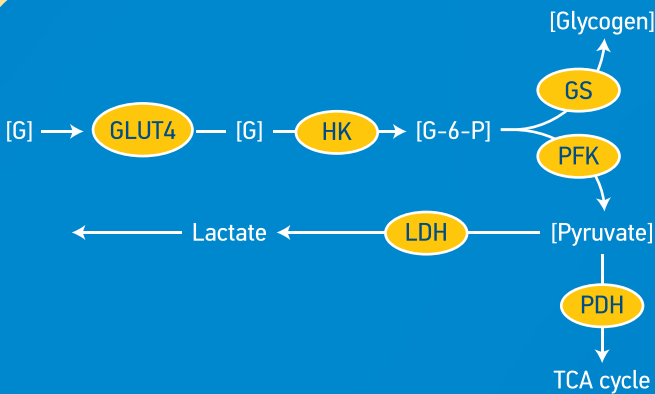


Στρατηγικές ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 2024



Υπεύθυνος έκδοσης
Η.Ν. ΜΥΓΔΑΛΗΣ

Παθοφυσιολογία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

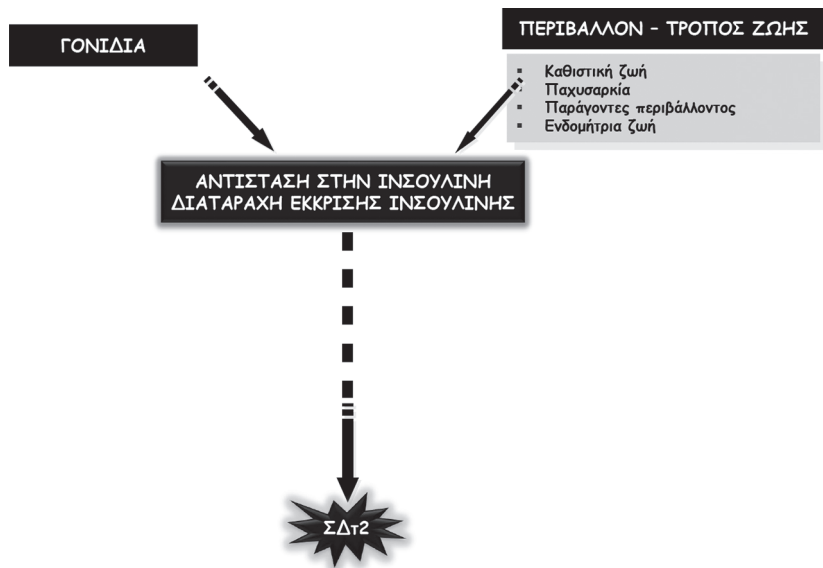
Γ.Δ. Δημητριάδης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι διαταραχές στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) καθορίζονται από γονίδια, τα οποία εκφράζονται με την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Στη φυσική πορεία εξέλιξης του ΣΔτ2 η αντίσταση στην ινσουλίνη κατά κανόνα προηγείται. Τα β-κύτταρα ανταποκρίνονται αρχικά με αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και διατηρούν τα επίπεδα της γλυκόζης στην κυκλοφορία μέσα στα φυσιολογικά όρια. Κατά την εξέλιξη όμως της νόσου και υπό την πίεση της αντίστασης στην ινσουλίνη για όλο και περισσότερη ινσουλίνη, η λειτουργική μάζα των β-κυττάρων μειώνεται σταδιακά, με αποτέλεσμα να δημιουργείται αρχικά μεταγευματική υπεργλυκαιμία με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας (στάδιο προδιαβήτη ή διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη) και, όταν η μείωση ξεπεράσει το 50%, να προστίθεται και υπεργλυκαιμία νηστείας (κλινικά έκδηλος ΣΔτ2). Γίνεται επομένως κατανοητό ότι μετά την κλινική διάγνωση η διατήρηση της λειτουργικής μάζας των β-κυττάρων με την επιλογή κατάλληλης θεραπείας είναι εξαιρετικά σημαντική για τη μεταβολική ρύθμιση και την περαιτέρω εξέλιξη του ΣΔτ2 (Εικόνα 1).

Ο ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΔτ2

Στους συγγενείς 1ου βαθμού ατόμων με ΣΔτ2 οι μοριακές και μεταβολικές διαταραχές στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης στους

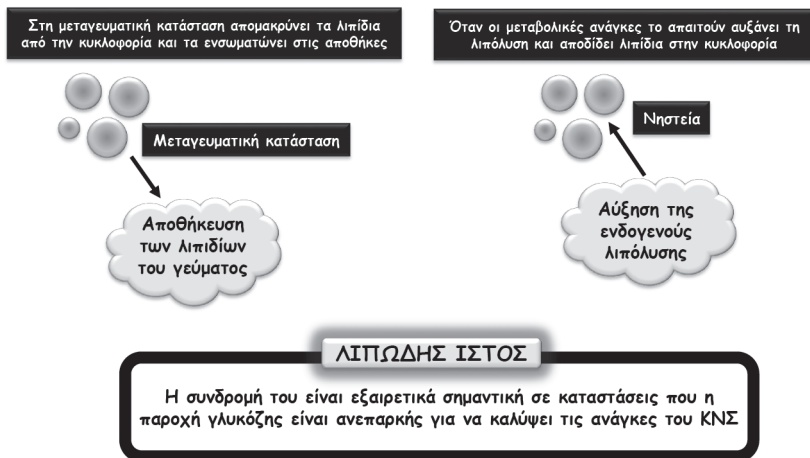


Εικόνα 1. Γονιδιακοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχές στην έκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα και οδηγούν στην κλινική εκδήλωση του ΣΔτ2 (από δημοσίευση 8).

ιστούς κληρονομούνται και υπάρχουν πολύ πριν την ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας. Ο ΣΔτ2 εξελίσσεται και τελικά εμφανίζεται σε αυτά τα άτομα στην πορεία του χρόνου, όταν με την αύξηση του σωματικού βάρους και την καθιστική ζωή επιδεινώνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη και μειώνεται σταδιακά η δυνατότητα έκκρισης της ινσουλίνης.

Η ανάπτυξη της παχυσαρκίας οφείλεται στην αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στο πλαίσιο ενός πολύπλοκου συστήματος, το οποίο ρυθμίζει την ισορροπία μεταξύ κατανάλωσης/αποθήκευσης ενέργειας και τη λήψη τροφής μέσω του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου με τη βοήθεια ορμονών και νευροπεπτιδίων.

Ο λιπώδης ιστός με τη διαχείριση της διακίνησης των λιπιδίων αποτελεί σημαντικό ενεργειακό διαμεσολαβητή, όταν η επάρκεια γλυκόζης στην κυκλοφορία υστερεί. Στη μεταγευματική κατάσταση αποθηκεύει τα λιπίδια της τροφής, ενώ σε καταστάσεις νηστείας τα



Εικόνα 2. Ο λιπώδης ιστός με τη διακίνηση των λιπιδίων αποτελεί σημαντικό διαχειριστή ενέργειας: στη μεταγευματική περίοδο αποθηκεύει τα λιπίδια της τροφής, ενώ σε καταστάσεις νηστείας τα απελευθερώνει στην κυκλοφορία, ώστε να χρησιμοποιηθούν από άλλους ιστούς, όπως είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και οι σκελετικοί μύες για κάλυψη ενεργειακών αναγκών αντικαθιστώντας τη γλυκόζη, όταν οι συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία είναι ανεπαρκείς (από δημοσιεύσεις 6-7).

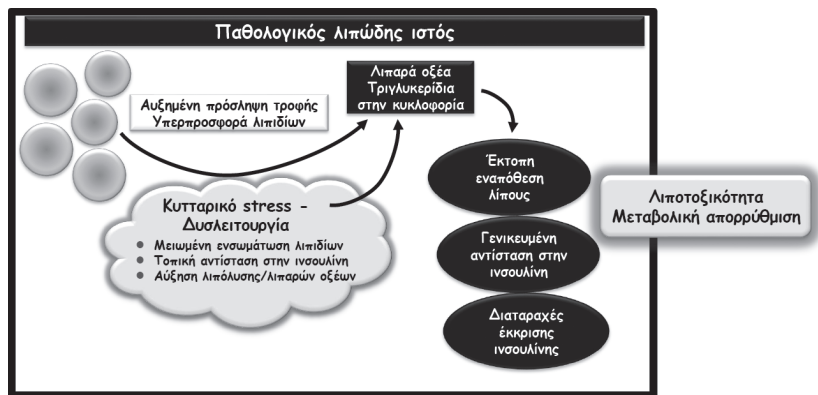
απελευθερώνει στην κυκλοφορία, ώστε να χρησιμοποιηθούν από άλλους ιστούς για κάλυψη ενεργειακών αναγκών αντικαθιστώντας τη γλυκόζη σε περιπτώσεις που οι συγκεντρώσεις της στην κυκλοφορία είναι ανεπαρκείς (Εικόνα 2). Ο λιπώδης ιστός είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στην ινσουλίνη. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ισορροπία μεταξύ της μεταγευματικής αποθήκευσης των NEFA ως τριγλυκερίδια και της απελευθέρωσής τους στην κυκλοφορία κατά τη νηστεία ρυθμίζεται με μικρές μόνο αυξομειώσεις στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης.

Ο υποδόριος λιπώδης ιστός αποθηκεύει το μεγαλύτερο μέρος των λιπιδίων υπό μορφή τριγλυκεριδίων σε διάφορες ανατομικές περιοχές, οι οποίες διαφέρουν ως προς τα μεταβολικά τους χαρακτηριστικά. Ο ενδοκοιλιακός (σπλαχνικός) λιπώδης ιστός είναι μικρότερος με ανατομικός χώρος αποθήκευσης, αλλά λόγω της θέσης του συνδέεται μηχανιστικά περισσότερο με την αντίσταση στην ινσουλίνη, ιδιαίτερα

στο ήπαρ, και τις μεταβολικές διαταραχές της παχυσαρκίας. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερινσουλιναμία και τα αυξημένα επίπεδα «ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-1» (IGF-1) στην παχυσαρκία προδιαθέτουν και στην ανάπτυξη κάποιων μορφών καρκίνου. Η παχυσαρκία συνοδεύεται συχνά και από αύξηση των μαλακών ιστών στην περιοχή του φάρυγγα, η οποία μαζί με τη μειωμένη κινητικότητα του διαφράγματος λόγω συσσώρευσης λίπους στην κοιλιακή χώρα ευθύνεται για τα επεισόδια υπνικής άπνοιας, παράγοντας, ο οποίος ευνοεί την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Στην παχυσαρκία, ως αποτέλεσμα της υπερινσουλιναμίας, η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού και της απορρόφησης νατρίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια του νεφρού αποτελούν μηχανισμούς δημιουργίας υπέρτασης.

Στην παχυσαρκία η αυξημένη προσφορά λιπιδίων για αποθήκευση προκαλεί υπερχροφία των λιποκυττάρων χωρίς όμως παράλληλη αύξηση της αγγειογένεσης. Οι συνθήκες ισχαιμίας και το μεταβολικό stress στα λιποκύτταρα έχουν ως αποτέλεσμα την τοπική ενεργοποίηση μονοκυττάρων/μακροφάγων για έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, RBP-4, DPP-4 και άλλες). Δημιουργείται με αυτό τον τρόπο τοπική αντίσταση στην ινσουλίνη για τη συγκράτηση της λιποσύνθεσης και αύξηση της υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων και απελευθέρωση NEFA. Αν η υπερφαγία και η υπερχροφία των λιποκυττάρων συνεχιστεί, η ισχαιμία επιδεινώνεται με αποτέλεσμα νεκρώσεις και περαιτέρω αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών και NEFA, τα οποία εισέρχονται πλέον στη συστηματική κυκλοφορία και διηθούν άλλους ιστούς (σκελετικούς μυς, ήπαρ, πάγκρεας, καρδιά), όπου προκαλούν οξειδωτικό stress και βλάβες στη μοριακή σηματοδότηση της ινσουλίνης και στον κυτταρικό μεταβολισμό (έκτοπη εναπόθεση λίπους, λιποτοξικότητα) (Εικόνα 3).

Εκτός από το λιπώδη ιστό τα λιπίδια αποθηκεύονται και στα λιποσώματα, μικρά κυτταροπλασματικά οργανίδια κοντά στα μιτοχόνδρια, σε πολλά είδη κυττάρων. Στην παχυσαρκία η υπερπροσφορά NEFA στο ήπαρ, ως συνέπεια της αντίστασης στην ινσουλίνη, οδηγεί σε αύξηση του μεγέθους των λιποσωματίων (στεατώση). Η διήθηση του ήπατος από λίπος, γνωστή ως «μη αλκοολική λιπώδης διήθηση» (NAFLD), έχει διεθνώς αυξητική πορεία, παράλληλη εκείνης της παχυσαρκίας και του ΣΔτ2. Είναι μια εξαιρετικά σοβαρή κατάσταση η οποία, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και αποτε-



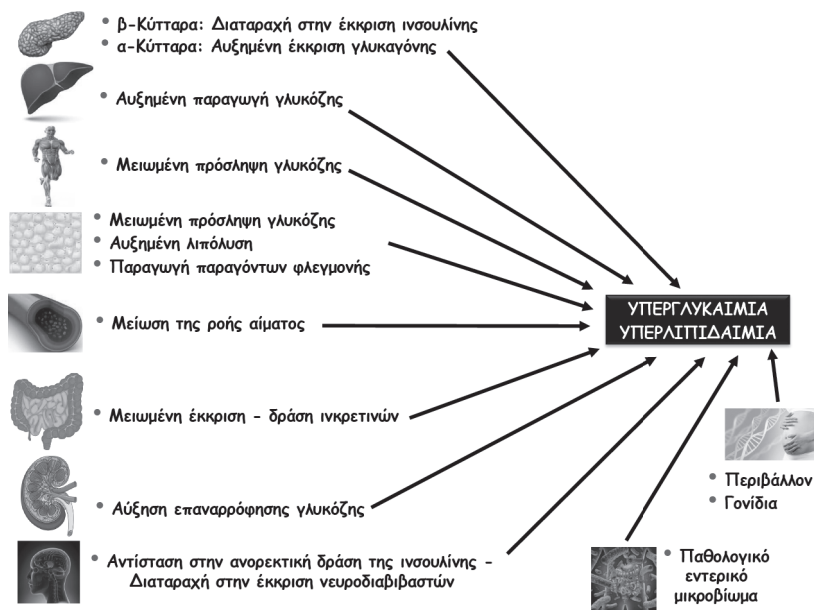
Εικόνα 3. Στην παχυσαρκία ο λιπώδης ιστός αδυνατεί να ενσωματώσει τα λιπίδια της τροφής στις αποθήκες των τριγλυκεριδίων λόγω υπερπροσφοράς με αποτέλεσμα να παραμένουν στην κυκλοφορία σε αυξημένα επίπεδα. Η αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων και το μεταβολικό stress οδηγεί σε διέγερση μονοκυττάρων/μακροφάγων και παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως TNF-α, IL-6), καθώς και τοπική αντίσταση των λιποκυττάρων στην ινσουλίνη και αύξηση λιπόλυσης και παραγωγής ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η διαφυγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και ελεύθερων λιπαρών οξέων στη συστηματική κυκλοφορία σε συνδυασμό με τα αυξημένα τριγλυκερίδια διηθούν περιφερικούς ιστούς προκαλώντας μεταβολική και αγγειακή αντίσταση στην ινσουλίνη σε ιστούς/κύτταρα-στόχους (από δημοσιεύσεις 5-8).

λεσματικά, μπορεί να εξελιχτεί σε κίρρωση και καρκίνο ήπατος. Η παρουσία NAFLD στα άτομα με ΣΔτ2 επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσκολεύει σημαντικά τη μεταβολική ρύθμιση και σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, χρόνιας νεφρικής νόσου, αμφιβληστροειδοπάθειας και νευροπάθειας.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΔτ2

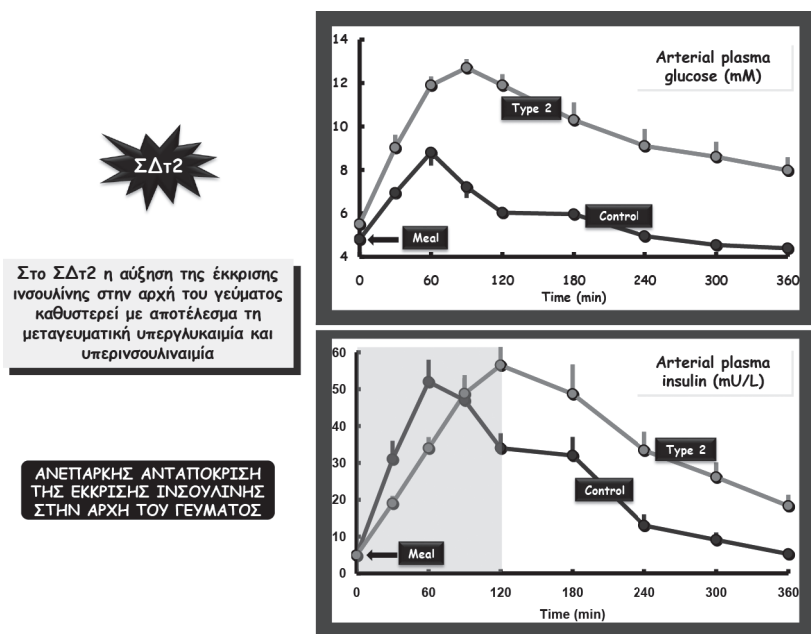
Διαταραχές της εκκριτικής λειτουργίας των β- και α-κυττάρων

Στο ΣΔτ2 η βασική έκκριση της ινσουλίνης υπολείπεται. Αποτέλεσμα είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκαγόνης και NEFA πλάσματος, η αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η δημιουργία υπεργλυκαιμίας νηστείας (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Η παθοφυσιολογική βάση του ΣΔτ2 είναι πολυσύνθετη. Εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ήπαρ, σκελετικούς μυς και αγγειακό ενδοθήλιο και τη μείωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων στη μεταβολική απορύθμιση συμμετέχουν το γαστρεντερικό σύστημα, οι νεφροί, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το παθολογικό μικροβίωμα, καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες (από δημοσιεύσεις 4-8).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η επαρκής μεταβολική διαχείριση του φορτίου της γλυκόζης μετά το γεύμα εξασφαλίζεται με την ταχύτατη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος. Στο ΣΔτ2 η ανταπόκριση των β-κυττάρων στα ερεθίσματα (γλυκόζη, αμινοξέα, λιπαρά οξέα) καθυστερεί με αποτέλεσμα τη μεταγενετική υπεργλυκαιμία (Εικόνα 5). Επιπλέον κατά τη διάρκεια της φυσικής πορείας εξέλιξης του ΣΔτ2 η μάζα των β-κυττάρων μειώνεται σταδιακά λόγω: α) Συσσώρευσης αμυλοειδούς στα νησίδια μεταξύ των β-κυττάρων, β) Δημιουργίας οξειδωτικού stress από την υπερπροσφορά NEFA και γλυκόζης στα μιτοχόνδρια των β-κυττάρων (λιποτοξικότητα, γλυκοτοξικότητα). Οι ελεύθερες ρίζες αποδιοργανώνουν το μεταβολισμό της γλυκόζης στη γλυκολυτική οδό και πα-



Εικόνα 5. Μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος μετά από χορήγηση πλήρους γεύματος σε άτομα με ΣΔτ2. Η αύξηση της ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος καθυστερεί (κατάργηση πρώτης φάσης έκκρισης) με αποτέλεσμα τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία (αποτελέσματα από δημοσίευση 4).

ρακωλύουν την έγκαιρη παραγωγή σημάτων που ειδοποιούν τα β-κύτταρα για την ανάλογη έκκριση ινσουλίνης.

Ένας παράγοντας σημαντικός για τη φυσιολογική έκκριση και δράση της ινσουλίνης είναι η βιταμίνη-D. Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης-D στο ΣΔτ2 είχαν συνδεθεί με τις διαταραχές έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης στη νόσο. Πρόσφατη μελέτη όμως απέδειξε ότι αυτό δεν ισχύει: χορήγηση 4.000 IU βιταμίνης-D/ημέρα για ~3 χρόνια σε ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔτ2 δε μείωσε τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

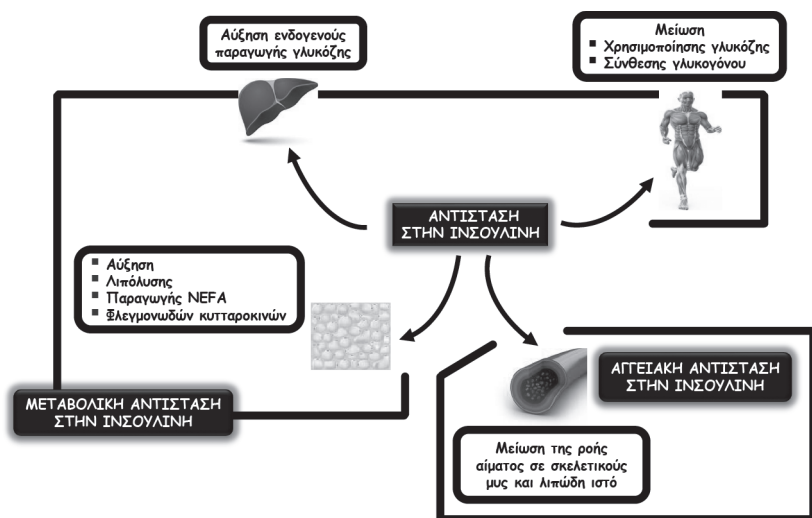
Όσον αφορά τα α-κύτταρα του παγκρέατος, η καθυστέρηση της έκκρισης ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος και η συνολική «σχε-

τική» ανεπάρκεια ινσουλίνης στο περιβάλλον των νησιδίων δημιουργούν συνθήκες μειωμένης παρακρινικής καταστολής της έκκρισης γλυκαγόνης μετά το γεύμα. Η υπεργλυκαγοναιμία είναι εξαιρετικά σημαντικός παράγοντας για τη δημιουργία μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στο ΣΔτ2 κυρίως λόγω αδυναμίας καταστολής της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης από την ινσουλίνη. Η επαρκής αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔτ2 δεν εξασφαλίζεται μόνο με την αύξηση της έκκρισης/δράσης της ινσουλίνης αλλά και με την ταυτόχρονη καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης τόσο στη νηστεία, όσο και μεταγευματικά, όπως με τη χορήγηση αγωνιστών GLP-1.

Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης

Οι μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη είναι πολλοί και, εκτός από τη μειωμένη δράση της ινσουλίνης στους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς (Εικόνα 6), αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα, τους νεφρούς, το ΚΝΣ, το εντερικό μικροβίωμα και το περιβάλλον (Εικόνα 4).

Στην κατάσταση νηστείας το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο στη

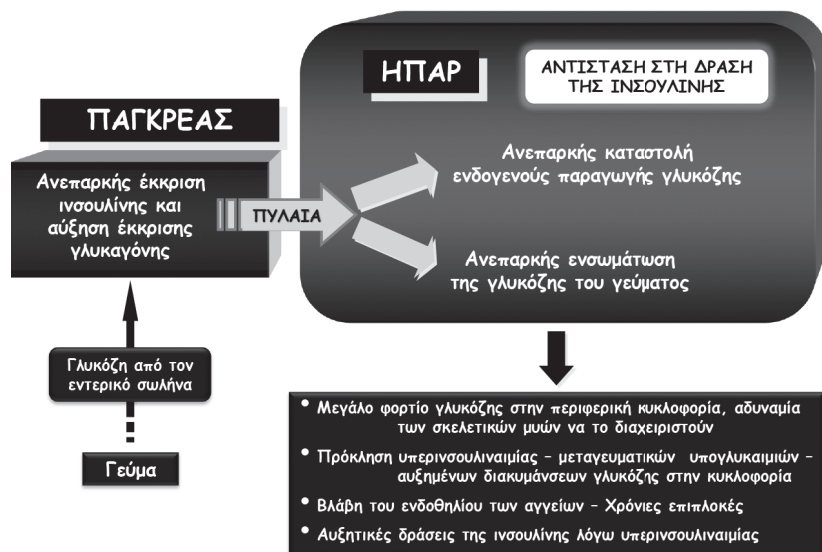


Εικόνα 6. Συνέπειες μεταβολικής και αγγειακής αντίστασης στην ινσουλίνη στο ΣΔτ2.

διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στην κυκλοφορία. Μετά από ολονύκτια νηστεία το ήπαρ παράγει ~ 2 mg/kg/min γλυκόζης για τη διατήρηση της γλυκόζης αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Στο ΣΔτ2 η ηπατική παραγωγή γλυκόζης αυξάνει στα $\sim 2,5$ mg/kg/min, γεγονός το οποίο προσθέτει στη συστηματική κυκλοφορία 25-30 g γλυκόζης. Η αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης στην κατάσταση νηστείας και η δυσχέρεια καταστολής στη μεταγευματική περίοδο οφείλεται στην αντίσταση του ήπατος στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα αύξηση της γλυκογονόλυσης και γλυκονογένεσης λόγω: α) Αυξημένης έκκρισης γλυκαγόνης. β) Μειωμένης έκκρισης και δράσης των ινκρετινών (GLP-1/GIP). γ) Αυξημένης λιπόλυσης και απελευθέρωσης NEFA στην κυκλοφορία. δ) Αυξημένης παραγωγής υποστρωμάτων της γλυκονογένεσης (γαλακτικό οξύ, αμινοξέα, γλυκερόλη) από άλλους ιστούς και κύτταρα (σκελετικούς μυς, λιπώδη ιστό, ερυθροκύτταρα, κύτταρα του ανοσοποιητικού). ε) Διαταραχών στη σηματοδότηση της ινσουλίνης στον υποθάλαμο. Η φαρμακευτική καταστολή της αυξημένης ηπατικής παραγωγής γλυκόζης στο ΣΔτ2 (π.χ. με χορήγηση βασικής ινσουλίνης ή αγωνιστών GLP-1 μακράς δράσης) είναι σημαντική: Η διατήρηση ευγλυκαιμίας τη νύχτα και η αφύπνιση με φυσιολογικές τιμές γλυκόζης αίματος μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά τη μεταβολική ρύθμιση όλη την υπόλοιπη ημέρα (Εικόνες 6 και 7).

Οι σκελετικοί μύες είναι υπεύθυνοι για τον ινσουλινοεξαρτώμενο μεταβολισμό της γλυκόζης κατά τη μεταγευματική περίοδο μετά τη διαφυγή της από το ήπαρ στην περιφερική κυκλοφορία. Στο ΣΔτ2 δημιουργείται αντίσταση του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη λόγω δημιουργίας οξειδωτικού stress από την υπερπροσφορά κυρίως NEFA στα μιτοχόνδρια των μυϊκών κυττάρων και διαταραχής στους μοριακούς μηχανισμούς ενδοκυττάριας σηματοδότησης με αποτέλεσμα: α) Τη μειωμένη μεταφορά/φωσφορυλίωση της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα. β) Τη μειωμένη οξείδωση της γλυκόζης στα μιτοχόνδρια. γ) Τη μειωμένη σύνθεση γλυκογόνου και αποθήκευση γλυκόζης. Η αδυναμία της ινσουλίνης να διεγείρει τη σύνθεση γλυκογόνου μετά το γεύμα, σε συνδυασμό με την αύξηση της γλυκογονόλυσης και τη μειωμένη ικανότητα των μυϊκών κυττάρων για οξείδωση της γλυκόζης, εκτρέπει το μεταβολισμό της προς αναερόβια γλυκόλυση και παραγωγή γαλακτικού, το οποίο διοχετεύεται στο ήπαρ και συνει-

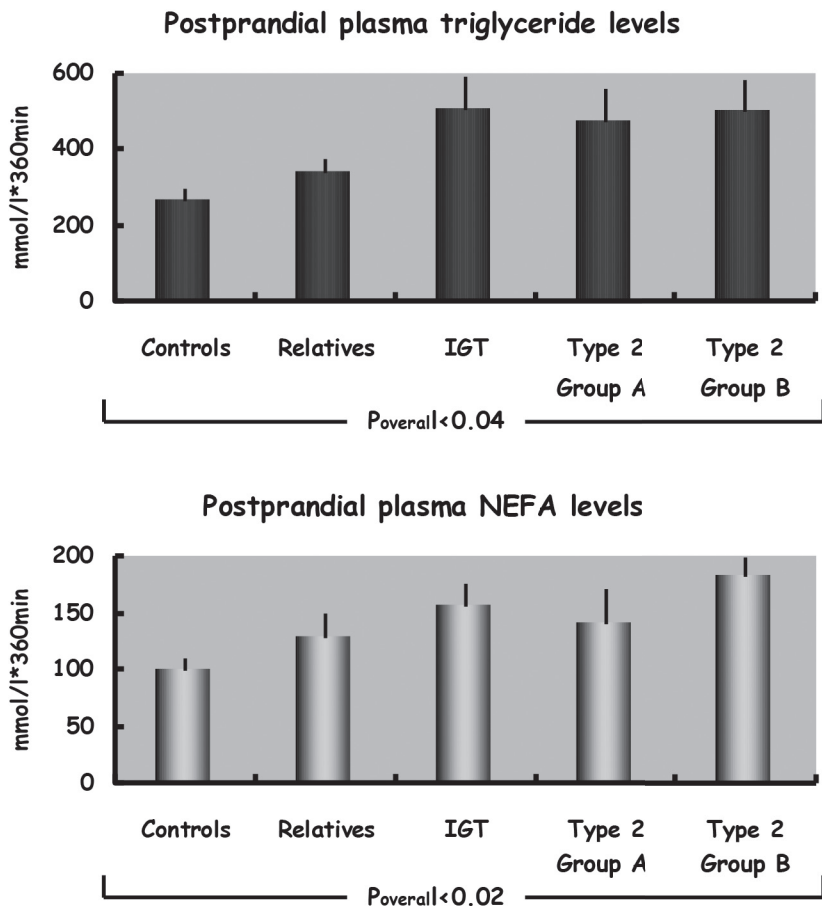
Ανεπαρκής ηπατική διαχείριση του γεύματος στο ΣΔτ2



Εικόνα 7. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ οδηγεί σε ανεπαρκή διαχείριση των υδατανθράκων του γεύματος. Μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και αυξημένη έκκριση γλυκαγόνης έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη καταστολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και μειωμένη ενσωμάτωση της γλυκόζης του γεύματος στο ηπατικό γλυκογόνο με αποτέλεσμα διαφυγή μεγάλου ποσού γλυκόζης στην περιφερική κυκλοφορία και αδυναμία αποθήκευσης και μεταβολισμού από τους σκελετικούς μυς. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε επιδείνωση της υπερινσουλιναιμίας, αυξημένες διακυμάνσεις γλυκόζης στην κυκλοφορία, βλάβη του ενδοθηλίου των αρτηριών/χρόνιες επιπλοκές και αυξητικές δράσεις της ινσουλίνης.

σφέρει στην αύξηση της γλυκονογένεσης και της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (Εικόνα 6).

Στο ΣΔτ2 η αντίσταση του μυϊκού ιστού και του ήπατος στην ινσουλίνη οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στην αντίσταση του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη, αποτέλεσμα της οποίας είναι η αύξηση της λιπόλυσης και παραγωγής NEFA και κυτταροκινών (Εικόνες 6 και 8). Τα NEFA είναι ισχυρότατοι διεγέρτες της ηπατικής γλυκονογένεσης και οι μεταβολίτες τους (κεραμίδια, διακυλογλυκερόλη) παρεμποδίζουν



Εικόνα 8. Μεταγευματικές αυξήσεις τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος μετά τη χορήγηση πλήρους γεύματος σε όλα τα στάδια εξέλιξης του ΣΔτ2 (συγγενείς 1ου βαθμού, διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη/IGT, ΣΔτ2 με μεταγευματική υπεργλυκαιμία και φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας/Group A και ΣΔτ2 με συνδυασμό υπεργλυκαιμίας νηστείας και μεταγευματικής/Group B).

ζουν τη δράση της ινσουλίνης στην πρόσληψη και στο μεταβολισμό της γλυκόζης στους σκελετικούς μύς. Από τις κυτταροκίνες θεραπευτικό ενδιαφέρον έχει η Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4), η οποία εκκρί-

νεται από τα λιποκύτταρα του σπλαχνικού και υποδόριου λιπώδους ιστού και είναι γνωστή για το ρόλο της στην απενεργοποίηση του ενδογενούς GLP-1 στην κυκλοφορία. Στα μυϊκά κύτταρα καταστέλλει τη μοριακή σηματοδότηση της ινσουλινικής δράσης, ενώ στα λιποκύτταρα διεγείρει τη λιπόλυση και την παραγωγή NEFA. Στο ΣΔτ2 η χορήγηση αναστολέων της DPP-4 (γλιπτίνες), εκτός από την αύξηση του ενδογενούς GLP-1, μειώνει και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η ινσουλίνη επιδρά στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του μυϊκού και λιπώδους ιστού και αυξάνει τη ροή του αίματος μέσω αύξησης της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου/NO προκαλώντας αγγειοδιαστολή στη μακροκυκλοφορία (μεγαλύτερες αρτηρίες) και επιστράτευση τριχοειδών αγγείων στη μικροκυκλοφορία. Οι δράσεις της ινσουλίνης στη ροή του αίματος και στην πρόσληψη και στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι στενά συνδεδεμένες διαδικασίες και επομένως σημαντικές για τον καθορισμό του βαθμού της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη. Στη μεταγενεματική περίοδο η μείωση της ροής αίματος παίζει σημαίνοντα ρόλο στη μεταβολική απορύθμιση: στο μυϊκό ιστό έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη προώθηση γλυκόζης/ινσουλίνης για μεταβολισμό, ενώ στο λιπώδη ιστό τη μειωμένη απομάκρυνση τριγλυκεριδίων και NEFA από την κυκλοφορία και την εναπόθεση/τοξική δράση στους άλλους ιστούς (Εικόνα 6). Στο ΣΔτ2 υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στη μακρο- και μικροκυκλοφορία τόσο στο μυϊκό, όσο και στο λιπώδη ιστό, η οποία διαπιστώνεται ακόμα και στους νεαρής ηλικίας μη παχύσαρκους συγγενείς 1ου βαθμού που οι ίδιοι δεν έχουν εμφανίσει ακόμα κλινικά έκδηλο ΣΔτ2.

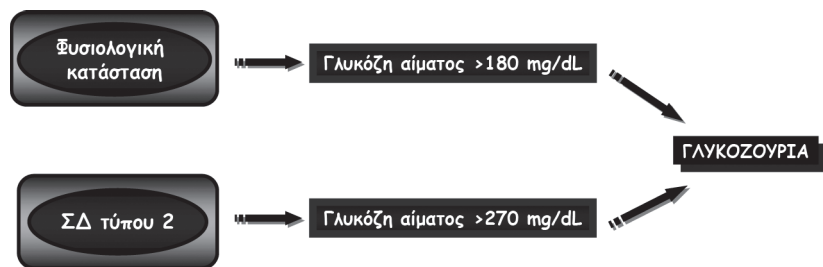
Ο ρόλος του γαστρεντερικού σωλήνα

Ο γαστρεντερικός σωλήνας εκκρίνει πεπτίδια (ινκρετίνες), τα οποία συμβάλλουν στη μεταβολική διαχείριση των συστατικών της τροφής, τροποποιώντας κατάλληλα την εκκριτική δραστηριότητα των β- και α-κυττάρων. Το Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) είναι το πιο μελετημένο: α) Διεγείρει τη βιοσύνθεση και την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. β) Προάγει τον πολλαπλασιασμό και ελαττώνει την απόπτωση των β-κυττάρων. γ) Καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας. δ) Αυ-

ξάνει την ευαισθησία του ήπατος στην ινσουλίνη. ε) Επιβραδύνει τη γαστρική κένωση. στ) Ασκει νευροπροστατευτική και ανορεξιογόνο δράση στο ΚΝΣ. Το Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) παίζει ρόλο ρυθμιστή σε ακραίες καταστάσεις αύξησης ή μείωσης των επιπέδων της γλυκόζης στην κυκλοφορία: ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας και διεγείρει την έκκριση γλυκαγόνης σε συνθήκες αυξημένης τάσης μείωσης της γλυκόζης σε επίπεδα υπογλυκαιμίας. Οι δράσεις των GLP-1/GIP στην έκκριση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης διαμεσολαβούνται από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Στο ΣΔτ2 η έκκριση και οι δράσεις των GLP-1/GIP μετά το γεύμα είναι μειωμένες με αποτέλεσμα τη δημιουργία υποϊνσουλιναιμίας, υπεργλυκαγοναιμίας, επιδείνωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμίας.

Ο ρόλος των νεφρών

Οι νεφροί παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Στα υγιή άτομα το 99% της γλυκόζης το οποίο διηθείται καθημερινά μέσω του σπειράματος επαναρροφάται και επιστρέφει στην κυκλοφορία του αίματος (Εικόνα 9). Αυτό γίνεται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια με τη διαμεσολάβηση ειδικών συμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (sodium-glucose co-transporters, SGLT2 και SGLT1, με πιο σημαντικούς τους πρώτους). Στο ΣΔτ2 η επαναρ-



Εικόνα 9. Σε φυσιολογικές καταστάσεις γλυκοζουρία εμφανίζεται, όταν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος αυξάνουν πάνω από 180 mg/dl. Στο ΣΔτ2 παρατηρείται αύξηση της νεφρικής οδού για γλυκοζουρία με αποτέλεσμα την ενίσχυση της υπεργλυκαιμίας.



Εικόνα 10. Στο ΣΔτ2 λόγω αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη και ενεργειακής στέρσης δημιουργούνται συνθήκες «λάθος λογικής», η οποία οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας των SGLT2 μεταφορέων στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και αυξημένη επαναρόφηση της γλυκόζης, παρά την ύπαρξη υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναιμίας (από δημοσίευση 8).

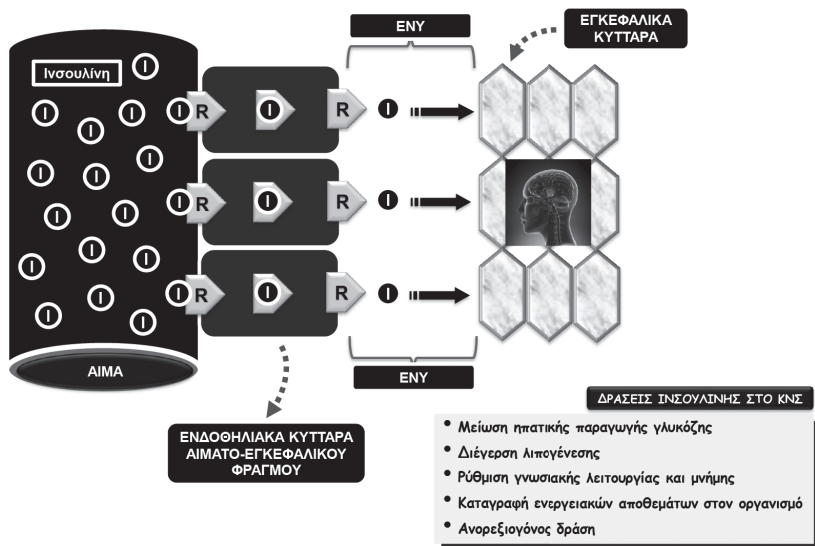
ρόφηση της γλυκόζης από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια αυξάνεται σημαντικά ως αποτέλεσμα μιας «λάθος λογικής». Η έλλειψη ενέργειας των ιστών σε κυτταρικό επίπεδο λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη και μειωμένου μεταβολισμού της γλυκόζης οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των SGLT2 μεταφορέων στους νεφρούς και αυξημένη επαναφορά της γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος παρά την υπεργλυκαιμία (Εικόνα 10).

Ο ρόλος του κεντρικού νευρικού συστήματος

Ο υποθάλαμος ρυθμίζει και συντονίζει την έκκριση ινσουλίνης/ γλυκαγόνης και τη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ (καταστολή της

γλυκονεογένεσης), τους σκελετικούς μυς (αύξηση της μεταφοράς και του μεταβολισμού της γλυκόζης) και το λιπώδη ιστό (μείωση της λιπόλυσης). Η ινσουλίνη, με τοπική δράση στον υποθάλαμο, συμμετέχει στην καταγραφή των ενεργειακών αποθεμάτων στον οργανισμό, ασκεί ανορεξιογόνο δράση, και ρυθμίζει το σωματικό βάρος (Εικόνα 11).

Στο ΣΔτ2 υπάρχει αντίσταση στην ανορεξιογόνο δράση της ινσουλίνης: σε πειραματόζωα, εκλεκτική μείωση των υποδοχέων της ινσουλίνης στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου προκάλεσε υπερφαγία, αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού, παχυσαρκία και αντίσταση του ήπατος στην ινσουλίνη. Η ανορεξιογόνος δράση της ινσουλίνης στον υποθάλαμο ασκείται μέσω καταστολής της δράσης ορεξιογόνων (όπως το νευροπεπτίδιο-Y) και αύξησης της δράσης ανορεξιογόνων πεπτιδίων. Εκτός από την ανορεξιογόνο δράση μειώνονται και οι δράσεις της ινσουλίνης που αφορούν τους περιφερικούς ιστούς.



Εικόνα 11. Πορεία της ινσουλίνης από την περιφερική κυκλοφορία στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και οι δράσεις της ινσουλίνης στα εγκεφαλικά κύτταρα. ΕΝΥ: εγκεφαλονωτιαίο υγρό (από δημοσίευση 7).

Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος

Το εντερικό μικροβίωμα περιέχει ~100 φορές περισσότερες γενετικές πληροφορίες από το ανθρώπινο γονιδίωμα και φαίνεται ότι συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του ΣΔτ2 και της παχυσαρκίας. Η υπόθεση αυτή ξεκίνησε, όταν διαπιστώθηκε ότι το μικροβίωμα ατόμων με παχυσαρκία και ΣΔτ2 ήταν διαφορετικό από εκείνο των μη παχύσαρκων υγιών. Ο ρόλος του μικροβιώματος είναι πολλαπλός και αφορά, μεταξύ άλλων, τη διάσπαση συστατικών της τροφής και την αποκομιδή ενέργειας, ενώ συνεισφέρει στη ρύθμιση της εντερικής διαπερατότητας. Ένας από τους διαμεσολαβητές, μέσω των οποίων το μικροβίωμα εξασφαλίζει την ακεραιότητα του εντερικού τοιχώματος, είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (οξικό, προπιονικό και κυρίως βουτυρικό), τα οποία σχηματίζονται από τη δράση βακτηριδίων του παχέος εντέρου στους σύνθετους υδατάνθρακες/ανθεκτικά άμυλα που διαφεύγουν την πέψη στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα.

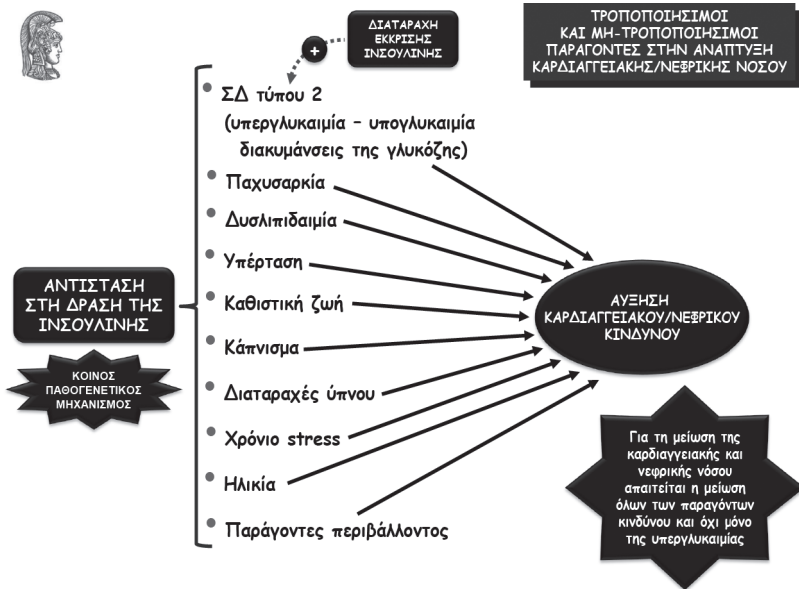
Αποσταθεροποίηση της εντερικής διαπερατότητας με μεταβολή του φυσιολογικού μικροβιώματος (π.χ. με διατροφή πλούσια σε λίπος) μπορεί να οδηγήσει σε αθρόα είσοδο στην κυκλοφορία λιποπολυσακχαριτών (συστατικά του τοιχώματος των Gram-αρνητικών βακτηριδίων του εντέρου) με αποτέλεσμα την πρόκληση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και δημιουργία αντίστασης στην ινσουλίνη (ιδιαίτερα στο λιπώδη ιστό). Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι στην παχυσαρκία και το ΣΔτ2 η κατάλληλη διατροφή τροποποιεί το παθολογικό μικροβίωμα και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και το σωματικό βάρος.

Γονίδια και περιβάλλον

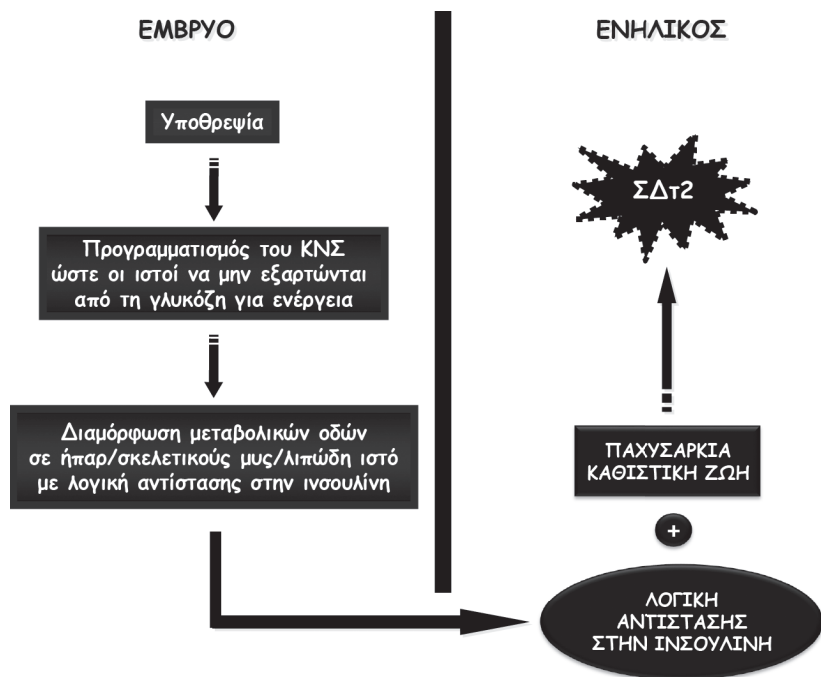
Τα γονίδια και το περιβάλλον είναι καθοριστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσλειτουργίας των β-κυττάρων. Είναι όμως ευνόητο ότι, αφού αλλαγές στη δεξαμενή των γονιδίων δε μπορούν να ευθύνονται για την κατακόρυφη αύξηση του ΣΔτ2 τις τελευταίες δεκαετίες, αυτή πρέπει να αποδοθεί αποκλειστικά σε παράγοντες του περιβάλλοντος. Έχουν εντοπιστεί πολλά γονίδια, τα οποία έχουν σχέση με το ΣΔτ2. Αν και κάποια

από αυτά σχετίζονται με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα περισσότερα συνδέονται με τις διαταραχές λειτουργίας των β-κυττάρων, χωρίς όμως να μπορούν να εξηγήσουν όλο το φάσμα των παθοφυσιολογικών διαταραχών που οδηγούν στο ΣΔτ2.

Πέρα από τον εμφανή ρόλο της αυξημένης πρόσληψης θερμίδων στη δημιουργία παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔτ2, άλλοι παράγοντες, μόνιμοι ή σε συνδυασμό, είναι επίσης σημαντικοί (Εικόνα 12): α) Η ηλικία, με την πρόοδο της οποίας αναπτύσσεται αντίσταση του μυϊκού και λιπώδους στην ινσουλίνη και μειώνεται η ικανότητα των β-κυττάρων να ανταποκρίνονται στη γλυκόζη. β) Το περιβάλλον του εμβρύου στη μήτρα κατά τη διάρκεια της κύησης. Υποθρεψία του εμβρύου οδηγεί σε τροποποιήσεις του γονιδιώματος, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 στην ενήλικη ζωή



Εικόνα 12. Τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου στο ΣΔτ2. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί κοινό παθογενετικό μηχανισμό (από δημοσίευση 8).

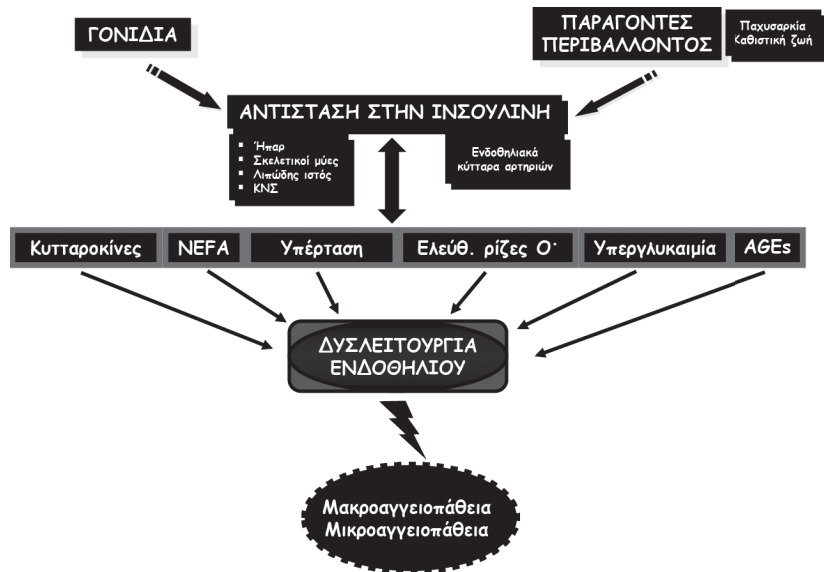


Εικόνα 13. Υποθρεψία του εμβρύου οδηγεί σε τροποποιήσεις του γονιδιώματος και αλλοίωση της λογικής χρησιμοποίησης της γλυκόζης, η οποία χρησιμοποιείται κυρίως για τις ανάγκες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η αναγκαστική στέρηση των περιφερικών ιστών από τη γλυκόζη και η χρησιμοποίηση άλλων υποστρωμάτων για τις ενεργειακές τους ανάγκες δημιουργεί λογική αντίστασης στην ινσουλίνη και κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2, αν συνυπάρξει παχυσαρκία και μειωμένη σωματική δραστηριότητα (καθιστική ζωή) (από δημοσίευση 8).

(Εικόνα 13). γ) Το έντονο και παρατεταμένο stress και οι διαταραχές του ύπνου (λίγος ή κατακεραματισμένος ύπνος) μπορούν να οδηγήσουν σε ΣΔτ2, αν υπάρχει θετικό κληρονομικό ιστορικό. δ) Έλλειψη άσκησης και καθιστική ζωή. ε) Η μόλυνση του περιβάλλοντος είναι πλέον ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες ανάπτυξης ΣΔτ2 σε όλο τον πλανήτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ΣΔτ2 είναι πολύπλοκη μεταβολική νόσος με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα κυρίως λόγω καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η μεταβολική απορύθμιση οφείλεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη στους ιστούς/ κύτταρα-στόχους (ήπαρ, μυϊκό/λιπώδη ιστό, αγγειακό ενδοθήλιο), στη «σχετική» ανεπάρκεια ινσουλίνης και την καθυστέρηση έκκρισης στην αρχή του γεύματος, στη μειωμένη έκκριση και δράση ινκρετινών από το γαστρεντερικό σύστημα, στην αύξηση επαναρρόφησης της γλυκόζης από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια του νεφρού, στο παθολογικό εντερικό μικροβίωμα και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών αποτελεί τη βάση για την ορθολογική και αποτελεσματική χρήση των θεραπευτικών επιλογών με στόχο τη μείωση της υπεργλυκαιμίας αλλά και του κινδύνου εμφάνισης μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Στο ΣΔτ2 ο συνδυασμός γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων εγκαθιστά αντίσταση στην ινσουλίνη και οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και χρόνιες επιπλοκές (από δημοσίευση 8).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 207-215.
2. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 306-315.
3. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-795.
4. Dimitriadis G, Boutati E, Lambadiari V et al. Restoration of early insulin secretion after a meal in type 2 diabetes: effects on lipid and glucose metabolism. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 490-497.
5. Dimitriadis G, Lambadiari V, Mitrou P et al. Impaired postprandial blood flow in adipose tissue may be an early marker of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 3128-3130.
6. Δημητριάδης Γ, Μαράτου Ε, Μουτσάτσου Π. Οι δράσεις της ινσουλίνης και των άλλων ορμονών που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης. Στο: «Σύγχρονη Διαβητολογία», Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Ιατρικές Εκδ Σελίδα, Αθήνα 2019: 49-82.
7. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A et al. Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: an integrative approach. *Nutrients* 2021; 13: 159.
8. Δημητριάδης Γ, Παπακωνσταντίνου Α. Σακχαρώδης Διαβήτης. Στο: Ζαμπέλας Α (Συντονιστής Έκδοσης) Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με Στοιχεία Παθολογίας, 2η Έκδοση, σελ. 349-401, Broken Hill Publishers LTD, 2022.
9. Dendup T, Feng X, Clingan S et al. Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 78.
10. Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2007; 28: 253-283.
11. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017; 376: 254-266.
12. Killick R, Banks S, Liu P. Implications of sleep restriction and recovery on metabolic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3876-3890.
13. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W et al. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* 2014; 63: 2232-2243.
14. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E et al. Increases in muscle blood flow after a mixed meal are impaired at all stages of type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 825-830.

15. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011; 60: 1917-1925.
16. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl.* 2011: S1-S6.
17. Rask-Madsen C, King G. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 46-56.
18. Rowlands J, Heng J, Newsholme P et al. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 672.
19. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 3): S16-S21.
20. Zhang S, Mwiberi S, Pickford R et al. Longitudinal associations between ambient air pollution and insulin sensitivity: results from the KORA cohort study. *Lancet Planet Health* 2021; 5: e39-e49.