εγκέφαλο, λιπώδεις ιστούς, δέρμα

PPAR γ - εκφράζεται σε καρδιά, μύες, έντερο, νεφρούς, πάγκρεας, σπλήνα, λιπώδεις ιστούς, μακροφάγα

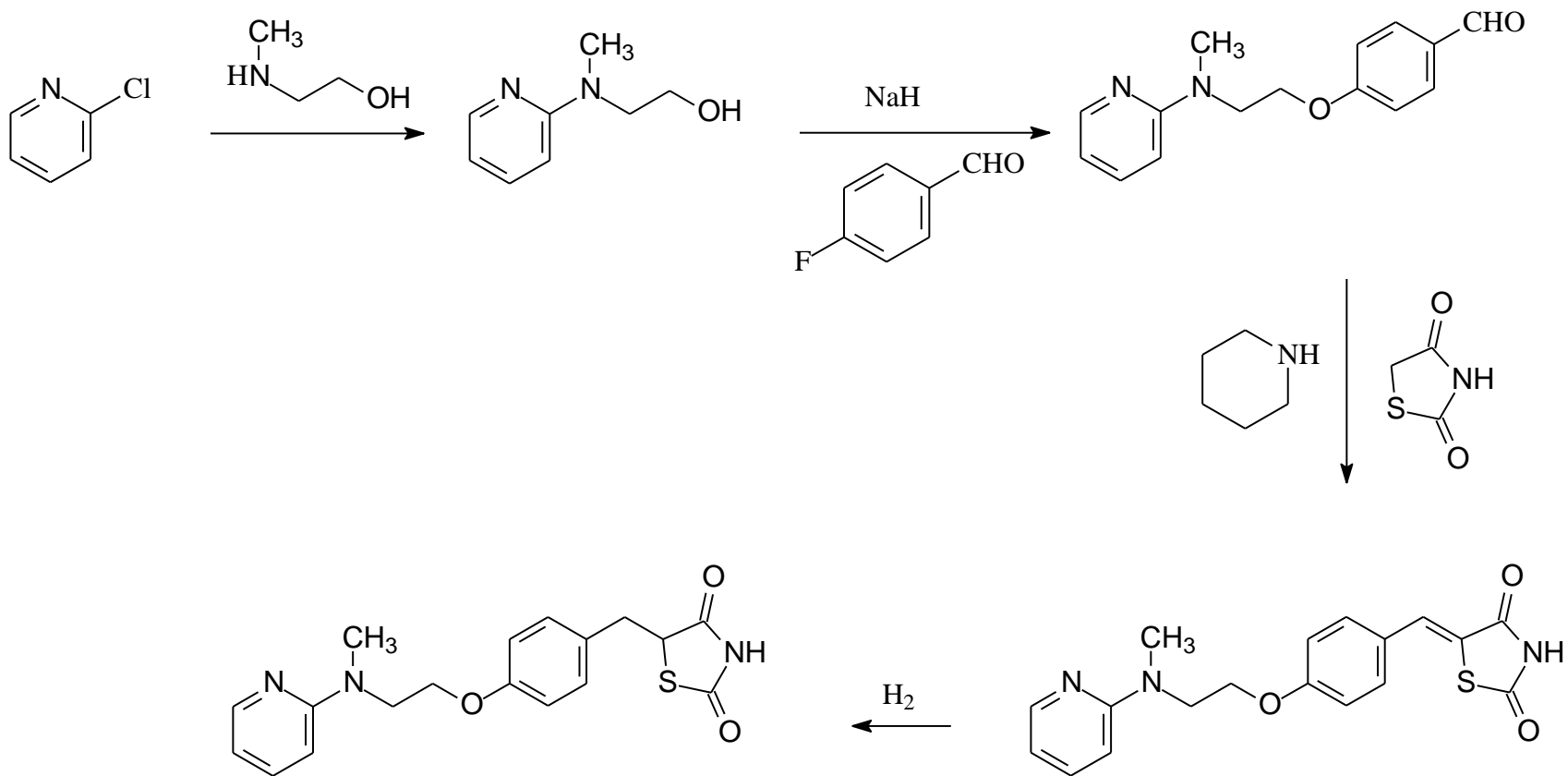
Ο (PPAR)- γ συνδέεται στο DNA (NREs) με αποτέλεσμα τη μεταγραφή γονιδίων.

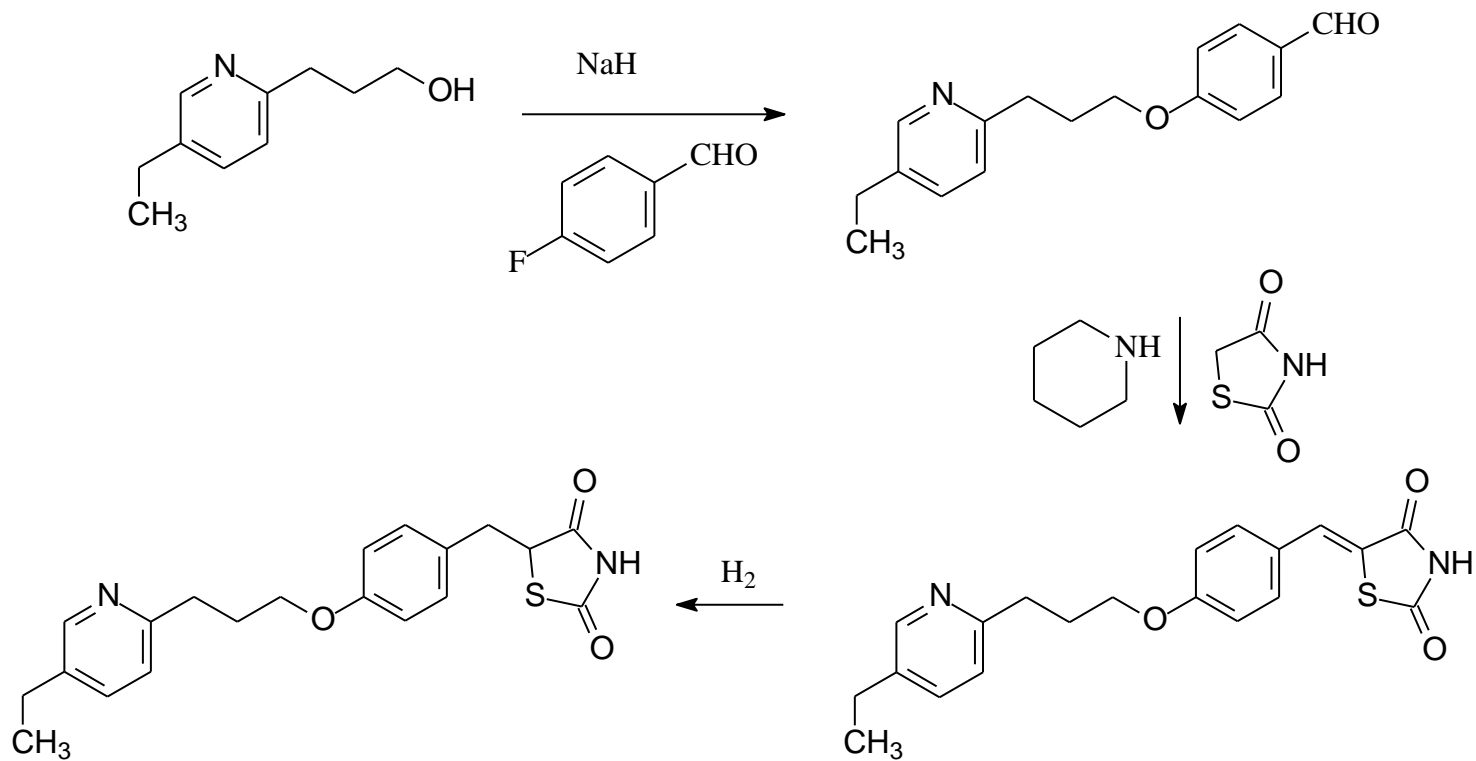
Ως συνέπεια παρουσιάζονται

- ❖ Αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης (σε λιπαρούς ιστούς, μυικές ίνες, ήπαρ)
- ❖ Αύξηση της λιπογένεσης (σε λιπαρούς ιστούς, ήπαρ)
- ❖ Αύξηση της πρόσληψης λιπαρών οξέων (σε λιπαρούς ιστούς)
- ❖ Αύξηση της γλυκόλυσης (σε μυικές ίνες)

- ❖ Ελάττωση στη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση στο ήπαρ.

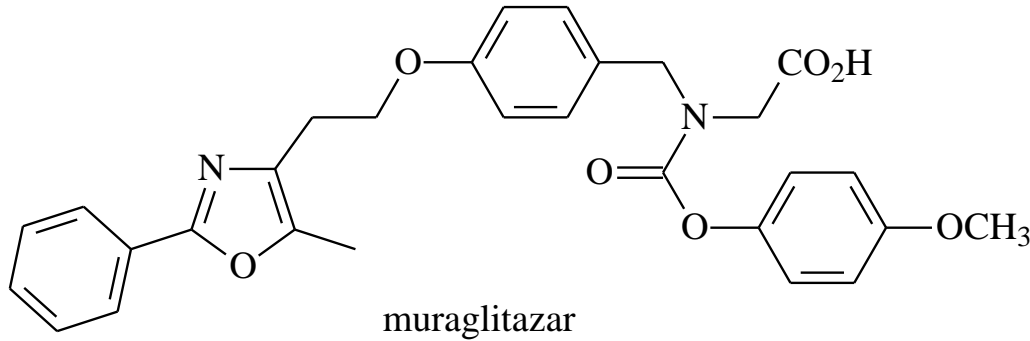
Η αγωνιστική δράση επί του PPAR- γ (κυρίως του ευρισκόμενου στον λιπώδη ιστό) μπορεί να προκαλέσει **αύξηση σωματικού βάρους**.



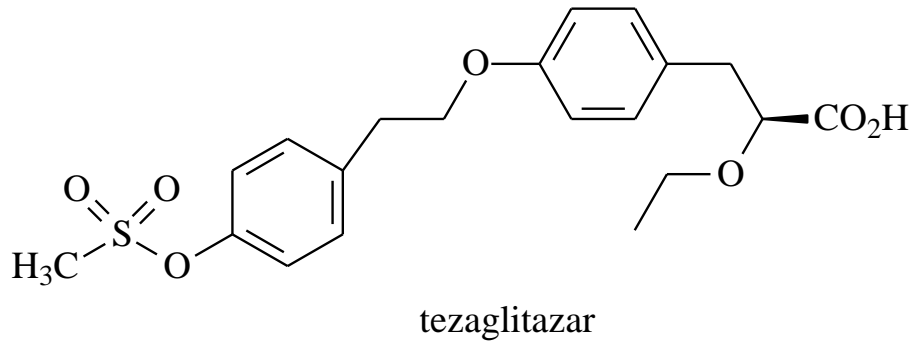


ΑΝΤΙΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΑ (οχι υπογλυκαιμικά) ΦΑΡΜΑΚΑ

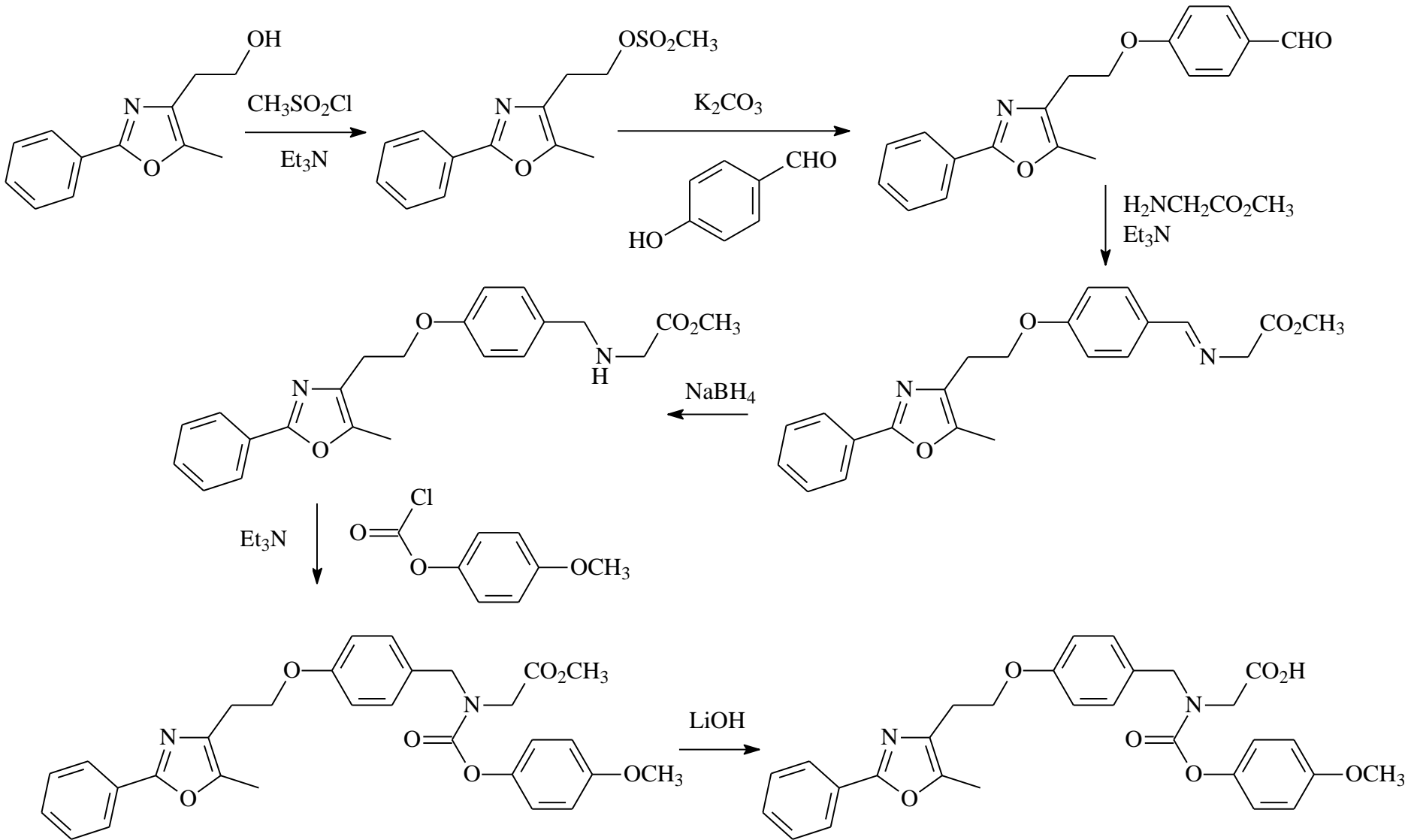
Ταυτόχρονη ενεργοποίηση των PPAR α & PPAR γ



Σταμάτησαν σε κλινική φάση III, λόγω καρδιαγγειακών προβλημάτων



Δεν παρουσιάζουν το μειονέκτημα της αύξησης του βάρους, που οφείλεται στη διέγερση των PPAR γ , καθώς μέσω της διέγερσης και των δύο υποτύπων προάγεται η οξείδωση των λιπαρών οξέων. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των PPAR α μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξάνει την HDL.



Ρόλος άλλων ορμονών στη διαχείριση της γλυκόζης

Somatostatin

Αναστολέας της αυξητικής ορμόνης. Εκκρίνεται από δ-παγκρεατικά κύτταρα.

Αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνου.

Έχουν χαρακτηριστεί 5 υποτύποι του υποδοχέα της ορμόνης

Glucagon

Εκκρίνεται από α-παγκρεατικά κύτταρα.

Πυροδοτεί τη γλυκογονόλυση και έτσι αυξάνονται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία)

Αναστέλλει τη σύνθεση γλυκογόνου

Αυξάνει τη γλυκονεογένεση και τη λιπόλυση (ως αποτέλεσμα αυξάνονται τα επίπεδα κετονοσωμάτων)

Amylin

Πεπτίδιο αποτελούμενο από 37 αμινοξέα. Εκκρίνεται από β-παγκρεατικά κύτταρα.

Η δράση του έχει ως αποτέλεσμα:

Την επιβράδυνση της εκκένωσης του στομάχου

Τη μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, μέσω της ελάττωσης της έκκρισης γλυκαγόνου.

Συνδέεται στο ΚΝΣ, σε υποδοχείς του κέντρου όρεξης και ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής.

Η χρήση του είναι προβληματική, λόγω πολύ χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και σχηματισμού συσσωματωμάτων σε διάλυμα.

Αγωνιστές αμυλίνης

Pramlintide: 37πεπτίδιο, με αλλαγές των αμινοξέων 25, 28, 29, με αποτέλεσμα βελτίωση της υδατοδιαλυτότητας.

Υποδόρεια χορήγηση προ των γευμάτων, σε ασθενείς που δεν ελέγχονται μόνο με ινσουλίνη.

Incretins: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP)

Σχηματίζονται (σε εντερικά κύτταρα) μετά τη λήψη τροφής και προκαλούν μείωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, μέσω ενεργοποίησης της έκκρισης ινσουλίνης και αναστολής της έκκρισης γλυκαγόνου.

Το GLP1 είναι 36πεπτιδίο, με πολύ μικρό $t_{1/2}$ (1-2 min), λόγω υδρόλυσης της αλανίνης (δεύτερο κατά σειρά αμινοξύ) στο N-τελικό άκρο. Η υδρόλυση γίνεται μέσω του ενζύμου DiPeptidyl Peptidase-4 (DPP-4).

Αγωνιστές GLP-1. Πεπτιδικά φάρμακα όπου επιδιώκεται η παρεμπόδιση της υδρόλυσης.

Exenatide
Liraglutide
Dulaglutide

a) Amino acid sequence of GLP-1

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-
Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH

b) Amino acid sequence of exenatide

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-
-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

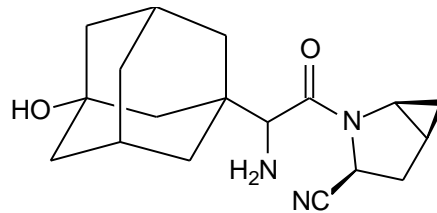
Ρόλος άλλων ορμονών στη διαχείριση της γλυκόζης

DiPeptidyl Peptidase-4 (DPP-4)

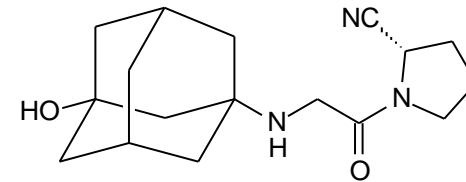
Γλυκοπρωτεΐνη με δράση πεπτιδάσης, εντοπίζεται στο αίμα και πολλούς ιστούς.

Σημαντική για τον έλεγχο του GLP-1 (το οποίο απενεργοποιεί) και των επιπέδων γλυκόζης

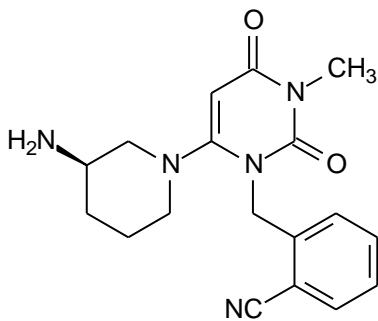
Αναστολείς DPP-4



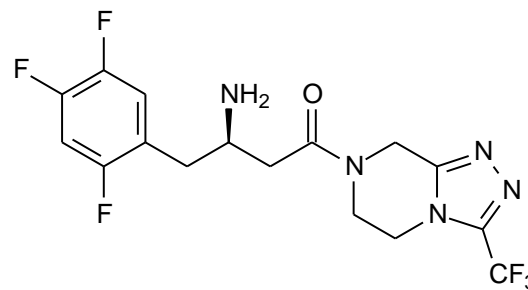
saxagliptin



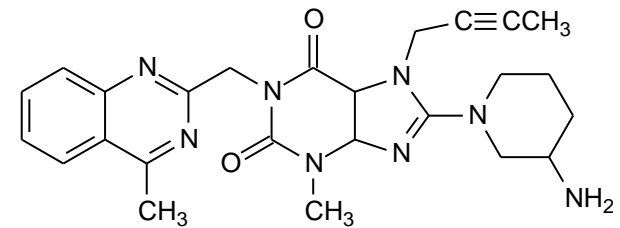
vildagliptin



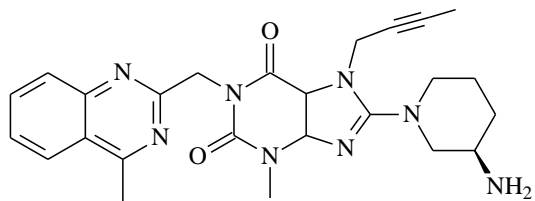
alogliptin



sitagliptin

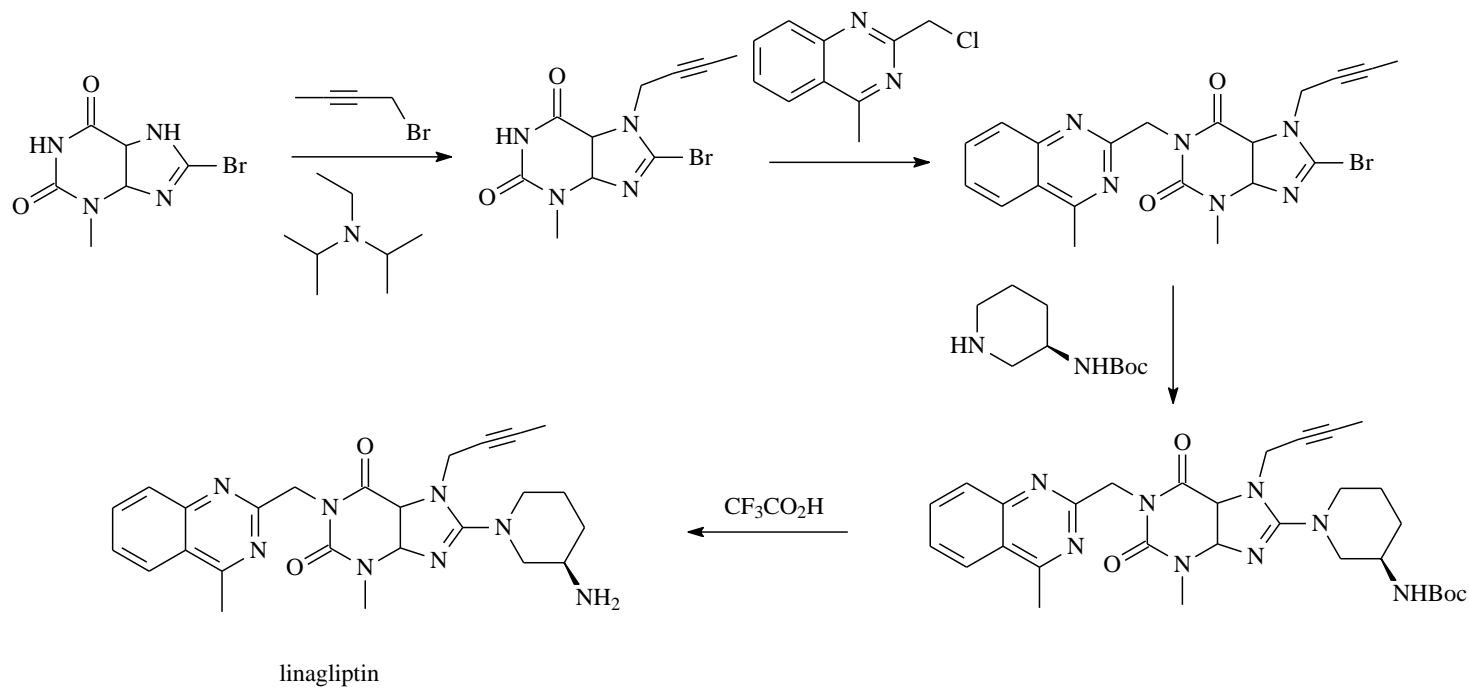


linagliptin

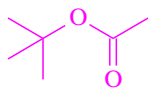


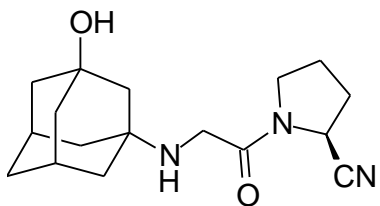
linagliptin

8-[(3*R*)-3-αμινοπιπεριδιν-1-υλο]-7-βουτυν-2-υλο-3-μεθυλο-1-[(4-μεθυλοκινναζολιν-2-υλο)μεθυλο]πουρινο-2,6-διόνη



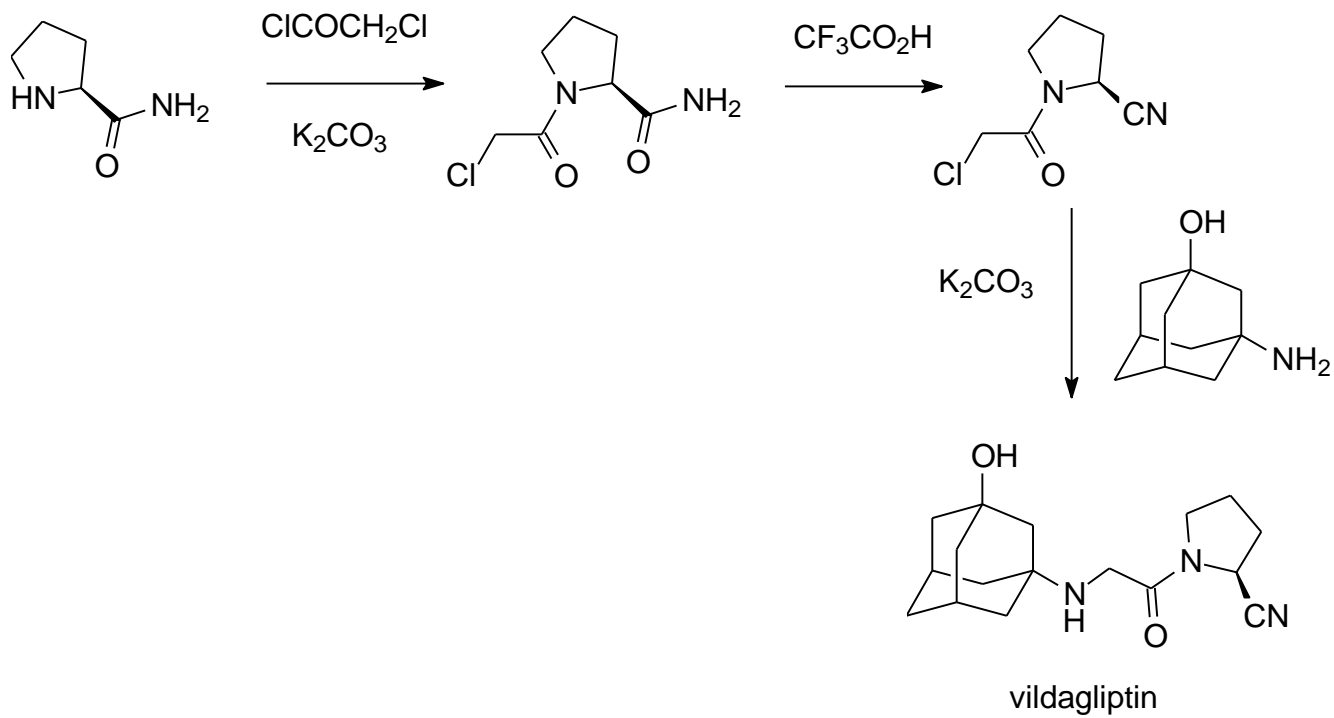
Boc:

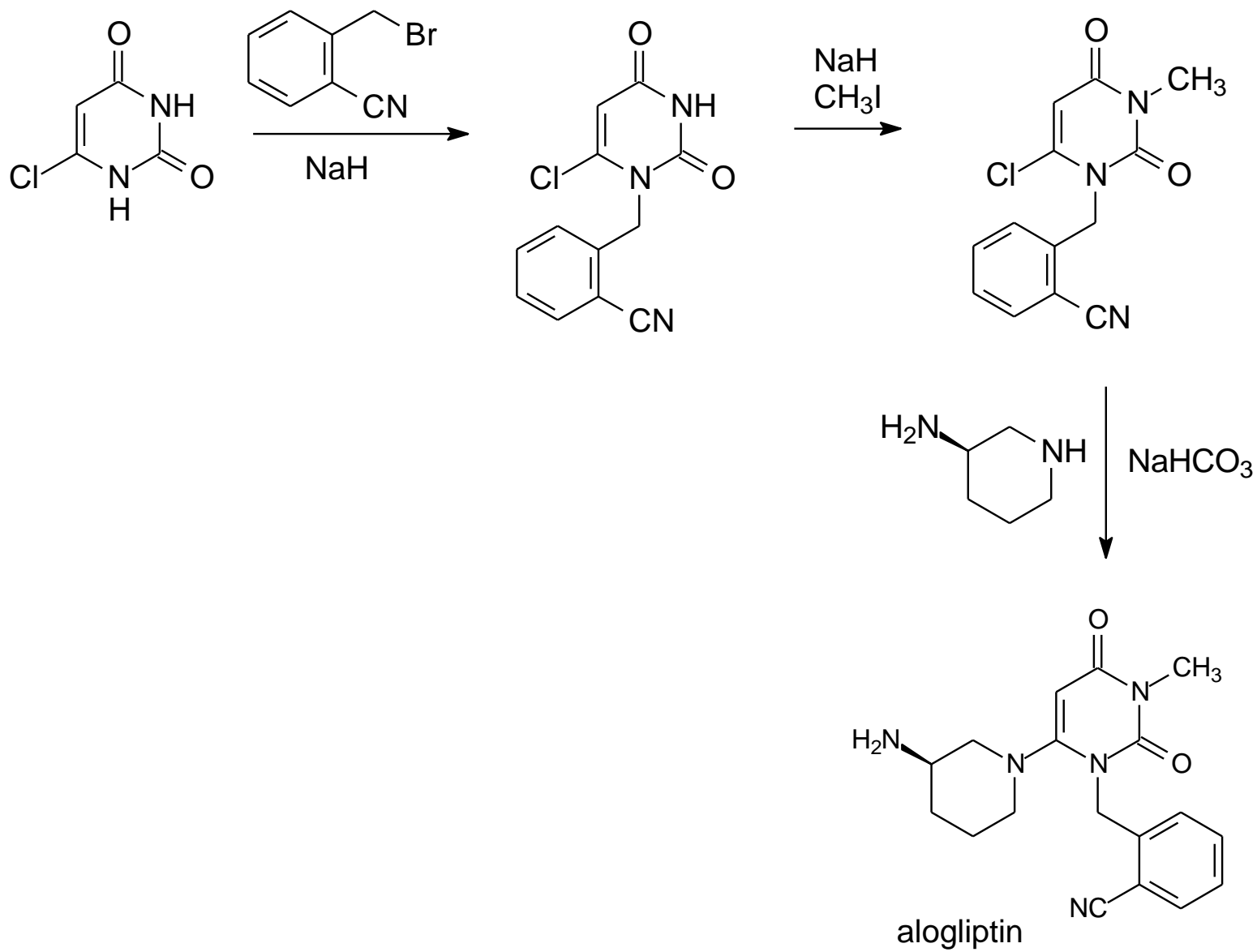




vildagliptin

(2*S*)-1-[2-[(3-υδροξυ-1-αδαμαντυλ)αμινο]ακετυλο]πυρρολιδινο-2-καρβονιτρίλιο





Απορρόφηση της γλυκόζης



sodium-glucose co-transporters

SGLT



SGLT 1

SGLT 2

Εκφράζονται στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, τραχεία, καρδιά, νεφρούς, εγκέφαλο, όρχεις, προστάτη

Εκφράζονται στα κύτταρα των νεφρών, εγκέφαλο, ήπαρ, θυροειδή, καρδιά, μύες



facilitative glucose transporters

GLUT

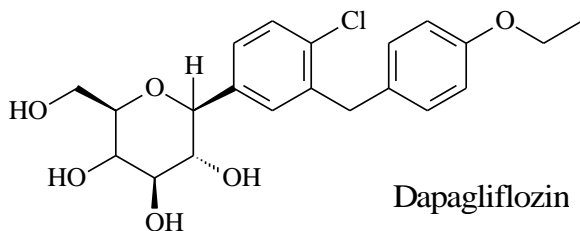
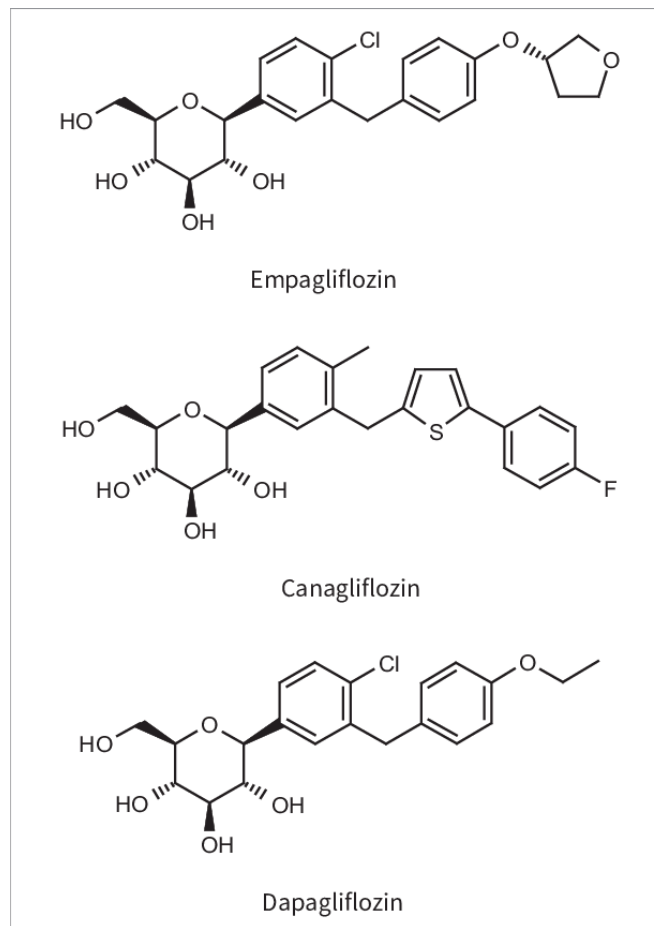
Έχουν ανιχνευθεί 12 υποτύποι αυτής της κατηγορίας σε θηλαστικά (GLUT1-GLUT12)

Αναστολείς του συμμεταφορέα Νατρίου-Γλυκόζης (SGLT2 Sodium-GLucose coTransporter 2)

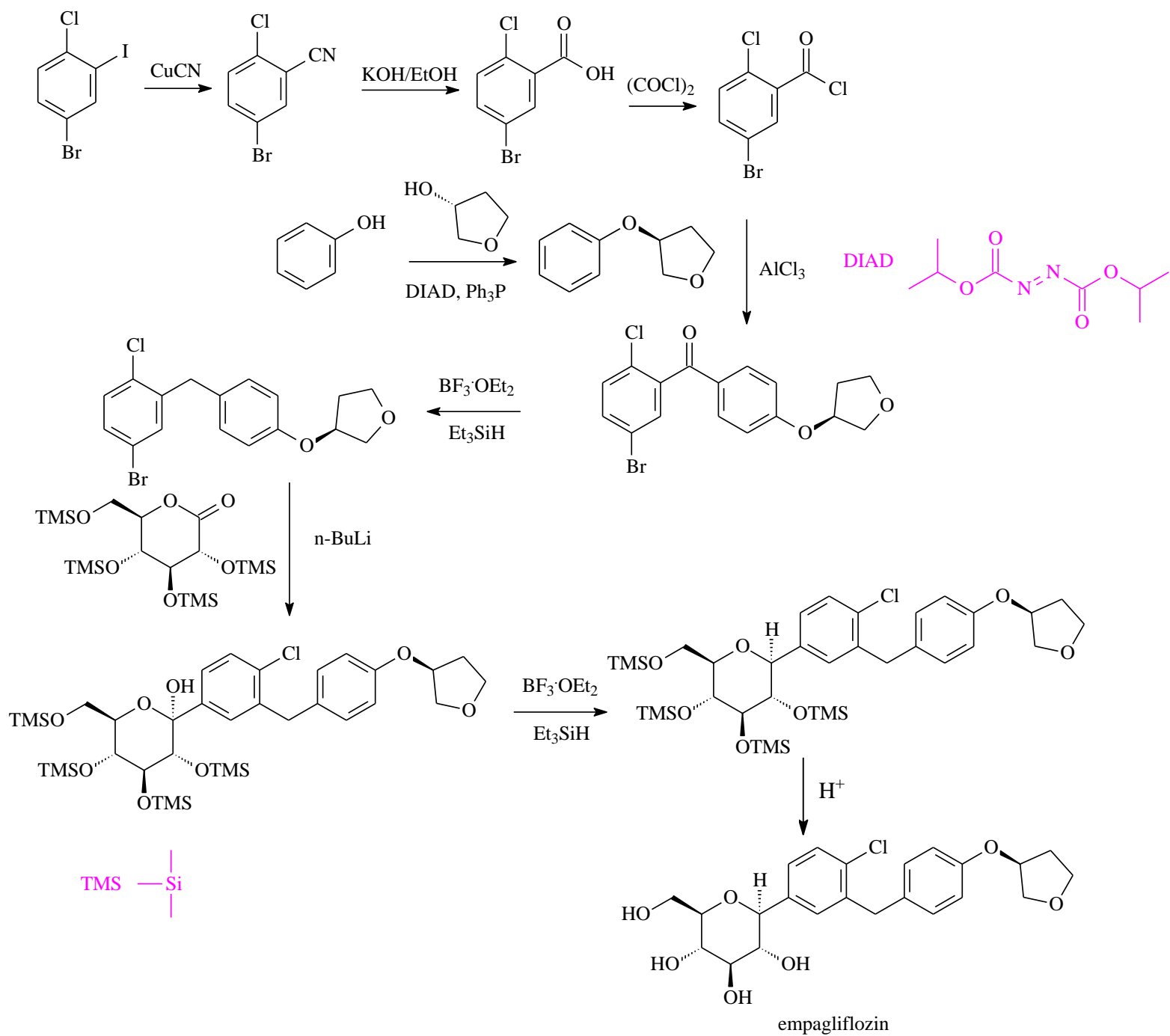
Η συγκέντρωση γλυκόζης μειώνεται ανεξάρτητα από την παρουσία ινσουλίνης

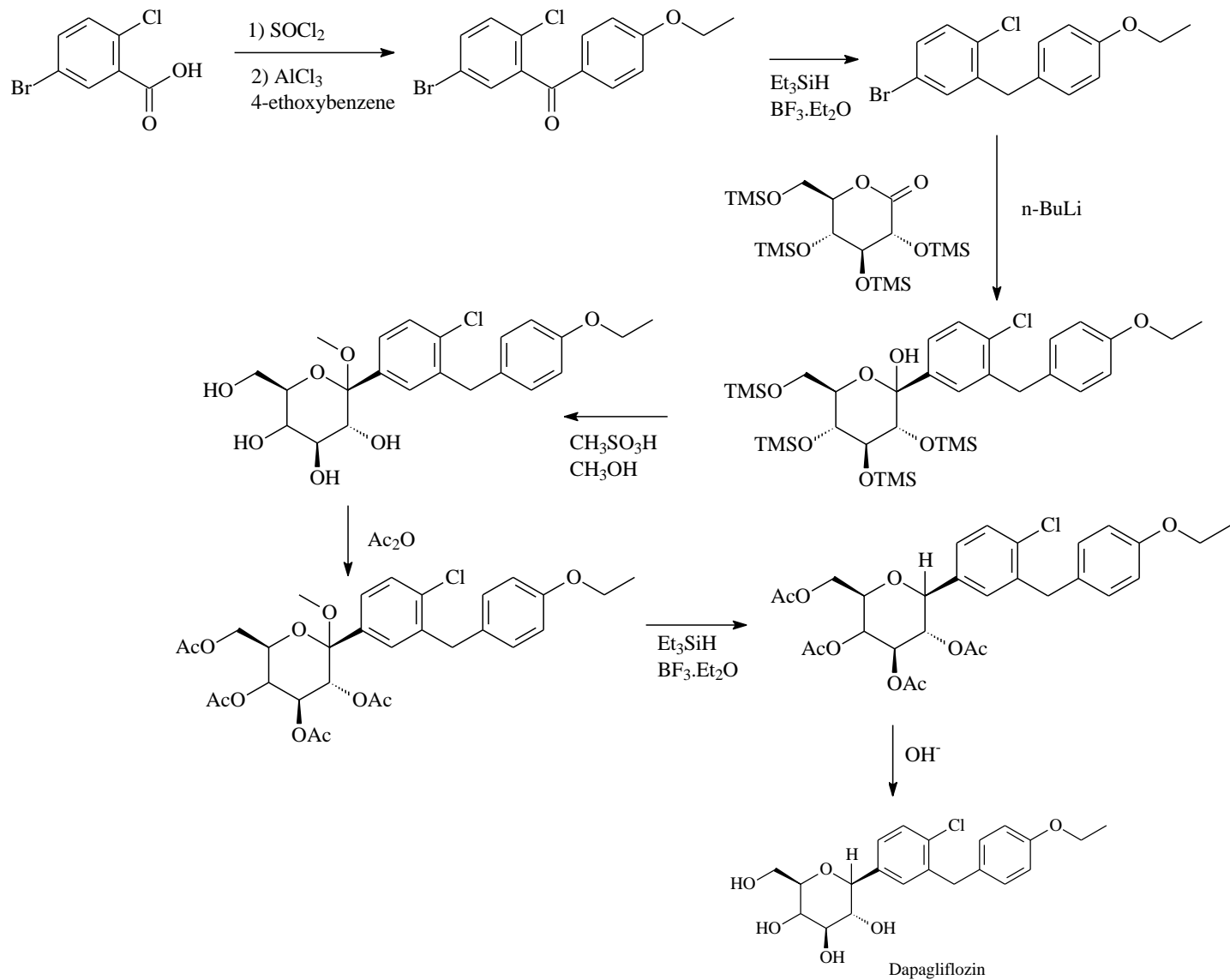
Ασκούν επίσης καρδιοπροστατευτική δράση και μειώνουν το σωματικό βάρος

Παρενέργειες: μολύνσεις γεννητικών οργάνων, πιθανότητα κετοξέωσης, μείωση οστικής μάζας.



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-χλωρο-3-[(4-αιθοξυφαινυλο)μεθυλο]φαινυλο]-6-(υδροξυμεθυλο)τετραϋδρο-2H-πυρανο-3,4,5-τριόλη

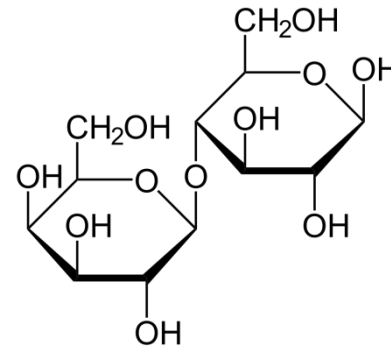




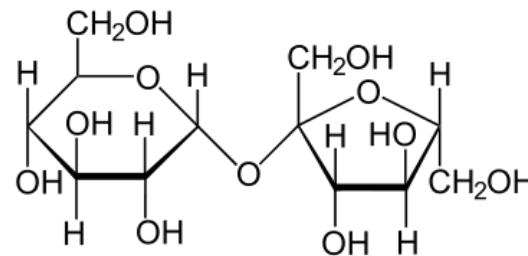
Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης

β-γαλακτοσιδάσες (υδρολύουν β-δισακχαρίτες)

Ολιγοσακχαριδάσες
(εντοπίζονται στις λάχνες)



lactose



sucrose

α-γλυκοσιδάσες (υδρολύουν α-δισακχαρίτες)

Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης

