

22^ο Συνέδριο ΔΕΚΕ, Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2008

Αθηροθρόμβωση και σακχαρώδης διαβήτης. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Γεώργιος Γιαννόγλου
Καθηγητής Καρδιολογίας



Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται από τους σημαντικότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

*Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease:
the Framingham study. JAMA. 1979*

Σακχαρώδης διαβήτης

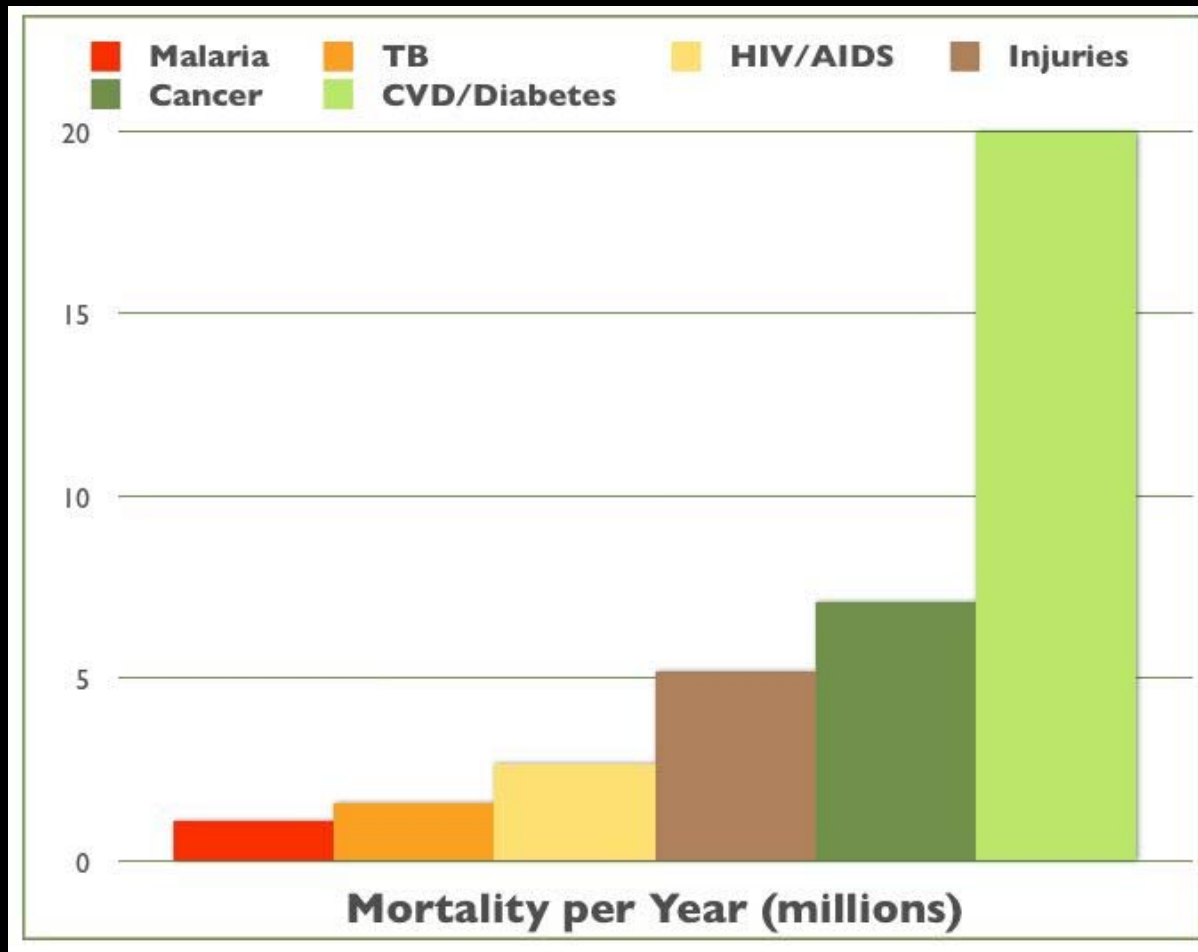
- Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια μεταβολική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία
- Η υπεργλυκαιμία διαδραματίζει ρόλο-κλειδί στην παθογένεια των διαβητικών επιπλοκών (μικρο-και μακρο-αγγειοπάθεια)

Σακχαρώδης διαβήτης και αθηροσκλήρωση

- 1/3 των ατόμων που γεννήθηκαν το 2000 θα εμφανίσουν ΣΔ.
- Άνω του 30% από αυτούς θα έχουν ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης.
- Η αθηροσκλήρωση είναι υπεύθυνη για άνω του 80% των θανάτων των ατόμων με ΣΔ στη Β. Αμερική.

Narayan KM, et al. JAMA 2003
Haffner SM, N Engl J Med 1998

Θνητότητα ανά έτος



Μεταβολικό σύνδρομο

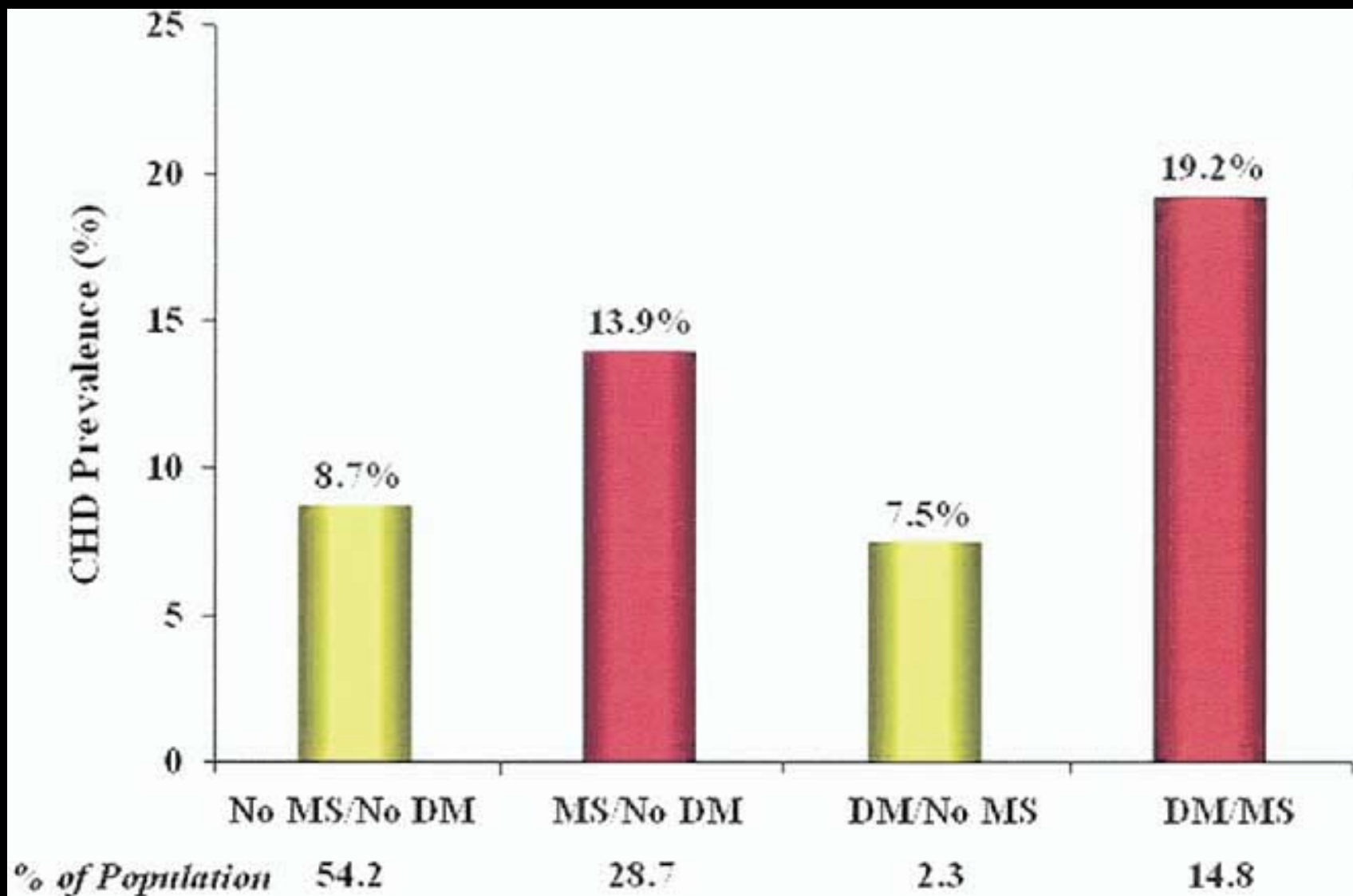
- Κοιλιακή παχυσαρκία
- Αντίσταση στην ινσουλίνη (αυξημένη γλυκόζη νηστείας)
- Υπέρταση
- Δυσλιπιδαιμία (↑τριγλυκερίδια και ↓HDL)
- Μικροαλβουμινουρία

Zimmet P, et al. Nature 2001

Σακχαρώδης διαβήτης και μεταβολικό σύνδρομο

Αυξάνει την επίπτωση της στεφανιαίας
νόσου στο 19,2% των πασχόντων

Επίπτωση της στεφανιαίας νόσου



ΓΛΥΚΟΖΗ

- Είναι πηγή ενέργειας για τα κύτταρα και τον οργανισμό

ΠΡΟΣΟΧΗ !

- Αυξημένες ποσότητες γλυκόζης οδηγεί στο φαινόμενο της γλυκοζυλίωσης

ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗ

- Μια ποσότητα γλυκόζης του αίματος δεν μπορεί να μεταφερθεί με τη δράση της ινσουλίνης εντός των κυττάρων
- Η ποσότητα αυτή ενώνεται με πρωτεΐνες και σχηματίζουν τις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες

ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

- Αλλοιώνουν τις ιδιότητες των πρωτεϊνών
 - Αδρανοποιούν ένζυμα

Και ακόμη...

- Εξουδετερώνονται τα αντιοξειδωτικά ένζυμα
 - Παράγονται ελεύθερες ρίζες
- Διαταράσσεται η λειτουργία των κυττάρων
 - Ασθενεί και γηράσκει ο οργανισμός

Τί σημαίνει αυτό ;

- Πλαδαρό δέρμα
 - Ρυτίδες
- Καφέ στίγματα δέρματος
- Πρώϊμος καταρράκτης
 - Νόσος Αλτσχάϊμερ
 - Αύξηση της LDL

ΠΡΩΪΜΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

- Κληρονομικότητα
- Οξείδωση των κυττάρων
- Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ ΗΠΤΑ, 2004

Η κατανάλωση πολύ επεξεργασμένων
(απλών) υδατανθράκων (άσπρο ψωμί,
επεξεργασμένα δημητριακά) προκαλεί
απότομη αύξηση της γλυκόζης του
αίματος



Αθρόα έκκριση ινσουλίνης



Μεγάλη διακύμανση της γλυκόζης αίματος

Μεγάλη διακύμανση της γλυκόζης αίματος



Πρώιμη πείνα



Αυξημένη ποσότητα επόμενου γεύματος



Αυξημένο γλυκαιμικό φορτίο



ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Παχυσαρκία: κορυφαίο πρόβλημα δημόσιας υγείας





Φυσική διατροφή

Μη επεξεργασμένοι (σύμπλοκοι
υδατάνθρακες)



Χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο

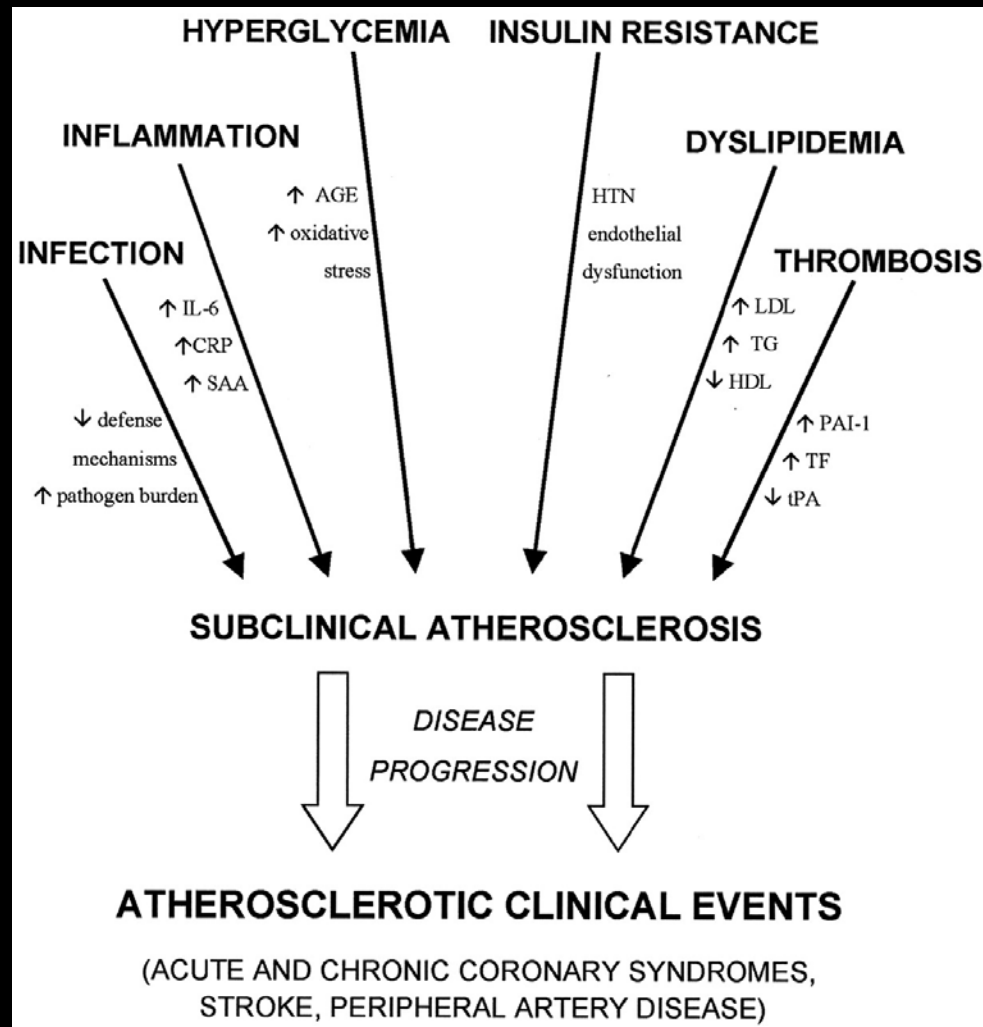


Βραδεία και ομαλή έκκριση ινσουλίνης



Αίσθημα κορεσμού

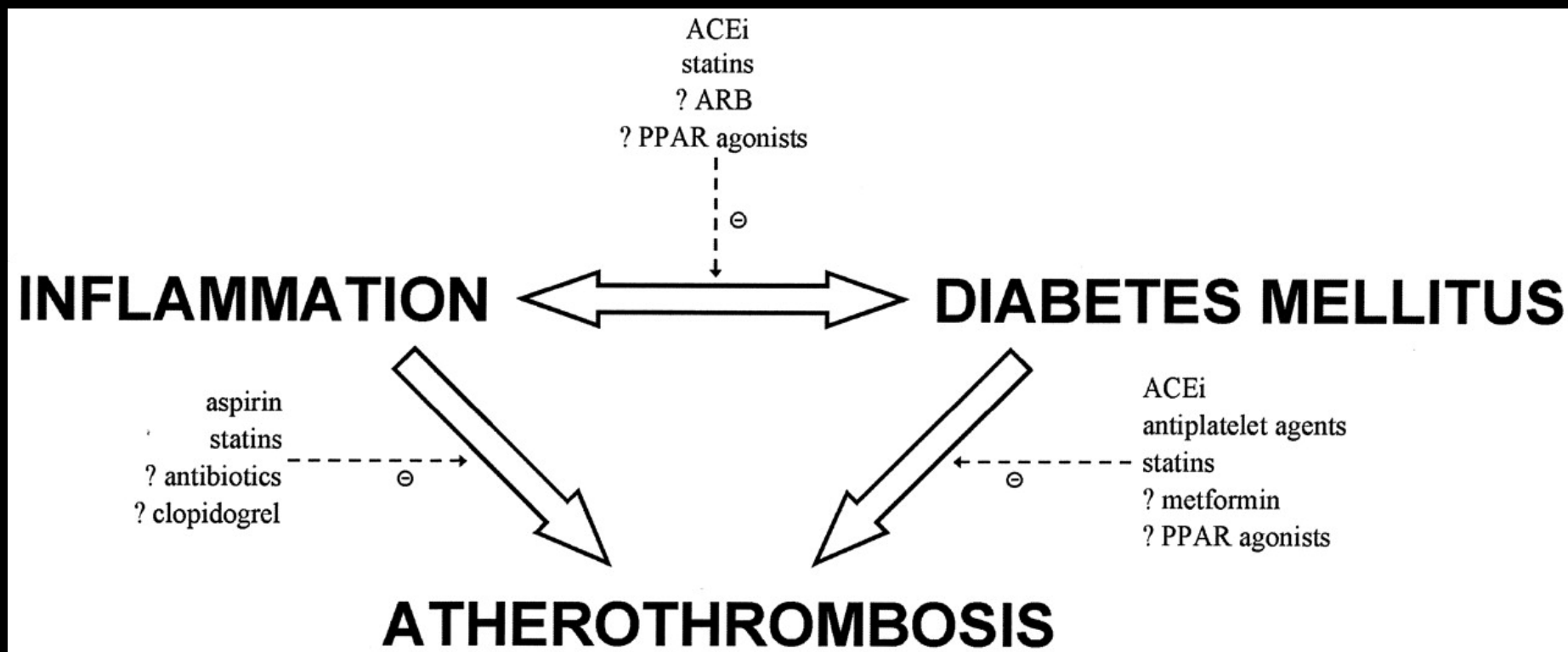
Παθογενετικοί μηχανισμοί αθηροσκλήρωσης σε διαβητικούς ασθενείς



Biondi-Zoccai, G. G. L. et al. J Am Coll Cardiol 2003;41:1071-1077

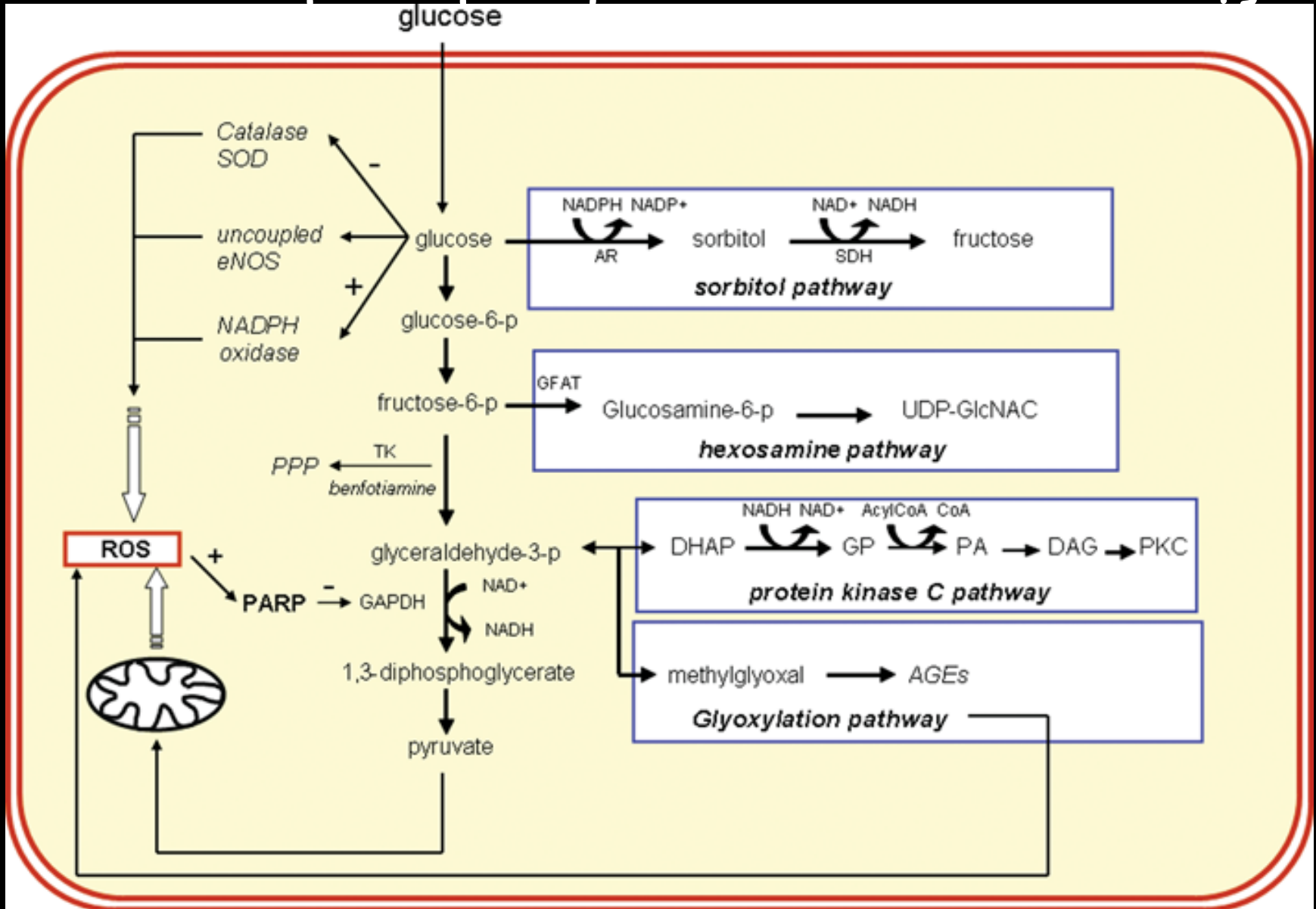


Αλληλεπίδραση φλεγμονής και σακχαρώδους διαβήτη στην παθογένεση της αθηροθρόμβωσης



Biondi-Zoccai, G. G. L. et al. J Am Coll Cardiol 2003;41:1071-1077

Υπεργλυκαιμική βλάβη από υπεργλυκαιμία και τα ενδιάμεσα μεταβολικά επακόλουθά της



Υψηλό σάκχαρο αίματος προκαλεί

- Αύξηση ελευθέρων ριζών οξυγόνου
- Ελάττωση της διαθεσιμότητας του NO

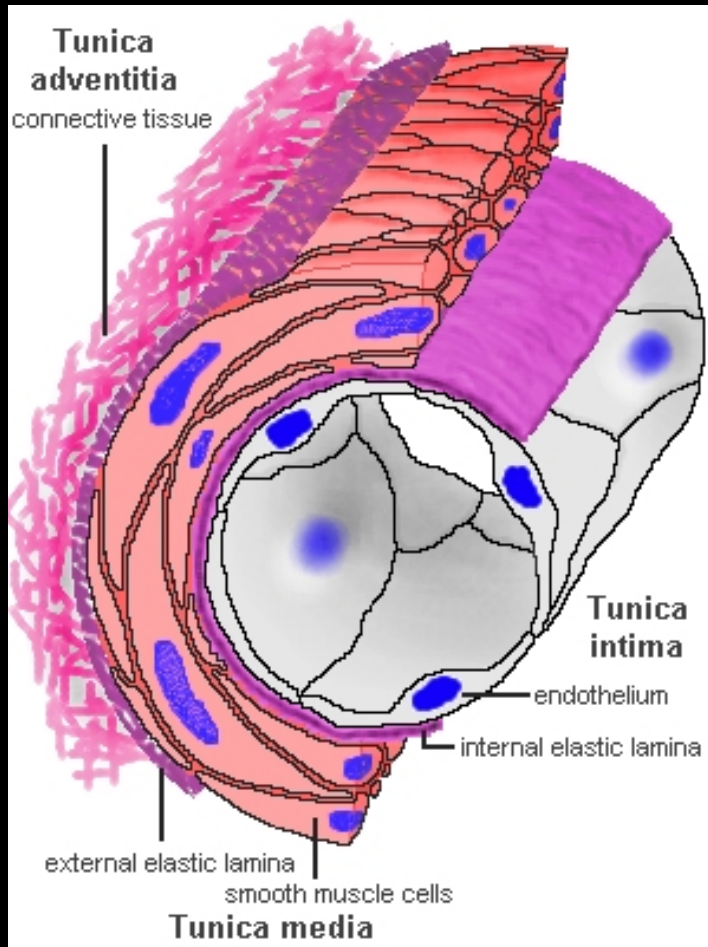
Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

- Υψηλής αντιδραστικότητας μόρια
- Προκαλούν πρόιμη απόπτωση κυττάρων

Ελάττωση του NO

- Μειώνει την ικανότητα διαστολής των αγγείων
- Εμποδίζει την αύξηση παροχής αίματος

Ο ΣΔ παρεμποδίζει την διαστολή των στεφανιαίων



- Αυξάνει τη δραστικότητα της αργινάσης (L-arginine → ουρία)
- Μόνο μικρή ποσότητα L-arginine μένει διαθέσιμη για την παραγωγή NO μέσω της συνθάσης του NO

Μοριακοί μηχανισμοί

- Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιπιδίων
- Οξειδωτικό stress
- Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)

Nishikawa T et al, Nature, 2000

Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιποπρωτεϊνών

Η γλυκόζη ενώνεται με αμινοομάδες
πρωτεϊνών της κυκλοφορίας ή του
αρτηριακού τοιχώματος και σχηματίζει
αρχικά ασταθείς γλυκοζυλιωμένες
ενώσεις

Mailard L, 1912

Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιποπρωτεϊνών

- Οι ασταθείς γλυκοζυλιωμένες ενώσεις αναδιατάσσονται για να σχηματίσουν σταθερότερα προϊόντα (τύπου Amadori), όπως η αιμοσφαιρίνη A 1C

Brownlee M et al, N Engl J Med, 1988

Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιποπρωτεϊνών

Οι μακράς επιβίωσης πρωτεΐνες
(κολλαγόνο) που υπέστησαν γλυκοζυλίωση
συνεχίζουν να υφίστανται χημικές
αναδιατάξεις



Τελικά προϊόντα προηγμένης
γλυκοζυλίωσης
(Advanced Glycosylation End products)

Advanced Glycation End Productss **AGEs**

- Ετερογενής ομάδα μορίων.
- Σχετίζονται συνήθως με εξωκυττάριας πρωτεΐνες μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής, όπως το κολλαγόνο.
- Προέλευση: συνήθως ενδογενής
εξωγενής (τροφές, κάπνισμα).

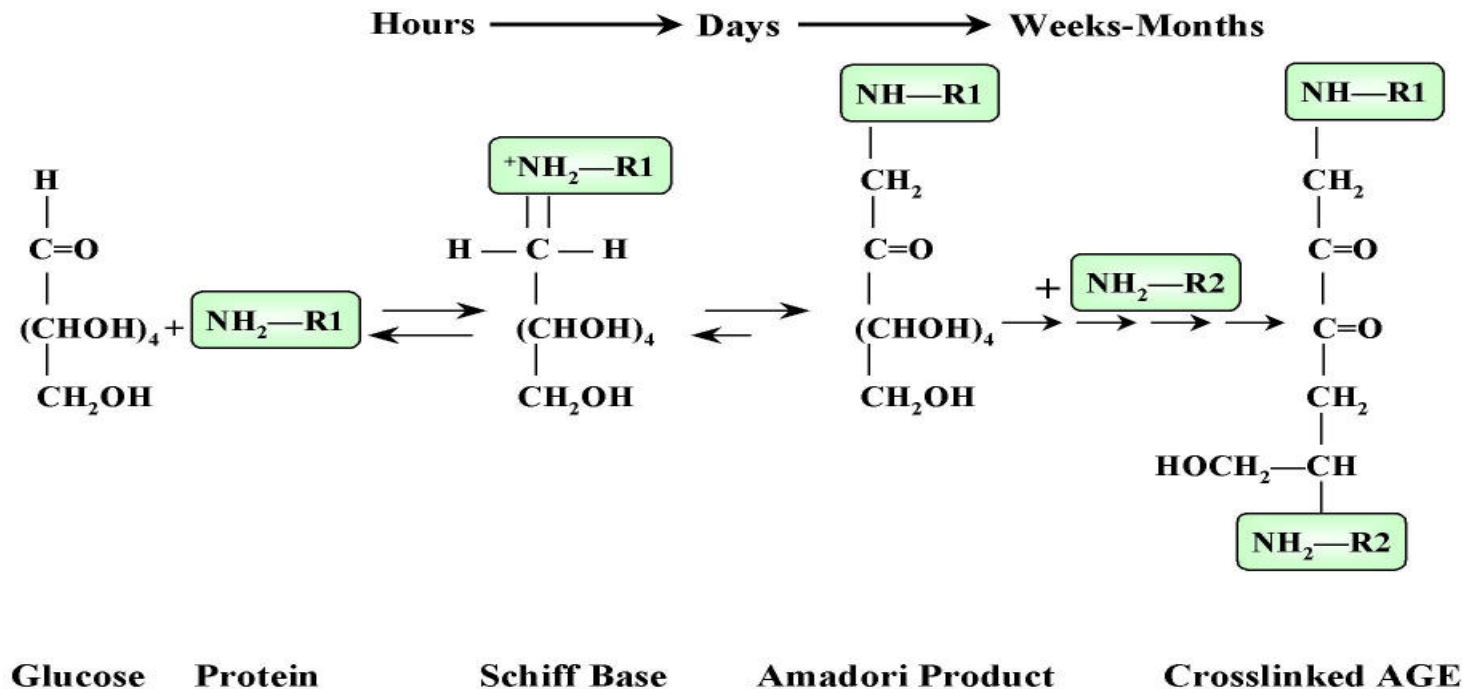
Τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)

- Σταθερά και αναλλοίωτα
- Κυρίαρχες (in vivo): οι ενώσεις carboxymethyl-lysine-protein
 - Συνεχής συσσώρευση

Ikeda K et al, Biochemistry, 1996

Brownlee M et al, N Engl J Med, 1988

Ο σχηματισμός των AGEs



Παράγοντες που σχετίζονται με την παραγωγή των AGEs

- Η συγκέντρωση της γλυκόζης
- Το οξειδοαναγωγικό δυναμικό (redox potential) του ιστικού μικροπεριβάλλοντος

Schmidt AM et al, Circ Res, 1999

Nishikawa T et al, Nature, 2000

Μηχανισμοί επιτάχυνσης της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας από τα AGEs

- Μη εξαρτώμενοι από υποδοχείς
- Εξαρτώμενοι από υποδοχείς

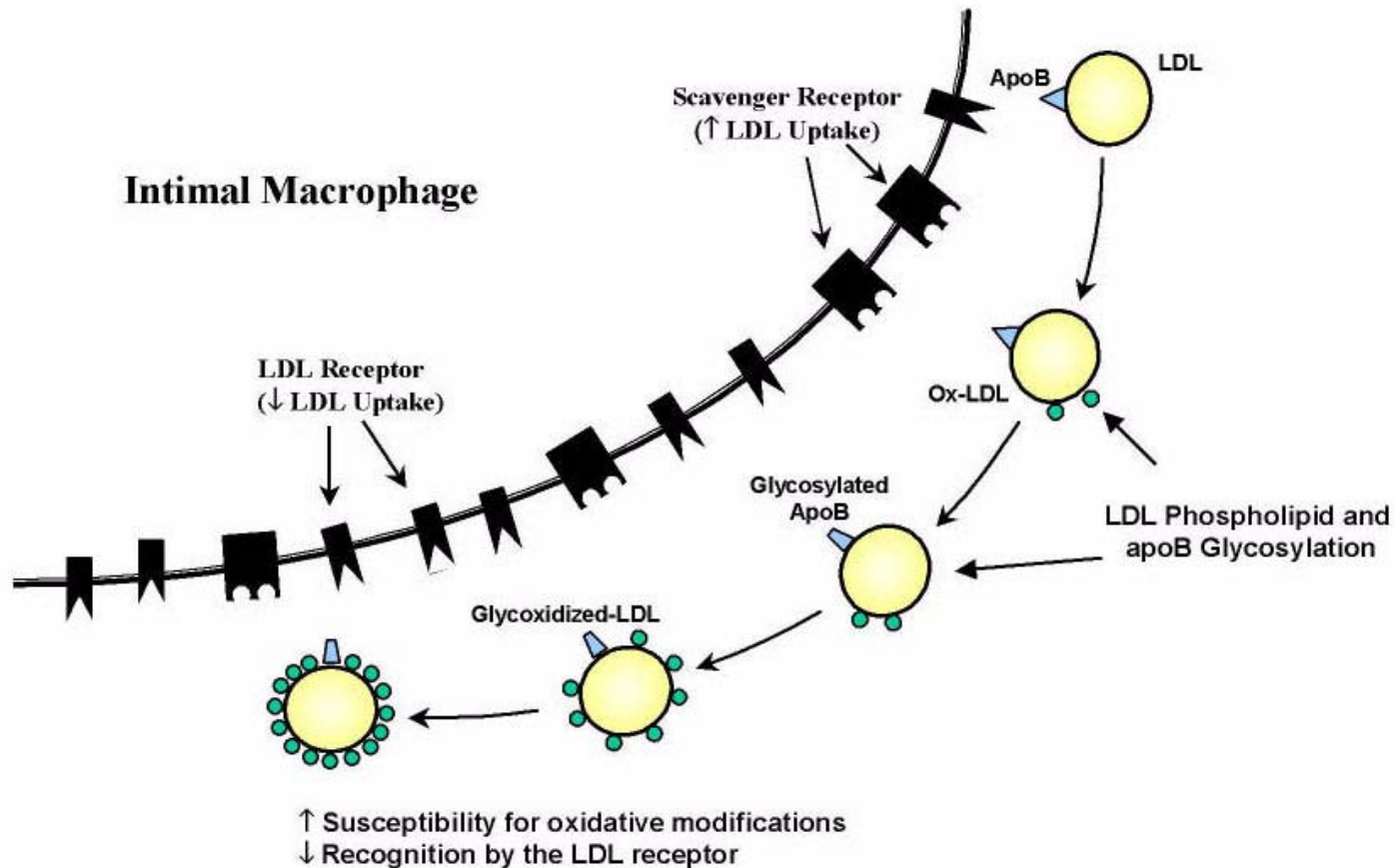
Aronson D, Rayfield EJ. Cardiov Diabet, 2002

Μη εξαρτώμενοι από υποδοχείς

- Παγίδευση της LDL υπενδοθηλιακά
- Αδρανοποίηση της ρυθμιστικής πρωτεΐνης CD59 (απελευθέρωση παραγόντων ανάπτυξης και κυτοκινών)
- Ελάττωση της heparan sulfate, μείωση συνεκτικότητας ενδοθηλιακών κυττάρων

Aronson D, Rayfield EJ. Cardio Diabet, 2002

Γλυκοζυλίωση της LDL αυξάνει την αθηρογόνο δράση της

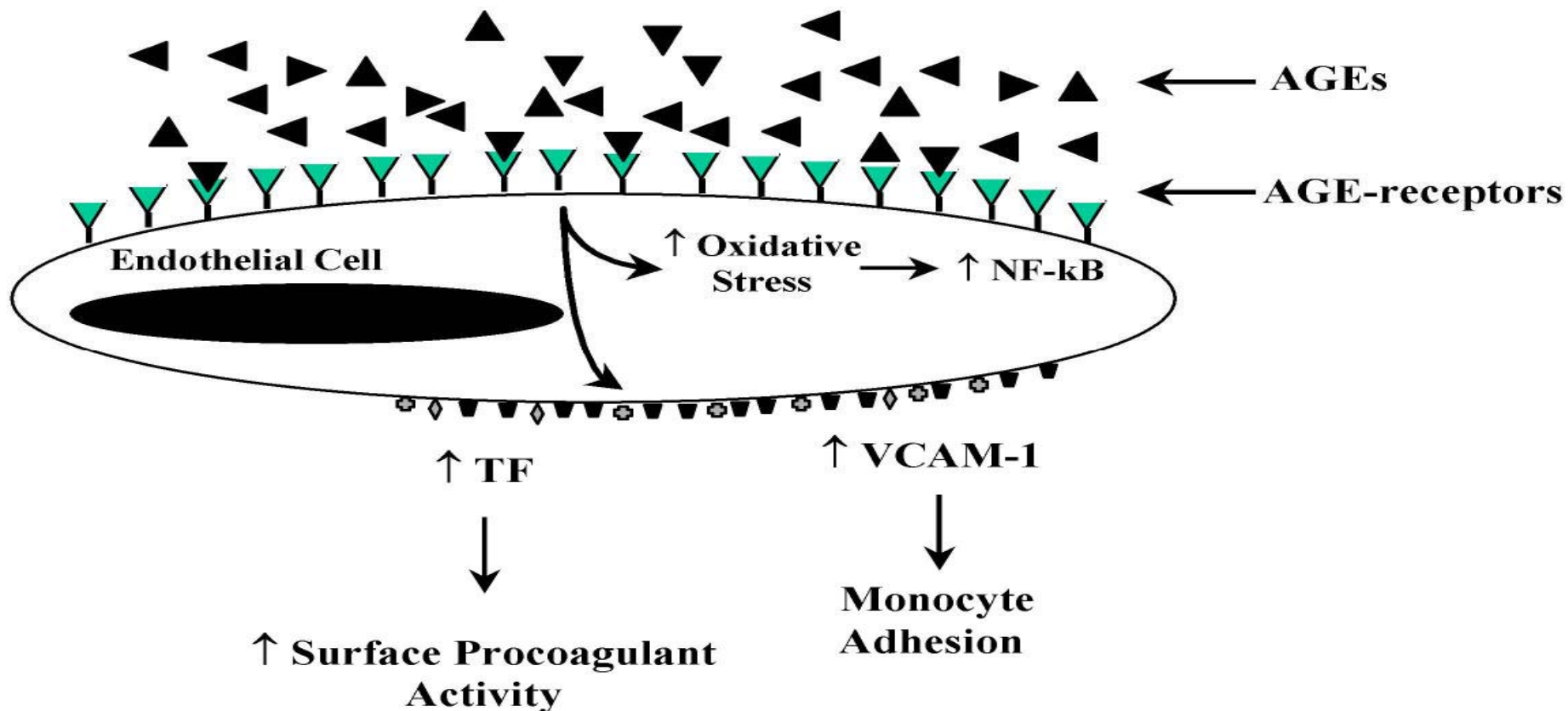


Εξαρτώμενοι από υποδοχείς

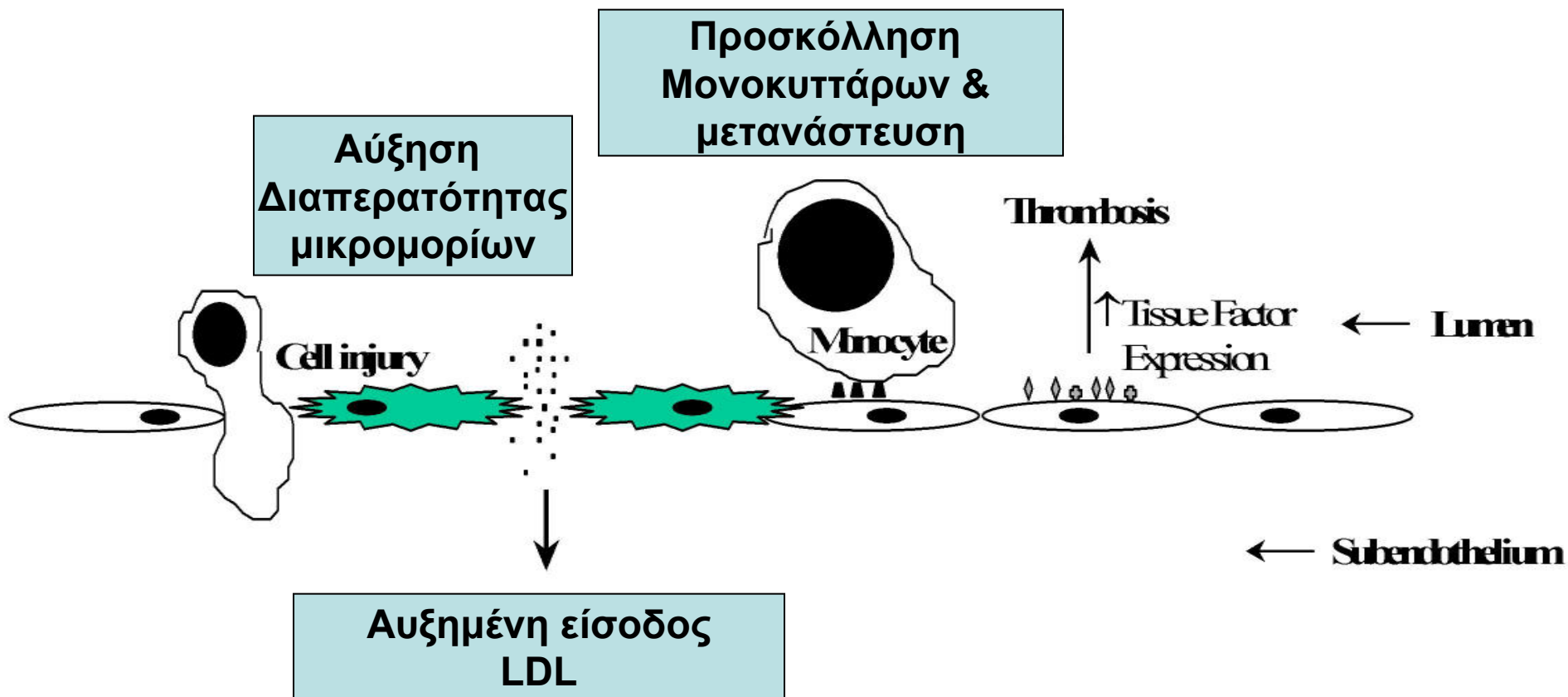
- Υποδοχείς AGEs επί των κυττάρων που εμπλέκονται με την αθηροσκλήρωση (RAGE)
- Οξειδωτικό stress
- Αύξηση διαπερατότητας ενδοθηλίου
- Έκφραση συγκολλητικών μορίων
- Παραγωγή κυτοκινών (TNF- α , IL-1)

Schmidt AM et al, Arterioscler Thromb, 1994

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ συνένωσης AGEs και RAGE



Η δράση των AGEs



Η πρωτεϊνική κινάση C (protein kinase C, PKC)

- Υπάρχουν τουλάχιστον 12 ισομορφές
- Το σύστημα της PKC ενεργοποιείται από τις υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης
- Αυξάνει την έκφραση του TNF- β (εξωκυττάρια παραγωγή matrix, πάχυνση βασικής μεμβράνης τριχοειδών)

Nabel E et al, Proc Natl Acad Sci USA, 1993

Οξειδωτικό stress

- Αντιδραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) εκκλύονται ενδοκυτταρικά (υπεργλυκαιμία)
- Παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου
- Ελαττώνεται η αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού (βιτ C, βιτ E)

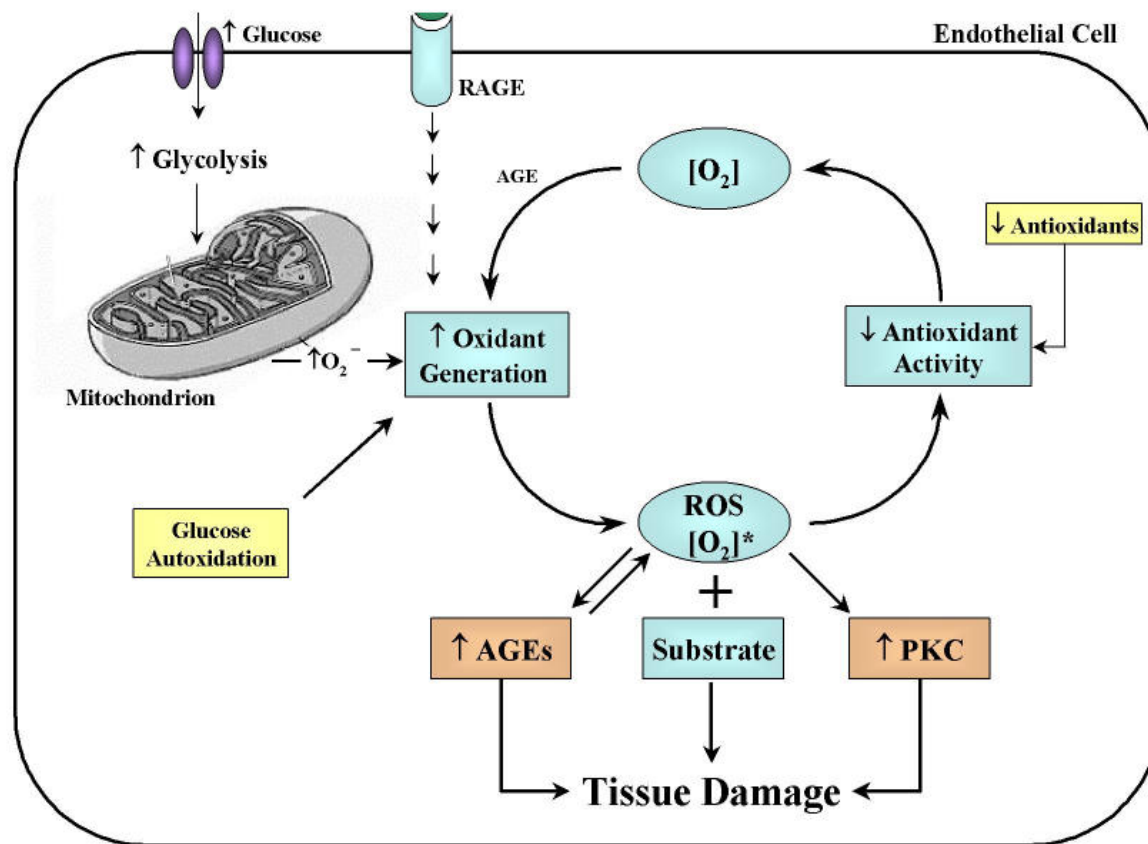
Chen MS et al, Diabetes, 1983

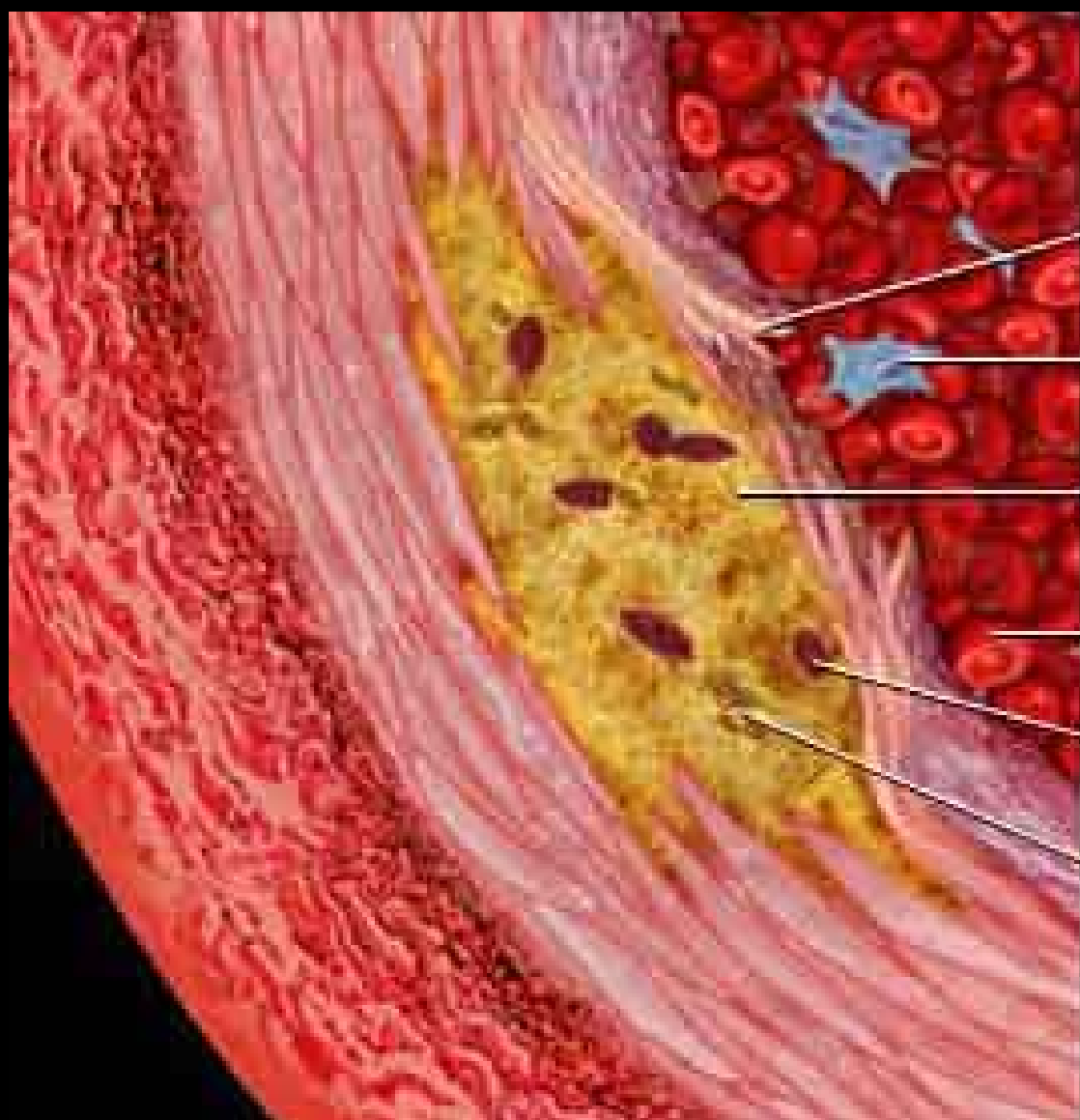
Sano T et al, Diabetologia, 1998

Γλυκοξείδωση (Glycooxidation)

- Ορισμένα AGEs παράγονται με συνδυασμένη διαδικασία γλυκοζυλίωσης και οξείδωσης
- Επιτείνει την οξείδωση και εκκλύει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

Yan SD et al, Proc Natl Acad Sci USA, 1994





ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

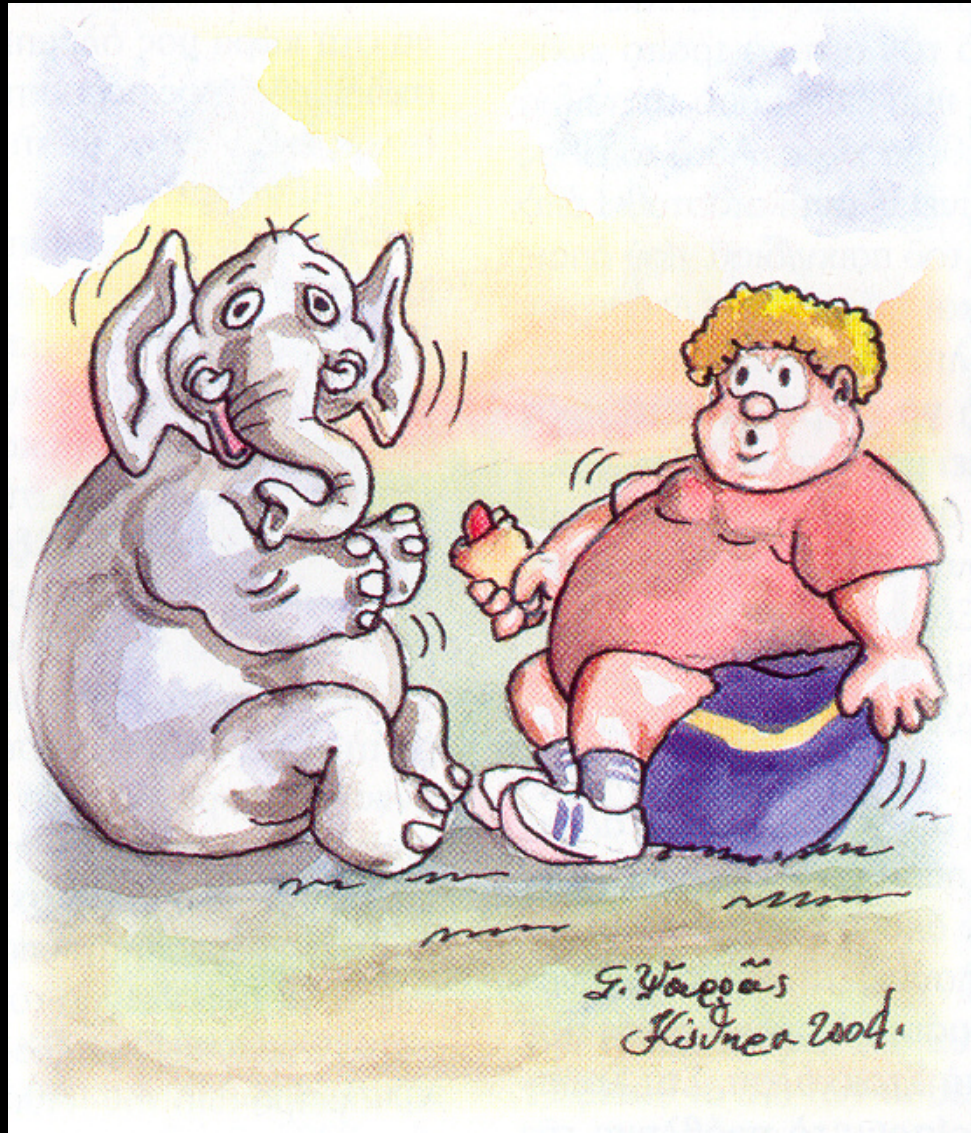
- Ο σακχαρώδης διαβήτης ευνοεί την αθηροθρόμβωση
- Η αθηροθρόμβωση είναι η κυριότερη αιτία θανάτου των σακχαροδιαβητικών
- Η αποφυγή της υπεργλυκαιμίας σχετίζεται με καλύτερη υγεία

ΑΣΚΗΣΗ

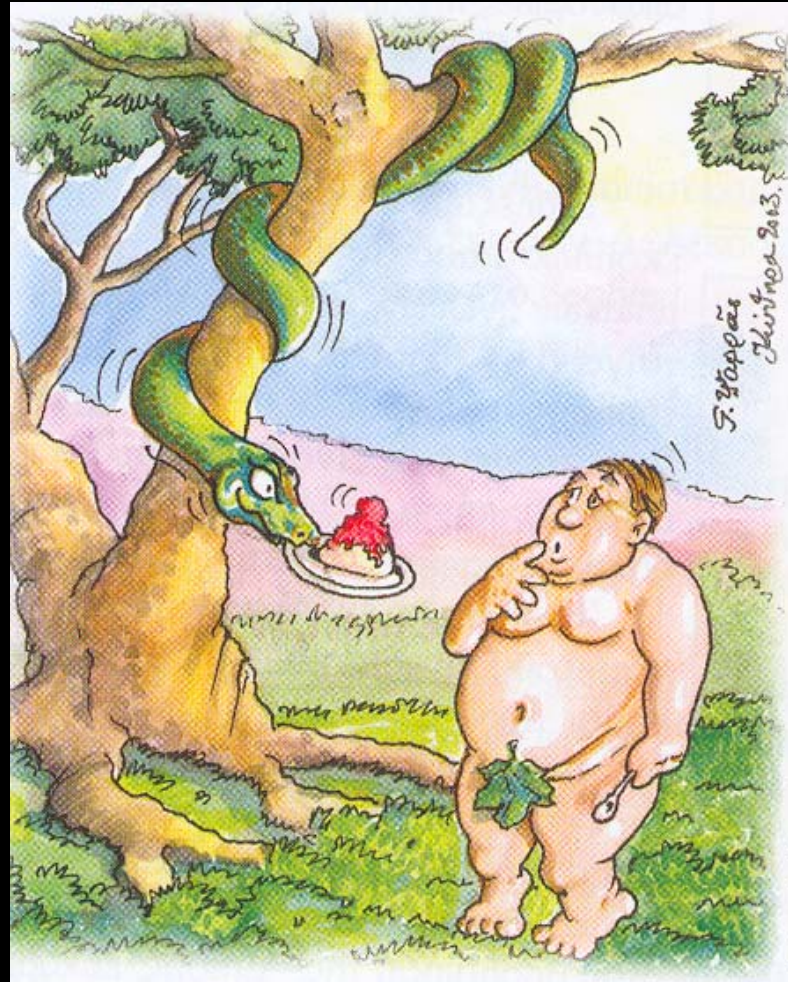
ΜΕ ΒΑΔΙΣΜΑ 1 ΩΡΑΣ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ

- Απώλεια 300 θερμίδων την ημέρα
- Ελαττώνεται η αρτηριακή πίεση
 - Μειώνεται το σάκχαρο
 - Μειώνεται η χοληστερίνη

Καταπολέμηση της παχυσαρκίας



Όχι στον απαγορευμένο καρπό



ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ



ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ

