



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ

(ΤΕΙ) ΚΡΗΤΗΣ

Τμήμα Διατροφής & Διαιτολογίας, Σητεία

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων σε
διαβητικούς ασθενείς.**

Diabetes can slow you down,
... It can make your life
different. But it doesn't
have to stop you. If you take
good care of yourself, you
can have dreams and
aspirations.

Scott Verplank

Φοιτήτρια: ΜΑΚΡΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

Επιβλέπων καθηγητής: ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗΣ Γ. Α.

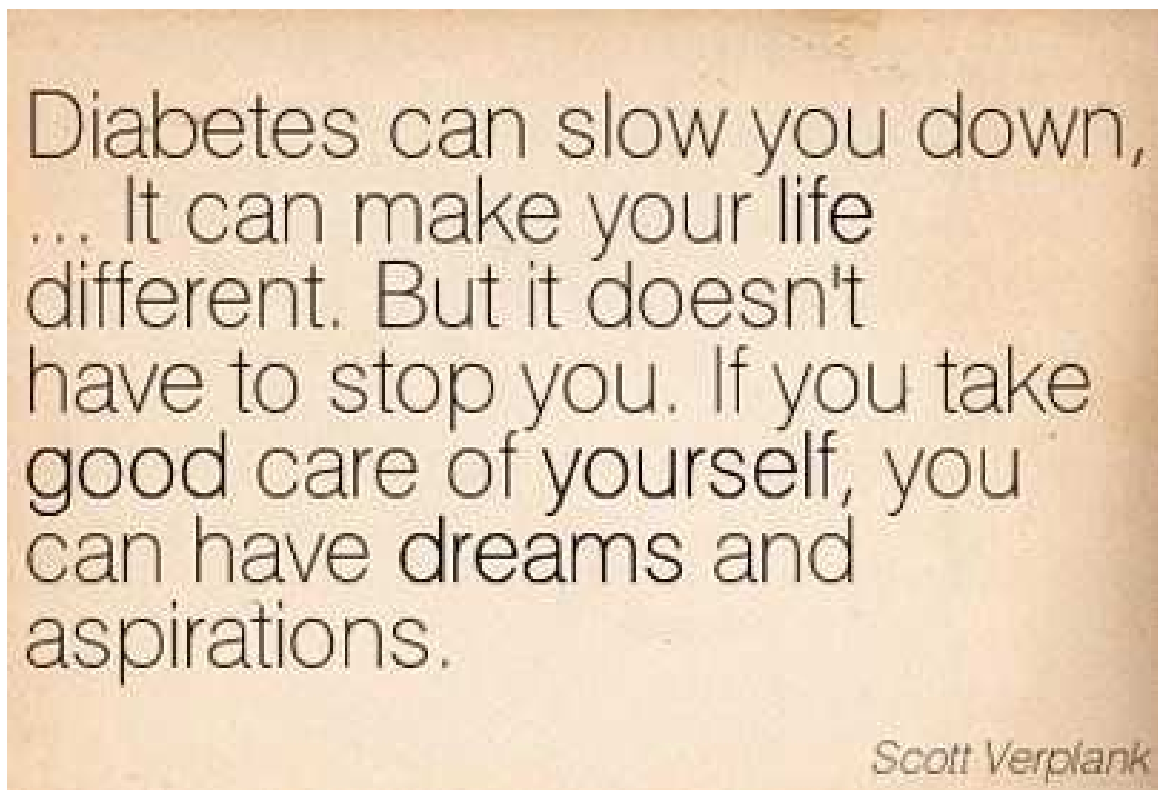


**TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE (TEI)
OF CRETE**

Department of Nutrition and Dietetics, Siteia

DIPLOMA THESIS

**Subject : Prevention of cardiovascular diseases in
patients suffering from diabetes mellitus.**



Student: MAKRI EVAGGELIA

Supervisor: FRAGKIADAKIS G. A.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια χρόνια νόσο, η οποία έχει λάβει πλέον παγκοσμίως εκτενείς επιδημιολογικές διαστάσεις. Εκτός από τις χρόνιες επιπτώσεις που προκαλεί στους πάσχοντες, αποτελεί και μια από τις κυρίες αιτίες θανάτου λόγω των καρδιαγγειακών επιπλοκών που προκαλεί.

Στην παρούσα, λοιπόν, πτυχιακή εργασία γίνεται λεπτομερής αναφορά στον σακχαρώδη διαβήτη, προκειμένου να κατανοηθούν τα βασικά χαρακτηριστικά του, με επικέντρωση κυρίως στις καρδιαγγειακές επιπλοκές που ο ίδιος προκαλεί. Αναλύονται περαιτέρω οι λόγοι που οδηγούν στις συγκεκριμένες καρδιαγγειακές επιπλοκές στους διαβητικούς ασθενείς, με τελικό και κύριο στόχο την παράθεση/λήψη προληπτικών μέτρων για αυτές.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακές επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη, πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών σε διαβητικούς ασθενείς, πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων στον σακχαρώδη διαβήτη.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease, which is now considered as a global epidemic. Despite the chronic consequences that causes to the ailing, it is considered to be one of the major causes of death due to the cardiovascular complications that it causes.

Therefore, in the present study, an extensive reference to diabetes mellitus is carried out, in order to understand its basic characteristics, and an extensive analysis of the cardiovascular complications that it causes. In addition, the reasons that may have caused these cardiovascular complications are pointed and analyzed, in order to propose some preventive measures of cardiovascular disease in diabetes mellitus, which is our final and main target.

KEY WORDS: diabetes mellitus, cardiovascular complications in diabetes mellitus, prevention of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus, prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια των σπουδών στο Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας του τεχνολογικού εκπαιδευτικού ιδρύματος Κρήτης. Σκοπός της πτυχιακής εργασίας είναι η συγκέντρωση των διαθέσιμων και τεκμηριωμένων μέτρων και μεθόδων πρόληψης των καρδιαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη. Το συγκεκριμένο θέμα επιλέχθηκε διότι, ο διαβήτης είναι πλέον μια χρόνια νόσος που έχει πάρει επιδημιολογικές διαστάσεις (καθώς ο αριθμός των πασχόντων παγκοσμίως ξεπερνά τα 200 εκατομμύρια), οι θάνατοι οφειλόμενοι στις καρδιαγγειακές επιπλοκές του ολοένα και αυξάνονται και ένα μεγάλο, βασικό και πολυσυζητημένο μέρος της θεραπείας του αφορά τη διατητική αγωγή που πρέπει να ακολουθήσουν οι ασθενείς. Κρίνεται, λοιπόν, απολύτως σημαντικό να προταθούν τα κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών στους διαβητικούς ασθενείς, προκειμένου να μειωθεί το ποσοστό θνησιμότητάς τους, και ως γνωστό, δεν υπάρχει καλύτερο μέτρο από την πρόληψη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Φραγκιαδάκη Γ. Α. για την σημαντική βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	iii
Πρόλογος.....	v
Εισαγωγή.....	x
1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	1
1.1. Ορισμός.....	1
1.2. Φυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη.....	1
1.3. Ταξινόμηση.....	2
1.4. Επιδημιολογία.....	9
1.4.1. Παγκόσμια δεδομένα.....	9
1.4.2. Ελληνικά δεδομένα.....	11
1.5. Αίτια.....	12
1.5.1. Αίτια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.....	12
1.5.2. Αίτια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	14
1.5.3. Αίτια σακχαρώδη διαβήτη της κήσης.....	15
1.6. Παράγοντες κινδύνου.....	15
1.6.1. Παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.....	15
1.6.2. Παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	15
1.6.3. Παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη της κήσης.....	17
1.7. Κλινική εικόνα.....	18
1.8. Διάγνωση.....	19
1.9. Θεραπεία.....	24
1.10. Επιπλοκές.....	32
1.10.1. Οξείες επιπλοκές.....	32

1.10.2. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές.....	35
2. ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	38
2.1. Στεφανιαία νόσος.....	38
2.1.1. Αιτιοπαθογένεια.....	39
2.1.2. Παράγοντες κινδύνου.....	42
2.1.3. Κλινική εικόνα.....	43
2.1.4. Διάγνωση.....	44
2.1.5. Θεραπεία.....	45
2.2. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο(ΑΕΕ).....	47
2.2.1. Αιτιοπαθογένεια.....	48
2.2.2. Παράγοντες κινδύνου.....	49
2.2.3. Κλινική εικόνα.....	50
2.2.4. Διάγνωση.....	51
2.2.5. Θεραπεία.....	52
2.3. Περιφερική αρτηριοπάθεια.....	53
2.3.1. Αιτιοπαθογένεια.....	53
2.3.2. Παράγοντες κινδύνου.....	56
2.3.3. Κλινική εικόνα.....	57
2.3.4. Διάγνωση.....	58
2.3.5. Θεραπεία.....	59
2.4. Διαβητική καρδιομυοπάθεια.....	60
2.4.1. Αιτιοπαθογένεια.....	61
2.4.2. Παράγοντες κινδύνου.....	62
2.4.3. Κλινική εικόνα.....	63
2.4.4. Διάγνωση.....	64

2.4.5. Θεραπεία.....	64
3. ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	66
3.1. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.....	66
3.1.1. Αιτιοπαθογένεια.....	66
3.1.2. Παράγοντες κινδύνου.....	67
3.1.3. Κλινική εικόνα.....	68
3.1.4. Διάγνωση.....	70
3.1.5. Θεραπεία.....	71
3.2. Διαβητική νεφροπάθεια.....	72
3.2.1. Αιτιοπαθογένεια.....	72
3.2.2. Παράγοντες κινδύνου.....	74
3.2.3. Κλινική εικόνα.....	74
3.2.4. Διάγνωση.....	74
3.2.5. Θεραπεία.....	75
3.3. Διαβητική νευροπάθεια.....	76
3.3.1. Αιτιοπαθογένεια.....	76
3.3.2. Παράγοντες κινδύνου.....	78
3.3.3. Κλινική εικόνα.....	78
3.3.4. Διάγνωση.....	80
3.3.5. Θεραπεία.....	81
4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	83
4.1. Έλεγχος του τρόπου ζωής.....	84
4.1.1. Έλεγχος του βάρους.....	85
4.1.2. Διατροφικές συνήθειες.....	87
4.1.3. Φυσική άσκηση.....	90

4.1.4. Κάπνισμα.....	92
4.1.5. Αλκοόλ.....	95
4.2. Έλεγχος της γλυκόζης.....	97
4.3. Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης.....	99
4.4. Έλεγχος των λιπιδίων.....	101
4.5. Φαρμακευτικές αγωγές.....	105
4.5.1. Αντιαιμοπεταλιακά σκευάσματα.....	105
4.5.2. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες.....	107
4.5.3. Ανταγωνιστές του υποδοχέα της ενδοθηλίνης.....	108
4.5.4. Αναστολείς της PARP.....	108
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	109

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια πολύπλοκη, πολυπαραγοντική πάθηση, η οποία έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια λόγω της παγκοσμιοποίησης του δυτικού τρόπου ζωής. Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει έναν γενικό επιπολασμό περίπου 8% στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Εκτιμώντας ότι περίπου το 90% των ανθρώπων με σακχαρώδη διαβήτη έχουν μη-ινσουλινοεξαρτώμενο ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το υπόλοιπο έχει ινσουλινοεξαρτώμενο ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 [43]. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ότι ο αριθμός των Αμερικανών με διαβήτη αυξήθηκε από 5,6 εκατομμύρια το 1980 σε 20,8 εκατομμύρια το 2005. Ωστόσο, αυτό το πρόβλημα δεν αφορά μόνο τις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής αλλά θεωρείται πλέον ως μια παγκόσμια επιδημία, καθώς πάνω από 200 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη [70, 86].

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια πάθηση που συνδέεται συχνά με διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος. Η δυσμενής επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη επεκτείνεται σε όλα τα μέρη του καρδιαγγειακού συστήματος, από τις μικρότερες (μικροαγγειοπάθεια) μέχρι και τις μεγαλύτερες (μακροαγγειοπάθεια) αρτηρίες [14]. Οι μακροαγγειακές καρδιαγγειακές διαταραχές περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την περιφερική αρτηριοπάθεια και τη διαβητική καρδιομυοπάθεια και οι μικροαγγειακές καρδιαγγειακές διαταραχές περιλαμβάνουν τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, τη διαβητική νεφροπάθεια και τη διαβητική νευροπάθεια [49, [http://nefeli.lib.teicrete.gr/browse/steg/dd/2013/KakavaPanagiota,KosmopoulouGeorgia,KampanouGaryfalia/attached-document-1406538790-243835-](http://nefeli.lib.teicrete.gr/browse/steg/dd/2013/KakavaPanagiota,KosmopoulouGeorgia,KampanouGaryfalia/attached-document-1406538790-243835-7751/KakavaPanagiota_KosmopoulouGeorgia_KampanouGaryfalia2013.pdf)

[7751/KakavaPanagiota_KosmopoulouGeorgia_KampanouGaryfalia2013.pdf](http://nefeli.lib.teicrete.gr/browse/steg/dd/2013/KakavaPanagiota_KosmopoulouGeorgia_KampanouGaryfalia2013.pdf)].

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι τώρα οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με τον διαβήτη. Ο αντίκτυπος των καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη στη δημόσια υγεία είναι ήδη τεράστιος και συνεχώς αυξάνεται. Διάφορες εξηγήσεις υπάρχουν σχετικά με αυτήν την αύξηση, οι οποίες θα συζητηθούν στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής εργασίας [14]. Σύμφωνα με την American Heart Association, στην πραγματικότητα, τουλάχιστον το 65% των ατόμων με διαβήτη αποβιώνουν λόγω κάποιας καρδιαγγειακής πάθησης ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ οι ενήλικες με διαβήτη έχουν διπλάσια έως τετραπλάσια πιθανότητα να νοσήσουν από

κάποια καρδιαγγειακή πάθηση ή να υποστούν κάποιο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε σχέση με ενήλικες που δεν πάσχουν από διαβήτη [15].

Προοπτικές μελέτες, όπως οι καρδιολογικές μελέτες Framingham, Honolulu, και San Antonio, καθώς επίσης και πολυάριθμες πιο πρόσφατες μελέτες πληθυσμών στις Ηνωμένες Πολιτείες και άλλες χώρες, έχουν τεκμηριώσει τον εξέχοντα κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις στους ασθενείς με διαβήτη από πολλαπλές φυλετικές και εθνικές ομάδες. Λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού του διαβήτη στην κοινωνία μας, ο ίδιος συναγωνίζεται τώρα το κάπνισμα, την υπέρταση και τις διαταραχές της χοληστερόλης ως σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Λόγω, λοιπόν, αυτής της εξέχουσας σημασίας του σακχαρώδη διαβήτη ως παράγοντα κινδύνου, η American Heart Association τον χαρακτήρισε επίσημα ως βασικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, και μάλιστα έναν από τους 7 κύριους ελεγχόμενους παράγοντες κινδύνου [14,15]. Αποτελεί, επίσης, έναν ιδιαίτερα ισχυρό παράγοντα κινδύνου μεταξύ των γυναικών και μεταξύ του αυξανόμενου ηλικιωμένου πληθυσμού. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι ο απόλυτος κίνδυνος για σημαντικά στεφανιαία συμβάματα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προσεγγίζει αυτόν των μη διαβητικών ασθενών με εδραιωμένες στεφανιαίες παθήσεις. Χειρότερα, μόλις οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίσουν κάποια κλινική στεφανιαία πάθηση, έχουν μια ιδιαίτερα κακή πρόγνωση, και κατά την μετεμφοραγματική περίοδο αλλά και μακροπρόθεσμα [14].

Τα τελευταία χρόνια, τα Εθνικά Ιδρύματα Υγείας, μέσω προγραμμάτων του National Heart, Lung, and Blood Institute και του National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, έχουν αυξήσει αισθητά την έρευνα για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Έχουν τονίσει επίσης τον ειδικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα μεταξύ των διαβητικών ασθενών στις οδηγίες και τα εκπαιδευτικά προγράμματα [14].

1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

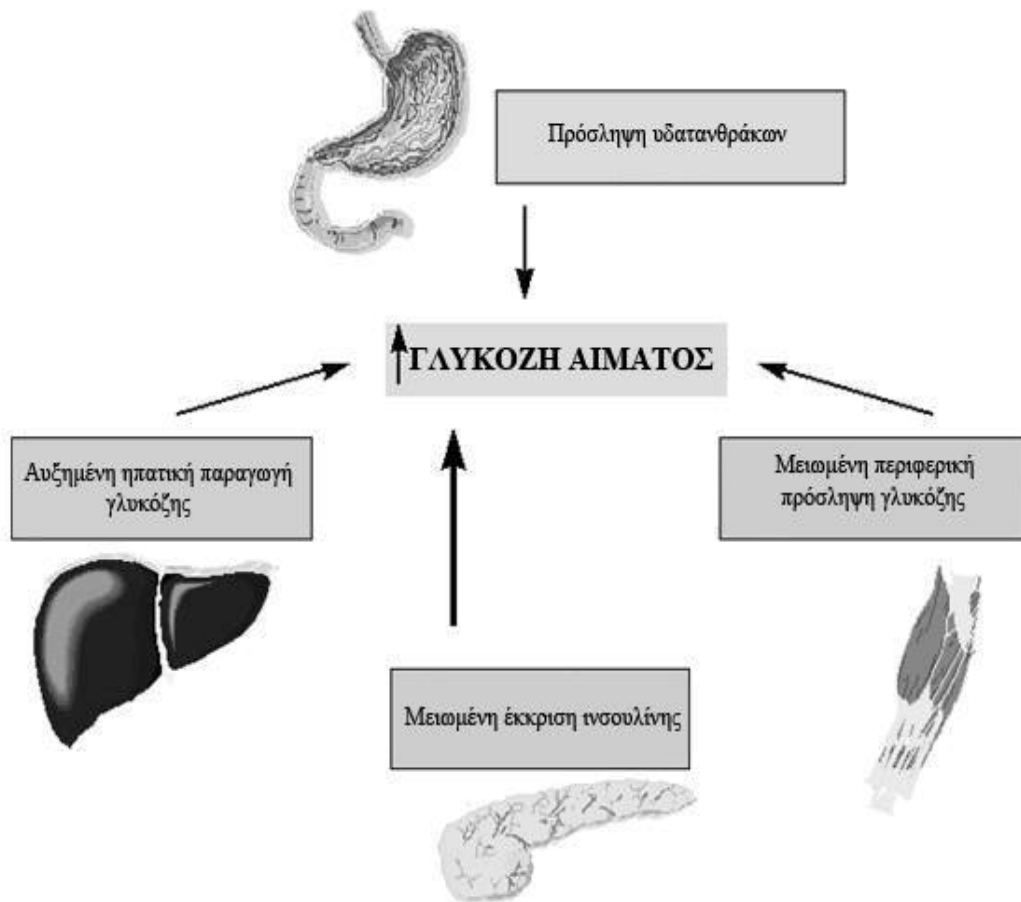
1.1. Ορισμός

Ο όρος σακχαρώδης διαβήτης περιγράφει μια μεταβολική διαταραχή πολλαπλής αιτιολογίας, χαρακτηριζόμενη από χρόνια υπεργλυκαιμία με διαταραχές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και οφείλεται σε μειονεκτική έκκριση ή δράση της ινσουλίνης ή συνδυασμό και των δύο, με αποτέλεσμα απόλυτη ή σχετική έλλειψη ινσουλίνης [55, 114]. Ο διαβήτης είναι συνήθως μη αναστρέψιμος και, παρόλο που οι ασθενείς μπορούν να ακολουθήσουν έναν εύλογο φυσιολογικό τρόπο ζωής, οι απώτερες επιπλοκές του έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη διάρκεια ζωής και σημαντικές δαπάνες υγείας [27].

1.2. Φυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα, δηλαδή την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας. Τα κύτταρα του οργανισμού χρησιμοποιούν την γλυκόζη που προέρχεται από τους υδατάνθρακες της τροφής ως καύσιμη ύλη για την παραγωγή ενέργειας, που είναι απαραίτητη για το σύνολο των κυτταρικών λειτουργιών [1, 59, 94].

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αλλά και η είσοδος της γλυκόζης στα γραμμωτά μυϊκά κύτταρα εξαρτάται κυρίως από την ινσουλίνη, μια ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Όταν η ινσουλίνη δεν υπάρχει ή όταν δεν δρα αποτελεσματικά, τα κύτταρα αδυνατούν να χρησιμοποιήσουν την γλυκόζη για την παραγωγή ενέργειας και εμφανίζεται ο σακχαρώδης διαβήτης. Η επακόλουθη διαταραχή του μεταβολισμού δεν περιορίζεται μόνο στην γλυκόζη, αλλά αφορά και τα λιπίδια [1, 59, 94].



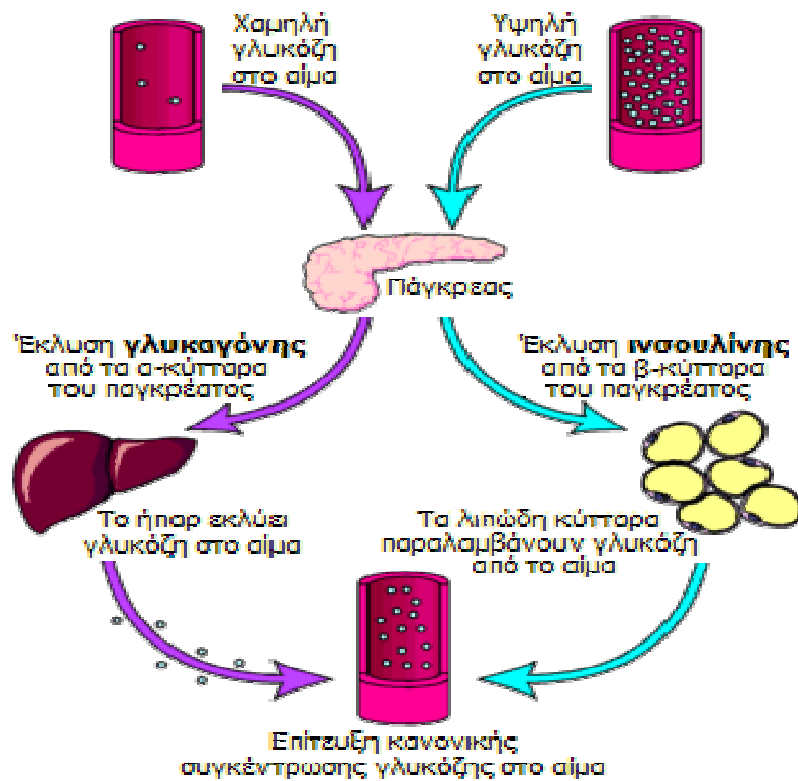
Εικόνα 1.1. Φυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη.

1.3. Ταξινόμηση

Η κατάταξη ενός ατόμου σε έναν τύπο διαβήτη εξαρτάται συχνά από τις παρούσες περιστάσεις κατά την διάρκεια της διάγνωσης, και πολλά διαβητικά άτομα δεν ταιριάζουν εύκολα σε μια μόνο κατηγορία. Παραδείγματος χάριν, ένα άτομο που έχει διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη της κύησης μπορεί να συνεχίσει να είναι υπεργλυκαιμικό μετά από τον τοκετό και μπορεί να καταλήξει τελικά, στην πραγματικότητα, να πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εναλλακτικά, ένα άτομο που εμφανίζει διαβήτη λόγω μεγάλων δόσεων εξωγενών στεροειδών μπορεί να αποκτήσει φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης μόλις διακοπούν τα γλυκοκορτικοειδή, αλλά έπειτα μπορεί να εμφανίσει διαβήτη ξανά μετά από αρκετά χρόνια, ύστερα από επαναλαμβανόμενα επεισόδια παγκρεατίτιδας. Ένα άλλο παράδειγμα θα ήταν ένα άτομο που θεραπεύεται με θειαζίδες που αναπτύσσει σακχαρώδη διαβήτη αρκετά χρόνια αργότερα. Επειδή οι θειαζίδες από

μόνες τους σπάνια προκαλούν βαριάς μορφής υπεργλυκαιμία, τέτοια άτομα έχουν πιθανώς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που επιδεινώνεται από το φάρμακο. Κατά συνέπεια, για τον κλινικό ιατρό και τον ασθενή, είναι λιγότερο σημαντικό να χαρακτηριστεί ο συγκεκριμένος τύπος διαβήτη απ' ό,τι είναι να καταλάβει την παθογένεση της υπεργλυκαιμίας και να την χειριστεί αποτελεσματικά [10].

Διακρίνουμε κυρίως 3 κατηγορίες σακχαρώδη διαβήτη : τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τον σακχαρώδη διαβήτη της κήσης. Υπάρχουν και άλλες μορφές σακχαρώδη διαβήτη, όπως ο προδιαβήτης και μορφές που είτε συνοδεύουν είτε προκαλούνται από άλλες παθήσεις [10, 76].



Εικόνα 1.2. Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού διατήρησης σταθερής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1)

α. Αυτοάνοσος ΣΔ1 : Αυτός ο τύπος διαβήτη, ο οποίος υπολογίζεται ότι αποτελεί μόνο το 5-10% των περιπτώσεων διαβήτη, αναφερόταν παλαιότερα ως ινσουλινο-εξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης ή νεανικός διαβήτης. Ο αυτοάνοσος ΣΔ1 συνήθως εμφανίζεται

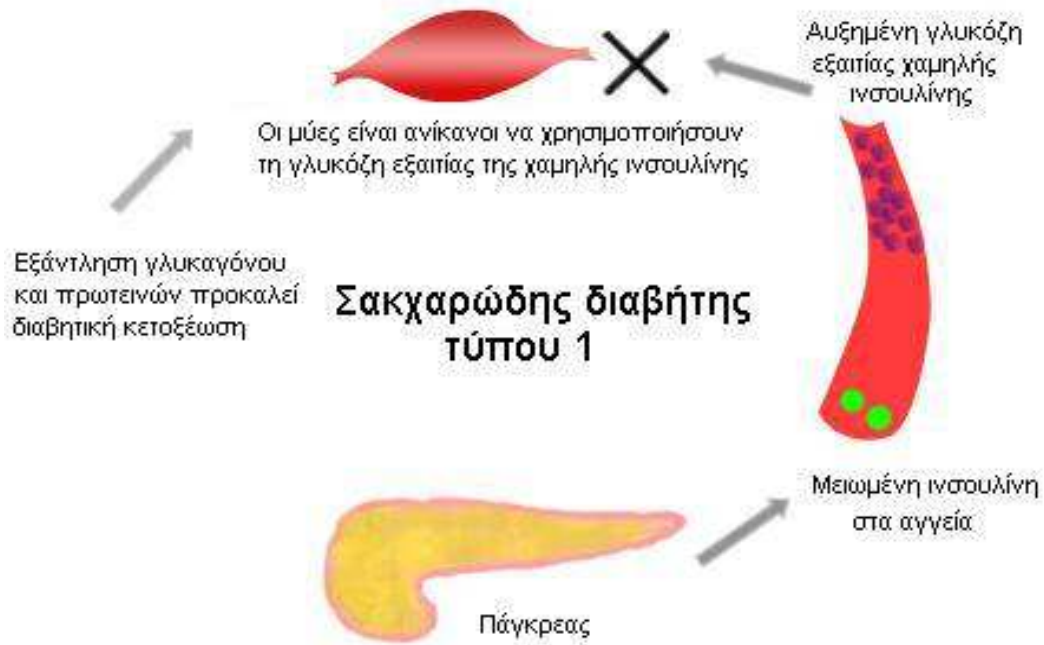
στην παιδική ηλικία και στην εφηβεία, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμα και στα 80 ή 90 έτη. Η παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 χαρακτηρίζεται από την κλιμάκωση της λεμφοκυτταρικής διείσδυσης και την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης, με αποτέλεσμα ολική έλλειψη ή ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Δείκτες της καταστροφής των β-κυττάρων αποτελούν διάφορα είδη αυτοαντισωμάτων, από τα οποία ένα ή περισσότερα ανιχνεύονται στο 85-90% των ατόμων όταν έχει εντοπιστεί αυξημένη γλυκόζη νηστείας. Επίσης, η νόσος έχει ισχυρή σχέση με τα HLA αντισώματα, με συσχέτισμό με τα DQA και DQB γονίδια, και επηρεάζεται από τα γονίδια DRB. Αυτά τα HLA-DR/DQ αλληλόμορφα γονίδια μπορεί να είναι είτε προδιαθεσικά είτε προστατευτικά για τη νόσο [10, 26].

Σε αυτόν τον τύπο διαβήτη, ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων ποικίλει αρκετά από ταχύτατο σε μερικά άτομα (κυρίως σε βρέφη και παιδιά) μέχρι αργό σε μερικά άλλα (κυρίως σε ενήλικους), ενώ παραπάνω από το 90% των β-κυττάρων πρέπει να καταστραφούν μέχρι την εμφάνιση συμπτωμάτων. Μερικοί ασθενείς, κυρίως παιδιά και έφηβοι, μπορεί να παρουσιάσουν διαβητική κετοξέωση σαν πρώτη εκδήλωση της νόσου. Άλλοι έχουν μια μετρίως αυξημένη γλυκόζη νηστείας η οποία μπορεί απότομα να εξελιχθεί σε σοβαρή υπεργλυκαιμία και/ή διαβητική κετοξέωση υπό την παρουσία λοίμωξης ή στρες. Από την άλλη μεριά, άλλοι, κυρίως ενήλικες, μπορεί να διαθέτουν μια επαρκή λειτουργία των β-κυττάρων ώστε να προστατεύονται από τη διαβητική κετοξέωση για πολλά χρόνια (αυτοί τελικά γίνονται ινσουλινο-εξαρτώμενοι για επιβίωση και αποκτούν κίνδυνο για διαβητική κετοξέωση). Σε αυτό το προχωρημένο στάδιο της νόσου, υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου έκκριση ινσουλίνης [10].

Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων έχει ποικίλους προδιαθεσικούς παράγοντες και είναι επίσης συνδεδεμένη με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Παρόλο που οι ασθενείς είναι σπάνια παχύσαρκοι τη στιγμή της εμφάνισης αυτού του τύπου διαβήτη, η παρουσία παχυσαρκίας δεν αποτελεί αντένδειξη για τη διάγνωση αυτού του τύπου. Αυτοί οι ασθενείς έχουν επίσης προδιάθεση και για άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως η νόσος του Grave, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η νόσος του Addison, η λεύκη, η κοιλιοκάκη, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η μυασθένεια gravis και η κακοήθης αναιμία [10, 26].

β. Ιδιοπαθής ΣΔ1 : Μερικές μορφές του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν γνώστη αιτιολογία. Μερικοί ασθενείς έχουν μια μόνιμη έλλειψη ινσουλίνης και είναι επιρρεπείς στη διαβητική κετοξέωση, αλλά δεν έχουν ενδείξεις αυτοανοσίας. Ωστόσο, λίγοι ασθενείς

με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 κατατάσσονται σε αυτή την κατηγορία, και από αυτούς η πλειοψηφία είναι αφρικανικής ή ασιατικής προέλευσης. Τα άτομα με αυτό τον τύπο εμφανίζουν διαβητική κετοξέωση και διαβαθμίσεις της ινσουλίνης μεταξύ των επεισοδίων [10].

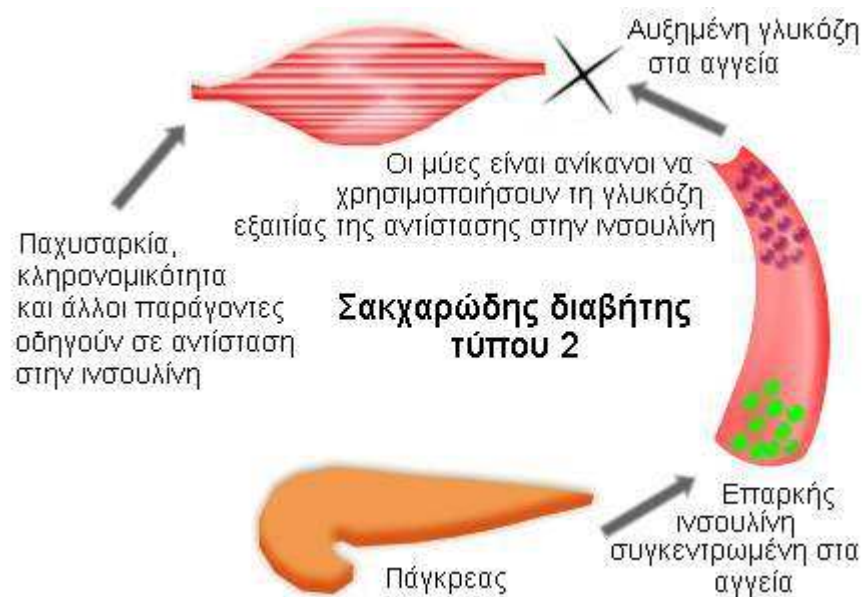


Εικόνα 1.3. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1).

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2(ΣΔ2)

Αυτός ο τύπος διαβήτη, ο οποίος υπολογίζεται ότι αποτελεί το 90-95% των περιπτώσεων διαβήτη, αναφερόταν παλαιότερα ως μη ινσουλινο-εξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή διαβήτης των ενηλίκων. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει τα άτομα που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και συνήθως έχουν σχετική (αν όχι πλήρη) ανεπάρκεια ινσουλίνης. Η παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χαρακτηρίζεται από περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη, απορρύθμιση της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης και δυσλειτουργία των β-κυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα την ανεπάρκεια των β-κυττάρων. Σε αυτό τον τύπο, όμως, δεν παρατηρείται αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων. Τουλάχιστον αρχικά, και συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, αυτά τα άτομα δεν έχουν ανάγκη από θεραπεία με ινσουλίνη για να επιβιώσουν [10, 71].

Η πλειοψηφία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι παχύσαρκοι, και η παχυσαρκία από μόνη της προκαλεί ως έναν βαθμό αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν είναι παχύσαρκοι, σύμφωνα με τα καθιερωμένα κριτήρια, μπορεί να έχουν ένα αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους κυρίως στην κοιλιακή χώρα. Η διαβητική κετοξέωση σπάνια εμφανίζεται αιφνίδια σε αυτόν τον τύπο (συνήθως εμφανίζεται υπό συνθήκες λοίμωξης). Αυτός ο τύπος σακχαρώδη διαβήτη συχνά παραμένει αδιάγνωστος για πολλά χρόνια, καθώς η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται βαθμιαία και σε αρχικά στάδια δεν είναι συνήθως τόσο σοβαρή ώστε ο ασθενής να παρατηρήσει κάποια κλασικά συμπτώματα του διαβήτη. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές. Σοβαροί προδιαθεσικοί παράγοντες για αυτόν τον τύπο διαβήτη αποτελούν η παχυσαρκία, η ηλικία, η φυσική κατάσταση και κάποιο γονιδιακό παράγοντες, και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό από τον αυτοόνοσο ΣΔ1 [10].



Εικόνα 1.4. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2).

Σακχαρώδης διαβήτης της κήσης

Ο σακχαρώδης διαβήτης της κήσης εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κήσης. Παρατηρείται στο 0,15-15% των κήσεων παγκοσμίως. Για την Ευρώπη τα ποσοστά αυτά κυμαίνονται από 4% έως 7%. Είναι αποτέλεσμα ορμονών που παράγουν οι γυναίκες κατά την κήση, οι οποίες οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Όλες οι

γυναίκες εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη τους τελευταίους μήνες της κύησης, αλλά αν το πάγκρεας δε δύναται να παράγει αρκετή ινσουλίνη οι γυναίκες εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη της κύησης. Μετά τον τοκετό συνήθως ο διαβήτης υποχωρεί, όμως υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανιστεί σε επόμενη κύηση ή να εξελιχθεί σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, γι' αυτό και επιβάλλεται συχνή παρακολούθηση. Επίσης, τα παιδιά μητέρων οι οποίες εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη της κύησης έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή να γίνουν παχύσαρκα. Σοβαροί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη της κύησης είναι η παχυσαρκία και η αύξηση του βάρους κατά την κύηση [55, 82].



Εικόνα 1.5. Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης.

Άλλες μορφές διαβήτη

Υπάρχουν μορφές διαβήτη οι οποίες δεν μπορούν να καταταχθούν σε κάποια από τις παραπάνω κατηγορίες και έχουν αιτιολογική συσχέτιση με τον ΣΔ ή αποτελούν πρόδρομό του [82]. Ο προδιαβήτης είναι μια κατάσταση στην οποία τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι πάνω από τα φυσιολογικά όρια αλλά όχι τόσο ώστε να ονομαστεί "διαβήτης". Τα άτομα με προδιαβήτη έχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ2, στεφανιαία νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο, με απώλεια βάρους και φυσική άσκηση

υπάρχει δυνατότητα επιβράδυνσης ή αποφυγής της εμφάνισης ΣΔ2, καθώς και εξομάλυνσης των επιπέδων γλυκόζης χωρίς φαρμακευτική αγωγή [82]. Σε σπάνιες οικογένειες, ο ΣΔ προκαλείται από μονήρεις γονιδιακές διαταραχές με αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας. Αυτές οι μορφές τυπικά εκδηλώνονται ως "διαβήτη της ωριμότητας σε νέους" (maturity-onset diabetes of the young – MODY), είναι 6 σε αριθμό (MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5, MODY 6) και αποτελούν λιγότερο από το 5% όλων των περιπτώσεων διαβήτη [44].

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adults) είναι αυτοάνοσης αρχής, αλλά η καταστροφή των β-κυττάρων είναι βραδύτερη από ότι στον ΣΔ1, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία (μέση ηλικία εμφάνισης > 35 ετών). Τα άτομα αυτά είναι συνήθως αδύνατα, νεαρής ηλικίας, εμφανίζουν οξεία συμπτωματολογία και έχουν μικρότερη ενδογενή έκκριση ινσουλίνης [27, <http://estia.hua.gr:8080/dspace/bitstream/123456789/350/1/katahanaki.pdf>].

Άλλες μορφές σακχαρώδη διαβήτη προκαλούνται από ή συνοδεύουν γενετικές διαταραχές (μεταλλαγή 3243 στο μιτοχονριακό DNA, λεπρεχονισμός, σύνδρομο Rabson-Mendenhall κτλ.), ενδοκρινικά νοσήματα (σύνδρομο Cushing, γλυκαγόνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα, υπερθυρεοειδισμός, σωματοστατίνωμα, αλδοστερόνωμα κτλ.), παθήσεις του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα, τραυματισμός, παγκρεατεκτομή, νεόπλασμα, κυστική ίνωση, αιμοχρωμάτωση, ινολιθιασική παγκρεατοπάθεια κτλ.), λοιμώξεις (συγγενής ερυθρά-ιλαρά, μεγαλοκυτταροϊός κτλ.), γενετικά σύνδρομα (σύνδρομο Down, σύνδρομο Klinenfelter, σύνδρομο Turner, σύνδρομο Wolfram, αταξία του Friedreich, χορεία του Huntington, σύνδρομο Lawrence-Moon-Beidel, σύνδρομο Prader-Willi, μυοτονική δυστροφία, πορφυρία κτλ.) ή προκαλούνται από φάρμακα-χημικές ουσίες (γλυκοκορτικοειδή, θυρεοειδικές ορμόνες, αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, θειαζίδες, διαξοξείδη, α-ιντερφερόνη, κυκλοσπορίνη, αναστολείς των πρωτεασών του HIV, άτυπα αντιψυχωσικά, νικοτινικό οξύ, διλαντίνη, πενταμιδίνη, αντισυλληπτικά κτλ.) [44, 55].

1.4. Επιδημιολογία

1.4.1. Παγκόσμια Δεδομένα

Εφόσον ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται ως βασικός παράγοντας κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, αποτελεί πλέον μια πρώτιστη ανησυχία για τη δημόσια υγεία,

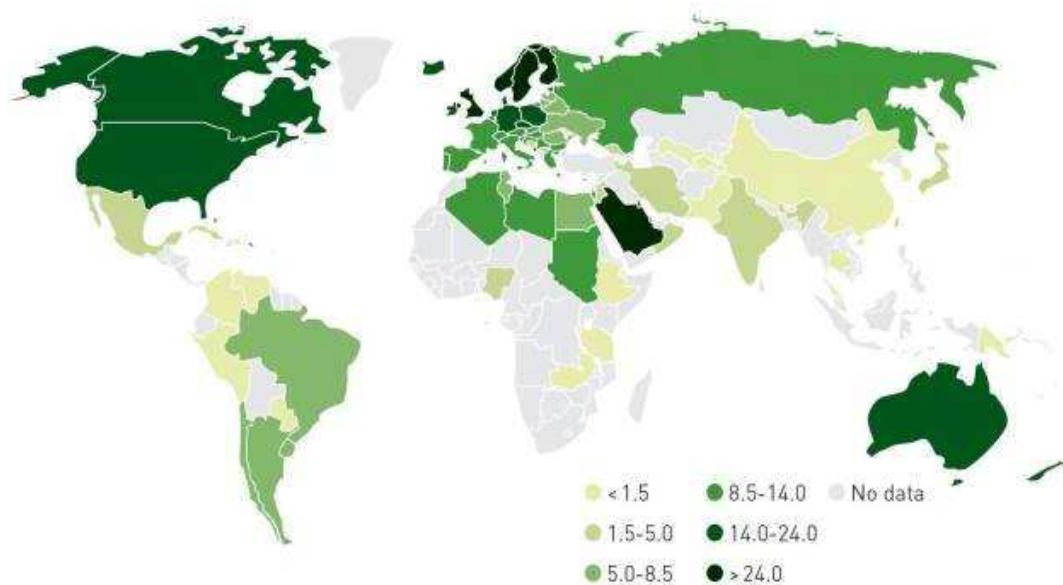
λόγω της αυξανόμενης επιδημίας του στους ηλικιωμένους και της ανάδυσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά [35].

Ο αριθμός των ανθρώπων με διαβήτη θεωρείται ότι θα διπλασιαστεί παγκοσμίως στα επόμενα 20 έτη, ως αποτέλεσμα της αυξανόμενης παχυσαρκίας και της μακροζωίας. Σε μια ερευνητική μελέτη που έγινε από όλα τα κράτη-μέλη του World Health Organization υπολογίστηκε ότι από το 2000 μέχρι το 2030 ο αριθμός των ανθρώπων που θα νοσήσουν από διαβήτη θα ανέβει από 171 εκατομμύρια στα 366 εκατομμύρια [112]. Ενώ κάποια από αυτήν την αύξηση θα παρατηρηθεί στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, είναι σαφές ότι το μεγαλύτερο μέρος της επιδημίας θα παρατηρηθεί στους μη ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, στις χώρες που υποβάλλονται σε ταχύτατη δυτικοποίηση. Αν μη τι άλλο, οι ευρωπαϊκοί πληθυσμοί είναι οι αφύσικα ουσιαστικά προστατευόμενοι από τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έναντι των άλλων παγκόσμιων πληθυσμών. Αυτό αντικατοπτρίζεται και στην τρέχουσα κατανόηση της επιδημιολογίας του διαβήτη, που προκύπτει κυρίως από τη μελέτη των μη ευρωπαϊκών πληθυσμών, όπως οι Ινδιάνοι Πίμα και οι κάτοικοι του Ναουρού. Είναι όμως σαφές ότι οι παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη, οι εκδηλώσεις, η φυσική ιστορία και ακόμη και τα κριτήρια για τον ορισμό του διαβήτη, μπορεί να ποικίλουν αρκετά από πληθυσμό σε πληθυσμό [35].

Οι δύο βασικοί τύποι του σακχαρώδη διαβήτη, δηλαδή ο τύπος 1 και ο τύπος 2, θα εξεταστούν χωριστά, επειδή έχουν διαφορετική αιτιολογία και παθογένεια.

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμφανίζει εποχιακή κατανομή με έξαρση τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες, όπου οι λοιμώξεις είναι συχνότερες. Προσβάλλονται συνήθως παιδιά και νεαροί ενήλικες, χωρίς να αποκλείεται η εκδήλωση της νόσου σε οποιαδήποτε ηλικία. Παρατηρούνται δύο κορυφώσεις της επίπτωσης, στην προσχολική ηλικία και κατά την εφηβεία [55]. Από τη στιγμή που περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της νόσου, η επίπτωσή της κυμαίνεται από χώρα σε χώρα. Συγκεκριμένα η επίπτωση της κυμαίνεται από 1,9 ως 7/100.000/χρόνο στην Αφρική, 0,13 ως 10/100.000/χρόνο στην Ασία, περίπου 14,4/100.000/χρόνο στην Αυστραλία, 3,4 ως 36/100.000/χρόνο στην Ευρώπη, 2,62 ως 20,18/100.000/χρόνο στη Μέση Ανατολή, 7,61 ως 25,7/100.000/χρόνο στη Βόρεια Αμερική και 1,27 ως 18/100.000/χρόνο στη Νότια Αμερική [3]. Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 επίσης κυμαίνεται ευρέως μεταξύ χωρών. Έχει παρατηρηθεί ότι όσο βορειότερα στον χάρτη βρίσκεται μια χώρα και όσο βορειότερα σε μια χώρα βρίσκεται η υπό μελέτη περιοχή τόσο μεγαλύτερο επιπολασμό της νόσου εμφανίζει. Ο υψηλότερος επιπολασμός

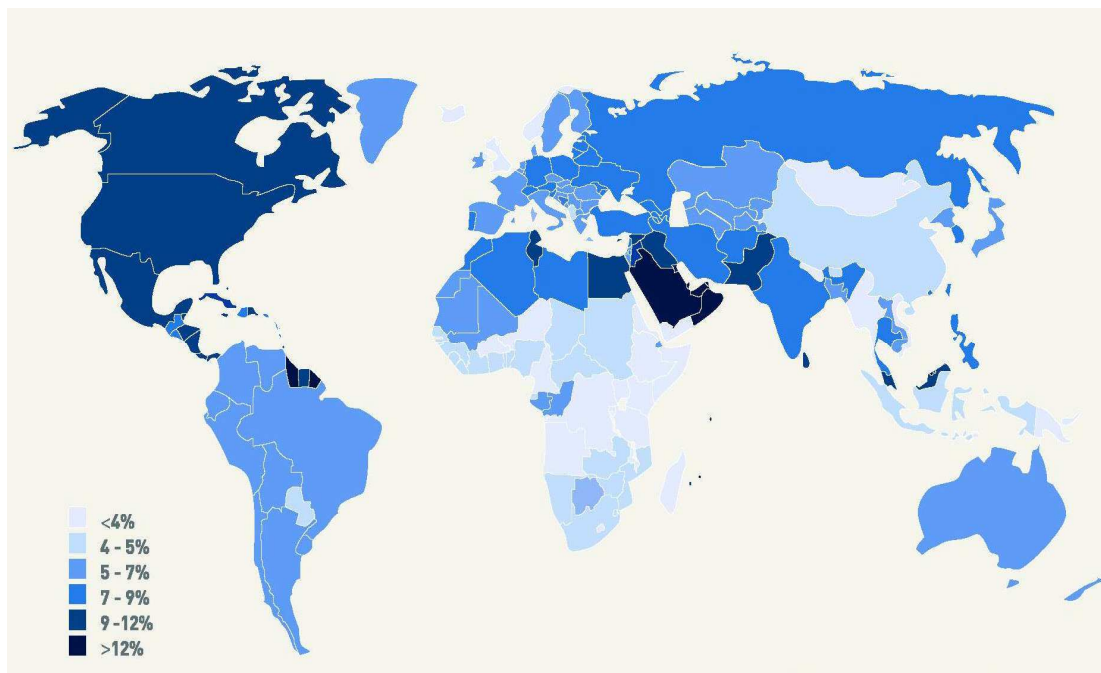
έχει καταγραφεί στις Σκανδιναβικές χώρες στις οποίες διαβιεί περίπου το 20% των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη τύπου 1 παγκοσμίως, ενώ ο κατώτερος επιπολασμός έχει καταγραφεί στην Κίνα και την Ιαπωνία όπου διαβιεί λιγότερο από το 1% όλων των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη τύπου 1. Εξάιρεση στον παραπάνω κανόνα αποτελεί μόνο η Σαρδηνία, για άγνωστους ακόμα λόγους [55,64].



Εικόνα 1.6. Επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (0-14 χρονών, ανά 100.000 παιδιών τον χρόνο), 2011.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι πολύ συχνότερος από τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και ο επιπολασμός του παρουσιάζει αύξηση με την αύξηση της ηλικίας. Υπάρχουν διαφορές στον επιπολασμό μεταξύ χωρών και εθνοτήτων και αποδίδονται τόσο στη διαφορετική γενετική προδιάθεση των πληθυσμών όσο και στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 έχει επιπολασμό που κυμαίνεται από 0% στη Νέα Γουινέα (Πάπουα) και το Τόγκο της Αφρικής μέχρι 25% στους γηγενείς της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας και 50% στους Ινδιάνους Πίμα της Αμερικής. Στις χώρες της Ευρώπης ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κυμαίνεται από 2% στη Ρωσία μέχρι 10% στη Φιλανδία και στη Μάλτα, με εξαίρεση την Τουρκία σαν υπέρβαση με επιπολασμό 14,9%. Στους λευκούς της Βόρειας Αμερικής, της Βόρειας και της Νότιας Αφρικής ο επιπολασμός κυμαίνεται περί το 8%, στους μαύρους

της Βόρειας Αμερικής περί το 12% και στη Λατινική Αμερική περί το 18%. Το 2013 υπολογίστηκε ότι οι 10 γεωγραφικές περιοχές με τον μεγαλύτερο επιπολασμό παγκοσμίως ήταν το Τοκελάου (37,5%), οι Ομόσπονδες Πολιτείες της Μικρονησίας (35%), οι νήσοι Μάρσαλ (34,9%), το Κιριμπάτι (28,8%), οι νήσοι Κούκ (25,7%), το Βανουάτου (24%), η Σαουδική Αραβία (23,9%), το Ναουρού (23,3%), το Κουβέιτ (23,1%) και το Κατάρ (22,9%) [55, 73].



Εικόνα 1.7. Επιπολασμός σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ηλικίες 20-79), 2010.

1.4.2. Ελληνικά δεδομένα

Στην Ελλάδα τα μέσα της δεκαετίας του 1970 ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη ήταν 1,27% στον αγροτικό πληθυσμό και 2,83% στον αστικό πληθυσμό. Στον αγροτικό πληθυσμό σε κάθε δύο άτομα με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη αντιστοιχούσε και ένα άτομο που έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη χωρίς να το γνωρίζει. Δυστυχώς, την τελευταία πενταετία, επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό, μέχρι 7-9%, που αποδεικνύει ότι η "επιδημία" του διαβήτη εμφανίζεται και στην Ελλάδα [55]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι το ποσοστό των πασχόντων στη χώρα μας θα φθάσει το 8,3% έως το 2030. Υπολογίζουν δε, ότι το 7,7% του συνόλου των δαπανών υγείας αφορά την αντιμετώπιση των πασχόντων από διαβήτη [2].

1.5. Αίτια

1.5.1. Αίτια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Η ακριβής αιτιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) δεν είναι ακριβώς γνωστή. Αυτό που είναι γνωστό είναι ότι το αμυντικό σύστημα (το οποίο φυσιολογικά επιτίθεται σε παθογόνα βακτήρια και ιούς) επιτίθεται και καταστρέφει τα β-κύτταρα του παγκρέατος οδηγώντας σε ελάχιστη ή καθόλου έκκριση της ινσουλίνης. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 πιστεύεται ότι προκαλείται από έναν συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων, παρόλο που δεν είναι γνωστοί πολλοί από αυτούς τους παράγοντες [74].

α. Γενετικοί παράγοντες : Παρόλο που το γενετικό υπόβαθρο του ΣΔ1 είναι περίπλοκο, με πολλά αναμειγμένα γονίδια, υπάρχει ένα αυξημένος κίνδυνος σχετιζόμενος με αδέρφια. Ενώ τα διζυγωτικά δίδυμα έχουν 5-6% ποσοστό συμφωνίας για τον ΣΔ1, τα μονοζυγωτικά δίδυμα θα διαγνωστούν και τα δύο με ΣΔ1 σε ποσοστό πάνω από 50% μέχρι την ηλικία των 40. Για παιδί ενός γονέα με ΣΔ1, ο κίνδυνος ποικίλει ανάλογα με το φύλο του γονέα που έχει τον ΣΔ1. Τα παιδιά των οποίων η μητέρα έχει ΣΔ1 έχουν κίνδυνο 2-3% να εμφανίσουν τη νόσο, ενώ τα παιδιά των οποίων ο πατέρας έχει ΣΔ1 έχουν κίνδυνο 5-6% να εμφανίσουν τη νόσο. Όταν και οι δύο γονείς έχουν ΣΔ1, ο κίνδυνος ανεβαίνει στο 30%. Επιπλέον, ο κίνδυνος για τα παιδιά των οποίων οι γονείς έχουν ΣΔ1 είναι ελαφρώς πιο αυξημένος όταν η εμφάνιση της νόσου στον γονέα έγινε μετά τον 11^ο χρόνο ηλικίας του [55, 65]. Επίσης, πολλές γονιδιακές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του ΣΔ1 με τα αντισώματα HLA-DR/DQ, καθώς στο 90-95% των περιπτώσεων ανευρέθηκε ένας ή παραπάνω απλότυποι [44, 65]. Άλλα γονίδια τα οποία έχουν βρεθεί ότι συμμετέχουν στον μηχανισμό του ΣΔ1 είναι τα VNTR, CTLA4, PTPN22, IL2RA, UBASH3A, SH2B3, ERBB3, CLEC16A, IL18RAP, PTPN2 και CCR5 [44, 65].

β. Περιβαλλοντικοί παράγοντες: Περιβαλλοντικοί παράγοντες που θεωρείται ότι πυροδοτούν την αυτοκαταστροφή των β-κυττάρων είναι οι ιοί, τα τοξικά χημικά, η κατανάλωση γάλατος αγελάδας σε νηπιακή ηλικία, οι εμβολιασμοί, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, οι αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη και οι κυτοτοξίνες [45, 65].

Έχουν βρεθεί αρκετοί ιοί που θεωρείται ότι σχετίζονται με τον ΣΔ1 (εντεροϊοί, ο ιός της παρωτίτιδας, η rubella (ερυθρά) και ο ιός coxsackie B4), αλλά περισσότερες μελέτες έχουν γίνει για τους εντεροϊούς. Μελέτες έχουν δείξει ότι αντισώματα έναντι εντεροϊού έχουν βρεθεί σε εγκυμονούσες και παιδιά που εμφάνιζαν ΣΔ1. Επίσης, μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής από εντεροϊό βρέθηκε σε παιδιά που εμφάνισαν ΣΔ1 σε σύγκριση με τα αδέρφια τους που δεν εμφάνισαν τη νόσο [45, 65].

Ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της βοειδούς ινσουλίνης που περιέχεται στο αγελαδινό γάλα με την εμφάνιση ΣΔ1. Οι οριστικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν το 2012 έδειξαν ότι το αγελαδινό γάλα χωρίς ινσουλίνη οδήγησε σε μείωση του αριθμού των αυτοαντισωμάτων στα παιδιά σε 3 χρόνια [45, 65].

Σε μελέτες του ερευνητή Dr. J.B. Classen, βρέθηκε ότι υπάρχει κάποιου είδους συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ1 και κάποιων εμβολίων, όπως το εμβόλιο της ανεμοβλογιάς, το εμβόλιο της φυματίωσης και το εμβόλιο του αιμόφιλου της ινφλουέντζας τύπου B. Το περίεργο με το εμβόλιο της φυματίωσης είναι ότι ναι μεν αυξάνει την επίπτωση του ΣΔ1 αλλά έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμο και σαν εμβόλιο κατά του ΣΔ1 [45, 65].

Πολυάριθμες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της μελέτης EURODIAB Substudy 2, έδειξαν ότι τα μεγαλύτερα επίπεδα βιταμίνης D μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ1 και ότι τα άτομα που εμφάνιζαν ΣΔ1 είχαν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D [45, 65].

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Κολοράντο το 2008 έδειξε ότι η διατροφή πλούσια σε γλυκαιμικούς παράγοντες μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη του ΣΔ1 σε παιδιά με ενδείξεις αυτοαντισωμάτων. Η φάση ανάπτυξης που περνούν τα παιδιά στην εφηβεία αυξάνει την ποσότητα της ινσουλίνης που απελευθερώνεται και μπορεί να οδηγήσει σε επιπρόσθετη "πίεση" στα β-κύτταρα, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα να τους επιτεθεί το αμυντικό σύστημα [45, 65].

1.5.2. Αίτια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Είναι δύσκολο να υπάρχει αποφασιστικότητα κατά την προσδιορισμό μιας αιτίας για μια μακροπρόθεσμη κατάσταση όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), όταν διάφοροι συγγυτικοί παράγοντες είναι παρόντες. Το κλειδί για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι η ανικανότητα του σώματος να ανταποκριθεί κατάλληλα στην

ινσουλίνη. Ερευνητές από όλο τον κόσμο έχουν μελετήσει τα στοιχεία και έχουν διεξάγει πειράματα στην προσπάθειά τους να καταλάβουν τι μπορεί να προκαλεί την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εμφάνιση του ΣΔ2 [45].

Η αιτιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 φαίνεται να περιλαμβάνει περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων [27, 65].

α. Γενετικοί παράγοντες : Τα μονοζυγωτικά δίδυμα γονέων που πάσχουν από ΣΔ2 έχουν >50% πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔ, ενώ ο κίνδυνος για τα διζυγωτικά δίδυμα ή τα αδέρφια είναι της τάξης του 25%, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι υπάρχει ισχυρή κληρονομική συσχέτιση με τη νόσο. Ο ΣΔ2 είναι μια πολυγονιδιακή νόσος και, όπως με τον ΣΔ1, γονιδιακές μελέτες που συνέκριναν DNA μεταξύ πασχόντων και υγείων έχουν οδηγήσει στον εντοπισμό πολυάριθμων επιρρεπών γονιδιακών θέσεων. Μερικές από αυτές τις γονιδιακές θέσεις συμμετέχουν στην ανάπτυξη και λειτουργία των β-κυττάρων, και δεν υπάρχει επικάλυψη με τα γονίδια που συμμετέχουν στην αυτοάνοση λειτουργία που έχουν καταδειχθεί για τον ΣΔ1. Δεν υπάρχει καμία σημαντική ευαισθησία γονιδίου, συμπεριλαμβανομένου και του συστήματος HLA. Ωστόσο, η συχνότερη παραλλαγή παρατηρείται στον TCF7-L2 στους ευρωπαίους και στον KCNQ1 στους ασιάτες [27].

Υπάρχουν και ορισμένες γονιδιακές διαταραχές που συνδέονται αναμφισβήτητα με τον ΣΔ, όπως για παράδειγμα στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου MODY [65].

β. Περιβαλλοντικοί παράγοντες: Προφανώς, η νόσος εμφανίζεται όταν ένας διαβητογενετικός τρόπος ζωής (δηλαδή πρόσληψη πολλών θερμίδων, ανεπαρκής αποβολή θερμίδων και παχυσαρκία) προστεθεί σε έναν επιρρεπή γονότυπο. Βέβαια, το όριο βάρους πάνω από το οποίο αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 διαφέρει μεταξύ των διαφόρων εθνοκοιτητων. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η περιβαλλοντική μόλυνση μπορεί να παίζει έναν ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔ2. Ένα δομημένο και οργανωμένο πλάνο απαιτείται για την πλήρη εξερεύνηση των πιθανών περιβαλλοντικών παραγόντων που συνδέονται με την εμφάνιση του ΣΔ2 [65].

Δευτερογενής διαβήτης μπορεί να προκύψει σε άτομα που παίρνουν γλυκοκορτικοειδή ή όταν ασθενείς έχουν νοσήματα που ανταγωνίζονται τις δράσεις της ινσουλίνης (π.χ. σύνδρομο Cushing, ακρομεγαλία, φαιοχρωμοκύτωμα) [65].

1.5.3. Αίτια σακχαρώδη διαβήτη της κύησης

Κατά τη διάρκεια της κύησης, ο πλακούντας παράγει ορμόνες για να υποστηρίξει την κύηση, οι οποίες αυξάνουν την αντίσταση των κυττάρων στην ινσουλίνη. Φυσιολογικά, το πάγκρεας ανταποκρίνεται παράγοντας αρκετή παραπάνω ινσουλίνη ώστε να αντισταθμίσει αυτή την αντίσταση. Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης εμφανίζεται όταν το πάγκρεας δεν μπορεί να παράγει αρκετή ινσουλίνη ώστε να αντισταθμίσει την αντίσταση και να διατηρήσει τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος μέσα στα φυσιολογικά όρια [111].

1.6. Παράγοντες κινδύνου

1.6.1. Παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Οι παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ1 ακόμη βρίσκονται υπό έρευνα. Ωστόσο, η ύπαρξη ενός ατόμου στην οικογένεια με ΣΔ1 αυξάνει ελαφρά τον κίνδυνο εμφάνισης. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, λοιμώξεις από ιούς ή βακτήρια και έκθεση σε χημικές τοξικές ουσίες που περιέχονται σε τροφές θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση του ΣΔ1 [45, 56].

1.6.2. Παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ2, ο καθένας από τους οποίους ή όλοι μαζί αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισής του [45, 56]. Αυτοί είναι οι εξής [45, 56] :

- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη
- Παχυσαρκία
- Ανθυγιεινή διατροφή
- Καθιστική ζωή/έλλειψη σωματικής άσκησης

- Προχωρημένη ηλικία
- Αρτηριακή υπέρταση
- Υπερλιπιδαιμία
- Φυλή ή εθνικότητα (αυξημένο κίνδυνο έχουν οι Ισπανοί, Ασιάτες, Αμερικάνοι, Ινδοί ή από τα νησιά του Ειρηνικού)
- Προδιαβήτης
- Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη της κύησης
- Φτωχή διατροφή κατά τη διάρκεια της κύησης
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)



Εικόνα 1.8. Παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

1.6.3. Παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη της κύησης

Οι παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη της κύησης είναι οι εξής [45, 75] :

- Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη της κύησης σε προηγούμενη κύηση
- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη της κύησης
- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
- Γέννηση τουλάχιστον ενός παιδιού με βάρος 4,5 κιλά ή περισσότερο
- Ιστορικό χρήσης ινσουλίνης σε προηγούμενη κύηση
- Ιατρικές παρεμβάσεις σε προηγούμενη κύηση
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)
- Παχυσαρκία
- Εθνικότητα (αυξημένο κίνδυνο έχουν οι μη-ευρωπαϊκές εθνικότητες)

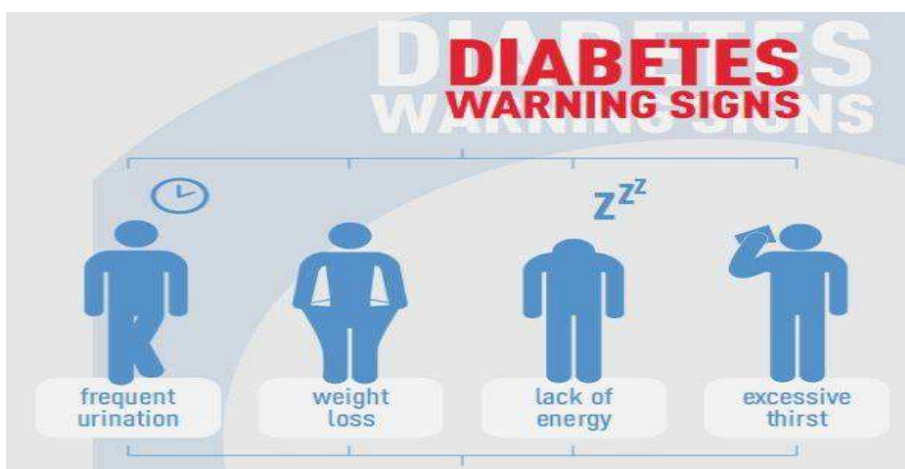
1.7. Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα του σακχαρώδη διαβήτη ποικίλουν ανάλογα με το κατά πόσο είναι αυξημένα τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Ορισμένοι ασθενείς, ειδικά εκείνοι με ΣΔ2, μπορεί να μην αισθανθούν συμπτώματα αρχικά, διότι τα συμπτώματα είναι ήπια, ή να είναι τελείως ασυμπτωματικοί. Στον ΣΔ1 όμως, τα συμπτώματα εμφανίζονται γρήγορα και μπορεί να είναι σοβαρότερα, και αρχικά μπορούν να παρερμηνευτούν ως προερχόμενα από άλλη ασθένεια, όπως η γρίπη [74, 111].

Ένα κλασσικό σύμπτωμα του σακχαρώδη διαβήτη είναι η **πολυουρία**. Η έλλειψη ινσουλίνης (σχετική ή απόλυτη) οδηγεί σε μείωση της χρησιμοποίησης της τροφής από τους ιστούς της περιφέρειας (μυϊκό, λιπώδη, ήπαρ) και σε αύξηση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Κατά συνέπεια, παρατηρείται υπεργλυκαιμία, η οποία αποτελεί και το κύριο χαρακτηριστικό του σακχαρώδη διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε γλυκοζουρία με αποτέλεσμα, λόγω της ωσμωτικής διούρησης, την πολυουρία. Η πολυουρία προκαλεί **πολυδιψία** και οδηγεί σε αφυδάτωση. Η γλυκοζουρία οδηγεί επίσης

σε σημαντικότερη απώλεια θερμίδων. Ομοίως, η έλλειψη ινσουλίνης (σχετική ή απόλυτη) εφόσον οδηγεί σε γλυκογονόλυση, πρωτεϊνόλυση και λιπόλυση συνεπάγεται επίσης απώλεια ενέργειας (θερμίδων), με αποτέλεσμα επιπλέον **απώλεια βάρους** (κυρίως στον ΣΔ1) και **καταβολή δυνάμεων**, τα οποία είναι δύο άλλα συμπτώματα της ασθένειας. Ως συνέπεια αυτών, εμφανίζεται το πέμπτο σύμπτωμα, δηλαδή **πολυφαγία**, με σκοπό την αναπλήρωση των χαμένων θερμίδων. Η απώλεια υγρών επίσης συμβάλει στη μείωση του βάρους και στην πρόκληση του αισθήματος κόπωσης. Επιπλέον, παρατηρείται **θάμβος οράσεως**, λόγω θολώσεως του φακού του οφθαλμού. Η υπεργλυκαιμία ευνοεί την ανάπτυξη μυκήτων στα έξω γεννητικά όργανα, με αποτέλεσμα την **εμφάνιση κνησμού των έξω γεννητικών οργάνων**, που αποτελεί συχνά την αιτία διάγνωσης του ΣΔ2. Είναι συχνό επίσης οι ασθενείς να εμφανίσουν **ευερεθιστότητα και μειωμένη ταχύτητα επούλωσης πληγών**. Τέλος, δεν είναι ασυνήθιστο για τους πάσχοντες από ΣΔ1 να εμφανίσουν **διαβητική κετοξέωση** και για τους πάσχοντες από ΣΔ2 να εμφανίσουν **αιμοδία ή πόνο στα χέρια ή στα πόδια, ξηροστομία, πονοκεφάλους και σπανίως απώλεια της συνείδησης** [11, 55, 74, 111, 115].

Οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη της κύησης είναι συνήθως ασυμπτωματικές, και γι' αυτόν τον λόγο κρίνεται απαραίτητο για τις γυναίκες που έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη της κύησης να κάνουν συχνούς ελέγχους. Αυτοί γίνονται συνήθως μεταξύ 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας της κύησης. Ωστόσο, κάποιες γυναίκες εμφανίζουν συμπτώματα, όπως πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία και θάμβος οράσεως. Παρόλα αυτά, επειδή η πολυουρία και η πολυφαγία αποτελούν και κλασικά συμπτώματα της εγκυμοσύνης, πολλές φορές διαλάθονται της προσοχής [11, 111].



Εικόνα 1.9. Συμπτωματολογία του σακχαρώδη διαβήτη.

1.8. Διάγνωση

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που απαιτεί θεραπευτική αντιμετώπιση δια βίου. Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον χαρακτηρισμό ενός ατόμου ως διαβητικού. Από την άλλη μεριά, αρκετές περιπτώσεις ΣΔ παραμένουν αδιάγνωστες και συγκεκριμένα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι για κάθε διαγνωσμένη περίπτωση ΣΔ υπάρχει άλλη μια αδιάγνωστη περίπτωση ΣΔ. Γι' αυτό το λόγο, η διάγνωση πρέπει να γίνεται με προσοχή και να μη γίνεται καθυστερημένα, έτσι ώστε τα άτομα να μην είναι εκτεθειμένα στον κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών από αδιάγνωστο, αρρυθμιστο διαβήτη [27, 55].

Στην περίπτωση παρουσίας συμπτωμάτων σακχαρώδη διαβήτη και ανεύρεσης σημαντικής υπεργλυκαιμίας, συνοδευόμενης από μεταβολική απορρύθμιση, η διάγνωση θεωρείται βέβαιη και δεν χρειάζεται επιβεβαίωση. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις η διάγνωση του ΣΔ γίνεται με βάση ορισμένα εργαστηριακά κριτήρια, δηλαδή με βάση τιμές γλυκόζης ορού ή πλάσματος από φλεβικό αίμα. Τα όρια των τιμών προκύπτουν από μελέτες που δείχνουν ότι η ύπαρξη γλυκόζης μεγαλύτερης από την εν λόγω τιμή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών του διαβήτη.

Τιμές γλυκόζης χρησιμοποιούνται και για την ανίχνευση δύο ακόμα καταστάσεων, της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT) και της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG), οι οποίες χαρακτηρίζονται επίσης ως "προδιαβήτης" και αποτελούν παράγοντες κινδύνου για μελλοντικό διαβήτη και εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών [13, 55].

Τα επικρατούντα κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη είναι δύο. Τα κριτήρια της American Diabetes Association (ADA) (πίνακας 1.1), που εκδόθηκαν το 1997 και τροποποιήθηκαν στη συνέχεια, και τα κριτήρια με βάση τις οδηγίες που εξέδωσε ο World Health Organization (WHO) σε συνεργασία με την International Diabetes Federation (IDF) (πίνακας 1.2) [13, 116].

Πίνακας 1.1. Διαγνωστικά κριτήρια του σακχαρώδη διαβήτη και των προδιαβητικών καταστάσεων κατά την ADA, 2007 [13].

Κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και των προδιαβητικών καταστάσεων, ADA, 2007
Σακχαρώδης διαβήτης
1. Συμπτώματα διαβήτη (πολυουρία, πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους) και τυχαία (δηλαδή ανεξάρτητα από την ώρα του προηγούμενου γεύματος) τιμή γλυκόζης φλεβικού πλάσματος ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) ή
2. Γλυκόζη φλεβικού πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) (Νηστεία=τουλάχιστον 8 ώρες αποχή από την λήψη τροφής) ή
3. Γλυκόζη φλεβικού πλάσματος 2 ώρες μετά την από του στόματος λήψη 75g γλυκόζης διαλυμένης σε νερό* ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG)
Γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) και <126 mg/dl (7.0 mmol/l).
* Η δοκιμασία αυτή αποκαλείται "Από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη" (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

Πίνακας 1.2. Διαγνωστικά κριτήρια του σακχαρώδη διαβήτη και των προδιαβητικών καταστάσεων κατά τον WHO και IDF, 2006 [116].

Κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και των προδιαβητικών καταστάσεων, WHO/IDF, 2006
Σακχαρώδης διαβήτης
1. Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) ή
2. Γλυκόζη στις 2 ώρες του OGTT* ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT)
1. Γλυκόζη πλάσματος νηστείας < 126 mg/dl (7.0 mmol/l) και
2. Γλυκόζη στις 2 ώρες του OGTT* ≥ 140 mg/dl (7.8 mmol/l) και < 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG)
1. Γλυκόζη πλάσματος νηστείας 110-125 mg/dl και (αν μετρηθεί)
2. Γλυκόζη στις 2 ώρες του OGTT* < 140 mg/dl.
* Η δοκιμασία αυτή αποκαλείται "Από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη" (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT). Αν δε γίνει OGTT, υπάρχει αβεβαιότητα ως προς την κατάσταση γιατί δεν μπορεί να αποκλειστεί ο ΣΔ ή η IGT. Κατά τα κριτήρια αυτά δεν απαιτείται επιβεβαίωση και δίνεται, εμμέσως, βαρύτητα στην OGTT για τη διάγνωση του ΣΔ.

Για τον σακχαρώδη διαβήτη της κύησης έχουν καθιερωθεί τα κριτήρια των Carpenter και Coustan και η διάγνωση μπορεί να γίνει με δύο μεθόδους, με τη μέθοδο ενός βήματος και με τη μέθοδο δύο βημάτων (εικόνα 1.10) [13].

Διαγνωστικά κριτήρια διαβήτη κύησης	
Μέθοδος 1 βήματος	Μέθοδος 2 βημάτων
<p>OGTT* με 75 γρ. γλυκόζης με μέτρηση σακχάρου νηστείας και 1 & 2 ώρες μετά, στις 24 – 28 εβδ. κύησης σε γυναίκες χωρίς προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη</p> <p>Η δοκιμασία OGTT θα πρέπει να διενεργείται το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών.</p> <p>Ο διαβήτης κύησης διαγιγνώσκεται αν το σάκχαρο υπερβαίνει οποιαδήποτε από τις παρακάτω τιμές:</p> <ul style="list-style-type: none"> • σάκχαρο νηστείας ≥ 95 mg/dl • σάκχαρο 1^{ης} ώρας ≥ 180 mg/dl • σάκχαρο 2^{ης} ώρας ≥ 155 mg/dl 	<p>Δοκιμασία φόρτισης με 50 γρ. γλυκόζης (όχι μετά από νηστεία), με μέτρηση του σακχάρου 1 ώρα μετά (1^ο βήμα), στις 24 – 28 εβδ. κύησης σε γυναίκες χωρίς προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη</p> <p>Αν το σάκχαρο 1 ώρα μετά τη φόρτιση είναι ≥ 140 mg/dl, τότε προχωράμε στη δοκιμασία OGTT με 100 γρ. γλυκόζης (2^ο βήμα). Η δοκιμασία με 100 γρ. γλυκόζης πρέπει να γίνει μετά από νηστεία.</p> <p>Ο διαβήτης κύησης διαγιγνώσκεται αν 2 ή περισσότερες μετρήσεις σακχάρου υπερβαίνουν τα παρακάτω επίπεδα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • σάκχαρο νηστείας ≥ 95 mg/dl • σάκχαρο 1^{ης} ώρας ≥ 180 mg/dl • σάκχαρο 2^{ης} ώρας ≥ 155 mg/dl • σάκχαρο 3^{ης} ώρας ≥ 140 mg/dl

Εικόνα 1.10. Διαγνωστικά κριτήρια του σακχαρώδη διαβήτη της κύησης κατά Carpenter και Coustan.

Υπάρχουν 3 τύποι εργαστηριακών εξετάσεων που γίνονται με σκοπό τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη [55, 116]. Αυτοί είναι οι εξής [55, 116]:

➤ **Δοκιμασία μέτρησης γλυκόζης φλεβικού πλάσματος νηστείας :** Είναι μια δοκιμασία εύκολη που χρησιμοποιείται στην καθ' ημέρα πράξη. Πρέπει να γίνει τουλάχιστον οχτάωρη νηστεία, κατά την οποία επιτρέπεται μόνο η λήψη νερού. Λαμβάνεται φλεβικό αίμα και γίνεται μέτρηση της γλυκόζης. Μπορεί να απαιτηθεί επανάληψη της διαδικασίας αν το αποτέλεσμα είναι οριακό σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια.

➤ **Από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη :** Η από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) είναι πιο ευαίσθητη και πιο ειδική μέθοδος για τη διάγνωση του διαβήτη από τη γλυκόζη νηστείας, αλλά πραγματοποιείται λιγότερο εύκολα. Χρησιμοποιείται στις περισσότερες περιπτώσεις σαν επιβεβαιωτική μέθοδος. Ουσιαστικά είναι μια μέθοδος ελέγχου της διαχείρισης μιας συγκεκριμένης ποσότητας γλυκόζης από τον οργανισμό. Η δοκιμασία πρέπει να γίνεται το πρωί, μετά από δεκάωρη νηστεία κατά τη διάρκεια της οποίας επιτρέπεται μόνο η λήψη νερού. Πρέπει να έχουν προηγηθεί 3 ημέρες φόρτισης με υδατάνθρακες, δηλαδή διατροφής που να περιλαμβάνει τουλάχιστον 150 γρ. υδατανθράκων καθημερινά. Η δοκιμασία δεν πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει ενεργή νόσηση (λοιμώξη, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κτλ.) ή ακόμα αμέσως μετά από παρατεταμένη παραμονή στο κρεβάτι. Χορηγούνται 75 γρ. γλυκόζης διαλυμένα σε 250-350 κ.ε. νερού που πρέπει να λαμβάνονται σε χρονικό διάστημα 3-5 λεπτών. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας απαγορεύεται η μυϊκή άσκηση (περπάτημα) και το κάπνισμα. Αίμα λαμβάνεται προ της χορηγήσεως της γλυκόζης και ακριβώς 1 και 2 ώρες μετά.

➤ **Δοκιμασία γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) :** Η δοκιμασία γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και του ΣΔ και του προδιαβήτη. Ουσιαστικά με αυτή τη δοκιμασία μετριέται η μέση τιμή της γλυκόζης τους τελευταίους 2-3 μήνες. Είναι ευκολότερη διότι δεν απαιτείται νηστεία. Ένα ποσοστό

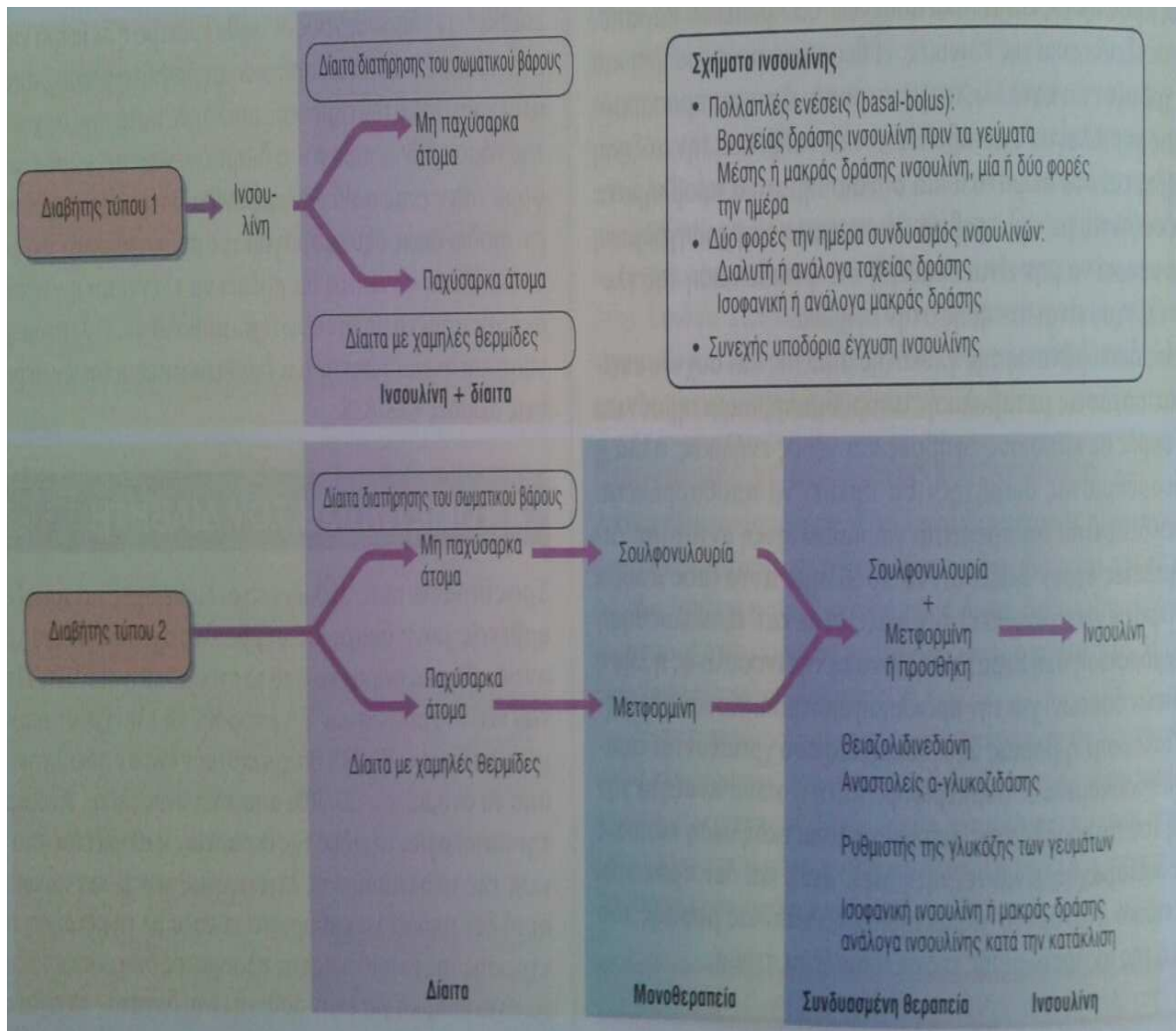
γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 5,7-6,4% είναι ενδεικτικό προδιαβήτη και ποσοστό άνω του 6,5% είναι ενδεικτικό ΣΔ.

1.9. Θεραπεία

Η αποτελεσματική θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη είναι άκρως σημαντική καθώς ο διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος η οποία επιφέρει πολλές και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές. Καταρχάς, είναι απαραίτητη η ενημέρωση των διαβητικών ασθενών σχετικά με τη νόσο, καθώς η φροντίδα του ΣΔ βασίζεται κυρίως στον αυτοέλεγχο του ασθενή, ο οποίος υποβοηθάται και καθοδηγείται από τους ειδικούς. Η έρευνα για την βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης έχει δείξει ότι οποιαδήποτε τεχνική βοήθεια κι αν υπάρχει, το αποτέλεσμα εξαρτάται πάντα από την προθυμία του ασθενούς για συνεργασία. Αυτό, κατ' επέκταση, εξαρτάται από την κατανόηση εκ μέρους του ασθενούς των επιπλοκών του ΣΔ και της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής του αγωγής [27].

Τέσσερις θεραπευτικές μέθοδοι είναι διαθέσιμες για τους διαβητικούς ασθενείς : η διαιτητική αγωγή και οι συμβουλές σχετικά με τον τρόπο ζωής, η αντιδιαβητική από του στόματος αγωγή, η ινσουλίνη και η μεταμόσχευση παγκρέατος ή η μεταμόσχευση (εμφύτευση) παγκρεατικών νησιδίων [32, 44]. Περίπου το 50% των νέων περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη μπορούν να ελεγχθούν αποτελεσματικά μόνο με κατάλληλη δίαιτα, το 20-30% θα χρειαστούν ένα αντιδιαβητικό φάρμακο από το στόμα και το 20-30% απαιτούν ινσουλίνη. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, το είδος της θεραπείας καθορίζεται από την επάρκεια της υπολειπόμενης λειτουργίας των β-κυττάρων [44].

Ωστόσο, αυτό δεν μπορεί να καθοριστεί εύκολα με τη μέτρηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης του πλάσματος, διότι επίπεδα που μπορεί να είναι επαρκή για έναν ασθενή είναι δυνατόν να είναι ανεπαρκή για κάποιον άλλον, και αυτό εξαρτάται από την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Στην κλινική πράξη η ηλικία και το βάρος του ασθενούς κατά τη διάγνωση συσχετίζονται στενά με την επάρκεια της έκκρισης ινσουλίνης και συνήθως αποτελούν ένδειξη της θεραπείας που απαιτείται (εικόνα 1.11.). Ωστόσο, σε κάθε συγκεκριμένο ασθενή το σχήμα που υιοθετείται επιλέγεται ανάλογα με το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα και θα πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά [44].



Εικόνα 1.11. Μακροχρόνια αντιμετώπιση του διαβήτη λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και το σωματικό βάρος κατά τη διάγνωση [44].

A. Διαιτητική αγωγή

Κάποιες αλλαγές του τρόπου ζωής, όπως η υγιεινή διατροφή, η τακτική άσκηση και η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ, θα πρέπει να εφαρμόζονται ώστε να επιτευχθεί η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επίσης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να σταματήσουν το κάπνισμα. Η ιδανική αντιμετώπιση του ΣΔ θα πρέπει να επιτρέπει στον ασθενή να έχει μια απόλυτα φυσιολογική ζωή και να διατηρείται όχι μόνο ελεύθερος συμπτωμάτων αλλά και σε καλή κατάσταση υγείας, επιτυγχάνοντας έναν φυσιολογικό μεταβολικό έλεγχο και αποφεύγοντας τις απώτερες επιπλοκές του ΣΔ [44].

Αυτό θεωρείται ότι επιτυγχάνεται με την κατάλληλη διαίτα, η οποία δε διαφέρει σχεδόν καθόλου από αυτή που θεωρείται "υγιεινή διατροφή". Είναι δηλαδή μια διαίτα που περιλαμβάνει τροφές χαμηλές σε σάκχαρα (όχι όμως πλήρη έλλειψη σακχάρων), σχετικά υψηλές σε σύνθετους υδατάνθρακες (ειδικά τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη) λόγω της αργής απορρόφησής τους, υψηλές σε φυτικές ίνες, χαμηλές σε κορεσμένο λίπος και σχετικά υψηλές σε ακόρεστο λίπος. Επίσης, θα πρέπει να μειωθεί η πρόσληψη νατρίου (αλάτι) σε όχι περισσότερο από 6 gr ημερησίως [44].

Οι δίαιτες, ωστόσο, είναι ανεπαρκείς χωρίς την τακτική άσκηση. Οποιαδήποτε αύξηση της σωματικής δραστηριότητας είναι ευεργετική, αλλά είναι καλύτερη η ενθάρρυνση του ασθενούς να λάβει μέρος σε ειδικά προγράμματα γυμναστικής. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η τακτική άσκηση μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης του ΣΔ2 κατά 30-60% και ότι η μικρότερη μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνησιμότητα παρατηρείται σε εκείνους που κάνουν ασκήσεις που βοηθούν το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα. Και η αερόβια και η αναερόβια άσκηση βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον μεταβολικό έλεγχο στον ΣΔ1 και στον ΣΔ2. Ωστόσο, οι ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή σουλφονουλουρίες πρέπει να προειδοποιούνται για πιθανό κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε περίπτωση υπέρβασης 6-12 ωρών έντονης άσκησης [55].







Εικόνα 1.12. Η κατάλληλη διατητική αγωγή και η φυσική άσκηση σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή βελτιώνουν τον μεταβολικό έλεγχο.


B. Αντιδιαβητικά φάρμακα από το στόμα


Σκοπός των αντιδιαβητικών φαρμάκων είναι να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και να βελτιώσουν τον μεταβολικό έλεγχο και συνήθως συνδυάζονται με τη διαιτητική αγωγή. Υπάρχουν διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς και είναι κατάλληλα για τις διαφορετικές ανάγκες και καταστάσεις του κάθε ασθενή. Αν και οι μηχανισμοί δράσης τους διαφέρουν, στις περισσότερες περιπτώσεις στηρίζονται στο απόθεμα της ενδογενούς ινσουλίνης και γι' αυτό δεν έχουν υπογλυκαιμική δράση στους ασθενείς με ΣΔ1. Πρέπει να τονιστεί, ωστόσο, ότι η αντιδιαβητική αγωγή δε θεραπεύει το διαβήτη και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών πρέπει να τη λαμβάνουν δια βίου. Επίσης, η συμμόρφωση σχετικά με τη λήψη των χορηγούμενων φαρμάκων είναι καλύτερη όταν χρησιμοποιείται μικρός αριθμός φαρμάκων, που λαμβάνονται κατά προτίμηση άπαξ ημερησίως [32, 44].


Τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι τα εξής [32, 44]:


  Σουλφονουλουρίες : Οι σουλφονουλουρίες διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα και έχουν αξία στη θεραπεία των μη παχύσαρκων ασθενών με ΣΔ2 που δεν απαντούν επαρκώς στην χρήση μόνο των διατητικών μέτρων. Από τις σουλφονουλουρίες πρώτης γενεάς χρησιμοποιείται κυρίως η τολβουταμίδη, ενώ η χλωροπροπαμίδη χρησιμοποιείται πλέον σπάνια. Από τις σουλφονουλουρίες δεύτερης γενεάς χρησιμοποιούνται η γλικλαζίδη, η γλιπιζίδη και η γλιμεπιρίδη. Οι σουλφονουλουρίες είναι πιο αποτελεσματικές όταν χορηγούνται σε σχετικά χαμηλή δόση.

  Διγουανίδες : Η μετφορμίνη είναι η μοναδική διαθέσιμη διγουανίδη. Η μακροπρόθεσμη ωφελιμότητα της φάνηκε από την United Kingdom Prospective Diabetes Study, αλλά εξακολουθεί να χρησιμοποιείται λιγότερο σε σχέση με τις σουλφονουλουρίες λόγω της υψηλότερης συχνότητας παρενεργειών. Η μετφορμίνη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης και είναι ενδεικτική για παχύσαρκους ασθενείς, καθώς και για συγχορήγηση με κάποια σουλφονουλουρία όταν καμία από τις δύο δεν είναι επαρκής μόνη της.

 Αναστολείς της α-γλυκοζιδάσης : Οι αναστολείς της α-γλυκοζιδάσης επιβραδύνουν την απορρόφηση των υδατανθράκων στο έντερο, μειώνουν τη γλυκόζη στο αίμα μετά από το γεύμα και επιφέρουν μέτρια βελτίωση στον συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο. Η ακαρβόζη ή η ημιγλιτόλη είναι διαθέσιμες, λαμβάνονται με κάθε γεύμα και μπορούν να συνδυαστούν με μια σουλφονουλουρία.

 Θειαζολιδινεδιόνες : Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν ενεργοποιώντας έναν υποδοχέα που ρυθμίζει την έκφραση διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό, και επάγουν τη δράση της ενδογενούς ινσουλίνης. Η ροζιγλιταζόνη και η παϊογλιταζόνη είναι διαθέσιμες και συνιστώνται συνήθως ως θεραπεία "δεύτερης γραμμής" με τις σουλφονουλουρίες σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη μετφορμίνη ή ως θεραπεία "τρίτης γραμμής" σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία και τη μετφορμίνη.

 Μεγλιτινίδες και παράγωγα αμινοξέων : Τα φάρμακα αυτά ονομάζονται ρυθμιστές της γλυκόζης των γευμάτων. Η ρεπαγλινίδη διεγείρει άμεσα την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης και χορηγείται αμέσως πριν από το γεύμα. Η νατεγλινίδη έχει παρόμοιο τρόπο δράσης, αποκαθιστά την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης, και χορηγείται μαζί με τη μετφορμίνη.

 Μιμητικά της ινκρετίνης : Το glucagon-like peptide (GLP-1) είναι μια ινκρετίνη η οποία διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης με εξαρτώμενο από την γλυκόζη τρόπο. Επιπλέον, το GLP-1 καταστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης, επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, μειώνει την όρεξη και ενισχύει την απώλεια βάρους. Πρέπει να χορηγείται με ένεση και σε συνδυασμό με αναστολείς του ενζύμου διπεπτιδυλ-πεπτιδάση IV (το έζυμο διασπά το GLP-1), όπως η σιταγλιπτίνη και η βιλνταγλιπτίνη. Εναλλακτικά, χορηγούνται μακράς δράσης ανάλογα του GLP-1, όπως η λιραγλουτίδη και η εξενατίδη.

Θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

	Μονοθεραπεία	Προσθήκη	Προσθήκη
Παχύσαρκοι	Μετφορμίνη	Σουλφονουλουρία	Εξενατίδη ή ινσουλίνη ή γλιταζόνη
Μη παχύσαρκοι	Σουλφονουλουρία ή Μετφορμίνη	Μετφορμίνη ή Σουλφονουλουρία	Εξενατίδη ή ινσουλίνη ή γλιταζόνη

Εικόνα 1.13. Συνήθεις φαρμακευτικές αγωγές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Γ. Ινσουλίνη

Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ1 και ορισμένοι ασθενείς με ΣΔ2 πρέπει να χρησιμοποιούν ινσουλίνη ώστε να βελτιώσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Υπάρχουν τρία είδη ινσουλίνης : η ζωική, η ανθρώπινη (συνθετική) και τα ανάλογα της ινσουλίνης. Η πλειοψηφία των ασθενών χρησιμοποιεί πλέον την ανθρώπινη ινσουλίνη ή τα ανάλογα ινσουλίνης [32]. Υπάρχουν έξι τύποι ινσουλίνης [32] :

1. Ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης : Μπορούν να χορηγηθούν ακριβώς πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από το γεύμα και έχουν μέγιστη δράση στις 0,5-2,5 ώρες. Έχουν διάρκεια περίπου 3-5 ώρες.
2. Μακράς δράσης ανάλογα ινσουλίνης : Χορηγούνται συνήθως μία φορά ημερησίως, δεν εμφανίζουν μέγιστη δράση και διαρκούν περίπου 18-24 ώρες.
3. Βραχείας δράσης ινσουλίνη (διαλυτή) : Χορηγείται περίπου 15-30 λεπτά πριν το γεύμα, έχει μέγιστη δράση στις 2-4 ώρες και διαρκεί περίπου 4-8 ώρες.
4. Ενδιάμεση δράσης ινσουλίνη (ισοφανική-NPH) : Χορηγείται μία ή δύο φορές ημερησίως, έχει μέγιστη δράση στις 3-8 ώρες και διαρκεί περίπου 7-14 ώρες.
5. Μακράς δράσης ινσουλίνη (βόειος) : Χορηγείται μία ή δύο φορές την ημέρα, έχει μέγιστη δράση στις 6-12 ώρες και διαρκεί 12-30 ώρες. Μπορεί να συγχωρηγηθεί με μια βραχείας δράσης ινσουλίνη ή ένα ταχείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης.

Στη θεραπεία του διαβήτη χρησιμοποιούνται διάφορα σχήματα χορήγησης ινσουλίνης. Η επιλογή του σχήματος εξαρτάται από τον απαιτούμενο βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου, τον τρόπο ζωής του ασθενούς και την ικανότητά του για προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης [44].



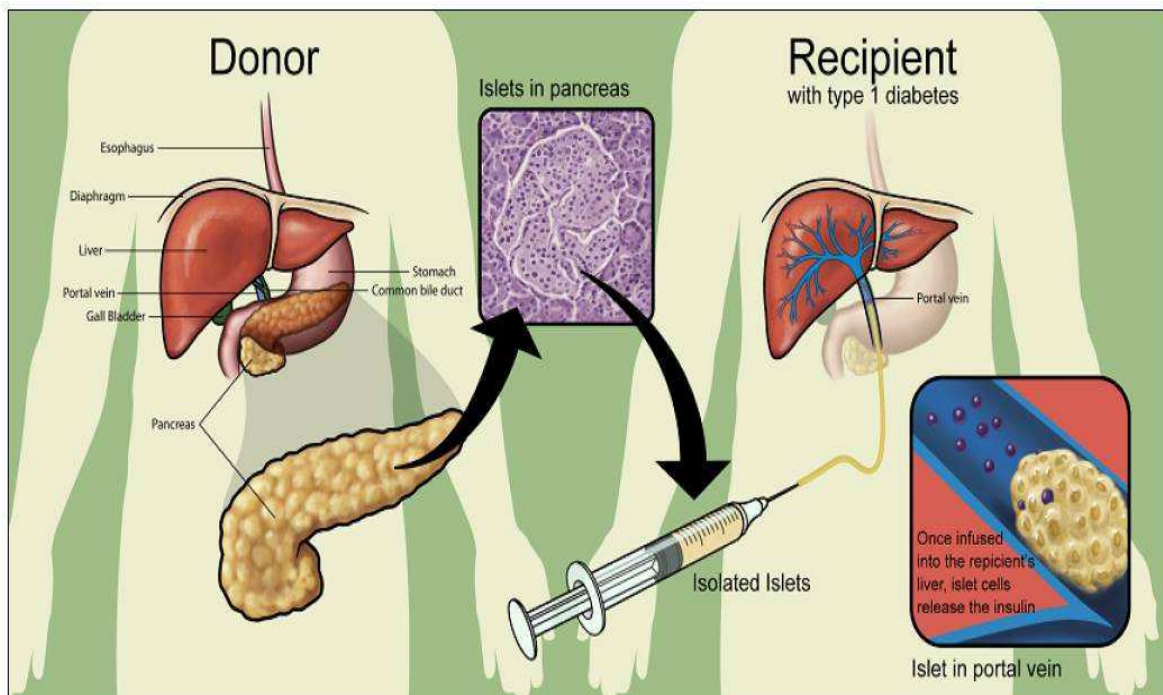
Εικόνα 1.14. Ινσουλίνη.

Δ. Μεταμόσχευση παγκρέατος ή μεταμόσχευση (εμφύτευση) παγκρεατικών νησιδίων

Η μεταμόσχευση παγκρέατος πραγματοποιείται εδώ και περίπου 30 χρόνια , συνήθως σε διαβητικούς ασθενείς που πάσχουν από διαβητική νεφροπάθεια, στους οποίους τοποθετείται συγχρόνως και νεφρικό μόσχευμα. Σε μικρότερο ποσοστό επιχειρείται μεταμόσχευση παγκρέατος σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ανοσοκατασταλτική θεραπεία λόγω προηγηθείσας μεταμόσχευσης νεφρού ή σε ασθενείς χωρίς διαβητική νεφροπάθεια που έχουν ασταθή διαβήτη και στους οποίους τα συνήθη μέτρα ρύθμισης της γλυκόζης του αίματος έχουν αποτύχει [27].

Η μεταμόσχευση (εμφύτευση) παγκρεατικών νησιδίων πραγματοποιείται με έγχυση στην πυλαία φλέβα των παγκρεατικών νησιδίων που έχουν συλλεγεί από το πάγκρεας

αποθανόντων δοτών (συνήθως χρειάζονται δύο ή τρία όργανα). Συνήθως, αυτή η θεραπεία πραγματοποιείται σε ασθενείς με ΣΔ1 που νοσούν για πάνω από 15 χρόνια και έχουν συχνά και σοβαρά περιστατικά υπογλυκαιμίας [27, 32].



Εικόνα 1.15. Μεταμόσχευση (εμφύτευση) παγκρεατικών νησιδίων.

1.10. Επιπλοκές

Σύμφωνα με μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής μεταξύ των ετών 1990 και 2010, τα ποσοστά των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη έχουν μειωθεί αρκετά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αλλά ένα ακόμα μεγάλο ποσοστό εξακολουθεί να υπάρχει λόγω της συνεχούς αύξησης του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη [47]. Οι ασθενείς εξακολουθούν να έχουν μειωμένη διάρκεια ζωής, με κύριες αιτίες θανάτου τις καρδιαγγειακές επιπλοκές (60-70%), τη νεφρική ανεπάρκεια (10%) και τις λοιμώξεις (6%) [27].

1.10.1. Οξείες επιπλοκές

Οι οξείες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε σημείο της πορείας του και απαιτούν άμεση αντιμετώπιση [55]. Οι κυριότερες είναι:

A. Διαβητική κετοξέωση

Διαβητική κετοξέωση είναι η μεταβολική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία (γλυκόζη > 250 mg/dl), μεταβολική οξέωση (αρτηριακό PH < 7.3, διττανθρακικά < 15 mmol/l) και κετονουρία ως αποτέλεσμα σχετικής ή απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης [55]. Η ετήσια επίπτωση της διαβητικής κετοξέωσης ανέρχεται σε 4,6-8 περιπτώσεις ανά 1000 ασθενείς με ΣΔ και το 4-9% απαιτούν νοσηλεία [55].

Τα κόματα τα οποία εμφανίζονται στο πλαίσιο του σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν πολύπλοκες νοσολογικές οντότητες με απορρύθμιση του μεταβολισμού. Αίτια απορρύθμισης είναι συνήθως λοιμώξεις (συχνά ήπιες και χωρίς πυρετό), τραύματα, εγκεφαλικά ή στεφανιαία επεισόδια, θρομβοφλεβίτιδες, γάγγραινα, οξεία παγκρεατίτιδα, φάρμακα (π.χ. διουρητικά, κορτικοειδή), ενδοκρινικές διαταραχές (π.χ. υπερθυρεοειδισμός, νόσος Cushing) και η λανθασμένη χορήγηση ή παράλειψη χορήγησης ινσουλίνης ή λήψης αντιδιαβητικών φαρμάκων [55].

Ως επί το πλείστον, διαβητική κετοξέωση εμφανίζουν δύο κατηγορίες ασθενών. Στην πρώτη ανήκουν εκείνοι με νεοανακαλυφθέντα ινσουλινο-εξαρτώμενο ΣΔ, οι οποίοι είχαν συμπτώματα τα οποία παρέβλεψαν, και στη δεύτερη ανήκουν εκείνοι με ήδη γνωστό ΣΔ1 ή ΣΔ2 με απορρύθμιση [55].

Οι επιπλοκές της διαβητικής κετοξέωσης εξαρτώνται από την καθυστέρηση κατά την προσέλευση, διάγνωση και θεραπεία και από τη βαρύτητα της μεταβολικής διαταραχής. Η περιφερική κυκλοφορική ανεπάρκεια κατά την προσέλευση συνήθως ανατάσσεται εύκολα με ταχεία χορήγηση υγρών και ινσουλίνης. Παρατεταμένο κόμα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και πολύ χαμηλές τιμές PH κατά την προσέλευση συνεπάγονται υψηλή θνητότητα. Οι συνδεόμενες με ελλιπή ή λανθασμένη θεραπευτική αντιμετώπιση επιπλοκές μπορεί να είναι υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, υπερενυδάτωση, υπερχλωραιμική οξέωση, υπερκαλιαιμία, πνευμονικό οίδημα, εγκεφαλικό οίδημα και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Σε

κάθε περίπτωση, η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να περιλαμβάνει χορήγηση υγρών και ινσουλίνης και έλεγχο των επιπέδων του καλίου και των διττανθρακικών [55].

B. Υπερωσμωτικό κόμα

Αυτή η μορφή διαβητικού κόματος χαρακτηρίζεται από βαριά υπεργλυκαιμία, η οποία οφείλεται σε σχετική έλλειψη ινσουλίνης και απουσία κέτωσης [55].

Το υπερωσμωτικό κόμα αφορά συνήθως ηλικιωμένα άτομα, αν και σπανίως έχει παρατηρηθεί και σε παιδιά. Οι περισσότεροι πάσχοντες έχουν ήπιο ΣΔ, συνήθως τύπου 2, ενώ οι υπόλοιποι δεν αναφέρουν γνωστό ιστορικό της νόσου [55].

Στους συχνότερους εκλυτικούς παράγοντες εμφάνισης υπερωσμωτικού κόματος περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις και τα φάρμακα (π.χ. διουρητικά, β-αναστολείς), ενώ κατά κανόνα προηγούνται της εμφάνισής του επί αρκετές μέρες έντονη πολυουρία και πολυδιψία [55].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την χορήγηση υγρών και ινσουλίνης και τον έλεγχο του καλίου. Παρά τις προόδους που έχουν γίνει, η θνητότητα παραμένει υψηλή και προκύπτει είτε λόγω της κακής έκβασης της παρεμπόπτουσας νόσου είτε λόγω θρομβοεμβολικών επεισοδίων [55].

Γ. Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μεταβολική οξέωση η οποία οφείλεται στην πτώση του PH λόγω αύξησης της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος στο αίμα [55].

Η αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος, συνοδευόμενη από οξέωση, οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος και ιόντων υδρογόνου (ιστική ισχαιμία) είτε σε μειωμένη κάθαρση είτε και στις δύο παραπάνω καταστάσεις. Ανάλογα με την αιτιολογία, η γαλακτική οξέωση χωρίζεται σε δύο κλινικές κατηγορίες : Τύπου Α, που οφείλεται σε ιστική ισχαιμία, και τύπου Β, η οποία είναι λιγότερο συχνή και συσχετίζεται με τον ΣΔ (οφείλεται είτε στη θεραπεία με διγουανίδια είτε συνυπάρχει στο πλαίσιο της διαβητικής κετοξέωσης), άλλα συστηματικά νοσήματα, διάφορα φάρμακα και τοξίνες [55].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει αναμφισβήτητα την χορήγηση διττανθρακικών ώστε να διατηρηθεί το PH σε επίπεδα συμβατά με τη ζωή. Όταν συνυπάρχει αύξηση των επιπέδων του νατρίου στο αίμα και υπερφόρτωση του ασθενούς με υγρά, η εξωνεφρική υποστήριξη με αιμοκάθαρση, εκτός των άλλων, βοηθά και στην απομάκρυνση ποσοτήτων μεταφορμίνης που υπάρχουν στην κυκλοφορία. Η κατάληξη της γαλακτικής οξέωσης εξαρτάται από την σοβαρότητα της εκλυτικής αιτίας [55].

1.10.2. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές

Αν ο σακχαρώδης διαβήτης δεν ρυθμιστεί ικανοποιητικά, τότε μπορεί να προκαλέσει εξαιρετικά σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές, οι οποίες οφείλονται σε βλάβη των αγγείων λόγω των υψηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα [78]. Γενικά, οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ χωρίζονται σε μακροαγγειακές, που περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο, την περιφερική αρτηριοπάθεια, τη διαβητική καρδιομυοπάθεια και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και σε μικροαγγειακές, που περιλαμβάνουν τη διαβητική νεφροπάθεια, τη διαβητική νευροπάθεια, τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και τα προβλήματα στο πόδι [78]. Άλλες μακροπρόθεσμες επιπλοκές είναι η διαβητική ηπατοπάθεια, οι λοιμώξεις, η σεξουαλική δυσλειτουργία και η αποβολή ή προωρότητα στην κύηση [78].

Οι μικροαγγειακές και μακροαγγειακές καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ (στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαβητική καρδιομυοπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική νευροπάθεια, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) θα συζητηθούν στα επόμενα κεφάλαια, οπότε στο παρόν κεφάλαιο θα γίνει μια μικρή ανάλυση των υπόλοιπων επιπλοκών.

A. Προβλήματα στο πόδι

Τα συνηθέστερα προβλήματα στο πόδι στους διαβητικούς ασθενείς είναι η εξέλκωση και η λοίμωξη, με ή χωρίς καταστροφή των εν τω βάθει ιστών. Η εξέλκωση εμφανίζεται ως συνέπεια τραύματος (συχνά ασήμαντου) παρουσία νευροπάθειας ή/και περιφερικής

αρτηριοπάθειας, ενώ η λοίμωξη εμφανίζεται ως δευτεροπαθές φαινόμενο που ακολουθεί την απώλεια της συνοχής της προστατευτικής επιδερμίδας [44, 55].

Χαρακτηριστικές παραμορφώσεις του διαβητικού ποδιού είναι η ξηροδερμία, η γαμψοδακτυλία και η προβολή των κεφαλών των μεταταρσίων [44].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών, τη θεραπεία της λοίμωξης με αντιβιοτικά, την αποφυγή άσκησης πίεσης στο πόδι και την αντιμετώπιση του οιδήματος. Τέλος, αν υπάρχει εκτεταμένη καταστροφή των ιστών ή/και των οστών ή μη ελεγχόμενο ισχαιμικό άλγος σε κατάσταση ηρεμίας σε ένα άκρο στο οποίο απέτυχε η αγγειακή αποκατάσταση ή είναι αδύνατη λόγω εκτεταμένης νόσου των μεγάλων αγγείων, τότε είναι αναπόφευκτος ο ακρωτηριασμός [44].



a



b



c

Εικόνα 1.16. Διαβητικό πόδι.

B. Διαβητική ηπατοπάθεια

Αν τα μικρά αγγεία του ήπατος αποφραχθούν, τότε θα υπάρξει ηπατική δυσλειτουργία και συνήθως αυτό σχετίζεται με την αυξημένη αρτηριακή πίεση. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ηπατική δυσλειτουργία οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα να απαιτηθεί θεραπεία με αιμοκάθαρση ή ακόμα και μεταμόσχευση ήπατος [78].

Γ. Λοιμώξεις

Αποτελεί μάλλον κοινή πεποίθηση των κλινικών ιατρών ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για διάφορες λοιμώξεις. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι τα άτομα με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο για ασυμπτωματική βακτηριουρία, λοιμώξεις στα κάτω άκρα, επανενεργοποίηση της φυματίωσης, λοιμώξεις του χειρουργικού τραύματος μετά από στερνοτομή και μετά από ολική αντικατάσταση του ισχίου. Επίσης, ορισμένες σπανιότερες αλλά ιδιαίτερα χαρακτηριστικές λοιμώξεις, όπως η κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα, η ρινοεγκεφαλική μουκορμύκωση, η εμφυσηματώδης κυστίτιδα, η εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα, η εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα και η νεκρωτική περιτονίτιδα ή απονευρωσίτιδα, εμφανίζονται με ιδιαίτερα μεγάλη συχνότητα σε διαβητικούς ασθενείς [55].

Δ. Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι άντρες με σακχαρώδη διαβήτη, ιδιαίτερα οι καπνίζοντες, μπορεί να εμφανίσουν στυτική δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα της διαβητικής νευροπάθειας ή/και της περιφερικής αρτηριοπάθειας [78]. Οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη συνήθως βιώνουν απώλεια της λίμπιντο, ξηρότητα του κόλπου και πόνο κατά τη σεξουαλική επαφή [78].

Ε. Αποβολή και πρόωρος τοκετός

2. Οι εγκυμονούσες γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο για αποβολή και πρόωρο τοκετό. Επίσης, αν ο ΣΔ δε ρυθμίζεται ικανοποιητικά κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για επιπλοκές στο νεογνό

[78].ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη είναι η πρώτη αιτία θανάτου για τους διαβητικούς ασθενείς. Έρευνες έχουν δείξει ότι στους ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΔ χωρίς γνωστές καρδιαγγειακές επιπλοκές ή με γνωστές καρδιαγγειακές επιπλοκές, συνήθως παραβλέπεται η θεραπεία για τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αυτών των επιπλοκών. Ο συσχετισμός αυτών των δύο καταστάσεων έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι υπάρχει κάποιος κοινός παθογενετικός μηχανισμός. Πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει ότι οι έντονες μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη, της αντίστασης στην ινσουλίνη και των προθρομβωτικών καταστάσεων, οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επιταχύνουν την αθηροσκλήρυνση. Επίσης, η αύξηση του συμπαθητικού τόνου στους διαβητικούς ασθενείς συσχετίζεται με αλλαγές στην καρδιαγγειακή λειτουργία οδηγώντας σε υπέρταση, αριστερή καρδιακή δυσλειτουργία και αυτόνομη νευροπάθεια. Οι παραπάνω αλλαγές αποτελούν το υπόβαθρο της αρρυθμίας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του ξαφνικού θανάτου. Επιπλέον, οι αλλαγές στην μεταβολική και αυτόνομη λειτουργία που σχετίζονται με τον ΣΔ μειώνουν την ικανότητα των ιστών της καρδιάς και των αγγείων για επούλωση μετά από τραυματισμό και για ανάκτηση της φυσιολογικής τους λειτουργίας [84].

Οι μακροαγγειακές καρδιαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την περιφερική αρτηριοπάθεια και τη διαβητική καρδιομυοπάθεια [42].

2.1. Στεφανιαία νόσος

Μεταξύ των μακροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, οι στεφανιαίες καρδιακές παθήσεις έχουν συνδεθεί με τον σακχαρώδη διαβήτη σε πολυάριθμες μελέτες αρχίζοντας με τη Framingham study [62]. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε διαβητικούς ασθενείς είναι ισοδύναμος με τον κίνδυνο σε μη διαβητικούς ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου [42]. Σύμφωνα με την National Health Interview Survey του 1989, ο

επιπολασμός των αναφερόμενων στεφανιαίων παθήσεων, των αρρυθμιών και την αθηροσκλήρυνση στις ΗΠΑ ήταν υψηλότερος στους ενήλικες με ΣΔ από ότι στους μη διαβητικούς ενήλικες [69]. Από τότε έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες οι οποίες επιβεβαιώνουν το συσχετισμό του σακχαρώδη διαβήτη με τη στεφανιαία νόσο, καθώς και τον αυξημένο κίνδυνο των διαβητικών ασθενών (τόσο με ΣΔ1 όσο και με ΣΔ2) για εμφάνιση στεφανιαίων παθήσεων [52, 87].

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη όλων των ηλικιών έχουν 50% μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τους άνδρες να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο. Αυτό πιθανολογείται ότι συμβαίνει λόγω πιθανής αναίρεσης των ευεργετικών αποτελεσμάτων των γυναικείων ορμονών, καθώς και των διαφορετικών παραγόντων κινδύνου που έχουν οι γυναίκες και οι άντρες και των διαφορετικών θεραπειών που ακολουθούν [54, 99].

Στον σακχαρώδη διαβήτη, επίσης, η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται νωρίτερα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και είναι πιο εκτεταμένη και περιγράφεται συχνά ως πολυαγγειακή (απόφραξη ή στένωση περισσοτέρων του ενός αγγείων). Οι διαβητικοί ασθενείς ακόμα και μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις (αγγειοπλαστική) παρουσιάζουν πενταετή επιβίωση μειωμένη κατά 15-20% σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Το προσδόκιμο επιβίωσης θεωρείται ότι επιβαρύνεται επειδή συνήθως συνυπάρχει και καρδιομυοπάθεια [55].

2.1.1. Αιτιοπαθογένεια

a. Βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα : οι βλάβες των αγγειακών τοιχωμάτων αφορούν τη στένωση του αυλού, την αντικατάσταση των λείων ενδοθηλιακών τοιχωμάτων από ανώμαλες παρυφές και τη μειωμένη διατατικότητα (σκλήρυνση) των τοιχωμάτων από την εναπόθεση ασβεστίου. Αυτές οι βλάβες έχουν ως αποτέλεσμα μια επιβράδυνση αλλά και ενίοτε στροβιλώδη ροή της αιματικής κυκλοφορίας που διευκολύνει τη θρομβογένεση. Οι δομικές βλάβες των αγγείων ξεκινούν με την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας που στη συνέχεια εξελκούνται. Μια πιθανή ρήξη της θα οδηγήσει στην απόφραξη του αυλού. Η δημιουργία της πλάκας ξεκινά πολύ πριν από την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας και επιταχύνεται μετά την ηλικία των 40 ετών. Η γένεση της αθηρωματικής πλάκας οφείλεται αρχικά στην εναπόθεση λιπιδίων υπενδοθηλιακά, ενώ στη συνέχεια ξεκινά ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος και ακολουθούν τέλος οι

διαβρωτικές βλάβες στο ενδοθήλιο. Σαν απάντηση στις βλάβες αυτές γίνεται έναρξη της διαδικασίας ουλοποίησης με την ανάπτυξη τοπικά ινώδους συνδετικού ιστού. Εάν αυτή η πλάκα είναι ασταθής, τότε είναι δυνατόν, λόγω των πιέσεων που δέχεται, να ραγεί και τα θραύσματά της να αποτελέσουν τον πυρήνα εμφράκτων που θα αποφράξουν τον αυλό αγγείων και θα οδηγήσουν στην εμφάνιση ενός οξέος αγγειακού επεισοδίου [55].

Οι LDL λιποπρωτεΐνες, και μάλιστα η οξειδωμένη τους μορφή, η υπερτριγλυκαιριδαμία και τα μειωμένα επίπεδα των HDL λιποπρωτεϊνών που συνήθως απαντώνται στις μεταβολικές διαταραχές των διαβητικών ασθενών αποτελούν τον επιπρόσθετο σημαντικό παράγοντα στην επιβάρυνση των παθολογικών αυτών αγγειακών διεργασιών [55, 63].

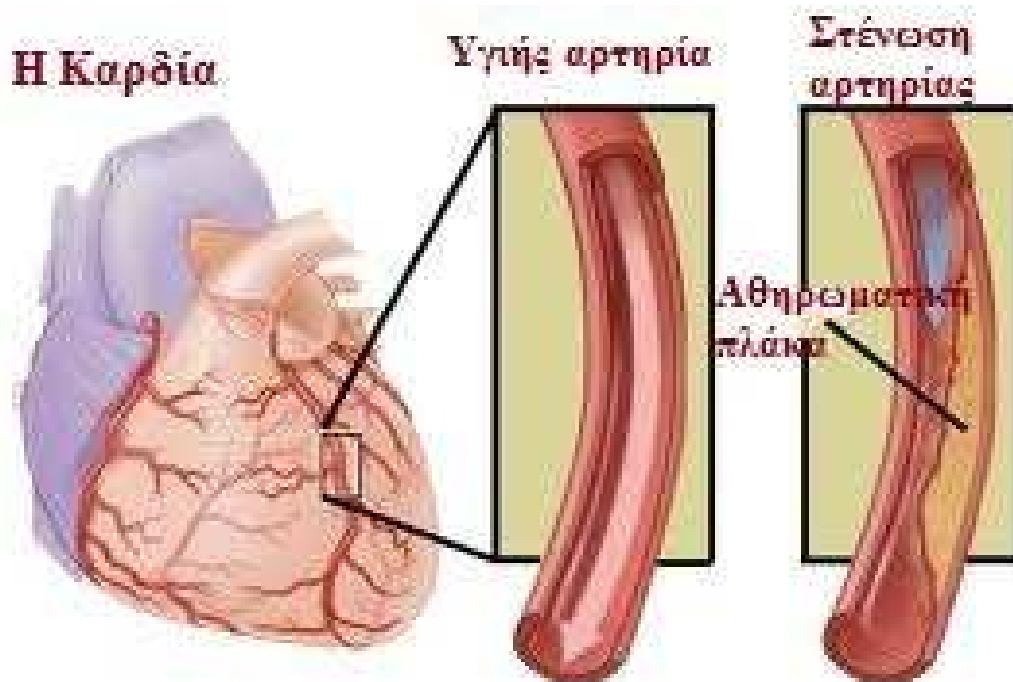
Το ενδοθήλιο που αθροιστικά έχει μεγάλη έκταση δρα αντιρροπιστικά στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης με την παραγωγή και απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών βιολογικών παραγόντων, όπως το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και η προστακυκλίνη (PGI₂), ενώ είναι η κύρια πηγή των πλέον ισχυρών αγγειοσυσταλτικών παραγόντων της ενδοθηλίνης (ET-1) και της αγγειοτασίνης II (AT-II). Στον σακχαρώδη διαβήτη με τη μειωμένη ινσουλινική ευαισθησία και τα μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος, οι λειτουργικές διαταραχές των αγγειακών τοιχωμάτων επισυμβαίνουν νωρίτερα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Εμφανίζεται επίσης μια δυσλειτουργία στην παραγωγή του NO, που έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα στο αγγείο, αλλά και την αύξηση στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα, εφόσον το NO, εκτός των άλλων, δρα ανασταλτικά στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Τέλος, παρατηρείται παράδοξη αγγειοσυσταλτική απάντηση σε χολινεργικές ώσεις και αύξηση στην παραγωγή των αγγειοσυσταλτικών παραγόντων ET-1 και AT-II [55].

b. Εμφάνιση υπερπηκτικότητας : Η εμφάνιση υπερπηκτικότητας στον σακχαρώδη διαβήτη οφείλεται σε διαταραχές της πήκτικότητας, της ινωδόλυσης και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν χαμηλότερη από τον γενικό πληθυσμό δραστηριότητα της αντιθρομβίνης III και επίκτητη ανεπάρκεια στη δραστηριότητα της πρωτεΐνης C, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή εξουδετέρωση των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξεως V και VIII. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση κατάστασης υπερπηκτικότητας, που επιτείνεται από τα αυξημένα επίπεδα καλικρεΐνης και των παραγόντων πήξεως XII, XI, VIII, όπως και του παράγοντα von Willebrand [55].

Η ινωδόλυση επιτελείται από τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου και δυσχαιρένεται από τους αναστολείς του, από τους οποίους σημαντικότερος είναι ο PAI-1. Αυτός όμως ανευρίσκεται αυξημένος σε καταστάσεις μειωμένης ινσουλινικής ευαισθησίας και σε υπερτριγλυκαιριδαίμια. Επειδή ο ΣΔ είναι μια από αυτές τις καταστάσεις, υπάρχει σε αυτόν μειωμένη ινωδόλυση [55].

Μια από τις λειτουργίες των αιμοπεταλίων είναι η επικάλυψη των κενών που δημιουργούνται στα αγγειακά τοιχώματα. Αυτό επιτυγχάνεται με αλλαγές στο σχήμα τους, την προσκόλλησή τους στις υπενδοθηλιακές επιφάνειες και την έκκριση βιολογικών μορίων, όπως η θρομβοξάνη-A₂, η ADP, οι ιντεγκρίνες και οι P-σελεκτίνες, που ευνοούν τη συγκόλληση για τη δημιουργία θρόμβου. Στον σακχαρώδη διαβήτη έχει παρατηρηθεί μια ποικιλία διαταραχών στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων με τελική συνιστώσα την όδωση της υπερπηκτικότητας. Ενοχοποιούνται κυρίως η αυξημένη θρομβοξάνη και η υπερδιέγερση της ADP, αλλά και μια μείωση στην πλαστικότητα των αιμοπεταλίων λόγω της γλυκοζυλίωσης και της υπερλιπιδαιμίας. Επιπρόσθετα, η μείωση της παραγωγής του NO και η μειωμένη ινσουλινική ευαισθησία δρουν ευοδωτικά στην συγκόλληση [55].

c. Διαταραχές στη ροή του αίματος : Στον σακχαρώδη διαβήτη έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει υπερिनωδογοναιμία και υπερσφαιριναιμία που αυξάνουν την ωσμωτικότητα του αίματος με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της ροής. Τα λευκοκύτταρα χαρακτηρίζονται επίσης από αυξημένη συγκολλητική δραστηριότητα, ενώ η ανώμαλη επιφάνεια του αγγείου και η στένωση του αυλού επιτείνουν τη βραδύτητα ακόμα περισσότερο [55].



Εικόνα 2.1. Στεφανιαία νόσος.

2.1.2. Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο σε διαβητικούς ασθενείς είναι οι εξής [80] :

- Αρκετά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα
- Αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- Προδιαβήτης
- Αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης
- Υπέρταση
- Κάπνισμα
- Παχυσαρκία
- Έλλειψη φυσικής άσκησης

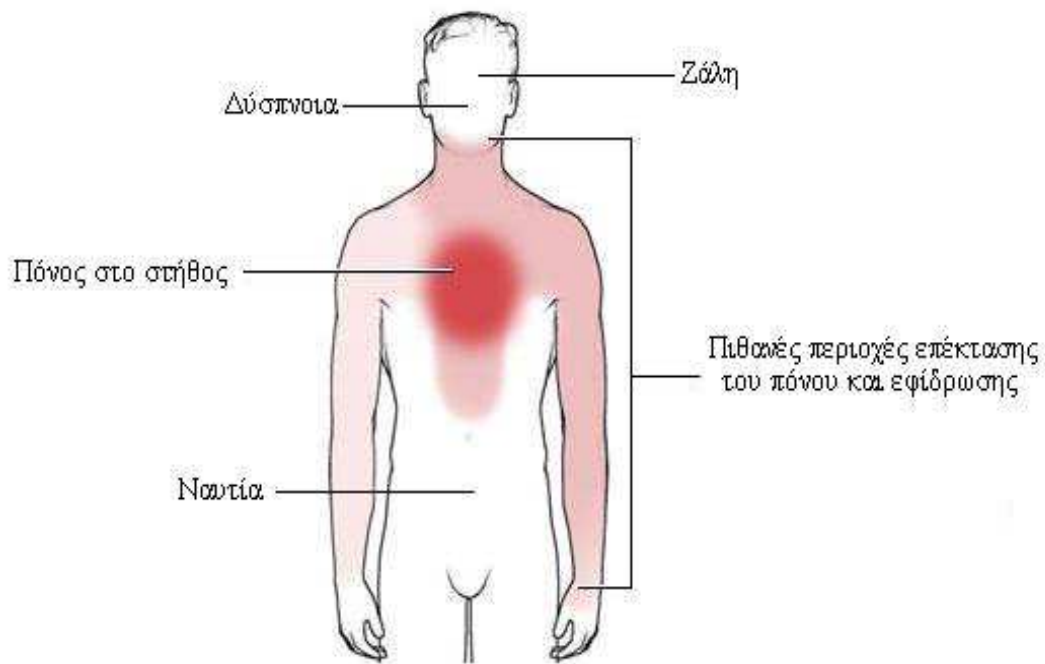
- Ανθυγιεινή διατροφή
- Στρες
- Αυξημένη ηλικία
- Γυναικείο φύλο
- Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου
- Προεκλαμψία

2.1.3. Κλινική εικόνα

Ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να μη βιώσουν συμπτώματα στεφανιαίας νόσου. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη διαβητική (αυτόνομη) νευροπάθεια που συνοδεύει συχνά τον ΣΔ. Ωστόσο, οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς θα βιώσουν ένα ή όλα τα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου [80].

Το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η στηθάγχη, σταθερή ή ασταθής, η οποία θα εμφανιστεί ως ασταθής στην περίπτωση που ραγεί κάποια αθηρωματική πλάκα. Περιγράφεται συνήθως από τους ασθενείς ως οπισθοστερνικός πόνος ή καύσος. Ο πόνος μπορεί να επεκτείνεται και στον τράχηλο, στη σιαγόνα, στην ωμοπλάτη και στα άνω άκρα. Άλλα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου είναι η ναυτία, η ζάλη, η καταβολή δυνάμεων και η αδυναμία, η δύσπνοια, η εφίδρωση και η ευαισθησία στο φως [80].

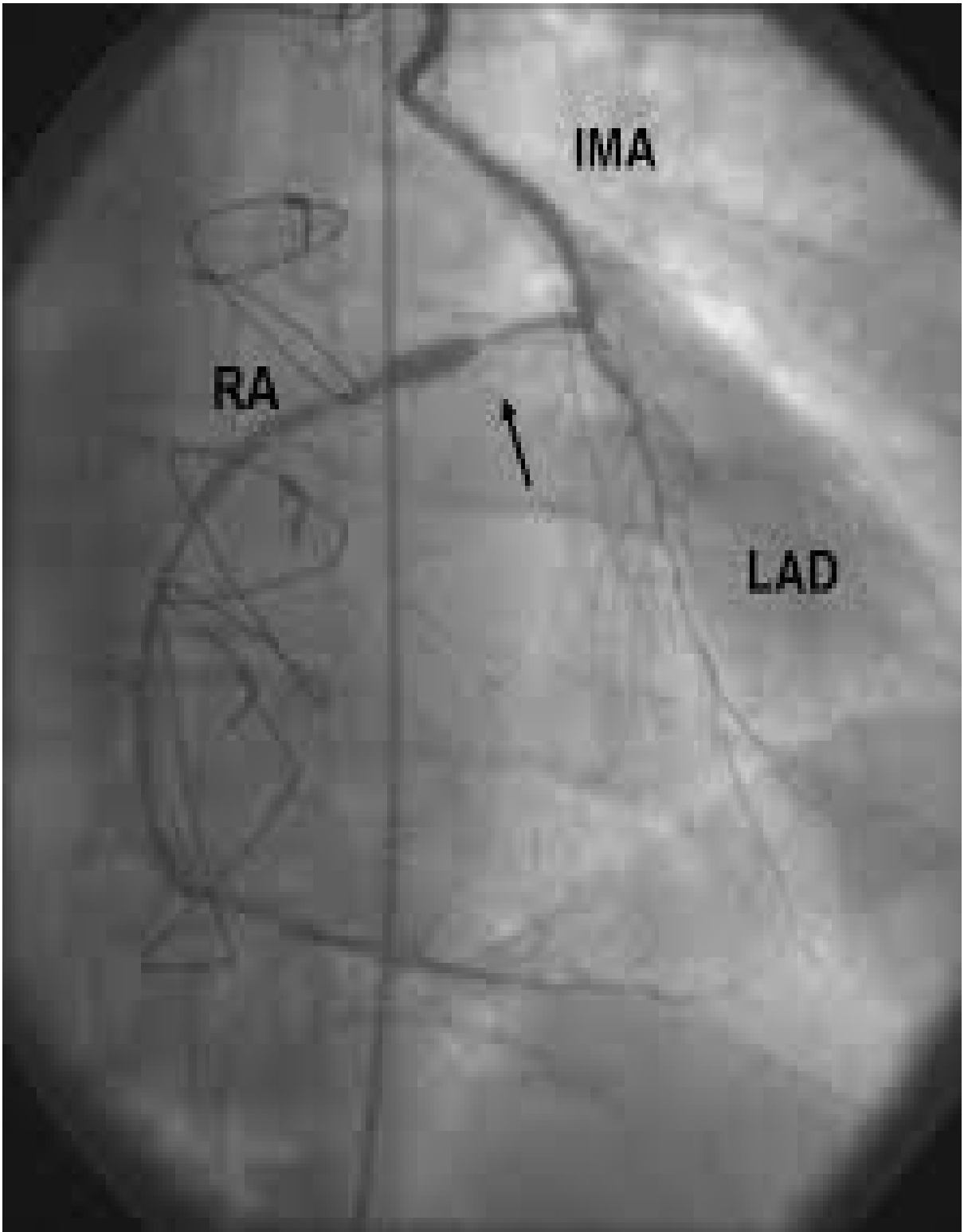
Πολλοί ασθενείς παραβλέπουν αυτά τα συμπτώματα με αποτέλεσμα να προκληθεί εντέλει έμφραγμα του μυοκαρδίου, οπότε πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην ενημέρωση του ασθενούς περί της κλινικής εικόνας της στεφανιαίας νόσου [80].



Εικόνα 2.2. Κλινική εικόνα στεφανιαίας νόσου.

2.1.4. Διάγνωση

Η εργαστηριακή διερεύνηση της στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνει εξετάσεις αίματος και βιοχημικές εξετάσεις (γλυκόζη, χοληστερόλη, λίπη, BNP), εξετάσεις ούρων, υπερηχογράφημα καρδιάς, τεστ κοπώσεως και διαδερμική στεφανιογραφία (εικόνα 2.2) (ή μαγνητική αγγειογραφία) [80].



Εικόνα 2.3. Διαδερμική στεφανιογραφία (RA=δεξιά στεφαναία αρτηρία, IMA=αριστερή στεφαναία αρτηρία, LAD=αριστερή πρόσθια κατιούσα αρτηρία).

2.1.5. Θεραπεία

Καταρχάς είναι βασικό να διαγνωστεί έγκαιρα η στεφανιαία νόσος, έτσι ώστε να μην εκδηλωθούν επιπλοκές της, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Έπειτα πρέπει να ελεγχθούν τα συμπτώματα της νόσου και να ρυθμιστεί ικανοποιητικά ο σακχαρώδης διαβήτης [80]. Θεωρείται ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής και των διατροφικών συνηθειών παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία τόσο του διαβήτη όσο και της στεφανιαίας νόσου. Η τακτική άσκηση μπορεί να μειώσει αρκετούς παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο και να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Επίσης, επειδή το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής μακροαγγειοπάθειας, επιβάλλεται να διακοπεί. Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει ότι το στρες είναι ένας σοβαρός επιβαρυντικός παράγοντας του εμφράγματος του μυοκαρδίου, οπότε είναι συνετό να αναζητηθούν τρόποι χαλάρωσης και ευεξίας. Τέλος, η υγιεινή διατροφή, που περιλαμβάνει τροφές χαμηλές σε λιπαρά, σε σάκχαρα και σε αλάτι, καθώς και ο έλεγχος του βάρους μέσα στα επιθυμητά πλαίσια, είναι ακρογονιαίοι λίθοι για την θεραπεία και των δύο νοσημάτων [55, 80].

Εκτός, όμως, από τη διατητική αγωγή, κρίνεται απαραίτητη και η φαρμακευτική αγωγή, με στόχο τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου και των επιπλοκών της στεφανιαίας νόσου και του σακχαρώδη διαβήτη. Πολλές φορές μάλιστα, σε διαβητικούς ασθενείς η φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο ξεκινά νωρίτερα από ότι στον γενικό πληθυσμό [80].

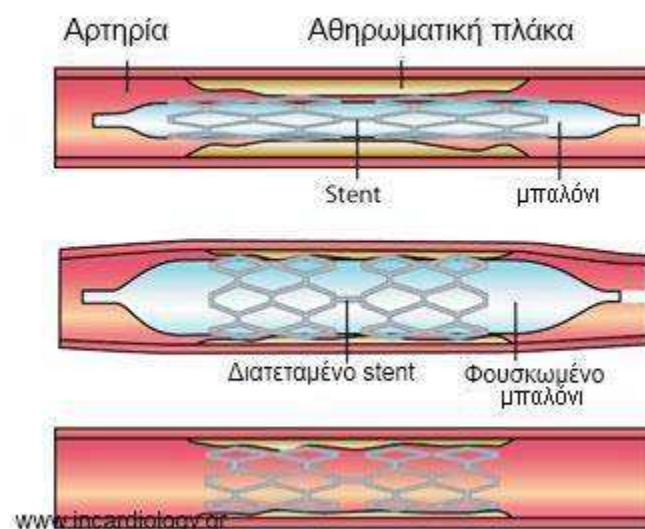
Ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ελεγχθεί είναι η αρτηριακή υπέρταση. Δεν έχει τόση σημασία ποια φαρμακευτικά σκευάσματα θα επιλεγούν, αλλά η επιτυχία στο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Εξάιρεση αποτελούν η προτεινόμενη χρήση β-αναστολέων και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) [55].

Άλλος ένας παράγοντας κινδύνου που πρέπει να ελεγχθεί είναι η δυσλιπιδαιμία. Ως θεραπευτικός στόχος θεωρείται LDL < 100 mg/dl και η θεραπεία εκλογής είναι οι στατίνες. Οι φιμπράτες αποτελούν τη δεύτερη επιλογή, αλλά αποτελούν τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκαιριδαιμίας, είτε ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά με τις στατίνες. Τα επίπεδα της HDL δεν ανέρχονται συνήθως αποτελεσματικά μόνο με τη βοήθεια φαρμακευτικών σκευασμάτων αλλά κυρίως με τη διακοπή του καπνίσματος και την εφαρμογή προγραμμάτων αυξημένης φυσικής δραστηριότητας [55].

Η κυριότερη επιπλοκή της στεφανιαίας νόσου που πρέπει να προληφθεί είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτό γίνεται με την χορήγηση αντισταθμιστικών σκευασμάτων. Τα συνήθως χρησιμοποιούμενα είναι η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη, η διπυριδαμόλη και η τικλοπιδίνη. Η τικλοπιδίνη είναι πολύ ισχυρό σκεύασμα αλλά παρουσιάζει συχνά παρενέργειες (λευκοπενία, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα), με αποτέλεσμα να μην είναι σε ευρεία χρήση. Η διπυριδαμόλη ως μονοθεραπεία δεν έχει ισχυρή δραστηριότητα και ως εκ τούτου δεν αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Προτιμάται μια συνδυαστική θεραπεία ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης (σε μικρότερες δόσεις από τις προτεινόμενες για την καθεμία ως μονοθεραπεία), με μειωμένο κίνδυνο παρενεργειών και ισχυρότερο θεραπευτικό αποτέλεσμα (ο κίνδυνος θρομβογένεσης μειώνεται ως και 77%) [55].

Για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου υπάρχουν, επίσης, και οι επεμβατικές προσεγγίσεις. Αυτές περιλαμβάνουν τη θρομβόλυση, την αγγειοπλαστική (με ή χωρίς την τοποθέτηση ενδαγγειακού νάρθηκα/stent) και την αγγειακή παρακαμπτήριο επέμβαση (bypass) [55, 80].

Τέλος, σε καμία περίπτωση, δεν πρέπει να παραβλέπεται και ο ικανοποιητικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη. Μεγάλες μελέτες τόσο στον ΣΔ1 όσο και στον ΣΔ2 έχουν δείξει ότι οι εντατικοποιημένες προσπάθειες για την επίτευξη των θεμιτών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα συνοδεύονται από σημαντικό βαθμό μείωσης του ρυθμού ανάπτυξης της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας [55].



Εικόνα 2.4. Αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent.

2.2. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλείται σε περισσότερα από 700.000 άτομα κάθε έτος. Είναι η τρίτη μεγαλύτερη αιτία θανάτου και η μεγαλύτερη αιτία αναπηρίας στους ενήλικες στις ΗΠΑ. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση ΑΕΕ, όμως αυτός ο κίνδυνος δε γίνεται αντιληπτός ή κατανοητός από τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, η Greater Cincinnati-Northern Kentucky Stroke Study (GCNKSS) έδειξε ότι ο κίνδυνος για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στους διαβητικούς ασθενείς είναι υψηλότερος σε κάθε ηλικιακή ομάδα σε σχέση με αυτόν των μη διαβητικών ασθενών [4].

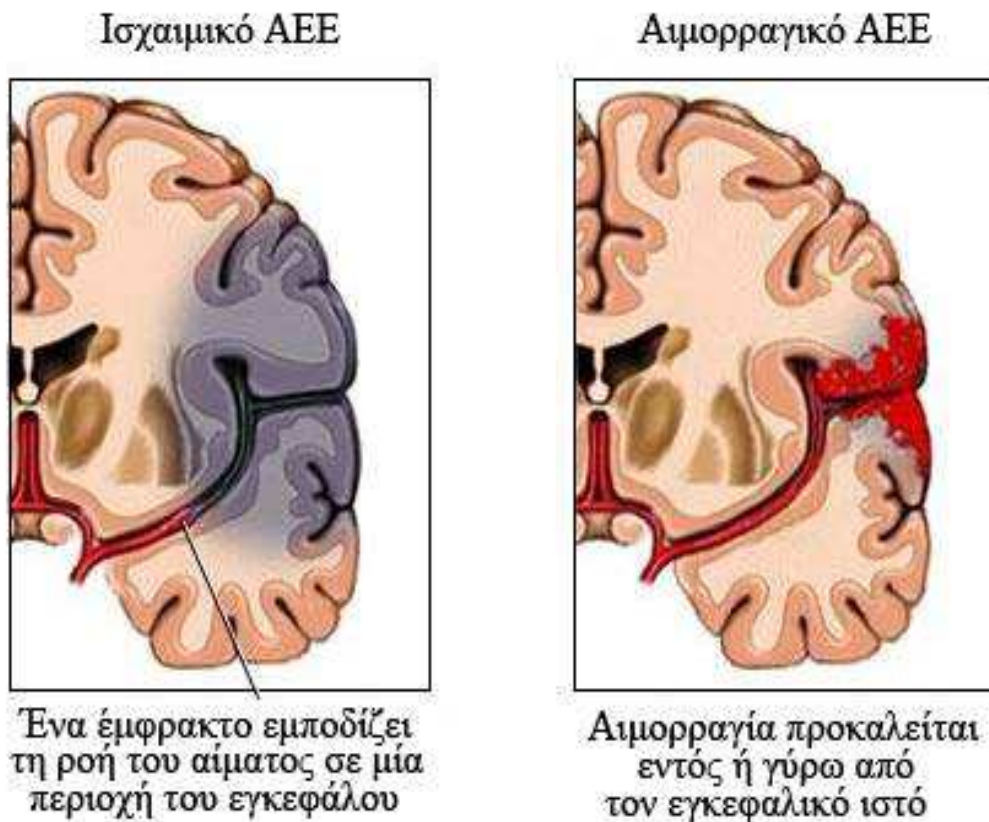
2.2.1. Αιτιοπαθογένεια

Υπάρχουν δύο τύποι αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, το ισχαιμικό και το αιμορραγικό [60, 88]. Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλείται από απόφραξη κάποιου αγγείου που μεταφέρει αίμα στον εγκέφαλο. Διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες, το θρομβωτικό, το εμβολικό και το κενοτοπιώδες. Στο θρομβωτικό επεισόδιο, σχηματίζεται ένας θρόμβος αίματος μέσα σε μια αρτηρία του εγκεφάλου, όπως ακριβώς γίνεται και στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με τις αρτηρίες της καρδιάς (**ίδιος παθογενετικός μηχανισμός με τη στεφανιαία νόσο**). Ο θρόμβος σχηματίζεται συνήθως σε μια περιοχή του αγγείου με πλάκες αθηροσκλήρυνσης [60, 88].

Στο εμβολικό επεισόδιο, ο θρόμβος αίματος κινείται με την κυκλοφορία του αίματος και καταλήγει να αποφράσσει (σαν έμβολο) τον αυλό του αγγείου. Η προέλευση είναι συνήθως από την καρδιά (π.χ. σε κολπική μαρμαρυγή). Στο κενοτοπιώδες επεισόδιο, υπάρχει απόφραξη των διατιτραίνουσών αρτηριών του Willis, της βασικής και σπονδυλικής αρτηρίας και κλάδων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, ενώ προκαλείται συνήθως από υπερτασική κρίση. Είτε πρόκειται για θρομβωτικό, είτε για εμβολικό, είτε για κενοτοπιώδες επεισόδιο, το τελικό αποτέλεσμα είναι το ίδιο : ο εγκέφαλος στερείται αίμα, άρα οξυγόνο και άλλες θρεπτικές ουσίες. Αυτό προκαλεί νέκρωση της περιοχής εκείνης του εγκεφάλου που αντιστοιχεί στο αποφραγμένο αγγείο [60, 88].

Το αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλείται από αιμορραγία κάποιου εγκεφαλικού αγγείου. Η πίεση που προκύπτει από την αιμορραγία καταστρέφει τα εγκεφαλικά κύτταρα. Το αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλείται κυρίως λόγω χρόνιας υπέρτασης, εγκεφαλικού ανευρύσματος, αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας και αιμορραγικής διάθεσης [60, 88].

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στους διαβητικούς ασθενείς προκαλείται συνήθως από τη δημιουργία εμβράκτου στις μικρές διατιτρώσες αρτηρίες που εκκινούν από τον αγγειακό δακτύλιο του Willis (κενοτοπιώδες ΑΕΕ) [55].



Εικόνα 2.5. Οι δύο τύποι αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου(ΑΕΕ).

2.2.2. Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι οι εξής [60, 81] :

- Ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ
- Οικογενειακό ιστορικό ΑΕΕ
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Προχωρημένη ηλικία
- Μαύρη φυλή
- Ανδρικό φύλο
- Υπέρταση
- Κάπνισμα
- Παχυσαρκία
- Έλλειψη φυσικής άσκησης
- Αλκοολισμός
- Στένωση των καρωτίδων από αθηροσλήρυνση
- Αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης
- Καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, αρρυθμίες)
- Ανεύρυσμα
- Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία
- Λήψη οιστρογόνων/αντισυλληπτικών
- Παθήσεις που σχετίζονται με την πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφιλία)

- Χρήση ουσιών όπως κοκαΐνη και αμφεταμίνες

2.2.3. Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συχνά εμφανίζονται ταχύτατα, ενώ σπανιότερα μπορεί να εμφανιστούν ώρες ή ακόμα ημέρες αργότερα. Ο τύπος των συμπτωμάτων εξαρτάται από τον τύπο του ΑΕΕ και την περιοχή του εγκεφάλου που επηρεάζει. Η διάρκεια και η βαρύτητα των συμπτωμάτων διαφέρει μεταξύ των ασθενών [81]. Η συμπτωματολογία μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής [81] :

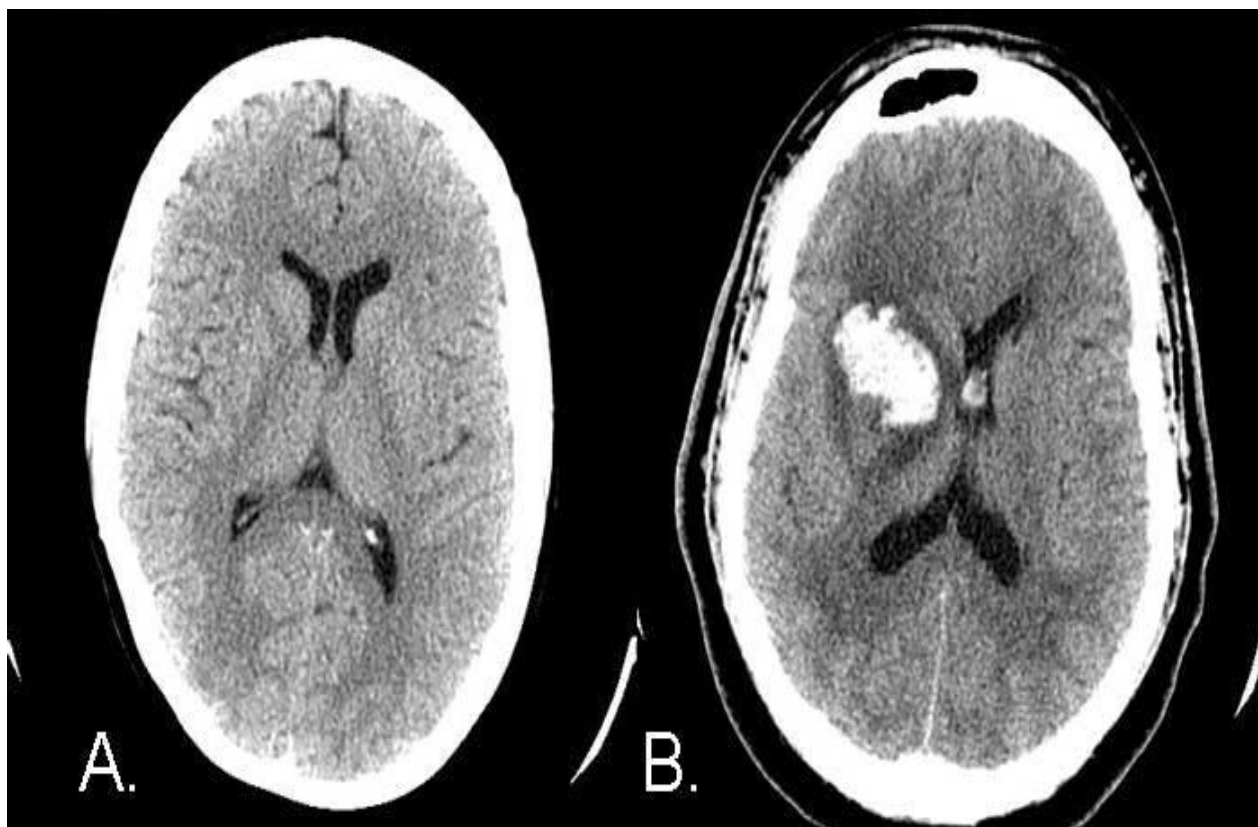
- Ξαφνική αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια
- Παράλυση ή πάρεση στα μέρη του σώματος ή στις λειτουργίες που ελέγχει η μη αρδρευόμενη περιοχή του εγκεφάλου
- Σύγχυση ή ακόμα και κώμα λόγω του οιδήματος που πιέζει τον εγκέφαλο
- Δυσκολία στην άρθρωση ή στην κατανόηση του λόγου
- Διαταραχές στην όραση
- Δύσπνοια
- Τλιγγος, δυσκολία στη βάρδιση και ανεξήγητες πτώσεις
- Ξαφνικός και έντονος πονοκέφαλος



Εικόνα 2.6. Χαρακτηριστική εικόνα ατόμου με ΑΕΕ.

2.2.4. Διάγνωση

Για τη διάγνωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου γίνεται αξονική τομογραφία (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI), αγγειογραφία και υπέρηχος καρωτίδων [55, 81].



Εικόνα 2.7. Α. CT ισχαιμικού ΑΕΕ, Β. CT αιμορραγικού ΑΕΕ.

2.2.5. Θεραπεία

Η θεραπεία του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εξαρτάται από τον τύπο του. Σε κάθε περίπτωση όμως δεν πρέπει να παραλείπεται η ικανοποιητική ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη και των παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ [81, 88].

Στο ισχαιμικό ΑΕΕ πρέπει να γίνει άμεση χορήγηση ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tPA) με στόχο τη διάλυση του θρόμβου. Η χορήγησή του μπορεί να γίνει μέχρι και 4 ώρες από την έναρξη του επεισοδίου. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί κάποιο αντιαιμοπεταλιακό σκεύασμα, όπως ασπιρίνη, εντός 48 ωρών από την έναρξη του επεισοδίου. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί κάποιο θρομβολυτικό σκεύασμα (π.χ. στρεπτοκινάση) προκειμένου να μη μεγαλώσει ο ήδη υπάρχον θρόμβος και να μη σχηματιστούν νέοι θρόμβοι. Τέλος, μπορεί να γίνει μηχανική θρομβεκτομή, είτε με αναρρόφηση (σύστημα PENUMBRA- επανασηραγγοποίηση 81%), είτε με «σύλληψη» (σύστημα MERCI - επανασηραγγοποίηση 54%-69%), ή μηχανική θρομβόλυση με εύκαμπτα ενδοκράνια μεταλλικά stent και ειδικά μπαλόνια αγγειοπλαστικής [81, 88].

Στο αιμορραγικό ΑΕΕ πρέπει να εντοπιστεί άμεσα το σημείο και η αιτία αιμορραγίας και να ελεγχθεί. Αν γίνεται λήψη αντιαιμοπεταλιακών ή θρομβολυτικών φαρμάκων, πρέπει να γίνει άμεση διακοπή τους. Αν η αιτία του αιμορραγικού ΑΕΕ είναι η υπέρταση, τότε πρέπει να χορηγηθούν αντιυπερτασικά φάρμακα (β-αναστολείς, ΑΜΕΑ). Τέλος, σε περίπτωση που ένα εγκεφαλικό ανεύρυσμα είναι η αιτία του αιμορραγικού ΑΕΕ, θα απαιτηθεί επεμβατική προσέγγιση, δηλαδή απολίνωση ή εμβολισμός του ανευρύσματος και αρτηριοφλεβική παράκαμψη [81].

2.3. Περιφερική αρτηριοπάθεια

Η περιφερική αρτηριοπάθεια (PAD) είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αποφρακτική αθηρωματική νόσο των κάτω άκρων και είναι ένα κύριο αίτιο των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων. Περίπου το 50% των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων παγκοσμίως έχουν ως αίτιο την περιφερική αρτηριοπάθεια που εμφανίζεται στα πλαίσια του σακχαρώδους διαβήτη. Επίσης, η περιφερική αρτηριοπάθεια συνοδεύεται από μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης συστηματικής νόσου των αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των αγγείων της καρδιάς, του εγκεφάλου και των οφθαλμών, οδηγώντας έτσι σε έναν υψηλό κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο [7, 55].

Υπολογίζεται ότι 12 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ έχουν εμφανίσει περιφερική αρτηριοπάθεια, ενώ η Framingham Heart Study θεωρεί ότι τουλάχιστον το 20% αυτών των ατόμων πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και ότι το ποσοστό αυτό μπορεί να είναι ακόμα μεγαλύτερο γιατί ορισμένοι ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια είναι ασυμπτωματικοί [7].

2.3.1. Αιτιοπαθογένεια


Η αιτιοπαθογένεια της περιφερικής αρτηριοπάθειας είναι ίδια με αυτή της στεφανιαίας νόσου. Δηλαδή :

📖 Βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα : οι βλάβες των αγγειακών τοιχωμάτων αφορούν τη στένωση του αυλού, την αντικατάσταση των λείων ενδοθηλιακών τοιχωμάτων από ανώμαλες παρυφές και τη μειωμένη διατατικότητα (σκλήρυνση) των τοιχωμάτων από την εναπόθεση ασβεστίου. Αυτές οι βλάβες έχουν ως αποτέλεσμα μια επιβράδυνση αλλά και ενίοτε στροβιλώδη ροή της αιματικής κυκλοφορίας που διευκολύνει τη θρομβογένεση. Οι δομικές βλάβες των αγγείων ξεκινούν με την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας που στη συνέχεια εξελκείται. Μια πιθανή ρήξη της θα οδηγήσει στην απόφραξη του αυλού. Η δημιουργία της πλάκας ξεκινά πολύ πριν από την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας και επιταχύνεται μετά την ηλικία των 40 ετών. Η γένεση της αθηρωματικής πλάκας οφείλεται αρχικά στην εναπόθεση λιπιδίων υπενδοθηλιακά, ενώ στη συνέχεια ξεκινά ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος και ακολουθούν τέλος οι διαβρωτικές βλάβες στο ενδοθήλιο. Σαν απάντηση στις βλάβες αυτές γίνεται έναρξη της διαδικασίας ουλοποίησης με την ανάπτυξη τοπικά ινώδους συνδετικού ιστού. Εάν αυτή η πλάκα είναι ασταθής, τότε είναι δυνατόν, λόγω των πιέσεων που δέχεται, να ραγίσει και τα θραύσματά της να αποτελέσουν τον πυρήνα εμφράκτων που θα αποφράξουν τον αυλό αγγείων και θα οδηγήσουν στην εμφάνιση ενός οξέος αγγειακού επεισοδίου [55].

Οι LDL λιποπρωτεΐνες, και μάλιστα η οξειδωμένη τους μορφή, η υπερτριγλυκαιραιμία και τα μειωμένα επίπεδα των HDL λιποπρωτεϊνών που συνήθως απαντώνται στις μεταβολικές διαταραχές των διαβητικών ασθενών αποτελούν τον επιπρόσθετο σημαντικό παράγοντα στην επιβάρυνση των παθολογικών αυτών αγγειακών διεργασιών [55, 63].


Το ενδοθήλιο που αθροιστικά έχει μεγάλη έκταση δρα αντιρροπιστικά στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης με την παραγωγή και απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών βιολογικών παραγόντων, όπως το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και η προστακυκλίνη (PGI₂), ενώ είναι η κύρια πηγή των πλέον ισχυρών αγγειοσυσταλτικών παραγόντων της ενδοθηλίνης (ET-1) και της αγγειοτασίνης II (AT-II). Στον σακχαρώδη διαβήτη με τη μειωμένη ινσουλινική ευαισθησία και τα μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος, οι λειτουργικές διαταραχές των αγγειακών τοιχωμάτων επισυμβαίνουν νωρίτερα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Εμφανίζεται επίσης μια δυσλειτουργία στην παραγωγή του NO, που έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα στο αγγείο, αλλά και την αύξηση στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα, εφόσον το NO, εκτός των άλλων, δρα ανασταλτικά στην προσκόλληση των

αιμοπεταλίων. Τέλος, παρατηρείται παράδοση αγγειοσυσταλτική απάντηση σε χολινεργικές ώσεις και αύξηση στην παραγωγή των αγγειοσυσταλτικών παραγόντων ET-1 και AT-II [55].

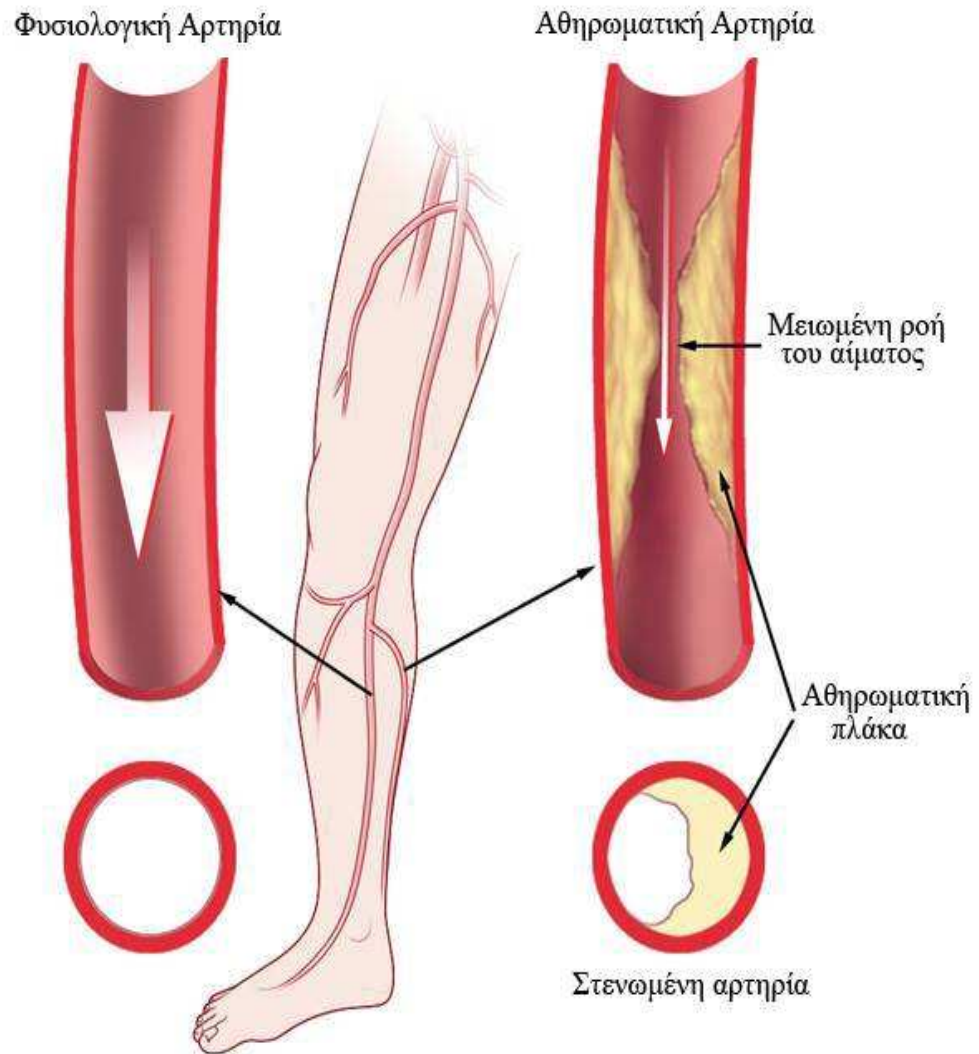
δλ  Εμφάνιση υπερπηκτικότητας : Η εμφάνιση υπερπηκτικότητας στον σακχαρώδη διαβήτη οφείλεται σε διαταραχές της πήκτικότητας, της ινωδόλυσης και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν χαμηλότερη από τον γενικό πληθυσμό δραστηριότητα της αντιθρομβίνης III και επίκτητη ανεπάρκεια στη δραστηριότητα της πρωτεΐνης C, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή εξουδετέρωση των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξεως V και VIII. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση κατάστασης υπερπηκτικότητας, που επιτείνεται από τα αυξημένα επίπεδα καλικρεΐνης και των παραγόντων πήξεως XII, XI, VIII, όπως και του παράγοντα von Willebrand [55].

Η ινωδόλυση επιτελείται από τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου και δυσχαιρένεται από τους αναστολείς του, από τους οποίους σημαντικότερος είναι ο PAI-1. Αυτός όμως ανευρίσκεται αυξημένος σε καταστάσεις μειωμένης ινσουλινικής ευαισθησίας και σε υπερτριγλυκαιρδαίμια. Επειδή ο ΣΔ είναι μια από αυτές τις καταστάσεις, υπάρχει σε αυτόν μειωμένη ινωδόλυση [55].

Μια από τις λειτουργίες των αιμοπεταλίων είναι η επικάλυψη των κενών που δημιουργούνται στα αγγειακά τοιχώματα. Αυτό επιτυγχάνεται με αλλαγές στο σχήμα τους, την προσκόλλησή τους στις υπενδοθηλιακές επιφάνειες και την έκκριση βιολογικών μορίων, όπως η θρομβοξάνη-A₂, η ADP, οι ιντεγκρίνες και οι P-σελεκτίνες, που ευνοούν τη συγκόλληση για τη δημιουργία θρόμβου. Στον σακχαρώδη διαβήτη έχει παρατηρηθεί μια ποικιλία διαταραχών στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων με τελική συνιστώσα την όδωση της υπερπηκτικότητας. Ενοχοποιούνται κυρίως η αυξημένη θρομβοξάνη και η υπερδιέγερση της ADP, αλλά και μια μείωση στην πλαστικότητα των αιμοπεταλίων λόγω της γλυκοζυλίωσης και της υπερλιπιδαιμίας. Επιπρόσθετα, η μείωση της παραγωγής του NO και η μειωμένη ινσουλινική ευαισθησία δρουν ευοδωτικά στην συγκόλληση [55].

Μφ  Διαταραχές στη ροή του αίματος : Στον σακχαρώδη διαβήτη έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει υπερिनωδογοναιμία και υπερσφαιριναιμία που αυξάνουν την ωσμωτικότητα του αίματος με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της ροής. Τα λευκοκύτταρα χαρακτηρίζονται επίσης από αυξημένη συγκολλητική δραστηριότητα, ενώ η ανώμαλη

επιφάνεια του αγγείου και η στένωση του αυλού επιτείνουν τη βραδύτητα ακόμα περισσότερο [55].



Εικόνα 2.8. Περιφερική αρτηριοπάθεια.

2.3.2 Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για την περιφερική αρτηριοπάθεια είναι οι εξής [7, 58] :

- Σακχαρώδης διαβήτης και μεγάλη διάρκειά του
- Κάπνισμα

- Προχωρημένη ηλικία
- Ανδρικό φύλο
- Μαύρη φυλή
- Παχυσαρκία
- Έλλειψη φυσικής άσκησης
- Αλκοολισμός
- Υπέρταση
- Αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης
- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Αυξημένα επίπεδα CRP
- Υπερινωδογοναιμία
- Υπερομοκυστεϊναιμία
- Ήπια φλεγμονή

2.3.3. Κλινική εικόνα

Η περιφερική αρτηριοπάθεια στους διαβητικούς ασθενείς επηρεάζει πολύ την ποιότητα ζωής τους, καθώς συνδέεται με βασική λειτουργική αναπηρία. Παρόλο που πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν άτυπα συμπτώματα στην κόπωση, περίπου το 1/3 των ασθενών παρουσιάζεται με την εικόνα διαλείπουσας χωλότητας, που μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε ακρωτηριασμό του πάσχοντος μέλους. Συνήθως αυτή περιγράφεται από τους ασθενείς σαν πόνος, κράμπα ή μούδιασμα στο πάσχον μέλος, το οποίο προκύπτει κατά την κόπωση και αποχωρεί κατά την ηρεμία. Η μείωση της ταχύτητας και της απόστασης της βάρδισης η οποία προκύπτει από την διαλείπουσα χωλότητα, μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική απώλεια της λειτουργικότητας των άκρων και σε μακροπρόθεσμη αναπηρία [72].

Σε σοβαρότερες περιπτώσεις που υπάρχει επιδείνωση της αγγειακής βατότητας μπορεί να αναφερθεί πόνος και κατά την ηρεμία, που αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα θα οδηγήσει σε

εξέλκωση ή γάγγραινα. Σε περίπτωση που συνυπάρχει και διαβητική νευροπάθεια, μπορεί το πρώτο σύμπτωμα που θα οδηγήσει στη διάγνωση της περιφερικής αρτηριοπάθειας να είναι η γαγγραινοποίηση του μέλους, αφού ο ασθενής έχει απολέσει την αίσθηση του πόνου [72].



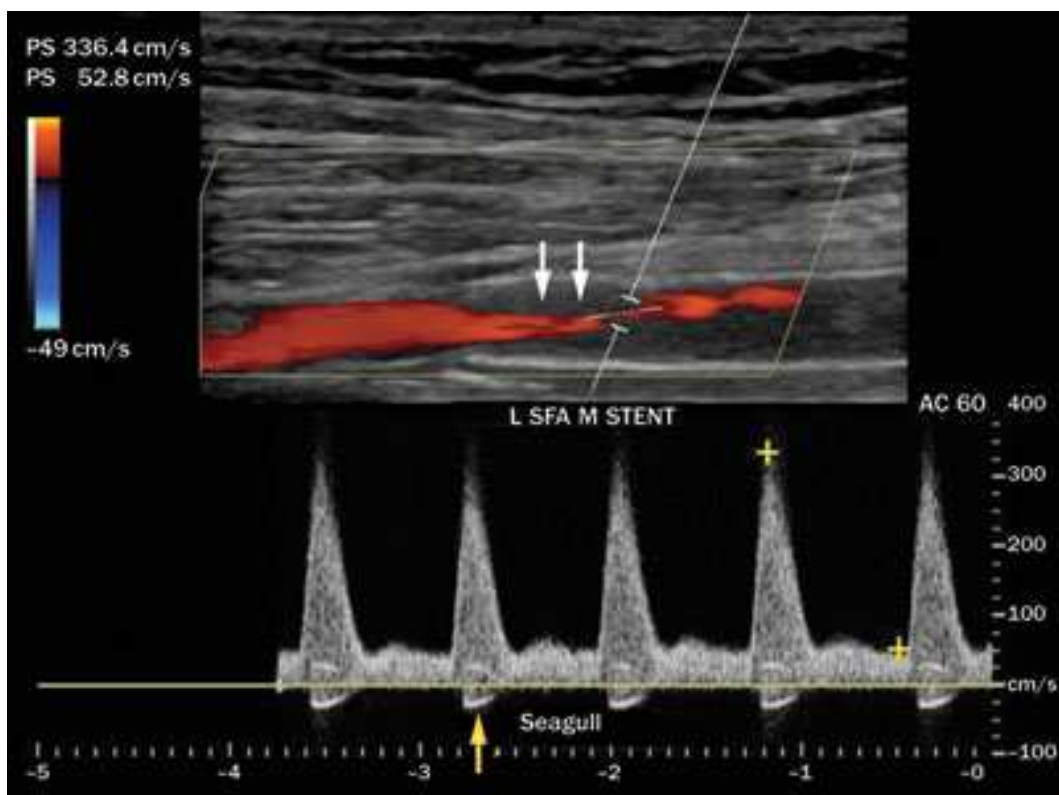
Εικόνα 2.9. Κάτω άκρα ασθενή με περιφερική αρτηριοπάθεια.

2.3.4. Διάγνωση

Λόγω της ασυνέπειας των κλινικών ευρημάτων στην περιφερική αρτηριοπάθεια σε διαβητικούς ασθενείς, ο κνημοβραχιόνιος δείκτης (ABI) (δηλαδή ο λόγος της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην κνήμη προς τη συστολική αρτηριακή πίεση στον βραχίονα) έχει καταστεί ως το πιο απλό, φθηνό και μη επεμβατικό μέσο διάγνωσης της περιφερικής αρτηριοπάθειας. Ένας $ABI < 0.9$ είναι όχι μόνο διαγνωστικός για περιφερική

αρτηριοπάθεια ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, άλλα και δείκτης για αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις [58].

Άλλο διαγνωστικό μέσο της περιφερικής αρτηριοπάθειας είναι οι υπέρηχοι (Doppler ή Duplex Flow Scanning), όπου υπολογίζονται εκτός του πάχους των τοιχωμάτων και του βαθμού των αγγειακών στενώσεων, όλες οι αιμοδυναμικές παράμετροι, όπως για παράδειγμα η ταχύτητα ροής και οι αγγειακές παροχές. Τέλος, η αγγειογραφία θα αποτελέσει την προαπαιτούμενη εργαστηριακή εξέταση πριν αποφασιστεί η παραπομπή του ασθενούς στο χειρουργείο [72].



Εικόνα 2.10. Υπερηχογράφημα Doppler σε ασθενή με περιφερική αρτηριοπάθεια, όπου διαφαίνεται η στένωση της αρτηρίας.

2.3.5. Θεραπεία

Στόχος της θεραπείας σε διαβητικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια είναι η πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών που συχνά την ακολουθούν, ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου για την ίδια τη νόσο, ο έλεγχος των συμπτωμάτων του ασθενή, έτσι

ώστε να βελτιωθούν οι λειτουργικές ικανότητες και η ποιότητα ζωής, και τέλος, η ικανοποιητική ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη [72].

Θεωρείται ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής και των διατροφικών συνηθειών παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία τόσο του διαβήτη όσο και της περιφερικής αρτηριοπάθειας. Η τακτική άσκηση μπορεί να μειώσει αρκετούς παράγοντες κινδύνου για την περιφερική αρτηριοπάθεια και να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Επίσης, επειδή το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής μακροαγγειοπάθειας, επιβάλλεται να διακοπεί. Τέλος, η υγιεινή διατροφή, που περιλαμβάνει τροφές χαμηλές σε λιπαρά, σε σάκχαρα και σε αλάτι, καθώς και ο έλεγχος του βάρους μέσα στα επιθυμητά πλαίσια, κρίνεται άκρως απαραίτητη [7].

Εκτός, όμως, από τη διατητική αγωγή, κρίνεται απαραίτητη και η φαρμακευτική αγωγή, με στόχο τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου και των επιπλοκών της περιφερικής αρτηριοπάθειας και του σακχαρώδη διαβήτη. Πρέπει να χορηγηθεί κάποιο αντιυπερτασικό σκευάσμα για τον έλεγχο της υπέρτασης, με φάρμακο εκλογής την ραμιπρίλη (ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης). Επίσης, πρέπει να γίνει έλεγχος της δυσλιπιδαιμίας με στόχο μια τιμή της LDL < 100 mg/dl και η θεραπεία εκλογής είναι οι στατίνες. Οι φιμπράτες αποτελούν τη δεύτερη επιλογή, αλλά αποτελούν τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκαιριδαιμίας, είτε ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά με τις στατίνες. Τα επίπεδα της HDL δεν ανέρχονται συνήθως αποτελεσματικά μόνο με τη βοήθεια φαρμακευτικών σκευασμάτων αλλά κυρίως με τη διακοπή του καπνίσματος και την εφαρμογή προγραμμάτων αυξημένης φυσικής δραστηριότητας. Τέλος, πρέπει να χορηγηθούν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, με την ασπρίνη και την κλοπιδογρέλη να κυριαρχούν ως πρώτες επιλογές [7].

Επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τους διαβητικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια να υποστούν ακρωτηριασμό, πρέπει οπωσδήποτε να δίνεται μεγάλη σημασία στην φροντίδα των κάτω άκρων από ειδικούς, οι οποίοι θα καθοδηγήσουν τον ασθενή σχετικά με την κατάλληλη θεραπεία, ένδυση και υπόδυση [7].

Στις περιπτώσεις προχωρημένης νόσου απαιτούνται επεμβατικές τεχνικές επαναγγείωσης (είτε διαδερμικές είτε με ανοιχτό χειρουργείο), ενώ ο ακρωτηριασμός μπορεί να μην αποφευχθεί σε ασθενείς με εκτεταμένη μόλυνση ή νέκρωση, μετά από αποτυχία των άλλων θεραπευτικών επιλογών και με κακή πρόγνωση [72].

2.4. Διαβητική καρδιομυοπάθεια

Η έννοια της διαβητικής καρδιομυοπάθειας εισήχθη αρχικά από τον Rubler και τους συνεργάτες του και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ευρέως από τους επιδημιολόγους και τους κλινικούς ιατρούς. Η διαβητική καρδιομυοπάθεια περιγράφει αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του μυοκαρδίου που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη, που δεν αποδίδονται άμεσα σε άλλους συγχυτικούς παράγοντες όπως η στεφανιαία νόσος ή η υπέρταση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε πολλούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ο, οι αλλαγές που σχετίζονται με τον διαβήτη ενισχύονται από την ύπαρξη αυτών των συνοδών καταστάσεων νοσηρότητας, οι οποίες πιθανόν θα αυξήσουν την ανάπτυξη αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας, την ευαισθησία της καρδιάς για ισχαιμικό τραυματισμό και τη συνολική πιθανότητα ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας [21].

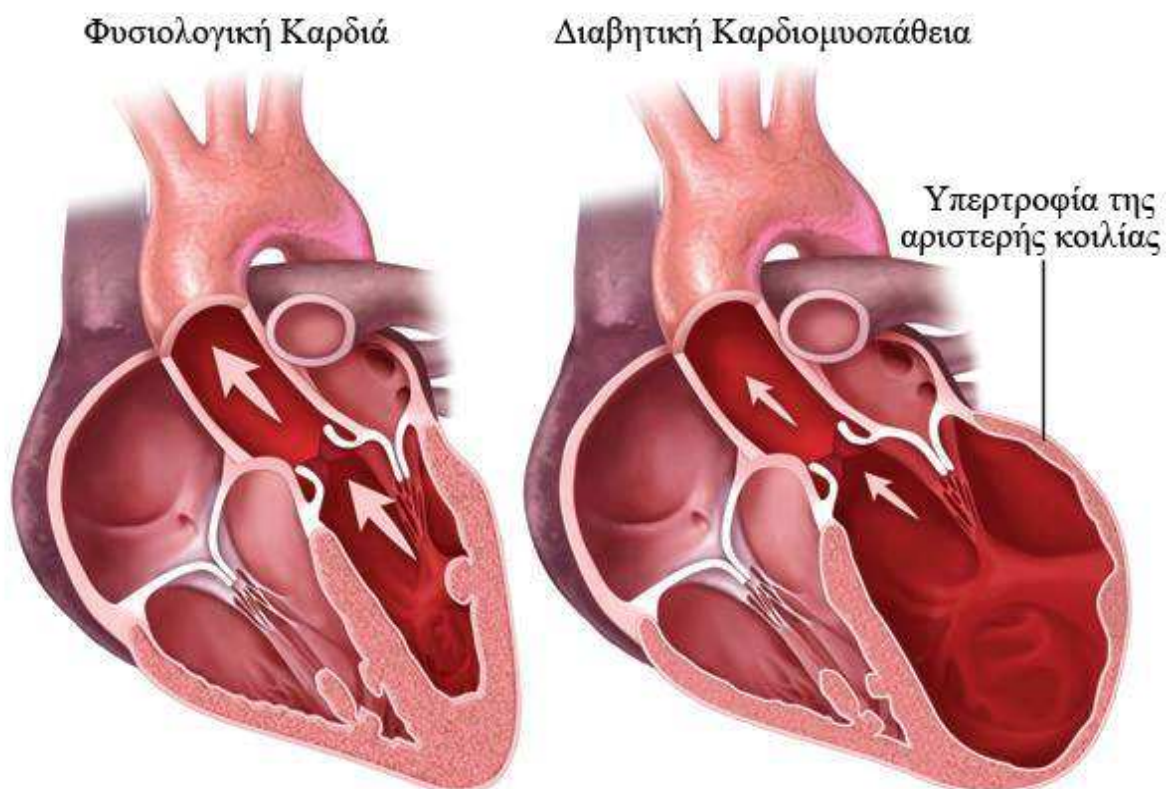
2.4.1. Αιτιοπαθογένεια

Η διαβητική καρδιομυοπάθεια δεν είναι μια σπάνια κατάσταση, αλλά αντιθέτως, πολύ κοινή και οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στην υπεργλυκαιμία και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, που προκαλούν την αριστερή κοιλιακή υπερτροφία. Η διαβητική καρδιομυοπάθεια χαρακτηρίζεται από διαστολική δυσλειτουργία και/ή ισχαιμία του μυοκαρδίου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διαστολική δυσλειτουργία οφείλεται σε υπερτροφία και ίνωση του μυοκαρδίου και ότι σε κυτταρικό επίπεδο υπάρχουν διαταραχές στη μεταφορά ασβεστίου, στο σχηματισμό του συστατικού κολλαγόνου του μυοκαρδίου και στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων [19].

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στη διαβητική καρδιομυοπάθεια προκαλείται από κυτοκίνες, όπως η λεπτίνη, οι οποίες παράγονται από τον εκτεταμένο λιπώδη ιστό στους παχύσαρκους. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η λεπτίνη προκαλεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Η λεπτίνη πιθανολογείται, επίσης, ότι οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Με παρόμοιο τρόπο, η ρεζιστίνη (μια κυτοκίνη που παράγεται από μακροφάγα) φαίνεται να οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην

ινσουλίνη έχουν συσχετιστεί με το υπερτροφικό μυοκάρδιο και μπορεί εν μέρει να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του [21]. Η ίνωση του μυοκαρδίου και η εναπόθεση κολλαγόνου περιαγγειακά και μεταξύ των ινών του μυοκαρδίου πιθανολογείται ότι προκύπτει από την αύξηση της πυκνότητας του υποδοχέα της TGFβ1, η οποία είναι μια κυτοκίνη της οποίας το γονίδιο έκφρασης ενισχύεται από τον σακχαρώδη διαβήτη [21].

Μια διαταραχή στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων αποτελεί η μείωση της ποσότητας της GLUT4 και οι διαταραχές στην μεταφορά της. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε μειωμένους ρυθμούς γλυκόλυσης και οξείδωσης της γλυκόζης. Η οξείδωση των λιπαρών οξέων αυξάνεται ακολούθως, πιθανόν μέσω του κύκλου του Randle. Καθώς εξελίσσεται ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη μεταφορά των λιπαρών οξέων ενεργοποιεί τις οδούς του PPAR-alpha με αποτέλεσμα την επαγωγή αντιγραφής ενζύμων που εμπλέκονται στην βήτα οξείδωση και την αυξημένη έκφραση της PDK4, η οποία με τη σειρά της περιορίζει την οξείδωση της γλυκόζης [21].



Εικόνα 2.11. Διαβητική καρδιομυοπάθεια.

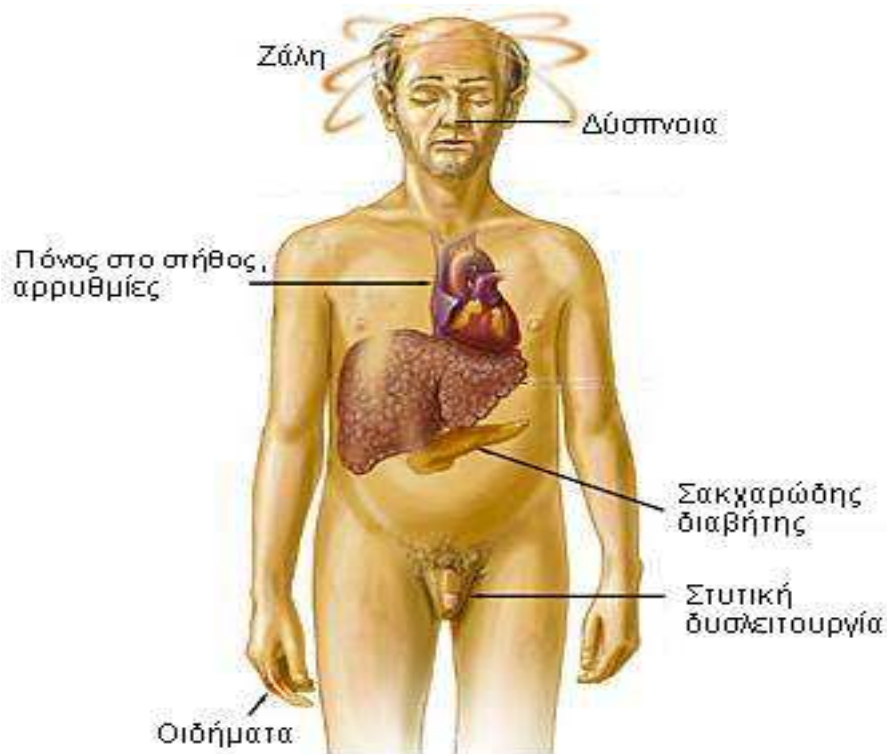
2.4.2. Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για την διαβητική καρδιομυοπάθεια είναι οι εξής [79] :

- Οικογενειακό ιστορικό καρδιομυοπάθειας, καρδιακής ανεπάρκειας ή αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής
- Στεφανιαία νόσος και έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Μια ιογενής λοίμωξη που ερεθίζει τον καρδιακό μυ
- Σακχαρώδης διαβήτης ή άλλες μεταβολικές ασθένειες
- Μαύρη φυλή
- Παχυσαρκία
- Ασθένειες που μπορούν να βλάψουν την καρδιά, όπως η αιμοχρωμάτωση, η σαρκοείδωση ή αμυλοείδωση
- Μακροχρόνιος αλκοολισμός
- Μακροχρόνια υψηλή αρτηριακή πίεση

2.4.3. Κλινική εικόνα

Ορισμένοι ασθενείς με καρδιομυοπάθεια δεν εμφανίζουν ποτέ συμπτώματα. Άλλοι δεν εμφανίζουν συμπτώματα κατά τα πρώτα στάδια της νόσου. Όσο, όμως, η νόσος εξελίσσεται, συνήθως εμφανίζονται συμπτώματα όπως δύσπνοια και λαχάνιασμα (ειδικά κατά την προσπάθεια), αίσθημα κόπωσης και οίδημα στα κάτω άκρα, στα πέλματα, στην ποδοκνημική άρθρωση, στην κοιλιακή χώρα και στον τράχηλο. Άλλα πιθανά συμπτώματα είναι η ζάλη, η ευαισθησία το φως, οι αρρυθμίες και ο πόνος στο στήθος (ειδικά μετά από φυσική άσκηση ή βαρύ γεύμα) [79].



Εικόνα 2.12. Κλινική εικόνα διαβητικής καρδιομυοπάθειας.

2.4.4. Διάγνωση

Μια ακτινογραφία θώρακος μπορεί να αναδείξει υπερτροφία της καρδιάς, ενώ η ακρόαση μπορεί να αναδείξει ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού ή φύσημα. Απαιτείται ένα υπερηχογράφημα Doppler καρδιάς για τη μέτρηση του πάχους του μυοκαρδίου και την αναγνώριση ανωμαλιών στη ροή του αίματος ή/και σε βαλβίδες της καρδιάς. Επίσης, η διαγνωστική διερεύνηση περιλαμβάνει το διοισοφαγικό υπερηχογράφημα, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, την εξέταση Holter και τον καρδιακό καθετηριασμό [79].

2.4.5. Θεραπεία

Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς μπορεί να μην χρήζουν θεραπείας, ενώ κάποιες φορές η νόσος υποχωρεί μόνη της. Στους υπόλοιπους ασθενείς η θεραπεία είναι απαραίτητη. Οι γενικοί στόχοι της θεραπείας της καρδιομυοπάθειας είναι να διαχειριστούν τα σημεία και τα συμπτώματα της, να ελεγχθούν οι παράγοντες κινδύνου της νόσου και να αποφευχθεί η επιδείνωσή της. Δεν πρέπει να παραβλέπεται ποτέ και η ικανοποιητική ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη [79]. Θεωρείται ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής και των διατροφικών

συνηθειών παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία τόσο του διαβήτη όσο και της διαβητικής καρδιομυοπάθειας. Η τακτική άσκηση μπορεί να μειώσει αρκετούς παράγοντες κινδύνου για την καρδιομυοπάθεια και να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Επίσης, επειδή το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής μακροαγγειοπάθειας, επιβάλλεται να διακοπεί. Τέλος, η υγιεινή διατροφή, που περιλαμβάνει τροφές χαμηλές σε λιπαρά, σε σάκχαρα και σε αλάτι, καθώς και ο έλεγχος του βάρους μέσα στα επιθυμητά πλαίσια, κρίνεται άκρως απαραίτητη [79].

Εκτός, όμως, από τη διατητική αγωγή, κρίνεται απαραίτητη και η φαρμακευτική αγωγή, με στόχο τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου και των επιπλοκών της καρδιομυοπάθειας και του σακχαρώδη διαβήτη [79]. Αυτή περιλαμβάνει [79] :

- a. αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) για βελτίωση της ικανότητας άντλησης της καρδιάς, όπως η εναλαπρίλη, η λισινοπρίλη, η ραμιπρίλη και η καπτοπρίλη
- b. Αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοντασίνης για εκείνους που δεν μπορούν να λάβουν ΑΜΕΑ, όπως η λοσαρτάνη και η βαλσαρτάνη
- c. Β-αναστολείς για τη βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς, όπως η καρβεδιλόλη και η μετοπρολόλη
- d. Διγοξίνη, η οποία αυξάνει την αντοχή των μυών της καρδιάς κατά τη συστολή και τείνει επίσης να επιβραδύνει τον καρδιακό παλμό
- e. Διουρητικά, τα οποία βοηθούν στην απελευθέρωση των παραπάνω υγρών από το σώμα, όπως η βουμετανίδη και η φουροσεμίδη
- f. Αντιαρρυθμικά σε περιπτώσεις ύπαρξης αρρυθμιών
- g. Αντιαιμοπεταλιακά και κορτικοστεροειδή για την αποφυγή σχηματισμού θρόμβων και τη μείωση της φλεγμονής.

Μπορούν επίσης να πραγματοποιηθούν επεμβατικές προσεγγίσεις, όπως η septal μυεκτομή (αφαίρεση ενός μικρού τμήματος του παχυθέντος τοιχώματος για διευκόλυνση της ροής του αίματος), η septal εκτομή (ένα μικρό τμήμα του παχυθέντος τοιχώματος καταστρέφεται με έγχυση αλκοόλης μέσω ενός καθετήρα) και η εμφύτευση καρδιομετατροπέα-απινιδωτή. Σε πολύ προχωρημένες καταστάσεις μπορεί να επιχειρηθεί και η μεταμόσχευση καρδιάς [79].

3. ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Οι μικροαγγειακές καρδιαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνουν τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, τη διαβητική νεφροπάθεια και τη διαβητική νευροπάθεια [42].

3.1. Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί έναν κυρίαρχο παράγοντα τύφλωσης παγκοσμίως. Προσβάλλει τα προτριχοειδή αρτηρίδια, τα τριχοειδή και τα μετατριχοειδή φλεβίδια του αγγειακού δικτύου και εκδηλώνεται ως αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων ή ως μικροαγγειακή απόφραξη [77].

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η συχνότερη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως σε ηλικίες των 20-74 ετών. Μετά από μια εικοσαετία από την εμφάνιση του ΣΔ, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΣΔ1 και περισσότερο από το 60% των ασθενών με ΣΔ2 έχουν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στην Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), το 3,6% των ασθενών με ΣΔ1 και το 1,6% των ασθενών με ΣΔ2 οδηγήθηκαν σε τύφλωση [41].

3.1.1. Αιτιοπαθογένεια

Η υπεργλυκαιμία είναι ο κυριότερος παράγοντας που ενοχοποιείται για την εμφάνιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την αιμάτωση και το μεταβολισμό στον αμφιβληστροειδή και έχει άμεση επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς και στην απώλεια των περικυττάρων, γεγονός που διαταράσσει την αγγειακή αυτορρύθμιση. Η κατά συνέπεια μη ελεγχόμενη ροή του αίματος αρχικά προκαλεί διαστολή των τριχοειδών, αλλά αυξάνει επίσης την παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την απόφραξη των τριχοειδών. Η κατάσταση αυτή προκαλεί χρόνια υποξία του αμφιβληστροειδούς και διεγείρει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), ο

οποίος διεγείρει την αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (προκαλώντας σχηματισμό νέων αγγείων) και αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα (προκαλώντας εξιδρωματική βλάβη) [44].

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υπεργλυκαιμία θεωρείται ότι οδηγεί στην παραπάνω διαδικασία είναι οι εξής : α) μεταβολική εκτροπή της γλυκόζης και άλλων σακχάρων μέσω της οδού των πολυολών, β) αυξημένη μη ενζυμική παραγωγή προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), γ) ενεργοποίηση ορισμένων ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), δ) υπερδραστηριότητα της οδού της εξοκινάσης και ε) οξειδωτική καταπόνηση των κυττάρων [55].

3.1.2. Παράγοντες κινδύνου

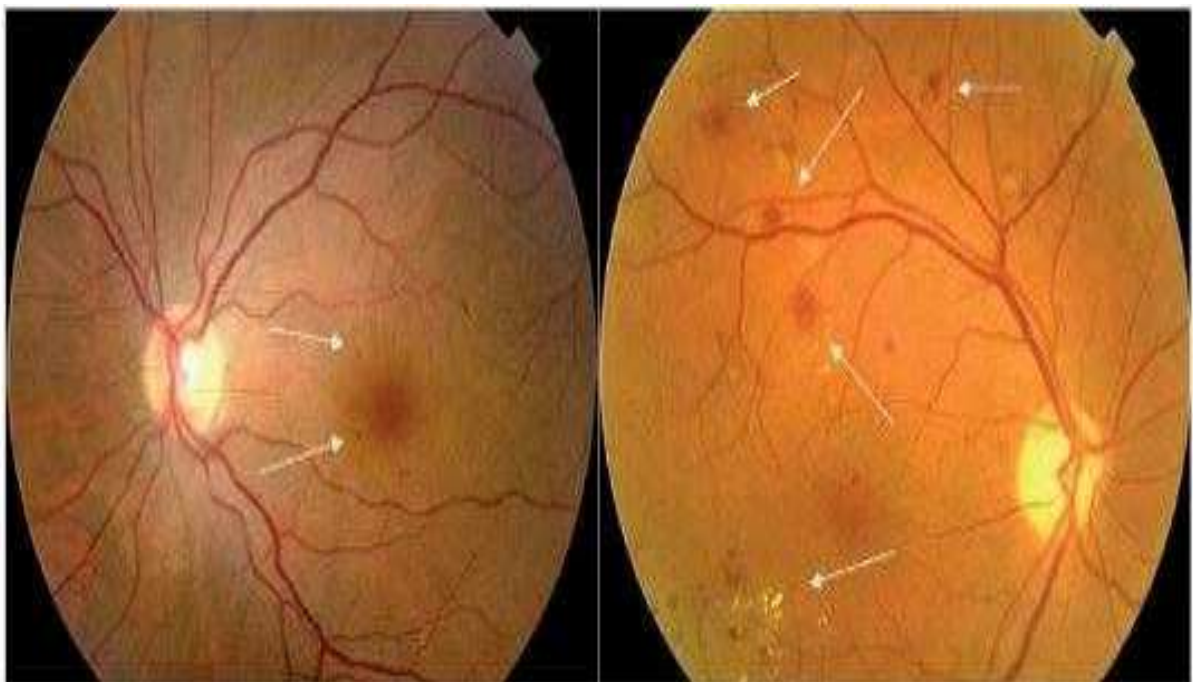
Οι παράγοντες κινδύνου για τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι οι εξής [41, 74, 77]:

- Σακχαρώδης διαβήτης, η μεγάλη διάρκειά του και ο φτωχός έλεγχός του
- Εγκυμοσύνη σε διαβητικές γυναίκες
- Υπέρταση
- Αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης
- Αναιμία
- Συνυπάρχουσα νεφρική νόσος
- Κάπνισμα

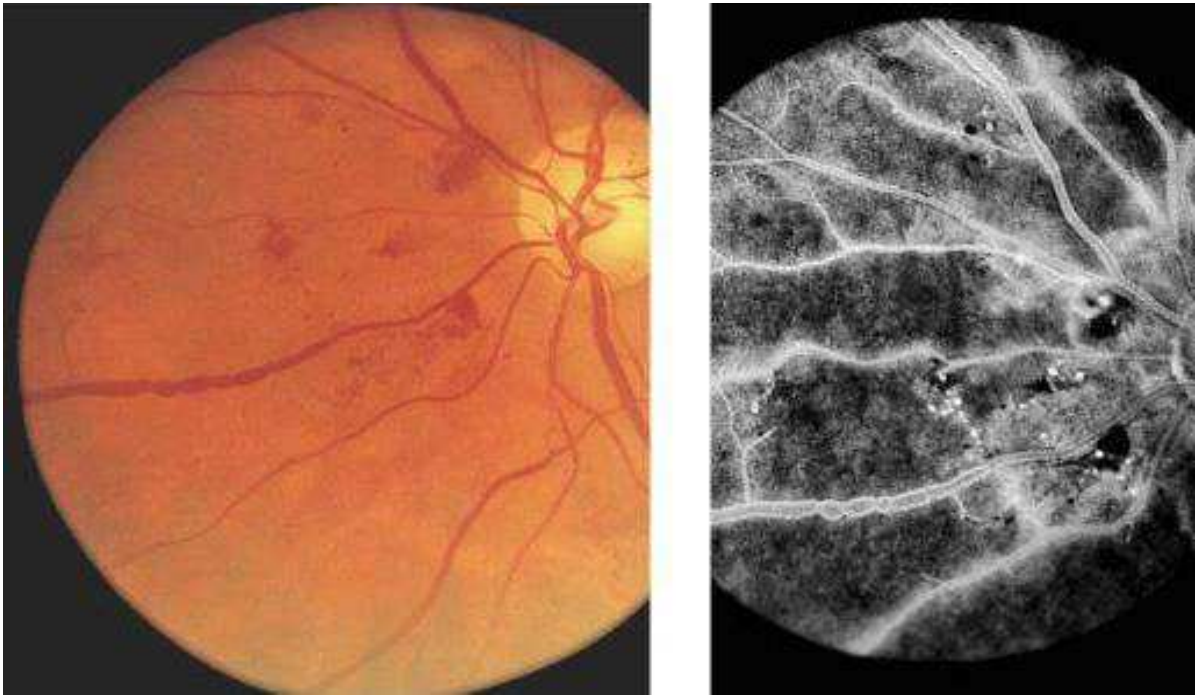
3.1.3. Κλινική εικόνα

Καταρχάς, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ταξινομείται σε δύο κατηγορίες : α) στην μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΜΠΔΑ) (ήπια, μέτρια, σοβαρή) και β) στην παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΠΔΑ). Το οίδημα της ωχράς κηλίδας μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της διαβητικής

αμφιβληστροειδοπάθειας. Καθεμία από τις δύο κατηγορίες έχει τη δικιά της κλινική εικόνα [77]. Η ΜΠΔΑ χαρακτηρίζεται από διαταραχές του αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδούς και εκδηλώνεται ως μικροανευρύσματα (πολύ μικρές, ευκρινείς, κυκλοτερείς, σκούρες ερυθρές κηλίδες πλησίον από τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς), ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες (με στρογγυλό και κανονικό σχήμα σε βαθύτερες στιβάδες ή με φλογοειδές σχήμα επιφανειακά) και βαμβακοφόρα εξιδρώματα (με μέγεθος από μικρά στίγματα έως μεγάλες συρρέουσες κηλίδες που οφείλονται σε απόφραξη των τριχοειδών στην επιπολής στιβάδα των νευρικών ινών). Καθώς η νόσος εξελίσσεται, η σταδιακή απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων οδηγεί σε ισχαιμία και εκδηλώνονται σημειολογικά ευρήματα, όπως διαταραχές των φλεβών (κομβολογοειδής μορφή ή πορεία φλεβών η οποία είναι ενδεικτική σοβαρής αμφιβληστροειδικής υποξίας), ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (διατεταμένα ελικοειδή τριχοειδή), αύξηση των αιμορραγιών του αμφιβληστροειδούς και εξιδρώματα [44, 55].



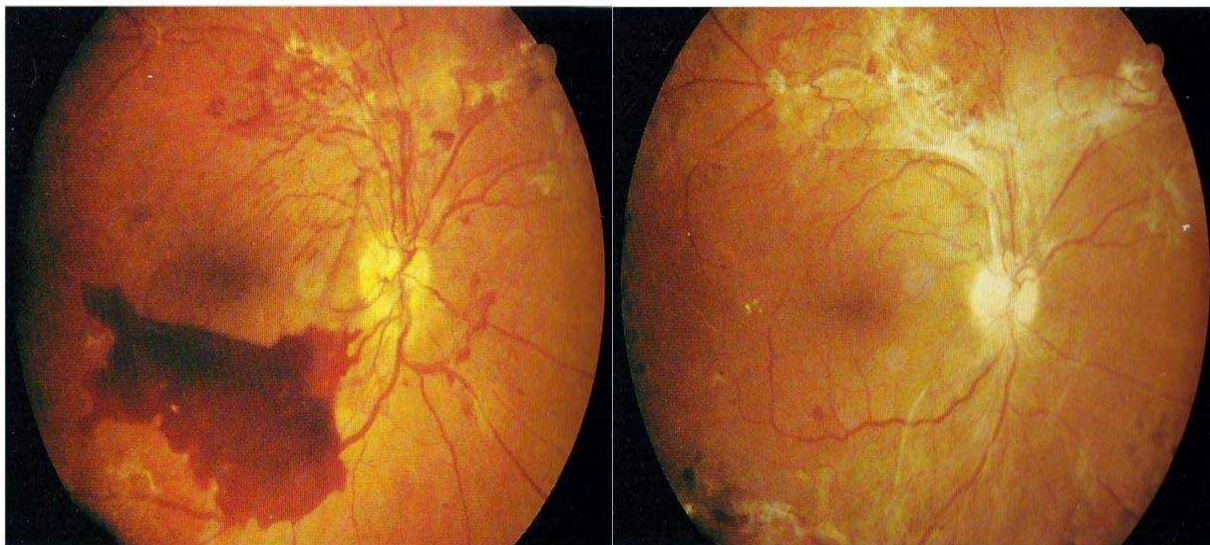
Εικόνα 3.1. Αριστερά : ήπιας βαρύτητας μη παραγωγική αμφ/δοπάθεια με παρουσία μικροανευρυσμάτων, Δεξιά : μέσης βαρύτητας μη παραγωγική αμφ/δοπάθεια με παρουσία αιμορραγιών και εξιδρωμάτων.



Εικόνα 3.2. Σοβαρή μη παραγωγική διαβητική αμφ/δοπάθεια (φωτογραφία βυθού και αγγειογραφία).

Η ΠΔΑ χαρακτηρίζεται από παραγωγή νέων αγγείων, προκαλούμενη από αμφιβληστροειδική ισχαιμία, τα οποία εκκινούν είτε από την οπτική θηλή (νεοαγγείωση οπτικής θηλής) είτε από οποιοδήποτε σημείο του αμφιβληστροειδούς (νεοαγγείωση οπουδήποτε). Η πλέον πρόιμη εμφάνιση είναι εκείνη των αθροίσεων (θύσσανοι) λεπτών αγγείων που σχηματίζουν τόξα στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς. Καθώς μεγαλώνουν μπορεί να επεκταθούν προς την οπίσθια επιφάνεια του υαλοειδούς. Είναι αγγεία εύθραυστα και διαπερατά και ρηγνύονται προκαλώντας αιμορραγία που μπορεί να είναι προ-αμφιβληστροειδική ή εντός του υαλοειδούς [44, 55].

Προϊόντα του ορού που διαφεύγουν από αυτά τα νεοσχηματισμένα αγγεία διεγείρουν μια αντίδραση του συνδετικού ιστού, που ονομάζεται γλοιώση. Αυτή αρχικά εμφανίζεται σαν λευκή, νεφελώδης θολερότητα μεταξύ του δικτύου των νέων αγγείων. Καθώς επεκτείνεται, τα νέα αγγεία μπορεί να εξαλειφθούν και ο γύρω αμφιβληστροειδής να καλύπτεται από ένα πυκνό λευκό στρώμα. Σε αυτό το στάδιο η αιμορραγία είναι σπανιότερη, αλλά μπορεί να εμφανιστεί αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς λόγω σύσπασης των συμφύσεων μεταξύ του υαλοειδούς και του αμφιβληστροειδούς [44, 55].



Εικόνα 3.3. Παραγωγική αμφ/δοπάθεια με παρουσία αιμορραγιών και εξιδρωμάτων.

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας χαρακτηρίζεται από τη διάσπαση του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού, με αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, με αποτέλεσμα την πάχυνση του αμφιβληστροειδούς (οίδημα) και την εναπόθεση λιποπρωτεϊνών (σκληρά εξιδρώματα). Η ανωτέρω κατάσταση όταν παρουσιάζεται πλησίον του κέντρου της οπτικής θηλής ορίζεται ως κλινικά σημαντικό οίδημα της ωχράς κηλίδας [55].

3.1.4. Διάγνωση

Η ακριβής διάγνωση του σταδίου της νόσου είναι σημαντικό στοιχείο, διότι ο κίνδυνος εξέλιξης στις σοβαρότερες μορφές της ΜΠΔΑ και σε ΠΔΑ εξαρτάται από το στάδιο της ΜΠΔΑ κατά τη διάγνωση της νόσου [55]. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με οφθαλμοσκόπηση (άμεσο-έμμεσο-βιο-μικροσκόπηση) με αξιοπιστία που ανέρχεται στο 90%, και έλεγχο της οπτικής οξύτητας (έλεγχος λειτουργικότητας οφθαλμών). Επίσης, μπορεί να γίνει με φωτογράφιση του βυθού και φλουοροαγγειογραφία (λεπτομερής καταγραφή του αγγειακού τριχοειδικού δικτύου του οφθαλμού μετά από έγχυση χρωστικής ουσίας) [55, 77].

3.1.5. Θεραπεία

Όπως έχουν δείξει αρκετά καλά τεκμηριωμένες μελέτες των τελευταίων δεκαετιών, η θεραπεία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας πρέπει να βασίζεται αφενός στην ομαλοποίηση των παθογενετικών παραγόντων, όπως ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων και αφετέρου σε επεμβατικές μεθόδους, όπως φωτοπηξία με laser, χειρουργική ή φαρμακευτική αντιμετώπιση [55].

Η μελέτη DCCT έδειξε ότι η καλή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς με ΣΔ1 μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 76%, ενώ η επιδείνωση της προϋπάρχουσας διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας μειώνεται κατά 54%. Γι' αυτόν τον λόγο απαιτείται εντατική θεραπεία για την βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου [41, 55]. Για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης φάρμακα εκλογής αποτελούν οι β-αναστολείς και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (π.χ. Λισινοπρίλη) [41].

Άλλος ένας παράγοντας κινδύνου που πρέπει να ελεγχθεί είναι η δυσλιπιδαιμία. Ως θεραπευτικός στόχος θεωρείται LDL < 100 mg/dl και η θεραπεία εκλογής είναι οι στατίνες. Για την αύξηση των επιπέδων της HDL συνήθως χορηγούνται φαρμακευτικά σκευάσματα, αλλά δίνεται μεγαλύτερη επιμονή στη διακοπή του καπνίσματος και την εφαρμογή προγραμμάτων αυξημένης φυσικής δραστηριότητας [55].

Η σοβαρή μη παραγωγική και η παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια αντιμετωπίζεται με φωτοπηξία του αμφιβληστροειδούς με laser, η οποία φαίνεται ότι μειώνει τη βαριά απώλεια της όρασης έως 85% (50% σε ασθενείς με προσβολή της ωχράς κηλίδας). Η argon laser φωτοπηξία είναι ο συνήθης τύπος laser που χρησιμοποιείται για ολική φωτοπηξία του αμφιβληστροειδούς και για θεραπεία του οιδήματος της ωχράς κηλίδας [44].

Εκτομή του υαλοειδούς μπορεί να γίνει σε επιλεγμένες περιπτώσεις με προχωρημένη διαβητική οφθαλμολογική νόσο, όταν η απώλεια όρασης οφείλεται σε υποτροπιάζουσα αιμορραγία του υαλοειδούς που δεν απορροφήθηκε ή σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ως αποτέλεσμα παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας [44].

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της μέτριας ή σοβαρής μη παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC-β inhibitors), όπως η Ruboxistaurin, έχει μειώσει την απώλεια της όρασης κατά 50%. Η ενδοϋαλοειδική

έγχυση στεροειδών βραδείας αποδέσμευσης, όπως η triamcinolone acetonide, έδειξε σε πολλές μελέτες ότι μειώνει τη φλεγμονή, ελαττώνει την εξαγγείωση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του ινοαγγειακού ιστού, με αποτέλεσμα την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας [55].

3.2. Διαβητική νεφροπάθεια

Ως διαβητική νεφροπάθεια ορίζεται η παρουσία λευκωματουρίας άνω των 0,5 gr/ημέρα. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας και σήμερα συμπεριλαμβάνεται ανάμεσα στις συχνότερες αιτίες νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (end-stage renal failure-ESRF) στις αναπτυγμένες χώρες. Περίπου το 20-30% των ασθενών με ΣΔ1 ή ΣΔ2 εμφανίζουν διαβητική νεφροπάθεια και ένα μεγάλο ποσοστό απαιτεί αιμοκάθαρση [8].

3.2.1. Αιτιοπαθογένεια

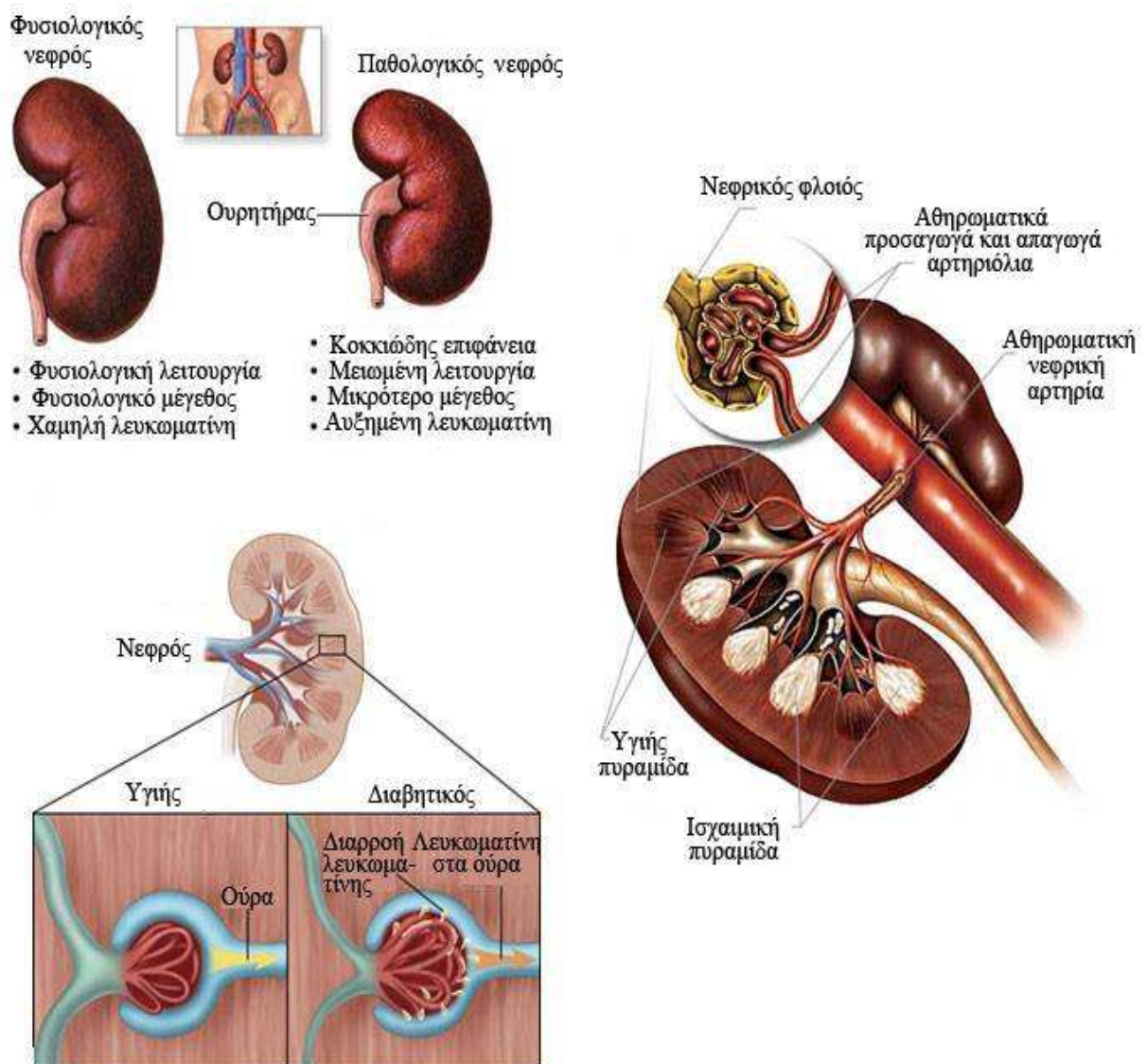
Για την αιτιοπαθογένεια έχουν ενοχοποιηθεί μεταβολικοί, αιμοδυναμικοί και γενετικοί παράγοντες [55, 95]. Οι μεταβολικές διαταραχές που ενοχοποιούνται είναι η ενεργοποίηση της μεταβολικής οδού των πολυολών, διαταραχές του μεταβολισμού της μυοϊνσιτόλης, η αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C, η αυξημένη μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και η δράση των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων [95].

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές, όπως η αυξημένη νεφρική αιματική ροή και η αυξημένη σπειραματική διήθηση, θεωρούνται υπεύθυνες για την ανάπτυξη της σπειραματοσκλήρυνσης και της συνοδού πρωτεϊνουρίας. Στον σακχαρώδη διαβήτη έχει παρατηρηθεί δυσανάλογα μεγαλύτερη μείωση της αντίστασης στο προσαγωγό αρτηρίδιο από αυτή του απαγωγού, με αποτέλεσμα, παρά την παρουσία φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης, να έχουμε αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης [55].

Η αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση οδηγεί σε απελευθέρωση κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, όπως IGFs, TGF-β και PDGF. Αυτοί οι παράγοντες πιθανόν διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων και την αυξημένη

παραγωγή μεσαγγειακής ουσίας, που είναι χαρακτηριστικά της διαβητικής νεφροπάθειας [55].

Αρκετοί γονιδιακοί τόποι έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα για την ανεύρεση ευαισθητοποιημένων γονιδίων για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας. Μερικοί από αυτούς βρίσκονται μεταξύ των γονιδίων που κωδικοποιούν συστατικά του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και άλλοι μεταξύ γονιδίων που ρυθμίζουν τον τρόπο αντιμετώπισης της κυτταρικής υπεργλυκαιμίας [55].



Εικόνα 3.4. Διαβητική νεφροπάθεια.

3.2.2. Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για τη διαβητική νεφροπάθεια είναι οι εξής [8, 37] :

- Υπεργλυκαιμία
- Υπέρταση
- Οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου και υπέρτασης
- Κάπνισμα
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
- Μαύρη φυλή

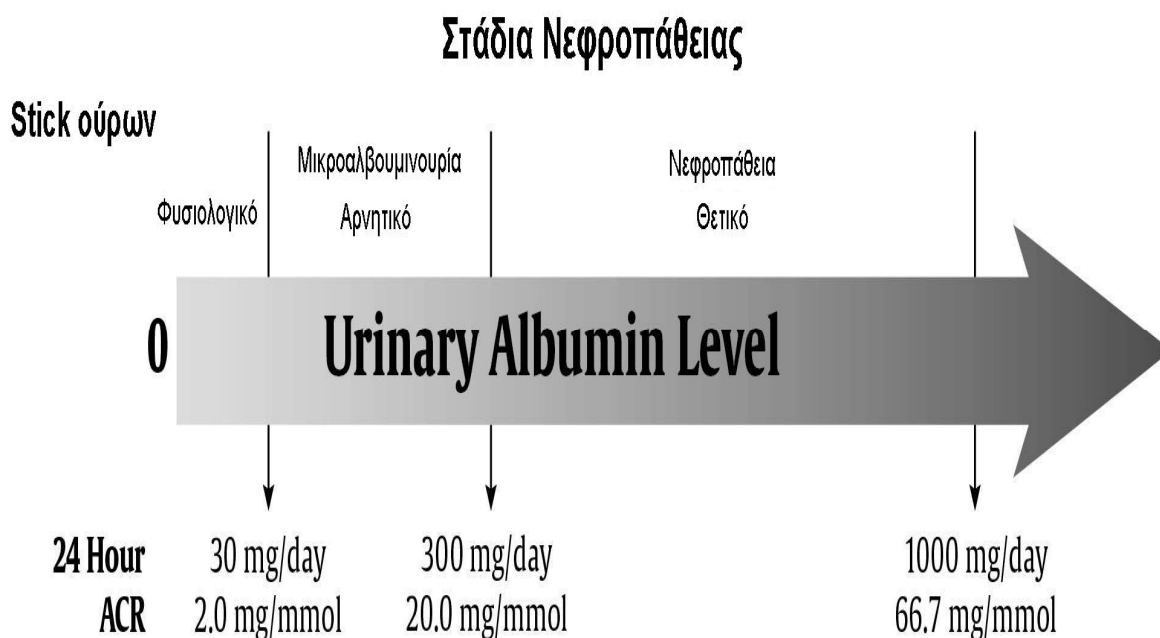
3.2.3. Κλινική εικόνα

Στα αρχικά στάδια της νόσου συνήθως δεν υπάρχει συμπτωματολογία. Συμπτώματα αρχίζουν να εμφανίζονται καθώς η νόσος εξελίσσεται. Αρχικά τα συμπτώματα είναι ασαφή, όπως αίσθημα κόπωσης και αδυναμίας, ενώ στη συνέχεια μπορεί να εμφανιστούν θολερότητα στη σκέψη, μείωση της όρεξης, απώλεια βάρους, ξηροδερμία, μυϊκές κράμπες, οίδημα στα πόδια και γύρω από τους οφθαλμούς και συχνοουρία. Επίσης, λόγω των διαταραχών του ασβεστίου και του φωσφόρου που υπάρχουν σε προχωρημένα στάδια της νόσου, μπορεί να εμφανιστούν οστεοπόρωση ή κατάγματα λόγω έλλειψης ασβεστίου και φωσφόρου [105].

3.2.4. Διάγνωση

Ο έλεγχος των ούρων με ειδική ταινία για την παρουσία ή όχι λευκωματουρίας είναι το πρώτο διαγνωστικό βήμα. Ωστόσο, η απουσία λευκωματουρίας δεν αποκλείει την παρουσία μικρών ποσοτήτων λευκωματίνης στα ούρα. Ο ενδεδειγμένος εργαστηριακός έλεγχος των ούρων για την παρουσία λευκωματίνης είναι επιβεβλημένος γιατί μόνο έτσι μπορούμε να καθορίσουμε και το στάδιο της νόσου. Επιπλέον, οι βιοχημικές εξετάσεις

μπορούν να αναδείξουν αν υπάρχει πρόβλημα στη νεφρική λειτουργία μέσω των τιμών της ουρίας και της κρεατινίνης. Τέλος, πρέπει να εκτιμηθεί η σπειραματική διήθηση προκειμένου να ελεγχθεί η νεφρική λειτουργία [105].



Εικόνα 3.5. Αποτελέσματα των εξετάσεων των ούρων με stick ούρων ανάλογα με το στάδιο της νεφροπάθειας.

3.2.5. Θεραπεία

Στόχος της θεραπείας της διαβητικής νεφροπάθειας είναι να παρεμποδίσει την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας και να μειώσει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, όπως η στεφανιαία νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [105]. Καταρχάς, πρέπει να γίνεται πολύ καλός γλυκαιμικός έλεγχος, καθώς η υπεργλυκαιμία είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της διαβητικής νεφροπάθειας. Επίσης, πρέπει να αντιμετωπιστεί η υπέρταση και φάρμακα εκλογής θεωρούνται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA-ACE inhibitors). Επιπλέον, πρέπει να αντιμετωπιστεί η δυσλιπιδαιμία. Ως θεραπευτικός στόχος θεωρείται LDL < 100 mg/dl και η θεραπεία εκλογής είναι οι στατίνες. Οι φιβράτες αποτελούν τη δεύτερη επιλογή, αλλά αποτελούν τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκαιριδαιμίας, είτε ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά με τις στατίνες. Τα επίπεδα της HDL δεν ανέρχονται

συνήθως μόνο με τη βοήθεια φαρμακευτικών σκευασμάτων αλλά απαιτείται διακοπή του καπνίσματος και εφαρμογή προγραμμάτων αυξημένης φυσικής δραστηριότητας. Τέλος, θεωρείται ότι η μείωση του προσλαμβανόμενου λευκώματος στις τροφές και η αντικατάσταση του ζωικού λευκώματος με αυτό φυτικής προέλευσης έχουν ευεργετικά αποτελέσματα [44, 55, 105].

Η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να βοηθήσει τους διαβητικούς ασθενείς εάν εφαρμοστεί σε πιο πρώιμο στάδιο, ενώ σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να πραγματοποιηθεί μεταμόσχευση νεφρού [44].

3.3. Διαβητική νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών που προσβάλλει ένα ή περισσότερα τμήματα του νευρικού συστήματος και έχει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 60-70% των ασθενών τόσο με ΣΔ1 όσο και με ΣΔ2 προσβάλλονται από διαβητική νευροπάθεια, ενώ τα υψηλότερα ποσοστά υπάρχουν μεταξύ ασθενών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη για τουλάχιστον 25 χρόνια [33, 83]. Πολλές φορές η διαβητική νευροπάθεια συνδυάζεται με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ συνδυάζεται με τη διαβητική νεφροπάθεια κυρίως στις ηλικίες των 50-68 ετών [48].

3.3.1. Αιτιοπαθογένεια

Στην αιτιοπαθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας θεωρείται ότι συμμετέχουν μεταβολικοί παράγοντες, διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, αυτοάνοσοι παράγοντες που προκαλούν βλάβες στα νεύρα και μηχανικοί τραυματισμοί (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα) [83].

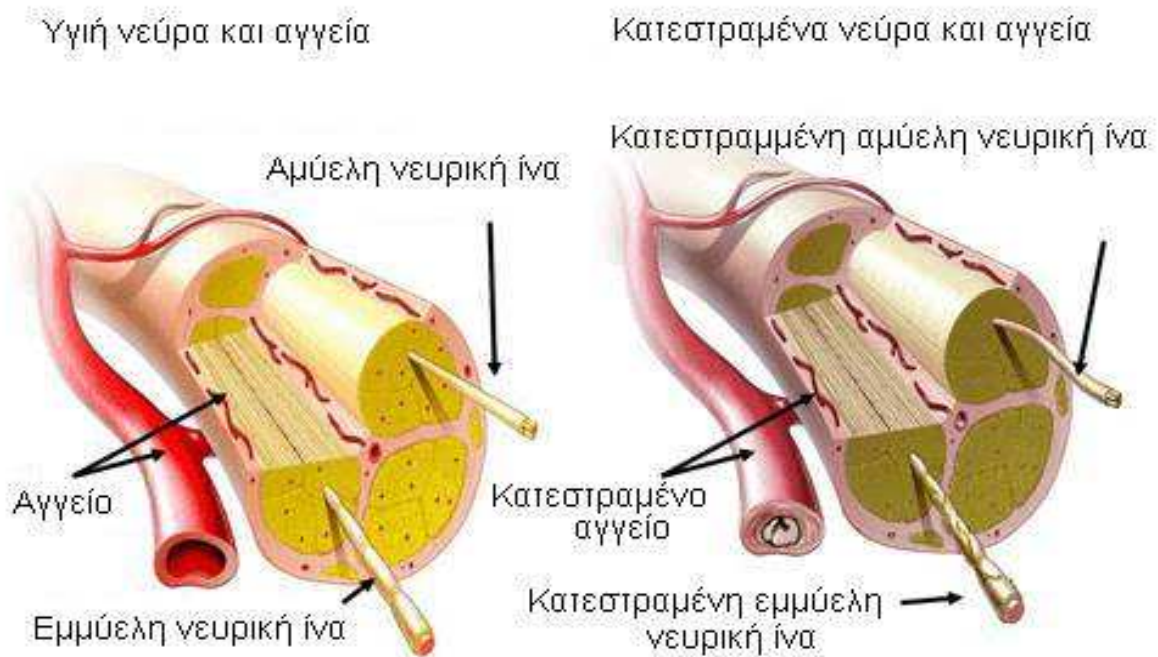
Όσον αφορά τις μεταβολικές διαταραχές, η χρόνια υπεργλυκαιμία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της σορβιτόλης (λόγω αυξημένης δραστηριότητας της αναγωγής της αλδόζης στα νευρικά κύτταρα), η οποία προκαλεί μείωση της μυοϊνσιτόλης και της ταυρίνης. Η μείωση της μυοϊνσιτόλης προκαλεί διαταραχή του μεταβολισμού των φωσφοϊνσιτιδίων της κυτταρικής μεμβράνης των νεύρων, μειωμένη δραστηριότητα της αντλίας $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ και αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης

C, που με τη σειρά τους προκαλούν λειτουργικές διαταραχές και δομικές βλάβες στο νευρικό ιστό. Επίσης, η αύξηση της σορβιτόλης προκαλεί μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της μυελίνης, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται δομικές βλάβες στα νευρικά κύτταρα. Τόσο η μείωση της μυοϊνοσιτόλης όσο και η αυξημένη γλυκόλυση προκαλούν διαταραχές στην ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος στο NO, το cAMP και τις αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες. Επιπλέον, η μειωμένη παραγωγή διαφόρων αυξητικών παραγόντων των νευρών λόγω της υπεργλυκαιμίας και οι διαταραχές του μεταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων ενοχοποιούνται στην παθογένεια της νόσου [55].

Οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας θεωρούνται κυρίως ότι ευθύνονται για την προσβολή των εγκεφαλικών συζυγίων και για τη διαβητική μυοατροφία [55].

Τέλος, έχει περιγραφεί η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων κατά των γαγγλίων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων, συστατικών των νευρών του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και του αυξητικού παράγοντα των νευρών [55].

Διαβητική Νευροπάθεια



Εικόνα 3.6. Διαβητική νευροπάθεια.

3.3.2. Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για τη διαβητική νευροπάθεια είναι οι εξής [83, 106] :

- Σακχαρώδης διαβήτης, η μεγάλη διάρκειά του και ο φτωχός έλεγχός του
- Ηλικία άνω των 40 ετών
- Κάπνισμα
- Υπέρταση
- Στεφανιαία νόσος
- Παχυσαρκία
- Δυσλιπιδαιμία

3.3.3. Κλινική εικόνα

Καταρχάς, η διαβητική νευροπάθεια ταξινομείται σε πολυνευροπάθεια (συμμετρική περιφερική και ασύμμετρη κεντρική-συμπεριλαμβανομένης της μυοατροφίας), μονονευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πολλαπλής μονονευρίτιδας) και αυτόνομη νευροπάθεια [44]. Συνηθέστερη είναι η συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια (με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με ΣΔ1), ενώ το συνηθέστερο νεύρο που εμπλέκεται είναι το μηριαίο νεύρο [33, 48]. Η συμπτωματολογία εξαρτάται από τον τύπο νευροπάθειας [44]:

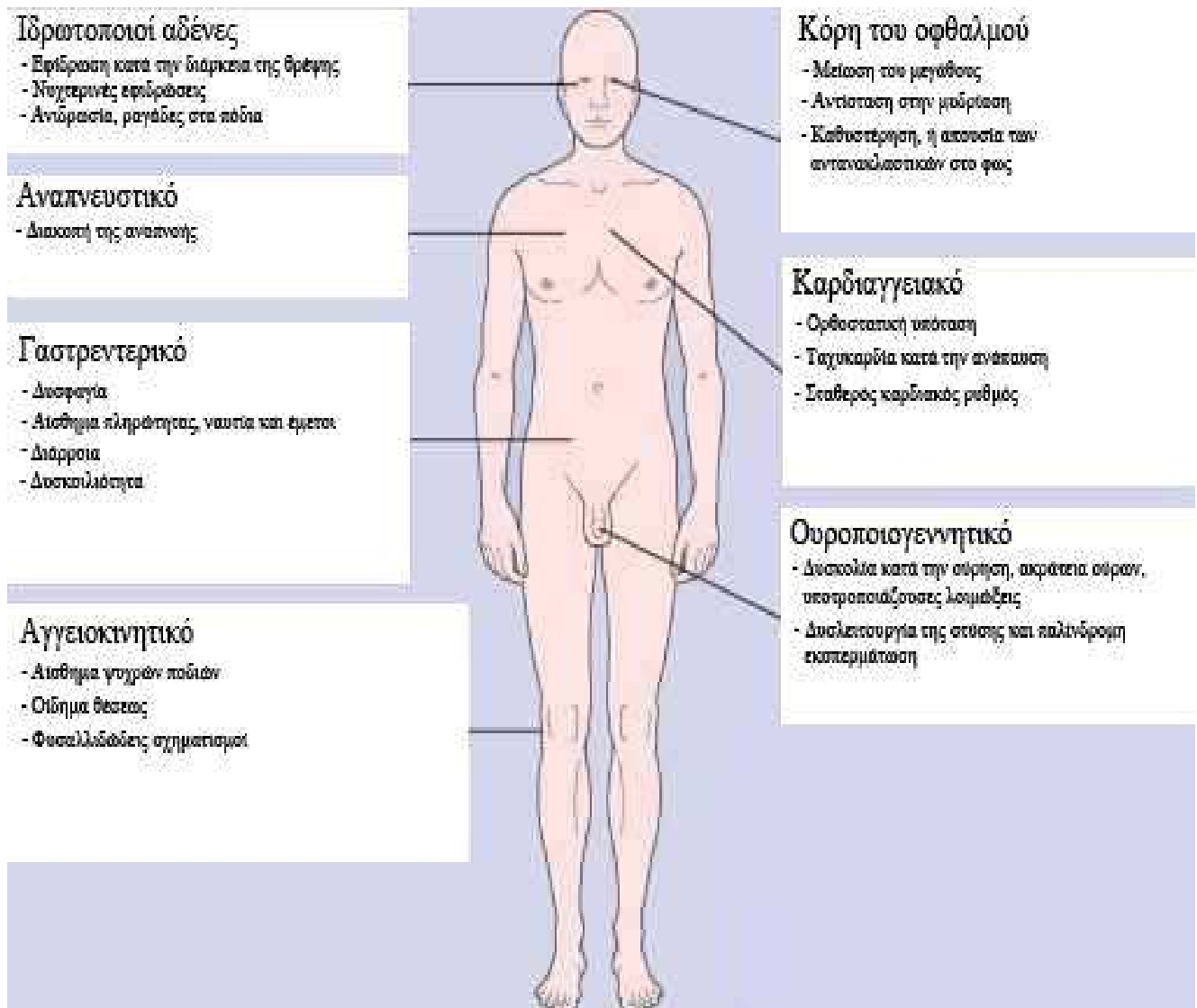
- a) Στην συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια μπορεί να εμφανιστούν παραισθησίες στα πόδια και σπάνια στα χέρια, πόνος στα κάτω άκρα, αίσθημα καύσου στα πέλματα, δερματική υπεραίσθησία και παθολογικό βάδισμα που συχνά συνοδεύεται από αίσθημα αιμωδιών στα πόδια. Μυϊκή αδυναμία και ατροφία εμφανίζονται μόνο σε προχωρημένες καταστάσεις, ενώ μπορεί να συνυπάρχει γαμψοδακτυλία στα πόδια με αδυναμία των μεσόστεων μυών. Μια διάχυτη νευροπάθεια μικρών ινών προκαλεί μεταβολές στην αίσθηση του πόνου και της θερμοκρασίας και συνδυάζεται με

συμπτωματική αυτόνομη νευροπάθεια. Στις χαρακτηριστικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται έλκη των ποδιών και η νευροαρθροπάθεια Charcot.

b) Στην ασύμμετρη κεντρική πολυνευροπάθεια εμφανίζεται βαριά και προοδευτική αδυναμία και ατροφία των εγγύς μυών των κάτω (και περιστασιακά των άνω) άκρων. Συχνά συνοδεύεται από έντονο πόνο, υπεραισθησία και παραισθησίες. Μερικές φορές μπορεί να υπάρχουν σημαντική απώλεια βάρους και ο ασθενής να έχει έντονο αίσθημα κόπωσης.

c) Στην μονονευροπάθεια μπορεί να προσβληθεί είτε η κινητική είτε η αισθητική λειτουργία ενός περιφερικού ή κρανιακού νεύρου. Είναι σοβαρή και ταχείας έναρξης. Τα πιο συχνά προσβεβλημένα νεύρα είναι το 3^ο και 6^ο κρανιακό (με αποτέλεσμα διπλωπία), το μηριαίο και το ισχιακό. Σπάνια η προσβολή άλλων νεύρων έχει ως αποτέλεσμα πάρεση και παραισθησίες στον θώρακα και κορμό. Οι παραλύσεις από πίεση νεύρου αφορούν συχνά το μέσο νεύρο και λιγότερο συχνά το ωλένιο νεύρο. Τέλος, η ετερόπλευρη πίεση του ιγνυακού νεύρου προκαλεί ιπποποδία.

d) Στην αυτόνομη νευροπάθεια προσβάλλονται κατά κύριο λόγο είτε παρασυμπαθητικά είτε συμπαθητικά νεύρα σε ένα ή περισσότερα σπλαχνικά συστήματα και η συμπτωματολογία εξαρτάται από το σύστημα που προσβάλλεται (εικόνα 3.7.).



Εικόνα 3.7. Συμπτωματολογία αυτόνομης νευροπάθειας ανάλογα με το σύστημα που προσβάλλει.

3.3.4. Διάγνωση

Η διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας επιτυγχάνεται κυρίως μέσα από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, όπου εξετάζονται το δέρμα, οι μύες, τα οστά, η αισθητικότητα και η κινητικότητα και τα αντανακλαστικά. Επίσης, συνήθως γίνεται ένας ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, ο οποίος αναδεικνύει μείωση της ταχύτητας αγωγής των κινητικών και των αισθητικών νευρικών ινών και μείωση του αισθητικού δυναμικού ενεργείας των αισθητικών νεύρων. Ακόμη, για τη διάγνωση της νευροπάθειας του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος χρησιμοποιούνται δοκιμασίες που βασίζονται σε εκτίμηση των μεταβολών του καρδιακού ρυθμού σε διάφορους χειρισμούς, όπως η βαθιά αναπνοή, η λήψη της όρθιας στάσης από την ύπτια στάση και η δοκιμασία Valsalva. Τέλος, στη

διαγνωστική προσπέλαση έχουν θέση οι υπέρηχοι για την ανάδειξη διαταραχών στη λειτουργία διαφόρων οργάνων σε περίπτωση αυτόνομης νευροπάθειας [83].

3.3.5. Θεραπεία

Καταρχάς, είναι σημαντική η ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τους τύπους της διαβητικής νευροπάθειας και της συμπτωματολογίας τους, καθώς και η παραπομπή του σε κάποιον ποδίατρο και φυσιοθεραπευτή για την διατήρηση της αισθητικότητας και της κινητικότητας των άκρων. Η επαρκής ενημέρωση των διαβητικών ασθενών μπορεί να μειώσει την εμφάνιση ελκών και ακρωτηριασμών (λόγω αυξημένου κινδύνου για διαβητικό πόδι) κατά 50% [22]. Πρέπει να γίνει βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου έτσι ώστε να μην επιβαρυνθεί ακόμα παραπάνω η υπάρχουσα διαβητική νευροπάθεια, ενώ πρέπει να εφαρμοστεί διαιτητική αγωγή, να αυξηθεί η φυσική δραστηριότητα και να διακοπεί το κάπνισμα [83].

Επίσης, είναι απαραίτητη η ανακούφιση του πόνου με αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης) και αντιεπιληπτικά φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, προγκαμπαλίνη, τοπιραμάτη). Εναλλακτικά μπορούν να δοθούν οπιούχα ή αντιοξειδωτικά φάρμακα [83]. Για την ορθοστατική υπόταση δίνονται φθοριοκορτιζόνη, άλφα-αδρενεργικοί αγωνιστές ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Επιπλέον, οι κάλτσες ενίσχυσης και η αύξηση στην κατανάλωση άλατος μπορεί να βοηθήσουν [83]. Για τη γαστρική πάρεση δίνονται ερυθρομυκίνη ή ανταγωνιστές της ντοπαμίνης και προτείνονται μικρά τακτικά γεύματα που περιλαμβάνουν τροφές χαμηλές σε λιπαρά και σάκχαρα [83]. Για τη διάρροια δίνονται λοπεραμίδη, κλονιδίνη ή αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, ενώ για τη δυσκοιλιότητα υπακτικά [83].

Για την άτονη ουροδόχο κύστη συνιστώνται οι διαλείποντες καθετηριασμοί από τον ίδιο τον ασθενή και για την στυτική δυσλειτουργία χορηγούνται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, αγωνιστές της ντοπαμίνης ή προσταγλανδίνη E1. Εναλλακτικά, προτείνονται συσκευές που προκαλούν διόγκωση ή προθέσεις που εμφυτεύονται στο πέος, ενώ δεν πρέπει να παραβλέπεται η ψυχολογική συμβουλευτική υποστήριξη [83].

4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο διαβήτης συνδέεται με μια υψηλή συχνότητα και μια φτωχή πρόγνωση των καρδιαγγειακών παθήσεων που προκαλεί, και με υψηλή μακροπρόθεσμη θνησιμότητα. Η έγκαιρη πρόληψη, η επαρκής θεραπεία των καρδιαγγειακών επιπλοκών και η επιθετική διαχείριση των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου έχουν αποδειχθεί τουλάχιστον τόσο αποτελεσματικές στο διαβητικούς ασθενείς όσο στους μη διαβητικούς ασθενείς σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες. Πράγματι, η θεραπεία στους διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου από,τι στους μη διαβητικούς ασθενείς. Εντούτοις, οι διαβητικοί ασθενείς λαμβάνουν συχνά ανεπαρκή θεραπεία, η οποία μπορεί, μέχρι ένα σημείο, να εξηγήσει την φτωχή πρόγνωσή τους [109].

Με βάση, λοιπόν, την αιτιολογία και τους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη (που αναλύθηκαν στα παραπάνω κεφάλαια), έχουν προταθεί παρεμβάσεις και φαρμακευτικές θεραπείες από διάφορους οργανισμούς με στόχο την αποτελεσματική πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών επιπλοκών στους διαβητικούς ασθενείς. Αυτό το γεγονός είναι πάρα πολύ σημαντικό καθώς οι διαβητικοί ασθενείς έχουν σχεδόν τον διπλάσιο κίνδυνο για την ανάπτυξη εμφράκτων και τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και πολλοί από αυτούς δεν επιβιώνουν μετά το πρώτο συμβάν εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή όσοι επιβιώνουν με καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν σημαντικά μειωμένη διάρκεια και ποιότητα ζωής [24].

Επιπλέον, η συνειδητοποίηση της σημασίας της έγκαιρης πρόληψης εκ μέρους των ιατρών αυξήθηκε πρόσφατα και σήμερα πολυάριθμες στρατηγικές έχουν προταθεί και αναπτυχθεί. Ένα σημαντικό πρόβλημα, βέβαια, της έγκαιρης πρόληψης είναι η επιλογή της μεθόδου που εφαρμόζεται για τη διάγνωση, η επιλογή των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται για να εντοπιστούν οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο, καθώς επίσης και η επιλογή της θεραπείας. Γι' αυτόν τον λόγο, οι οδηγίες που έχουν προταθεί παρέχουν τους στόχους που πρέπει να επιτευχθούν και προσφέρουν εναλλακτικές λύσεις θεραπείας, αλλά η ιατρική απόφαση πρέπει να ληφθεί σε εξατομικευμένη βάση [101].

Οι οδηγίες που έχουν προταθεί αφορούν τόσο τους ασθενείς με ΣΔ1 όσο και εκείνους με ΣΔ2. Μπορεί ο σχετικός κίνδυνος για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη να είναι μικρότερος για τους ασθενείς με ΣΔ1 (πιθανόν λόγω της μικρής τους ηλικίας και των λιγότερων παραγόντων κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις) σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ2, αλλά ο σχετικός κίνδυνος των ασθενών με ΣΔ1 για τις καρδιαγγειακές παθήσεις παραμένει σημαντικά αυξημένος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό της ίδιας ηλικίας και έχει αποδειχθεί ότι οι παρεμβάσεις για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων είναι εξίσου αποτελεσματικές και για τις δύο ομάδες ασθενών (ΣΔ1 και ΣΔ2) [24, 31].

Οι σημαντικότεροι κοινοί παράγοντες κινδύνου οι οποίοι πρέπει να ελεγχθούν έγκαιρα ώστε να προληφθούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η παχυσαρκία, η ανθυγιεινή διατροφή, η έλλειψη άσκησης, το κάπνισμα, το αλκοόλ, η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία [24]. Πριν από τον έλεγχο όμως αυτών των παραγόντων, πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερος ότι η σωστή ενημέρωση του ασθενούς σε σχέση με τον σακχαρώδη διαβήτη, τις επιπλοκές του, τους παράγοντες κινδύνου για αυτές και τη σημασία των θεραπευτικών παρεμβάσεων που απαιτούνται δεν πρέπει να υποτιμάται και να παραβλέπεται ΠΟΤΕ, γιατί όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, το αποτέλεσμα εξαρτάται πάντα από την προθυμία του ασθενούς για συνεργασία. Αυτό, κατ' επέκταση, εξαρτάται από την κατανόηση εκ μέρους του ασθενούς των επιπλοκών του ΣΔ και του οφέλους της θεραπευτικής του αγωγής [27].

4.1. Έλεγχος του τρόπου ζωής

Σύμφωνα με το Diabetes Prevention Program, όπου συγκρίθηκαν διαβητικοί ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και τους επιβλήθηκε αλλαγή του τρόπου ζωής καθώς και χορήγηση σε κάποιους μετφορμίνης και σε κάποιους placebo, αναδείχθηκε ότι ανεξάρτητα με το τι πήραν τελικά (μετφορμίνη ή placebo), η αλλαγή του τρόπου ζωής από μόνη της μείωσε πάρα πολύ τους παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα [90]. Επίσης, σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη που έγινε σε μεσήλικες άντρες στην Αγγλία, η αλλαγή του τρόπου ζωής (κάπνισμα, βάρος, φυσική άσκηση) παίζει εξέχοντα ρόλο στην μακροπρόθεσμη επιβίωση χωρίς τις καρδιαγγειακές

επιλοκές του διαβήτη, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς και στη βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου [110].

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, όπως η διαιτητική αγωγή και η αεροβική άσκηση έχουν καταδειχθεί ότι εξισορροπούν τα λιπίδια και μειώνουν την αρτηριακή πίεση και είναι κύριοι παράγοντες στη διαχείριση της γλυκόζης του αίματος και στον έλεγχο του βάρους. Πολυάριθμες επιδημιολογικές αναλύσεις προτείνουν ότι η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα είναι προάγγελοι της ανάλογης με την ηλικία θνησιμότητας και των ποσοστών καρδιαγγειακών συμβαμάτων [24].

Αν και οι παρεμβάσεις του τρόπου ζωής στους ασθενείς με σακχαρώση διαβήτη εστίαζε παλαιότερα σχεδόν αποκλειστικά στην απώλεια βάρους, οι περισσότεροι ειδικοί στον τομέα θεωρούν σήμερα ότι η σημαντικότερη εστίαση πρέπει να γίνεται στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και στον έλεγχο άλλων σημαντικών παραγόντων κινδύνου των καρδιαγγειακών παθήσεων. Αναμφισβήτητα όμως, ο έλεγχος του βάρους παραμένει ένα σημαντικό συστατικό της διαχείρισης του τρόπου ζωής. Η επανεκπαίδευση του ασθενή για την επιλογή τροφίμων και η σημασία της φυσικής δραστηριότητας, συνδυαζόμενες με τακτική επαναξιολόγηση και συμπεριφοριστικές επεμβάσεις για να διατηρήσουν την προσήλωση του ασθενή, τείνουν να είναι η επιτυχέστερη προσέγγιση για μακροπρόθεσμα αποτελέσματα [24].

4.1.1. Έλεγχος του βάρους

Το αυξημένο σωματικό βάρος έχει γίνει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με σχεδόν τα δύο τρίτα των ενηλίκων να είναι είτε υπέρβαροι είτε παχύσαρκοι. Η σταθερή αύξηση στον επιπολασμό της παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια των τελευταίων 25 ετών έχει επηρεάσει όλο τον παγκόσμιο πληθυσμό — καμία φυλετική ή εθνική ομάδα, καμία περιοχή χώρας και καμία κοινωνικοοικονομική ομάδα δεν είναι ανεπηρέαστη. Ίσως το πιο ανησυχητικό γεγονός είναι ότι η άνοδος στο ποσοστό παχυσαρκίας είναι μέγιστη στα παιδιά και στις μειονότητες, το οποίο προμηνύει ότι οι μελλοντικές γενεές μπορεί να επιβαρυνθούν ακόμα περισσότερο από αυτή την κατάσταση. Το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία οδηγεί σε ένα ευρύ φάσμα θανατηφόρων και μη καταστάσεων. Παραδόξως, αν και έχουν παρέλθει δεκαετίες στις οποίες οι καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν μειωθεί αρκετά και η θνησιμότητα λόγω καρκίνου έχει παραμείνει στην χειρότερη σταθερή, ο

επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη έχει εκτοξευτεί στα ύψη και η αύξηση του βάρους θεωρείται ότι παίζει τεράστιο ρόλο σε αυτό [34].

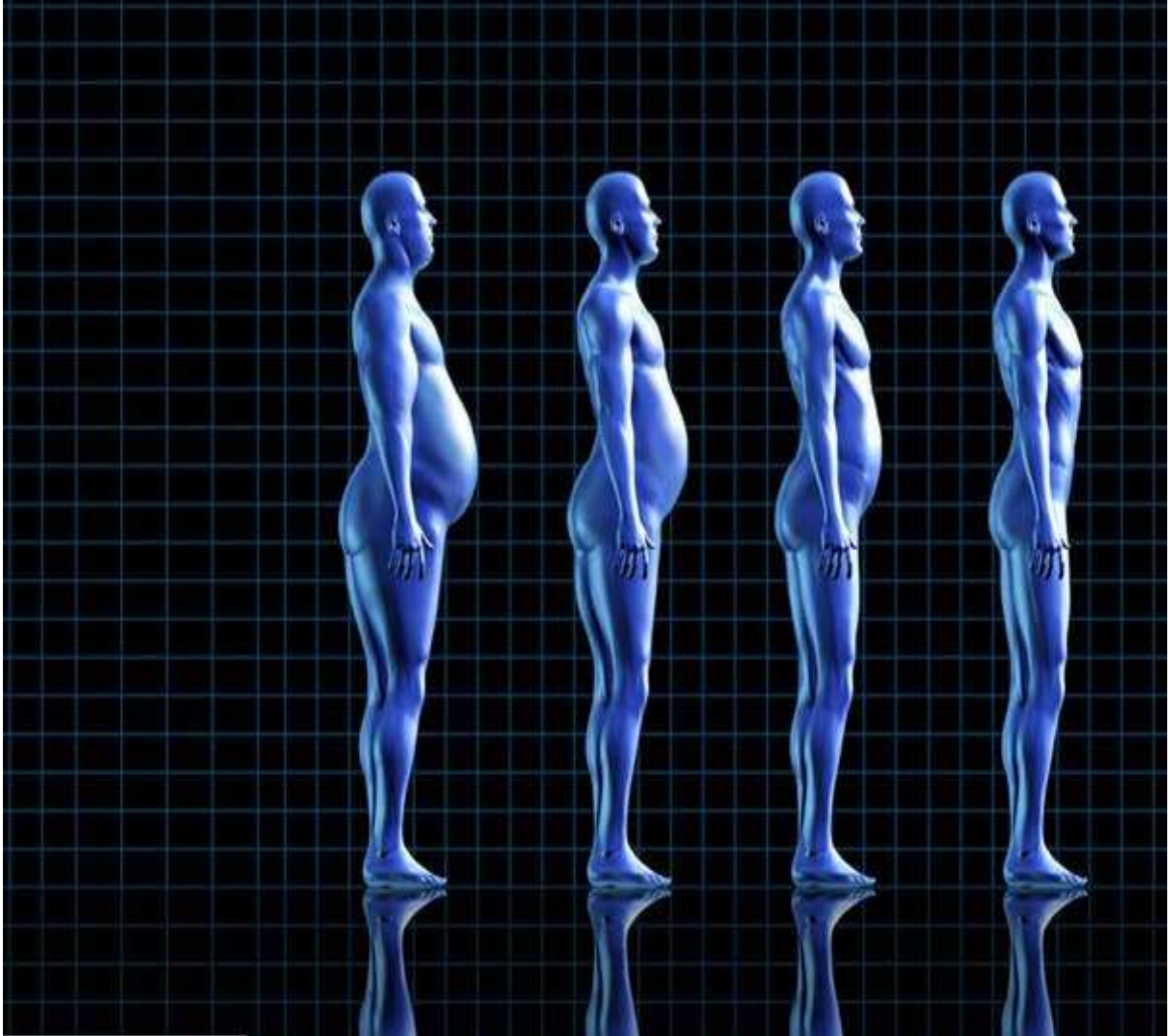
Η απώλεια βάρους είναι ένας σημαντικός στόχος για τα υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα, ιδιαίτερα για εκείνους με ΣΔ2, επειδή βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η μέτρια απώλεια βάρους (5% του βάρους σωματός) μπορεί να βελτιώσει τη δράση της ινσουλίνης, να μειώσει τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος νηστείας, και να μειώσει την ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή του σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, η βελτίωση στη γλυκόζη αίματος νηστείας συσχετίζεται άμεσα με το ποσό του χαμένου βάρους [67].

Ωστόσο, η μέτρια απώλεια βάρους μπορεί να μην βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε όλους τους παχύσαρκους ασθενείς που έχουν σακχαρώδη διαβήτη, και είναι δυνατό ασθενείς με χρόνια νόσο ή σοβαρή δυσλειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων να μην ανταποκρίνονται τόσο στην απώλεια βάρους όσο εκείνοι με μικρότερης χρονικής διάρκειας νόσο. Η σημαντική απώλεια βάρους (30% του βάρους σωματός) μετά από γαστρική χειρουργική επέμβαση παράκαμψης μπορεί να ομαλοποιήσει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε περισσότερο από τα δύο τρίτα των εξαιρετικά παχύσαρκων ασθενών με ΣΔ2 [67].

Η απώλεια βάρους έχει, όμως, και σημαντικά πρόσθετα οφέλη στην υγεία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη επειδή βελτιώνει άλλους παράγοντες κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης, σε βελτίωση των συγκεντρώσεων των λιπιδίων στον ορό (μείωση των τριγλυκεριδίων στον ορό, της συνολικής χοληστερόλης και της χοληστερόλης LDL και αύξηση των συγκεντρώσεων της χοληστερόλης HDL στον ορό) και σε μείωση των δεικτών φλεγμονής στον ορό. Επίσης, η μέτρια απώλεια βάρους και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα μπορούν να αποτρέψουν ή να καθυστερήσουν την ανάπτυξη του ΣΔ2 στις υψηλού κινδύνου ομάδες, όπως εκείνες με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη [67].

Παραδείγματος χάριν, τα στοιχεία από το Diabetes Prevention Program (DPP) κατέδειξαν ότι η μέτρια απώλεια βάρους (7% απώλειας βάρους στο πρώτο έτος) και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα (150 λεπτά γρήγορου περματήματος την εβδομάδα) μείωσε την τετραετή επίπτωση του ΣΔ2 κατά 58% στους άνδρες και στις γυναίκες με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη [67].

Σύμφωνα με τις οδηγίες της American Diabetes Association (ADA) το 2014, στόχος είναι η μέτρια απώλεια βάρους (7% του βάρους σώματος), αλλά πάντα ακολουθώντας μια υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή [9, 12].



Εικόνα 4.1. Βαθμιαία απώλεια βάρους.

4.1.2. Διατροφικές συνήθειες

Λίγα θέματα σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη έχουν λάβει περισσότερη προσοχή από την διαιτητική θεραπεία του. Σύμφωνα με την American Diabetes Association (ADA), η διαιτητική θεραπεία προτείνεται και για ασθενείς με ΣΔ1

και για ασθενείς με ΣΔ2 σαν ένα θετικό συστατικό του όλου θεραπευτικού σχεδίου. Αν και είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ2 πρέπει να χάσουν βάρος, δεν υπάρχει καθολική συμφωνία για τα επιθυμητά περιεχόμενα της διατροφής για αυτούς τους ασθενείς. Το εκκρεμές των απόψεων έχει κινηθεί μεταξύ των διατροφών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και των διατροφών χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες. Τα τελευταία χρόνια, οι περισσότεροι έχουν συμφωνήσει ότι η διατροφή των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να είναι χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και χοληστερόλη (ο περιορισμός αυτών των παραγόντων θα βοηθήσει στη διατήρηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης χαμηλά) [9, 50].

Εντούτοις, εάν οι υπόλοιπες θερμίδες πρέπει να είναι σχετικά υψηλές σε ακόρεστα λίπη ή υδατάνθρακες είναι υπό συζήτηση. Το αρχικό επιχείρημα υπέρ μιας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες διατροφή είναι ότι μπορεί να προωθήσει τη μείωση βάρους. Αφ' ετέρου, το επιχείρημα ενάντια σε μια τέτοια διατροφή είναι ότι μπορεί να παραγάγει μια υπερβάλλουσα επιδότηση απάντηση στη γλυκόζη και την ινσουλίνη και επιπλέον, οδηγεί συχνά σε ένα υψηλότερο επίπεδο τριγλυκεριδίων ορού και ένα χαμηλότερο επίπεδο HDL χοληστερόλης [9, 50].

Η ADA σημειώνει ότι δεν υπάρχει καμία "διαβητική διατροφή" ή "διατροφή ADA". Η διαιτητική θεραπεία για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διεξάγεται καλύτερα από έναν διαιτολόγο/διατροφολόγο, διότι ο καλύτερος συνδυασμός υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων, καθώς και οι διατροφικές προτιμήσεις, είναι διαφορετικά για τον κάθε ασθενή. Ωστόσο, η ADA προσφέρει μια σειρά αρχών που πρέπει να ακολουθηθεί όταν σχεδιάζεται η διαιτητική θεραπεία για κάθε διαβητικό ασθενή. Ιδιαίτερα για εκείνους με ΣΔ2, οι αρχικοί στόχοι είναι να επιτευχθούν και να διατηρηθούν οι στόχοι για τη γλυκόζη πλάσματος, τα λιπίδια, και την αρτηριακή πίεση [9, 50].

Καταρχάς, η μείωση του βάρους απαιτείται για πολλούς ασθενείς, και ο μέτριος θερμιδικός περιορισμός (250 έως 500 λιγότερες θερμίδες ανά ημέρα) είναι κατάλληλος για τους περισσότερους ασθενείς. Για τους ασθενείς με ενδείξεις διαβητικής νεφροπάθειας, μια μείωση της κατανάλωσης πρωτεϊνών σε < 10% των θερμίδων, καθώς και η μερική υποκατάσταση των ζωικών πρωτεϊνών με φυτικές μπορούν να ελαττώσουν την πρωτεϊνουρία που παρατηρείται στον σακχαρώδη διαβήτη και να καθυστερήσουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου [9, 50].

Το κορεσμένο λίπος πρέπει να μειωθεί σε $\leq 7\%$ των συνολικών θερμίδων σύμφωνα με το National Cholesterol Education Program (NCEP) και το συνολικό λίπος μπορεί να κυμανθεί μεταξύ 25% και 35% των συνολικών θερμίδων. Η μεγαλύτερη πρόσληψη ακόρεστου λίπους (μέχρι 35% των θερμίδων) θα αντισταθμίσει τα υποθετικά δυσμενή μεταβολικά αποτελέσματα της μεγαλύτερης πρόσληψης υδατανθράκων (περίπου το 50% των συνολικών θερμίδων). Το ελαιόλαδο (μονοακόρεστο λιπαρό οξύ), το οποίο αποτελεί το κατά προτεραιότητα μαγειρικό λίπος στις Μεσογειακές χώρες, έχει σχετιστεί με χαμηλό δείκτη στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να είναι λιγότερο αθηρογόνα, γιατί οι LDL λιποπρωτεΐνες που προκύπτουν από αυτά είναι λιγότερο επιρρεπείς σε οξείδωση σε σχέση με τα άλλα λιπαρά οξέα. Μερικά άλλα δεδομένα, που αφορούν τις θετικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στη στεφανιαία νόσο, ενθαρρύνουν την κατανάλωση ψαριού [9, 50, 55].

Όσον αφορά τους υδατάνθρακες, καλό θα είναι να καλύπτουν λιγότερο από το 50% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων, με την προϋπόθεση βέβαια ότι έχει αυξηθεί η πρόσληψη των ακόρεστων λιπαρών οξέων. Σε ότι αφορά το είδος των υδατανθράκων, υπενθυμίζεται ότι οι πολυσακχαρίτες (σύνθετοι υδατάνθρακες) απορροφώνται βραδύτερα κι έτσι δεν προκαλούν μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Αντίθετα, οι μεγάλες ποσότητες απλών σακχάρων (ζάχαρη) πρέπει να αποφεύγονται λόγω του γρήγορου ρυθμού απορρόφησης και της επίδρασης στη γλυκαιμία [9, 50, 55].

Η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών για την πρόσληψη υδατανθράκων από αυτά (και όχι από άλλες πηγές πλούσιες σε λιπίδια, σάκχαρα και αλάτι) παροτρύνεται από την Dietary Guidelines Advisory Committee και την ADA, ενώ η ADA αποθαρρύνει την αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης λόγω πιθανής δυσμενούς συνέπειας στη διαβητική δυσλιπιδαιμία [9, 50, 55].

Τέλος, μερικοί ειδικοί υποστηρίζουν ότι τα τρόφιμα με έναν "υψηλό γλυκαιμικό δείκτη" [γλυκαιμικός δείκτης = (επιφάνεια καμπύλης σακχάρου αίματος του εξεταζόμενου τροφίμου / επιφάνεια καμπύλης σακχάρου αίματος του τροφίμου αναφοράς) \times 100] πρέπει να αποφευχθούν, ενώ συνιστάται η κατανάλωση άλατος στη διάρκεια της ημέρας να μην ξεπερνά τα 6 gr [9, 50].



Εικόνα 4.2. Η διατροφική θεραπεία πλούσια σε φρούτα και λαχανικά βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο.

4.1.3. Φυσική άσκηση

Η έλλειψη φυσικής άσκησης αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Η τακτική αεροβική άσκηση αυξάνει την αντοχή του οργανισμού και διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η φυσική δραστηριότητα αυξάνει την καρδιαγγειακή λειτουργική ικανότητα και μειώνει τη μυοκαρδιακή απαίτηση οξυγόνου κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε επιπέδου σωματικής δραστηριότητας στα φαινομενικά υγιή άτομα, καθώς επίσης και στα περισσότερα άτομα με καρδιαγγειακές παθήσεις. Ωστόσο, πριν την έναρξη οποιουδήποτε είδους φυσικής άσκησης, οι διαβητικοί ασθενείς πρέπει οπωσδήποτε να εξετάζονται για καταστάσεις στις οποίες αντενδείκνυται κάποια κατηγορία ή κάποιος τύπος άσκησης ή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τραυματισμού (π.χ. σοβαρή αυτόνομη νευροπάθεια, σοβαρή περιφερική νευροπάθεια, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) [9, 40].

Η φυσική άσκηση μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της δυσλιπιδαιμίας, του διαβήτη, και της παχυσαρκίας. Επιπλέον, προκαλεί μια ανεξάρτητη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ορισμένες υπερτασικές ομάδες με μια μείωση 8 έως 10 mm Hg και στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Τα πιο ευεργετικά αποτελέσματα της φυσικής

δραστηριότητας στο ποσοστό θνησιμότητας των καρδιαγγειακών ασθενών μπορούν να επιτευχθούν μέσω μέτριας έντασης άσκησης (40%-60% της μέγιστης λήψης οξυγόνου, ανάλογα με την ηλικία). Συγκεντρωτικές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς που τροποποιούν τη συμπεριφορά τους, αφότου έχουν υποστεί ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου, και περιλαμβάνουν τη φυσική άσκηση στην καθημερινή τους ζωή έχουν βελτιώσει τα ποσοστά επιβίωσής τους. Επίσης, περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η υψηλής έντασης άσκηση έναντι της χαμηλής έντασης άσκηση βελτιώνει έμφρακτα που υπάρχουν στην αριστερή κοιλία σε ασθενείς με υπάρχουσα στεφανιαία νόσο [40].

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA το 2014, όλοι οι ανήλικοι διαβητικοί ασθενείς και οι ασθενείς με προδιαβήτη πρέπει να παροτρύνονται να ασκούνται τουλάχιστον 60 λεπτά την ημέρα, ενώ οι ενήλικοι διαβητικοί ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται για μέσης έντασης φυσική άσκηση (π.χ. γρήγορο περπάτημα) διάρκειας 150 λεπτών την εβδομάδα ή για ενεργητική αεροβική γυμναστική διάρκειας 75 λεπτών την εβδομάδα ή για ένα εξισορροπημένο συνδυασμό και των δύο. Επίσης, οι οδηγίες προτείνουν ασκήσεις για την ενδυνάμωση των μυών τουλάχιστον 2 ή περισσότερες ημέρες την εβδομάδα [9].

Επιπλέον, σύμφωνα με τις ίδιες οδηγίες, οι ενήλικες διαβητικοί ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών ή με αναπηρίες ή με αντενδείξεις για κάποιου τύπου φυσική άσκηση, πρέπει να παροτρύνονται να εκτελούν όσες φυσικές δραστηριότητες τους επιτρέπει η κατάστασή τους και ασκήσεις αντίστασης. Οι ασκήσεις αντίστασης βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους ηλικιωμένους με ΣΔ2 στον ίδιο βαθμό ή ακόμα μεγαλύτερο από την αεροβική άσκηση. Κλινικές δοκιμές έχουν παράσχει ισχυρά στοιχεία για την αξία της άσκησης αντίστασης στη μείωση της A1C σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ2 και για ένα πρόσθετο όφελος της συνδυασμένης αεροβικής άσκησης και της άσκησης αντίστασης στους ενηλίκους με ΣΔ2 [9].



Εικόνα 4.3. Ασκήσεις αντίστασης που μπορούν να καθοδηγηθούν από κάποιον ειδικό για διαβητικούς ασθενείς άνω των 65 ετών ή με αναπηρίες ή με αντενδείξεις για κάποιου τύπου φυσική άσκηση.



Εικόνα 4.4. Ασκήσεις αεροβικής γυμναστικής και ενδυνάμωσης μυών για διαβητικούς ενήλικες.

4.1.4. Κάπνισμα

Το κάπνισμα συνεχίζει να είναι εδώ και χρόνια ένας σημαντικός κίνδυνος για την υγεία και συμβάλλει σημαντικά στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Το κάπνισμα έχει αντίκτυπο σε όλες τις φάσεις της αθηροσκλήρυνσης, από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέχρι τα οξέα κλινικά γεγονότα (στα οποία υπάρχει σημαντική θρόμβωση). Και η ενεργητική και η παθητική (περιβαλλοντική) έκθεση στον καπνό τσιγάρων προδιαθέτουν για καρδιαγγειακά συμβάματα. Εάν υπάρχει ένας ευδιάκριτος άμεσος ανάλογος της δόσης συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης σε καπνό τσιγάρων και του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι αμφισβητήσιμο, δεδομένου ότι μερικές πρόσφατες πειραματικές κλινικές μελέτες έχουν παρουσιάσει μη γραμμική σχέση μεταξύ τους. Τα ακριβή τοξικά συστατικά του τσιγάρου και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην καρδιαγγειακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με το κάπνισμα είναι κατά ένα μεγάλο μέρος άγνωστοι, αλλά το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την φλεγμονή, τη θρόμβωση, και την οξείδωση της LDL χοληστερόλης [6].

Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν έντονα τον ισχυρισμό ότι το κάπνισμα και στους άνδρες και στις γυναίκες αυξάνει την επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της μοιραίας στεφανιαίας νόσου. Ακόμη και τα χαμηλής περιεκτικότητας σε πίσσα τσιγάρα και ο καπνός που δεν χρησιμοποιείται μόνο για κάπνισμα έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Επιπλέον, το παθητικό κάπνισμα (περιβαλλοντική έκθεση σε καπνό) με μια έκθεση σε καπνό περίπου 1/100 από αυτή του ενεργητικού καπνίσματος συνδέεται με μια αύξηση περίπου 30% στον κίνδυνο των καρδιαγγειακών παθήσεων, έναντι μιας αύξησης 80% στους ενεργητικούς καπνιστές. Κατά συνέπεια, η συσχέτιση της έκθεσης σε καπνό τσιγάρων με τις καρδιαγγειακές παθήσεις είναι σαφώς προφανής [6, 113].

Το κάπνισμα έχει επίσης αποδειχθεί ότι διπλασιάζει τον κίνδυνο για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ σε συνδυασμό και με άλλους παράγοντες κινδύνου αυξάνει πολύ τον κίνδυνο και για περιφερική αρτηριοπάθεια, καρκίνο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και άλλες χρόνιες νόσους [85]. Τα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος φαίνονται σε πρώην καπνιστές ακόμα και μετά από πολλά έτη βαρέος καπνίσματος. Επίσης, έρευνες έχουν αναδείξει οφέλη από τη διακοπή για καπνιστές που έχουν αναπτύξει ήδη ασθένειες ή συμπτώματα νόσων που σχετίζονται με το κάπνισμα. Άτομα με διαγνωσθείσα καρδιαγγειακή νόσο βιώνουν μια μείωση 50% του κινδύνου

επανεμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ξαφνικού καρδιακού θανάτου και συνολικής θνησιμότητας εάν εγκαταλείψουν το κάπνισμα μετά από το αρχικό έμφραγμα. Επιπλέον, ο ασθενής που έχει αναπτύξει πρόσφατα μια κλινική ασθένεια είναι πολύ παρακινημένος για διακοπή του καπνίσματος, και διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η παρέμβαση σε αυτήν την "διδασκτική στιγμή" μπορεί να είναι πολύ αποτελεσματική. Κατά συνέπεια, η παροχή συμβουλών για διακοπή του καπνίσματος συνδέεται με ένα 50% μακροπρόθεσμο (περισσότερο από 1 έτος) ποσοστό διακοπής καπνίσματος στους ασθενείς που έχουν νοσηλεφθεί με ένα στεφανιαίο συμβάν, και ακόμη και η τηλεφωνική παροχή συμβουλών μπορεί να αυξήσει αυτό το ποσοστό σε $\geq 70\%$ με ένα ιδιαίτερα οικονομικό αποδοτικό τρόπο [85].

Η American Diabetes Association (ADA), η American Heart Association (AHA) και η Agency for Health Care Policy and Research έχουν δημοσιεύσει οδηγίες σχετικά με τη διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη με σκοπό την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών του. Στις οδηγίες τονίζεται η σημασία της παρότρυνσης του ασθενούς για διακοπή του καπνίσματος και η παρακολούθηση της εξελικτικής πορείας του ασθενούς σε αυτό το θέμα. Υπάρχουν 3 τρόποι διακοπής του καπνίσματος : η παρότρυνση από τον ιατρό, η συμμετοχή σε προγράμματα διακοπής καπνίσματος και η φαρμακολογική θεραπεία [12, 39, 85].

Σύμφωνα με τις οδηγίες, οι παρεμβάσεις των υπηρεσιών υγείας παρέχουν μια σημαντική διδασκτική στιγμή για τη διακοπή του καπνίσματος. Το 75% του ενήλικου πληθυσμού επισκέπτονται τον ιατρό τους τουλάχιστον μία φορά το χρόνο, με το μέσο ενήλικο να κάνει πέντε επισκέψεις ετησίως. Στο γραφείο του ιατρού, οι ασθενείς είναι συχνά ανήσυχοι για την υγεία τους και πιο δεκτικοί στις παρεμβάσεις σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, παρέχοντας έτσι μια ευκαιρία προσπάθειας αλλαγής τους. Διάφορες μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι η παροχή συμβουλών από τους ιατρούς για τη διακοπή καπνίσματος εκείνη τη στιγμή μπορεί να είναι αποτελεσματική. Εντούτοις, αυτές οι μελέτες έχουν επίσης τεκμηριώσει ότι δύο παράγοντες είναι ιδιαίτερα σημαντικοί: ο ιατρός (ή άλλος επαγγελματίας υγειονομικής περίθαλψης) πρέπει να λάβει ειδική κατάρτιση στις μεθόδους παροχής συμβουλών και πρέπει να υπάρχει ένα οίκημα γραφείων που διευκολύνει την παροχή τέτοιων συμβουλών και να ενισχύει την επίδρασή τους. Με τέτοια κατάρτιση και υποστήριξη, οι εντατικότερες παρεμβάσεις παρέχουν μια μεγαλύτερη επίδραση και τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος ανεβαίνουν κατά 10% ως 20%, ένα τριπλάσιο ως πενταπλάσιο ποσοστό από το 4% που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό

για έναν χρόνο. Επειδή η παρέμβαση σε μια επίσκεψη δεν είναι αρκετή, ο ασθενής πρέπει να προτρέπει να κάνει συχνές επισκέψεις ώστε να παρακολουθείται η πορεία του, να του δίνονται περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τα προβλήματα που αντιμετωπίζει και να του λύνονται τυχόν απορίες. Μπορεί ακόμα να γίνει και ένα συγκεκριμένο πλάνο διακοπής του καπνίσματος που θα μπορεί να ακολουθεί ο ασθενής ώστε να διευκολυνθεί η διακοπή. Εναλλακτικά, μπορεί να συνεχίσει την προσπάθεια του λαμβάνοντας μέρος σε ειδικά προγράμματα διακοπής του καπνίσματος [85].

Τέλος, επειδή το κάπνισμα είναι εξαιρετικά εθιστικό και η διακοπή του έχει φανεί ότι είναι ιδιαίτερα δύσκολη, οι οδηγίες συνιστούν τη λήψη κατάλληλης φαρμακευτικής θεραπείας. Τόσο τα patch νικοτίνης όσο και οι τσίγλες νικοτίνης είναι ασφαλή για τους διαβητικούς ασθενείς. Επίσης, υπάρχουν και ενδορινικά σπρέυ νικοτίνης, τα οποία όμως δεν είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα, καθώς οι άλλοι δύο τρόποι φαίνονται πιο βολικοί [85].



Εικόνα 4.5. Ένα πλάνο βασισμένο στις συμβουλές του ιατρού μπορεί να είναι πολύ αποτελεσματικό για την διακοπή του καπνίσματος.

4.1.5. Αλκοόλ

Πολυάριθμες μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα έχουν αποδείξει ότι η κατανάλωση αλκοόλ έχει επίδραση τόσο στον σακχαρώδη διαβήτη όσο και στις καρδιαγγειακές παθήσεις που μπορεί να τον συνοδεύουν, η οποία μάλιστα εξαρτάται από την ποσότητα του αλκοόλ και από την χρονική στιγμή που αυτό καταναλώνεται. Συγκεκριμένα, η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ μετά από το γεύμα έχει συνδεθεί με υπεργλυκαιμία, ενώ η κατανάλωση αλκοόλ στη φάση νηστείας έχει συνδεθεί με υπογλυκαιμία [36].

Επίσης, η χρόνια αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως η στεφανιαία νόσος, η καρδιομυοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια, συγκεκριμένες αρρυθμιολογικές διαταραχές και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (περισσότερο με το αιμορραγικό παρά με το ισχαιμικό), καθώς και με την υπέρταση [66].

Από την άλλη μεριά, πολλές μελέτες που έχουν γίνει σε γυναίκες και άντρες με σακχαρώδη διαβήτη έχουν αναδείξει ότι η μικρή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με μείωση της θνησιμότητας λόγω των καρδιαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, πιθανόν λόγω αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και βελτίωσης του ελέγχου των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης [5, 20, 68, 93, 98, 103, 108].

Γι' αυτόν τον λόγο, λοιπόν, η American Diabetes Association (ADA) και η American Heart Association (AHA) στις οδηγίες τους για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και για τον σωστό έλεγχο του ίδιου του ΣΔ, συνιστούν τη μείωση της κατανάλωσης του αλκοόλ στο ένα αλκοολούχο ποτό (ή και λιγότερο) για τις γυναίκες και στα δύο αλκοολούχα ποτά (ή και λιγότερο) για τους άνδρες [9, 89].



Εικόνα 4.6. Συνιστώμενες δόσεις αλκοολούχων ποτών σύμφωνα με την ADA και την AHA για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε διαβητικούς ασθενείς.

4.2. Έλεγχος της γλυκόζης

Ο έλεγχος της γλυκόζης μειώνει σαφώς τις καρδιαγγειακές επιπλοκές στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Εντούτοις, μια από τις πολυσυζητημένες κλινικές ερωτήσεις στο ΣΔ είναι πόσο χαμηλά θα πρέπει να τεθεί ο επιθυμητός στόχος για την τιμή της γλυκόζης του αίματος. Η ADA, με την υποστήριξη της American Heart Association (AHA) και του American College of Cardiology (ACC), συστήνει έναν στόχο για την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (A1C) < 7,0% γενικά, αλλά προτείνει ένα επίπεδο της A1C όσο πιο κοντά γίνεται στο κανονικό (< 6%). Κι άλλες οδηγίες είναι γενικά σύμφωνες με αυτήν την πρόταση, αν και οι συγκεκριμένοι αριθμοί που προτείνονται από αυτές είναι κάπως διαφορετικοί. Αυτές οι οδηγίες είναι κατά ένα μεγάλο μέρος βασισμένες σε επιδημιολογικές μελέτες που θεωρούν ότι κάθε αύξηση 1% στην A1C συνδέεται με μια

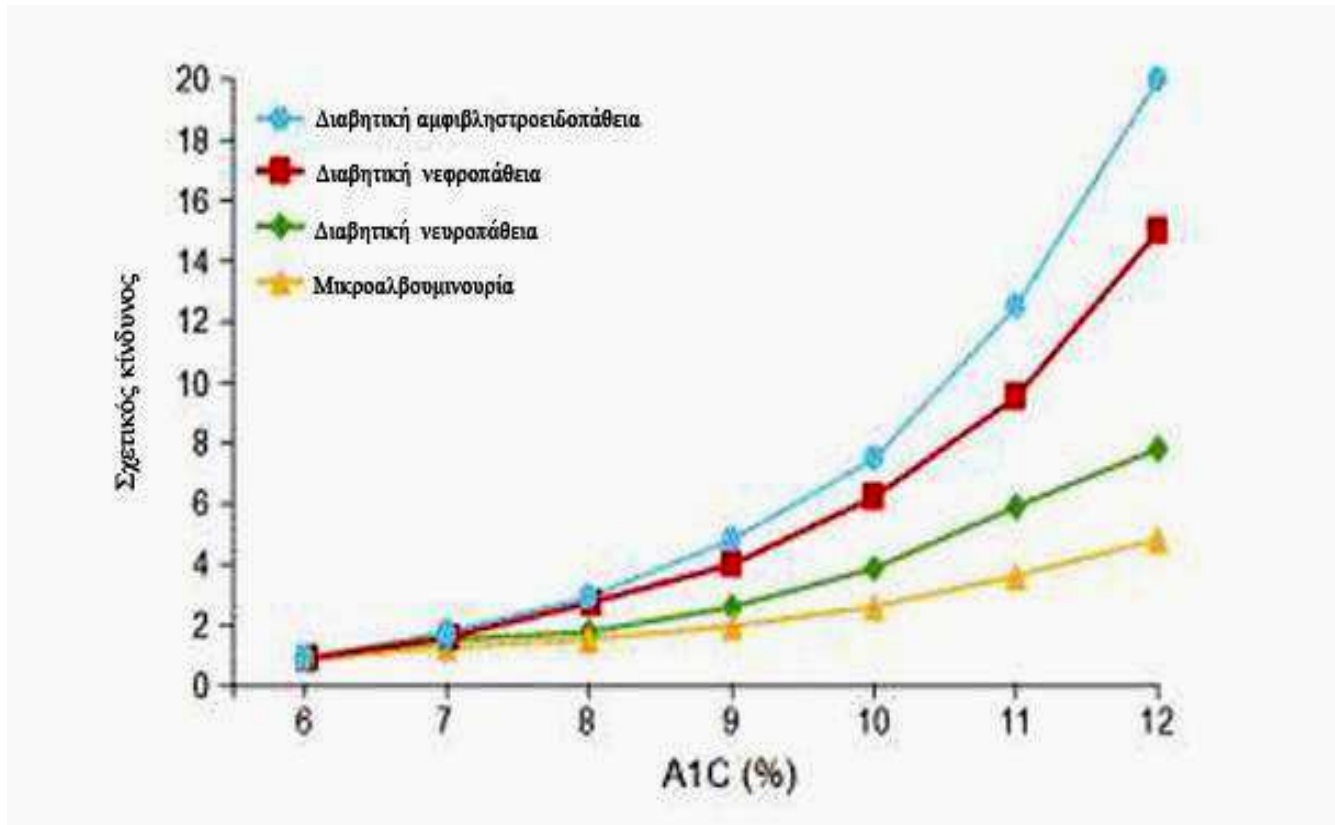
αύξηση 15% και 18% στο σχετικό κίνδυνο για τις καρδιαγγειακές παθήσεις για τους ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2. Υπέρ αυτών των παρατηρητικών μελετών, και η U.K. Prospective Diabetes Study και η Diabetes Control and Complications Trial εξέθεσαν μια ασήμαντη τάση προς έναν χαμηλότερο κίνδυνο για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η διαβητική νεφροπάθεια και η διαβητική νευροπάθεια, για χαμηλότερα επίπεδα της A1C. Μια πρόσφατη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της Diabetes Control and Complications Trial πρότεινε ότι η 6 έτης εντατική θεραπεία με ινσουλίνη έχει μακροπρόθεσμα οφέλη για τα καρδιαγγειακά νοσήματα [24, 97].

Ωστόσο, άλλες μελέτες, όπως η Action in Diabetes and Vascular Disease—Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), η Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) και η Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial (ACCORD) υποστήριξαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη μείωση του κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα με τον εντατικό έλεγχο της γλυκόζης, με εξαίρεση μια μόνο ορισμένη ομάδα ασθενών με μικρή διάρκεια νόσου και καλή πρόγνωση επιβίωσης. Δε θα πρέπει εξάλλου να παραβλέπεται το γεγονός ότι όσο χαμηλότερος είναι ο στόχος για το επίπεδο της A1C, τόσο αυξάνει ο κίνδυνος σοβαρής υπογλυκαιμίας και η θνησιμότητα [97].

Γι' αυτό το λόγο η ADA, με τη συμφωνία της AHA και του ACC, εξέδωσε ξεχωριστές οδηγίες για τον έλεγχο της γλυκόζης αίματος για κάθε ομάδα, ανάλογα με τον κίνδυνο που διατρέχουν. Συγκεκριμένα, προτείνει ότι γενικότερα ο επιθυμητός στόχος για την τιμή της A1C είναι $< 7\%$. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να εφαρμόζεται αυστηρότερο μέτρο, δηλαδή $A1C < 6,5\%$, εφόσον δεν υπάρχει σοβαρός κίνδυνος υπογλυκαιμίας ή άλλες παρενέργειες αυτής της θεραπείας. Αυτοί οι ασθενείς θεωρείται ότι είναι εκείνοι με μικρή διάρκεια νόσου και καλή πρόγνωση επιβίωσης. Από την άλλη μεριά, προτείνουν ότι ένας στόχος $A1C < 8\%$ είναι ο καταλληλότερος για τους διαβητικούς ασθενείς με ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας, μεγάλη διάρκεια της νόσου και κακή πρόγνωση επιβίωσης [9].

Τέλος, το πέμπτο διεθνές συνέδριο για τον σακχαρώδη διαβήτη πρότεινε οδηγίες και για τις εγκυμονούσες γυναίκες που εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, αλλά και για εκείνες που ήδη είχαν είτε ΣΔ1 είτε ΣΔ2 και κυοφόρησαν. Για τις γυναίκες που εμφάνισαν ΣΔ κύησης προτείνουν ως στόχο μια προγευματική τιμή γλυκόζης ≤ 95 mg/dL (5.3 mmol/L) και μια τιμή γλυκόζης 1 ώρα μετά το γεύμα ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ή 2 ώρες μετά το γεύμα ≤ 120 mg/dL (6.7 mmol/L). Για τις γυναίκες που ήδη πάσχουν από ΣΔ1 ή

από ΣΔ2 προτείνουν ως στόχο μια τιμή προγευματικής και ολονύκτιας γλυκόζης 60–99 mg/dL (3.3–5.4 mmol/L), μια αιχμή μεταγευματικής γλυκόζης 100–129 mg/dL (5.4–7.1 mmol/L) και τιμή της A1C < 6% [9].



Εικόνα 4.7. Σχετικός κίνδυνος για κάποιες καρδιαγγειακές παθήσεις με την αύξηση της A1C.

4.3. Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι αποδεδειγμένο ότι αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη. Ως αυξημένη αρτηριακή πίεση ορίζεται μια τιμή της συστολικής πίεσης ≥ 140 mm Hg και μια τιμή της διαστολικής πίεσης ≥ 90 mm Hg. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση συνδέεται με δύο έως τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αυξάνει αισθητά τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου, διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και διαβητικής νεφροπάθειας. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα και για κατάληξη εξαιτίας τους ξεκινά από τιμή της

αρτηριακής πίεσης > 115/75 mm Hg στον γενικό πληθυσμό και διπλασιάζεται για κάθε αύξηση 20 mm Hg της συστολικής πίεσης και 10 mm Hg της διαστολικής πίεσης [25, 38].

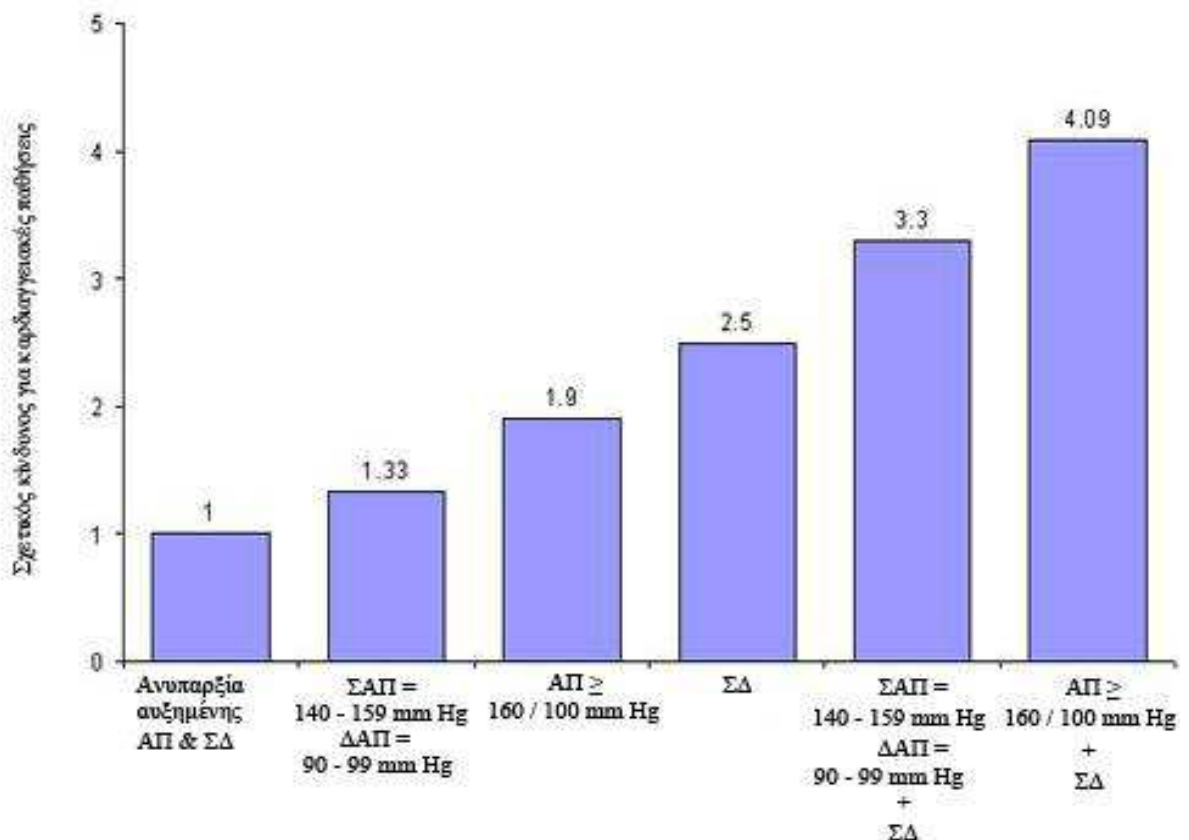
Παρόλο που έχουν γίνει πολλές μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς, πολλά ερωτήματα σχετικά με τον στόχο που πρέπει να τεθεί για τη θεραπεία της υπέρτασης παραμένουν. Ορισμένες οδηγίες προτείνουν τη μείωση της αρτηριακής πίεσης κάτω από 140/90 mm Hg, ενώ άλλες οδηγίες υποστηρίζουν ότι μια μείωση κάτω από 130/80 mmHg έχει μεγαλύτερα οφέλη. Ωστόσο, η Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial (ACCORD) ανέδειξε ότι δεν παρατηρείται καμία ουσιαστική διαφορά στη μείωση του κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις μεταξύ μιας πιο εντατικής και μιας λιγότερο εντατικής μείωσης της αρτηριακής πίεσης [91, 100, 107].

Σχετικά με την τιμή της διαστολικής πίεσης, είναι γενικά αποδεκτό ότι η καταλληλότερη τιμή είναι ≤ 80 mm Hg. Σχετικά με την τιμή της συστολικής πίεσης, είναι γενικά αποδεκτό ότι πρέπει να είναι < 140 mm Hg. Μια τιμή μικρότερη από 130 mm Hg μπορεί να τεθεί ως στόχος σε ορισμένες ομάδες διαβητικών ασθενών, όπως αυτοί νεαρής ηλικίας, αν μπορεί να επιτευχθεί χωρίς να επιβαρύνει το θεραπευτικό πλάνο. Επίσης, η αρτηριακή πίεση πρέπει να μειώνεται βαθμιαία στους ηλικιωμένους ασθενείς ώστε να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές. Οι ασθενείς με αρτηριακή πίεση > 120/80 mm Hg οφείλουν να κάνουν αλλαγές στο τρόπο ζωής (απώλεια βάρους, φυσική άσκηση, κατάλληλη διαιτητική αγωγή και μείωση/διακοπή του καπνίσματος), ενώ εκείνοι με αρτηριακή πίεση > 140/80 mm Hg πρέπει, εκτός από τις παραπάνω αλλαγές στον τρόπο ζωής, να λάβουν και φαρμακευτική αγωγή [9, 25, 100].

Πολλές μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει θειαζίδες (διουρητικό), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA), αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II (ARBs), β -αναστολείς και αναστολείς των διαύλων ασβεστίου έχουν αναδείξει οφέλη για την πρόληψη των καρδιαγγειακών γεγονότων. Γενικά, διάφορες μικρές δοκιμές προτείνουν ότι οι AMEA μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερες εκβάσεις στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σχέση με τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Ωστόσο, σε περίπτωση που ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει AMEA, τότε του χορηγείται κάποιος αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II. Επιπλέον, πολλές πρόσφατες μελέτες με τους AMEA και ARBs αποδίδουν οφέλη που δεν μπορούν να αποδοθούν πλήρως στην μείωση της αρτηριακής πίεσης για την πρόληψη και την καθυστέρηση της εξέλιξης της προχωρημένης διαβητικής νεφροπάθειας. Για αυτούς τους

λόγους, οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν ότι οι ΑΜΕΑ είναι τα φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της υπέρτασης στον σακχαρώδη διαβήτη ή στη διαβητική νεφροπάθεια [9, 24, 25, 100].

Πολλές φορές, προκειμένου να επιτευχθούν οι επιθυμητοί στόχοι της αρτηριακής πίεσης, απαιτείται θεραπεία με δύο φάρμακα . Συνήθως, εκτός από τον ΑΜΕΑ ή ΑRB που λαμβάνεται, χορηγείται και μια θειαζίδη η οποία είναι άκρως αποτελεσματική για τη θεραπεία της υπέρτασης. Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και οι β-αναστολείς είναι αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και πρέπει βεβαίως να θεωρούνται ως ενδεχόμενη πρόσθετη θεραπεία στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ΑΜΕΑ ή ΑRBs [9, 24, 25, 100].



Εικόνα 4.8. Σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακές παθήσεις ανάλογα με την ύπαρξη αυξημένης αρτηριακής πίεσης ή/και σακχαρώδη διαβήτη (ΑΠ = αρτηριακή πίεση, ΣΔ = σακχαρώδης διαβήτης, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση).

4.4. Έλεγχος των λιπιδίων

Η υπερλιπιδαιμία, καθώς και η δυσλιπιδαιμία, αυξάνουν αναμφισβήτητα τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε διαβητικούς ασθενείς, όπως επίσης και στον γενικό πληθυσμό. Στους ασθενείς με ΣΔ2 φαίνεται ότι υπάρχει μια αύξηση των τριγλυκεριδίων, μια μείωση της HDL χοληστερόλης και μια ελαφρά αύξηση της LDL χοληστερόλης. Ένα βασικό χαρακτηριστικό, όμως, είναι ότι στον σακχαρώδη διαβήτη οι λιποπρωτεΐνες LDL τείνουν να είναι μικρές και συμπηκνωμένες, γεγονός το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις ακόμη περισσότερο, καθώς θεωρούνται περισσότερο αθηρογενετικές. Πολλοί μηχανισμοί σχετικοί με την αθηρογένεση έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη συσχέτιση αυτών των μικρών, συμπηκνωμένων και αθηρογενετικών σωματιδίων LDL με τον αυξημένο κίνδυνο για τα καρδιαγγειακά νοσήματα [17, 30, 63].

Η αυξημένη LDL χοληστερόλη έχει οριστεί ως πρωταρχικός στόχος του ελέγχου των λιπιδίων και από την American Diabetes Association (ADA) και την American Heart Association (AHA). Σύμφωνα με τις οδηγίες και των δύο το 2014, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε διαβητικούς ασθενείς πρέπει να είναι < 100 mg/dl [9, 102].

Η θεραπεία των αυξημένων επιπέδων της LDL με στατίνες έχει υποστηριχτεί από αρκετές έρευνες ότι είναι πολύ αποτελεσματική και για τη μείωση της LDL και για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για παράδειγμα, μια μετανάλυση από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες στην Αμερική ανέδειξε ότι οι στατίνες είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας και στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ η Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) ανέδειξε ότι η ημερήσια χορήγηση 10 mg ατορβαστατίνης είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη μείωση των πρώτων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [23].

Επίσης, η Heart Protection Study έδειξε ότι η ημερήσια χορήγηση 40 mg συμβαστατίνης μείωσε κατά ένα τέταρτο περίπου τα πρώτα καρδιαγγειακά συμβάματα σε διαβητικούς ασθενείς, ακόμα και αν αυτοί δεν είχαν αυξημένα επίπεδα λιπιδίων, οπότε και πρότεινε την καθιέρωση της θεραπείας με στατίνες σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς, ανεξαρτήτως των επιπέδων των λιπιδίων τους, προκειμένου να προληφθούν οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ [28, 29, 104]. Σύμφωνα με τις οδηγίες των British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care

Cardiovascular Society και Stroke Association, θεραπεία με στατίνες πρέπει να χορηγείται [23] :

☞ Σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ1 ή ΣΔ2 ηλικίας άνω των 40 ετών **και**

☞ Σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ1 ή ΣΔ2 ηλικίας 18-39 ετών που έχουν τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω :

- ✓ Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
- ✓ Διαβητική νεφροπάθεια
- ✓ Φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο (A1C > 9%)
- ✓ Αυξημένη αρτηριακή πίεση που απαιτεί θεραπευτική αγωγή
- ✓ Αυξημένη ολική χοληστερόλη (≥ 6.0 mmol/l)
- ✓ Παχυσαρκία, τριγλυκερίδια στη νηστεία > 1.7 mmol/l και/ή HDL < 1.0 mmol/l στους άνδρες ή < 1.2 mmol/l στις γυναίκες
- ✓ Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

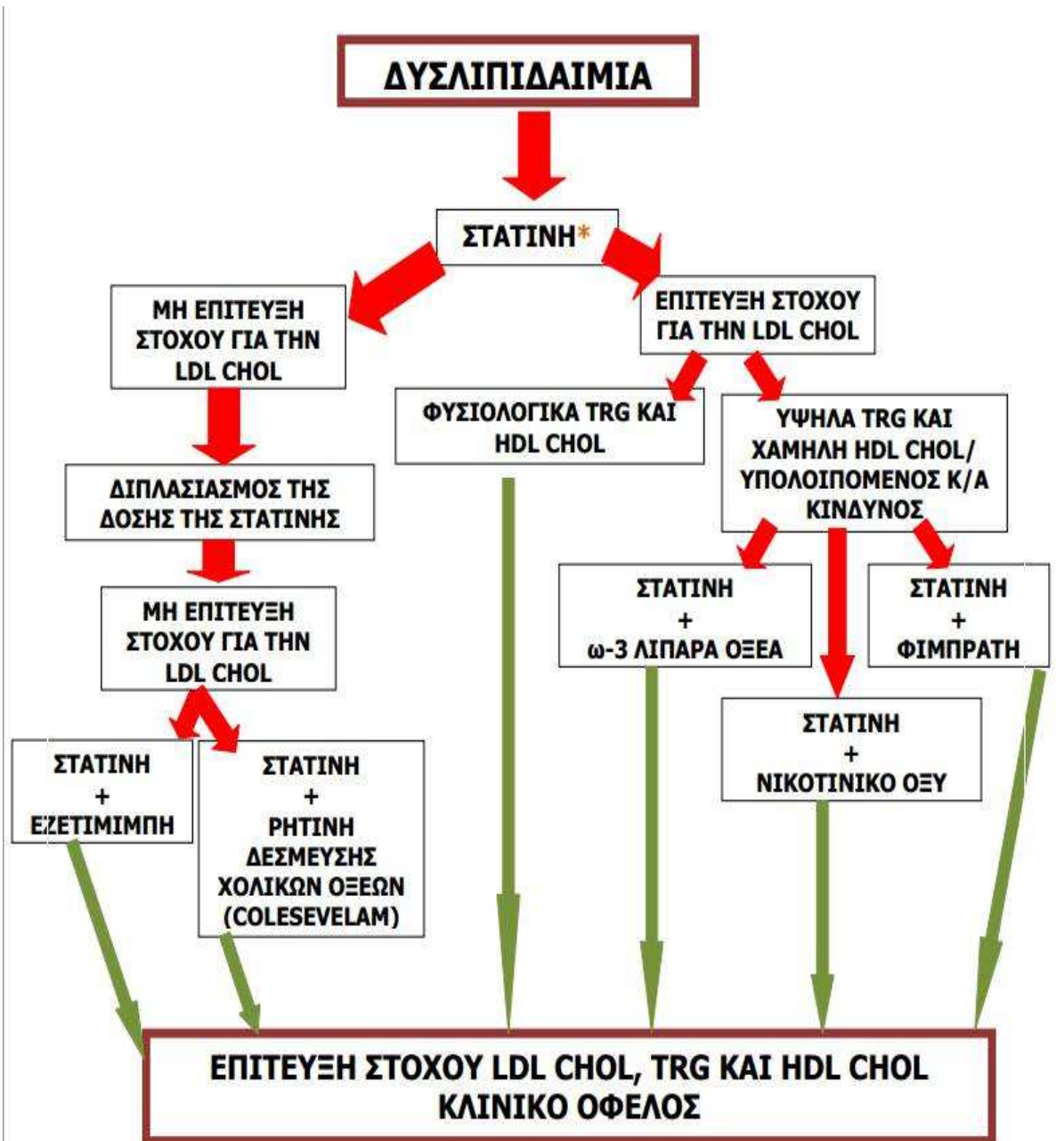
Άλλα φάρμακα που χορηγούνται σε περίπτωση που με τις στατίνες δεν επιτυγχάνεται ο επιθυμητός στόχος της LDL χοληστερόλης, είναι οι φιβράτες, οι ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων, οι αναστολείς απορρόφησης χοληστερόλης (εξετιμίμπη), το νικοτινικό οξύ και τα ω-3 λιπαρά οξέα [23].

Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη φαίνεται και μια αύξηση των τριγλυκεριδίων, τα οποία επίσης παρουσιάζονται ως αθηρογενετικά, και αποτελούν το δεύτερο στόχο των θεραπευτικών μέτρων μετά την LDL χοληστερόλη. Η ADA προτείνει έναν στόχο τριγλυκεριδίων < 150 mg/dl, ενώ η AHA προτείνει μια εναλλακτική προσέγγιση. Συγκεκριμένα, προτείνει για όσους διαβητικούς ασθενείς χωρίς κάποια καρδιαγγειακή πάθηση έχουν επίπεδο των τριγλυκεριδίων > 200 mg/dl, να ορίζεται ένας στόχος ολικής χοληστερόλης (non-HDL cholesterol) < 130 mg/dl [24]. Ως θεραπεία εκλογής της υπερτριγλυκαιριδαϊμίας θεωρούνται οι φιβράτες, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με τις στατίνες για καλύτερο αποτέλεσμα. Ωστόσο, όταν χορηγούνται

συνδυαστικά φιμπράτες με στατίνες πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον κίνδυνο μυοσίτιδας και ραβδομυόλυσης [9, 51, 96].

Επιπλέον, ως στόχος των προληπτικών θεραπευτικών μέτρων για τις καρδιαγγειακές παθήσεις στον σακχαρώδη διαβήτη θεωρείται η αύξηση της HDL χοληστερόλης. Παρόλο που η ADA και η AHA συμφωνούν σε αυτό, έχουν ορίσει διαφορετικούς στόχους ως προς τα επιθυμητά επίπεδα της HDL. Συγκεκριμένα, η ADA προτείνει ένα επίπεδο HDL > 40 mg/dl στους άνδρες και ένα επίπεδο HDL > 50 mg/dl στις γυναίκες, ενώ η AHA προτείνει την αύξηση της HDL χωρίς όμως συγκεκριμένους επιθυμητούς στόχους. Ως θεραπεία εκλογής για την αύξηση της HDL χοληστερόλης θεωρείται το νικοτινικό οξύ, το οποίο επίσης αποδεδειγμένα μειώνει και τον κίνδυνο για τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή στον πιθανό κίνδυνο υπεργλυκαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς. Επιπλέον, κρίνεται απαραίτητο για την αύξηση της HDL χοληστερόλης να ακολουθηθεί η κατάλληλη διατητική αγωγή και να αυξηθεί η φυσική δραστηριότητα [9, 51, 102].

Τέλος, σύμφωνα με μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση της πιογλιταζόνης και της ροσιγλιταζόνης (που χρησιμοποιούνται για τον γλυκαιμικό έλεγχο) ως προς την επίδρασή τους στα λιπίδια, αναδείχθηκε ότι η πιογλιταζόνη είναι ένα φάρμακο που βελτιώνει σημαντικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της HDL χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει και το μέγεθος της LDL [46].



*Για την επίτευξη του στόχου της αγωγής συνιστάται η χορήγηση της μέγιστης δόσης μιας στατίνης που γίνεται καλά ανεκτή

LDL CHOL=LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ, HDL CHOL=HDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ, TRG = τριγλυκερίδια, Κ/Α κίνδυνος = καρδιαγγειακός κίνδυνος.

Εικόνα 4.9. Θεραπευτικό πλάνο για τον έλεγχο των λιπιδίων και την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους διαβητικούς ασθενείς.

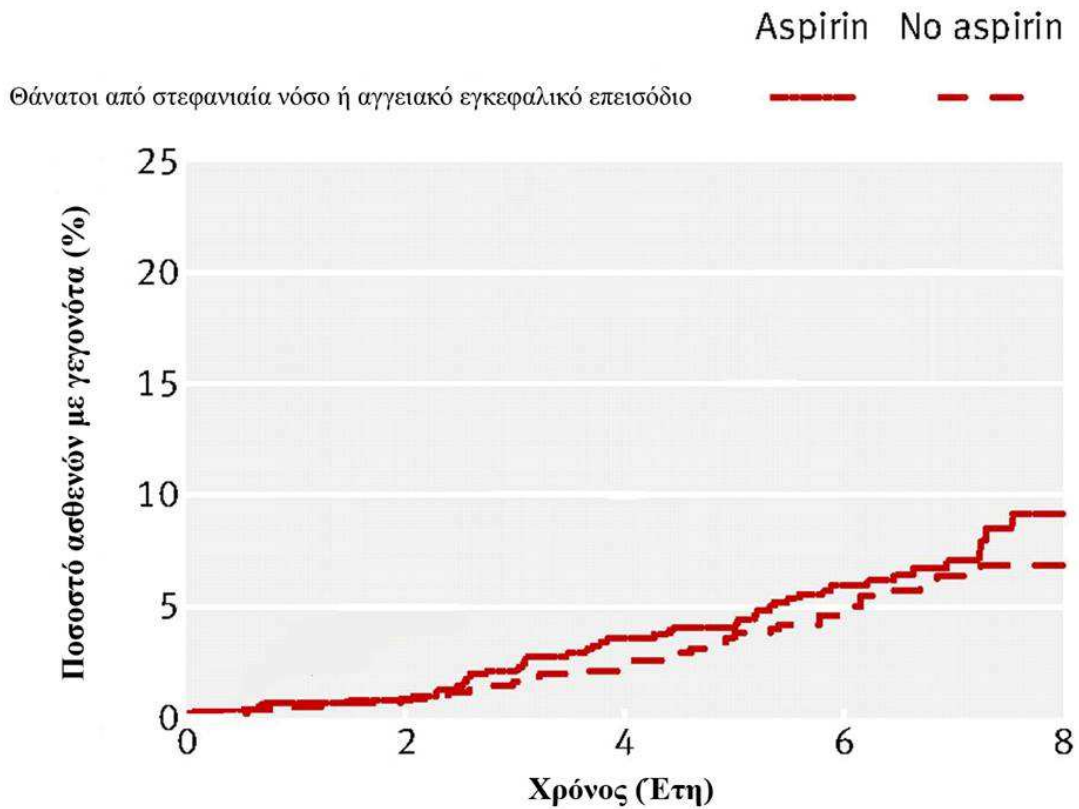
4.5. Φαρμακευτικές αγωγές

Υπάρχουν ορισμένες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες έχουν αναδειχτεί από αρκετές έρευνες ότι συμμετέχουν στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και στους διαβητικούς ασθενείς, καθώς και ορισμένες οι οποίες αποτελούν ενδεχομένως μελλοντικές θεραπευτικές αγωγές [24, 53].

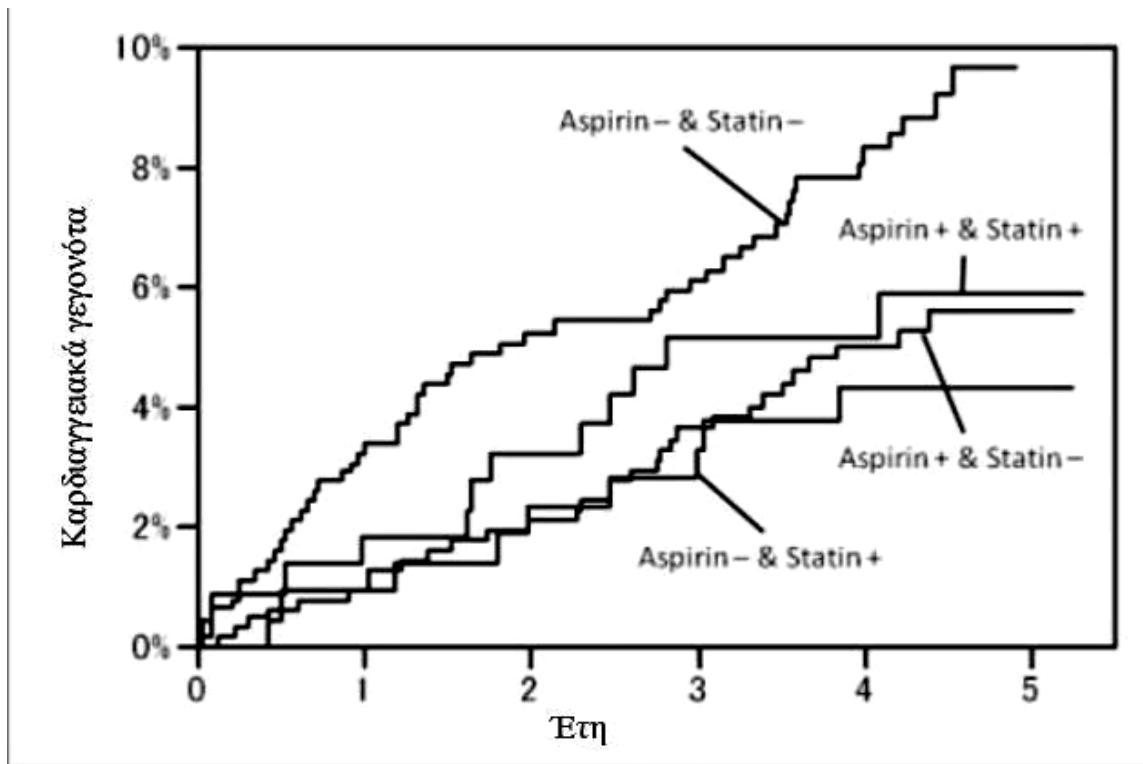
4.5.1. Αντιαιμοπεταλιακά σκευάσματα

Η ασπιρίνη θεωρείται ευρέως ως η πιο αποτελεσματική και οικονομική παρέμβαση για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study είναι η μόνη μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σχετική με την ασπιρίνη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (n=3711), αλλά περιέλαβε ανθρώπους με και χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα. Για το γενικό πληθυσμό σε αυτήν την μελέτη, ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ασπιρίνη ήταν 0,91 για θάνατο και 0,83 για θανατηφόρο και μη έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν αυτά τα ευρήματα [24].

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ADA και της AHA, η χορήγηση ασπιρίνης σε δοσολογία 75-162 mg/ημέρα προτείνεται για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε διαβητικούς ασθενείς ηλικίας > 40 ετών που έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα (π.χ. οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα κτλ). Είναι ευρέως γνωστό ότι η ασπιρίνη συνδέεται με έναν αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας, οπότε για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο ότι ο κίνδυνος αυτός θα υπερβεί τα οφέλη της, γενικά συνιστάται η θεραπεία με ασπιρίνη να μην χρησιμοποιείται για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με ετήσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις ουσιαστικά < 1% και η δοσολογία της ασπιρίνης να περιορίζεται μεταξύ των 75 έως 162 mg/ημέρα. Επίσης, η θεραπεία με ασπιρίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς κάτω των 21 ετών λόγω του αυξημένου κινδύνου για το σύνδρομο Reye [9, 24].



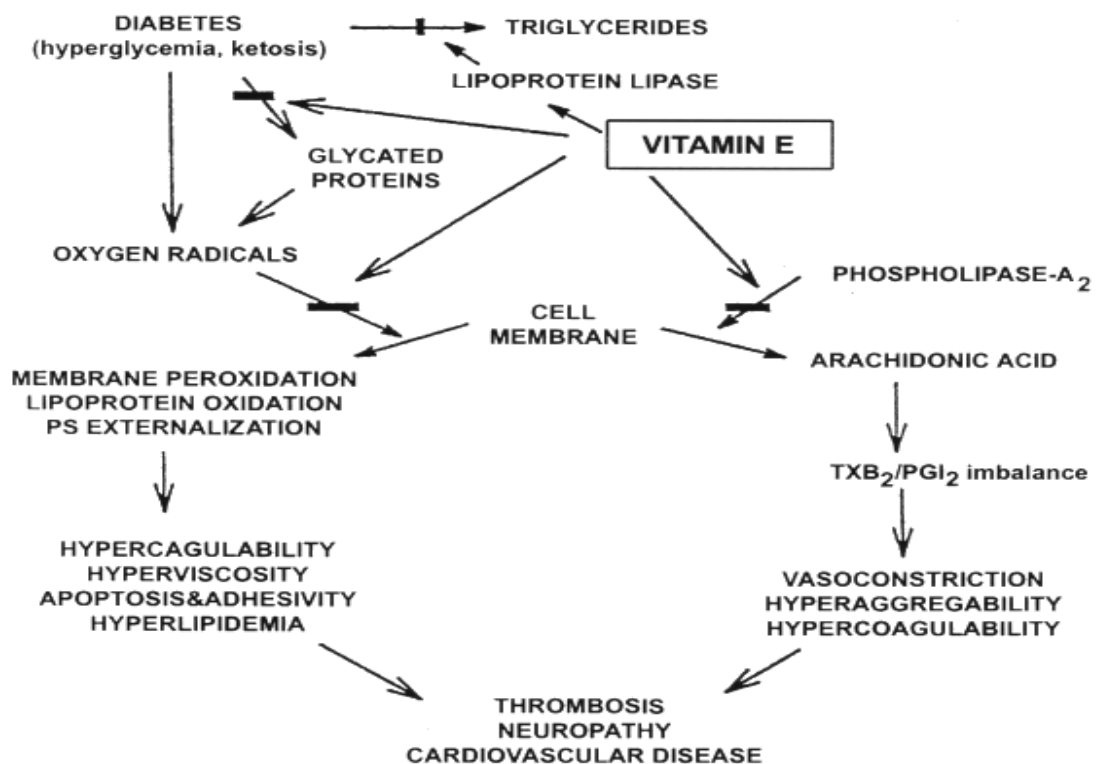
Εικόνα 4.10. Ποσοστό ασθενών με καρδιαγγειακά γεγονότα ανά έτη με και χωρίς την λήψη ασπιρίνης.



Εικόνα 4.11. Ποσοστό καρδιαγγειακών γεγονότων ανά έτη ανάλογα με τη λήψη ασπιρίνης ή/και στατίνης.

4.5.2. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες έχει αποδειχτεί ότι βοηθούν στη βελτίωση της δυσλειτουργίας των παγκρεατικών β-κυττάρων και στην πρόληψη των μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, κλινικές μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των αντιοξειδωτικών παραγόντων, πιθανότατα λόγω της διαφορετικής δοσολογίας, διάρκειας και χρονικής στιγμής της χορήγησής τους. Μεγάλες ποσότητες της βιταμίνης E μπορούν να έχουν οφέλη στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους διαβητικούς ασθενείς, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C. Άλλοι αντιοξειδωτικοί παράγοντες που θεωρείται ότι βοηθούν στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους διαβητικούς ασθενείς είναι οι βιταμίνες A, C, B1, B2, B6 και B12, το φυλλικό οξύ, το α-λιποϊκό οξύ, τα καροτενοειδή, η γλουταθειόνη, η N-ακετυλοκυστεΐνη και το συνένζυμο [18,53, 57, 61].



Εικόνα 4.12. Η παρέμβαση της βιταμίνης E στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη.

4.5.3. Ανταγωνιστές του υποδοχέα της ενδοθηλίνης

Η θεραπεία με έναν συνδυασμό ανταγωνιστών του υποδοχέα της ενδοθηλίνης υποτύπου A και B έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την καρδιακή και ενδοθηλιακή λειτουργία [53]. Πολλοί αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) έχουν αναπτυχθεί, περιλαμβάνοντας μια ευρεία σειρά ενώσεων, καθώς επίσης και αναστολείς πεπτιδίων που καλούνται αποκλειστικά ως 'RACKs'. Μεταξύ των πολλών χημικών ενώσεων, ένας αναστολέας της PKC (δηλ. ο LY333531) με υψηλή συγγένεια για τα βήτα-1 και βήτα-2 ισόμορφα, έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει πολλές από τις καρδιαγγειακές διαταραχές. Σε διαβητικά ζώα, ο LY333531 μπορεί να αποτρέψει ή να αντιστρέψει πολλές πρόωρες αιμοδυναμικές αλλαγές που παρατηρούνται στη διαβητική νεφροπάθεια, στη διαβητική καρδιομυοπάθεια, στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και στη διαβητική νευροπάθεια. Επιπλέον, αυτός ο συγκεκριμένος αναστολέας είναι αποτελεσματικός στη μείωση των άμεσων κυτταρικών δράσεων των AGEs και των λιπαρών οξέων, της παραγωγής οξειδωτικών παραγόντων και των κυτταρικών δράσεων της υπεργλυκαιμίας, οι οποίες προκαλούνται από κυτοκίνες όπως η ενδοθηλίνη I και ο VEGF [53].

4.5.4. Αναστολείς της PARP

Οι αναστολείς της PARP αποτελούν μια ενδεχόμενη θεραπεία για την πρόληψη των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, καθώς επιδρούν σε σημαντικούς στόχους στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα έχουν αναδειχτεί σε ζωικά πειράματα. Συγκεκριμένα, αναστέλλουν την GAPDH (μια δεϋδρογονάση), ενώ έχουν ευεργετικές δράσεις στην PKC, στους AGEs και στις NF-kB [92].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αλχανάτης Μ. Μάθε το Διαβήτη σου – Οι απλές αλήθειες που πρέπει ένας διαβητικός να γνωρίζει. Ελλάδα : Π.Χ. Πασχαλίδης. 2007.
2. Ανώνυμος. Νεότερες εξελίξεις στον σακχαρώδη διαβήτη. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://ygeia.tanea.gr> (13/08/14).
3. Adeghate E., Schattner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006. 1084:1-29.
4. Air E. L., Kissela B. M. Diabetes, the Metabolic Syndrome, and Ischemic Stroke : Epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007. Vol. 30, no. 12 : 3131-3140.
5. Ajani U. A., Gaziano J. M., Lotufo P. A., Liu S., Hennekens C. H., Buring J. E., Manson J. E. Alcohol Consumption and Risk of Coronary Heart Disease by Diabetes Status. *Circulation* 2000. 102: 500-505.
6. Ambrose J. A., Barua R. S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology* 2004. 43(10): 1731-1737.
7. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care* 2003. Vol. 26, no. 12 : 3333-3341.
8. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004. Vol. 27, no.1(s) : 79-83.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007. Vol. 30 no.1(S): 4-41.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013. Vol. 36, no. 1(S): 67-74.
11. American Diabetes Association. Diabetes Basics. ADA 2014. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/> (13/08/14).
12. American Diabetes Assosiation. Diabetes Management Guidelines 2014. National Diabetes Education Initiative (NDEI) 2014. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.ndei.org> (13/08/14).

13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014. Vol. 37, no. 1(S): 14-80.
14. American Diabetes Association, the National Heart, Lung, and Blood Institute, the Juvenile Diabetes Foundation International, the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases and the American Heart Association. Diabetes Mellitus: A Major Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Circulation* 1999, 100: 1132-1133.
15. American Heart Association. Cardiovascular Disease & Diabetes. Διαθέσιμο στο: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp (13/08/14).
16. American Heart Association. Symptoms, Diagnosis & Monitoring of Diabetes. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.heart.org> (13/08/14).
17. Austin M. A., Edwards K. L. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Current Opinion in Lipidology* 1996. 7(3):167-71.
18. Bajaj S., Khan A. Antioxidants and diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012. 16(2): S267-S271.
19. Bell D. S. H. Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003. Vol. 26, no. 10 : 2949-2951.
20. Bell R. A. , Mayer-Davis E. J., Martin M. A., D'Agostino R. B., Haffner S. M. Associations between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2000. 23(11):1630-6.
21. Boudina S., Abel E. D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2010. 11(1) : 31–39.
22. Boulton A. J. M. Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputations. *Diabetic Medicine* 1998. Vol. 15, Issue 4(s) : 57–59.
23. British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005. 91: v1-v52.

24. Buse J. B., Ginsberg H. N., Bakris G. L., Clark N. G., Costa F., Eckel R. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus : A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007. Vol. 30 no. 1 : 162-172.
25. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., Cushman W. C., Green L. A., Izzo J. L. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003. 289(19):2560-2571.
26. Cihakova D. Type 1 Diabetes Mellitus. Johns Hopkins Medical Institutions 2001. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://autoimmune.pathology.jhmi.edu/diseases.cfm?systemID=3&DiseaseID=23> (13/08/14).
27. Clark M., Kumar P.. *Clinical Medicine*. 8th edition. UK : Elsevier Saunders. 2012 : 1001-1031.
28. Colhoun H. M., Betteridge D. J., Durrington P. N., Hitman G. A., Neil H. A., Livingstone S. J., Thomason M. J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004. Volume 364, Issue 9435, 21–27 : 685–696.
29. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R., Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003. 361(9374):2005-2016.
30. Costa O., Borges M., David C., Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006. 332.
31. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2005. 353(25): 2643–2653.

32. Diabetes UK Organisation. Diabetes Treatments. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/What-is-diabetes/Diabetes-treatments/> (13/08/14).
33. Eastman R. C. Diabetes in America. 2nd ed. US : National Diabetes Data Group of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1995 : 339-348.
34. Eckel R. H., Kahn R., Robertson R.-M., Rizza R. A. Preventing Cardiovascular Disease and Diabetes : A Call to Action From the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 2006. 113: 2943-2946.
35. Ekoé J.-M., Zimmet P., Williams R. The Epidemiology of Diabetes Mellitus: An International Perspective. *International Journal of Epidemiology* 2002. 31(4) : 878.
36. Emanuele N. V., Swade T. F., Emanuele M. A. Consequences of Alcohol Use in Diabetics. *Alcohol and Hormones* 1998. Vol. 22, No.3 : 211-219.
37. Evans T. C., Capell P. Diabetic nephropathy. *Clinical Diabetes* 2000. Vol.18, No.1.
38. Eyre H., Kahn R., Robertson R. M., the ACS/ADA/AHA Collaborative Writing Committee. Preventing Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes: A Common Agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2004. Vol. 54, Issue 4 : 190–207.
39. Fiore M.C., Bailey W.C., Cohen S.J. et al. Smoking cessation. *Clinical Practice Guideline No 18*. Rockville, Md: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. 1996. AHCPR Publication 96-0692.
40. Fletcher G. F., Balady G., Blair S. N., Blumenthal J., Caspersen C., Chaitman B. et al. Statement on Exercise: Benefits and Recommendations for Physical Activity Programs for All Americans : A Statement for Health Professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996. 94: 857-862.
41. Fong D. S., Aiello L., Gardner T. W., King G. L., Blankenship G., Cavallerano J. D., Ferris F. L. III, Klein R. and the American Diabetes Association. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004. Vol. 27, no.1(s) : 84-87.
42. Fowler M. J. Microvascular and makrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes* 2008. Vol. 26 no. 2 : 77-82.

43. Frankel D. S, Wilson P. W. F., Meigs J. B. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Atlas of Atherosclerosis and Metabolic Syndrome. Texas : Springer, 2011 : 227-252.
44. Frier B.M., Fisher M. Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας του Davidson. 3^η ελληνική έκδοση. Ελλάδα : Παρισιάνος, 2009 : 797-839.
45. Global Diabetes Community. Diabetes Information. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.diabetes.co.uk/diabetes-information.html> (13/08/14).
46. Goldberg R. B., Kendall D. M., Deeg M. A., Buse J. B., Zagar A. J., Pinaire J. A. et al. A Comparison of Lipid and Glycemic Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone in Patients With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia. Diabetes Care 2005. Vol. 28, no. 7 : 1547-1554.
47. Gregg E. W., Li Y., Wang J., Burrows N. R., Ali M. K., Rolka D., Williams D. E., Geiss L. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. The New England Journal of Medicine 2014. 370:1514-1523.
48. Grobin W. Neuropathy and Diabetes. The Canadian Medical Association Journal 1960. 83(3): 126.
49. Grundy S. M., Benjamin I. J., Burke J. L., Chait A., Eckel R. H., Howard B. V. et al. Diabetes and Cardiovascular Disease : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 1999. 100 : 1134-1146.
50. Grundy S.M., Garber A., Goldberg R., Havas S., Holman R., Lamendola C. et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease - Writing Group IV: Lifestyle and Medical Management of Risk Factors. Circulation 2002. 105(e) : 153-158.
51. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R., Donato K. A., Eckel R. H., Franklin B. A. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome : An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005. 112: 2735-2752.
52. Haffner S. M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. The New England Journal of Medicine 1998. 339:229-234.

53. He Z., Rask-Madsen C., King G.L. Mechanisms of cardiovascular complications in diabetes and potential new pharmacological therapies. *European Heart Journal Supplements* 2003. 5B : 51-57.
54. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006. 332.
55. Θανοπούλου Α., Δημητριάδης Γ., Μαράτου Ε., Κατσιλάμπρος Ν., Χαλβατσιώτης Π, Ράπτης Α. και συν. *Εσωτερική Παθολογία*. 2^η έκδοση. Ελλάδα : Π.Χ. Πασχαλίδης. 2010 : 660-724.
56. International Diabetes Federation. Risk Factors. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors> (13/08/14).
57. Johansen J. S., Harris A. K., Rychly D. J., Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology* 2005. 4:5.
58. Jude E.B., Eleftheriadou I., Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabetic Medicine* 2010. 27(1):4-14.
59. Κατσιλάμπρος Ν., Μακρυλάκης Κ. *Σακχαρώδης διαβήτης και ποιότητα ζωής*. Ελλάδα : Π.Χ. Πασχαλίδης. 2005
60. Κωσταβάρας Κ., Καργάδου Α. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : www.neurocenter.gr (13/08/14).
61. Kaneto H., Kajimoto Y., Miyagawa J., Matsuoka T., Fujitani Y., Umayahara Y., Hanafusa T., Matsuzawa Y., Yamasaki Y., Hori M. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes* 1999. Vol. 48, no. 12 : 2398-2406.
62. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 .241(19):2035-8.
63. Kannel W. B. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *American Heart Journal* 1985. Vol. 110, Issue 5 : 1100–1107.
64. Khardori R. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus. *Medscape* 2014. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://emedicine.medscape.com> (13/08/14).

65. Khardori R. Type 1/Type 2 Diabetes Mellitus. Medscape 2014. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://emedicine.medscape.com/article/117739-overview#aw2aab6b2b3aa> (13/08/14).
66. Klatsky A. L. Alcohol, cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Pharmacological Research 2007. Volume 55, Issue 3 : 237–247.
67. Klein S., Sheard N. F., Pi-Sunyer X., Daly A., Wylie-Rosett J., Kulkarni K., Clark N. G. Weight Management Through Lifestyle Modification for the Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Rationale and Strategies : A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. Diabetes Care 2004. Vol. 27, no. 8 : 2067-2073.
68. Koppes L., Dekker J. M., Hendriks H., Bouter L. M., Heine R. J. Moderate Alcohol Consumption Lowers the Risk of Type 2 Diabetes : A meta-analysis of prospective observational studies. Diabetes Care 2005. Vol. 28 no. 3 : 719-725.
69. Kuller L. H. Diabetes in America. 2nd ed. US : National Diabetes Data Group of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1995 : 449-456.
70. Li Y. W., Aronow W. S. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Journal of Clinical & Experimental Cardiology 2011. 2 : 114.
71. Mahler R. J., Adler M. L. Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999. Vol. 84, Issue 4.
72. Marso S. P, Hiatt W. R. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. Journal of the American College of Cardiology 2006. 47(5) : 921-929.
73. Martinez R. Prevalence of Diabetes in the World, 2013. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://healthintelligence.drupalgardens.com/content/prevalence-diabetes-world-2013> (13/08/14).
74. Mayo Clinic staff. Diabetes. Mayo Clinic. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/basics/definition/con-20033091> (13/08/14).
75. Moore T.R. Diabetes mellitus and pregnancy. Medscape 2014. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://emedicine.medscape.com/article/127547-overview#aw2aab6b3> (13/08/14).

- 76.** National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* 1979. Vol. 28, no. 12 : 1039-1057.
- 77.** National Eye Institute. Facts About Diabetic Retinopathy. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy.asp> (13/08/14).
- 78.** National Health Service Choices. Complications caused by diabetes. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.nhs.uk/Conditions/Diabetes-type2/Pages/Complications.aspx> (13/08/14).
- 79.** National Heart, Lung and Blood Institute. Cardiomyopathy. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : www.nhlbi.nih.gov (13/08/14).
- 80.** National Heart, Lung and Blood Institute. Diabetic Heart Disease. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/dhd/> (13/08/14).
- 81.** National Heart, Lung and Blood Institute. Stroke. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : www.nhlbi.nih.gov (13/08/14).
- 82.** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) , National Institutes of Health (NIH). Diabetes. National Diabetes Information Clearinghouse(NDIC) 2014. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://diabetes.niddk.nih.gov/index.aspx> (13/08/14).
- 83.** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH). Diabetic Neuropathies: The Nerve Damage of Diabetes. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/> (13/08/14).
- 84.** Nesto R. W. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *The American Journal of Medicine* 2004. Vol. 116, Issue 5 : 11–22.
- 85.** Ockene I. S., Miller N. H. Cigarette Smoking, Cardiovascular Disease, and Stroke : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 1997. 96 : 3243-3247.
- 86.** Ogunniyi M. O. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *The Cardiology Report*. Vol. 5, No 1. USA : Springer. 2008 : 40.
- 87.** Orchard T. J, Costacou T., Kretowski A., Nesto R. W. Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2006. Vol. 29, no. 11 : 2528-2538.

88. Παπαγεωργίου Γ. Α. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο-Ο ρόλος της επεμβατικής νευροακτινολογίας σήμερα. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : www.euroclinic.gr (13/0814).
89. Pearson T. A. Alcohol and Heart Disease. *Circulation* 1996. 94: 3023-3025.
90. Ratner R., Goldberg R., Haffner S., Marcovina S., Orchard T., Fowler S., Tempresa M. Impact of Intensive Lifestyle and Metformin Therapy on Cardiovascular Disease Risk Factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005. Vol. 28 no. 4 : 888-894.
91. Reboldi G., Gentil G.e, Angeli F., Ambrosio G., Mancia G., Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *Journal of Hypertension* 2011. 29(7):1253-69.
92. Reusch J. E. B. Diabetes, microvascular complications, and cardiovascular complications: what is it about glucose?. *The Journal of Clinical Investigation* 2003. Vol. 112, Issue 7 : 986–988.
93. Rimm E. B., Chan J., Stampfer M. J., Colditz G. A., Willett W. C. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995. 310:555.
94. Σαχίνη – Καρδάση Α., Πάνου Μ. Παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική. 2^η έκδοση , 3^{ος} τόμος. Ελλάδα : ΒΗΤΑ. 1997.
95. Satirapoj B.. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Advances in Experimental Medicine and Biology* 2013. 107-122.
96. Shek A., Ferrill M. J. Statin—Fibrate Combination Therapy. *The Annals of Pharmacotherapy*. Vol. 35, no. 7-8 : 908-917.
97. Skyler J. S, Bergenstal R., Bonow R. O., Buse J., Deedwania P., Gale E. et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials : A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(3):298-304.
98. Solomon C G., Hu F. B., Stampfer M. J., Colditz G. A., Speizer F. E., Rimm E. B. et al. Moderate Alcohol Consumption and Risk of Coronary Heart Disease Among Women With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2000. 102: 494-499.

99. Sowers J. R. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in Women. *Arch Intern Med* 1998. 158(6):617-621.
100. Sowers J. R., Epstein M., Frohlich E. D. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease : An Update. *Hypertension* 2001. 37: 1053-1059.
101. Stirban A. O., Tschoepe D. Cardiovascular Complications in Diabetes : Targets and interventions. *Diabetes Care* 2008. Vol. 31 no. 2 : 215-221.
102. Stone N. J., Robinson J., Lichtenstein A. H., Merz C., Blum C. B., Eckel R. H. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014. 129: S1-S45.
103. Tanasescu M., Hu F. B., Willett W. C., Stampfer M. J., Rimm E. B. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* 2001. 38(7):1836-1842.
104. Thavendiranathan P., Bagai A., Brookhart M. A., Choudhry N. K. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Statin Therapy : A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2006. 166(21):2307-2313.
105. Tidy C. Diabetic Kidney Disease. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.patient.co.uk> (13/08/14).
106. Tidy C. Diabetic Neuropathy. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.patient.co.uk/doctor/diabetic-neuropathy> (13/08/14).
107. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 199. 317(7160): 703–713.
108. Valmadrid C. T., Klein R., Moss S. E., Klein B. E. K., Cruickshanks K. J. Alcohol Intake and the Risk of Coronary Heart Disease Mortality in Persons With Older-Onset Diabetes Mellitus. *JAMA*. 1999. 282(3):239-246.
109. Wägneremail A.M., Martínez-Rubio A., Ordóñez-Llanos J., Pérez-Pérez A. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine* 2002. Vol. 13, Issue 1 : 15–30.

110. Wannamethee S. G., Shaper A. G., Walker M., Ebrahim S. Lifestyle and 15-Year Survival Free of Heart Attack, Stroke, and Diabetes in Middle-aged British Men. Archives of Internal Medicine 1998. 158(22) : 2433-2440.
111. WebMD Medical Group. Diabetes guide. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.webmd.com/diabetes/default.htm> (13/08/14).
112. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global Prevalence of Diabetes : Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004. 27:1047–1053.
113. Willett W. C., Green A., Stampfer M. J., Speizer F. E., Colditz G. A., Rosner B. et al. Relative and Absolute Excess Risks of Coronary Heart Disease among Women Who Smoke Cigarettes. The New England Journal of Medicine 1987. 317 : 1303-1309.
114. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva : WHO. 1999 :1-33.
115. World Health Organization. Diabetes Mellitus. WHO 2014. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/> (13/08/14).
116. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia-Report of a WHO/IDF consultation. Geneva : World Health Organization Publication Services. 2006 : 1-29.