



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ (ΕΛ. ΜΕ. ΠΑ)**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**

---

## **Πτυχιακή Εργασία**

**«Διαβήτης και Αγγειοπάθειες: Επίδραση του τρόπου ζωής»**

Δημακίδη Ευρυδίκη ΑΜ: 2347

Πάπα Αναστασία ΑΜ: 2360

Επιβλέπουσα: Σφακιανάκη Ειρήνη

ΣΗΤΕΙΑ, Ιούνιος 2020



**HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY**  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE  
DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS SCIENCES

---

**THESIS**  
**for the Undergraduate Degree**

SUBJECT: «DIABETES AND VASCIOPATHES: THE IMPACT  
OF LIFESTYLE»

DIMAKIDI EVRYDIKI YD: 2347

PAPA ANASTASIA YD: 2360

SUPERVISOR: SFAKIANAKI IRENE

SITIA, June 2020

*“Η παρούσα πτυχιακή εργασία με θέμα ‘Διαβήτης και Αγγειοπάθειες: Επίδραση του τρόπου Ζωής’ πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της πτυχιακής εργασίας του τμήματος Επιστημών Διατροφής και Διαιτολογίας του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου Κρήτης, το έτος 2020.*

*Αρχικά θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους όσους συνέβαλαν με οποιοδήποτε τρόπο στην εκπόνηση αυτής της εργασίας, και ιδιαίτερα την επιβλέπουσα καθηγήτρια της πτυχιακής εργασίας μας, κυρία Σφακιανάκη Ειρήνη για την συνεχή καθοδήγηση, την υποστήριξη και τις εύστοχες συμβουλές της καθώς και για την συμπαράσταση και την κατανόηση που μας παρείχε καθ όλη τη διάρκεια της συγγραφής της.*

*Επίσης, ευχαριστούμε όλο το διδακτικό προσωπικό του τμήματος Επιστημών Διατροφής και Διαιτολογίας για όλες τις γνώσεις που μας προσέφεραν κατά τη διάρκεια των προπτυχιακών μας σπουδών.*

*Τέλος, αισθανόμαστε την ανάγκη να πούμε ένα μεγάλο ευχαριστώ τόσο στους γονείς μας όσο και σε όλα τα αγαπημένα μας πρόσωπα, που πίστεψαν σε εμάς και μας στήριξαν με κάθε δυνατό τρόπο, ώστε να κάνουμε τις προσδοκίες μας πραγματικότητα. ”*



## Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία νόσο που απειλεί όλο και περισσότερο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού. Η αύξηση των ατόμων που πάσχουν από την πάθηση αυτή αποδίδεται σε γενετικούς αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η κακή διατροφή, η καθιστική ζωή και γενικότερα ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής.

Ο πιο συχνός τύπος διαβήτη είναι ο διαβήτης τύπου 2 (περίπου 90%) και ακολουθούν ο διαβήτης τύπου 1 (5-10%) και ο διαβήτης κήσεως. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 οφείλεται στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με αποτέλεσμα την έλλειψη ινσουλίνης. Ο διαβήτης τύπου 2 οφείλεται κυρίως στην παχυσαρκία με αποτέλεσμα την μείωση της ευαισθησίας των κυττάρων στην ινσουλίνη. Η σταδιακή μείωση της έκκρισης ινσουλίνης που απαιτείται για τον φυσιολογικό μεταβολισμό έχει αποτέλεσμα τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία). Όσο αφορά τον σακχαρώδη διαβήτη κήσεως εμφανίζεται στην περίοδο της εγκυμοσύνης για πρώτη φορά και είναι πλήρως αναστρέψιμος.

Τα συμπτώματα της χαρακτηρισμένης υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν την πολυουρία, την πολυδιψία, την απώλεια βάρους, μερικές φορές με πολυφαγία και θολή όραση. Η εξασθένηση και η ευαισθησία σε ορισμένες λοιμώξεις μπορεί επίσης να συνοδεύει τη χρόνια υπεργλυκαιμία.

Ο διαβήτης έχει χρόνια πορεία και υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών που μειώνουν το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς. Η μη σωστή ρύθμιση της νόσου μπορεί να προκαλέσει μακροαγγειακές επιπλοκές όπως καρδιομυοπάθεια, στεφανιαία αρτηριακή νόσο, περιφερική αγγειοπάθεια και θρόμβωση, και μικροαγγειακές επιπλοκές όπως νεφροπάθεια, νευροπάθεια και βλάβη του αμφιβληστροειδούς. Βέβαια, όσο καλύτερα ρυθμίζονται τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, οι πιθανότητες ανάπτυξης τέτοιων επιπλοκών μειώνονται.

Η αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη έγκειται, πρώτον, στην αλλαγή του τρόπου ζωής. Ο ασθενής καλείται να ακολουθεί την σωστή διατροφή, να διακόψει το κάπνισμα και να ασκείται συστηματικά. Δεύτερον, οφείλει να ελέγχει συνεχώς τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα και να παίρνει την κατάλληλη θεραπεία. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 η χορήγηση ινσουλίνης είναι απαραίτητη ενώ σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έλεγχος γίνεται αρχικά με την μείωση του



*Δημακίδη Ευρυδίκη, Πάπα Αναστασία,  
«Διαβήτης και Αγγειοπάθειες: Επίδραση του τρόπου ζωής»*

σωματικού βάρους, με χορήγηση φαρμάκων και σε περίπτωση αποτυχίας με χορήγηση ινσουλίνης.

### **Λέξεις – Κλειδιά**

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, μακροαγγειακές επιπλοκές, μικροαγγειακές επιπλοκές, φαρμακευτική αγωγή



## **Abstract**

Diabetes mellitus is a disease that is threatening an increasingly part of the world population. The increase in people suffering from this condition is attributed to genetic as well as environmental factors such as malnutrition, sedentary living and generally unhealthy lifestyle.

The most common type of diabetes is type 2 diabetes (about 90%) followed by type 1 diabetes (5-10%) and gestational diabetes. Type 1 diabetes is caused by the destruction of the pancreatic  $\beta$ -cells resulting in insulin deficiency. Type 2 diabetes is mainly caused by obesity resulting in a decrease in insulin sensitivity of the cells. The gradual decrease in insulin secretion required for normal metabolism results in high blood sugar levels (hyperglycaemia). With regard to gestational diabetes, it occurs for the first-time during pregnancy and is completely reversible.

Symptoms of characterized hyperglycemia include polyuria, polydipsia, weight loss, sometimes with overeating and blurred vision. Chronic hyperglycemia causes susceptibility to infections and weakening.

Diabetes has is chronic course and is likely to develop complications that reduce the life expectancy of the patient. Improper regulation of the disease can cause cardiovascular disease, kidney failure, retinal damage, nerve diseases and more. Of course, as blood sugar levels are better regulated, the chances of developing such complications are reduced.

Tackling diabetes is about changing your lifestyle first. The patient is urged to follow proper nutrition, quit smoking and exercise regularly. Secondly, the patient must constantly monitor his blood sugar levels and receive appropriate treatment. In patients with type 1 diabetes, insulin administration is required, whereas in patients with type 2 diabetes, weight loss, medication administration and in case of failure insulin administration is required.

### **Keywords**

Type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, macrovascular complications, microvascular complications, medication



# Περιεχόμενα

Περίληψη .....	iv
Abstract.....	vi
Περιεχόμενα .....	vii
Κατάλογος Εικόνων .....	xi
Κατάλογος Πινάκων.....	xiii
Εισαγωγή .....	1
1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ .....	2
1.1. Ορισμός .....	2
1.2. Ανατομία: Φυσιολογία του παγκρέατος.....	2
1.2.1. Ενδοκρινής Λειτουργία.....	3
1.2.2. Εξωκρινής Λειτουργία.....	7
1.3. Τύποι Σακχαρώδη διαβήτη.....	10
1.3.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 .....	10
1.3.2 Αίτια Διαβήτη Τύπου 1.....	11
1.3.3 Παράγοντες Κινδύνου.....	11
1.4. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 .....	17
1.4.1. Αίτια Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.....	18
1.5. Συμπτώματα Διαβήτη Τύπου 1 & 2 .....	20
1.6. Διάγνωση .....	21
1.7. Επιδημιολογία διαβήτη τύπου 1 & 2 .....	23
1.8. Διαβήτης κήσεως.....	26
1.8.1. Αίτια Διαβήτη Κυήσεως .....	27
1.8.2. Παράγοντες Κινδύνου για Διαβήτη Κυήσεως .....	27
1.8.3. Διάγνωση Διαβήτη Κυήσεως.....	28
1.8.4. Επιδημιολογία Διαβήτη Κυήσεως .....	29
2. ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....	31
2.1. Διαβητική Καρδιομυοπάθεια.....	33



2.1.1.	Μεταβολές στη δομή της καρδιάς .....	34
2.1.2.	Καρδιακή Αντίσταση στην Ινσουλίνη και Διαβητική Καρδιομυοπάθεια	35
2.1.3.	Ο ρόλος της φρουκτόζης στην παθογένεση της διαβητικής Καρδιομυοπάθειας	36
2.1.4.	Μειωμένη ευκολία στην εναλλαγή υποστρώματος για παραγωγή ενέργειας στη Διαβητική Καρδιομυοπάθεια.....	36
2.1.5.	Ο ρόλος του μη φυσιολογικού μεταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στη Διαβητική Καρδιομυοπάθεια.....	37
2.1.6.	Ανωμαλίες στην Κετονογένεση σε άτομα με Διαβητική Καρδιομυοπάθεια	38
2.1.7.	Ανωμαλίες στο μεταβολικό κύκλο Randle στην καρδιά .....	38
2.1.8.	Ο ρόλος της μιτοχονδριακής δυσλειτουργία στη δημιουργία Διαβητικής Καρδιομυοπάθειας.....	39
2.1.9.	Μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες στην παθογένεση της Διαβητικής Καρδιομυοπάθειας.....	40
2.1.10.	Ο ρόλος των AGEs και του RAGE στην παθοφυσιολογία της Διαβητικής Καρδιομυοπάθειας .....	41
2.1.11.	Διαταραχές διαχείρισης του μιτοχονδριακού Ca <sup>2+</sup> στη Διαβητική Καρδιομυοπάθεια .....	42
2.1.12.	Ρόλος της Φλεγμονής στη Διαβητική Καρδιομυοπάθεια .....	42
2.2.	Διαβήτης και Στεφανιαία Αρτηριακή Νόσος .....	43
2.2.1.	Παθοφυσιολογία της Στεφανιαίας Νόσου .....	44
2.2.2.	Διαβήτης και λειτουργία αγγειακού λείου μυός .....	48
2.3.	Διαβήτης και Θρόμβωση.....	49
2.3.1.	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.....	50
2.3.2.	Παθοφυσιολογία .....	51
2.3.3.	Είδη Εγκεφαλικού Επεισοδίου και Διαβήτης.....	53
2.4.	Περιφερική Αγγειοπάθεια .....	54
2.4.1.	Λειτουργία αιμοπεταλίων .....	57
2.4.2.	Επαναγγείωση σε ασθενείς με PAD και διαβήτη .....	58
3.	ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....	59
3.1.	Διαβητική Νεφροπάθεια.....	60





3.1.1.	Επιπολασμός και συχνότητα εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας στο Διαβήτη τύπου 1	61
3.1.2.	Παράγοντες κινδύνου για τη Διαβητική Νεφροπάθεια	62
3.1.3.	Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Νεφροπάθειας	62
3.1.4.	Τα στάδια της Διαβητικής Νεφροπάθειας	65
3.1.5.	Διαχείριση της Διαβητικής Νεφροπάθειας	67
3.1.6.	Φαρμακευτική αγωγή	68
3.2.	Διαβητική Νευροπάθεια	68
3.2.1.	Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη Διαβητικής Νευροπάθειας	70
3.2.2.	Διάγνωση	72
3.2.3.	Η διάγνωση του DSPN	74
3.2.4.	Ορισμός του νευροπαθητικού πόνου	75
3.3.	Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια	76
3.3.1.	Ταξινόμηση Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας	76
3.3.2.	Επιπολασμός της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας	79
3.3.3.	Screening για τη Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια	79
3.3.4.	Πιθανοί Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί	80
4.	Η Επίδραση του Τρόπου Ζωής	94
4.1.	Διακοπή του Καπνίσματος	94
4.1.1.	Ψυχοκοινωνικοί Παράγοντες	94
4.2.	Σωματική Άσκηση	95
4.2.1.	Αποτελέσματα Αερόβιας Άσκησης	96
4.2.2.	Άσκηση με Αντιστάσεις	97
4.2.3.	Συνδυαστική Άσκηση (αερόβια και αντιστάσεις) και άλλα είδη άσκησης	97
4.2.4.	Φυσική Δραστηριότητα και Γλυκαιμικός Έλεγχος	100
4.2.5.	Άσκηση με την παρουσία συγκεκριμένων μακροπρόθεσμων επιπλοκών του διαβήτη	101
4.3.	Φαρμακευτική αγωγή	103
4.3.1.	Διαβητική Νεφροπάθεια και Φαρμακευτική αγωγή	113
4.3.2.	Διαβητική Αμφιβληστροπάθεια και Φαρμακευτική αγωγή	122
4.3.3.	Διατροφή και Διαβήτης	123



Δημακίδη Ευρυδίκη, Πάπα Αναστασία,  
«Διαβήτης και Αγγειοπάθειες: Επίδραση του τρόπου ζωής»

4.3.4. Διαβητική Νεφροπάθεια και Διατροφή .....	127
4.3.5. Διαβητική Αμφιβληστροπάθεια και Διατροφή.....	130
Συμπεράσματα.....	132
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	133



# Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1-1 Ανατομία του παγκρέατος .....	3
Εικόνα 1-2 Φυσιολογική ανατομία ενός νησιδίου Langerhans.....	4
Εικόνα 1-3 Η δομή της πρώιμης ινσουλίνης .....	6
Εικόνα 1-4 Περιοχές γονιδιώματος που επηρεάζουν την προδιάθεση για διαβήτη τύπου 1 ....	13
Εικόνα 1-5 Χημική δομή βιταμίνης D.....	15
Εικόνα 1-6 Χημικές δομές DHA & EPA .....	16
Εικόνα 1-7 Συμβολή του ενδοκρινικού παγκρέατος, του ήπατος, του σκελετικού μυός και του λιπώδους ιστού στην παθογένεση του διαβήτη τύπου 2 .....	20
Εικόνα 1-8 Επιπολασμός ανά ηλικία 2015.....	25
Εικόνα 1-9 Επιπολασμός διαβήτη κήσεως σε παγκόσμιο επίπεδο .....	30
Εικόνα 2-1 Μακροαγγειακές επιπλοκές διαβήτη .....	32
Εικόνα 2-2 Σχηματισμός τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοποίησης in vivo.....	41
Εικόνα 2-3 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμφάνισης επιπλοκών του διαβήτη .....	46
Εικόνα 2-4 Υπεργλυκαιμία και προερχόμενες από το ενδοθήλιο αγγειοδραστικές ουσίες. ....	47
Εικόνα 2-5 Η λειτουργία των αιμοπεταλίων και οι παράγοντες πήξης του πλάσματος .....	50
Εικόνα 2-6 Μηχανισμός εμφάνισης επιπλοκών του διαβήτη .....	52
Εικόνα 2-7 Σύγκριση φυσιολογικής αρτηρίας κάτω άκρου με αρτηρία που έχει υποστεί στένωση .....	56
Εικόνα 3-1 Μικροαγγειακές επιπλοκές διαβήτη .....	59
Εικόνα 3-2 Παρουσία αλβουμίνης στα ούρα .....	61
Εικόνα 3-3 Μοντέλο συναρμολόγησης νεφρίνης για το σχηματισμό του ισοπροειδούς φίλτρου του διαφράγματος σχισμής των υποκυττάρων .....	64



Εικόνα 3-4 Σύγκριση νευρώνα σε φυσιολογικό άτομο και άτομο με διαβητική νευροπάθεια.	69
Εικόνα 3-5 Σύγκριση νευρώνα σε φυσιολογικό άτομο και άτομο με διαβητική νευροπάθεια.	70
Εικόνα 3-6 Είδη με διαβητική νευροπάθεια.....	71
Εικόνα 3-7 Σύγκριση αμφιβληστροειδούς σε υγιές άτομο και σε ασθενή με διαφορετικά είδη αμφιβληστροπάθειας .....	78
Εικόνα 3-8 Βιοσηματοδοτικό Μονοπάτι Πολυολών.....	81
Εικόνα 3-9 Σχηματισμός AGEs.....	83
Εικόνα 3-10 .....	88
Εικόνα 3-11 Μηχανισμός καρβονικής ανυδράσης.....	89
Εικόνα 3-12 Παραγωγή και επιδράσεις οξειδωτικού στρες.....	91
Εικόνα 3-13 Γλουταθειόνη.....	92
Εικόνα 4-1 Έλεγχος πρόσληψης γλυκόζης από τους ενεργοποιημένους μυς .....	99
Εικόνα 4-2 Φαρμακευτικοί στόχοι.....	103
Εικόνα 4-3 Μόριο ακαβρόζης .....	104
Εικόνα 4-4 Χημική δομή θειαζολιδινεδιονών .....	106
Εικόνα 4-5 Μηχανισμός δράσης θειαζολινεδιονών .....	107
Εικόνα 4-6 Δομή μετμορφίνης .....	108
Εικόνα 4-7 Δομή ινσουλίνης .....	112
Εικόνα 4-8 Μηχανισμός δράσης ακετυλοκαρνιτίνης.....	113
Εικόνα 4-9 Χημική δομή γαβαπεντίνης .....	115
Εικόνα 4-10 Χημική δομή ταπενταλόλης .....	116
Εικόνα 4-11 Χημική δομή λακοσαμίδης.....	120
Εικόνα 4-12 Δομή τοξίνης αλλαντίασης .....	121
Εικόνα 4-13 ΕΡΑκαι DHA.....	126



## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1-1 Κριτήρια για τη Διάγνωση Διαβήτη με τη Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης από του Στόματος (100gr).....	28
Πίνακας 2-1 Παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειακές επιπλοκές στο σακχαρώδη διαβήτη .	32
Πίνακας 3-1 Κατηγορίες διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας .....	77
Πίνακας 4-1 Κίνδυνοι που σχετίζονται με το αλκοόλ.....	127



# Εισαγωγή

Ο διαβήτης αποτελεί μια μεταβολική νόσο η οποία μαστίζει σημαντικό τμήμα του πληθυσμού στη σύγχρονη εποχή. Κοινό εύρημα στις κλινικές εξετάσεις των πασχόντων είναι τα μη φυσιολογικά (αυξημένα) επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, μια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται ως Υπεργλυκαιμία. Σε πολλές περιπτώσεις διαβητικών ασθενών η εμφάνιση της νόσου συνδέεται άμεσα με τον τρόπο ζωής του ατόμου και συγκεκριμένα γίνεται συσχέτιση του διαβήτη με την παχυσαρκία και την καθιστική ζωή.

Έτσι λοιπόν είναι σημαντικό να διαχωριστούν οι διαφορετικοί τύποι της νόσου και να εξεταστούν ενδελεχώς τα αίτια πρόκλησης τους σε κάθε περίπτωση. Επίσης θα αναλυθούν οι επιπτώσεις του διαβήτη στη μετέπειτα ζωή του διαβητικού ατόμου καθώς η κατάσταση αυτή σε εμμένουσες συνθήκες είναι ικανή να προκαλέσει αλλοίωση σε μικρά αλλά και μεγάλα αγγεία του κυκλοφορικού συστήματος με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η λειτουργία ζωτικών οργάνων.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια ασθένεια η οποία μπορεί προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές και για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό να προσδιοριστεί το σημείο που η νόσος σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προληφθεί ή ακόμα και να αντιμετωπιστεί με αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες, την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος. Έχει ως στόχο να παρέχει πληροφορίες οι οποίες θα προσεγγίζουν το θέμα από διαφορετική σκοπιά και θα καλύπτουν τα επιμέρους τμήματα του σε ικανοποιητικό επίπεδο. Θα χρησιμοποιηθούν πρόσφατες επιστημονικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε παγκόσμιο επίπεδο, επιστημονικά άρθρα όπως και πρόσφατα έντυπα επιστημονικά συγγράμματα επί του θέματος.



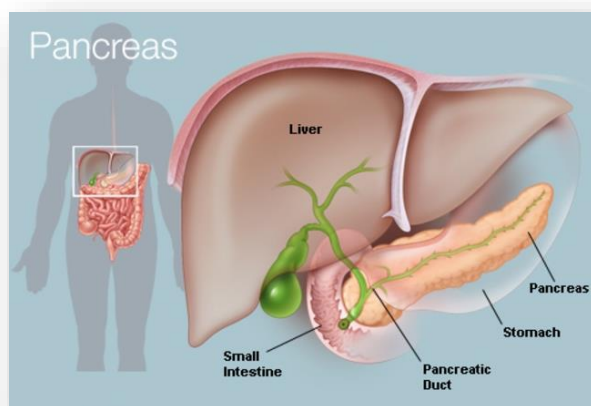
# 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

## 1.1. Ορισμός

Ως σακχαρώδη διαβήτη ορίζεται το σύνδρομο κατά το οποίο ο ασθενής πάσχει από χρόνια υπεργλυκαιμία και σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης ή παρουσιάζει αντίσταση στην ινσουλίνη ή και τα δύο. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι συνήθως μη αναστρέψιμος και οι πιθανές επιπλοκές του είναι αυτές που μειώνουν τελικά το προσδόκιμο ζωής των ασθενών. Στις επιπλοκές αυτές συγκαταλέγεται η μακροαγγειοπάθεια η οποία προκαλεί αύξηση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου, της περιφερικής αγγειοπάθειας και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Άλλη επίπτωση της νόσου αποτελεί η μακροαγγειοπάθεια η οποία φαίνεται υπεύθυνη για πλήθος καταστάσεων νοσηρότητας όπως η διαβητική αμφιβληστροπάθεια και η διαβητική νεφροπάθεια. Επίσης φαίνεται ότι συμμετέχει και στην διαβητική νευροπάθεια. <sup>(1α)</sup>

## 1.2. Ανατομία: Φυσιολογία του παγκρέατος

Το πάγκρεας είναι αδένας ο οποίος εντοπίζεται, οπισθοπεριτοναϊκά στην άνω κοιλία (Εικόνα 1-1). Ανατομικά το πάγκρεας διακρίνεται στην κεφαλή, τον αυχένα, το σώμα και την ουρά. Η κεφαλή, είναι σχετικά ευρύτερη και βρίσκεται εντός της αγκύλης του δωδεκαδακτύλου. Η αγκιστροειδής απόφυση είναι επέκταση της κεφαλής του οργάνου προς τα αριστερά. Το σώμα βρίσκεται όπισθεν του στομάχου, ενώ η ουρά του παγκρέατος φθάνει μέχρι την πύλη του σπληνός. Εντός του οργάνου βρίσκονται δύο πόροι: ο κύριος παγκρεατικός πόρος (Wirsung) και ο εφεδρικός ή δευτερεύων ή πόρος του Santorini. <sup>(2α,3α)</sup>



Εικόνα 1-1 Ανατομία του παγκρέατος<sup>(1a)</sup>

Το πάγκρεας παρουσιάζει ενδοκρινή και εξωκρινή λειτουργία<sup>(1)</sup> Αποτελείται από 4 διαφορετικές μονάδες οι οποίες επιτελούν διαφορετική λειτουργία αλλά συσχετίζονται μεταξύ τους: τον εξωκρινή ιστό, τον παγκρεατικό πόρο, τα ενδοκρινή κύτταρα και τον συνδετικό ιστό.

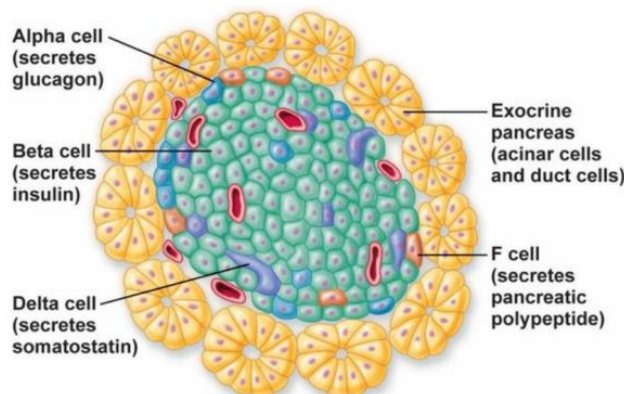
### 1.2.1. Ενδοκρινής Λειτουργία

Τα ενδοκρινή κύτταρα τα οποία αποτελούν το 1-2% του παγκρεατικού παρεγχύματος απελευθερώνουν ορμόνες στην πυλαία φλέβα οι οποίες σχετίζονται με την πέψη. Σύμπλεγμα των ενδοκρινών κυττάρων διαμορφώνουν τα νησίδια του Langerhans. Σε ένα ενήλικο άτομο η μέση διάμετρος ενός νησιδίου είναι 140 μm. Τα νησίδια αυτά επιτελούν λειτουργία ζωτικής σημασίας για τον ανθρώπινο οργανισμό καθώς είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ινσουλίνης, ορμόνης η οποία αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της ομοιόστασης της γλυκόζης.<sup>(2)</sup>

Πιο συγκεκριμένα τα νησίδια του Langerhans αποτελούνται από πέντε διαφορετικά είδη κυττάρων (α, β, δ, ε και F) και είναι υπεύθυνα για την έκκριση τουλάχιστον πέντε διαφορετικών ορμονών. Συγκεκριμένα τα ενδοκρινή κύτταρα τύπου α συμμετέχουν στην έκκριση της γλυκαγόνης. Τα κύτταρα τύπου β είναι υπεύθυνα για την έκκριση του ρυθμιστή των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, την ινσουλίνη, ενώ τα κύτταρα τύπου δ για την έκκριση της



σωμοστατίνης. Τέλος τα τυπού ε παράγουν τη γκρελίνη και τα τύπου F το παγκρεατικό πολυπεπτιδίου<sup>(1)</sup>.



Εικόνα 1-2 Φυσιολογική ανατομία ενός νησιδίου Langerhans <sup>(1)</sup>

### Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη δρά αποκλειστικά στο ήπαρ και είναι ανταγωνιστής της ινσουλίνης. Ενισχύει τη γλυκογονόλυση και την γλυκονεογένεση. Επίσης αυξάνει την οξείδωση των λιπιδίων το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή κετονικών σωμάτων. Καθοριστικός παράγοντας για την έκκριση της γλυκαγόνης αποτελεί η απελευθέρωση των αμινοξέων κατά τη πέψη πρωτεϊνών.

Η γλυκαγόνη συνδέεται με έναν GPCR υποδοχέα στα ηπατικά και αποτέλεσμα αυτής της σύνδεσης είναι η ενεργοποίηση της αδενυλ-κυκλάσης εντός του κυτταρικής μεμβράνης. Η ενεργοποίηση της έχει ως συνέπεια την αύξηση ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης της cAMP η οποία στη συνέχεια καθίσταται υπεύθυνη για την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA). Η ενεργοποίηση της έχει ως συνέπεια την φωσφορυλίωση πολλών άλλων ρυθμιστικών πρωτεϊνικών και ενζυμικών υποστρωμάτων. <sup>(1)</sup>

### Ινσουλίνη

Όπως προαναφέρθηκε η ινσουλίνη παράγεται από τα β κύτταρα των νησιδίων του Langerhans. Τα επίπεδα έκκρισης της συγκεκριμένης ορμόνης καθορίζονται από τα αντίστοιχα επίπεδα του σακχάρου που αποτελεί ρυθμιστή του, δηλαδή την ινσουλίνη. Μέτριες μεταβολές στα επίπεδα της γλυκόζης έχουν ως αποτέλεσμα αξιοσημείωτη αύξηση στα επίπεδα της ινσουλίνης. Η γλυκόζη προσλαμβάνεται από τα β κύτταρα με τη βοήθεια των μεταφορέων της γλυκόζης GLUT2. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ενδοκυτταρικών



επιπέδων του ATP με αποτέλεσμα το κλείσιμο των εξαρτώμενων από ATP ιοντικών διαύλων καλίου (KATP) τα οποία βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η εκπόλωση της μεμβράνης και η αύξηση των ενδοκυτταρικών επιπέδων ασβεστίου. Η αύξηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα της αύξηση έκκρισης της ινσουλίνης. Ινσουλίνη επίσης εκκρίνεται και λόγω αυξημένων επιπέδων αμινοξέων και ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα. <sup>(1)</sup>

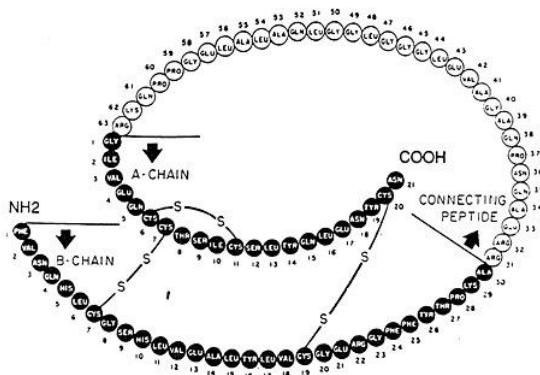
Κύριος ρόλος της συγκεκριμένης ορμόνης είναι να διατηρεί σε ένα συγκεκριμένο εύρος τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα κατά διάρκεια του εικοσιτετραώρου. Η κύρια δράση της ινσουλίνης εντοπίζεται στο ήπαρ όπου και προάγει την διαδικασία της γλυκόλυσης και την αποθήκευση της γλυκόζης ως γλυκογόνο όπως και την μετατροπή της γλυκόζης σε τριγλυκερίδια. Επίσης η ινσουλίνη έχει δράση και στο μυϊκό ιστό με κύριο ρόλο την πρόσληψη της γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και τη αποθήκευση της με τη μορφή γλυκογόνου. Τέλος στο λιπώδη ιστό η ινσουλίνη δρά προωθητικά ως προς τη διαδικασία πρόσληψης της γλυκόζης από τα λιποκύτταρα και την μετατροπή της σε τριγλυκερίδια ώστε τελικά να αποθηκευτούν με τη μορφή αυτή στο λιπώδη ιστό. <sup>(1)</sup>

Η ινσουλίνη μετά την έκκριση της εισέρχεται στην πυλαία φλέβα και μεταφέρεται στο ήπαρ. Περίπου το 50 % της εκκρινόμενης ινσουλίνης προσλαμβάνεται και αποδομείται στο ήπαρ και ό,τι απομένει διασπάται στους νεφρούς. <sup>(1α)</sup>

Όσον αφορά την δομή της συγκεκριμένης ορμόνης, η ινσουλίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη. <sup>(3)</sup> Κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 11. <sup>(1α)</sup> Είναι ετεροδιμερές 2 αλυσίδων της Α η οποία αποτελείται από 21 κατάλοιπα και της Β η οποία αποτελείται από 30 κατάλοιπα. Οι δύο αυτές αλυσίδες ενώνονται μεταξύ τους με δύο σουλφιδικούς δεσμούς ο ένας βρίσκεται μεταξύ των αμινοξέων κυστεΐνης Α7 και Β7 και ο άλλος μεταξύ των καταλοίπων Α20 και Β19. Επίσης σχηματίζεται δισουλφιδικός δεσμός και μεταξύ των αμινοξέων που βρίσκονται στην Α αλυσίδα το Α6 και το Α11. <sup>(3)</sup>

Η πρώιμη πρωτεΐνη (Εικόνα 1-3) αποτελείται από την Α και την Β αλυσίδα της ινσουλίνης και παρεμβάλλεται από μια Γ αλυσίδα. Το μήκος της ποικίλει στα σπονδυλωτά ζώα (30-52 αμινοξέα) σε κάθε άκρο της έχει δύο βασικά αμινοξέα (Arg-Arg and Lys-Arg). Η προινσουλίνη

κόβεται σε αυτά τα 2 σημεία από ένα ένζυμο που μοιάζει με την θρυψίνη με αποτέλεσμα να παράγεται η ώριμη πρωτεΐνη. <sup>(3)</sup>



Εικόνα 1-3 Η δομή της πρώιμης ινσουλίνης <sup>(3)</sup>

### Αμυλίνη (πολυπεπτίδιο αμυλοειδούς των νησιδίων)

Η συγκεκριμένη ορμόνη εκκρίνεται από τα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Εκκρίνεται συνδυαστικά με την ινσουλίνη ως απάντηση στην θερμιδική πρόσληψη. Η αμυλίνη δρα κυρίως στα α κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και στον υποθάλαμο. Φυσιολογικά η αμυλίνη να καταστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα α κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος μέσω παρακρινής αλληλεπίδρασης μεταξύ των α και β κυττάρων. Επίσης η αμυλίνη μειώνει το ρυθμό της γαστρικής κένωση με αποτέλεσμα να καθυστερείται η απορρόφηση της γλυκόζης από λεπτό έντερο στην κυκλοφορία. Τέλος ενεργοποιεί το κέντρο του εγκεφάλου ώστε να περιορίσει την κατανάλωση τροφής. <sup>(1)</sup>

### Σωματοστατίνη

Παράγεται από το δ κύτταρα του νησιδίων του παγκρέατος, από τον υποθάλαμο και τους γαστρικούς αδένες. Η σωματοστατίνη φυσιολογικά αναστέλλει την έκκριση ορμονών συμπεριλαμβανομένης της αυξητικής ορμόνης, της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, της γαστρίνης, του VIP, και θυρεοειδοτρόπο ορμόνης. Η έκκριση της ενεργοποιείται από τη γλυκαγόνη μέσω αλληλεπίδρασης μεταξύ των α και δ κυττάρων του νησιδίων του παγκρέατος. <sup>(1)</sup>



## Γκρελίνη

Παράγεται από τα ε κύτταρα του παγκρέατος, τα ενδοκρινή κύτταρα του στομάχου και τον υποθάλαμο. Ρόλος της αποτελεί την αναστολή της έκκριση του ρυθμιστή της γλυκόζης, ινσουλίνης, από τα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος μέσω παρακρινούς αλληλεπίδρασης μεταξύ των δ και των β κυττάρων των νησιδίων. Επίσης ενεργοποιεί το αίσθημα πείνας και την έκκριση της αυξητικής ορμόνης.<sup>(1)</sup>

## Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP)

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο παράγεται από τα F κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Τα θρεπτικά συστατικά από ένα γεύμα προάγουν την έκκριση της συγκεκριμένης ορμόνης. Η λειτουργία της δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. <sup>(1)</sup>

### 1.2.2. Εξωκρινής Λειτουργία

Το εξωκρινές τμήμα του παγκρέατος είναι το επικρατέστερο και αποτελείται από ένα σταφυλοειδές σύμπλεγμα εκκριτικών κυττάρων τα οποία σχηματίζουν θυλάκια γνωστά σαν λόβια του αδένου ή κυψελίδες, τα οποία συνδέονται με παρεμβαλλόμενους μικρούς αγωγούς που συγκλίνουν σε έναν μεγαλύτερο αγωγό ο οποίος τελικά κενώνει το περιεχόμενο τους, το παγκρεατικό υγρό που περιέχει τα πεπτικά ένζυμα, στο δωδεκαδάκτυλο. Τα επιθηλιακά κύτταρα των παρεμβαλλόμενων αγωγών είναι σημαντικά στην εξωκρινή έκκριση του παγκρέατος διότι εκκρίνουν ένα σχετικά μεγάλο όγκο παγκρεατικού υγρού με υψηλή συγκέντρωση αλκαλικού διαλύματος διτανθρακικού νατρίου ( $\text{NaHCO}_3$ ). <sup>(2α,3α)</sup>

### Η διαδικασία της έκκρισης στο εξωκρινές πάγκρεας

Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος είναι υπεύθυνη για την έκκριση του παγκρεατικού υγρού. Το υγρό αυτό αποτελείται από μια ποικιλία αλλά και από μια υδατική έκκριση με αλκαλικό χαρακτήρα καθώς είναι πλούσια σε διτανθρακικό νάτριο ( $\text{NaHCO}_3$ ). Τα παγκρεατικά ένζυμα



εκκρίνονται σε ενεργό μορφή από κύτταρα τα οποία ονομάζονται κυψελοειδή. Τα κύτταρα του εκφορητικού πόρου είναι υπεύθυνα για την έκκριση του αλκαλικού υδατικού διαλύματος. Το παγκρεατικό υγρό εκκρίνεται από τον παγκρεατικό πόρο, ο οποίος συνήθως συνενώνεται με το χοληδόχο πόρο, πριν από την εκβολή του προς το δωδεκαδάκτυλο, με τη θηλή του Vater, που περιβάλλεται από το σφιγκτήρα του Oddi. Τα παγκρεατικά ένζυμα έχουν την ικανότητα να επιτύχουν σχεδόν πλήρη πέψη της τροφής. Οι τρεις τύποι των παγκρεατικών ενζύμων είναι<sup>(2α,3α)</sup>

### 1. Πρωτεολυτικά ένζυμα (πέψη των πρωτεϊνών)

Τρία είναι κατά κύριο λόγο τα πρωτεολυτικά ένζυμα που εκκρίνονται ανενεργά το θρυψινογόνο, το χυμοθρυψινογόνο και η προκαρβοξυπεπτιδάση. Η δράση του κάθε ενζύμου εντοπίζεται στην υδρόλυση διαφορετικών πεπτιδικών δεσμών που σχηματίζουν τα αμινοξέα σε μια πρωτεΐνη η οποία περνά από τη διαδικασία της πέψης.<sup>(2α,3α)</sup>

Όταν το θρυψινογόνο εκκρίνεται στον αυλό του δωδεκαδάκτυλου, η εντεροκινάση το μετατρέπει στην ενεργό ενζυμική μορφή του την θρυψίνη. Σκοπός της κατάλυσης της ενεργοποίησης του από ένα συγκεκριμένο ένζυμο και όχι η απευθείας έκκρισης της ενεργού μορφής, όπως και με την περίπτωση πεψινογόνου είναι η παρεμπόδιση της πρωτεολυτικής πέψης των κυττάρων του ίδιου του παγκρέατος. Ως μια επιπλέον δικλείδα ασφαλείας, στο πάγκρεας εκκρίνεται μια πρωτεΐνη η οποία είναι γνωστή ως αναστολέας της θρυψίνης, και ρόλος της είναι η αναστολή της δράσης της θρυψίνης σε περίπτωση που λάβει χώρα η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου στο πάγκρεας. Κάτι τέτοιο είναι δυνατό να συμβεί σε περίπτωση που το πάγκρεας έχει υποστεί βλάβη σε μεγάλη έκταση όπως και σε περίπτωση απόφραξης του εκφορητικού πόρου. Αυτό συμβαίνει διότι στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται συσσώρευση του παγκρεατικού υγρού στις περιοχές του παγκρέατος οι οποίες εμφανίζουν παθολογικά χαρακτηριστικά. Έτσι η δικλείδα ασφαλείας σταματά να υπάρχει καθώς υπερκαλύπτεται η δράση του αναστολέα της θρυψίνης. Έτσι οδηγούμαστε αναπόφευκτα στην ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων του παγκρεατικού υγρού, τα οποία με τη σειρά τους καταστρέφοντας το πάγκρεας πέπτοντάς το εντός ολίγων ωρών.<sup>(2α,3α)</sup>



Με την ίδια λογική η ανενεργή μορφή της χυμοθριψίνης (χυμοθρυψινογόνου) όπως και η αυτή της καρβοξυπεπτιδάση (προκαρβοξυπεπτιδάση) μετατρέπονται στην ενεργή τους μορφή με τη καταλυτική δράση της θρυψίνης η οποία λαμβάνει χώρα στον αυλό του δωδεκαδάκτυλου. <sup>(2α,3α)</sup>

## 2. Παγκρεατική αμυλάση

Η παγκρεατική αμυλάση μετατρέπει τους πολυσακχαρίτες (π. χ. άμυλο, γλυκογόνο) σε δισακχαρίτες. Η αμυλάση δεν έχει την ικανότητα να πέψει την κυτταρίνη. Τα συγκεκριμένο ένζυμο εκκρίνεται στο παγκρεατικό υγρό σε ενεργό μορφή διότι δεν είναι επιβλαβής για τα εκκριτικά κύτταρα. <sup>(2α,3α)</sup>

## 3. Παγκρεατική λιπάση (πέψη των λιπών)

Ρόλος των ενζύμων αυτών αποτελεί η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων παράγοντας έτσι μονογλυκερίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η λιπάση όπως και η αμυλάση εκκρίνεται στην ενεργό ενζυμική της μορφή διότι δεν μπορεί να ασκήσει επιβλαβή δράση στα παγκρεατικά κύτταρα.

Άλλα ένζυμα με ρόλο την πέψη των λιπιδίων είναι η φωσφολιπάση και η εστεράση της χοληστερόλης. Το πρώτο ένζυμο είναι υπεύθυνο για την υδρόλυση των φωσφολιπιδίων προς ελεύθερα λιπαρά οξέα, ενώ το δεύτερο υδρολύει τους εστέρες της χοληστερόλης.

Τέλος τα λοβιώδη κύτταρα είναι υπεύθυνα για την έκκριση και πολύ μικρής ποσότητας νουκλεάσων (υδρόλυση νουκλεϊκών οξέων) και ελαστασών (πέπτουν την ελαστίνη). <sup>(2α,3α)</sup>

### Παγκρεατική υδατική αλκαλική έκκριση

Το βέλτιστο ΡΗ για τη δράση των παγκρεατικών ενζύμων είναι ουδέτερο προς ελαφρώς αλκαλικό (βασικό) περιβάλλον. Η αλκαλική υδατική έκκριση λαμβάνει χώρα για την εξουδετέρωση του γαστρικού υγρού για τη επίτευξη της βέλτιστης δράσης των ενζύμων αυτών αλλά και για την προστασία του βλεννογόνου του δωδεκαδάκτυλου από το οξύ. Ο σχηματισμός των διτανθρακικών ιόντων συμβαίνει όταν το διοξείδιο του άνθρακα περνά εντός των κυττάρων όπου εκεί με τη δράση ενός συγκεκριμένου ενζύμου, της καρβονικής ανυδράσης, καταλύει τη



μετατροπή του διοξειδίου του άνθρακα σε διτανθρακικά. Τα ιόντα αυτά μεταφέρονται τελικά με από τα κύτταρα του πόρου ή αγωγού στον αυλό του εκφορητικού πόρου, ενώ τα ιόντα υδρογόνου μεταφέρονται ενεργά στο μεσοκυττάριο υγρό. Τα ιόντα υδρογόνου περνούν εκτός του κύτταρου σε ανταλλαγή με ιόντα νατρίου τα μεταφέρονται με παθητική διάχυση από το μεσοκυττάριο υγρό εντός του κυττάρου. Ως αποτέλεσμα της παραπάνω διαδικασίας είναι τελικά η έκκριση ισοσμωτικού διαλύματος διτανθρακικού νατρίου. <sup>(2α,3α)</sup>

### 1.3. Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο διαβήτης μπορεί να διαχωριστεί στις εξής κατηγορίες: <sup>(4)</sup>

Διαβήτης τύπου 1

Διαβήτης τύπου 2

Διαβήτης κύησης

#### 1.3.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 σχετίζεται με την καταστροφή των β παγκρεατικών κυττάρων από το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα. Τα παλαιότερα χρόνια επικρατούσε η πεποίθηση ότι ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης αποτελούσε μια μεταβολική διαταραχή η οποία εμφανίζεται σε άτομα μικρής ηλικίας και κυρίως σε άτομα μέχρι την εφηβεία, αλλά την τελευταία δεκαετία η ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων δεν αποτελεί πλέον περιοριστικό παράγοντα. Αν και η διάγνωση του μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε ηλικία, είναι μια από τις πιο κοινές χρόνιες ασθένειες στην παιδική ηλικία. Εμφανίζεται κυρίως στις ηλικίες 5-7 και πάνω όπως και κοντά στην εφηβεία. Είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα το οποίο εμφανίζεται στα αγόρια σε μεγαλύτερο βαθμό.

<sup>(5)</sup>



### 1.3.2 Αίτια Διαβήτη Τύπου 1

Η παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου 1 θεωρείται ότι είναι διαταραχή η οποία προκύπτει από αυτοάνοση καταστροφή παγκρεατικών β κυττάρων που εκκρίνουν ινσουλίνη. Η παρουσία μιας χρόνιας φλεγμονώδους διήθησης επηρεάζει τα παγκρεατικά νησίδια κατά τη συμπτωματική έναρξη του διαβήτη τύπου 1. Ένα άλλο δόγμα είναι ότι σε ασθενείς με μακροχρόνια νόσο, το πάγκρεας στερείται κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη και τα υπόλοιπα β κύτταρα είναι ανίκανα για αναγέννηση. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι αν και οι περισσότεροι ασθενείς με μακροχρόνιο διαβήτη τύπου 1 έχουν λίγα β κύτταρα, υπάρχουν ενδείξεις για αναγέννηση β-κυττάρων σε βρέφη και πολύ μικρά παιδιά (όχι όμως σε εφήβους ή ενήλικες). Πολλά από αυτά που κατανοούμε σχετικά με την παθογένεση του διαβήτη τύπου 1 προέρχονται από την ανάλυση των παγκρεατικών δειγμάτων, των ορών και των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος που λαμβάνονται από τους ασθενείς με τη διαταραχή. Μελέτες των συστατικών αυτών υποδεικνύουν ότι μια σειρά λειτουργικών ελαττωμάτων στον μυελό των οστών, τον θύμο αδένα, το ανοσοποιητικό σύστημα και τα β κύτταρα συνεισφέρουν συλλογικά στην παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου 1. <sup>(1α)</sup>

### 1.3.3 Παράγοντες Κινδύνου

Γενετική προδιάθεση

Ο διαβήτης τύπου 1 δεν κληρονομείται γενετικά αλλά μπορεί να παρουσιαστεί αυξημένη προδιάθεση για το νόσημα. <sup>(1α)</sup>

Μονοζυγωτικός δίδυμος ασθενούς με διαβήτη τύπου 1 έχει μόνο 30-50 % πιθανότητα να εμφανίσει τη νόσο. Από αυτό συμπεραίνουμε ότι εφόσον σε δίδυμα αδέρφια με ταυτόσημα γονίδια μπορεί ο ένας από τους δύο να μην εμφανίσει τη νόσο και ότι διαδραματίζουν ρόλο και μη γενετικοί παράγοντες. Άτομο με γονέα που πάσχει από ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη έχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 και αν ο πατέρας είναι ο γονέας που πάσχει οι πιθανότητες εμφάνισης της νόσου στο τέκνο είναι μεγαλύτερες έως την ηλικία των 20 ετών. Επίσης εάν ένα από τα αδέρφια έχει εμφανίσει διαβήτη τύπου 1 τότε κάθε άλλο παιδί της

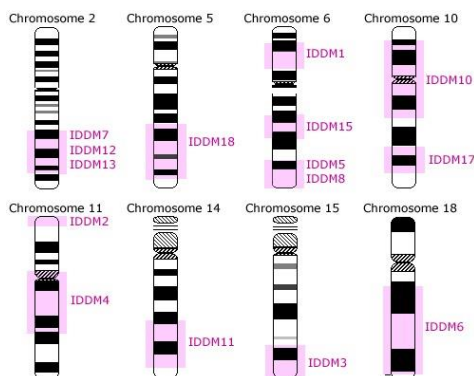




οικογένειας έχει 6 % πιθανότητα να νοσήσει και αυτό έως την ηλικία των 20 ετών. Εάν τα αδέρφια έχουν τον ίδιο τύπο HLA με το παιδί που πάσχει ο κίνδυνος αυξάνεται στο 20%. <sup>(1α)</sup>

Τα γονίδια HLA βρίσκονται στο χρωμόσωμα 6 εμφανίζουν πολυμορφισμό σε μεγάλο βαθμό και διαδραματίζουν ρόλο στη ρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος. Έχει παρατηρηθεί ότι πάνω από το 90% των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 φέρουν το HLA DR3 ή και το HLA DR4 συγκρινόμενοι με το γενικό πληθυσμό όπου οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί εμφανίζονται στο 35 %. Οι ετερόζυγοι αυτών εμφανίζουν αθροιστικό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 1. Αντίθετα το HLA DR2 φαίνεται ότι δρα προστατευτικά. Όσα γονίδια είναι γνωστά και τείνουν να αυξάνουν την προδιάθεση για διαβήτη κληρονομούνται μαζί με συγκεκριμένους τύπους HLA. Επίσης ισχυρότερη ακόμη συσχέτιση εμφανίζεται στην περιοχή DQ με αποτέλεσμα αντικατάσταση του αμινοξέος στη θέση 57 της β αλυσίδας του HLA DQ από άλλο αμινοξύ αυξάνει σημαντικά την προδιάθεση. <sup>(1α)</sup>

Σε έρευνες που έχουν λάβει χώρα και έχουν ως σκοπό την εύρεση περιοχών στο γονιδίωμα οι οποίες είτε είναι υπεύθυνες για εμφάνιση προδιάθεσης στον διαβήτη τύπου 1 είτε αντιθέτως έχουν συσχετιστεί με προστατευτική δράση έναντι της νόσου έχουν βρεθεί 10-20 περιοχές ενδιαφέροντος (Εικόνα 1-4). Οι περιοχές αυτές έχουν ονομαστεί IDDM1 (τόπος HLA), IDDM2 κτλ. Η περιοχή HLA διαδραματίζει τον μεγαλύτερο ρόλο. Ωστόσο και η IDDM2 η οποία βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 και είναι κοντά στο γονίδιο που κωδικοποιεί την ινσουλίνη φαίνεται να παρουσιάζει βραχείς, ενδιάμεσες και μακρές προσθήκες. Το 80 % των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 παρουσιάζει ομοζυgotία βραχέος αλληλόμορφου (τάξης I) ενώ η ίδια ομόζυγη κατάσταση βρέθηκε μόνο στο 40 % της ομάδας ελέγχου. <sup>(1α)</sup>





Εικόνα 1-4 Περιοχές γονιδιώματος που επηρεάζουν την προδιάθεση για διαβήτη τύπου 1(1α)

### **Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση αυτοάνοσης καταστροφής των β κυττάρων. Παρακάτω παραθέτονται οι σημαντικότεροι τέτοιοι παράγοντες και άλλοι για τους οποίους δεν υπάρχει ακόμη κάποια ξεκάθαρη συσχέτιση αλλά αποτελούν πιθανούς υποψήφιους παράγοντες κινδύνου.

Ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι ιικές λοιμώξεις. Οι βακτηριακές λοιμώξεις επίσης δεν μπορούν να αποκλειστούν καθώς μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αποτελέσουν αίτιο βλάβης στο πάγκρεας. Οι εντεριοί έχουν συσχετιστεί περισσότερο. Οι συγκεκριμένοι ιοί έχουν ανιχνευθεί στο πάγκρεας ασθενών που διαγνώστηκαν διαβήτη τύπου ένα σε κοντινή χρονική απόσταση. Επίσης αναφέρεται ότι η λοίμωξη με εντεριοί κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να οδηγήσει σε εμμένουσα λοίμωξη και σε δημιουργία αυτοαντισωμάτων των νησιδίων στη μητέρα αλλά και στον απόγονο. Ένας πιθανός μηχανισμός στον οποίο οφείλεται η επίμονη λοίμωξη του εντεριοίου στα παγκρεατικά νησίδια έχει προταθεί από μελέτες της εντερικής μυοκαρδίτιδας. Με διαγραφή των νουκελεοτιδίων 22-36 στην 5΄μη μεταγραφόμενη περιοχή του ιικού γεννητικού υλικού έχει ως αποτέλεσμα την ανικανότητα του ιού να προκαλέσει βλάβη. Ωστόσο δεν υπάρχουν παρόμοια δεδομένα για την δημιουργία αυτοαντισωμάτων για τα νησίδια. Μια *in vitro* μελέτη κάνει την υπόθεση ότι η εμμένουσα λοίμωξη των παγκρεατικών κυττάρων του παγκρεατικού πόρου καταστρέφει την ικανότητα τους να διαχωρίζονται σε β κύτταρα, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο αριθμός των β κυττάρων.<sup>(7)</sup>

### **Υπόθεση της Υγιεινής**

Σύμφωνα με τη υπόθεση αυτή η συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων ασθενειών μπορεί να αυξάνεται λόγω της μείωσης στη συχνότητα παιδικών λοιμώξεων λόγω της βελτίωσης της υγιεινής του περιβάλλοντα χώρου. Προοπτικές μελέτες δείχνουν σημαντική αύξηση του κινδύνου αυτοανοσίας νησιδίων του παγκρέατος με πιο συχνές αναπνευστικές λοιμώξεις κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής του εμβρύου. Η συσχέτιση αυτή ήταν ασθενέστερη για λοιμώξεις σε βρέφη ηλικίας 6-12 μηνών και απύσα για βρέφη ηλικίας άνω του 1 έτους.



Συνοπτικά, οι προοπτικές μελέτες γενικά δεν υποστηρίζουν την υπόθεση υγιεινής για τον διαβήτη τύπου 1. Θεωρείται ότι στις χώρες με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1, η αυξημένη υγιεινή είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ανοσίας αγέλης σε εντεροϊούς μεταξύ των εγκύων γυναικών, εκθέτοντας έτσι τα έμβρυα και τα νεογέννητα μωρά στις προγεννητικές ή βρεφικές εντεροϊικές μολύνσεις. <sup>(7)</sup>

Άλλοι παράγοντες που διαδραματίζουν ρόλο στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 έχουν καταγραφεί και αφορούν τη διατροφή παρατίθενται παρακάτω.

### **Θηλασμός**

Φαίνεται ότι παιδιά τα οποία θηλάζουν έχουν μικρότερες πιθανότητες να εμφανίσουν αυτοάνοση κατάσταση στα νησιδία του παγκρέατος όπως και διαβήτη τύπου 1. Έτσι φαίνεται ότι ο θηλασμός είναι πιθανό να αποτελεί προστατευτικό παράγοντα όσον αφορά τη συγκεκριμένη νόσο. Από την άλλη πλευρά φαίνεται ότι η πρόωρη έκθεση του παιδιού στο αγελαδινό γάλα δεν αυξάνει τις πιθανότητες για εμφάνιση της νόσου μέχρι στιγμής. <sup>(7)</sup>

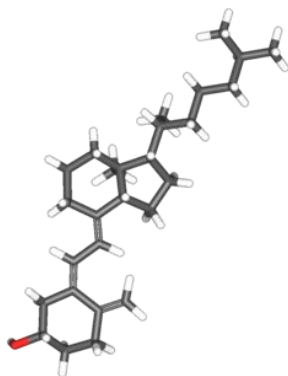
### **Αγελαδινό γάλα**

Μελέτες σε παιδιά που έχουν ως στόχο την αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης αγελαδινού γάλακτος και την εμφάνιση αυτοαντισωμάτων των νησιδίων του παγκρέατος και του διαβήτη τύπου 1 έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα καθώς σε κάποιες από αυτές έχει συσχετιστεί με την αύξηση του κινδύνου και σε άλλες με μείωση του. Η αυξημένη κατανάλωση αγελαδινού γάλακτος μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο για αυτές τις καταστάσεις μέσω της μεσολάβησης συγκεκριμένων λιπαρών οξέων που βρίσκεται στο γάλα και το κρέας της αγελάδας όπως το πεντα-δεκανοϊκό, τα ισομερή του μονοακόρεστο παλμιτολεϊκού οξέος 16:1 ωμέγα-7 και 16:1 ωμέγα-9, και το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ. <sup>(7)</sup>



## Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D εξετάζεται ως πιθανός προστατευτικός παράγοντας καθώς έχει ενεργό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και στα βιοσηματοδοτικά μονοπάτια που σχετίζονται με τον διαβήτη (Εικόνα 1-5).



Εικόνα 1-5 Χημική δομή βιταμίνης D<sup>(7)</sup>

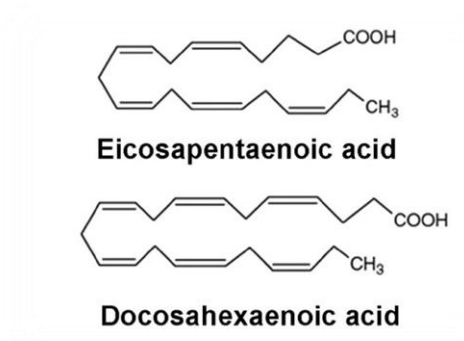
Η βιταμίνη D έχει επίσης αποδειχθεί ότι μεταβάλλει την ισορροπία της απόκρισης των T-κυττάρων του προς τη μείωση των επιπέδων T-βοηθητικών κυττάρων-1. Η εποχικότητα της γέννησης σε παιδιά με διαβήτη τύπου 1 και το εποχιακό πρότυπο στη διάγνωση του διαβήτη τύπου 1 μπορεί να εξηγηθεί από την εποχική διακύμανση της παραγωγής βιταμίνης D λόγω της διαφορετικής, ανάλογα με την εποχή, έκθεσης στον ήλιο. Ωστόσο, μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης της πρόσληψης βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είχε ούτε θετικό ούτε αρνητικό αντίκτυπο στη συχνότητα εμφάνισης του ινσουλινοεξαρτόμενου διαβήτη. Άλλες μελέτες απέδειξαν ότι ο κίνδυνος του διαβήτη τύπου 1 ήταν χαμηλότερος στα βρέφη που γινόταν χορήγηση βιταμίνης D (καλσιτριόλη) σε σύγκριση με βρέφη που δεν γινόταν χορήγηση. Η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D (από τρόφιμα και συμπληρώματα) επίσης δεν συσχετίστηκε με αυτοανοσία των νησιδίων ή πρόοδο προς διαβήτη τύπου 1. <sup>(7)</sup>

## Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακριάς αλυσίδας και συγκεκριμένα τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα διαδραματίζουν ρόλο στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Μια σχετική ανεπάρκεια ωμέγα-3



λιπαρών οξέων, χαρακτηριστική πολλών δυτικών διαιτών, μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Στη Νορβηγία, μια προοπτική μελέτη σε βρέφη δεν διαπίστωσε συσχέτιση κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 και των συγκεντρώσεων του εικοσαεξαενοϊκού οξέος (DHA), του εικοσαπενταενοϊκού οξέος (EPA) και άλλων συγκεντρώσεων λιπαρών οξέων στο κλάσμα φωσφολιπιδίων του μητρικού ορού που συλλέχθηκε σε προχωρημένη εγκυμοσύνη (Εικόνα 1-6). Σε παιδιά από τη Φιλανδία έγινε συσχέτιση των χαμηλών συγκεντρώσεων του λινολεϊκού οξέος στον ορό (ωμέγα-6 λιπαρό οξύ), των DHA ή EPA, με αυξημένο κίνδυνο αυτοανοσίας των νησιδίων. Είναι ενδιαφέρον ότι σε μια αμερικανική μελέτη υψηλότερη πρόσληψη λιπαρών οξέων ωμέγα-3 κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και υψηλότερη παρουσία ωμέγα 3 λιπαρών οξέων στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων προέβλεπε μικρότερο κίνδυνο αυτοανοσίας των νησιδίων. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η πρόσληψη ωμέγα-3-λιπαρών οξέων είναι ακόμη χαμηλή στη διατροφή ορισμένων περιοχών του κόσμου (π. χ. Ινδία), σε σχέση με τις δυτικές δίαιτες, χωρίς αυτό να εμφανίζει κάποια επίπτωση στα περιστατικά του διαβήτη τύπου 1. <sup>(7)</sup>



Εικόνα 1-6 Χημικές δομές DHA & EPA <sup>(7)</sup>

### Τοξίνες και χημικές ενώσεις

Οι τοξίνες στα τρόφιμα ή στο νερό μπορεί να ενεργοποιήσουν αυτοάνοσους μηχανισμούς σε γενετικά ευάλωτα άτομα και η έκθεση σε τοξίνες μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο των κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων. Κάποιες περιστασιακές και οικολογικές ενδείξεις



δείχνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του διαβήτη τύπου 1 και του ύδατος που περιέχει νιτρικά, νιτρώδη ή νιτροζαμίνες, αν και σε άλλες μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια σύνδεση. <sup>(7)</sup>

### **Στρες β κυττάρων**

Το υπερβολικό βάρος, η εφηβεία, η χαμηλή φυσική δραστηριότητα, τραύματα, μολύνσεις και υπερβολική κατανάλωση γλυκόζης, μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 1. Το ψυχολογικό στρες όχι μόνο αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγώντας στην αύξηση της ζήτησής στα β κύτταρα, αλλά μέσω των αυξημένων συγκεντρώσεων κορτιζόλης μπορεί επίσης να επηρεάσει άμεσα την ανοσοαπόκριση. Το παρατεταμένο στρες ενδοπλασματικού δικτύου επηρεάζει τη σύνθεση της ινσουλίνης και προκαλεί την απόπτωση των παγκρεατικών β-κυττάρων. <sup>(7)</sup>

## **1.4. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2**

Ο διαβήτης τύπου 2, ο οποίο αναφέρεται και ως "διαβήτης μη εξαρτώμενος από την ινσουλίνη" αντιπροσωπεύει 90-95% του συνόλου των περιστατικών του διαβήτη. Αυτός ο τύπος νόσου αφορά άτομα που έχουν σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης ενώ παρουσιάζουν και περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη. Τουλάχιστον αρχικά, και συχνά σε όλη ζωή τους, τα άτομα αυτά χρειάζονται θεραπεία ινσουλίνης για να επιβιώσουν. Υπάρχουν διάφορες αιτίες διαβήτη τύπου 2. Αν και οι συγκεκριμένες αιτιολογίες δεν είναι γνωστές, δεν συμβαίνει αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Το υπερβολικό βάρος αποτελεί αίτιο για παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη έως κάποιο βαθμό. Ασθενείς με φυσιολογικό τυπικά βάρος ενδέχεται να έχουν αυξημένο ποσοστό του σωματικού λίπους που διανέμεται κυρίως στην κοιλιακή περιοχή. Η διαβητική κετοοξείδωση εμφανίζεται σπάνια λόγω διαβήτη τύπου 2, συνήθως δημιουργείται σε συνδυασμό με το στρες που προκαλεί μια άλλη ασθένεια όπως κάποια λοίμωξη ή επίσης η χρήση ορισμένων φαρμάκων (π. χ. κορτικοστεροειδών, τα άτυπα αντιψυχωσικά και τα άλατα νατρίου-αναστολείς συν-μεταφορέα 2 γλυκόζης). Ο διαβήτης τύπου 2 συχνά δεν αναγνωρίζεται



για πολλά χρόνια λόγω του γεγονότος ότι η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται σταδιακά και, σε προηγούμενα στάδια, συχνά δεν είναι σοβαρή αρκετά για τον ασθενή. Παρ'όλα αυτά, ακόμη και στους ασθενείς που δεν έχουν διαγνωσθεί αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών. Η έκκριση ινσουλίνης είναι ελαττωματική σε αυτούς τους ασθενείς και ανεπαρκής για να αντισταθμίσει αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί βελτιωθεί με τη μείωση του βάρους και / ή φαρμακολογική θεραπεία της υπεργλυκαιμίας αλλά σπάνια αποκαθίσταται στο φυσιολογικό. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται με την ηλικία, την παχυσαρκία και την έλλειψη της σωματικής δραστηριότητας. Εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες με προηγούμενη GDM, στα άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, και σε ορισμένες φυλετικές/εθνικές υποομάδες (Αφροαμερικανός, Ινδιάνος, Ισπανόφωνος /Λατίνος και Ασιατικός Αμερικανός).<sup>(4)</sup>

#### **1.4.1. Αίτια Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2**

Ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης είναι μια ασθένεια η οποία εξαρτάται τόσο από γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν τη λειτουργία των β κυττάρων του νησιδίου του παγκρέατος αλλά και την ανταπόκριση στην ινσουλίνη από τους ιστούς (μυς, ήπαρ, λιπώδης ιστός, πάγκρεας). Γίνεται προσπάθεια κατανόησης του μηχανισμού σύνδεσης της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη δυσλειτουργικότητα των β κυττάρων (Εικόνα 1-7). Η πλειοψηφία των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη τύπου 2 είναι υπέρβαροι και έχουν σπλαχνικό λίπος. Επομένως, το σπλαχνικό αυτό λίπος φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Έχει αναφερθεί η υπόθεση που καταδεικνύει τις αυξημένες συγκεντρώσεις των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων ως κυριότερους παράγοντες. Έκτος από αυτήν την υπόθεση υπάρχει και η θεωρία του συνδρόμου έκτοπης αποθήκευσης λίπους (εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα μυϊκά, ηπατικά και παγκρεατικά κύτταρα) όπως και η υπόθεση ότι ο λιπώδης ιστός λειτουργεί ως όργανο με ενδοκρινική λειτουργία (έκκριση διαφόρων αδιποκυτοκινών (πχ λεπτίνης και TNF). Διάφορα όργανα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου 2. Διαταραχή της διασταυρούμενης επικοινωνίας μεταξύ του ενδοκρινή παγκρέατος, του ήπατος, των



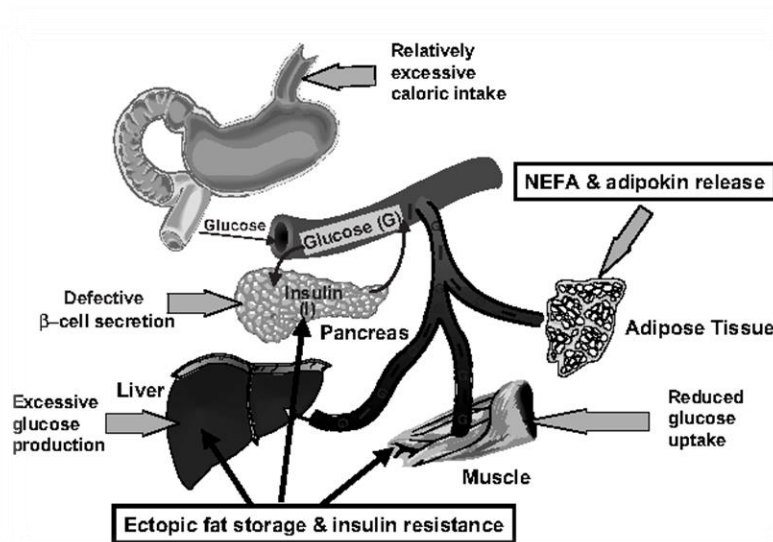
σκελετικών μυών, του λιπώδους ιστού και, πιθανώς, του εντέρου και του κεντρικού το νευρικό σύστημα μπορεί να οδηγήσει σε αλλοίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης. <sup>(13)</sup>

Ο ρόλος της παχυσαρκία στην ανάπτυξη και εξέλιξη την νόσου τονίστηκε σχεδόν πριν από μια δεκαετία. Συγκεκριμένα αναγνωρίστηκε η αλληλεπίδραση των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA) με το μεταβολισμό της γλυκόζης. Η μη φυσιολογική διανομή λίπους στο σώμα και ιδιαιτέρως η αρνητική επίδραση του ενδοκοιλιακού λίπους και του σπλαχνικού λίπους είναι πλέον ευρέως αναγνωρισμένη. Έχει επίσης αναγνωριστεί και ο επιβλαβής ρόλος της έκτοπης αποθήκευσης τριγλυκεριδίων στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς ο λιπώδης ιστός μπορεί να εκκρίνει διάφορα μόρια τα οποία παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυτά τα μόρια είναι η λεπτίνη, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) -α, αντισταστίνη, αδιπονεκτίνη κ. α <sup>(13)</sup>

Έχει αποδειχθεί ότι η διάθεση της γλυκόζης με τη μεσολάβηση της ινσουλίνης στους σκελετικούς μυς είναι μειωμένη στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, η χρήση ισοτόπων έχει δείξει ότι η παραγωγή ηπατικής γλυκόζης δεν αναστέλλεται επαρκώς από την ινσουλίνη αποδεικνύοντας με τον τρόπο αυτό την αντίσταση στην ινσουλίνη και από το ήπαρ και από τους σκελετικούς μυς. Παρόλα αυτό μοριακός μηχανισμός που αναπτύσσεται ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη σε άτομα που έχουν την τάση να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 2 δεν είναι ακόμα σαφής. Όσον αφορά τη γεννητική προδιάθεση είναι πιθανό να συμβάλλει ένας αριθμός από διαφορετικά γονίδια. Οι μη γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η άσκηση, η διατροφή και η γήρανση. Το αυξημένο ενδοκοιλιακό λίπος συνδέεται με μία αυξημένη απελευθέρωση του NEFA που μπορεί να προκαλέσει μείωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη τόσο στο ηπατικό όσο και στο μυϊκό ιστό. Στο ήπαρ, αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη γλυκόζη (κυρίως λόγω της αυξημένης γλυκονεογένεσης), αυξημένη παραγωγή VLDL. <sup>(13)</sup>

Οι συνέπειες στους σκελετικούς μυς είναι η μείωση της οξειδωσης της γλυκόζης και της αποθήκευσης γλυκόζης. <sup>(13)</sup>





Εικόνα 1-7 Συμβολή του ενδοκρινικού παγκρέατος, του ήπατος, του σκελετικού μυός και του λιπώδους ιστού στην παθογένεση του διαβήτη τύπου 2<sup>(13)</sup>

Συμβολή του ενδοκρινικού παγκρέατος, του ήπατος, του σκελετικού μυός και του λιπώδους ιστού στην παθογένεση του διαβήτη τύπου 2: αναδυόμενος ρόλος της έκτοπης αποθήκευσης λίπους στο ήπαρ, των μυών και των β-κυττάρων και του λιπώδους ιστού ως ενδοκρινικού οργάνου που απελευθερώνει διάφορες αδιποκυτκίνες εκτός των εστερικών (NEFA) παρουσία θετικού ενεργειακού ισοζυγίου και παχυσαρκίας <sup>(13)</sup>

## 1.5. Συμπτώματα Διαβήτη Τύπου 1 & 2

Στον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (διαβήτη τύπου 1) τα συμπτώματα εμφανίζονται σε οξεία μορφή σε νεαρά άτομα κατά τη διάρκεια λίγων εβδομάδων ή ακόμη και ημερών. Παρόλα αυτά υπάρχουν ενδείξεις ότι πριν τα συμπτώματα προηγείται μια προδιαβητική περίοδος η οποία μπορεί να διαρκεί αρκετούς μήνες κατά τη διάρκεια της οποίας παρατηρούνται ανοσολογικές διαταραχές, μείωση στην απόκριση της ινσουλίνης μετά από χορήγηση γλυκόζης και αδυναμία ανάπτυξης του νεαρού ατόμου. <sup>(4α)</sup>

Η οξεία εκδήλωση περιλαμβάνει τρία συμπτώματα:

Πολυουρία: είναι αποτέλεσμα της οσμωτικής εκδήλωσης που εμφανίζεται όταν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος διαπερνούν το νεφρικό ουδό



Αυξημένη επιθυμία για κατανάλωση υγρών: λόγω της προσκόπτουσας απώλειας υγρών και ηλεκτρολυτών

Απώλεια βάρους: είναι αποτέλεσμα της ένδειας υγρών και της αυξημένης διάσπασης λίπους και μυϊκής μάζας λόγω έλλειψης στην ορμόνη της ινσουλίνης

Αν δεν αναγνωριστούν τα συμπτώματα αυτά σε ασθενή ο οποίος πάσχει από ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τότε η κύρια εκδήλωση είναι πιθανό να είναι η κετοξέωση. <sup>(1α)</sup>

Επίσης υπάρχει πιθανότητα για οξεία εκδήλωση κατά την οποία η εμφάνιση των κλινικής εικόνας που σχετίζεται με το σακχαρώδη διαβήτη να γίνει σε διάστημα αρκετών μηνών ή ακόμη και χρόνων. Και σε αυτή την περίπτωση τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν την πολουρία, την πολυδιψία και την απώλεια βάρους αλλά συνήθως ιατρική βοήθεια ζητάτε λόγω άλλων συμπτωμάτων που εμφανίζονται όπως η έλλειψη ενεργητικότητας, το θάμβος οράσεως (διαθλαστικές μεταβολές που προκαλούνται από τη γλυκόζη), ο κνησμός του αιδοίου ή η βαλανίτιδα η οποία οφείλεται σε λοίμωξη από Candida. <sup>(4α)</sup>

Επίσης ως πρώτη εκδήλωση της νόσου μπορεί να εμφανιστούν οι παρακάτω επιπλοκές:

- Σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις του δέρματος
- Αμφιβληστροπάθεια η οποία διαπιστώνεται κατά την επίσκεψη σε οφθαλμίατρο
- Πολυνευροπάθεια η οποία προκαλεί αίσθημα νυγμών και αιμωδία στα άκρα πόδια
- Ανικανότητα
- Αρτηριοπάθεια η οποία οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και περιφερική γάγγραινα<sup>(4α)</sup>

## 1.6. Διάγνωση

Κριτήριο για τη διάγνωση του διαβήτη αποτελούν οι τιμές γλυκόζης αίματος νηστείας υψηλότερες από 7 mmol / L (126 mg / dL) και γλυκόζη αίματος 11,1 mmol / L (200 mg / dL) ή υψηλότερη με συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή μη φυσιολογική δοκιμή ανοχής γλυκόζης. Το 2009, η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη τροποποίησε τις κατευθυντήριες γραμμές για τη



διάγνωση του διαβήτη ώστε να συμπεριλάβει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C, εξέταση που υπολογίζει μέση τιμή συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα σε διάστημα 3 μηνών) και τιμές 6,5% ή υψηλότερες να αποτελούν κριτήριο διάγνωσης. Ιδιαίτερα μεταξύ των ενηλίκων, η διάγνωση του τύπου 1 έναντι του διαβήτη τύπου 2 μπορεί να αποτελέσει πρόκληση. Περίπου το 5-15% των ενηλίκων που έχουν διαγνωσθεί με διαβήτη τύπου 2 μπορεί να έχουν πραγματικά νόσο τύπου 1 και αν συμβαίνει αυτό, ίσως το 50% των πραγματικών περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 να έχουν διαγνωσθεί λανθασμένα ως διαβήτη τύπου 2, με αποτέλεσμα ο αριθμός των περιπτώσεων ασθένειας τύπου 1 να υποτιμάται σε μεγάλο βαθμό. Η ακριβής διάγνωση αυτής της διαταραχής είναι ζωτικής σημασίας για τη βέλτιστη φροντίδα και την αποφυγή επιπλοκών και η σωστή διαπίστωση της διαβητικής κετοξέωσης στη διάγνωση της νόσου τύπου 1 αποτελεί ένα βασικό παράθυρο για την επιβίωση.<sup>(5)</sup>

Οι προσπάθειες διακρίσεως των περιπτώσεων ενηλίκων με διαβήτη τύπου 1 από εκείνες με νόσο τύπου 2 έχουν οδηγήσει στην πρόταση νέων ταξινομήσεων της ασθένειας, συμπεριλαμβανομένης της λανθάνουσας αυτοάνοσης νόσου των ενηλίκων (LADA) και του διαβήτη με τάση κέτωσης.<sup>(5)</sup>

Οι περισσότερες περιπτώσεις διαβήτη τύπου 1 αποτελούν μια αυτοάνοση μεσολαβούμενη διαταραχή και οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν χαρακτηριστικά ανοσολογικής συμβολής στην παθογένεια της νόσου (π. χ. αυτοαντισώματα ή γενετικές συσχετίσεις με γονίδια που ελέγχουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις). Ωστόσο, δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 αυτά τα χαρακτηριστικά. Έτσι έχει προταθεί η περαιτέρω κατηγοριοποίηση του διαβήτη τύπου 1 σε 1A (αυτοάνοσο) διαβήτη και τύπου 1B (ιδιοπαθής) διαβήτη όπου παρουσιάζονται αυτοαντισώματα. Οι όροι τύπου 1A και διαβήτη τύπου 1B δεν χρησιμοποιούνται συνήθως.<sup>(5)</sup>

Ένα βασικό χαρακτηριστικό γνώρισμα ώστε να γίνεται διάκριση μεταξύ του διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 είναι η παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι αυτοαντιγόνων β-κυττάρων. Περισσότερο από το 90% των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 έχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα αυτοαντισώματα κατά την έναρξη της νόσου:<sup>5</sup> εκείνα που αντιδρούν στην ινσουλίνη (IAA), στην αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος (GADA), στο αυτοαντιγόνο 2 (IA2A) και ο μεταφορέας ψευδαργύρου 8 (ZnT8A).<sup>8</sup> Αυτά τα αυτοαντισώματα μπορούν να εμφανιστούν ήδη από την ηλικία των 6 μηνών, με μέγιστη επίπτωση πριν από την ηλικία των 2 ετών σε γενετικά ευαίσθητα άτομα έτσι υπάρχουν μήνες έως χρόνια πριν από τη εμφάνιση των



συμπτωμάτων. Εκτός από τη διαγνωστική αξία του διαβήτη τύπου 1, τα αυτοαντισώματα μπορούν να βοηθήσουν και στον προσδιορισμό ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, μέσω της ανίχνευσης τους σε συγγενείς πρώτου βαθμού ή στον γενικό πληθυσμό. <sup>(5)</sup>

Επίσης το λιπιδαιμικό προφίλ του ατόμου μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης για επικείμενο διαβήτη τύπου 1. Αυτοί οι δείκτες περιλαμβάνουν μειωμένη φωσφατιδυλοχολίνη κατά τη γέννηση και μειωμένα τριγλυκερίδια και αντιοξειδωτικά αιθερικά φωσφολιπίδια ακολουθούμενα από αυξημένη προφλεγμονώδη λυσοφωσφατιδυλοχολίνη αρκετούς μήνες πριν από την μετατροπή στη θετικότητα σε αυτοαντισώματα. Μια άλλη μελέτη έδειξε υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων περιττής αλυσίδας και φωσφολιπιδίων που περιέχουν πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, και χαμηλότερες συγκεντρώσεις μεθειονίνης, σε εκείνους που εμφάνισαν αυτοαντισώματα που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 1. <sup>(5)</sup>

## 1.7. Επιδημιολογία Διαβήτη Τύπου 1 & 2

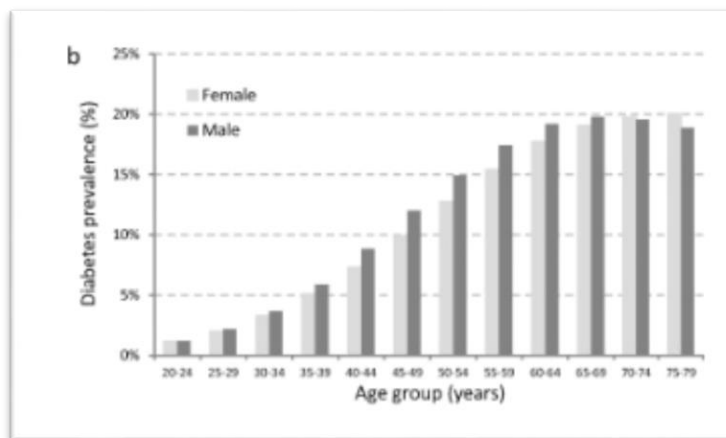
Παγκοσμίως τα περιστατικά και ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 1 ποικίλει σημαντικά ανάλογα με την περιοχή. Ο διαβήτης τύπου 1 εμφανίζεται συχνότερα στην Φιλανδία (πάνω από 60 περιστατικά/ 100. 000 άτομα κάθε χρόνο και στη Σαρδηνία (περίπου 40 περιπτώσεις ανά 100. 000 άτομα ετησίως. Αντιθέτως η μεταβολική αυτή διαταραχή εμφανίζεται σπάνια στην Κίνα, την Ινδία και τη Βενεζουέλα (περίπου 0. 1 περιστατικά ανά 100. 000 άτομα κάθε χρόνο. Επιδημιολογικά καταγράφεται μεγάλη διαφορά στα περιστατικά μεταξύ γειτονικών χωρών της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής. Για παράδειγμα τα περιστατικά στην Εσθονία είναι λιγότερα από το ένα τρίτο των περιστατικών στην Φιλανδία. Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται αύξηση στα περιστατικά του διαβήτη τύπου 1. Συγκεκριμένα στη Φιλανδία η ετήσια αύξηση ανέρχεται στο 2,4 % στη Γερμανία στο 2,6% και στη Νορβηγία 3,3 %. Αν η αύξηση των συνεχίσει με αυτό το ρυθμό ο παγκοσμίως επιπολασμός μπορεί ακόμη και να διπλασιαστεί σε σχέση με την τελευταία δεκαετία. Η αύξησεις στον επιπολασμό δεν αφορούν όλες τις ηλικιακές ομάδες στον ίδιο βαθμό. Η πιο αισθητή αύξηση παρατηρείται σε παιδιά μικρότερα τις ηλικίας των 5 ετών. Γενετικές μεταλλάξεις ή αύξηση των γυναικών που πάσχουν



από διαβήτη τύπου 1 και τεκνοποιούν δεν μπορούν από μόνα τους σαν παράγοντες να εξηγήσουν την αύξηση η οποία έχει καταγραφεί. Πληθώρα από περιβαλλοντικούς παράγοντες ισχυρίζεται ότι έχει επηρεάσει την επιδημιολογία του διαβήτη τύπου 1. Αυτοί οι παράγοντες φαίνεται ότι είναι η διατροφή των παιδιών και των εφήβων, η βιταμίνη D και η επίδραση κάποιων ιών. <sup>(5)</sup>

Ο παγκόσμιος επιπολασμός του διαβήτη σε ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών για το 2015 εκτιμήθηκε στο 8,8% (διάστημα αβεβαιότητας: 7,2-11,3%). Ο επιπολασμός αυτός μεταφράζεται σε 415 εκατομμύρια (διάστημα αβεβαιότητας: 340-536 εκατομμύρια) άτομα με διαβήτη ηλικίας 20-79 ετών. Οι θάνατοι που οφείλονται στον σακχαρώδη διαβήτη για το 2015 αγγίζουν τα 5,0 εκατομμύρια. <sup>(9)</sup>

Τα τρία τέταρτα (75%) των ατόμων με διαβήτη εκτιμάται ότι ζουν χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Ο επιπολασμός κορυφώθηκε σε ηλικίες 65-69 ετών για άνδρες και ηλικίες 75-79 ετών για τις γυναίκες. Ο υψηλότερος επιπολασμός της νόσου βρέθηκε στη Βόρεια Αμερική και στην περιοχή της Καραϊβικής (11,5%, διάστημα αβεβαιότητας: 9,5-13,0%). Ο χαμηλότερος παγκόσμιος επιπολασμός του διαβήτη ήταν στην περιοχή της Αφρικής (3,8%, διάστημα αβεβαιότητας: 2,6-7,9%). Ο μεγαλύτερος αριθμός ατόμων με διαβήτη (153,2 εκατ., Διάστημα αβεβαιότητας: 135,3-187,7) βρέθηκε στην περιοχή του δυτικού Ειρηνικού. Πάνω από τα μισά (56%) άτομα με διαβήτη ζούσαν στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ασίας ή την περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού το 2015 (Εικόνα 1-8). Υψηλότερους ρυθμούς αύξησης επιπολασμού αναμένεται να παρουσιάσει η περιοχή της Αφρικής (Αύξηση κατά 140,7% μέχρι το 2040), της Μέσης Ανατολής και της Βόρειας Αφρικής (αύξηση κατά 103,8% έως το 2040). Εκτιμάται ότι, παγκοσμίως, το 46,5% των ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών με διαβήτη δεν είχαν διαγνωσθεί το 2015. Η περιοχή της Αφρικής είχε το υψηλότερο ποσοστό του μη διαγνωσμένου διαβήτη (66,7% όλων των περιπτώσεων διαβήτη στην περιοχή). Εκτιμάται ότι πάνω από το 50% των ενηλίκων με διαβήτη στο Νότιο Ανατολική Ασία στις περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού δεν είχαν διαγνωσθεί.



Εικόνα 1-8 Επιπολασμός ανά ηλικία 2015 <sup>(9)</sup>

Το 2015 στην Ευρώπη περίπου 20,9 εκατομμύρια γεννήσεις (16,2% γεννήσεων από μητέρες ηλικίας 20-49) ετών επηρεάστηκαν από υπεργλυκαιμία στην εγκυμοσύνη και 17,8 εκατομμύρια από αυτές εμφάνισαν διαβήτη κύησης.

Σύμφωνα με την ίδια μελέτη εκτιμάται ότι έως το 2040 ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη ηλικίας 20-79 ετών θα φτάσει τα 642 εκατομμύρια παγκοσμίως. <sup>(9)</sup>

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στον ελληνικό πληθυσμό διαβήτης διαγνώστηκε στο 12.9%, συγκεκριμένα 13.4% στους άνδρες και 12.4% στις γυναίκες. Εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα νούμερα αυτά ότι ο ετήσιος επιπολασμός είναι συνολικά 1.29% και συγκεκριμένα 1.34% για τους άνδρες και 1.24% για τις γυναίκες. Ο επιπολασμός της νόσου όσον αφορά την ηλικία ήταν χαμηλότερος σε άτομα μικρότερα από 35 ετών (1.5%) και έφτανε το 29.2% σε συμμετέχοντες άνω των 74 ετών. Οι γυναίκες ηλικίας κάτω των 35 ετών και μεταξύ των 65-74 ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν διαβήτη κατά 3.18 φορές στην πρώτη περίπτωση και 1.55 φορές τη δεύτερη σχετικά με την αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα στον ανδρικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα τα έτη 2007-2012 της μελέτης έδειξαν μια σχετική αύξηση. Στην συνέχεια της μελέτης παρατηρήθηκε αύξηση από το 5.5% τα έτη (2002-2007) στο 5.8% τα έτη (2007-2012). <sup>(10)</sup>



## 1.8. Διαβήτης κήσεως

Διαβήτης κήσεως ονομάζεται η διαταραχή στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε περίπτωση που αυτή αναπτύσσεται και εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο συγκεκριμένος τύπος διαβήτη εμφανίζει όλες τις κλινικές αλλά και παθολογικές εκδηλώσεις του κλινικού διαβήτη. Διάγνωση της συγκεκριμένης παθολογικής κατάστασης γίνεται μέχρι την 28η εβδομάδα κατά τη διάρκεια του προ συμπτωματικού έλεγχου με τη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα. Το χαρακτηριστικό της διαταραχής αυτής είναι ότι στο τέλος της κύησης, η καμπύλη γλυκόζης βρίσκεται και πάλι εντός φυσιολογικών πλαισίων.<sup>(19)</sup>

Έχει προταθεί στο παρελθόν η ταξινόμηση του διαβήτη κήσεως κατά White. Αυτό προτάθηκε ώστε να συσχετιστεί η πρόγνωση του διαβήτη κήσεως με την πιθανότητα νοσηρότητας του νεογνού και την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών στην έγκυο μητέρα.<sup>(14)</sup> Η ταξινόμηση αυτή ταξινομεί το διαβήτη κήσεως σε 11 κατηγορίες την A, B,C,D,E,F,R,RF,G,H και T. Στην πρώτη κατηγορία οι γυναίκες παρουσιάζουν μη φυσιολογική καμπύλη γλυκόζης αλλά φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν τα 90 % των περιπτώσεων<sup>(14,17)</sup> Στην κατηγορία B ανήκουν γυναίκες στις οποίες ο διαβήτης έχει ξεκινήσει σε κλινικό επίπεδο μετά τα 20 έτη και δεν έχει διαρκέσει πάνω από 10 χρόνια μέχρι την εγκυμοσύνη. Στους ασθενείς αυτούς δεν έχουν παρατηρηθεί αγγειακές βλάβες.<sup>(14,15)</sup> Στην επόμενη κατηγορία, την κατηγορία C ανήκουν έγκυες οι οποίες έχουν εμφανίσει κλινική εικόνα διαβήτη από την ηλικία 10 έως την ηλικία 19 ετών και έχει διαρκέσει 10 με 19 έτη μέχρι την εγκυμοσύνη χωρίς όμως να παρατηρούνται αγγειακές βλάβες ούτε σε αυτή την κατηγορία<sup>(14)</sup> Στην κατηγορία D προϋπάρχει κλινικός διαβήτης από τα 10 έτη και έως την κύηση έχουν περάσει 20 ή περισσότερα χρόνια. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει πιθανότητα να έχουν εμφανιστεί αγγειακές βλάβες αλλά μικρής βαρύτητας<sup>(14,1)</sup>. Στην κατηγορία E ανήκουν γυναίκες με ακτινολογικά σημεία προσβολής των αγγείων της πυέλου, στην κατηγορία F ανήκουν γυναίκες όπου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διαπιστώνονται αγγειακές βλάβες στους νεφρούς με πρωτεϊνουρία.<sup>(14)</sup> Στην κατηγορία R ανήκουν άτομα σε ενδιαφέρουσα στα οποία έχει διαπιστωθεί σοβαρή αλλοίωση του αμφιβληστροειδούς (υπερπλαστική ή εξελικτική αμφιβληστροειδοπάθεια).<sup>(14)</sup> Ενώ στην κατηγορία RF διαπιστώνεται συνδυασμός νεφροπάθειας και υπερπλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας.<sup>(17)</sup> Τέλος στις κατηγορίες G,H και



Τ ανήκουν έγκυες γυναίκες οι οποίες έχουν αποβολές και ενδομήτριους θανάτους, αρτηριοσκληρωτική καρδιοπάθεια<sup>(17)</sup> και έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού αντίστοιχα. <sup>(14)</sup>

### 1.8.1. Αίτια Διαβήτη Κυήσεως

Η υποκείμενη παθοφυσιολογία του διαβήτη κύησης (GDM) είναι παρόμοια με του διαβήτη τύπου 2. Όπως ο διαβήτης τύπου 2 έτσι και το GDM είναι πολυπαραγοντική ασθένεια που σχετίζεται με γενετικούς και μη παράγοντες. Αρκετές ειδικές γονιδιακές μεταλλάξεις που εντοπίζονται στον διαβήτη τύπου 2 αυξάνουν επίσης την προδιάθεση και για εμφάνιση GDM αν και η υποκείμενη παθογένεση εξακολουθεί να είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος ορισμένων από τα αλληλόμορφα κινδύνου περιλαμβάνει τη βλάβη της λειτουργίας των β-κυττάρων (KCNJ11, WFS1, CDKAL1, SLC30A8, CDKN2A / B και IGF2BP2), την αντίσταση στην ινσουλίνη (PPARG) και την παχυσαρκία (FTO), τα οποία είναι μείζονα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2. Αν και η έκφραση γονιδίου που εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης GDM, μόνο μικρή αναλογία (<10%) του GDM μπορεί να θεωρηθεί ότι οφείλεται σε γενετική προδιάθεση. Η παχυσαρκία, (δείκτη μάζας σώματος > 30), η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και η προχωρημένη ηλικία αντιπροσωπεύουν τους πιο σημαντικούς μη γενετικούς παράγοντες που ρυθμίζουν τη συχνότητα εμφάνισης του GDM. <sup>(11)</sup>

### 1.8.2. Παράγοντες Κινδύνου για Διαβήτη Κυήσεως

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες οι οποίοι σε περίπτωση που ισχύουν πρέπει να εθιστούν την προσοχή στην γυναίκα καθώς θα πρέπει να προσέχει ιδιαίτερος διότι έχει πιο αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξει διαβήτη κύησης. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να είναι η παχυσαρκία πριν η γυναίκα μείνει έγκυος, η υπερβολική αύξηση βάρους στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οικογενειακό ιστορικό με διαβήτη ή παθολογικά ευρήματα σε καμπύλη γλυκόζης. Επίσης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη της ασθένειας κατά την κύηση αν σε εξέταση ούρων έχει εντοπιστεί γλυκόζη σε δύο τουλάχιστον διαφορετικές στιγμές ουροσυλλεξίας ή μια φορά αν αυτή έχει διαγνωστεί πριν 16η εβδομάδα της κύησης. Άλλος





παράγοντας κινδύνου αποτελεί βεβαρημένο ιστορικό σε γυναικολογικά θέματα όπως για παράδειγμα ενδομήτριος θάνατος, μακροσωμία και συγγενείς διαμαρτίες, ακόμη μπορεί να είναι η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, η γέννηση υπέρβαρων νεογνών (άνω των 4. 500 γραμμαρίων), η υπέρταση, η πολυτοκία (>4 κήσεις). Τέλος περιπτώσεις με επίμονη μυκητιασική κολπίτιδα, με αγγειακές βλάβες, με νεφροπάθεια κατά την κύηση είτε η εμφάνιση επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων αποτελούν ανησυχητικούς παράγοντες και πρέπει η εγκυμονούσα να υποβάλλεται σε εξετάσεις για διαβήτη κύησης. Αν είναι αρνητική, γίνεται επανέλεγχος μεταξύ των 24-28 εβδομάδων κύησης διότι η μη ανοχή στη γλυκόζη εκδηλώνεται μετά από το πέρας των εβδομάδων αυτών. Γυναίκες μέτριου κινδύνου πρέπει να ελέγχονται επίσης στις 24-28 εβδομάδες. <sup>(14,16,18)</sup>

### 1.8.3. Διάγνωση Διαβήτη Κύησης

Η διάγνωση του διαβήτη κύησης γίνεται με τη βοήθεια μιας δοκιμασίας κατά την οποία λαμβάνει χώρα η χορήγηση 50gr διαλύματος γλυκόζης από το στόμα και αφού περάσουν 60 λεπτά από την χορήγηση μετρούνται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα (Πίνακας 1). Αν η τιμή είναι μεγαλύτερη από 130 mg/100ml στο αίμα ή 143 mg/100ml στο πλάσμα απαιτείται επανέλεγχος της ασθενούς με δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης ή αλλιώς καμπύλης σακχάρου. Η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη θεωρείται παθολογικής όταν δύο τουλάχιστον μετρήσεις δεν είναι φυσιολογικές. <sup>(14)</sup>

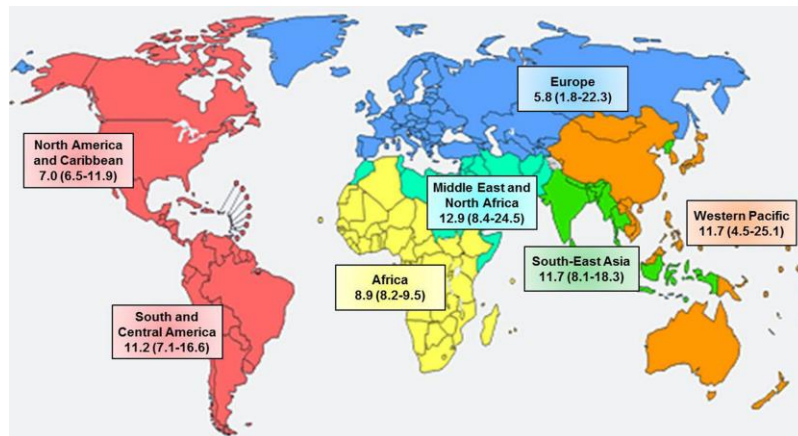
Πίνακας 1-1 Κριτήρια για τη Διάγνωση Διαβήτη με τη Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης από του Στόματος (100gr)<sup>(14)</sup>

	Αίμα (mg/100ml)	Πλάσμα (mg/100ml)
Νηστεία	90	105
1 ώρα	165	190
2 ώρες	145	165
3 ώρες	125	140



#### 1.8.4. Επιδημιολογία Διαβήτη Κυήσεως

Από βιβλιογραφική ανασκόπηση προέκυψε ότι η Μέση Ανατολή και η Βόρεια Αφρική είχαν το υψηλότερα ποσοστά GDM με μέση εκτίμηση 12,9% (εύρος 8,4-24,5%), ακολουθούμενη από τη Νοτιοανατολική Ασία, το Δυτικό Ειρηνικό, τη Νότια και Κεντρική Αμερική, την Αφρική, Βόρεια Αμερική και Καραϊβική (μέσος επιπολασμός 11,7, 11,7, 11,2, 8,9 και 7,0%, αντίστοιχα), ενώ η Ευρώπη είχε το χαμηλότερο ποσοστό (μέσος όρος 5,8%, κλίμακα 1,8-22,3%) (Εικόνα 1-9). Στην περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού, οι εκτιμήσεις του επιπολασμού είχαν μεγάλη διακύμανση και κυμαίνονται από 4,5% στην Ιαπωνία έως 25,1% στη Σιγκαπούρη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης για το διαβήτη κυήσεως. Ομοίως, οι χώρες της Ευρώπης είχαν επίσης μεγάλες διακυμάνσεις στις εκτιμήσεις της επικράτησης της GDM, με την Νορβηγία να έχει τον υψηλότερο επιπολασμό (διάμεσος 22,3%, εύρος 13,0-31,5% και η Ιρλανδία έχει τον χαμηλότερο επιπολασμό (1,8%) Αντίθετα, οι χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Καραϊβικής (δηλαδή, Μπαρμπάντος, ΗΠΑ, Τρινιντάντ και Τομπάγκο, και Καναδάς) είχαν σχετικά τη μικρότερη μεταβλητότητα στις εκτιμήσεις τους. Η επικράτηση GDM, κυμαίνεται από 6,5% στον Καναδά έως 11,9% στα Μπαρμπάντος. Στη μέση Ανατολική και τη Βόρεια Αφρική, η οποία είχε κατά μέσο όρο το υψηλότερο επιπολασμό του GDM, οι εκτιμήσεις επικράτησης κυμαίνονταν από 8,4% στο Ιράν σε 24,5% στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα, ενώ Το Κατάρ, το Μπαχρέιν και το Ισραήλ είχαν ενδιάμεσες εκτιμήσεις (δηλ. 16,3, 12,9 και 8,8% αντίστοιχα). Στη Νοτιοανατολική Ασία, η Μαλαισία είχε την υψηλότερη επικράτηση 18,3%, ακολουθούμενη από την Ινδία (13,6%), το Μπαγκλαντές (9,7%) και η Σρι Λάνκα (8,1%). Στο Νότο και την Κεντρική Αμερική, τα στοιχεία για τον επιπολασμό GDM είναι διαθέσιμα μόνο σε δύο χώρες (16,6 και 5,7% στην Κούβα και τη Βραζιλία, αντίστοιχα). Ομοίως, μόνο δύο χώρες στην Αφρική είχαν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της GDM (δηλ. , 8,2% σε Νιγηρία και 9,5% στην Τανζανία).<sup>(12)</sup>



Εικόνα 1-9 Επιπολασμός διαβήτη κύσεως σε παγκόσμιο επίπεδο<sup>(12)</sup>



## 2. ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

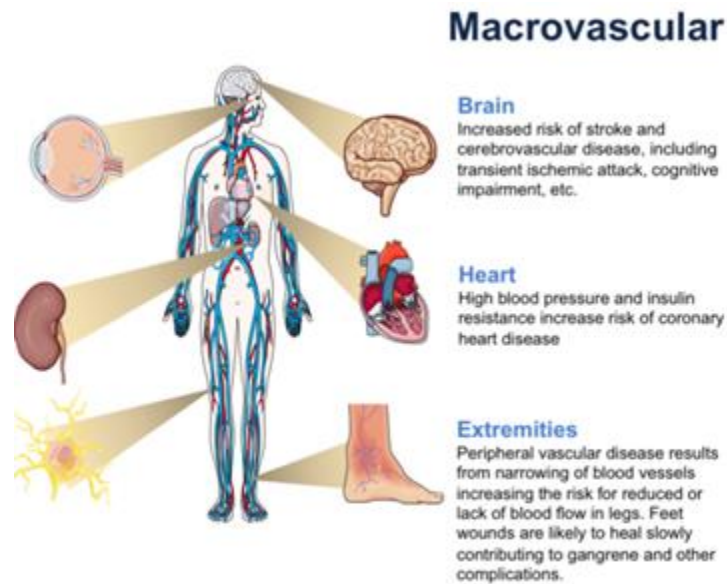
Από τη στιγμή που εισήχθη η ινσουλίνη στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη, θεωρήθηκε ότι ήταν μια πλήρης και επαρκής θεραπεία υποκατάστασης. Ωστόσο με την πάροδο του χρόνου παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που πάσχουν από τη συγκεκριμένη ασθένεια έχουν και πάλι σημαντική μείωση του προσδόκιμου ζωής σε σχέση με τους μη πάσχοντες. Η πλειονότητα των θανάτων σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη του διαβήτη σχετίζονται κατά κύριο λόγο με την διαβητική νεφροπάθεια, όμως μεγάλο ποσοστό οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο. Η καρδιοπάθεια και τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι τα κύρια αίτια θανάτου σε ηλικίες άνω των 50 ετών. (Εικόνα 1-10).<sup>(1α)</sup>

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη αρτιοσκλήρυνσης. Ο κίνδυνος αγγειοπάθειας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, αυξάνεται καθώς μετακινούμαστε προς τα κάτω σημεία του σώματος. Συγκεκριμένα σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό :

Το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι δύο φορές συχνότερο.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι 3-5 φορές συχνότερο, ενώ οι γυναίκες χάνουν την προεμμηνοπαυσιακή προστασία που διαθέτουν έναντι της στεφανιαίας νόσου.

Ο ακρωτηριασμός του διαβητικού ατόμου από γάγγραινα είναι 50 φορές συχνότερος.



Εικόνα 2-1 Μακροαγγειακές επιπλοκές διαβήτη<sup>(1α)</sup>

Ο διαβήτης αποτελεί μαζί με την υπέρταση, την κεντρική παχυσαρκία και τις διαταραχές των λιπιδίων και αυτός έναν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Αυτό έχει ονομαστεί ως μεταβολικό σύνδρομο. Όταν οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου εμφανίζονται ταυτόχρονα έχουν πολλαπλασιαστική δράση στο συνολικό επίπεδο του καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι προκύπτει ανάγκη αντιμετώπισης και όλων των άλλων παραγόντων κινδύνου μαζί με το διαβήτη.<sup>(1α)</sup>

Πίνακας 2-1 Παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειακές επιπλοκές στο σακχαρώδη διαβήτη<sup>(1α)</sup>

#### *Παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειακές επιπλοκές στο Σακχαρώδη Διαβήτη*

1. Διάρκεια
2. Μεγάλη ηλικία
3. Συστολική Υπέρταση
4. Υπερινσουλιναιμία
5. Πρωτεϊνουρία

Οι άλλοι παράγοντες είναι ίδιοι με τον γενικό πληθυσμό



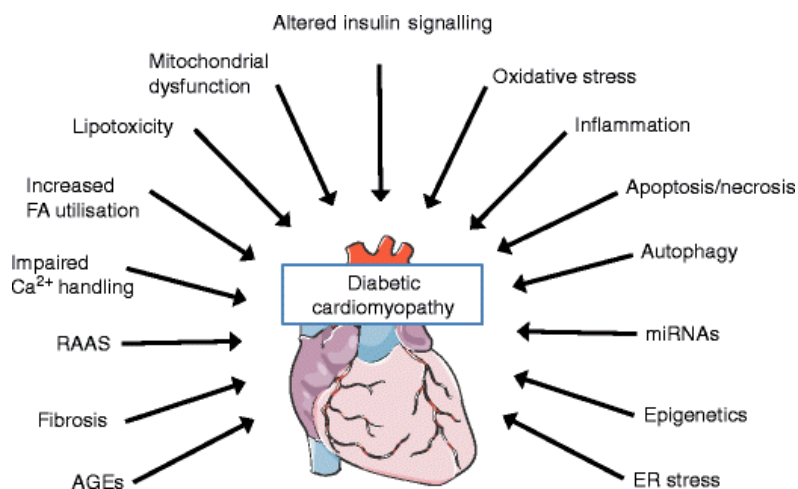
Έχει παρατηρηθεί ότι σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη, ότι τα επίπεδα επιπολασμού της εμφάνισης υπέρτασης κυμαίνονται από 75% έως 85%. Επίσης το 70%- 80% των ασθενών αυτών παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ενώ το 60% με 70% των διαβητικών είναι παχύσαρκοι. Σε άτομα που πάσχουν είτε από διαβήτη τύπου 1 είτε από διαβήτη τύπου 2, η κύρια αιτία θανάτου είναι επιπλοκές της στεφανιαίας νόσου ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από την καρδιακή νόσο κατά 2 έως 4 φορές. Πάνω από το 70% των ατόμων > 65 ετών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη θα καταλήξουν είτε από κάποια μορφή καρδιακής νόσου είτε από εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>(82)</sup>

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου το ένα τρίτο όλων των διαδικασιών διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI) πραγματοποιούνται σε διαβητικούς ασθενείς. Επίσης περίπου το 25% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) πάσχουν από διαβήτη και έχει φανεί ότι η αποτελεσματικότητα των επεμβάσεων αυτών είναι καλύτερη στα περιστατικά ασθενών χωρίς διαβήτη. Ο σακχαρώδης διαβήτης μεταβάλλει την ανταπόκριση σε αρτηριακές βλάβες, με πολύ σημαντικές κλινικές συνέπειες οι οποίες αφορούν τον κίνδυνο επαναστένωσης.<sup>(82)</sup>

## 2.1. Διαβητική Καρδιομυοπάθεια

Ως διαβητική καρδιομυοπάθεια ορίζεται η μη φυσιολογική δομή και απόδοση του μυοκαρδίου σε άτομα που πάσχουν από διαβήτη όταν δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιακής νόσου όπως στεφανιαία νόσος, υπέρταση ή πάθηση στις βαλβίδες της καρδιάς. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1971, όταν σε 4 διαβητικούς ασθενείς που παρουσίασαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας χωρίς να πάσχουν από στεφανιαία νόσο ή κάποια βαλβιδοπάθεια και επιβεβαιώθηκε περαιτέρω το 1974 όπου παρατηρήθηκε ότι τα περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας σε διαβητικές γυναίκες ήταν 5 φορές περισσότερα και 2-4 φορές στους άνδρες μετά από προσαρμογή των δεδομένων σχετικά με διάφορους παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου και υπέρτασης.<sup>(83)</sup>

Στα πρώτα στάδια της διαβητικής καρδιομυοπάθειας περιλαμβάνεται μια ασυμπτωματική περίοδος η οποία χαρακτηρίζεται από λειτουργικές και δομικές ανωμαλίες όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ίνωση και μη φυσιολογική βιοσηματοδότηση των κυττάρων. Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν και η σχετιζόμενη ασυμπτωματική διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς συχνά εξελίσσεται σε καρδιακή ανεπάρκεια με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και ενδεχόμενη συστολική δυσλειτουργία συνοδευόμενη από καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.<sup>(83)</sup>



Εικόνα 2-2. Μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τη διαβητική καρδιομυοπάθεια.<sup>(83)</sup>

### 2.1.1. Μεταβολές στη δομή της καρδιάς

Ο μηχανισμός που προάγει την δυσκαμψία των καρδιομυοκυττάρων σε άτομα που πάσχουν από διαβήτη περιλαμβάνει τη διαταραχή της μεταβολικής σηματοδότησης της ινσουλίνης η οποία μειώνει τα επίπεδα του μεταφορέα γλυκόζης τύπου 4 (GLUT4) στην μεμβράνη του πλάσματος και κατ'επέκταση την πρόσληψη γλυκόζης. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας της αντλίας ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτυου και τελικά την αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων  $Ca^{2+}$ . Οι μη φυσιολογική βιοσηματοδότηση της ινσουλίνης μειώνει την δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθάσης νιτρικού οξειδίου (eNOS) και την μείωση της παραγωγής NO αυξάνοντας έτσι την παραγωγή καρδιομυοκυττάρου ενδοκυτταρικού  $Ca^{2+}$  και μείωση της σαρκοπλαστικής πρόσληψης  $Ca^{2+}$



+ Η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO μπορεί επίσης να οδηγήσει σε φωσφορυλίωση της τιτίνης αυξάνοντας έτσι την αναλογία στην έκφραση της άμορφης ισόμορφης της πρωτεΐνης N2B / N2BA. Αυτά τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια οδηγούν στην αύξηση της καρδιακής δυσκαμψίας και τη μείωση της χαλάρωση, βασικές εκδηλώσεις διαβητικής καρδιομυοπάθειας. Άλλες σχετικές ανωμαλίες όπως η υπεργλυκαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρες προωθούν την έκφραση πολλών γονιδίων που προκαλούν υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων, όπως η β-μυοσίνη βαριάς αλυσίδας, ο υποδοχέας αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης τύπου 1 και τύπος B του νατριουρητικού πεπτιδίου. <sup>(83)</sup>

Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης προκαλούν υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων καθώς δεσμεύονται στον αυξητικό παράγοντα ινσουλίνης τύπου 1. Ο συγκεκριμένος αυξητικός παράγοντας μπορεί επίσης να προκαλέσει την υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων μέσω των βιοσηματοδοτικών μονοπατιών του ινσουλινικού υποδοχέα, της κινάσης Erk 1/2, και της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης 3-κινάσης (PI3K). <sup>(83)</sup>

### **2.1.2. Καρδιακή Αντίσταση στην Ινσουλίνη και Διαβητική Καρδιομυοπάθεια**

Η βιοσηματοδότηση της ινσουλίνης στην καρδιά προκαλεί κυτταρική ομοιόσταση μέσω του ελέγχου της σύνθεσης πρωτεϊνών, τη χρήση της ως υπόστρωμα και την επιβίωση των κυττάρων. Η μεταφορά γλυκόζης στον καρδιακό ιστό γίνεται μέσω GLUT4, όπως μεταφέρεται και στους σκελετικούς μύες, στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό. Ινσουλίνη, δεσμεύεται στον υποδοχέα ινσουλίνης, ενεργοποιεί το IRS -1/2 και μειώνει τα επίπεδα της PI3K /πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt), διεγείροντας έτσι τη μετατόπιση της GLUT4 στην κυτταρική μεμβράνη και ακολουθεί η πρόσληψη γλυκόζης. Επιπλέον, φυσιολογικά κατά το βιοσηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης στην στεφανιαία αρτηρία και στο μυοκάρδιο προωθείται η ενεργοποίηση των eNOS όπως και η κάλυψη ανάγκης σε μονοξείδιο του αζώτου (NO) για τη βέλτιστη λειτουργία της στεφανιαίας μικροαγγειακής ροής και του μυοκαρδίου. Σε μη φυσιολογικό μεταβολισμό της ινσουλίνης, ο αποκλεισμός του καρδιακού υποδοχέα ινσουλίνης μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης από την καρδιά, αυξάνει τα ROS και προκαλεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Ο αποκλεισμός IRS-1/2 μειώνει τις συγκεντρώσεις ATP σε καρδιομυϊκά κύτταρα, προκαλώντας





προβλήματα στο μεταβολισμό και τη λειτουργία της καρδιάς, αυξάνοντας τα επίπεδα ίνωσης.  
(83)

### **2.1.3. Ο ρόλος της φρουκτόζης στην παθογένεση της Διαβητικής Καρδιομυοπάθειας**

Οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη προκαλούν αυτοφαγία των καρδιομυοκυττάρων, οξειδωτικό στρες και η διαταραχή της μεταβολικού μονοπατιού της ινσουλίνης PI3K / Akt / eNOS όπως και την ενδιάμεση ίνωση. Γενικά, η φρουκτόζη απορροφάται εύκολα και μεταβολίζεται γρήγορα από το ανθρώπινο ήπαρ μέσω των GLUT2 και 5. Η 1 φωσφορική φρουκτόζη διασπάται σε φωσφορική διυδροξυακετόνη από την αλδολάση Β, η οποία ισομερίζεται σε 3-φωσφορική γλυκεραλδεϋδη και ακετυλο-CoA. Το ακέτυλο-CoA είτε οξειδώνεται στο τρικαρβοξυλικό οξύ ή κατευθύνεται προς σύνθεση ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ο ενισχυμένος μεταβολισμός της κυτταρικής φρουκτόζης προωθεί πολλές ενδοκυτταρικές τροποποιήσεις, όπως το O-GlcNAc, το σχηματισμό του AGE που συμβάλλει στην μειωμένη μεταβολική σηματοδότηση ινσουλίνης, μειωμένη στην παραγωγή NO, και αυξημένη καρδιακή ίνωση.<sup>(83)</sup>

### **2.1.4. Μειωμένη ευκολία στην εναλλαγή υποστρώματος για παραγωγή ενέργειας στη Διαβητική Καρδιομυοπάθεια**

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο καρδιακός μυς εμφανίζει σημαντική ευκολία στη αλλαγή μεταβολικού υποστρώματος έχοντας τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσει ενέργεια από FFAs, γλυκόζη, κετόνες, γαλακτικό, και μερικά αμινοξέα για την παραγωγή του ATP, το κυρίαρχη πηγή ενέργειας για την καρδιά. Τα μιτοχόνδρια συνήθως καταλαμβάνουν περίπου το 20% με 30% του συνολικού όγκου των κυττάρων των καρδιομυοκυττάρων. Τυπικά, η μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση παράγει > 95% ATP. Ο κύκλος του κιτρικού οξέος συνήθως αντιπροσωπεύει το υπόλοιπο 5% του ATP που παράγεται από γλυκόζη και γαλακτικό στην καρδιά. Ωστόσο, στη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας, της αντίσταση στην ινσουλίνης και της υπερτριγλυκεριδαϊμίας, υπάρχει μείωση της ικανότητας του μυοκαρδίου να χρησιμοποιεί



γλυκόζη ως πηγή ενέργειας και στη στρέφεται στη χρήση FFA ως υποστρώματα για την παραγωγή ενέργειας. Αυτή η αλλαγή στο ενεργειακό υπόστρωμα συνοδεύεται από εξασθενημένη οξειδωτική φωσφορλίωση και τη μιτοχονδριακή διαρροή πρωτονίων η οποία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ROS. Καθώς η καρδιά έχει περιορισμένη αντιοξειδωτική ικανότητα, η αυξημένη παραγωγή μιτοχονδρίων ROS οδηγεί σε καταστροφή του μονοξειδίου του αζώτου με αποτέλεσμα τη μείωση του βιοδιαθέσιμου NO, χαρακτηριστικά της διαβητικής καρδιομυοπάθειας. <sup>(78)</sup>

### **2.1.5. Ο ρόλος του μη φυσιολογικού μεταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στη Διαβητική Καρδιομυοπάθεια**

Αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) από το λιπώδη ιστό και αυξημένη δραστηριότητα των μεταφορέων των FFA του σαρκελήμματος των μυϊκών κυττάρων συνεισφέρει στην ανάπτυξη της διαβητικής καρδιομυοπάθειας. Η κύρια μεμβρανική πρωτεΐνη και μεταφορέας, η οποία προάγει την πρόσληψη FFA, αυξάνεται στην καρδιά των διαβητικών ασθενών. Η αυξημένη ανακύκλωση του CD36 από τα ενδοσώματα στη μεμβράνη του πλάσματος αυξάνει το ρυθμό πρόσληψης του κυτταρικού FFA στον καρδιακό μυ των διαβητικών ατόμων. Επίσης το CD36 είναι επίσης πρωταρχικής σημασίας στη διέγερση της πρόσληψης FFA ενεργοποιημένη μεσολαβούμενη από την AMP πρωτεϊνική κινάση (AMPK) - στα καρδιομυοκύτταρα. Η ενεργοποίηση του AMPK είναι υπεύθυνη για την έγκαιρη ενεργοποίηση της πρόσληψης γλυκόζης και της γλυκόλυσης και βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία σε διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, η ενεργοποίηση του AMPK εξασθενεί στον σακχαρώδη διαβήτη αυξάνοντας έτσι την πρόσληψη FFA, τη συσσώρευση τριακυλογλυκερόλης και μειώνοντας την χρήση γλυκόζης, επίσης χαρακτηριστικό της διαβητικής καρδιομυοπάθειας. Αρκετοί μεταβολίτες λιπιδίων, όπως διακυλογλυκερόλες και κεραμίδια, παρεμποδίζουν τη μεταβολική σηματοδότηση της ινσουλίνης επιδεινώνοντας την διαβητική καρδιομυοπάθεια. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη στα παχύσαρκα άτομα μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη περιεκτικότητα σε διακυλογλυκερόλη και PKCε (ενεργοποίηση πρωτεϊνικής κινάσης Cε). Η δακυλογλυκερόλη αυξάνει το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου που σχετίζονται με λιπίδια. Η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αυξάνει τη



διακυλγλυκερόλη στο κλάσμα μεμβράνης, ενεργοποιώντας PKCε και προκαλώντας αντίσταση στην ινσουλίνη, και μείωση στην παραγωγή μονοξειδίου του NO. Η συγκριτική ταυτοποίηση γονιδίου 58 είναι μια πρωτεΐνη που προάγει την υδρόλυση τριγλυκεριδίων και την ενεργοποίηση λιπάσης στο λιπώδη ιστό. Αναστολή της μπορεί να προκαλέσει ηπατική στεάτωση και αυξημένη συγκέντρωση της συνολική διακυλγλυκερόλης, απουσία ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη. Το κεραμίδιο μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα άτυπα PKCs και να αναστέλλει το σηματοδοτικό μονοπάτι του μεταβολισμού της ινσουλίνης Akt / PKB (πρωτεϊνική κινάση Β), περιορίζοντας τη μετατόπιση του GLUT4 και διεγείροντας την πρόσληψη γλυκόζης σε διαβητικές καρδιές. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την ενδοκυτταρική διαμερισματοποίηση της διακυλογλυκερόλης και του κεραμιδίου προκαλώντας λιποτοξικότητα και αντίσταση στην ινσουλίνη σε αρκετούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένης και της καρδιάς. <sup>(78)</sup>

### **2.1.6. Ανωμαλίες στην Κετονογένεση σε άτομα με Διαβητική Καρδιομυοπάθεια**

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συσχετίζεται συχνά με μειωμένη κετονογένεση λόγω της συστημικής αντοχής στην ινσουλίνη και της υπερινσουλιναιμίας. Κετόνες, όπως το Β-υδροξυβουτυρικό μπορούν να διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη διατήρηση της βιοενεργειακής ομοιόστασης στην διαβητική καρδιομυοπάθεια, όπου υπάρχει μειωμένη χρήση της γλυκόζης στην καρδιά. Από την άποψη αυτή, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη, έναν ανταγωνιστή SGLT2, αυξάνει τα επίπεδα κετόνης που παρέχουν μια πιο αποτελεσματική πηγή ενέργειας στο μυοκάρδιο των διαβητικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ίσως αντισταθμίζοντας μια βλάβη μιτοχονδριακής ενεργειακής μεταγωγής η οποία σχετίζεται με μειωμένη χρήση γλυκόζης στο μυοκάρδιο. <sup>(78)</sup>

### **2.1.7. Ανωμαλίες στο μεταβολικό κύκλο Randle στην καρδιά**

Ο κύκλος Randle είναι ένας μεταβολικός μηχανισμός κατά τον οποίο ανταγωνισμό μεταξύ γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων για την οξείδωση και την πρόσληψη τους και



σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ενεργοποίηση της λιπόλυσης παρέχει FFA ως την προτιμώμενη πηγή καυσίμου οδηγώντας στην κετογένεση κατά τη νηστεία ενώ η αναστολή της οξείδωσης γλυκόζης συμβάλλει σε ένα αποτέλεσμα εξοικονόμησης γλυκόζης το οποίο είναι ένας βασικός μηχανισμός επιβίωσης κατά τη διάρκεια της πείνας. Μετά από κάποιο γεύμα ή κατά τη διάρκεια της άσκησης, η γλυκόζη μετατρέπεται σε γλυκογόνο, και αυξάνεται η περιεκτικότητα των μυών σε γλυκογόνο. Τυπικά, η οξείδωση του FFA αυξάνει τις μιτοχονδριακές αναλογίες ακετυλο-CoA/CoA και διουκλεοτίδιο νικοτιναμιδίου της αδενίνης /NAD<sup>+</sup> που αναστέλλουν τη δραστηριότητα της αφυδρογόνωσης πυροσταφυλικού και βλάπτουν μεταβολισμού της γλυκόζης, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση κυτοσολικού κιτρικού, αυξημένη συγκέντρωση σε 6-φωσφορική γλυκόζη και αναστολή της εξωκίνησης. Εντωμεταξύ, η οξείδωση γλυκόζης παράγει κιτρικό άλας που μπορεί να μεταβολίζεται σε μηλονυλ-CoA, το οποίο ελέγχει την είσοδο και την οξείδωση της μακριάς αλυσίδας FFA. <sup>(78)</sup>

### **2.1.8. Ο ρόλος της μιτοχονδριακής δυσλειτουργία στη δημιουργία Διαβητικής Καρδιομυοπάθειας**

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της διαβητικής καρδιομυοπάθειας και της σχετιζόμενης καρδιακής ανεπάρκειας. Η μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση παρέχει το 90% της ενδοκυτταρικής παραγωγής σε ATP στα καρδιομυοκύτταρα, αλλά στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, γίνεται χρήση των FFA ως καύσιμο αντί της γλυκόζης από τα μιτοχόνδρια ώστε να παράγουν ATP (Σχήμα 1). Αυτό συνοδεύεται με αυξημένη παραγωγή μιτοχονδρίων ROS και μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση. Ο τροποποιημένος μιτοχονδριακός χειρισμός του Ca<sup>2+</sup> προάγει περαιτέρω την αναπνευστική δυσλειτουργία του μιτοχονδρίου οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Συγκεκριμένα η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία επαγόμενη από μεταβολικό στρες αυξάνει επίσης το φορτίο Ca<sup>2+</sup> + ανοίγοντας τους πόρους της μιτοχονδριακής διαπερατότητας με αποτέλεσμα την αυτοφαγία των καρδιομυοκυττάρων και την νέκρωση των καρδιακών κυττάρων. <sup>(78)</sup>

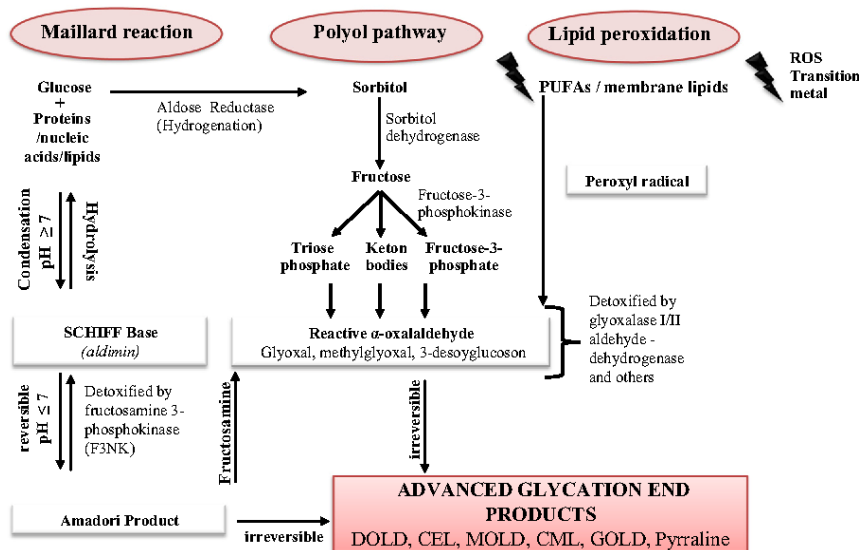


## 2.1.9. Μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες στην παθογένεση της Διαβητικής Καρδιομυοπάθειας

Το οξειδωτικό στρες προάγει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της καρδιακής ινσουλινοαντίστασης, της διαβητικής καρδιομυοπάθειας. Τα μιτοχονδριακά ROS(δραστικές ρίζες οξυγόνου) είναι ένα φυσικό παραπροϊόν του μεταβολισμού οξυγόνου στα σύμπλοκα I και III εντός της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων. Υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες, η κύρια ηλεκτροχημική βαθμίδα πρωτονίων χρησιμοποιείται για τη σύνθεση ATP. Ωστόσο, η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνουν τη ροή του NAD και του FAD προς την μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα, με αποτέλεσμα την υπερπόλωση του μιτοχονδριακής εσωτερικής μεμβράνης, την αναστολή της μεταφοράς ηλεκτρονίων στο σύμπλεγμα III, και υπερβολική παραγωγή ROS. Η φωσφορική οξειδάση του NAD είναι μια άλλη σημαντική πηγή καρδιομυοκυτταρικού ROS. Η καρδιομυοκυτταρική φωσφορική οξειδάση του NAD έχει αναφερθεί ότι προκαλεί και καρδιακά προβλήματα από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αυξημένη δραστηριότητα της φωσφορικής οξειδάσης του NAD μεσολαβούμενη από τη RAAS μπορεί επίσης να προάγει άμεσα την καρδιακή ίνωση με ενεργοποίηση ενός το σηματοδοτικού μονοπατιού του αυξητικό παράγοντα β1 / Smad 2/3. Άλλες πηγές ROS στη διαβητική καρδιομυοπάθεια περιλαμβάνουν αύξηση του ενζύμου οξειδάσης της ξανθίνης και επίσης την ενζυμική δραστηριότητα κυτοχρώματος P-450, και τη αποσύνθεση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου. Η αυξημένη συγκέντρωση των ROS στον καρδιακό ιστό όχι μόνο αυξάνει την ροή πολυολών, το σχηματισμό AGEs, την έκφραση του υποδοχέα για AGEs και τους ενεργοποιητές πρόσδεσης του, τη βιοσηματοδότηση του PKC και της εξωσαμίνης, αλλά επίσης αναστέλλει και τη δράση της συνθετάσης eNOS και της προστακυκλίνης, τα οποία συμβάλλουν όλα στην ανάπτυξη της καρδιομυοπάθειας όπως περιγράφεται παραπάνω. <sup>(78)</sup>

## 2.1.10. Ο ρόλος των AGEs και του RAGE στην παθοφυσιολογία της Διαβητική Καρδιομυοπάθεια

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει τη συσσώρευση AGE (advanced glycation end products) και προκαλεί δομικές αλλοιώσεις και ίνωση στο μυοκάρδιο και στο συνδετικό ιστό αυξάνοντας τη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση, την οξείδωση λιπιδίων και πρωτεϊνών, τη παραγωγή κολλαγόνου και τη ινονεκτίνη. (Εικόνα 2-3). (78)



Εικόνα 2-3 Σχηματισμός τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοποίησης in vivo. (78)

Ο ενδογενής σχηματισμός τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοποίησης έχει περιγραφεί από τρεις διαφορετικές διαδρομές ή νίνο: την μη ενζυματική αντίδραση Maillard, την πορεία της πολυόλης και την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Κατά τη διάρκεια των τριών αντιδράσεων, ο σχηματισμός των AGE συμβαίνει πάνω από το σχηματισμό αντιδραστικών καρβονυλικών ενώσεων, όπως η γλυοξάλη, η μεθυλγλυοξάλη και η 3-δεσοξυγλυκοζόν. Εάν η αποτοξίνωση υποστεί βλάβη, είναι σε θέση να αντιδράσει περαιτέρω μέχρι το σχηματισμό μη αναστρέψιμων AGEs (78)

Τα AGE μπορούν επίσης να δεσμεύονται με το RAGE, το οποίο προωθεί ακατάλληλες δομικές αλλαγές ή μειωμένη ενεργειακή λειτουργία του μυοκαρδίου. Για παράδειγμα, αλληλεπίδραση των AGEs με τους RAGE (receptor for advanced glycation end products) στην επιφάνεια των καρδιομυοκυττάρων επάγουν προφλεγμονώδη απάντηση και αυξάνουν την πρωτεΐνη μήτρας και την παραγωγή συνδετικού ιστού, μέσω της MAPK κινάσης. Επιπλέον, η αύξηση των AGE αυξάνει την παραγωγή των ROS και τη βιοδηματοδότηση του αυξητικού παράγοντα β1/SMAD. (78)



### **2.1.11. Διαταραχές διαχείρισης του μιτοχονδριακού $Ca^{2+}$ στη Διαβητική Καρδιομυοπάθεια**

Τα επίπεδα κυττοσολικού  $Ca^{2+}$  ρυθμίζουν τον κυτταρικό μεταβολισμό, τη σύσπαση των μυών και κυτταρική σηματοδότηση. Κατά την καρδιακή σύσπαση το  $Ca^{2+}$  εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα μέσω ιοντικών διαύλων  $Ca^{2+}$  ευαίσθητων σε τάση L, μετά από αποπόλωση του σαρκειλήμματος και αυτό προκαλεί απελευθέρωση  $Ca^{2+}$  από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Το  $Ca^{2+}$  δεσμεύει την τροπονίνη C για να προκαλέσει μυοϊνδιακή συστολή. Κατά τη διάρκεια της καρδιακής χαλάρωσης, το  $Ca^{2+}$  μεταφέρεται ξανά στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, και το υπόλοιπο  $Ca^{2+}$  του καρδιομυοκυττάρου αντλείται από τον ανταλλάκτη  $Na^{+}/Ca^{2+}$  του σαρκειλήμματος και την αντλία  $Ca^{2+}$  της πλασματικής μεμβράνης. Ωστόσο, στη διαβητική καρδιομυοπάθεια, η μη φυσιολογική διαχείριση του  $Ca^{2+}$  από όλους αυτούς τους μεταφορείς παρατείνει τη διάρκεια της διαστολικής χαλάρωσης. Αυξημένη ενδοκυτταρική  $Ca^{2+}$  που δεν χρησιμοποιείται, επιβράδυνση της καταστροφής του  $Ca^{2+}$  και προβληματική επαναπρόσληψη του  $Ca^{2+}$  από το σαρκοπλασματικό δίκτυο έχει τεκμηριωθεί σε καρδιακούς μύες μοντέλων με ποντίκια με διαβήτη τύπου 2. Η διαχείριση του  $Ca^{2+}$  διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της καρδιακής διαστολικής δυσλειτουργίας που χαρακτηρίζει την πρώιμη διαβητική καρδιομυοπάθεια. <sup>(78)</sup>

### **2.1.12. Ρόλος της Φλεγμονής στη Διαβητική Καρδιομυοπάθεια**

Έχει παρατηρηθεί μια προφλεγμονώδης απάντηση η οποία διαδραματίζει ρόλο στην ανάπτυξη της διαβητικής καρδιομυοπάθειας. Το εγγενές ανοσοποιητικό σύστημα, δηλαδή τα ουδετερόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα ηωσινοφίλα λαμβάνουν μέρος σε αυτήν την απάντηση. Η ενεργοποίηση και η έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$ , οι ιντερλευκίνες 6 και 8, τα μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη 1, συμβάλλουν στο καρδιακό οξειδωτικό στρες, την ίνωση και τη διαστολική δυσλειτουργία. Η έκφραση των κυτοκινών ρυθμίζεται από τον πυρηνικό μεταγραφικό παράγοντα, NF- $\kappa$ B. Τέλος, ο Toll-like υποδοχέας-4 διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της αύξησης NF- $\kappa$ B και στις αντιφλεγμονώδεις και



εγγενείς αποκρίσεις ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτές οι προφλεγμονώδεις αποκρίσεις εμφανίζονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς των καρδιακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του στεφανιαίου ενδοθηλίου και τα κύτταρα των λείων μυών, καθώς επίσης στους ινοβλάστες και τα καρδιομυοκύτταρα. Τα υψηλά επίπεδα FFA, η διαταραχή της μεταβολικής σηματοδότησης της ινσουλίνης και η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί το NLRP3 φλεγμονόσωμα, ένας νέο μοριακός δείκτης της διαβητικής καρδιομυοπάθειας. Μετά την ενεργοποίηση του NLRP3 οδηγεί στην πρόσληψη προκασπάσης-1. Η ενεργοποίηση της κασπάση-1 επεξεργάζεται τις πρόδρομες ουσίες της ιντερλευκίνης-1β και της ιντερλευκίνης-18 και χρησιμεύει ως ενισχυτής πολλαπλών προφλεγμονώδων μονοπατιών των NP-κΒ, των χημειοκινών και των ROS. Εντωμεταξύ, η αυξημένη μετανάστευση μονοκυττάρων / μακροφάγων μέσω του ενδοθηλίου της στεφανιαίας αρτηρίας αυξάνει τους μόνιμους καρδιακούς μακροφάγους, που μπορούν να πολωθούν σε προφλεγμονώδεις φαινοτύπους M1 υπό συνθήκες αυξημένων ROS και μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας μονοξειδίου του αζωτού (NO).<sup>(78)</sup>

## 2.2. Διαβήτης και Στεφανιαία Αρτηριακή Νόσος

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας αρτηριακής νόσου (CAD). Οι ασθενείς με διαβήτη έχουν 2 έως 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης CAD από ότι ο φυσιολογικός πληθυσμός.

Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αθηροματικής CAD για πολλούς λόγους, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολικών παραγόντων, όπως η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι οποίες οδηγούν σε δυσλειτουργία των αγγειακών λείων μυών, μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων και ασυνήθιστη πήξη. Οι ασθενείς τείνουν να εμφανίζουν και άλλα χαρακτηριστικά που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για το CAD, όπως η υπέρταση και η παχυσαρκία. Οι ασθενείς με διαβήτη έχουν πλούσιες σε λιπίδια αθηρωματικές πλάκες, οι οποίες είναι πιο ευάλωτες στη ρήξη από τις πλάκες που παρατηρούνται σε μη διαβητικούς ασθενείς. Σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη έχει περιγράψει συνολική αύξηση του αθηροματικού φορτίου και 3,5 φορές υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας στένωσης που ήταν ανεξάρτητος από άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνο.<sup>(78)</sup>





Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρυνση. Η ενεργοποίηση της φλεγμονής στο διαβήτη τύπου 2 προκύπτει από την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπου συμβαίνει μια αντίδραση οξειδίας φάσης και ένας μεγάλος αριθμός φλεγμονώδων και προφλεγμονώδων κυτοκινών απελευθερώνεται από τον λιπώδη ιστό. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι γενικά παρούσα σε διαβητικούς ασθενείς με CAD, όπως αποδεικνύεται από τα υψηλά επίπεδα ενδοθηλίνης, και χαμηλά επίπεδα νιτρικού οξειδίου. Η αγγειακή ενδοθηλιακή (VE) -καδερίνη τακτοποιήθηκε πρόσφατα ως επικαιροποιημένος δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας που συσχετίζεται καλά με την ενδοθηλίνη 1 σε διαβητικούς ασθενείς με CAD. <sup>(78)</sup>

Ο ενισχυμένος σχηματισμός θρόμβων σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη τύπου 2 προκύπτει λόγω της αυξημένης δραστηριότητας αιμοπεταλίων και της πήξης του αίματος. Οι παθολογικές μεταβολές στους αναστολείς ενεργοποίησης του ινωδογόνου και του πλασμινογόνου διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στη βραχυπρόθεσμη εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. <sup>(78)</sup>

Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν αναπτύσσουν όλοι οι διαβητικοί ασθενείς καρδιαγγειακές παθήσεις παρά την ύπαρξη των ίδιων παραγόντων κινδύνου. Πρόσφατες μελέτες επικεντρώθηκαν σε δείκτες CVD σε διαβητικούς ασθενείς, όπως τα φωσφολιπίδια ορού και ο ρόλος τους στην πρόοδο της CVD στα οποία διαπιστώθηκαν χαμηλά επίπεδα φωσφολιπιδίων ορού φάνηκε σε διαβητικούς ασθενείς με CVD σε σύγκριση με διαβητικούς ασθενείς χωρίς CVD. <sup>(78)</sup>

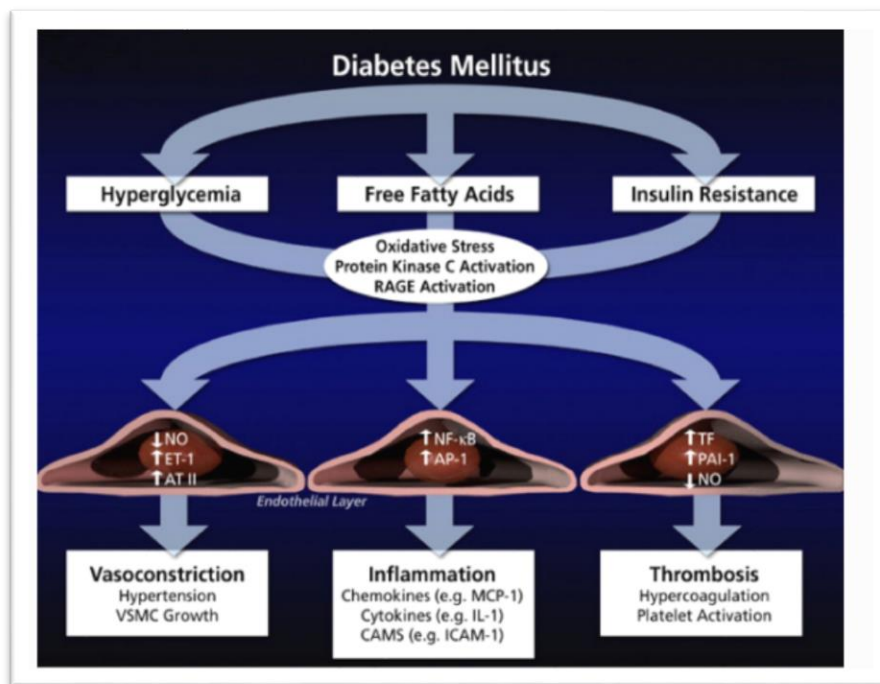
Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ένας νέος δείκτης στο διαβήτη τύπου 2 συνδέεται με την εμφάνιση της CAD καθώς φαίνεται ότι είναι σημαντικά αυξημένος και συσχετίζεται με τον βαθμό στένωσης στην CAD. Αυτός ο νέος βιολογικός δείκτης ονομάζεται οστεονεκτίνη που εκκρίνεται από πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη (SPARC). Ο μηχανισμός με τον οποίον το SPARC μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη CAD απαιτεί περαιτέρω έρευνα. <sup>(78)</sup>

### **2.2.1. Παθοφυσιολογία της Στεφανιαίας Νόσου**

Οι ανωμαλίες στη λειτουργία των ενδοθηλιακών και αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, καθώς και η τάση για θρόμβωση, συμβάλλουν στην αθηροσκλήρωση και τις επιπλοκές της. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, λόγω της στρατηγικής τους ανατομικής θέσης μεταξύ του



κυκλοφορούντος αίματος και του τοιχώματος του αγγείου, ρυθμίζουν την αγγειακή λειτουργία και τη δομή. Σε φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα, βιολογικά δραστικές ουσίες συντίθενται και απελευθερώνονται για να διατηρήσουν την αγγειακή ομοιόσταση, εξασφαλίζοντας επαρκή ροή αίματος και παροχή θρεπτικών ουσιών, ενώ προλαμβάνουν τη θρόμβωση (Εικόνα 2-4). Μεταξύ των σημαντικών μορίων που συντίθενται από το ενδοθηλιακό κύτταρο είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που παράγεται από ενδοθηλιακή συνθάση NO (eNOS) μέσω οξειδωσης 5-ηλεκτρονίων του άκρου γουανιδίνης-αζώτου της 1-αργινίνης. Η βιοδιαθεσιμότητα του NO αποτελεί ένα βασικό δείκτη στην αγγειακή υγεία. Το NO προκαλεί αγγειοδιαστολή ενεργοποιώντας την κυκλάση γουανυλυλίου sGC στα υποκείμενα αγγειακά κύτταρα των λείων μυών.<sup>(20)</sup> Επιπλέον, το NO προστατεύει το αιμοφόρο αγγείο από ενδογενή βλάβη-δηλ. Αρτηριοσκλήρυνση - με τη μεσολάβηση μοριακών σημάτων που εμποδίζουν την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων με το αγγειακό τοίχωμα <sup>(21,23)</sup> Αντίστροφα, η απώλεια του NO που προέρχεται από το ενδοθήλιο επιτρέπει την αυξημένη δραστηριότητα του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα κB (NF-κB), με αποτέλεσμα την έκφραση των μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και την παραγωγή χημειοκινών και κυτοκινών. <sup>(24)</sup> Αυτές οι δράσεις προάγουν τη μετανάστευση μονοκυττάρων και αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων στο εσωτερικό και τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, μακροφάγων, που χαρακτηρίζουν τις αρχικές μορφολογικές μεταβολές της αθηροσκλήρυνσης.<sup>(24,28)</sup> Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαπιστώνεται και σε πειραματικά μοντέλα στο διαβήτη. Παρομοίως, πολλές, αλλά όχι όλες οι κλινικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή δεν είναι φυσιολογική σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2. <sup>(29,32)</sup> Έτσι τα μειωμένα επίπεδα NO σε άτομα που πάσχουν από διαβήτη φαίνεται ότι συνδέονται με την προδιάθεση για αθηρωμάτωση. Η βιοδιαθεσιμότητα του NO αντανακλά μια ισορροπία μεταξύ της παραγωγής του, μέσω του NOS, και της αποικοδόμησής του, ιδιαίτερα από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. <sup>(32,34)</sup> Πολλές από τις μεταβολικές διαταραχές που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται στον διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της υπεργλυκαιμίας, της υπερβολικής απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων και της αντοχής στην ινσουλίνη, μεσολαβούν σε ανωμαλίες στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων επηρεάζοντας έτσι, τη σύνθεση ή την αποικοδόμηση του NO. <sup>(35)</sup>

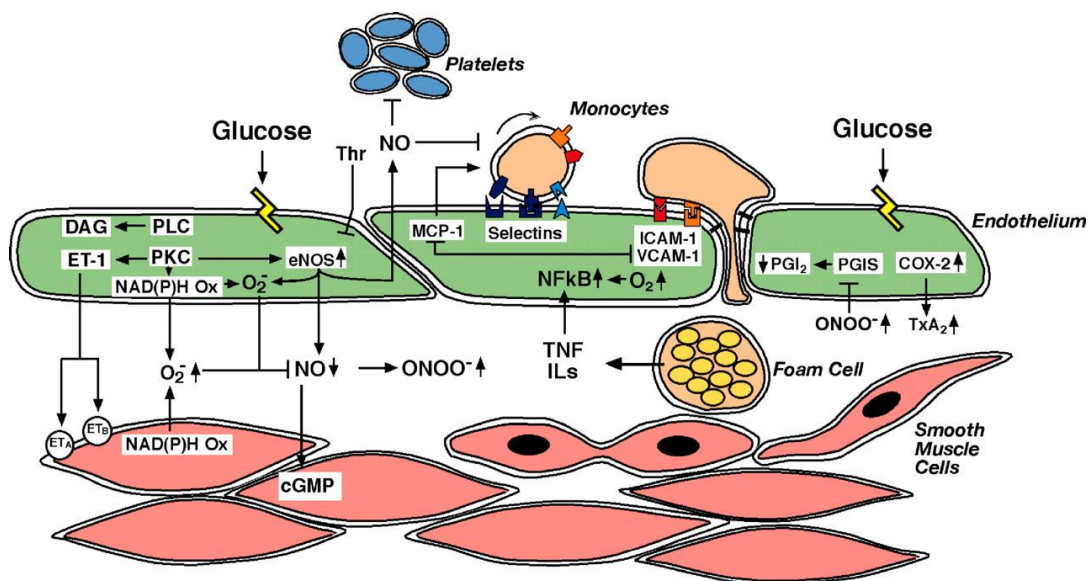


Εικόνα 2-4 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμφάνισης επιπλοκών του διαβήτη<sup>(21)</sup>

### Υπεργλυκαιμία και μείωση βιοδιαθεσιμότητας του NO

Πειραματικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι η υπεργλυκαιμία μειώνει το NO που προέρχεται από το ενδοθήλιο. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί μια σειρά κυτταρικών γεγονότων που αυξάνουν την παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (όπως το ανιόν υπεροξειδίου) οι οποίες αδρανοποιούν το NO με αποτέλεσμα να μην μπορεί να σχηματιστεί υπεροξυνιτρικό (Εικόνα 2-5).<sup>(36,37)</sup> Η υπεργλυκαιμία συγκεκριμένα αυξάνει την παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου μέσω της αλυσίδας μεταφοράς μιτοχονδρίων. Το ανιόν υπεροξειδίου στη συνέχεια ενεργοποιεί έναν καταρράκτη ενδοθηλιακών διεργασιών που τελικά έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Για παράδειγμα, το ανιόν υπεροξειδίου ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC),<sup>(37)</sup> ή αντίστροφα, η ενεργοποίηση της PKC μπορεί να συνεισφέρει στην παραγωγή υπεροξειδίου.<sup>(38,39)</sup> Η ενεργοποίηση της PKC από τη γλυκόζη έχει εμπλακεί στη ρύθμιση και την ενεργοποίηση της σχετιζόμενης οξειδάσης με τη μεμβράνη NAD(P) και την επακόλουθη παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου.<sup>(38)</sup> Ο υπεροξυνιτρίτης που προκύπτει από η αλληλεπίδραση του NO και του υπεροξειδικού ανιόντος, οξειδώνει τον συν-παράγοντα NOS, την τετραϋδροβιοπτερίνη.<sup>(40,41)</sup> Αυτό αποσυνδέει το ένζυμο, το οποίο αυξάνει την παραγωγή

ανιόντων υπεροξειδίου αντί για την παραγωγή του NO. <sup>(42,43)</sup> Επομένως, παρατηρείται συνεχώς αυξανόμενη παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου αλλά παράλληλα και αδρανοποίηση του NO.



Εικόνα 2-5 Υπεργλυκαμία και προερχόμενες από το ενδοθήλιο αγγειοδραστικές ουσίες. <sup>(36)</sup>

Η υπεργλυκαμία μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub>) και αυξάνει τη σύνθεση των αγγειοσυσταλτικών προστανοειδών και ενδοθηλίνης (ET-1) μέσω πολλαπλών μηχανισμών. (PLC: φωσφολιπάση C, DAG: διακυλογλυκερόλη, PKC: πρωτεϊνική κινάση C, eNOS: συνθετάση ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου, Thr: θρομβίνη, NAD (P) H Ox: νικοτιναμιδική αδενίνη διουκλεοτιδική φωσφορική οξειδάση, O<sub>2</sub><sup>-</sup>: ανιόν υπεροξειδίου, ONOO<sup>-</sup>: υπεροξνιτρίτης, MCP-1: μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1, NFκβ: πυρηνικός παράγοντας κάπα β, TNF: παράγοντα νέκρωσης όγκου, ILs: ιντερλευκίνες, COX-2: κυκλοοξυγενάση-2. <sup>(36)</sup>

Η μιτοχονδριακή παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου αυξάνει επίσης την ενδοκυτταρική παραγωγή τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs). Αυτές οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες επηρεάζουν δυσμενώς την κυτταρική λειτουργία τόσο επηρεάζοντας την πρωτεϊνική λειτουργία, όσο ενεργοποιώντας τον υποδοχέα AGEs (RAGE). Τα AGEs αυξάνουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και η ενεργοποίηση του RAGE αυξάνει την ενδοκυτταρική παραγωγή ενζυμικού υπεροξειδίου. Επιπλέον, η αυξημένη παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου ενεργοποιεί το βιοχημικό μονοπάτι της εξωσαμίνης, η οποία μειώνει την ενεργοποίηση του NOS από πρωτεϊνική κινάση Akt. Αυτές οι διεργασίες πιθανόν να οδηγούν σε πρόσληψη οξειδάσης της ξανθίνης από το εξωκυτταρικό περιβάλλον, η οποία



αυξάνει περαιτέρω το οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία μπορεί επίσης να αυξήσει τα επίπεδα της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης, ενός ανταγωνιστικού ανταγωνιστή του NOS, μειώνοντας έτσι την ικανότητα της διμεθυλαμινοϋδρολάσης της διμεθυλαργινίνης να μεταβολίσει την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη. Η έννοια ότι το οξειδωτικό στρες που επάγεται από την υπεργλυκαιμία μεσολαβεί σε δυσλειτουργία στους ασθενείς με διαβήτη υποστηρίζεται από τις παρατηρήσεις ότι η ενδο-αρτηριακή έγχυση ασκορβικού οξέος, ένα υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό ικανό να εξουδετερώσει το ανιόν υπεροξειδίου, αποκαθιστά την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε υγιή άτομα που εκτίθενται σε γλυκαιμικό «σφίξιμο» και σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2. <sup>(51)</sup>

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει επίσης την παραγωγή της διακυλογλυκερόλης, η οποία αποτελεί αγγελιοφόρο λιπίδιο και τελικά προκαλεί και την ενεργοποίηση της PKC. Η ενεργοποίηση της PKC αναστέλλει τη δραστηριότητα του βιοσηματοδοτικού μονοπατιού της κινάσης της φωσφατιδυλοϊσοσιτόλης, περιορίζοντας έτσι την ενεργοποίηση της κινάσης Akt και την επακόλουθη φωσφορυλίωση του NOS, πράγμα που έχει ως αποτέλεσμα λιγότερη παραγωγή NO. <sup>(51)</sup>

### **2.2.2. Διαβήτης και λειτουργία αγγειακού λείου μυός**

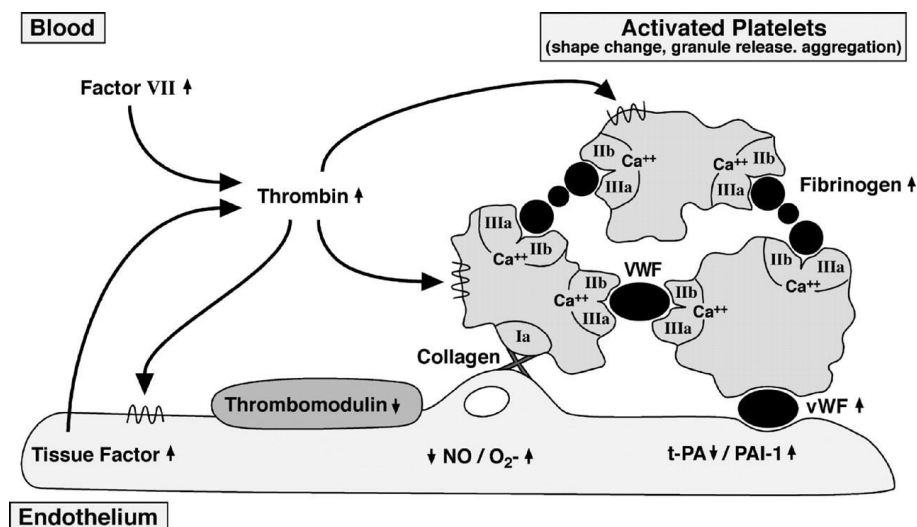
Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην αγγειακή λειτουργία δεν περιορίζεται στο ενδοθήλιο. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η ανταπόκριση αγγειοδιασταλτικών στους εξωγενείς δότες NO μειώνεται. Επιπλέον, η αγγειοσυσταλτική ανταπόκριση σε εξωγενείς αγγειοσυσταλτικούς παράγοντες, όπως η ενδοθηλίνη-1 και αυτή είναι μειωμένη. Η δυσλειτουργία των αγγειακών λείων μυών επιδεινώνεται από διαταραχές στη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ο διαβήτης αυξάνει τη δραστηριότητα της PKC, την παραγωγή NF-κB και την παραγωγή ελεύθερων ριζών που προέρχονται από οξυγόνο στους αγγειακούς λείους μυς, όπως και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, ο διαβήτης αυξάνει τη μετανάστευση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων στις αθηροματικές αλλοιώσεις που δημιουργούνται, πολλαπλασιάζονται και δημιουργώντας συμβάλλουν στην περαιτέρω αύξηση της αλλοίωσης. Η απόπτωση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων στις αθηροματικές βλάβες



είναι επίσης αυξημένη, έτσι ώστε οι ασθενείς με διαβήτη τείνουν να έχουν λιγότερα κύτταρα λείων μυών στα σημεία της αλλοίωσης γεγονός που δημιουργεί την τάση για ρήξη πλάκας. Σε άτομα με διαβήτη, μειώνεται η σύνθεση κολλαγόνου στους αγγειακούς λείους μυς του και αυξάνει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται μια αυξημένη τάση για αποσταθεροποίηση της πλάκας και ρήξη της. <sup>(51)</sup>

### 2.3. Διαβήτης και Θρόμβωση

Σε διαβητικά άτομα η λειτουργία των αιμοπεταλίων δεν είναι φυσιολογική. Η έκφραση τόσο της γλυκοπρωτεΐνης Ib όσο και της IIb / IIIa αυξάνεται ενισχύοντας τόσο τον παράγοντα αιμοπεταλίων von Willebrand όσο και την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων-ινώδους (Εικόνα 2-6). Η υπεργλυκαιμία μεταβάλλει περαιτέρω τη λειτουργία των αιμοπεταλίων μειώνοντας την ομοιότητα του ασβεστίου και με τον τρόπο αυτό μεταβάλλει την ενεργοποίηση και τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Στον διαβήτη αυξάνονται οι παράγοντες πήξης του πλάσματος (π. χ. παράγοντας VII και θρομβίνη) και οι θρομβωτικοί παράγοντες (π. χ. ιστικός παράγοντας) και τα ενδογενή αντιπηκτικά (π. χ. θρομβομοντουλίνη και πρωτεΐνη C) μειώνονται. Επίσης, η παραγωγή του αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1, ένας αναστολέας της ινωδολύσης, είναι αυξημένος. Έτσι, υπάρχει μια τάση για την ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, σε συνδυασμό με την τάση για πήξη, οι οποίες σχετίζονται με τον κίνδυνο επιπλοκών της ρήξης της πλάκας, δηλαδή της θρόμβωσης. <sup>(51)</sup>



Εικόνα 2-6 Η λειτουργία των αιμοπεταλίων και οι παράγοντες πήξης του πλάσματος<sup>(51)</sup>

Η λειτουργία των αιμοπεταλίων και οι παράγοντες πήξης του πλάσματος μεταβάλλονται στον διαβήτη, ευνοώντας τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και την τάση για θρόμβωση. Υπάρχει αυξημένη έκφραση της γλυκοπρωτεΐνης Ib και IIb / IIIa, αυξάνοντας τον παράγοντα των αιμοπεταλίων-von Willebrand (vWF) και την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων-ινώδους. Η βιοδιαθεσιμότητα του NO μειώνεται. Συντελεστές πήξης, όπως ο παράγοντας ιστών, ο παράγοντας VII και η θρομβίνη, αυξάνονται. Ο αναστολέας ενεργοποιητής πλασμινογόνου (PAI-1) αυξάνεται και τα ενδογενή αντιπηκτικά όπως η θρομβομοντουλίνη μειώνονται.<sup>(51)</sup>

### 2.3.1. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για το εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνουν την υπέρταση, τον διαβήτη, το κάπνισμα και τη δυσλιπιδαιμία. Ο διαβήτης είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για το εγκεφαλικό επεισόδιο. Μπορεί να προκαλέσει παθολογικές αλλαγές στα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορες θέσεις και μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό επεισόδιο εάν επηρεάζονται άμεσα τα εγκεφαλικά αγγεία.<sup>(44)</sup> Εκτιμάται ότι ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται κατά 1,5-3 φορές σε ασθενείς με διαβήτη. Ο διαβήτης επίσης διπλασιάζει τον κίνδυνο επανεμφάνισης του εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>(45)</sup> Επιπρόσθετα, η θνησιμότητα είναι υψηλότερη και οι επιπτώσεις είναι μεγαλύτερες σε ασθενείς με ανεξέλεγκτα επίπεδα γλυκόζης.<sup>(44,45)</sup>



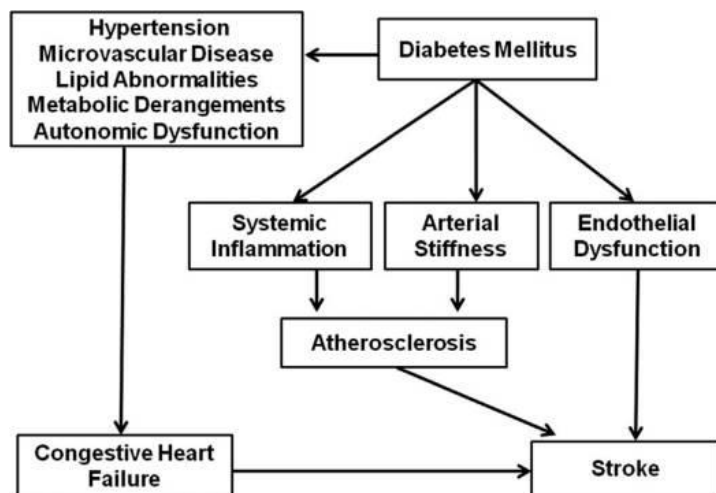
Το κατά πόσο ο αυστηρός έλεγχος της υπεργλυκαιμίας σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα στη φάση οξείας εμβολής πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω σε κλινικές δοκιμές Φάσης III. Ο έλεγχος του διαβήτη και άλλων συναφών παραγόντων κινδύνου είναι αποτελεσματικοί τρόποι πρόληψης των αρχικών εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και της υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>(44)</sup>

### 2.3.2. Παθοφυσιολογία

Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί όπου ο διαβήτης οδηγεί σε εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτοί περιλαμβάνουν την αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία πρώιμης ηλικίας, τη συστηματική φλεγμονή και την πάχυνση της τριχοειδούς βασικής μεμβράνης. Οι ανωμαλίες στην πρόωρη αριστερή κοιλιακή διαστολική πλήρωση παρατηρούνται συνήθως στον διαβήτη τύπου II. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στον διαβήτη τύπου II περιλαμβάνουν μικροαγγειακή νόσο, μεταβολικές διαταραχές, διάμεση ίνωση, υπέρταση και αυτόνομη δυσλειτουργία. Η αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας των τοιχωμάτων του αγγείου καθώς και του αγγειοκινητικού ελέγχου. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) προκαλεί αγγειοδιαστολή και η μειωμένη διαθεσιμότητά του μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και να προκαλέσει μια κλιμάκωση της αθηροσκλήρυνσης. Για παράδειγμα, η αγγειοδιαστολή με τη μεσολάβηση των NO επηρεάζεται σε άτομα με διαβήτη, πιθανώς λόγω αυξημένης αδρανοποίησης του NO ή μειωμένης αντιδραστικότητας του λείου μυός σε NO. Τα άτομα με διαβήτη τύπου II έχουν σκληρότερες αρτηρίες και μειωμένη ελαστικότητα συγκριτικά με άτομα που έχουν φυσιολογικό επίπεδο γλυκόζης. Ο διαβήτης τύπου I συνδέεται συχνότερα με μία πρόωρη διαταραχή της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας, που συνήθως αντανακλάται ως αυξημένο πάχος του μέσου πάχους και θεωρείται πρώιμο σημάδι της αθηροσκλήρωσης. Μία αυξημένη φλεγμονώδης απόκριση παρατηρείται συχνά σε άτομα με διαβήτη, η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροματικής πλάκας. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, οι κυτοκίνες και η αδιπονεκτίνη είναι οι κυριότεροι δείκτες ορού της φλεγμονής. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και τα επίπεδα πλάσματος αυτών των κυτοκινών περιλαμβανομένης της ιντερλευκίνης-1, της ιντερλευκίνης-6 και του



παράγοντα νέκρωσης όγκων-α είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αδιπονεκτίνη φαίνεται να είναι ένας διαμορφωτής του μεταβολισμού των λιπιδίων και της συστηματικής φλεγμονής. Ένα χαμηλό επίπεδο αδιπονεκτίνης το ίδιο έχει συσχετιστεί με CVD. <sup>(44)</sup>



Εικόνα 2-7 Μηχανισμός εμφάνισης επιπλοκών του διαβήτη<sup>(44)</sup>

## Υπεργλυκαιμία

Είναι πλέον εμφανές ότι η υπεργλυκαιμία αυξάνει το οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε αρκετές παθολογικές διεργασίες που εμπλέκονται στις σχετιζόμενες με το διαβήτη μικροαγγειακές επιπλοκές. Η επαγόμενη από υπεργλυκαιμία υπερπαραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) αναστέλλει τη δράση της 3-φωσφορικής αφυδρογονάσης της γλυκεραλδεϋδης (GAPDH), ενός βασικού ενζύμου στη γλυκόλυση. Όταν οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν θραύση της έλικας του DNA, το ROS ενεργοποιεί το ένζυμο επιδιόρθωσης (ADP-ριβόζη) πολυμεράση (PARP). Το ενεργό PARP τροποποιεί τότε το GAPDH και αναστέλλει τη δραστηριότητά του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση γλυκολυτικών ενδιάμεσων προϊόντων τα οποία οδηγούν σε 5 παθογόνους οδούς που συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τις επιπλοκές του διαβήτη: (1) ροή διαδρομής πολυόλης, (2) αυξημένο σχηματισμό τελικών προϊόντων γλυκοποίησης (AGEs). (3) αυξημένη έκφραση υποδοχέων για AGEs, (4) ενεργοποίηση ισομορφών πρωτεϊνικής κινάσης O, και (5) υπερευαισθησία της οδού εξωσαμίνης <sup>(46)</sup>



### **Αντίσταση στην ινσουλίνη**

Η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθολογία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Στο πλαίσιο του πλεονάζοντος λιπώδους ιστού, η ινσουλίνη δεν μπορεί να καταστείλει τη δραστηριότητα λιπόλυσης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την κινητοποίηση ελεύθερου λιπαρού οξέος (FFA). Η εισροή του FFA αναστέλλει την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης που διεγείρεται από την ινσουλίνη στο ήπαρ, τον σκελετικό μυ και άλλα όργανα. Στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, η εισροή FFA οδηγεί σε υπερ-παραγωγή μιτοχονδρίων ROS, η οποία ενεργοποιεί τις ίδιες παθογόνες διεργασίες όπως η υπεργλυκαιμία. Η αυξημένη απελευθέρωση FFA έχει επίσης ως αποτέλεσμα ένα αντίθετο επίπεδο λιπιδίων που χαρακτηρίζεται από αυξημένα τριγλυκερίδια, μειωμένη χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας και αυξημένα επίπεδα μικρών πυκνών λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) που συσσωρεύονται στο αρτηριακό τοίχωμα. Στο πλαίσιο της αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξημένοι FFA και ελαττωματικοί υποδοχείς σηματοδότησης της ινσουλίνης στα μακροφάγα συμβάλλουν στην απόπτωση των μακροφάγων και στην κακή κάθαρση της LDL από τη φαγοκυττάρωση. Συνεπώς, εμφανίζεται νεκρωτική διάσπαση προηγμένων πλούσιων σε λιπίδια πλακών, οι οποίες οδηγούν στην πρόοδο κλινικά σχετικών αθηροσκληρωτικών βλαβών. <sup>(47)</sup>

Οι προκλινικές μελέτες έχουν εντοπίσει τον υποδοχέα  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) ενεργοποιημένο με πολλαπλασιαστική υπεροξειδάσης σε κύτταρα αφρού μακροφάγων, ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα λείου μυός σε αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. <sup>(48)</sup> Ο PPAR $\gamma$  είναι ένας πυρηνικός υποδοχέας που ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την ομοιόσταση της γλυκόζης. Οι θειαζολιδινεδιόνες, που αρχικά αναγνωρίστηκαν ως φάρμακα για το T2DM με τη μείωση της συστημικής αντίστασης στην ινσουλίνη <sup>(49)</sup>, είναι PPAR $\gamma$  προσδέματα που έχουν αποδειχθεί ότι έχουν προστατευτικά αποτελέσματα κατά της εξέλιξης της αθηροσκλήρυνσης *in vivo* όπως και σε κλινικές μελέτες <sup>(48,50)</sup>.

### **2.3.3. Είδη Εγκεφαλικού Επεισοδίου και Διαβήτης**

Ο μη ελεγχόμενος διαβήτης θέτει τα άτομα σε κίνδυνο για ισχαιμικά και αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια. Υπάρχουν συγκεκριμένα κλινικά πρότυπα ισχαιμικού αγγειακού



εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με διαβήτη. Για παράδειγμα, τα άτομα με διαβήτη είναι πιο πιθανό να έχουν αδυναμία των άκρων και δυσαρθρία ως σημεία εγκεφαλικού εμφράγματος lacunar σε σύγκριση με εκείνα χωρίς διαβήτη. Οι ασθενείς με διαβήτη είχαν υψηλότερο σχετικό επιπολασμό του υποφλοιώδους εμφράγματος και χαμηλότερο σχετικό επιπολασμό της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (ICH). Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μαζί που έπασχαν από διαβήτη σε σύγκριση με μη διαβητικούς, με υψηλότερη συχνότητα εμφράγματος και υπέρτασης. <sup>(44)</sup>

Ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου περισσότερο από το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, με αποτέλεσμα το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο να παρατηρείται σε μεγαλύτερο βαθμό στα άτομα με διαβήτη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. <sup>(45)</sup>

## 2.4. Περιφερική Αγγειοπάθεια

Η περιφερική αγγειοπάθεια (PAD) είναι η αρτηριοσκλήρωση των αρτηριών των κάτω άκρων και σχετίζεται επίσης με την αθηροεμβολή άλλων αγγειακών στρωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών και των εγκεφαλοαγγειακών συστημάτων. Η νόσος χαρακτηρίζεται από μερική στένωση ή και πλήρης απόφραξη της σε μια ή περισσότερες από μια αρτηρίες οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αιμάτωση των κάτω άκρων. Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο PAD και επιταχύνει την πορεία του.

Η PAD επηρεάζει 12 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα στο PAD ονομάζεται διαλείπουσα χωλότητα είναι κράμπες ή οι πόνοι στους μηρούς ή τους γλουτούς που εμφανίζονται σε σωματική άσκηση (βάδιση) και ανακουφίζονται με ανάπαυση. <sup>(52)</sup>

Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για το PAD είναι ο διαβήτης και το κάπνισμα, με αναλογία πιθανότητας 2,72 και 1,88 αντίστοιχα. Καθώς τα ποσοστά του πληθυσμού που είναι καπνιστές μειώνονται στις δυτικές χώρες, ο διαβήτης εκτιμάται ότι θα συμβάλει ολοένα και περισσότερο στην ανάπτυξη και πρόοδο του PAD. Εκτιμάται ότι 20% -30% των ασθενών με PAD πάσχουν



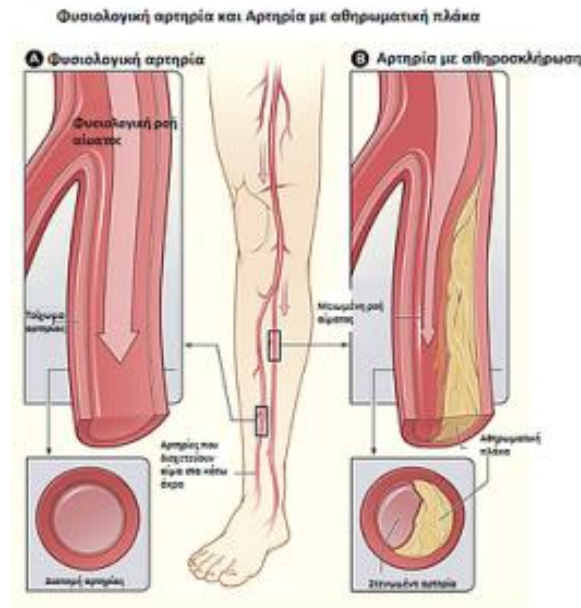
από σακχαρώδη διαβήτη, αν και αυτό υποτιμάται πιθανότατα από την ασυμπτωματική φύση του λιγότερο σοβαρού PAD και την αλλοιωμένη αντίληψη του πόνου σε διαβητικούς ασθενείς λόγω της περιφερικής νευροπάθειας. <sup>(53,54)</sup>

Η ηλικία, τα έτη νόσησης από διαβήτη και η περιφερική νευροπάθεια σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PAD σε ασθενείς με προϋπάρχον σακχαρώδη διαβήτη. <sup>(54)</sup> Η σοβαρότητα και η διάρκεια του DM είναι σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης τόσο της επίπτωσης όσο και της έκτασης του PAD, όπως έχει παρατηρηθεί όπου κάθε 1% αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αντιστοιχεί σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης PAD κατά 28% και αυξημένα ποσοστά θανάτου, μικροαγγειακών επιπλοκών και ακρωτηριασμού <sup>(55,56)</sup>. Αυτή η συσχέτιση είναι ιδιαίτερα έντονη στους άνδρες με υπέρταση ή ενεργούς χρήστες καπνού <sup>(53)</sup>. Ασθενείς με PAD που έχουν DM επίσης τείνουν να παραμείνουν περισσότερο στο νοσοκομείο, συνεπάγονται μεγαλύτερο κόστος και συνεπάγονται μεγαλύτερη χρήση νοσοκομειακών πόρων σε σύγκριση με ασθενείς με μόνο PAD.

Σε ασθενείς με PAD, ο ρυθμός καρδιαγγειακών επεισοδίων σε διάστημα 5 ετών, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου, είναι 20% και το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας είναι 30%. <sup>(57)</sup> Μεταξύ των ατόμων με CLI, το 30% υφίσταται σημαντικό ακρωτηριασμό και το ποσοστό θνησιμότητας 6 μηνών είναι 20%. Οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούν το 25% -30% των ασθενών που υποβάλλονται σε επαναγγείωση της στεφανιαίας αρτηρίας και έως 60% των ασθενών που εμφανίζουν οξύ MI. <sup>(58,61)</sup> Τα ποσοστά καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων, τόσο θανατηφόρων όσο και μη θανατηφόρων, αυξάνονται σε ασθενείς με PAD και DM σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς με PAD. <sup>(62)</sup>

Η ταυτόχρονη περιφερική νευροπάθεια, η οποία μειώνει την αισθητική ανάδραση και οδηγεί σε έλλειψη συμπτωμάτων από την ελαχιστοποίηση της αντίληψης του πόνου, μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς με DM και PAD να εμφανίσουν πιο προχωρημένες ασθένειες, όπως ισχαιμικό έλκος ή γάγγραινα, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς DM. Ο επιπολασμός του σημαντικού ακρωτηριασμού σε ασθενείς με DM είναι επίσης υψηλότερος από ό, τι στους μη διαβητικούς, με ποσοστά που κυμαίνονται από 5 έως 15 φορές μεγαλύτερα σε μερικές μελέτες. Σε πληθυσμό Medicare, σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς, ο σχετικός κίνδυνος (RR) για τον ακρωτηριασμό κάτω άκρων ήταν 12,7 σε διαβητικούς ασθενείς. <sup>(62)</sup>

Η σχέση κινδύνου μεταξύ PAD και DM παρατηρείται ότι είναι αμοιβαία: ενώ το DM είναι παράγοντας κινδύνου για το PAD, ενώ υψηλότεροι ρυθμοί PAD, μέχρι 30%, έχουν βρεθεί σε διαβητικούς ασθενείς. <sup>(62)</sup>



Εικόνα 2-8 Σύγκριση φυσιολογικής αρτηρίας κάτω άκρου με αρτηρία που έχει υποστεί στένωση <sup>(62)</sup>

Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο διαβήτης επάγει την αθηροσκλήρωση (Εικόνα 2-8) είναι πολυπαραγοντικοί και περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις διεργασίες, διαταραχές διαφόρων τύπων κυττάρων εντός του αγγειακού τοιχώματος, προαγωγή της πήξης και αναστολή της ινωδόλυσης. Αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν τόσο την ευαισθησία του αγγειακού συστήματος στην αθηροσκλήρωση, όσο και την αστάθεια που καθιστά την πλάκα επιρρεπή σε ρήξη και θρόμβωση. Έτσι, είναι σημαντικό για διάφορους ειδικούς, από την καρδιολογία έως την αγγειακή χειρουργική, να συνεργάζονται και να χρησιμοποιούν μια πολυεπιστημονική προσέγγιση για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. <sup>(62)</sup>

Εφόσον και η Περιφερική αγγειοπάθεια σχετίζεται σχεδόν αποκλειστικά με την αθηρωμάτωση που επάγεται από κυτταρικές διεργασίες οι οποίες είναι αποτέλεσμα του διαβήτη, η φυσιοπαθολογία της και οι μηχανισμοί ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας είναι κοινά και έχουν αναφερθεί προηγουμένως. Παρακάτω αναλύεται μόνο ο τρόπος με τον οποίο τα αιμοπετάλια



μπορούν να οδηγήσουν σε αθηρωμάτωση στην περίπτωση που ο ασθενής πάσχει παράλληλα από σακχαρώδη διαβήτη. <sup>(62)</sup>

#### 2.4.1. Λειτουργία αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια προκαλούν την αλληλεπίδραση μεταξύ της αγγειακής λειτουργίας και της θρόμβωσης. Ως εκ τούτου, η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων μπορεί να επιταχύνει την αθηροσκλήρυνση, καθώς και να επηρεάσει την αποσταθεροποίηση της πλάκας και να προωθήσει την αθηροθρόμβωση <sup>(62)</sup>. Τα αιμοπετάλια λαμβάνουν τη γλυκόζη ανεξάρτητα από την ινσουλίνη, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση-C και μειώνει την παραγωγή NO <sup>(63)</sup>. Το οξειδωτικό στρες αυξάνεται επίσης όταν τα αιμοπετάλια λαμβάνουν τη γλυκόζη, προωθώντας έτσι τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Η πρόσφυση των αιμοπεταλίων ενισχύεται σε διαβητικούς ασθενείς λόγω της αυξημένης έκφρασης της P-σελεκτίνης στις επιφάνειες των αιμοπεταλίων. <sup>(62)</sup>

Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν επίσης αυξημένη ρύθμιση της έκφρασης των υποδοχέων αιμοπεταλίων, όπως η γλυκοπρωτεΐνη Ib (η οποία συνδέεται με τον παράγοντα von Willebrand) και οι υποδοχείς IIb / IIIa (αναπόσπαστο μέρος της αλληλεπίδρασης αιμοπεταλίων-ινικής). Αυτοί οι υποδοχείς προκαλούν πρόσφυση και συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, προκαλώντας έτσι θρόμβωση. <sup>(63)</sup> Η ρύθμιση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, σημαντική για τη ρύθμιση της αλλαγής και συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων, καθώς και για την παραγωγή θρομβοξάνης, διαταράσσεται επίσης σε διαβητικούς ασθενείς, συμβάλλοντας περαιτέρω στην αθηροσκλήρυνση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. <sup>(62)</sup>

Οι συνέπειες σε ασθενείς με διαβήτη και PAD εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόντων όπως οι συννοσηρότητα των ασθενών, η παρουσία λοίμωξης, η νευροπάθεια και οι ανοσολογικοί παράγοντες. Ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος έχει συσχετιστεί με υψηλότερο επιπολασμό του PAD και κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης χειρουργικής επέμβασης παράκαμψης κατώτερου άκρου, ακρωτηριασμού ή θανάτου. Ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος συνδέεται επίσης με χειρότερα αποτελέσματα μετά από αγγειακή χειρουργική ή ενδοαγγειακή παρέμβαση. <sup>(64,65)</sup>



Επομένως, είναι σημαντικό να εντοπιστούν θεραπείες που μπορούν να επηρεάσουν τους πολυπαραγοντικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του DM προκειμένου να παράσχουν αποτελεσματικές μακροχρόνιες θεραπείες. Οι παρεμβάσεις του τρόπου ζωής, όπως η απώλεια βάρους, η σωματική δραστηριότητα και η μειωμένη πρόσληψη χοληστερόλης και λίπους, συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου εξέλιξης από το μη φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης στον διαβήτη, καθώς και στη βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η διακοπή του καπνίσματος είναι επίσης κρίσιμη και έχει συνδεθεί με βελτιωμένα αποτελέσματα μετά από χειρουργικές και ενδοαγγειακές επεμβάσεις. Μια τέτοια δευτερογενής μείωση του παράγοντα κινδύνου μπορεί να συμβάλει στη μείωση της επικράτησης και της σοβαρότητας του PAD σε διαβητικούς ασθενείς και επίσης στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την επαναγγείωση.<sup>(62)</sup>

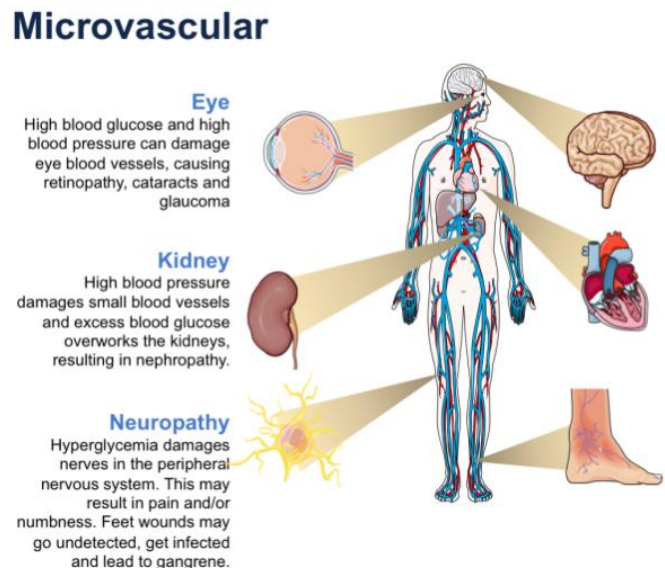
#### **2.4.2. Επαναγγείωση σε ασθενείς με PAD και διαβήτη**

Η επαναγγείωση, είτε μέσω χειρουργικής είτε ενδοαγγειακής προσέγγισης, αποτελεί σημαντική θεραπευτική επιλογή για τη θεραπεία του συμπτωματικού PAD σε διαβητικούς ασθενείς. Λόγω του υψηλότερου επιπολασμού της κάτω από τη νόσο του γόνατος σε ασθενείς με DM, μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ενδοαγγειακές επεμβάσεις συνδέονται με χειρότερα αποτελέσματα σε διαβητικούς, ειδικά καθώς η περιφερική απόρριψη μειώνεται. Συνεπώς, οι ενδοαγγειακές επεμβάσεις θεωρήθηκαν αρχικά πιο κατάλληλες σε ασθενείς με εστιακή ασθένεια πάνω από το γόνατο. Οι διαβητικοί ασθενείς επίσης έχει παρατηρηθεί ότι έχουν μεγαλύτερη ανθεκτικότητα σε χειρουργική προσέγγιση για την επαναγγείωση, ειδικά στη ρύθμιση της κνημιαίας νόσου.  
(36,53)

### 3. ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

## ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ως μικροαγγειακές επιπλοκές αναφέρονται οι αγγειοπάθειες που αφορούν τα μικρά αιμοφόρα αγγεία σε όλο το σώμα. Υπάρχουν όμως περιοχές οι οποίες θεωρούνται υψηλού κινδύνου για τη συγκεκριμένη νόσο και σε αυτές περιλαμβάνονται: ο αμφιβληστροειδής, το νεφρικό σπείραμα και τα έλτρα των νευρώνων (Εικόνα 3-1) <sup>(1α)</sup>.



Εικόνα 3-1 Μικροαγγειακές επιπλοκές διαβήτη<sup>(1α)</sup>

Η διαβητική αμφιβληστροπάθεια, η διαβητική νεφροπάθεια όπως και η διαβητική νευροπάθεια συνήθως εμφανίζονται 10 έως 20 έτη μετά τη διάγνωση, ενώ επίσης έχει παρατηρηθεί ότι εμφανίζεται νωρίτερα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να δικαιολογείται λόγω της εμφάνισης της νόσου χωρίς όμως αυτή να έχει διαγνωστεί για μήνες, ακόμη και για χρόνια. <sup>(1α)</sup> Τυπικά, πιο συγκεκριμένα το χρονικό διάστημα που τα μικρά αιμοφόρα αγγεία των οργάνων αυτών επηρεάζονται είναι 15 έτη μετά την εμφάνιση της νόσου. <sup>(66)</sup> Όσον αφορά τη γενετική προδιάθεση φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην





εμφάνιση μικροαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη. Πιο συγκεκριμένα σε αδέρφια τα οποία πάσχουν είτε από διαβήτη τύπου 1 είτε από διαβήτη τύπου 2 και ο ένας από τους δύο έχει εμφανίσει διαβητική νεφροπάθεια ή αμφιβήστροπάθεια, αυξάνεται η πιθανότητα εκδήλωσης των συγκεκριμένων επιπλοκών 3-5 φορές στο διαβητικό συγγενή πρώτου βαθμού.<sup>(1α)</sup>

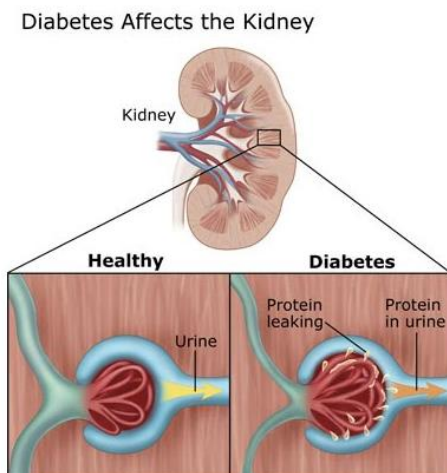
### 3.1. Διαβητική Νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια (DN) είναι μία από τις πιο συχνές και σοβαρές χρόνιες παθήσεις οι οποίες αποτελούν επιπλοκές του διαβήτη τύπου 1 (T1D) είναι αποτέλεσμα των μικροαγγειακών αλλοιώσεων στα νεφρικά σπειράματα (Εικόνα 3-2). Η μικρολευκωματουρία (η παρουσία αλβουμίνης στα ούρα) θεωρείται παραδοσιακά ως ο κυριότερος δείκτης μικροαγγείων επιπλοκών αλλά και προάγγελος για εμφάνιση επιπλοκών στους νεφρούς και προχωρημένα στάδια χρόνιας Νεφρικής Νόσου.<sup>(67)</sup> Η φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα είναι < 20 μg/min δηλαδή (< 30 mg/ 24ωρο). Ως μικρολευκωματινουρία θεωρούνται τιμές μεταξύ 20-200 μg/min και (30-300 mg/ 24ωρο). Η ανίχνευση αυτών των ποσοτήτων δεν είναι δυνατή με χρήση συνηθισμένων ταινιών ανίχνευσης συστατικών των ούρων. Η κατάσταση προχωρά μέσω κλινικής πρωτεϊνουρίας (> 200 μg/min και 300mg/24ωρο) με σταδιακά φθίνοντα αριθμό διήθησης και αύξουσα συγκέντρωση κρετινίνης πλάσματος, σε πραγματική ουραιμία.<sup>(4α)</sup>

Για τον προσδιορισμό της λευκωματινουρίας χρησιμοποιούνται ούρα 24ώρου ή πρωϊνά ούρα. Εντούτοις, έχει αξιολογηθεί και εμφανίζεται μια αναλογία λευκωματίνης / κρεατινίνης ενός δείγματος πρωϊνών ούρων να είναι μια πρακτική επιλογή για τον έλεγχο της μικροαλβουμινουρίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης διαβητικών ασθενών.<sup>(67)</sup>

Ως μόνιμη μικροαλβουμινουρία (PMA) ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία έχει επιβεβαιωθεί μικροαλβουμινουρία τουλάχιστον 2 φορές σε διάστημα 3-6 μηνών. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι σε διαβητικούς ασθενείς η μικρολευκωματινουρία μπορεί να είναι παροδική και αναστρέψιμη, ειδικά όταν η μικρολευκωματινουρία έχει βραχεία διάρκεια, ο γλυκαιμικός

έλεγχος εμφανίζει HbA1c <8%, η συστολική αρτηριακή πίεση είναι χαμηλή (<115 mm Hg), τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα. <sup>(67)</sup>



Εικόνα 3-2 Παρουσία αλβουμίνης στα ούρα<sup>(67)</sup>

### 3.1.1. Επιπολασμός και συχνότητα εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας στο Διαβήτη τύπου 1

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, το 25% έως 40% των διαβητικών ασθενών που πάσχουν από τον τύπο 1 και το 5% με 40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 αναπτύσσουν τελικά διαβητική νεφρική νόσο. Περίπου το 20 με 30% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν μικρολευκωματινουρία μετά από μια μέση διάρκεια νόσου 15 ετών. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου αναφέρεται στο 4-17% των ασθενών, 20-30 χρόνια από τη διάγνωση τους. Έως το 20% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 έχουν ήδη διαβητική νεφροπάθεια τη στιγμή διάγνωσης τους με διαβήτη ενώ ένα ακόμη 30-40% αναπτύσσει διαβητική νεφροπάθεια, κυρίως εντός 10 ετών από τη διάγνωση. <sup>(67)</sup>



### 3.1.2. Παράγοντες κινδύνου για τη Διαβητική Νεφροπάθεια

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η εθνικότητα, το οικογενειακό ιστορικό, η ανάπτυξη διαβήτη κνήσεως, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου στην εξέλιξη της νόσου σε διαβητική νεφροπάθεια. Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τα αυξημένα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), την αυξημένη συστολική πίεση, την πρωτεϊνουρία και το κάπνισμα. <sup>(66)</sup>

Σε πρόσφατες μελέτες αναγνωρίστηκαν 112 γονίδια που παρουσίαζαν πολύ διαφορετική ρύθμιση σε βιοψίες οι οποίες λήφθηκαν από νεφρούς ασθενών με διαβήτη. Φαίνεται ότι το οικογενειακό ιστορικό νεφροπάθειας είναι μεταξύ των ισχυρότερων παραγόντων κινδύνου για την έναρξη νεφροπάθειας σχετιζόμενης με το διαβήτη. Έχει εντοπιστεί γενετική συσχέτιση της ευαισθησία ως προς την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας σε θέσεις κοντά σε γονίδια FRMD3 και CARS. Έχει προταθεί ότι το AFF3 επηρεάζει την ίνωση των νεφρικών σωληνίσκων μέσω του βιοσηματικού μονοπατιού του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-βήτα (TGF-β1). <sup>(67)</sup>

### 3.1.3. Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Νεφροπάθειας

Είναι προφανές ότι η υπεργλυκαιμία αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα στην έναρξη της νεφρικής δομικής βλάβης, δεδομένου ότι τα άτομα χωρίς διαβήτη δεν αναπτύσσουν τον ίδιο τύπο νεφροπάθειας. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί διαταραχές στην ομοιόσταση της ροής του αίματος, την αγγειακή διαπερατότητα του σπειράματος. Η αύξηση στην ροή του αίματος και της ενδοαγγειακής πίεσης οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) του των πειραματικών τριχοειδών αγγείων και τελικά σε αυξημένη ευαισθησία στην αγγειοτασίνη II. Μελέτες *in vitro* έχουν καταδείξει ότι η υπεργλυκαιμία επάγει την παραγωγή μεσαγγειακών κυττάρων. Στα αρχικά στάδια, αυτή η αυξημένη διαπερατότητα είναι αναστρέψιμη αλλά υπό τη συνεχή δυσμενή επίδραση της υπεργλυκαιμίας, οι αλλοιώσεις γίνονται μη αναστρέψιμες. Επιπλέον, η εντατική θεραπεία έναντι του διαβήτη μπορεί να μετριάσει την ανάπτυξη νεφροπάθειας, όπως εκτιμάται με την απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα, αν και δεν μπορεί να

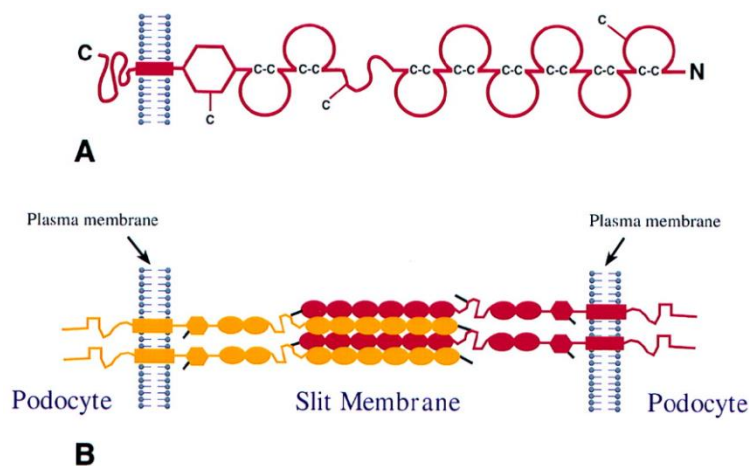


την εμποδίζει πλήρως. Ωστόσο, είναι πλέον σαφές ότι μπορεί επίσης να εμπλακούν και άλλοι παράγοντες, καθώς η συνεχής υπεργλυκαιμία δεν είναι σε όλες τις περιπτώσεις απαραίτητη για την εμφάνιση της διαβητικής υπερδιήθησης. Πράγματι, η σπειραματική υπερδιήθηση και η υπερτροφία των σωληνίσκων μπορούν να επιμείνουν σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη τύπου 1 ακόμη και αν επιτευχθεί ο βέλτιστος έλεγχος της ινσουλίνης. Μελέτες οι οποίες έγιναν σε ενδοθηλιακά κύτταρα, υποδεικνύουν άλλες οδούς που ενδεχομένως να εμπλέκονται στη διαβητική νεφροπάθεια όπου φαίνεται να συμβάλουν οι παρακάτω παράγοντες:

- Τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) που παράγονται ως παραπροϊόντα του μεταβολισμού του οξυγόνου στα νεφρικά μεσαγγειακά κύτταρα. <sup>(67)</sup>
- Η υπερπαραγωγή του μιτοχondριακού υπεροξειδίου λόγω της υπεργλυκαιμίας θεωρείται ο αρχικός μηχανισμός βλάβης του διαβητικού αγγειακού ιστού, οδηγώντας σε οξειδοαναγωγική ανισορροπία και οξειδωτικό στρες. <sup>(67)</sup>
- Ορισμένες μελέτες *in vitro* και *in vivo* υποδηλώνουν ότι υπάρχει αυξημένο οξειδωτικό στρες σε διαβητική νεφροπάθεια. Επιπλέον, η υπερπαραγωγή του ROS λόγω των αυξημένων επιπέδων της γλυκόζης υποβαθμίζουν τους αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς όπως τα επίπεδα μιτοχondριακών δισμουτάση του υπεροξειδίου (MnSOD) που επιδεινώνει περαιτέρω το οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες που περιλαμβάνει το ROS μπορεί να βλάψει το μιτοχondριακό DNA (mtDNA) και εξασθενίζει την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, οδηγώντας σε παραγωγή αυξημένη ROS. <sup>(67)</sup>
- Συσσώρευση AGEs. Προχωρημένη γλυκοζυλίωση που εμφανίζεται με επιταχυνόμενο ρυθμό στο διαβήτη τύπου 1 αποτελεί εξέχον φαινόμενο στους νεφρούς. Η απέκκριση των AGEs είναι ως επί το πλείστον νεφρική, αλλά επίσης πολλές πρωτεΐνες με μεγάλη διάρκεια ζωής, όπως το κολλαγόνο, είναι εκτεταμένο σε ασθενείς με διαβήτη. Επιπλέον, διάφοροι υποδοχείς AGE όπως ο RAGE οι οποίοι έχουν περιγραφεί στο νεφρό διαδραματίζουν ρόλο σε μερικές από τις επιβλαβείς επιδράσεις των AGE, όπως την έκφραση του TGF-β και άλλων κυτοκίνων που προτείνονται για τη μεσολάβηση της διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων για να σχηματίσουν μυοϊνοβλάστες, ένα βασικό βήμα στην ανάπτυξη σωληνοειδικής ίνωσης. <sup>(67)</sup>
- Ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μορίων όπως πρωτεϊνική κινάση C (PKC). Η PKC είναι μια οικογένεια ενζύμων που φωσφορυλιώνουν κατάλοιπα σερίνης ή θρεονίνης διαφόρων ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών και συνεπώς εμπλέκεται σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες που μπορεί σε διαβητικούς ασθενείς να οδηγήσουν σε επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της glomerular basement membrane (GBM) hyperplasia και τη

μεταγωγή σήματος για αυξητικούς παράγοντες. Τουλάχιστον 11 ισόμορφες της PKC έχουν ταυτοποιηθεί. Αν και η υπεργλυκαιμία μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της PKC, ένας αριθμός άλλων ερεθισμάτων έχει επίσης αποδειχθεί ότι συμβάλει, συμπεριλαμβανομένων των AGE, των υποδοχέων τους, της αγγειοτασίνης II και των ROS <sup>(67)</sup>

- Η αυξημένη δραστηριότητα προρενίνης σε παιδιά και εφήβους με διαβήτη τύπου 1 φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του διαβητικής νεφροπάθειας. Η προρενίνη δεσμεύεται με ένα συγκεκριμένο υποδοχέα του ιστού που επάγει την ενεργοποίηση MAPK κινασών. <sup>(67)</sup>
- Η φλεγμονή σε χαμηλά επίπεδα φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας. Ενεργοποίηση αρκετών κυτοκινών (TGF-β), παραγόντων που προκαλούν ίνωση και παράγοντες αγγειακής ανάπτυξης όπως ο VEGF, έχουν προταθεί ως ενεργοποιητές στο διαβήτη τύπου 1. <sup>(67)</sup>
- Η έκφραση της νεφρίνης εξασθενεί στο διαβήτη τύπου 1. Η μειωμένη έκφραση της νεφρίνης στο το διαβητικό νεφρό έχει προταθεί να συσχετίζεται με την μη φυσιολογική λειτουργία του νεφρικού φραγμού διήθησης αλλά και την λευκωματουρία. <sup>(67)</sup>



Εικόνα 3-3 Μοντέλο συναρμολόγησης νεφρίνης για το σχηματισμό του ισοπροειδούς φίλτρου του διαφράγματος σχισμής των υποκυττάρων <sup>(68)</sup>

Υποθετικό μοντέλο συναρμολόγησης νεφρίνης για το σχηματισμό του ισοπροειδούς φίλτρου του διαφράγματος σχισμής των υποκυττάρων. (A) Σχηματική δομή τομέα της νεφρίνης. Οι επαναλήψεις Ig παρουσιάζονται από ατελείς κύκλους που συνδέονται με δισουλφιδικές γέφυρες (C-C). Οι θέσεις ελεύθερων υπολειμμάτων κυστεΐνης υποδεικνύονται με -C. (B) Πιθανός τρόπος αλληλεπίδρασης σύνδεσης τεσσάρων μορίων νεφρίνης στην σχισμή



μεταξύ δύο διαδικασιών ποδιών. Για λόγους σαφήνειας, μόρια νεφρίνης από αντίθετες διαδικασίες ποδιών απεικονίζονται σε διαφορετικά χρώματα. Σε αυτό το μοντέλο, υποτίθεται ότι η Ig επαναλαμβάνει 1-6 ενός μορίου νεφρίνης μιας διαδικασίας ποδιού που συσχετίζεται με έναν αλληλοσυνδεδεμένο τρόπο με επαναλήψεις Ig 1-6 σε ένα γειτονικό μόριο από την αντίθετη πορεία του ποδιού. Τα υπολείμματα κυστεΐνης απεικονίζονται με μαύρες γραμμές και απεικονίζονται δυο πιθανές δυσουφιδικές γέφυρες που σχηματίζουν σταυροειδείς δεσμούς με τέσσερα μόρια νεφρίνης στο κέντρο της σχισμής. Η εναπομείνουσα μόνη ελεύθερη κυστεΐνη παρούσα στην περιοχή της φμπρονεκτίνης μπορεί να αντιδράσει με ένα άλλο μόριο νεφρίνης ή με κάποιο άλλο ακόμη άγνωστο μόριο το οποίο μπορεί να συνδεθεί με τη μεμβράνη πλάσματος ή το κυτταροσκελετό. <sup>(68)</sup>

### 3.1.4. Τα στάδια της Διαβητικής Νεφροπάθειας

#### *Στάδιο 1: Στάδιο υπερδιήθησης*

Η αρχική φάση ονομάστηκε "στάδιο υπερδιήθησης" που συνδέεται με αυξημένη ταχύτητα σπειραματικής διήθησης (GFR) και αυξημένη τριχοειδή σπειραματική πίεση. Η υπερδιήθηση θεωρείται ότι εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της νεφρικής υπερτροφίας. Προηγούμενες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη σχέση μεταξύ της αρχικά αυξημένης GFR και της ανάπτυξης πρωτεϊνουρίας. <sup>(67)</sup>

#### *Στάδιο 2: Η λανθάνουσα φάση*

Το δεύτερο στάδιο, είναι γνωστό ως "λανθάνουσα κατάσταση" όπου, κλινικά, δεν υπάρχει εμφανής απόδειξη νεφρικής δυσλειτουργίας. Η GFR είναι συνήθως φυσιολογική χωρίς ενδείξεις λευκωματουρίας. Ωστόσο, αυτή η φάση συνδέεται με σημαντικές διαρθρωτικές αλλαγές συμπεριλαμβανομένης της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και της μεσαγγειακής διαστολής.

Μόνο μελέτες νεφρικής μορφολογίας μπορεί να προβλέψουν μια επακόλουθη νεφρική βλάβη. Πράγματι, έχει αναφερθεί ότι άτομα χωρίς μικρολευκωματουρία, συμπεριλαμβανομένων παιδιών στην εφηβεία με μέση διάρκεια νόσου 5-8 έτη, συχνά έχουν GBM πάχυνση και μεσαγγειακή επέκταση και η συχνότητα αυτών των ευρημάτων έχει ελαφρώς υποτιμηθεί, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με μακράς διάρκειας λανθάνουσα φάση έχουν σημαντικές βλάβες στο σπείραμα. <sup>(67)</sup>



### **Στάδιο 3: Στάδιο μικρολευκωματινουρίας**

Η τρίτη φάση είναι γνωστή ως "στάδιο μικρολευκωματινουρίας" ή "στάδιο εκκίνησης νεφροπάθειας". Σε αυτό το στάδιο, το οποίο είναι συνήθως εμφανές 5 έως 15 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση του διαβήτη τύπου 1, ο ρυθμός απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα αυξάνεται σε 20 έως 200  $\mu\text{g}$  / λεπτό ή 30 έως 300  $\text{mg}$  / 24 ώρες. Ωστόσο, έχει αναφερθεί πρόσφατα ότι ένας σημαντικός αριθμός νεαρών με σακχαρώδη διαβήτη διαγιγνώσκονται με μικροαλβουμινουρία κατά τα πρώτα 2 χρόνια της νόσου. Στο παρελθόν, η μικρολευκωματινουρία λειτουργούσε ως πρόβλεψη και όχι ως εκδήλωση της νεφρικής παθολογίας. Πρόσφατα, αρκετές μελέτες νεφρικής δομής έχουν αποδείξει ότι όταν εμφανίζεται μόνιμη μικρολευκωματινουρία, υπάρχουν ήδη ευρέως προχωρημένες δομικές αλλοιώσεις στους νεφρούς. <sup>(67)</sup>

Η μικρολευκωματινουρία έχει γενικά θεωρηθεί ως ο πρώτος δείκτης ανάπτυξης της διαβητικής νεφροπάθειας και συχνά συνδέεται με την καθιερωμένη σπειραματική βλάβη, η οποία παραδοσιακά είναι η μεγαλύτερη συχνότερη διαταραχή στη διαβητική νεφροπάθεια. <sup>(67)</sup>

Η μη μικρολευκωματινουρική χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας από κάθε αιτία. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα HbA1c, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης, μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη και νεότερη ηλικία στη διάγνωση. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης μπορεί να αυξηθεί, να είναι κανονικός ή μειωμένος. <sup>(67)</sup>

### **Στάδιο 4: Στάδιο μακρολευκωματινουρίας**

Το στάδιο κατά το οποίο λαμβάνει χώρα μακρολευκωματινουρία χαρακτηρίζεται από εμφανή νεφροπάθεια και συνήθως συμβαίνει 10 έως 15 έτη μετά την έναρξη του διαβήτη τύπου 1. Αυτό το στάδιο είναι ιδιαίτερα προγνωστικό για πρόοδο σε νεφρική ανεπάρκεια, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Κατά τη διάρκεια αυτής της ουρικής φάσης ο ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης είναι μεγαλύτερος από 300  $\text{mg}$  / 24 ώρες (200  $\mu\text{g}$  /  $\text{min}$ ). Σε με τη μακροαλβουμινουρία, περισσότερο από τα δύο τρίτα των ασθενών με διαβητικών ασθενών αρτηριακή υπέρταση. <sup>(67)</sup>



### **Στάδιο 5: Νεφρική δυσλειτουργία**

Το τελικό στάδιο χαρακτηρίζεται από ουραιμία και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), το οποίο μπορεί να εμφανιστεί σε έως και στο 40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και στο οποίο απαιτείται αιμοκάθαρση. Πολλοί ασθενείς με διαβήτη και ESRD θεωρούνται πλέον υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού, η οποία συνδέεται με καλύτερα πρόγνωση. Επιπλέον, simultaneous pancreas-kidney (SPK) and pancreas-after kidney transplantation (PAK) έχουν καταστεί θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς και έχουν καλύτερα ποσοστά επιτυχίας από ότι η μεταμόσχευση νεφρού. <sup>(67)</sup>

### **3.1.5. Διαχείριση της Διαβητικής Νεφροπάθειας**

Η αποτελεσματική διαχείριση πρέπει να περιλαμβάνει:

- Ετήσιος έλεγχος για την παρουσία μετρίως αυξημένης αλβουμινουρίας. Χρήση αναλογίας λευκωματίνης προς κρεατινίνη σε δείγμα ούρων συνιστάται. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση μιας αυξημένης αναλογίας λευκωματίνης- κρεατινίνη, θα πρέπει να ακολουθούν τουλάχιστον δύο συμπληρωματικές δοκιμές, κατά τους επόμενους 3 έως 6 μήνες (απαιτώντας τουλάχιστον 2 από 3 θετικά δείγματα).
- Μέτρηση της συγκέντρωσης κρεατινίνης στον ορό και εκτίμηση της. Θα πρέπει επίσης να διεξάγεται ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR).
- Βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με εντατική θεραπεία
- Βελτίωση του ελέγχου των λιπιδίων.
- Επίτευξη στόχων πίεσης αίματος κάτω από 130/80 mmHg. Θεραπεία με ACE
- Αναστολείς ή ARBs θα πρέπει να εξετάζονται σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια ακόμη και σε αυτούς με χαμηλότερες αρτηριακή πίεσεις αλλά με αύξηση της έκκρισης λευκωματίνης και /ή πίεσης αίματος.
- Η μείωση της πρόσληψης αλατιού τουλάχιστον σε λιγότερο από 5-6 g / d, μπορεί να βοηθήσει στην επιβράδυνση πρόοδου της διαβητικής νεφροπάθειας.
- Η αιμοκάθαρση μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής νόσου (ESRD). Σε αυτή την περίπτωση η ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος είναι πιο αποτελεσματική.
- Ο ρόλος του περιορισμού της διατροφικής πρωτεΐνης είναι αβέβαιος στη διαβητική νεφροπάθεια, επομένως δεν συνιστάται. Ωστόσο, η υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών αποθαρρύνεται
- Ουσίες με νεφροτοξικές επιδράσεις όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη τα φάρμακα και οι αμινογλυκοσίδες πρέπει να αποφεύγονται <sup>(67)</sup>





### 3.1.6. Φαρμακευτική αγωγή

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας σε διαβήτη τύπου 1.

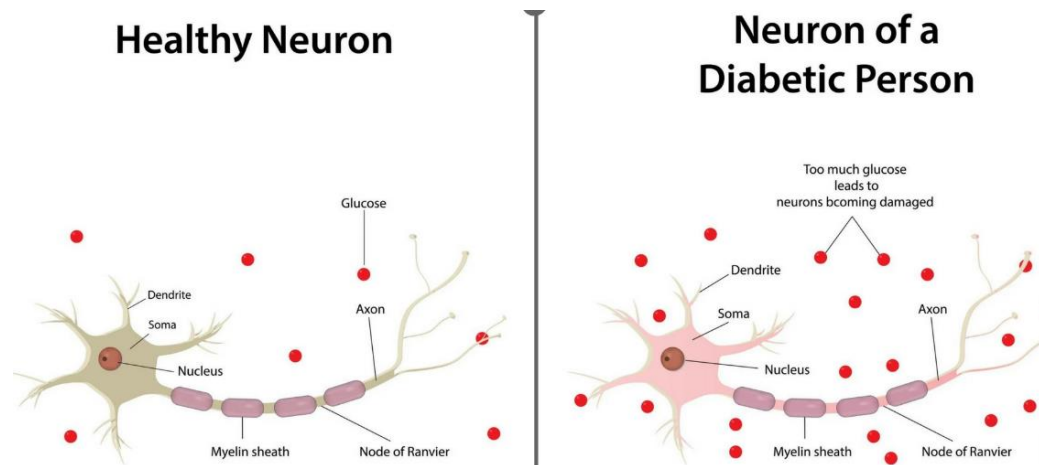
Ωστόσο, νέες θεραπείες οι οποίες είναι ακόμα πειραματικές και δεν έχουν εφαρμοστεί κλινικά είναι :

- ✓ Ο εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II τύπου 2 έχει αποδείξει την προστασία της εξέλιξης της DN αναστέλλοντας το οξειδωτικό στρες στους νεφρούς, τη φλεγμονή και την ίνωση.
- ✓ Οι ανταγωνιστές της ενδοθηλίνης παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη, αντι-ινωτική και αντιλευκωματουρική δράση. <sup>(67)</sup>

## 3.2. Διαβητική Νευροπάθεια

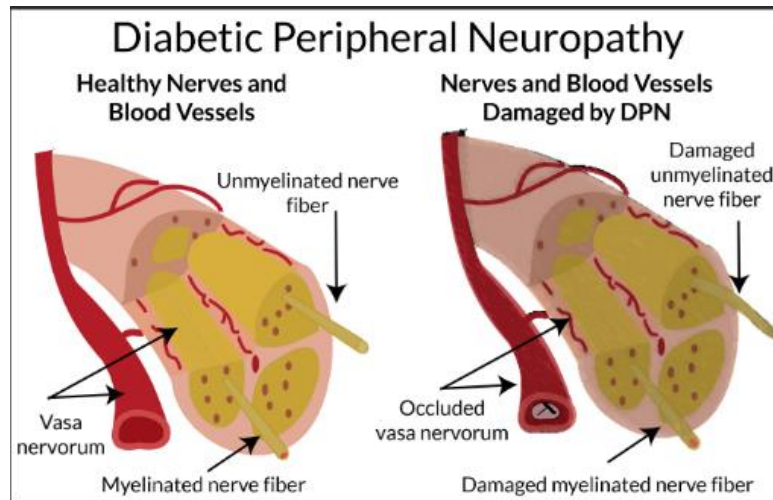
Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια κοινή επιπλοκή του διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, η οποία επηρεάζει περισσότερο από το 90% των διαβητικών ασθενών. Αν και ο πόνος είναι ένας από τα κύρια συμπτώματα της διαβητικής νευροπάθειας, οι μηχανισμοί της παθοφυσιολογίας του δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστοί. Γνωρίζουμε ότι οι τοξικές επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτής της επιπλοκής αλλά έχουν διατυπωθεί και άλλες υποθέσεις στην ανάπτυξη του. <sup>(71)</sup>

Ο πόνος της διαβητικής νευροπάθειας είναι συνήθως μέτριας έως μεγάλης έντασης και συχνά επιδεινώνεται κατά τις νυχτερινές ώρες προκαλώντας διαταραχές στον ύπνο. Ο πόνος μπορεί να είναι σταθερός και συνοδεύεται από δερματική αλλοδυνία, η οποία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, επηρεάζοντας την ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων. Επίσης έχει αρνητικό αντίκτυπο και στην διάθεση του ασθενή. Ο πόνος μπορεί είναι επίσης λόγος απόσυρσης του από ψυχαγωγικές και κοινωνικές δραστηριότητες και μπορεί να σχετιστεί με την κατάθλιψη. <sup>(71)</sup>



Εικόνα 3-4 Σύγκριση νευρώνα σε φυσιολογικό άτομο και άτομο με διαβητική νευροπάθεια<sup>(71)</sup>

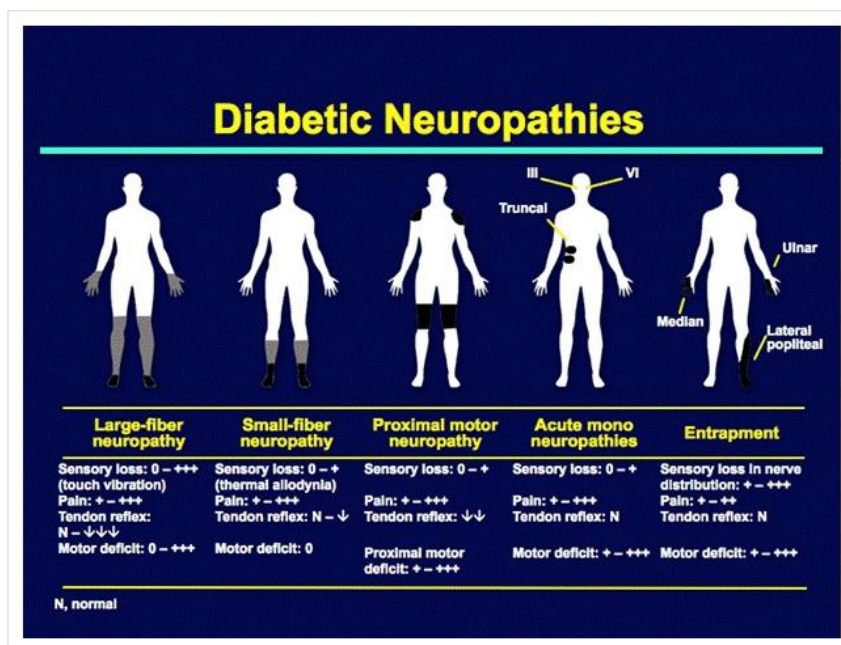
Η παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τον πόνο που σχετίζεται με τη διαβητική νευροπάθεια, όπως οι μεταβολές στα επίπεδα της ινσουλίνης στα αιμοφόρα αγγεία τα οποία τροφοδοτούν τα περιφερικά νεύρα, μεταβολικές και αυτοάνοσες διαταραχές που συνοδεύονται με ενεργοποίηση των νευρογλοιακών κυττάρων, αλλαγές στην έκφραση των διαύλων νατρίου και ασβεστίου όπως επίσης και κεντρικούς μηχανισμούς αίσθησης του πόνου, αγγειακούς θαλάμους και ανισορροπία των αναστολέων. Επίσης δεν έχει βρεθεί κάποιος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που να διασαφηνίζει τους λόγους που κάποιοι ασθενείς πάσχουν από την επίπονη μορφή της νόσου ενώ άλλοι όχι. Ωστόσο, είναι ενδιαφέρον, ότι η ένταση πόνου κανονικά δεν σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νευροπάθειας και μπορεί να συμβεί ακόμη και όταν δεν υπάρχουν τραυματισμοί στα νεύρα.<sup>(71)</sup>



Εικόνα 3-5 Σύγκριση νευρώνα σε φυσιολογικό άτομο και άτομο με διαβητική νευροπάθεια<sup>(71)</sup>

### 3.2.1. Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη Διαβητικής Νευροπάθειας

Επιπλέον, υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζεται με τη διαβητική νευροπάθεια συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της ήδη επιβαρυνμένης κατάστασης του ασθενή σε σχέση με την ανοχή στη γλυκόζη, επίσης φαίνεται ότι σχετίζεται με την ηλικία του ασθενή (η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης), τα έτη που πάσχει ο ασθενής από διαβήτη, το αλκοόλ και το κάπνισμα.<sup>(71)</sup>



Εικόνα 3-6 Είδη με διαβητική νευροπάθεια<sup>(71)</sup>

### Διαταραχή του βιοσηματικού μονοπατιού πολυολών

Οι μεταβολικές διαταραχές είναι η κύρια αιτία της διαβητικής νευροπάθειας. Η υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλείται μέσω μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης ή της αντίστασης στην ινσουλίνη, είναι υπεύθυνη για την ενισχυμένη δραστηριότητα του βιοσηματοδοτικού μονοπατιού της πολυόλης. Ο περιορισμός του ένζυμου αναγωγής της αλδόζης, καταλύει τον σχηματισμό σορβιτόλης από τη γλυκόζη, με την οξείδωση του NADPH προς NADP +. Η σορβιτόλη οξειδώνεται περαιτέρω προς φρουκτόζη με τη δράση της αφυδρογονάσης της σορβιτόλης, το οποίο είναι συζευγμένο με την αναγωγή του NAD + σε NADH. Περιγράφεται ότι κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας, η συγγένεια της αναγωγής της αλδόζης ως προς τη γλυκόζη είναι υψηλότερη, δημιουργώντας ενδοκυτταρικό οσμωτικό στρες λόγω της συσσώρευσης σορβιτόλης, δεδομένου ότι η σορβιτόλη δεν διαπερνάει τις κυτταρικές μεμβράνες. Είναι ενδιαφέρον ότι βλάβες στα νεύρα φαίνεται να μην οφείλονται σε αυτό το οσμωτικό στρες αφού έχουν αναφερθεί ασήμαντες συγκεντρώσεις σορβιτόλης στα νεύρα των διαβητικών ασθενών. Ωστόσο, η τρέχουσα αποδεκτή υπόθεση δηλώνει ότι η υπερδραστηριότητα του βιοσηματοδοτικού μονοπατιού της πολυόλης είναι βλαπτικός κυρίως λόγω της αύξηση του κύκλου εργασιών των NADPH και NAD +, η οποία οδηγεί σε μείωση αναγέννηση της



γλουταθειόνης, καθώς και την αύξηση των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), την παραγωγή και την ενεργοποίηση της διακυλογλυκερόλης και της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Η μείωση της γλουταθειόνης θα μπορούσε θεωρηθεί ως η κύρια αιτία οξειδωτικού στρες και να σχετίζεται στη συσσώρευση τοξινών. <sup>(71)</sup>

### **Οξειδωτικό στρες και στρες που προκαλείται από παράγωγα αζώτου**

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ενεργοποίηση της πορείας της πολυόλης θα μπορούσε να είναι η κύρια αιτία οξειδωτικού στρες που συνδέεται με τον διαβητικό νευροπαθητικό πόνο. Ωστόσο, οξειδωτικό στρες θα μπορούσε να επίσης να παραχθεί λόγω αυτοοξειδωσης της γλυκόζης και των μεταβολιτών της, λόγω αυξημένου ενδοκυτταρικού σχηματισμού AGE, λόγω αυξημένης έκφραση του υποδοχέα για AGEs και των προσδεμάτων του, λόγω της μεταβληθείσας μιτοχονδριακής λειτουργίας, την ενεργοποίηση των ισόμορφων PKC και την υπερδραστηριότητα του μονοπατιού της εξωσαμίνης. Επιπλέον φαίνεται ότι το οξειδωτικό στρες προκαλείται από αυξημένο σχηματισμό ελεύθερων ριζών λόγω του ίδιου του μεταβολισμού της γλυκόζης και / ή ελλειμμάτων στην αντιοξειδωτική άμυνα και μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στους υποθετικούς παθογόνους μηχανισμών της διαβητικής πολυνευροπάθειας. Φαίνεται ότι, εκτός από οξειδωτικό στρες, δραστικά είδη αζώτου, ιδιαίτερα ο υπεροξυνιτρίτης διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του διαβήτη και των επιπλοκών του. <sup>(71)</sup>

### **3.2.2. Διάγνωση**

Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια είναι μια συνηθισμένη επιπλοκή του διαβήτη. Αποτελεί μια ποικιλία συνδρόμων για τα οποία δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτή μοναδική ταξινόμηση. Γενικά υποδιαιρούνται σε εστιακές / πολυεστιακές νευροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής αμυοτροφίας και συμμετρικών των πολυνευροπαθειών, συμπεριλαμβανομένης της αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας (DSPN). Ο τελευταίος είναι ο συνηθέστερος τύπος, που επηρεάζει περίπου το 30% των διαβητικών ασθενών στην νοσοκομειακή περίθαλψη και το 25% αυτών στην κοινότητα. Λόγω της έλλειψης συμφωνίας σχετικά με τον ορισμό και τη διαγνωστική εκτίμηση της νευροπάθειας, συγκλείστηκαν διάφορες συνεδριάσεις συναίνεσης



για την αντιμετώπιση των σημερινών προβλημάτων, η πιο πρόσφατη εκ των οποίων έχει επαναπροσδιορίσει τα ελάχιστα κριτήρια για τη διάγνωση τυπικών DSPN όπως συνοψίζεται κατωτέρω. <sup>(71)</sup>

Ταξινόμηση Toronto των απομακρυσμένων συμμετρικών διαβητικών πολυνευροπαθειών:

1) *Πιθανό DSPN*: Η παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων DSPN μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα συμπτώματα: μειωμένη αίσθηση, θετικά νευροπαθητικά αισθητήρια συμπτώματα (π. χ. κοιλιακό μούδιασμα, πικρία ή μαχαιρώματα, πόνο ή καύσο) κυρίως στα δάχτυλα των ποδιών, ή πόδια. ή σημάδια-συμμετρική μείωση της απώτερης αίσθησης ή αναμφισβήτητα μειωμένων ή απουσιών αντανακλαστικών του αστραγάλου. <sup>(71)</sup>

2) *Πιθανό DSPN*: Η παρουσία ενός συνδυασμού συμπτωμάτων και σημείων νευροπάθειας συμπεριλαμβανομένων οποιονδήποτε 2 ή περισσότερων από τα ακόλουθα: νευροπαθητικά συμπτώματα, μειωμένη αίσθηση περιστροφής ή αναμφισβήτητα μειωμένα ή απουσία αντανακλαστικών αστραγάλου. <sup>(71)</sup>

3) *Επιβεβαιωμένο DSPN*: Η ύπαρξη ανωμαλίας στα νεύρα και ενός συμπτώματος ή συμπτωμάτων ή σημείου ή σημείων νευροπάθειας επιβεβαιώνουν το DSPN. Εάν η αγωγιμότητα των νεύρων είναι φυσιολογική, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα επικυρωμένο μέτρο νευροπάθειας μικρών ινών (SFN) (με στοιχεία κατηγορίας 1). Για να εκτιμηθεί η σοβαρότητα του DSPN, μπορούν να προταθούν διάφορες προσεγγίσεις: π. χ. την βαθμιδωτή προσέγγιση που περιγράφεται παραπάνω, διάφορες συνεχείς μετρήσεις αθροιστικών αποτελεσμάτων νευρολογικών συμπτωμάτων, συμπτωμάτων ή βαθμολογιών νευρικών εξετάσεων. τα αποτελέσματα της καθημερινής ζωής ή βαθμολογίες προκαθορισμένων καθηκόντων ή αναπηρίας. <sup>(71)</sup>



4) *Υποκλινικό DSPN*: Η παρουσία μη σημείων ή συμπτωμάτων της νευροπάθειας επιβεβαιώνεται με μη φυσιολογική αγωγή των νεύρων ή με έγκυρη μέτρηση της SFN (με στοιχεία κατηγορίας 1). Οι ορισμοί 1, 2 ή 3 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κλινική πρακτική και οι ορισμοί 3 ή 4 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικές μελέτες. <sup>(71)</sup>

5) *Μικροηλεκτρονική νευροπάθεια (SFN)*: Η SFN θα πρέπει να βαθμολογείται ως εξής:

- πιθανή: παρουσία συμπτωμάτων που εξαρτώνται από το μήκος και / ή κλινικών συμπτωμάτων μικρής βλάβης ινών
- πιθανή: η ύπαρξη συμπτωμάτων που εξαρτώνται από το μήκος, κλινικά συμπτώματα βλάβης από μικρές ίνες και φυσιολογική αγωγιμότητα του νεύρου
- οριστική: η παρουσία εξαρτώμενων από την εμβέλεια των συμπτωμάτων, κλινικά συμπτώματα μικρής βλάβης ινών, φυσιολογική αγωγιμότητα νευρικών νεύρων και τροποποιημένη πυκνότητα ενδοεπιδερμικών ινών νεύρου (IENFD) στον αστράγαλο ή / και ανώμαλα θερμικά όρια στο πόδι <sup>(71)</sup>

### 3.2.3. Η διάγνωση του DSPN

Η διάγνωση του DSPN θα πρέπει να βασίζεται στα ευρήματα των κλινικών και νευρολογικών εξετάσεων, δηλαδή στην παρουσία νευροπαθетικών συμπτωμάτων (θετικών και αρνητικών, αισθητηριακών και κινητικών) και σημείων (αισθητικό έλλειμμα, αλλοδυνία και υπεραλγησία, κινητική αδυναμία, απουσία αντανακλαστικών). <sup>(71)</sup>

Σύμφωνα με την έκθεση της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (AAN) σχετικά με τον ορισμό της περίπτωσης της περιφερικής συμμετρικής πολυνευροπάθειας, υπάρχουν καλά στοιχεία (βαθμός Ια, επίπεδο Β) που: <sup>(71)</sup>

- τα συμπτώματα έχουν μόνο κακή διαγνωστική ακρίβεια στην πρόβλεψη της παρουσίας πολυνευροπάθειας,



- τα σημεία είναι καλύτερο στοιχείο πρόγνωσης σε σχέση με τα συμπτώματα
- τα πολλαπλά σημεία είναι καλύτεροι παράγοντες πρόβλεψης από ένα μόνο σημάδι
- οι σχετικά απλές εξετάσεις είναι τόσο ακριβείς όσο τα πολύπλοκα συστήματα βαθμολόγησης

Έτσι, θα πρέπει να αξιολογούνται και τα συμπτώματα και τα σημεία.

Η βασική νευρολογική αξιολόγηση περιλαμβάνει το γενικό ιατρικό και νευρολογικό ιστορικό, την εξέταση των ποδιών και τη νευρολογική εξέταση της αίσθησης χρησιμοποιώντας απλά ημι-ποσοτικά όργανα από την κλίνη, όπως το 10g Semmes-Weinstein monofilament ή Neuropen, NeuroQuick ή το Tiptherm (θερμοκρασία), ο πόνος και αντανακλαστικά τένοντα (γόνατο και αστράγαλος). Μια δοκιμασία δείκτη για την ανίχνευση της δυσλειτουργίας της αυτόνομης νέρωσης των ιδρωτοποιών αδένων είναι το Neuropad που αξιολογεί την παραγωγή του πελματιαίου ιδρώτα μέσω αλλαγής χρώματος από μπλε σε ροζ. Το έμπλαστρο περιέχει το σύμπλοκο άλας άνυδρου χλωριούχου κοβαλτίου-II. Υπό την παρουσία νερού, το άλας αυτό απορροφά μόρια νερού, αλλάζοντας κανονικά το χρώμα του από το μπλε στο ροζ. Εάν το έμπλαστρο παραμείνει εντελώς ή μερικώς μπλε μέσα σε 10 λεπτά, το αποτέλεσμα θεωρείται μη φυσιολογικό. <sup>(71)</sup>

### 3.2.4. Ορισμός του νευροπαθητικού πόνου

Ο ορισμός του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου στον διαβήτη, που προσαρμόζεται από έναν ορισμό που προτείνεται από τη Διεθνή Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου, είναι ο «πόνος που προκύπτει ως άμεση συνέπεια των ανωμαλιών στο περιφερικό σωματοαισθητικό σύστημα σε άτομα με διαβήτη». Έχει προταθεί ένα σύστημα ταξινόμησης για το βαθμό βεβαιότητας της διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου. Βασίζεται σε τέσσερα απλά κριτήρια: <sup>(71)</sup>

- αν ο πόνος έχει ξεχωριστή νευροανατομική κατανομή,
- εάν το ιστορικό του ασθενούς υποδηλώνει την παρουσία ή την απουσία μιας βλάβης ή ασθένειας του περιφερειακού ή κεντρικού σωματοαισθητικού συστήματος
- αν οποιοδήποτε από τα ευρήματα αυτά υποστηρίζεται από τουλάχιστον μία δοκιμή επιβεβαίωσης





- αν υπάρχει ανωμαλία της αγωγής των νεύρων

Ο βαθμός βεβαιότητας καθορίζεται σύμφωνα με τον αριθμό των κριτηρίων που πληρούνται: 1 έως 4 (οριστικός νευροπαθητικός πόνος). 1 και 2, 3 ή 4 (πιθανός νευροπαθητικός πόνος) ή μόνο 1 και 2 (πιθανός νευροπαθητικός πόνος). Αυτό το σύστημα είναι απαραίτητο επειδή δεν υπάρχει συναίνεση για τη διαγνωστική εγκυρότητα των κριτηρίων, δεδομένου ότι ο νευροπαθητικός πόνος είναι ένα σύνθετο του πόνου και άλλα αισθητηριακά συμπτώματα που σχετίζονται με τη βλάβη των νεύρων. Για παράδειγμα: αισθητηριακά ελλείμματα; μη φυσιολογικές αυθόρμητες ή επαγόμενες αισθήσεις, όπως παραισθήσεις (π. χ. μυρμηγκιασμα). αυθόρμητες επιθέσεις από ηλεκτροσόκ ο μη φυσιολογικός πόνος που οφείλεται σε κανονικά μη οδυνηρά ερεθίσματα. <sup>(71)</sup>

### 3.3. Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια

Η απώλεια όρασης λόγω διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών. Πρώτα, η κεντρική όραση μπορεί να επηρεαστεί από οίδημα την ωχρά κηλίδα ως αποτέλεσμα αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και / ή τριχοειδούς διάχυσης. Δεύτερον, τα νέα αιμοφόρα αγγεία κατά την παραγωγική διαβητική αμφιβληστροπάθεια και η συστολή των συνοδευτικών ινών του ιστού μπορεί να παραμορφώσει τον αμφιβληστροειδή και να οδηγεί σε αποκόλληση του προκαλώντας σοβαρή και συχνά μη αναστρέψιμη απώλεια όρασης. Τρίτον, τα νέα αιμοφόρα αγγεία μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία, προσθέτοντας την περαιτέρω επιπλοκή της υαλοειδούς αιμορραγίας. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν περιγράψει τα ποσοστά εξέλιξης σε διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι παράγοντες κινδύνου που εντοπίστηκαν είναι η μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, η αυξημένη υπεργλυκαιμία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και η δυσλιπιδαιμία. <sup>(73, 74)</sup>

#### 3.3.1. Ταξινόμηση Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ταξινομείται σε μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (NPDR) και παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (PDR),

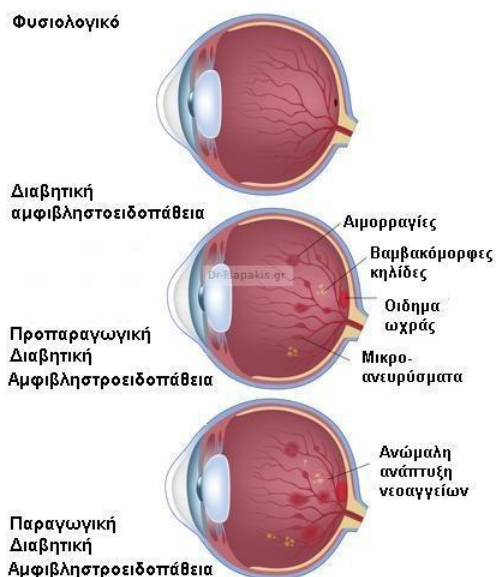


που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων (νεοαγγειοποίηση του αμφιβληστροειδούς). Στο NPDR οι βλάβες στον αμφιβληστροειδή βρίσκονται μέσα στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και περιλαμβάνουν μικροανεύρυσμα, μικρές αιμορραγίες κηλίδας και κηλιδώσεως, αιμορραγίες "τριχοειδούς", ενδοαμφιβληστροειδείς μικροαγγειακές ανωμαλίες (IRMA) και κηλίδες βαμβάκι. Η παρουσία αυτών των βλαβών σε διάφορους βαθμούς καθορίζει εάν το NPDR είναι «ήπιο», «μέτριο», «σοβαρό» και «πολύ σοβαρό» που μπορεί να περιλαμβάνουν ή όχι τη δημιουργία διαβητικής ωχράς κηλίδας (DMO). (73, 74)

Πίνακας 3-1 Κατηγορίες διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας<sup>(73)</sup>

Κατηγορίες διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας	
1. Ήπια μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	Τουλάχιστον ένα μικροαγγειοδισμό, καθώς και αιχμές, στυπώματα ή αιμορραγίες σχήματος φλόγας και στα τέσσερα τεταρτημόρια.
2. Μέτρια μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	Ενδοαμφιβληστροειδής μικροαγγείες και αιμορραγίες κηλίδων και στυπώματος με μεγαλύτερη σοβαρότητα, σε ένα έως τρία τεταρτημόρια. Απαιτούνται, αλλαγές φλεβικού διαμετρήματος, συμπεριλαμβανομένων των φλεβών και ενδοθηλιακών μικροαγγειακών ανωμαλιών, αλλά είναι ήπια.
3. Σοβαρή μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	Πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: α) «σοβαρές» αιμορραγίες και μικροαγγείες και στα τέσσερα τεταρτημόρια του βυθού, β) φλεβική μύτη, η οποία είναι πιο έντονη σε τουλάχιστον δύο τεταρτημόρια και γ) ενδοθηλιακές μικροαγγειακές ανωμαλίες, οι οποίες είναι πιο σοβαρή σε τουλάχιστον ένα τεταρτημόριο.
4. Πολύ σοβαρή μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	Δύο ή περισσότερα από τα κριτήρια για σοβαρή μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, αλλά χωρίς οποιαδήποτε πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Οι κύριες αιτίες σημαντικών προβλημάτων στην όραση είναι η PDR και η DMO. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και >60% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 αναμένεται να έχουν κάποια μορφή αμφιβληστροειδοπάθειας κατά την πρώτη δεκαετία εμφάνισης διαβήτη.  
(73)



Εικόνα 3-7 Σύγκριση αμφιβληστροειδούς σε υγιές άτομο και σε ασθενή με διαφορετικά είδη αμφιβληστροπάθειας<sup>(73)</sup>

Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας μπορεί να μειωθεί με την έγκαιρη ανίχνευση, τον έγκαιρο και αυστηρό έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα, την αρτηριακή πίεση και ενδεχομένως τα λιπίδια. Ωστόσο, αυτό είναι δύσκολο να επιτευχθεί κλινικά. Η φωτοπηξία και η υαλοειδεκτομή λέιζερ απαιτούνται για τη θεραπεία της αμφιβληστροειδοπάθειας που απειλεί την όραση. Υπάρχει επείγουσα ανάγκη να κατανοήσουμε τον τρόπο με τον οποίο ο διαβήτης προκαλεί βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία του οφθαλμού, προκειμένου να προωθήσει την ανάπτυξη νέων φαρμάκων για τη θεραπεία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι κλινικές μελέτες για τον έλεγχο του διαβήτη για τον έλεγχο του διαβήτη και των επιπλοκών του (DCCT) και προοπτική μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου (UKPDS) επιβεβαίωσαν τη στενή σχέση μεταξύ



της χρόνιας υπεργλυκαιμίας της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, αλλά ο υποκείμενος μηχανισμός που οδηγεί στην ανάπτυξη μικροαγγειακής βλάβης το αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας παραμένει ασαφές. <sup>(73)</sup>

### **3.3.2. Επιπολασμός της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια γίνεται όλο και πιο σημαντική αιτία τύφλωσης σε όλο τον κόσμο στην ηλικιακή ομάδα ατόμων 20-60 ετών. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η αιτία της τύφλωσης σε περίπου 2,5 εκατομμύρια από τα εκτιμώμενα 50 εκατομμύρια τυφλά άτομα στον κόσμο. Ωστόσο, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ως αιτία τύφλωσης, είναι λιγότερο συχνή στην Ινδία σύμφωνα με τις μελέτες που βασίζονται στον πληθυσμό. Μια πρόσφατη μελέτη των διαβητικών ασθενών στο Πακιστάν έδειξε ότι ο καταρράκτης και το μη διορθωμένο διαθλαστικό σφάλμα ήταν συχνότερες αιτίες της βλάβης της όρασης από την αμφιβληστροειδοπάθεια. <sup>(74)</sup>

### **3.3.3. Screening για τη Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια δεν μειώνει την όραση στα πρώτα στάδια της, όταν η θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική. Η πρόληψη της τύφλωσης από αμφιβληστροειδοπάθεια εξαρτάται από την έγκαιρη ανίχνευση της ασυμπτωματικής νόσου με την εξέταση βάρους. Η κεφαλή μπορεί να εξεταστεί με οφθαλμοσκόπια, χρησιμοποιώντας λαμπτήρα σχισμής και είτε φακό επαφής ή φακό 78D, είτε με φωτογράφιση του αμφιβληστροειδούς, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιεί συμβατικό φιλμ ή ψηφιακή φωτογραφική μηχανή. Έχει αποδειχθεί ότι η φωτογραφία fundus είναι το πιο ακριβές μέσο για τον έλεγχο της αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι φωτογραφίες επιτρέπουν σε έναν οφθαλμίατρο να εξετάσει πολύ μεγάλο αριθμό ματιών πολύ γρήγορα. Η ψηφιακή φωτογραφία fundus είναι αρχικά ακριβή, αλλά έχει πολύ χαμηλό κόστος λειτουργίας, καθώς δεν απαιτεί φιλμ ή αναπτύσσει τις εικόνες. Οι εικόνες είναι διαθέσιμες αμέσως. Η ποιότητα των ψηφιακών φωτογραφιών δεν είναι τόσο καλή όσο η συμβατική ταινία, ωστόσο, είναι αρκετά κατάλληλες για την εξέταση της αμφιβληστροειδοπάθειας. <sup>(74)</sup>



Στις περισσότερες αναπτυσσόμενες χώρες υπάρχουν πολύ λίγοι οφθαλμολόγοι για κάθε διαβητικό που θα εξετάζεται κάθε χρόνο από έναν οφθαλμίατρο. Εάν η φωτογραφία του αμφιβληστροειδούς δεν είναι εφικτή, τότε η κεφαλή μπορεί να εξεταστεί από τον διαβητικό ιατρό, με έναν οπτομετρητή ή έναν οφθαλμικό βοηθό. <sup>(74)</sup>

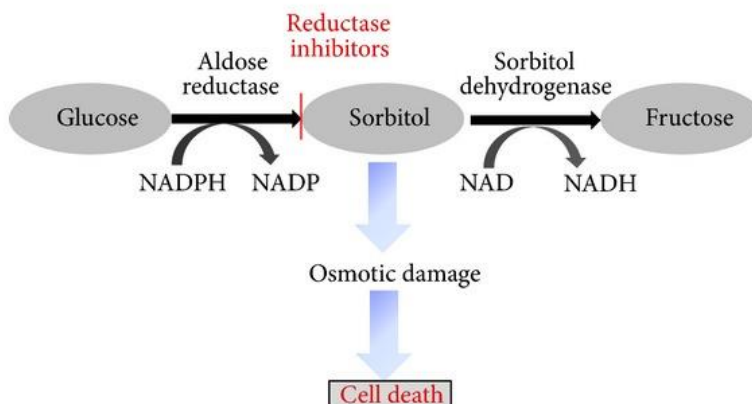
Ο έλεγχος της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας είναι αποτελεσματικός μόνο εάν επιτυγχάνει υψηλή κάλυψη (τουλάχιστον το 80% των γνωστών διαβητικών). Είναι σημαντικό η διαδικασία διαλογής να γίνει όσο το δυνατόν πιο βολική για τους διαβητικούς ασθενείς. <sup>(74)</sup>

### 3.3.4. Πιθανοί Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί

Ένας αριθμός διασυνδεδεμένων βιοχημικών μονοπατιών έχουν προταθεί ως δυνητικοί δεσμοί μεταξύ της υπεργλυκαιμίας και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Αυτές περιλαμβάνουν την αυξημένη δραστηριότητα της πολυολικής οδού, την ενεργοποίηση του βιοδηματοδοτικό καταράκτη της διακυλγλυκερόλης- (DAG-) PKC, την αυξημένη έκφραση αυξητικών παραγόντων όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1), οι αιμοδυναμικές αλλαγές, σχηματισμό τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGE), οξειδωτικό στρες, ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και υποκλινική φλεγμονή και λευκοστασία. <sup>(73)</sup>

#### 1. Βιοσηματοδοτικό Μονοπάτι Πολυολών

Στον διαβήτη, το μονοπάτι πολυόλης μεταβολίζει την περίσσεια γλυκόζης. Το ένζυμο αναγωγή αλδόξης (AR) που υπάρχει στον αμφιβληστροειδή ανάγει τη γλυκόζη προς σορβιτόλη χρησιμοποιώντας το NADPH ως συμπάραγοντα (Εικόνα 3-8). Στη συνέχεια η σορβιτόλη μετατρέπεται σε φρουκτόζη με αφυδρογονάση σορβιτόλης (SDH). Δεδομένου ότι η σορβιτόλη είναι αδιαπέραστη στις κυτταρικές μεμβράνες, συσσωρεύεται μέσα στο κύτταρο, και ακολουθεί ο αργός μεταβολισμός της σορβιτόλης σε φρουκτόζη. Το NADPH απαιτείται επίσης για την αναγωγή της γλουταθειόνης ως συμπάραγοντα για την αναγέννηση της ενδοκυτταρικής γλουταθειόνης στα κύτταρα, μειώνοντας έτσι την αντιοξειδωτική ικανότητα των κυττάρων. <sup>(73)</sup>



Εικόνα 3-8 Βιοσηματοδοτικό Μονοπάτι Πολυολών <sup>(73)</sup>

Η συσσώρευση σορβιτόλης θεωρείται ότι έχει πολλαπλές καταστρεπτικές επιδράσεις στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς συμπεριλαμβανομένης της ωσμωτικής βλάβης. Επιπλέον, η φρουκτόζη που παράγεται από το μονοπάτι της πολυόλης μπορεί να φωσφορυλιωθεί σε 3-φωσφορική φρουκτόζη, ισχυρός γλυκαντικός παράγοντας και μπορούν να οδηγήσει στην παραγωγή AGE. Η χρήση του NADPH ως συμπαραγόνα στην οδό πολυόλης έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη διαθεσιμότητα NADPH για χρήση από αναγωγή γλουταθειόνης, η οποία είναι κρίσιμη για τη δημιουργία μειωμένης γλουταθειόνης. Η μείωση αυτή της διαθέσιμης μειωμένης γλουταθειόνης έχει ως αποτέλεσμα μια ελαττωμένη προστατευτική απόκριση έναντι του οξειδωτικού στρες. Η παρεκκλίνουσα μετατόπιση της αναλογίας NADH / NAD + από την SDH έχει προταθεί για την ενεργοποίηση της οξειδάσης NADH η οποία μπορεί να οδηγήσει στην αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) μέσα στο κύτταρο. <sup>(73)</sup>

Αρχικές μελέτες που διερευνούν το ρόλο της οδού πολυόλης στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας διεξήχθησαν σε διαβητικά ζώα που τράφηκαν με γαλακτόζη. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι οι αναστολείς της αλδοζικής αναγωγής (ARIs) ήταν σε θέση να μειώσουν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των διαβητικών αλλοιώσεων του αμφιβληστροειδούς που εμφανίζονται στα ζώα που έλαβαν γαλακτόζη. Ωστόσο, μακροχρόνιες



μελέτες (48 μήνες) με χρήση σκύλων που έλαβαν γαλακτόζη κατέδειξαν ότι τα ARIs δεν μπόρεσαν να αποτρέψουν αγγειακές βλάβες. <sup>(73)</sup>

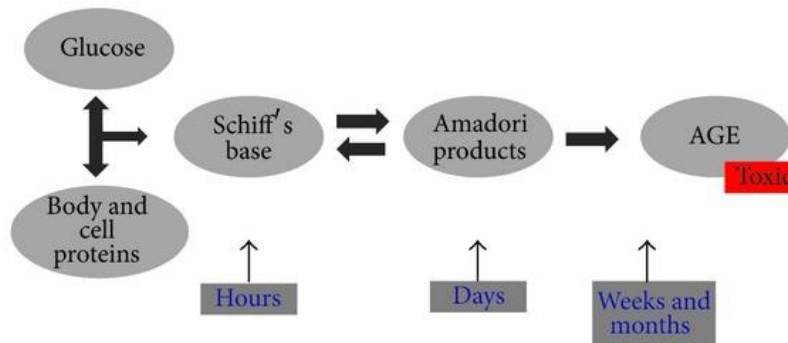
Ο καταρράκτης αυτός έχει επίσης εμπλακεί σε αρκετές άλλες παθοφυσιολογικές αλλαγές που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ένα από τα οποία είναι το αυξημένο πάχος της τριχοειδούς μεμβράνης του αμφιβληστροειδούς. Μοντέλα αρουραίων με διαβήτη έχουν δείξει ότι η θεραπεία με ARIs είναι σε θέση να αποτρέψει την πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Ένας άλλος μηχανισμός που εμπλέκεται στην ανάπτυξη της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα ή η λευκοστασία. Μια μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη ενός ARI σε ένα μοντέλο διαβητικού αρουραίου ήταν σε θέση να ελαττώσει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και η διάσπαση του φραγμού του αμφιβληστροειδούς στο αίμα, οι διακριτικές διεργασίες που εμφανίζονται στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει αποδειχθεί ότι παρεμποδίζονται από την εφαρμογή των ARI. Μελέτες γενετικού πολυμορφισμού δείχνουν επίσης ότι η AR εμπλέκεται στην ανάπτυξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. <sup>(73)</sup>

## 2. Μη ενζυματική γλυκοζήλιωση πρωτεϊνών

Μεταξύ των διαφόρων παθογόνων μηχανισμών που μπορούν να συμβάλουν στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι ο σχηματισμός και η συσσώρευση των AGEs. Τα AGEs σχηματίζονται με σταθερό αλλά αργό ρυθμό σε φυσιολογικό οργανισμό, αρχίζοντας από την εμβρυϊκή ανάπτυξη και συσσωρεύονται με το χρόνο. Ωστόσο, ο σχηματισμός τους επιταχύνεται σημαντικά στον διαβήτη λόγω της αυξημένης διαθεσιμότητας γλυκόζης (Εικόνα 26). Τα AGEs είναι μια ετερογενής ομάδα μορίων που σχηματίζεται από τη μη-ενζυματική αντίδραση αναγωγικών σακχάρων με ελεύθερες αμινομάδες πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊνικών οξέων. Το αρχικό προϊόν αυτής της αντίδρασης ονομάζεται βάση Schiff, η οποία αναδιατάσσεται αυθόρμητα σε ένα προϊόν Amadori. Ένα βασικό χαρακτηριστικό ορισμένων αντιδράσεων ή προδρόμων AGEs είναι η ικανότητά τους να σχηματίζουν ομοιοπολικό σχηματισμό μεταξύ πρωτεϊνών, οι οποίες μεταβάλλουν τη δομή και τη λειτουργία τους, όπως στην κυτταρική μήτρα, τις βασικές μεμβράνες και τα συστατικά του τοιχώματος του αγγείου. Άλλα σημαντικά χαρακτηριστικά των AGEs σχετίζονται με την αλληλεπίδρασή τους με μια ποικιλία υποδοχέων

δέσμευσης AGEs στην κυτταρική επιφάνεια, συμπεριλαμβανομένου υποδοχέα για τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (RAGEs), οδηγώντας σε κυτταρική ενεργοποίηση και προ-οξειδωτικά, προφλεγμονώδη φαινόμενα. Τα AGE επηρεάζουν τα κύτταρα με τρεις κύριους μηχανισμούς:

- (1) ως προσθετικά που εμφανίζονται σε τροποποιημένες πρωτεΐνες ορού
- (2) ως ενδογενή προϊόντα προσθήκης που σχηματίζονται ως συνέπεια του μεταβολισμού της γλυκόζης
- (3) ως ακινητοποιημένες εξωκυτταρικές μήτρας τροποποιητικές δομικές πρωτεΐνες μακράς διάρκειας <sup>(73)</sup>



Εικόνα 3-9 Σχηματισμός AGEs<sup>(73)</sup>

Τα AGEs είναι σημαντικοί παθογόνοι μεσολαβητές σχεδόν όλων των διαβητικών επιπλοκών, για παράδειγμα, τα επίπεδα τους συσχετίζονται με αυτά στον ορό καθώς και με τη σοβαρότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας. Η αλληλεπίδραση των AGEs με συγκεκριμένους υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Αυτοί οι υποδοχείς AGE περιλαμβάνουν τους υποδοχείς RAGE, τον galectin-3, τον CD36 και τον υποδοχέα δέσμευσης μακροφάγων. <sup>(73)</sup>

Η ενδοκυτταρική παραγωγή προδρόμων AGE περιλαμβάνει τη μη ενζυματική αντίδραση αναγωγικών σακχάρων με ελεύθερες αμινομάδες πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊνικών οξέων. Η πρώιμη γλυκοποίηση και οξείδωση οδηγεί στον σχηματισμό βάσης Schiff που αναδιατάσσεται αυθόρμητα σε ένα προϊόν Amadori. Περαιτέρω γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιπιδίων προκαλεί μοριακές αναδιατάξεις που οδηγούν στη δημιουργία AGEs. <sup>(73)</sup>





Υπάρχουν στοιχεία ότι τα προϊόντα οξειδωσης προερχόμενα από υδατάνθρακες που αυξάνονται στον διαβήτη είναι: η (καρβοξυμεθυλ) λυσίνη (CML), η (καρβοξυμεθυλ) υδροξυλυσίνη (CMhL) και η πεντοζιδίνη. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της CML, CMhL και της πεντοζιδίνης στον διαβήτη παρέχουν έμμεσες ενδείξεις για σχετιζόμενη με το διαβήτη αύξηση της οξειδωτικής βλάβης. Η CML και η CMhL σχηματίζονται με οξειδωτική διάσπαση του Amadori. Κατά την ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, οι ενζυματικοί και μη-ενζυματικοί παθογόνοι μηχανισμοί προχωρούν ταυτόχρονα και ίσως συνεργιστικά, υποδηλώνοντας ότι η αλλοιωμένη μιτοχονδριακή λειτουργία και το προκύπτουν οξειδωτικό στρες μπορεί να επιδεινώσουν τόσο τη βλάβη των ιστών όσο και το σχηματισμό AGEs. <sup>(73)</sup>

Αντί να μειωθεί η συσσώρευση των προϊόντων AGE, μια νέα προσέγγιση ήταν ο σχεδιασμός φαρμάκων με πιθανότητα να σπάσουν τους δεσμούς των AGE. Ο πρόσφατος σταθερός και ισχυρός διακόπτης AGE-crosslink είναι ο ALT-711 (γνωστός ως Alagebrium) ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις σταυρωτές συνδέσεις που προέρχονται από AGE in vivo. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του ALT-711 για την πρόληψη της εμφάνισης και της εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας παραμένει υπο διερεύνηση. <sup>(73)</sup>

### 3. Αιμοδυναμικές αλλαγές

Η επιδημιολογική μελέτη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας του Wisconsin (WESDR) ανέφεραν τον σημαντικό ρόλο της πίεσης του αίματος στην εξέλιξη του PDR. Είναι επίσης καλά τεκμηριωμένο ότι οι ασθενείς με διαβήτη έχουν υψηλή συχνότητα υπέρτασης. Επιπλέον, καταδεικνύεται ότι μετά από επιτυχή φωτοπηξία, η ροή αίματος στον αμφιβληστροειδή βρέθηκε να μειώνεται και αυτό ερμηνεύτηκε ως διόρθωση της αιμοδυναμικής αυτορρύθμισης. <sup>(73)</sup>

Η υπέρταση θεωρείται ότι συμβάλλει στην πρόοδο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας μέσω δύο μηχανισμών:

1. η μηχανική καταπόνηση και η έντονη καταπόνηση που προσδίδεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα με υψηλή αρτηριακή πίεση και αυξημένη διάχυση του αμφιβληστροειδούς καθώς και υψηλότερο ιξώδες του αίματος οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.



2. το ενδοκρινικό σύστημα που εμπλέκεται στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης εμπλέκεται επίσης ανεξάρτητα στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.<sup>(73)</sup>

#### **4. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης**

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) είναι το ενδοκρινικό σύστημα που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και της ισορροπίας υγρών και παρουσιάζει μια εκτροπή σε ασθενείς με διαβήτη. Η έκφραση των υποδοχέων και των σηματοδοτικών μορίων της RAAS, δηλαδή η ρενίνη, τα ένζυμα μετατροπής της αγγειοτενσίνης I και II (ACEI και ACE II), καθώς και οι υποδοχείς αγγειοτενσίνης, έχει αναφερθεί ότι αυξάνονται στον αμφιβληστροειδή, κατά τη διάρκεια διαβητικής αμφιβληστροπάθειας. Αυτή η αλλαγή στην έκφραση έχει βρεθεί ανεξάρτητη από τη συστηματική αρτηριακή πίεση. Αν και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο συμβάλλει η RAAS στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια δεν έχει διασαφηνιστεί, μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η αγγειοτενσίνη II εμπλέκεται στην ενεργοποίηση του PKC καθώς και στη σηματοδότηση του VEGF. Αυτές οι μελέτες παρέχουν νέα στοιχεία για τη σημασία του αποκλεισμού RAAS ως μια νέα θεραπεία για τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.<sup>(73)</sup>

#### **5. Υποκλινική φλεγμονή και λευκοστασία**

Μελέτες ανέφεραν και υπογράμμισαν τον σημαντικό ρόλο της υποκλινικής φλεγμονής στην ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Έχει διαπιστωθεί ότι ο ρόλος της φλεγμονής στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι τόσο εμφανής όσο και περίπλοκος. Ενώ η υπεργλυκαιμία, το οξειδωτικό στρες, ο σχηματισμός τελικού προϊόντος προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και η υπέρταση συμβάλλουν στη φλεγμονή, η φλεγμονώδης απόκριση διαδίδει αυτά τα μονοπάτια περαιτέρω μέσω κυτοκινών, μορίων προσκόλλησης, σηματοδότησης VEGF, ενισχυμένης έκφρασης RAGE και μεταβολών στη ρύθμιση νιτρικού οξειδίου και σηματοδότησης NF-κB. Ως εκ τούτου, η υποκλινική φλεγμονή στον αμφιβληστροειδή οδηγεί σε αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση μέσω ενδοθηλιακής συνθάσης μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), στον σχηματισμό νέων αδύναμων αγγείων και στην αυξημένη διαπερατότητα τους λόγω του VEGF που με τη σειρά του οδηγεί σε αιμορραγίες στον αμφιβληστροειδή και λευκοστασία λόγω της διασταυρούμενης αλληλεπίδρασης μεταξύ πολλών προφλεγμονωδών



παραγόντων. Η λευκοστασία είναι ένα σημαντικό γεγονός στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, που οδηγεί στην απόφραξη των τριχοειδών αγγείων και στον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από ROS, καθώς και στην ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης τοπικά στον ιστό του αμφιβληστροειδούς. <sup>(73)</sup>

Αναφέρεται ότι υπάρχει αύξηση στη συστηματική έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών, στην ενεργοποίηση μορίων προσκόλλησης διαλυτών και κυτταρικών επιφανειών και στην έκφραση χημειοκινών στον αμφιβληστροειδή ασθενών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Αρκετές κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι αυτή η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών του ορού, όπως και των μορίων προσκόλλησης και η ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων στο διαβήτη συσχετίζεται με την πρόοδο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και μορίων προσκόλλησης συμβάλλουν στη λευκοστασία ενισχύοντας την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. <sup>(73)</sup>

Η τοπική φλεγμονή που εμπλέκει την ενεργοποίηση μικρογλοίας, των μακροφάγων που είναι κάτοικοι και των ανοσοκυττάρων θεωρείται επίσης ότι διαδραματίζει ρόλο στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η ενεργοποίηση μικρογλοίας στον διαβητικό αμφιβληστροειδή μπορεί να οδηγήσει στην αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, ROS, αυξητικών παραγόντων, μεταλλοπρωτεϊνάσων μήτρας (MMPs) και νιτρικού οξειδίου, όλες οι οποίες εμπλέκονται στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Ο ρόλος της ενεργοποίησης μικρογλυκαιμίας υποστηρίχθηκε από τη χρήση μινοκυκλίνης, αντιβιοτικού και αντιφλεγμονώδους παράγοντα, για την παρεμπόδιση της ενεργοποίησης μικρογλυκαιμίας και την πρόληψη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. <sup>(73)</sup>

### **Αυξητικοί Παράγοντες**

Η εμπλοκή αυξητικών παραγόντων στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υποστηρίζεται από την κλινική απόδειξη της ανάπτυξης της αμφιβληστροειδοπάθειας κατά την εφηβεία και από την παρατήρηση ότι σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια σπάνια παρατηρείται σε διαβητικούς νάνους με έλλειψη αυξητικής ορμόνης. Επιπλέον, οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τη δεκαετία του 1970 έδειξαν ότι η αφαίρεση της υπόφυσης επιβραδύνει την πρόοδο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. <sup>(73)</sup>

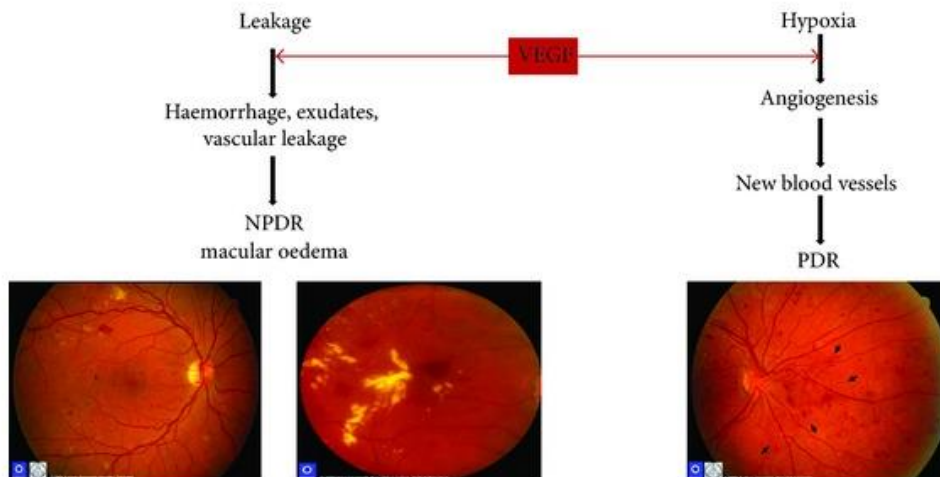


Υπάρχουν διάφοροι αυξητικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και αυτοί περιλαμβάνουν τον βασικό αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (bFGF), τον ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα-1 (IGF-1) τον παράγοντα-1 που προέρχεται από στρώματα, τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), τον αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού-β2 (TGF-β2, και ερυθροποιητίνη. <sup>(73)</sup>

Οι αυξητικοί παράγοντες τύπου ινσουλίνης (IGFs) παράγονται από την πλειονότητα των ιστών του σώματος και είναι μεσολαβητές της κυτταρικής ανάπτυξης, διαφοροποίησης και μετασχηματισμού. Αυξημένα επίπεδα IGF-1 έχουν βρεθεί στο υαλοειδές υγρό και στον ορό διαβητικών ασθενών. Ο ακριβής ρόλος του IGF στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας παραμένει άγνωστος. Ωστόσο, στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι IGFs λειτουργούν άμεσα στους ιστούς στόχους καθώς και συστηματικά. Ορισμένες μελέτες δείχνουν επίσης ότι η δράση του IGF στη νεοαγγειοποίηση ελέγχεται από τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF). <sup>(73)</sup>

Ο αυξητικός παράγοντας που είναι ο πιο ευρέως μελετημένος σε σχέση με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι ο VEGF ο οποίος υπάρχει σε τέσσερα ομοδιμερή μοριακά είδη, όπου κάθε μονομερές έχει αντίστοιχα 121, 165, 189 ή 206 αμινοξέα. Ο VEGF προάγει την αγγειογένεση, προκαλεί διάσπαση του φραγμού αίματος-αμφιβληστροειδούς, τη διέγερση ανάπτυξης ενδοθηλιακών κυττάρων και τη νεοαγγειοποίηση ενώ αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα στον ισχαιμικό αμφιβληστροειδή. Πολλές μελέτες σε ζώα και σε κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχουν καθιερώσει ένα ρόλο για τον VEGF, ιδιαίτερα την ισόμορφη 165, στην ανάπτυξη και εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι κυτταρικές λειτουργίες του VEGF προκαλούνται από την ενεργοποίηση δύο υποδοχέων κινάσης τυροσίνης που συνδέονται με μεμβράνη. Η δέσμευση του VEGF στους υποδοχείς που συνδέονται με την μεμβράνη ενεργοποιεί δύο πιθανές οδούς, ένα δίαυλο εισροής ασβεστίου ή μια οδό σηματοδότησης ενεργοποίησης πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποίησης μιτογόνου. Και οι δύο οδοί οδηγούν στην αγγειακή διαρροή και στη διάσπαση του φραγμού του αμφιβληστροειδούς στο αίμα με την οποία έχει συσχετιστεί ο VEGF. Ο αγγειογόνος ρόλος στον αμφιβληστροειδή στον οποίο έχει συνδεθεί ο VEGF θεωρείται ότι οφείλεται σε αλληλεπίδραση με αγγειοτενσίνη II. Ο VEGF έχει συνδεθεί με προσκόλληση λευκοκυττάρων σε ενδοθηλιακά κύτταρα του

αμφιβληστροειδούς, αυτό πιστεύεται ότι συμβαίνει μέσω επαγωγής της συνθετάσης νιτρικού οξειδίου και έκφρασης του ενδοκυτταρικού προσκολλητικού μορίου-1. <sup>(73)</sup>

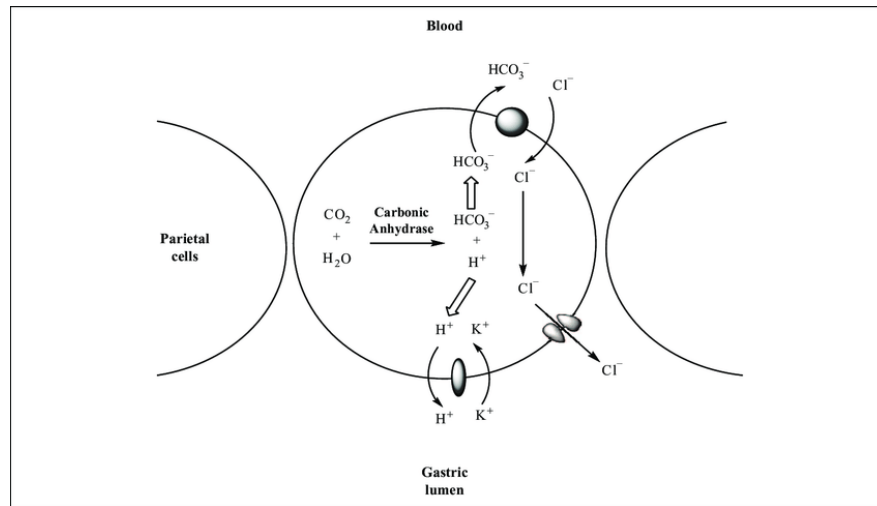


Εικόνα 3-10<sup>(73)</sup>

### Καρβονική Ανυδράση

Το αυξημένο ενδοφθάλμιο επίπεδο του VEGF συσχετίζεται με την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας που συμβάλλει στην αιμορραγία, τα εξιδρώματα και την αγγειακή διαρροή που οδηγεί σε NPDR και αγγειογένεση και αγγειογένεση που οδηγεί σε PDR (Εικόνα 3-10)<sup>73</sup>.

Οι καρβονικές ανυδράσεις (CAs) είναι μια ομάδα μεταλλοενζύμων, οι οποίες λειτουργούν προκαλώντας την ταχεία μετατροπή διοξειδίου του άνθρακα σε όξινο ανθρακικό και πρωτόνια. <sup>(73)</sup>



Εικόνα 3-11 Μηχανισμός καρβονικής ανυδράσης<sup>(73)</sup>

Έχουν διαπιστωθεί ότι υπάρχουν 4 ισομορφές ανθρακικής ανυδράσης που υπάρχουν στο μάτι σε διάφορους κυτταρικούς τύπους. Σε πρόσφατη μελέτη, αποδείχθηκε ότι οι διαβητικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις CA από τους υγιείς. Έχει αποδειχθεί ότι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης που περιλαμβάνουν ακεταζολαμίδη και βενζολαμίδη μπορούν να μειώσουν την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και να αποτρέψουν την απώλεια της όρασης τόσο σε ζώα όσο και σε κλινικές μελέτες. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί από τους οποίους οι αναστολείς CA μπορούν να έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η μείωση της έκκρισης του υδατοειδούς υγρού, προκαλώντας αγγειοδιαστολή και βελτίωση της ροής του αίματος στην οφθαλμική περιοχή, αναστέλλοντας τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και μειώνοντας την αγγειακή διαπερατότητα. <sup>(73)</sup>

### Νευροεκφυλισμός αμφιβληστροειδούς

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι, εκτός από τις αγγειακές μεταβολές, η δομική και λειτουργική βλάβη των μη αγγειακών κυττάρων (γαγγλιακά κύτταρα, γλοιακά κύτταρα, μικρογλοία) συνεισφέρει στην παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι ο νευροεκφυλισμός των αμφιβληστροειδικών νευρώνων και των νευρογλοιακών κυττάρων εμφανίζεται ακόμη και πριν από την ανάπτυξη μικροαγγείων. <sup>(73)</sup>



### **Ενεργοποίηση πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)**

Η πρωτεϊνική κινάση C (PKC) είναι μια οικογένεια 10 ενζύμων, στα οποία η ισόμορφη β1 / 2 φαίνεται να συνδέεται στενά με την ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η PKC είναι μια κινάση σερίνης / θρεονίνης που εμπλέκεται σε συμβάντα μεταγωγής σήματος που ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένους ερεθισμούς ορμονικών, νευρωνικών και αυξητικών παραγόντων. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αύξηση της ροής γλυκόζης μέσω της οδού γλυκολύσης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει de novo τη σύνθεση της διακυλογλυκερόλης (DAG), του βασικού ενεργοποιητή της PKC στη φυσιολογία. Κλινικές καθώς και πειραματικές μελέτες έχουν επισημάνει μια αύξηση στην έκφραση της ενεργοποίησης DAG και PKC στην διαβητική κατάσταση. Η PKC είναι ένα σημαντικό μόριο στη ρύθμιση πολυάριθμων φυσιολογικών διεργασιών. Ως αποτέλεσμα, η ενεργοποίηση αυτού του ενζύμου έχει μια επίδραση που μοιάζει με καταρράκτη σε αρκετές άλλες οδούς οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν τις μεταβολές στην ενδοθηλιακή διαπερατότητα, την αιμοδυναμική του αμφιβληστροειδούς και την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) στον αμφιβληστροειδή ιστό καθώς και την αυξημένη ενεργοποίηση και προσκόλληση των λευκοκυττάρων (λευκοστασία).<sup>(73)</sup>

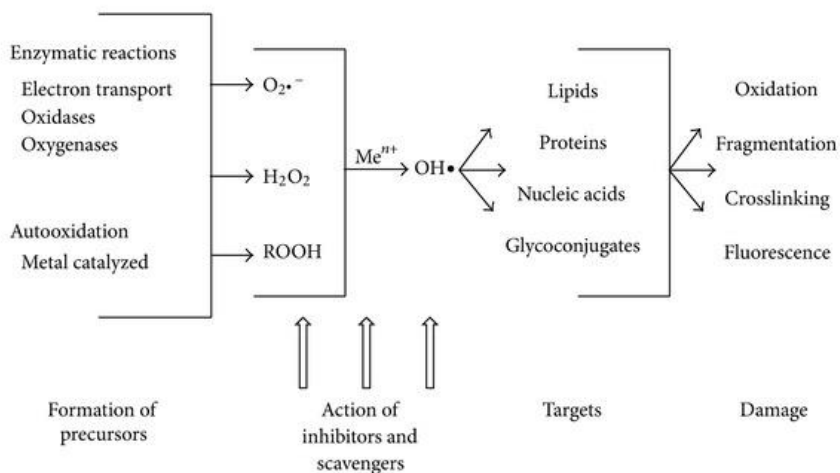
Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την de novo σύνθεση της διακυλογλυκερόλης, η οποία είναι ενεργοποιητικός παράγοντας για τις ισομορφές της πρωτεϊνικής κινάσης C. Αυτή η ενεργοποίηση με τη σειρά της ρυθμίζει διάφορες παθοφυσιολογικές διεργασίες.<sup>(73)</sup>

Η έκφραση της ισομορφής PKC β1 / 2 ενισχύεται σε ασθενείς με διαβήτη. Δεδομένου ότι η PKC εμπλέκεται σε αρκετές φυσιολογικές διεργασίες, η ανοδική της ρύθμιση συμβάλλει στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας υπό τη μορφή διαφορικής σύνθεσης πρωτεϊνών εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) και αναδιαμόρφωσης της ECM, αυξημένης απελευθέρωσης αγγειογόνων παραγόντων, ενδοθηλιακής και λευκοκυτταρικής δυσλειτουργίας που οδηγεί σε τριχοειδή αγγεία απόφραξη και λευκοστασία, και αλλαγές στη ροή του αίματος στον αμφιβληστροειδή. Ως αποτέλεσμα, η οδός PKC επηρεάζει άμεσα άλλες οδούς όπως η φλεγμονή, η νεοαγγείωση και η εκτροπή της αιμοδυναμικής, οι οποίες με τη σειρά τους

συμβάλλουν περαιτέρω στην παθογένεση και την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. <sup>(73)</sup>

### Οξειδωτικό στρες

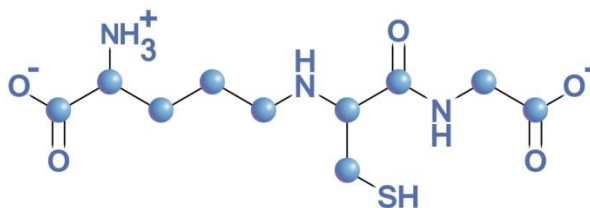
Το οξειδωτικό στρες μπορεί να οριστεί ως μια ανισορροπία μεταξύ του επιπέδου των ROS ή των ριζών οξυγόνου και των αντιοξειδωτικών αμυντικών σε ένα βιολογικό σύστημα. Το οξειδωτικό στρες και η επακόλουθη βλάβη των ιστών αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα της χρόνιας ασθένειας και του κυτταρικού θανάτου. Τα ROS και τα δραστικά είδη αζώτου (RNS) είναι οι δύο κύριοι τύποι οξειδωτικών. <sup>(73)</sup>



Εικόνα 3-12 Παραγωγή και επιδράσεις οξειδωτικού στρες <sup>(73)</sup>

Κάτω από κανονικές φυσιολογικές συνθήκες, τα ROS είτε απενεργοποιούνται με αλληλεπίδραση με διάφορους παράγοντες αναγωγής και απομόνωσης, συμπεριλαμβανομένων της θειορεδοξίνης, της γλουταθειόνης (GSH) και της τοκοφερόλης (βιταμίνη E) είτε μέσω ενζύμων όπως υπεροξειδικών δισμουτάσεων (SODs), καταλάσης, υπεροξειδάσης γλουταθειόνης και αναγωγάσης θειορεδοξίνης. <sup>(73)</sup>





Εικόνα 3-13 Γλουταθειόνη<sup>(73)</sup>

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία είναι μια σημαντική οδός των διαβητικών μικροαγγειακών επιπλοκών όλο και περισσότερα στοιχεία υποδεικνύουν ότι τη συσχέτιση μεταξύ της υπεργλυκαιμίας, των μεταβολών στην ομοιοστασία οξειδοαναγωγής και του οξειδωτικού στρες είναι το βασικό γεγονός στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Έχει υποτεθεί ότι τόσο η ανάπτυξη όσο και η πρόοδος της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι αποτέλεσμα αυξημένων οξειδωτικών ειδών.<sup>(73)</sup>

Αυτά τα είδη στη συνέχεια στοχεύουν μακρομόρια προκαλώντας χημική τροποποίηση αυτών των βιολογικών μορίων προκαλώντας έτσι βλάβη στις κυτταρικές και ιστικές λειτουργίες, οδηγώντας σε παθολογία. Οι αναστολείς και οι καθαριστές του ROS μπορούν να περιορίσουν την αυξημένη συσσώρευση αυτών των δραστικών ειδών.<sup>(73)</sup>

Αυξημένο οξειδωτικό στρες μπορεί να οφείλεται σε υπερβολική παραγωγή προδρόμων δραστικές ρίζες οξυγόνου και/ή μειωμένη αποτελεσματικότητα ανασταλτικών και απενεργοποιητικών συστημάτων. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι το οξειδωτικό στρες συμβάλλει όχι μόνο στην ανάπτυξη αμφιβληστροειδοπάθειας αλλά και στην αντίσταση της αμφιβληστροειδοπάθειας να αντιστραφεί μετά την επανέναρξη του καλού γλυκαιμικού ελέγχου. Τα επίπεδα υπεροξειδίου είναι αυξημένα στον αμφιβληστροειδή των διαβητικών αρουραίων και στα κύτταρα αμφιβληστροειδούς που επωάζονται σε μέσα υψηλής γλυκόζης και περιεχόμενο υπεροξειδίου του υδρογόνου που αυξάνεται στον αμφιβληστροειδή των διαβητικών αρουραίων και υπεροξειδωση λιπιδίων μεμβράνης και οξειδωτική βλάβη στο DNA (ως επακόλουθο της προκαλούμενης από ROS τραυματισμού) είναι αυξημένοι στον αμφιβληστροειδή στον διαβήτη. Στον διαβήτη, οι δραστηριότητες των αντιοξειδωτικών αμυντικών ενζύμων που είναι υπεύθυνες για την απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών και τη



διατήρηση της ομοιοστασίας οξειδοαναγωγής όπως το SOD, η αναγωγή της γλουταθειόνης, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η καταλάση μειώνονται στον αμφιβληστροειδή. <sup>(73)</sup>

Ο στόχος της θεραπείας στο διαβήτη τύπου 2 είναι να επιτευχθούν και να διατηρηθούν τα βέλτιστα επίπεδα β-λιπαρών οξέων, λιπιδίων και αρτηριακής πίεσης για την πρόληψη ή καθυστέρηση χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη. Πολλοί άνθρωποι με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μπορούν καταφέρουν να ελέγξουν την ασθένεια ακολουθώντας ένα πρόγραμμα θρεπτικών γευμάτων και πρόγραμμα άσκησης, χάνοντας το υπερβολικό βάρος, εφαρμόζοντας τις απαραίτητες συμπεριφορές αυτοθεραπείας και λαμβάνοντας αγωγή per os, αν και κάποιοι ασθενείς είναι πιθανό να χρειαστούν συμπληρωματική ινσουλίνη. Η διαίτα και η άσκηση αποτελούν σημαντικό για τη διαχείριση και την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 επειδή βοηθούν στην αντιμετώπιση των σχετικών ανωμαλιών ελέγχου της γλυκόζης, των λιπιδίων, του ελέγχου της πίεσης του αίματος, καθώς και στην απώλεια βάρους και στη συντήρησή του. Όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του διαβήτη τύπου 2, θα πρέπει απλώς να λειτουργούν προσθετικά στα μέτρα που θα ληφθούν μέσω ενός ποιοτικότερου τρόπου ζωής, και όχι να τα αντικαταστήσουν. <sup>(73)</sup>



## 4. Η Επίδραση του Τρόπου Ζωής

### 4.1. Διακοπή του Καπνίσματος

Οι καπνιστές με διαβήτη (και τα άτομα με διαβήτη που εκτίθενται έμμεσα σε καπνό) έχουν αυξημένο κίνδυνο του CVD, του πρόωρου θανάτου και του μικροαγγειακών επιπλοκών. Το κάπνισμα μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2. Για τον ασθενή κίνητρο να εγκαταλείψει τη συνήθεια του καπνίσματος, είναι η προσθήκη γευμάτων. Αν και μερικοί ασθενείς μπορεί να πάρουν βάρος την περίοδο λίγο μετά τη διακοπή του καπνίσματος αυτή η αύξηση στο βάρος δεν μειώνει το σημαντικό όφελος για εμφάνιση μακροαγγειακών επιπλοκών από την διακοπή του καπνίσματος. Μια μελέτη σε καπνιστές με νεοδιαγνωσμένο τύπο 2 διαπίστωσε ότι η διακοπή του καπνίσματος συσχετίστηκε με βελτίωση των παραμέτρων του μεταβολισμού και μειωμένη αρτηριακή πίεση λευκωματουρίας σε περίοδο 1 έτος. Οι μη καπνιστές πρέπει να συμβουλεύονται να μην κάνουν χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων. Δεν έχει αποδειχθεί ότι τα ηλεκτρονικά τσιγάρα είναι μια πιο υγιής εναλλακτική λύση από κάπνισμα ή ότι τα ηλεκτρονικά τσιγάρα μπορούν να διευκολύνουν διακοπή του καπνίσματος. Πιο εκτεταμένη έρευνα σχετικά με τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τους για τον καθορισμό της ασφάλειάς τους και τις καρδιοπνευμονικές επιπτώσεις σε σύγκριση με το κάπνισμα και τις τυπικές προσεγγίσεις στην διακοπή του καπνίσματος δεν έχει γίνει. <sup>(76)</sup>

#### 4.1.1. Ψυχοκοινωνικοί Παράγοντες

Πολύπλοκοι περιβαλλοντικοί, κοινωνικοί, συμπεριφορικοί, και συναισθηματικοί παράγοντες, γνωστοί ως ψυχοκοινωνικοί παράγοντες επηρεάζουν τη ζωή στα άτομα που πάσχουν από διαβήτη, τόσο τύπου 1 όσο και τύπου 2, και επιτυγχάνοντας ικανοποιητικά ιατρικά αποτελέσματα και την ψυχολογική ευημερία. Η συναισθηματική ευεξία είναι σημαντική μέρος της φροντίδας του διαβήτη και της αυτοδιαχείρισης. Τα ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα μπορούν να επηρεάσουν το άτομο ή την οικογένειά του και κατά συνέπεια ην ικανότητα να



διεξάγει τις απαραίτητες ενέργειες για τον έλεγχο του διαβήτη, επομένως δυνητικά να επηρεάσει την κατάσταση της υγείας του. <sup>(76)</sup>

## 4.2. Σωματική Άσκηση

Η διατήρηση της φυσιολογικής γλυκόζης αίματος σε κατάσταση ηρεμίας και κατά τη διάρκεια της άσκησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το συντονισμό και την ενσωμάτωση του συμπαθητικού νευρικού και ενδοκρινικού συστήματος. Οι μύες που ενεργοποιούνται αυξάνουν την απορρόφηση της γλυκόζης αίματος, αν και τα επίπεδα της διατηρούνται στα ίδια επίπεδα καθώς λαμβάνει χώρα παραγωγή γλυκόζης μέσω της γλυκογονόλυσης του ήπατος, της γλυκονεογένεσης και την κινητοποίηση εναλλακτικών καυσίμων για τον οργανισμό, όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA). <sup>(76)</sup>

Αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν το ποια πηγή ενέργειας θα χρησιμοποιηθεί κατά την άσκηση, αλλά οι σημαντικότερες είναι η ένταση και η διάρκεια της άσκησης. Οποιαδήποτε δραστηριότητα προκαλεί μια μετατόπιση από την επικρατούσα εξάρτηση από FFAs κατά την ανάπαυση σε ένα μίγμα λίπους, γλυκόζης και μυϊκού γλυκογόνου, με μικρή συμβολή αμινοξέων. <sup>(76)</sup>

Όσο η ένταση της άσκησης αυξάνεται, υπάρχει μεγαλύτερη εξάρτηση από τους υδατάνθρακες εφόσον υπάρχουν επαρκείς ποσότητες στους μυς ή στο αίμα. Στην αρχή της άσκησης, το γλυκογόνο παρέχει το μεγαλύτερο μέρος του καυσίμου για τους μύες που ενεργοποιούνται κατά την άσκηση. Καθώς τα αποθέματα γλυκογόνου εξαντλούνται, οι μύες αυξάνουν την πρόσληψη και τη χρήση του κυκλοφορούντος γλυκόζης αίματος, μαζί με τα FFAs που απελευθερώνεται από τον λιπώδη ιστό. Τα ενδομυϊκά λιπιδικά αποθέματα χρησιμοποιούνται ευκολότερα κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων μεγαλύτερης διάρκειας. Η παραγωγή γλυκόζης επίσης μετατοπίζεται από την ηπατική γλυκογονόλυση σε ενισχυμένη γλυκονεογένεση καθώς η διάρκεια αυξάνεται. <sup>(76)</sup>

Υπάρχουν δύο καλά καθορισμένες οδοί που διεγείρουν την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς. Σε κατάσταση ηρεμίας, η πρόσληψη από τον μυ είναι εξαρτώμενη από την ινσουλίνη και



χρησιμεύει κυρίως για την αναπλήρωση των αποθεμάτων μυϊκού γλυκογόνου. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, οι συστολές αυξάνουν την απορρόφηση γλυκόζης που υπάρχει στο αίμα για να συμπληρώσουν την ενδομυϊκή γλυκογονόλυση. Επειδή οι δύο οδοί είναι διακριτές, η πρόσληψη γλυκόζης αίματος σε λειτουργικούς μυς είναι φυσιολογική ακόμα και όταν η πρόσληψη μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη είναι εξασθενημένη στον διαβήτη τύπου 2. Η πρόσληψη μυϊκής γλυκόζης από την κυκλοφορία παραμένει αυξημένη μετά την άσκηση. <sup>(76)</sup>

Η μεταφορά γλυκόζης στους σκελετικούς μύες επιτυγχάνεται μέσω των πρωτεϊνών GLUT, με την GLUT4 να είναι η κύρια ισόμορφη στην μυϊκή διαμόρφωση από ινσουλίνη. Η ινσουλίνη ενεργοποιεί τον GLUT4 μέσω ενός πολύπλοκου καταρράκτη σηματοδότησης. Οι συστολές των μυών, ωστόσο, προκαλούν μετάλλαξη της GLUT4 τουλάχιστον εν μέρει μέσω ενεργοποίησης της 5'-AMP-ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης. Τόσο οι αερόβιες όσο και οι ασκήσεις αντοχής αυξάνουν την αφθονία της GLUT4 και την πρόσληψη γλυκόζης αίματος, ακόμη και αν το άτομο πάσχει από διαβήτη τύπου 2. <sup>(76)</sup>

Η διεγερόμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη της γλυκόζης στους σκελετικούς μυς κυριαρχεί σε κατάσταση ηρεμίας και παρουσιάζει διαταραχή στον διαβήτη τύπου 2, ενώ οι μυϊκές συσπάσεις διεγείρουν τη μεταφορά γλυκόζης μέσω ενός ξεχωριστού μηχανισμού που δεν επηρεάζεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη ή τον διαβήτη τύπου 2. <sup>(76)</sup>

#### **4.2.1. Αποτελέσματα Αερόβιας Άσκησης**

Κατά τη διάρκεια της άσκησης μέτριας έντασης στα μη διαβητικά άτομα, η αύξηση της απορρόφησης της περιφερικής γλυκόζης αντισταθμίζεται από την ίση αύξηση της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης, με αποτέλεσμα τα επίπεδα γλυκόζης αίματος να μην αλλάζουν παρά μόνο κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης άσκησης και λόγω εξασθένησως του γλυκογόνου. Σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 που εκτελούν μέτρια άσκηση, η χρήση βλαστοκυττάρων από τους μύες αυξάνεται συνήθως περισσότερο από την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης και τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος τείνουν να μειώνονται. Εντούτοις, τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα πέφτουν φυσιολογικά, καθιστώντας πιθανό τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας που προκαλείται από την άσκηση σε οποιονδήποτε δεν λαμβάνει ινσουλίνη. Οι επιδράσεις μιας περιόδου αερόβιας άσκησης στην δράση της ινσουλίνης ποικίλλουν ανάλογα με τη διάρκεια, την ένταση και την



επακόλουθη διατροφή. Μία μόνο περίοδος αυξάνει τη δράση της ινσουλίνης και την ανοχή γλυκόζης για περισσότερο από 24 ώρες αλλά λιγότερο από 72 ώρες. Οι επιδράσεις της μέτριας αερόβιας άσκησης είναι παρόμοιες είτε η περίοδος άσκησης εκτελείται σε μία μόνο συνεδρία είτε σε πολλαπλές περιόδους με την ίδια συνολική διάρκεια.<sup>(76)</sup>

Κατά τη διάρκεια σύντομης, έντονης αερόβιας άσκησης, τα επίπεδα κατεχολαμίνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά, οδηγώντας σε σημαντική αύξηση της παραγωγής γλυκόζης. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκύψει από αυτή τη δραστηριότητα και να παραμείνει για 1-2 ώρες, πιθανώς επειδή τα επίπεδα της κατεχολαμίνης στο πλάσμα και η παραγωγή γλυκόζης δεν επιστρέφουν στο φυσιολογικό αμέσως με την παύση της δραστηριότητας.<sup>(76)</sup>

Παρόλο που η μέτρια αερόβια άσκηση βελτιώνει οξεία τη BG και την ινσουλίνη, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας που προκαλείται από την άσκηση είναι ελάχιστος χωρίς τη χρήση εξωγενούς ινσουλίνης ή εκκριταγωγών ινσουλίνης. Η παροδική υπεργλυκαιμία μπορεί να ακολουθήσει έντονη πνευμονία. Κατηγορία αποδεικτικών στοιχείων ACSM.<sup>(76)</sup>

#### **4.2.2. Άσκηση με Αντιστάσεις**

Σε άτομα με IFG (επίπεδα γλυκόζης αίματος 100-125 mg/dl), η άσκηση με αντιστάσεις έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα νηστείας 24 ώρες μετά την άσκηση, με μεγαλύτερες μειώσεις στην ανταπόκριση τόσο σε διάρκεια όσο και σε ένταση άσκησης αντοχής (έντονη σε σύγκριση με μέτρια).<sup>(76)</sup>

#### **4.2.3. Συνδυαστική Άσκηση (αερόβια και αντιστάσεις) και άλλα είδη άσκησης**

Ένας συνδυασμός αερόβιας άσκησης και άσκησης με αντιστάσεις μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός για τη διαχείριση των επιπέδων γλυκόζης αίματος από ό, τι και οι δύο τύποι άσκησης αν εφαρμόζονται ξεχωριστά. Οποιαδήποτε αύξηση στη μυϊκή μάζα που μπορεί να προκύψει από άσκηση με αντιστάσεις μπορεί να συμβάλει στην πρόσληψη γλυκόζης χωρίς να μεταβάλλει την εγγενή ικανότητα του μυός να ανταποκρίνεται στην ινσουλίνη, ενώ η αερόβια



άσκηση ενισχύει την πρόσληψη της μέσω μεγαλύτερης δράσης της ινσουλίνης, ανεξάρτητα από μεταβολές στη μυϊκή μάζα ή στην αερόβια ικανότητα. Ωστόσο, όλες οι αναφερθείσες συνδυασμένες ασκήσεις είχαν μεγαλύτερη συνολική διάρκεια άσκησης και θερμιδικής χρήσης από ό, τι όταν κάθε τύπος άσκησης πραγματοποιήθηκε μόνη της. Οι ασκήσεις ήπιας έντασης όπως το tai chi και η γιόγκα έχουν επίσης μελετηθεί για τη δυνατότητά τους να βελτιώσουν τη διαχείριση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Παρόλο που το tai chi μπορεί να οδηγήσει σε βραχυπρόθεσμες βελτιώσεις στα επίπεδα της γλυκόζης οι επιπτώσεις από τη μακροχρόνια εκπαίδευση (δηλαδή 16 εβδομάδες) δεν φαίνεται να διαρκούν από 72 ώρες μετά την τελευταία συνεδρία. Μερικές μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερα συνολικά επίπεδα γλυκόζης αίματος με εκτεταμένη συμμετοχή σε τέτοιες δραστηριότητες ενώ άλλες όχι. Μία μελέτη έδειξε ότι τα οφέλη της γιόγκα σε νηστεία είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με πιο συμβατικές μορφές της άσκησης, ωστόσο οι περιορισμοί που χαρακτηρίζουν τις περισσότερες μελέτες, όπως το μικρό μέγεθος δείγματος και οι διάφορες μορφές γιόγκα, αποκλείουν την εξαγωγή σταθερών συμπερασμάτων σχετικά με τα οφέλη για τη διαχείριση του διαβήτη. <sup>(76)</sup>

## **Αντοχή στην ινσουλίνη**

### **Οξεία μεταβολή της αντοχής στη μυϊκή ινσουλίνη.**

Τα περισσότερα οφέλη της άσκησης για τη διαχείριση και την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 πραγματοποιούνται μέσω οξείας και χρόνιας βελτίωσης της δράσης της ινσουλίνης. Οι οξείες επιδράσεις μιας πρόσφατης προπόνησης αντιπροσωπεύουν τις περισσότερες βελτιώσεις στην δράση της ινσουλίνης, ενώ τα περισσότερα άτομα βιώνουν μείωση των επιπέδων τους κατά τη διάρκεια άσκησης με ήπια και μέτρια ένταση και για από 2 έως 72 ώρες αργότερα. <sup>(76)</sup>

Η μείωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος σχετίζονται με τη διάρκεια και την ένταση της άσκησης, τον έλεγχο της πριν από την άσκηση και την κατάσταση σωματικής άσκησης. Παρότι φαίνεται ότι οποιαδήποτε σωματική άσκηση, οποιασδήποτε έντασης γενικά παρουσιάζει αποτελέσματά, αυξάνοντας την πρόσληψη της γλυκόζης αίματος για τη σύνθεση γλυκογόνου και με την αύξηση των οξειδωτικών διαδικασιών για την διάσπαση του λίπους, η περισσότερο παρατεταμένη ή έντονη σωματική άσκηση αυξάνει έντονα την δράση της ινσουλίνης για μεγαλύτερες περιόδους. <sup>(76)</sup>







κάποιο βαθμό. Η άσκηση μπορεί να ενισχύσει την ανταπόκριση των σκελετικών μυών στην ινσουλίνη με αυξημένη έκφραση και/ή δραστηριότητα πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στην σηματοδότηση της ινσουλίνης. Η μέτρια έντασης άσκηση μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα της συνθετάσης του γλυκογόνου και την έκφραση της GLUT4, αλλά όχι τη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Η οξείδωση του λίπους είναι επίσης μια βασική πτυχή της βελτιωμένης δράσης της ινσουλίνης. <sup>(76)</sup>

Η κατάσταση ενός ατόμου θα επηρεάσει τη χρήση υδατανθράκων κατά τη διάρκεια αερόβιας δραστηριότητας. Η αερόβια άσκηση αυξάνει τη χρήση του λίπους κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρόμοιας διάρκειας με δραστηριότητα χαμηλής ή μέτριας έντασης, η οποία πραγματοποιείται μετά την προπόνηση, η οποία αποτρέπει το μυϊκό γλυκογόνο και τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος και οδηγεί σε μικρότερη μείωση της γλυκόζης. Ο διαβήτης τύπου 2 μπορεί να σχετίζεται με μείωση της οξείδωσης των λιπιδίων και μετατόπιση προς μεγαλύτερη οξείδωση υδατανθράκων σε όλες τις εντάσεις άσκησης. <sup>(76)</sup>

Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT), η προπόνηση διάρκειας δύο εβδομάδων για 16 εβδομάδες από ηλικιωμένους άνδρες με νεοδιαγνωσμένο διαβήτη τύπου 2 οδήγησε σε αύξηση της δράσης ινσουλίνης κατά 46,3%, μείωση κατά 7,1% των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και σημαντική απώλεια σπλαχνικό λίπος. Η αύξηση της μυϊκής μάζας από την μία μπορεί να συμβάλλει στην απορρόφηση της γλυκόζης αίματος και μπορεί να αντιστρέψει ή να αποτρέψει την περαιτέρω απώλεια σκελετικών μυών. Σε μια άλλη μελέτη, και οι 20 άνδρες με διαβήτη τύπου 2 που συμμετείχαν είτε σε άσκηση με αντιστάσεις είτε σε αερόβια άσκηση τρεις φορές την εβδομάδα για 10 εβδομάδες βελτίωσαν το γενικό έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης αίματος. Επίσης διαβητικές γυναίκες που υποβάλλονταν σε 12 εβδομάδες άσκησης χαμηλής έντασης με δεν φάνηκε να έχουν κάποια μεταβολή την ευαισθησία στην ινσουλίνη. <sup>(75)</sup>

#### **4.2.4. Φυσική Δραστηριότητα και Γλυκαιμικός Έλεγχος**

Τα άτομα που πάσχουν από διαβήτη θα πρέπει να κάνουν τακτικά άσκηση. Οι περίοδος αερόβιας δραστηριότητας πρέπει ιδανικά να διαρκεί τουλάχιστον 10 λεπτά, με στόχο 30 λεπτά / ημέρα ή περισσότερο, τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας για ενήλικες με διαβήτη τύπου 2. Η καθημερινή άσκηση, ή τουλάχιστον η άσκηση ανά 2 ημέρες, συνδράμει στη μείωση



αντίστασης στην ινσουλίνη. Ο χρόνος, της άσκησης θα πρέπει να αυξάνεται σε ένταση, συχνότητα και / ή διάρκεια τουλάχιστον 150 λεπτά / άσκηση μέτριας έντασης. Αν και η άσκηση με ελεύθερα βάρη και μηχανές βάρους μπορεί να βελτιώσουν τον έλεγχο και τη δύναμη του γλυκαιμικού συστήματος, συνιστάται η άσκηση αντοχής οποιασδήποτε έντασης για τη βελτίωση της αντοχής και της ισορροπίας. Πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν ότι όλα τα άτομα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με διαβήτη, θα πρέπει να ενθαρρύνονται να μειώνουν το χρόνο που διαμένουν σε καθιστή θέση (π. χ. εργάζονται σε υπολογιστή, βλέποντας τηλεόραση), διακόπτοντας τις με περιόδους δραστηριότητας (30 λεπτά), το περπάτημα ή την εκτέλεση άλλων ελαφρών σωματικών δραστηριοτήτων. Η αποφυγή εκτεταμένων καθιστικών περιόδων μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 για τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο και μπορεί επίσης να βοηθήσει στον έλεγχο του γλυκαιμικού ελέγχου για τα άτομα με διαβήτη. <sup>(75)</sup>

Εάν δεν αντενδείκνυται, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει να ενθαρρύνονται να κάνουν τουλάχιστον δύο εβδομαδιαίες συνεδρίες άσκησης αντίστασης (άσκηση με ελεύθερα βάρη ή μηχανές βάρους), με κάθε συνεδρία να αποτελείται από τουλάχιστον ένα σετ (ομάδα διαδοχικών επαναλαμβανόμενων κινήσεων άσκησης) ή περισσότερες διαφορετικές ασκήσεις αντίστασης που αφορούν σε συγκεκριμένες μυϊκές ομάδες. <sup>(75)</sup>

#### **4.2.5. Άσκηση με την παρουσία συγκεκριμένων μακροπρόθεσμων επιπλοκών του διαβήτη**

##### **Αμφιβληστροειδοπάθεια**

Εάν υπάρχει παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ή σοβαρή μη παραγωγικής διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, τότε η αερόβια έντονης έντασης ή άσκηση αντοχής μπορεί να αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου πυροδότησης αλοειδούς αιμορραγίας ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Είναι απαραίτητη η γνώμη από με έναν οφθαλμίατρο πριν προχωρήσετε σε έντονη άσκηση. <sup>(77)</sup>

##### **Περιφερική νευροπάθεια**



Η μειωμένη αίσθηση του πόνου και η υψηλότερη στα άκρα είναι αποτέλεσμα που θέτει αυξημένο κίνδυνο αποδόμησης του δέρματος, λοίμωξης, με κάποιες μορφές άσκησης. Επομένως, πρέπει να γίνει μια λεπτομερής αξιολόγηση ώστε να βεβαιωθείτε ότι η νευροπάθεια δεν αλλάζει κιναισθητική ή ιδιοδεκτική αίσθηση κατά τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας, ιδίως στο εκείνων με πιο σοβαρή νευροπάθεια. Μελέτες έχουν δείξει ότι το έντονο περπάτημα δεν μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση κίνδυνου για έλκος ποδιού με την περιφερική νευροπάθεια. Επιπλέον, 150 λεπτά / εβδομάδα μέτριας άσκησης αναφέρθηκε ότι βελτίωσε τα αποτελέσματα των ασθενών με πρώτα στάδια νευροπάθειας. Όλα τα άτομα με περιφερειακή νευροπάθεια θα πρέπει να φορούν κατάλληλα υποδήματα και να εξετάζουν τα άκρα τους καθημερινά ώστε να ανιχνεύσουν εγκαίρως πιθανές βλάβες. Όποιος έχει τραυματισμό ή ανοικτή πληγή θα πρέπει να περιοριστεί σε μικρής έντασης δραστηριότητες. <sup>(77)</sup>

### **Αυτόνομη νευροπάθεια**

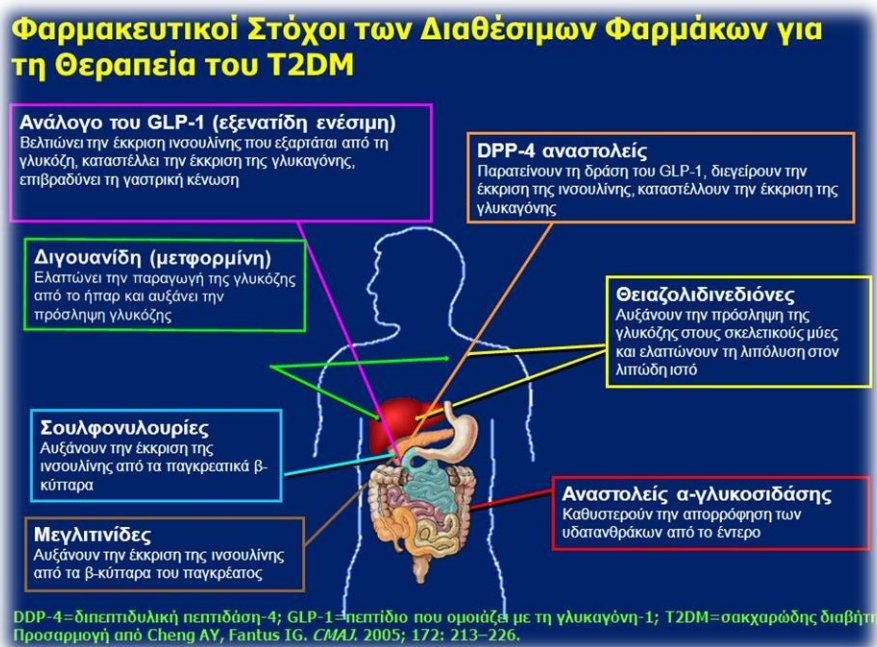
Η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να αυξήσει την κίνδυνο τραυματισμού που προκαλείται από την άσκηση ή των δυσμενών συμβάντων μέσω μειωμένης καρδιακής ανταπόκρισης, ορθοστατική υπόταση, μειωμένη θερμορύθμιση, μειωμένη νυχτερινή όραση λόγω διαταραχής της θηλώδους αντίδρασης, και μεγαλύτερη ευαισθησία στην υπογλυκαιμία. Τα άτομα με διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια θα πρέπει να υποβληθούν σε καρδιολογικό έλεγχο πριν ξεκινήσουν πιο έντονη σωματική δραστηριότητα από αυτή που είναι συνηθισμένοι. <sup>(77)</sup>

### **Διαβητική νευροπάθεια**

Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να αυξήσει την ουρική απέκκριση αλβουμίνης. Ωστόσο, δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η άσκηση έντονης έντασης αυξάνει τον ρυθμό εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας και εμφανίζεται να μην υπάρχει ανάγκη για συγκεκριμένη περιορισμό στην άσκηση για τα άτομα αυτά. <sup>(77)</sup>

### 4.3. Φαρμακευτική αγωγή

Ένας κύριος μηχανισμός δράσης για την μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, τον οποίο έχουν όλοι οι αντιυπεργλυκαιμικοί παράγοντες, μειώνει τις επιβλαβείς επιδράσεις της χρόνιας υπεργλυκαιμίας στη δράση της ινσουλίνης και στην έκκριση ινσουλίνης. Αυτή η έννοια της "τοξικής γλυκόζης" διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης και έχουν δημοσιευθεί εξαιρετικές αναθεωρήσεις κατά την τελευταία δεκαετία.<sup>(71)</sup>



Εικόνα 4-2 Φαρμακευτικοί στόχοι <sup>(71)</sup>

#### Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης

##### Μηχανισμός δράσης

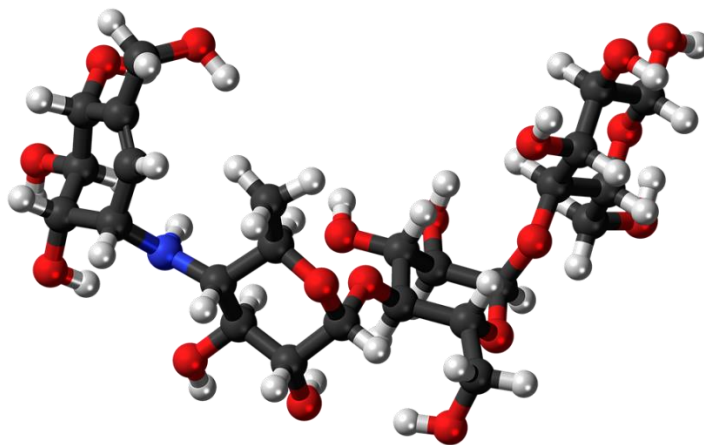
Αυτοί οι παράγοντες καθυστερούν την πέψη σύνθετων υδατανθράκων και δισακχαριτών (άμυλο, δεξτρίνη, σακχαρόζη) σε απορροφήσιμους μονοσακχαρίτες αναστρέφοντα τις α-γλυκοσιδάσες εντός εντέρου (γλυκοαμυλάση, σουκράση, μαλτάση και ισομαλτάση). Αυτό οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης γλυκόζης και, στη συνέχεια, η άνοδος της μεταγευματικής

υπεργλυκαιμίας εξασθενεί. Οι τρέχοντες αναστολείς α-γλυκοσιδάσης είναι οι: ακαρβόζη, μιγλιτόλη και βολλιβόζη. <sup>(71)</sup>

### **Επίδραση των αναστολέων α-γλυκοσιδάσης στην υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

Η επίδραση της μονοθεραπείας με αναστολείς α-γλυκοσιδάσης (συνήθως 100 mg τρεις φορές ημερησίως) σε μεταγευματική υπεργλυκαιμία είναι καλά τεκμηριωμένη σε πολυάριθμες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και η μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας είναι κατά μέσο όρο περίπου 3 mmol / λίτρο. Η επίδραση των αναστολέων α-γλυκοσιδάσης στα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας είναι λιγότερο έντονη και είναι κατά μέσο όρο -1,3 mmol/λίτρο. Η συνολική επίδραση των αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης στη υπεργλυκαιμία των ασθενών με διαβήτη τύπου 2, όπως προσδιορίζεται από τις μετρήσεις HbA1c, είναι κατά μέσο όρο 0,9% (εύρος 0,6-1,4) <sup>(71)</sup>

Η προσθήκη ακαρβόζης (Εικόνα 4-3) σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με ινσουλίνη, μετφορμίνη ή σουλφονουλουρίες προκαλεί μείωση των επιπέδων HbA1c μεταξύ 0,5 και 0,8%. <sup>(71)</sup>



Εικόνα 4-3 Μόριο ακαρβόζης <sup>(71)</sup>

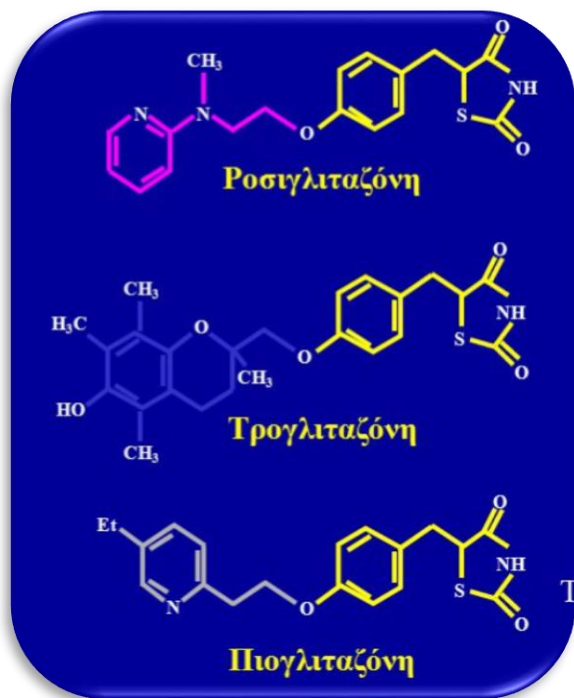
Αυτό το ευεργετικό αποτέλεσμα φαίνεται ότι διαρκεί τουλάχιστον 3 έτη. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 ετών αυτής της μακροχρόνιας δοκιμής, 379 ασθενείς υποβλήθηκαν σε περαιτέρω αγωγή με ακαρβόζη σε έλεγχο με εικονικό φάρμακο. Αυτό οδήγησε σε μια μέση μείωση της



HbA1c κατά 0,5% στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ακαρβόζη μετά από 3 έτη. Αυτό το σημαντικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου των 3 ετών. Εντούτοις, στα 3 έτη, ένα σημαντικό μικρότερο ποσοστό των ασθενών έλαβε ακαρβόζη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (39 έναντι 58%), οι κύριοι λόγοι μη συμμόρφωσης είναι η μετεωρισμός και η διάρροια. Η ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία ανέδειξε ότι όλοι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ακαρβόζη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, είχαν 0,2% σημαντικά χαμηλότερη HbA1c στα 3 έτη. <sup>(71)</sup>

### **Θειαζολιδινεδιόνες**

Τα θειαζολιδινεδιόνια είναι μια νέα κατηγορία υπογλυκαιμικών παραγόντων που αναπτύχθηκαν αρχικά στις αρχές της δεκαετίας του 1980 στην Ιαπωνία ως αντιοξειδωτικά. Λίγο μετά τη σύνθεση της πρώτης θειαζολιδινοδιόνης, της σιγλιταζόνη, παρατηρήθηκε στα ζώα η δυνατότητα μείωσης της γλυκόζης αίματος σε αυτά τα ζώα, με ιδιαίτερα έντονα αποτελέσματα σε ζώα με γενετική αντίσταση στην ινσουλίνη. Η παρατήρηση ότι η υπεργλυκαιμία βελτιώθηκε απουσία αυξητικής ινσουλίνης και η έλλειψη επίδρασης σε ζώα με έλλειψη ινσουλίνης οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι θειαζολιδινοδιόνες βελτίωσαν την αντίσταση στην ινσουλίνη και οδήγησαν στο παρατσούκλι "ευαισθητοποιητές ινσουλίνης". Ωστόσο, λόγω μιας μη αποδεκτής πλευράς στο προφίλ των αποτελεσμάτων, η σιγλιταζόνη και αργότερα η αγγλιταζόνη δεν προχώρησε ποτέ σε μελέτες σε ανθρώπους. Η τρογλιταζόνη έγινε η πρώτη διαθέσιμη θειαζολιδινεδιόνη για κλινική χρήση και κυκλοφόρησε το 1997 στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ιαπωνία ακολουθούμενη από ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη (και οι δύο διατέθηκαν στο εμπόριο το 1999 στις Ηνωμένες Πολιτείες). <sup>(71)</sup>



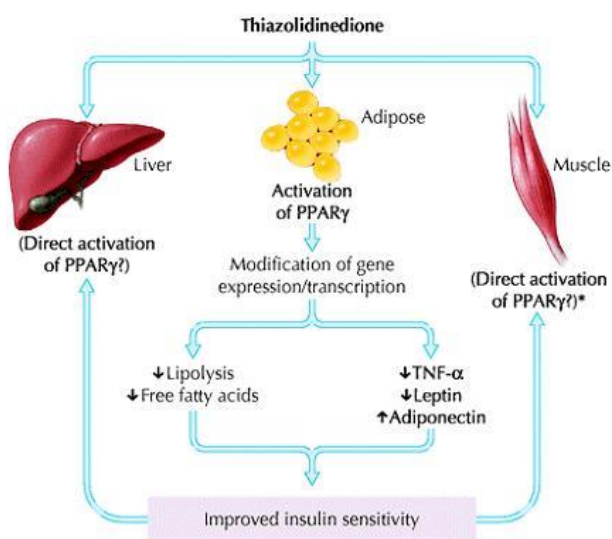
Εικόνα 4-4 Χημική δομή θειαζολιδινεδιονών<sup>(71)</sup>

Στην Ευρώπη, εκτός από το Ηνωμένο Βασίλειο, όπου ήταν διαθέσιμη για λίγους μήνες, η τρογλιταζόνη δεν έχει εγκριθεί και, λόγω ενός δυσμενή κινδύνου (ηπατοτοξικές παρενέργειες), αποσύρθηκε από την αγορά των ΗΠΑ από το (FDA) τον Μάρτιο του 2000. Έτσι, προς το παρόν η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη είναι τα δύο μέλη της κατηγορίας θειαζολιδινοδιόνης διαθέσιμα για κλινική χρήση σε ορισμένες χώρες, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών, της Ιαπωνίας και της Ευρώπης. <sup>(71)</sup>

### Μηχανισμός δράσης

Ο κυτταρικός μηχανισμός δράσης των θειαζολιδινοδιόνων δεν είναι ακριβής (Εικόνα 4-5). Ωστόσο, το σώμα των στοιχείων που υποδεικνύουν ότι ένας υποτύπος του PPAR $\gamma$  είναι ο κύριος υποδοχέας που μεσολαβεί στην αντιδιαβητική δραστηριότητα των θειαζολιδινοδιόνων είναι σημαντικό και έχει πρόσφατα αναθεωρηθεί. Τα επίπεδα έκφρασης του πυρηνικού υποδοχέα PPAK $\gamma$  είναι τα υψηλότερα σε λιποκύτταρα, εντερικά κύτταρα και μακροφάγα αλλά πολύ χαμηλά στους περισσότερους άλλους ιστούς συμπεριλαμβανομένων των μυών. Το PPAK $\gamma$  που

ενεργοποιείται από ειδικούς αγωνιστές, συμπεριλαμβανομένων των θειαζολιδινοδίων, ετεροδιμερίζεται με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X να δεσμεύεται σε ειδικές επαναλήψεις  $\gamma$ NA, καταλήγοντας σε μεταγραφή γονιδίων που αποκρίνονται σε θειαζολιδινοδιόνη. Σε διάφορα κυτταρικά μοντέλα (προαδικοκύτταρα, ινοβλάστες, μυοβλάστες), η θεραπεία με θειαζολιδινοδιόνη είχε ως αποτέλεσμα την έκφραση ορισμένων ειδικών γονιδίων λιποπρωτεϊνών (λιπάση λιποπρωτεΐνης, πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων, GLUT4, ακυλο-ΟοΑ συνθετάση κλπ). Η υπερέκφραση έχει ουσιαστικά συσχετιστεί με τη διαφοροποίηση των λιπιδών κυττάρων και το αδιπογόνο. <sup>(71)</sup>



Εικόνα 4-5 Μηχανισμός δράσης θειαζολινοδίων<sup>(71)</sup>

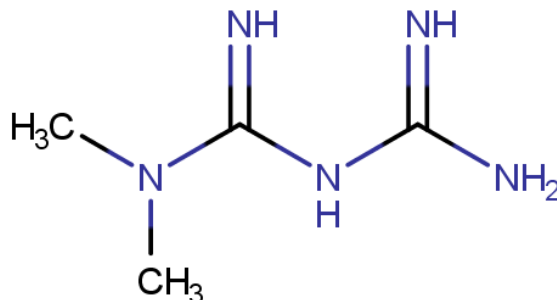
## Διγουανίδη

Υπάρχει ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων που τεκμηριώνουν την κλινική αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης (Εικόνα 3-19) στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 και οι περισσότερες από τις κλινικές, φαρμακολογικές και βασικές κυτταρικές πτυχές της έχουν αντιμετωπιστεί σε αρκετές ανασκοπήσεις που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 20 χρόνια. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η μετφορμίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 υπέρβαρου τύπου, κατάσταση που χαρακτηρίζεται συνήθως από αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, σε ουσιαστικά όλες τις κλινικές μελέτες η βελτίωση της υπεργλυκαιμίας με μετφορμίνη εμφανίστηκε παρουσία αναλλοίωτων ή μειωμένων συγκεντρώσεων ινσουλίνης πλάσματος. Τα





ευρήματα αυτά υποδεικνύουν τις δυνατότητες της μετφορμίνης ως ένα ευαισθητοποιητικό για την ινσουλίνη ή το μιμητικό της ινσουλίνης φάρμακο. <sup>(71)</sup>



Εικόνα 4-6 Δομή μετφορμίνης <sup>(71)</sup>

Παρά τα σχεδόν 40 χρόνια έρευνας, ο ακριβής κυτταρικός μηχανισμός της δράσης της μετφορμίνης δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός. Έχουν περιγραφεί αρκετοί κυτταρικοί μηχανισμοί, αλλά δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί μία μοναδική θέση δράσης, όπως ένας υποδοχέας, ένα ένζυμο ή ένας παράγοντας μεταγραφής. Παρόλα αυτά, είναι γενικά αδιαμφισβήτητο ότι η μετφορμίνη δεν έχει καμία επίδραση στο παγκρεατικό β-κύτταρο στην διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης. Ήπια αύξηση της διεγερόμενης από γλυκόζη έκκρισης ινσουλίνης μετά τη θεραπεία με μετφορμίνη πιστεύεται ότι είναι το αποτέλεσμα μειωμένης τοξικότητας γλυκόζης στο β-κύτταρο δευτερογενώς σε βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο. <sup>(71)</sup>

## Μηχανισμοί δράσης στον άνθρωπο

### Παραγωγή γλυκόζης

Η επιταχυμένη ενδογενής παραγωγή γλυκόζης θεωρείται ότι αποτελεί βασικό παράγοντα στην ανάπτυξη της υπεργλυκαιμίας νηστείας στον διαβήτη τύπου 2. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η μετφορμίνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την παραγωγή ενδογενούς γλυκόζης στις περισσότερες μελέτες. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί σε μεγάλο βαθμό από την αναστολή της γλυκονογένεσης, αν και είναι πιθανό να είναι ένα πρόσθετο ανασταλτικό αποτέλεσμα της μετφορμίνης στην διάσπαση του γλυκογόνου. Η παρατήρηση σε πολλές μελέτες ότι στη βασική μετα-απορροφητική κατάσταση η συνολική απόθεση γλυκόζης (μεταβολικός ρυθμός κάθαρσης



γλυκόζης στο πλάσμα) δεν άλλαξε ενώ η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης μειώθηκε υποδηλώνει ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου είναι σε μεγάλο βαθμό που οφείλεται στην επίδραση της μετφορμίνης στην παραγωγή γλυκόζης. <sup>(71)</sup>

### **Μεταβολικά αποτελέσματα ανεξάρτητα από τη βελτιωμένη υπεργλυκαιμία**

Η ερμηνεία των παραπάνω πειραμάτων περιορίζεται από το γεγονός ότι η θεραπεία με μετφορμίνη συνοδεύεται πάντοτε από τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και μερικές φορές επίσης από τη μείωση του σωματικού βάρους. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι οι επιπτώσεις στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης και στη διάθεση της γλυκόζης ήταν τουλάχιστον δευτερεύουσες της μειωμένης τοξικότητας της γλυκόζης ή / και της απώλειας βάρους παρά της μετφορμίνης. Μόνο τέσσερις μελέτες εξέτασαν τις μεταβολικές δράσεις της μετφορμίνης απουσία οποιωνδήποτε αλλαγών στον γλυκαιμικό έλεγχο ή το σωματικό βάρος. <sup>(71)</sup>

### **Συνδυαστικές θεραπείες: μετφορμίνη συν σουλφονουλουρίες και μετφορμίνη συν ινσουλίνη**

Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με άλλους αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες. Λόγω των μοναδικών μηχανισμών δράσης, παρατηρήθηκε συνεργαστική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο σε συνδυασμό με σουλφονουλουρίες, τρογλιταζόνη και ινσουλίνη. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με σουλφονουλουρία απέτυχε σε ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο, ο συνδυασμός της NPH-ινσουλίνης κατά την κατάκλιση με μετφορμίνη ήταν πλεονεκτικός σε σύγκριση με άλλους συνδυασμούς. Σε αντίθεση με την ινσουλίνη μόνο, η ινσουλίνη σε συνδυασμό με τη σουλφονουλουρία, επιτεύχθηκε μείωση της HBA1c χωρίς σημαντική αύξηση βάρους <sup>(71)</sup>

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Ενώ οι ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές είναι οι συχνότερες παρενέργειες, η γαλακτική οξέωση, αν και σπάνια, είναι η πιο σοβαρή παρενέργεια της θεραπείας με μετφορμίνη. Σε 9.875 ασθενείς παρατηρήθηκε μία περίπτωση πιθανής γαλακτικής οξέωσης σε 20 θεραπευτικούς



μήνες. Η επίπτωση της γαλακτικής οξέωσης είναι 10 έως 20 φορές χαμηλότερη από ό,τι με τη φαινφαμίνη. Αυτό εξηγείται από την ανάγκη να υδροξυλιωθεί η φαινφορμίνη πριν από τη νεφρική απέκκριση, ένα βήμα που είναι γενετικά ελαττωματικό στο 10% των λευκών. Η μετφορμίνη, αντίθετα, αποβάλλεται χωρίς να περάσει από μεταβολική διεργασία. Επιπλέον, σε αντίθεση με τη φαινφορμίνη, η μετφορμίνη δεν αυξάνει ούτε την παραγωγή γαλακτικών ούτε μειώνει την οξείδωση του γαλακτικού οξέος, καθιστώντας απίθανη τη συσσώρευση γαλακτικού οξέος. Μία μελέτη που διερεύνησε μεμονωμένες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης που σχετίζεται με μετφορμίνη έδειξε ότι σε αυτούς τους ασθενείς η μετφορμίνη δεν έπρεπε ποτέ να έχει ξεκινήσει ή θα έπρεπε να είχε διακοπεί με την εμφάνιση οξείας νόσου. Έτσι, η αυστηρή τήρηση των κριτηρίων αποκλεισμού της θεραπείας με μετφορμίνη (νεφρική και ηπατική νόσος, καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, σοβαρή λοίμωξη, κατάχρηση οινόπνευματος, ιστορικό γαλακτικής οξέωσης, εγκυμοσύνη, χρήση ενδοφλέβιας ραδιογραφικής αντίθεσης) ελαχιστοποιήστε τον κίνδυνο της επαγόμενης από μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης. <sup>(71)</sup>

### **Οδηγίες για την κλινική χρήση της μετφορμίνης.**

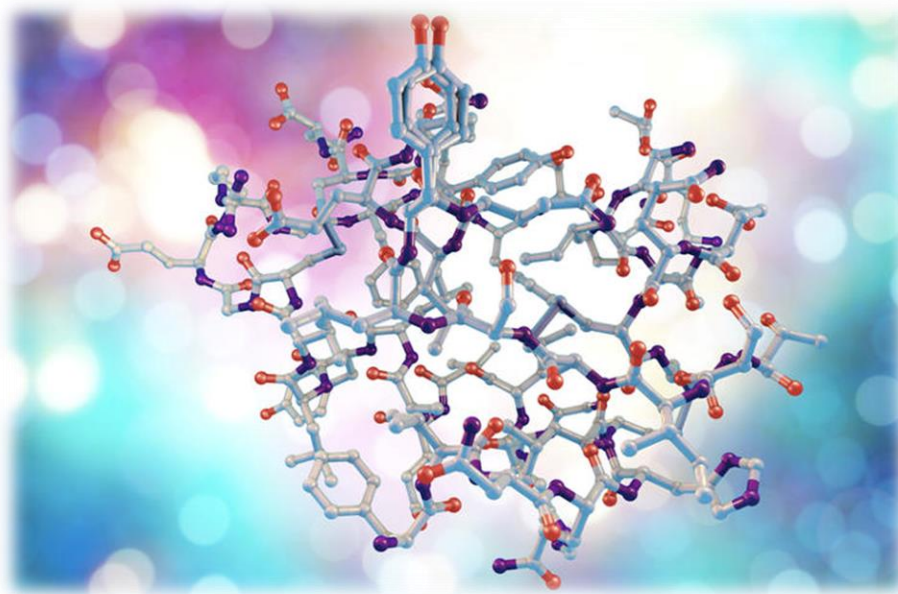
Όπως αξιολογήθηκε πρόσφατα (, η θεραπεία με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία μπορεί να ξεκινήσει όταν οι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν υπεργλυκαιμία, παρά τη δίαιτα και την άσκηση. Η μετφορμίνη φαίνεται να είναι το φάρμακο επιλογής για την έναρξη φαρμακολογικής θεραπείας σε άτομα με διαβήτη ανθεκτικά στην ινσουλίνη και υπέρβαρα / παχύσαρκα άτομα. Ωστόσο, επειδή τα αντιυπεργλυκαιμικά αποτελέσματα της μετφορμίνης είναι παρόμοια σε άτομα με φυσιολογικό βάρος και παχύσαρκους, μπορεί επίσης να συνιστώνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής. <sup>(71)</sup>

### **Ινσουλίνη**

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με ινσουλίνη βελτιώνει την περιφερειακή ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης σε άτομα με τύπου 1 καθώς και διαβήτη τύπου 2. Ακόμα και βραχυχρόνια εντατική θεραπεία ινσουλίνης για 2-3 εβδομάδες που χρησιμοποιούν μεγάλες ποσότητες ινσουλίνης ημερησίως για την επίτευξη της κανονικής γλυκαιμίας βελτιώνουν τόσο την περιφερειακή αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και



την παραγωγή ενδογενούς γλυκόζης αρκετά. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα διατηρήθηκαν μετά από διακοπή της θεραπείας με ινσουλίνη για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Η έκκριση ινσουλίνης δεύτερης φάσης ενισχύεται περίπου 6 φορές μετά την αποκατάσταση της κανονικής γλυκαιμίας χρησιμοποιώντας συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης, ενώ η έκκριση ινσουλίνης πρώτης φάσης δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η βραχυπρόθεσμη αποκατάσταση της κανονικής γλυκαιμίας είναι ικανή να μειώσει τις επιβλαβείς επιδράσεις της τοξικότητας γλυκόζης τόσο στην απόρριψη της περιφερικής γλυκόζης όσο και στην παραγωγή ηπατικής γλυκόζης, καθώς και στην ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης. Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα της εντατικής θεραπείας με ινσουλίνη που στοχεύουν στην κανονική γλυκαιμία διαρκούν τουλάχιστον 6 μήνες, αν και η επίδραση στο περιφερικό ρυθμό διάθεσης γλυκόζης (GDR) ήταν λιγότερο έντονη σε σύγκριση με τις βραχυχρόνιες μελέτες [GDR + 17% έναντι GDR + 74%], ενώ οι επιπτώσεις στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ήταν παρόμοιες. Οι βελτιώσεις στην ομοιοστασία της γλυκόζης συνοδεύονται από την επαγωγή περιφερικής υπερινσουλιναιμίας (μέση δόση ινσουλίνης, 100 U / ημέρα) προκαλώντας σημαντική αύξηση βάρους σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 (+ 8,7 kg κατά τη διάρκεια 6 μηνών). Θα ήταν μεγάλης κλινικής σημασίας να προσδιορισθεί εάν ο βαθμός αύξησης σωματικού βάρους θα μπορούσε να μειωθεί χρησιμοποιώντας διαφορετικό θεραπευτικό σχήμα ινσουλίνης. Λαμβάνοντας υπόψη το κυρίαρχο μειονέκτημα στην έκκριση ινσουλίνης της ελαφριάς έκκρισης ινσουλίνης πρώτης φάσης με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ η έκκριση ινσουλίνης δεύτερης φάσης αυξάνεται ακόμη περισσότερο σε αυτούς τους ασθενείς που εξακολουθούν να είναι υπέρβαροι / παχύσαρκοι, το ποσοστό περίπου 75% της NPH ινσουλίνης η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης σίγουρα δεν βασίζεται στην υποκείμενη παθοφυσιολογία. <sup>(71)</sup>



Εικόνα 4-7 Δομή ινσουλίνης<sup>(71)</sup>

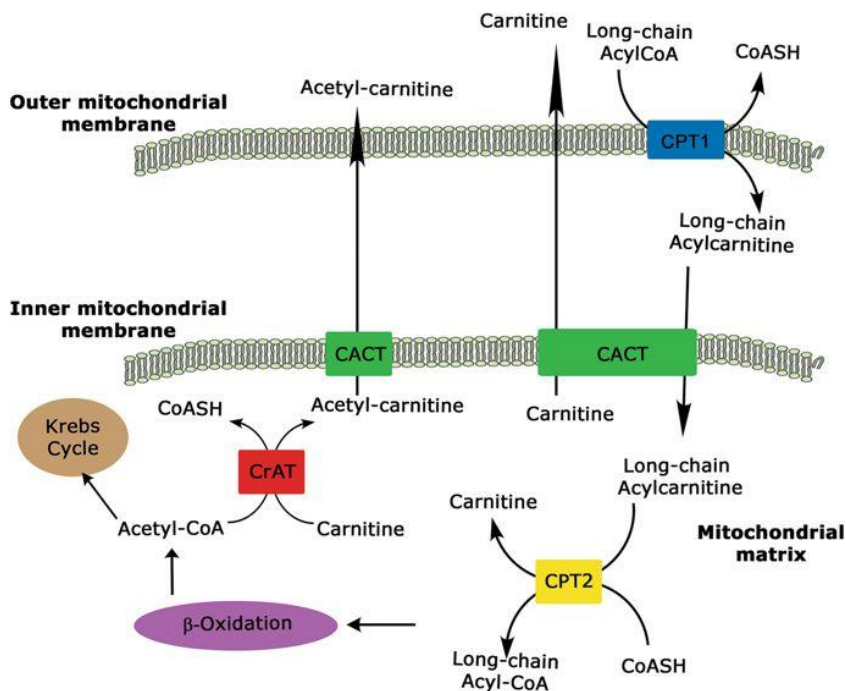
### Παράγοντες για την αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης

Το πεπτίδιο γλυκογόνου τύπου 1 (GLP-1) δρα ως μια ινκρετίνη για την αύξηση της διεγερόμενης από το γεύμα έκκρισης ινσουλίνης μέσω δέσμευσης σε υποδοχείς GLP-1 στη μεμβράνη β-κυττάρων. Μελέτες έδειξαν ότι η υποδόρια χορήγηση του GLP-1 σε διαβητικά άτομα τύπου 2 μείωσε τη γλυκόζη πλάσματος αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Ωστόσο, λόγω του βραχύ χρόνου ημιζωής στο πλάσμα μικρότερου από 5 λεπτά και της ανάγκης για παρεντερική χορήγηση, αναπτύσσονται πιο σταθεροί αγωνιστές του μη πεπτιδυλικού GLP-1 υποδοχέα για στοματική χορήγηση.<sup>(71)</sup>

Πρόσφατα, η BTS 67582, μια ουσία μορφολινογουανιδίνης με ινσουλινοτρόπο δράση, δοκιμάστηκε σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2. Το BTS 67582 διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης κλείνοντας διαύλους  $K^+ -ATP$  σε β-κυτταρικές μεμβράνες. Η θέση δέσμευσης του BTS 67582 είναι διαφορετική σε σύγκριση με το glibenclamide. Είναι ενδιαφέρον ότι το BTS 67582 ήταν ακόμα δραστικό σε ζώα που δεν ανταποκρίνονταν πλέον στην γλιβενκλαμίδα.<sup>(71)</sup>

### Παράγοντες που αναστέλλουν την οξειδωση λιπαρών οξέων

Οι αναστολείς της καρνιτίνης παλμιτοϋλοτρανσφεράσης 1 (CPT-1), που είναι το ένζυμο που περιορίζει την ταχύτητα για τη μεταφορά λιπαρού ακυλ-CoA μακριάς αλυσίδας στα μιτοχόνδρια, έχει αποδειχθεί ότι έχει αντυπεργλυκαιμική δράση σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, στην αναστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης και στη μείωση των συγκεντρώσεων τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Επιπλέον, σε in vivo μοντέλο, η οξεία θεραπεία με etomoxir βελτίωσε σημαντικά την ανοχή στη γλυκόζη και την αρτηριακή πίεση, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. (71)



Εικόνα 4-8 Μηχανισμός δράσης ακετυλοκαρνιτίνης (71)

#### 4.3.1. Διαβητική Νεφροπάθεια και Φαρμακευτική αγωγή

Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας της διαβητικής νεφροπάθειας είναι να αποτρέψει την εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας σε μακρολευκωματινουρία, τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας και τις σχετικές καρδιακές διαταραχές. Κατά συνέπεια, εντατικός γλυκαιμικός



έλεγχος, αντιυπερτασική θεραπεία με αποκλεισμό του συστήματος RAAS και η μείωση των λιπιδίων με στατίνη αποτελούν τους βασικούς ακρογωνιαίους λίθους της θεραπείας. <sup>(69)</sup>

### **Ανταγωνιστές υποδοχέα τραμαδόλης και NMDA**

Υπάρχουν δύο πιθανές στοχευμένες θεραπείες. Η τραμαδόλη είναι ένα κεντρικά ενεργό ασθενές οπιοειδές αναλγητικό για χρήση στη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού πόνου. Η τραμαδόλη αποδείχθηκε καλύτερη από το εικονικό φάρμακο σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας μόνο 6 εβδομάδων, αλλά μια μετέπειτα μελέτη παρακολούθησης έδειξε ότι η συμπτωματική ανακούφιση θα μπορούσε να διατηρηθεί για τουλάχιστον έξι μήνες. Οι παρενέργειες είναι, ωστόσο, σχετικά συχνές και είναι παρόμοιες με άλλα οπιούχα φάρμακα. Ένας άλλος στόχος για ανακούφιση του πόνου είναι ο διεγερτικός γλουταμινεργικός υποδοχέας N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA). Ο αποκλεισμός των υποδοχέων NMDA θεωρείται ότι είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο η δεξτρομεθορφάνη ασκεί αναλγητική αποτελεσματικότητα. Οι υποδοχείς NMDA διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κεντρική ευαισθητοποίηση του νευροπαθητικού πόνου. Η χρήση τους, ωστόσο, δεν ήταν ευρέως διαδεδομένη εν μέρει λόγω των παρενεργειών που περιορίζουν τη δόση. <sup>(71)</sup>

Η τραμαδόλη δρα απευθείας μέσω υποδοχέων οπιοειδών και έμμεσα μέσω συστημάτων μονοαμινεργικών υποδοχέων. Επειδή η ανάπτυξη της ανοχής και της εξάρτησης κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με τραμαδόλη είναι ασυνήθιστη και τα περιστατικά κατάχρησης φαίνεται να είναι χαμηλά, είναι μια εναλλακτική λύση στα ισχυρά οπιοειδή στον νευροπαθητικό πόνο. Ένας πιθανός μηχανισμός για την ευνοϊκή επίδραση της τραμαδόλης θα μπορούσε να είναι η υπερπόλωση των μετασυναπτικών νευρώνων μέσω των μετασυναπτικών υποδοχέων οπιοειδών. Εναλλακτικά, η μείωση της κεντρικής υπερέκκρισης από την τραμαδόλη μπορεί να οφείλεται σε ένα μονοαμινεργικό ή συνδυασμένο οπιοειδές και μονοαμινεργικό αποτέλεσμα. <sup>(71)</sup>

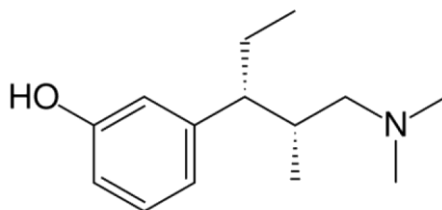
Ο πιο σοβαρός πόνος απαιτεί τη χορήγηση ισχυρών οπιοειδών όπως η οξυκωδόνη. Παρόλο που υπάρχουν λίγα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συνδυασμένη θεραπεία, πρέπει να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί διαφορετικών κατηγοριών ουσιών σε ασθενείς με πόνο ανθεκτικό στη μονοθεραπεία. Πολλές πρόσθετες μελέτες κατέδειξαν σημαντική ανακούφιση







Η ταπενταδόλη είναι ένα νέο κεντρικά ενεργό αναλγητικό με διπλό τρόπο δράσης: αγωνιστής υποδοχέα μ-οπιοειδούς και αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης. Μια πρόσφατη δοκιμή φάσης III, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της εκτεταμένης απελευθέρωσης ταπενταδόλης (ER) στον επώδυνο διαβητικό DSPN. Ασθενείς με μείωση κατά τουλάχιστον  $\geq 1$  βαθμού στην ένταση πόνου στο τέλος διαστήματος χορήγησης 3 εβδομάδων τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο ή τη βέλτιστη σταθερή δόση τους σε διάστημα 12 εβδομάδων. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το tapentadol ER 100-250 mg bid (Εικόνα 4-10) συνδυάστηκε με μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη διατήρηση της αρχικής βελτίωσης του πόνου και ήταν καλά ανεκτή. Το Tapentadol ER έχει λάβει έγκριση από την FDA για τη θεραπεία του επώδυνου DSPN. <sup>(71)</sup>



Εικόνα 4-10 Χημική δομή ταπενταδόλης <sup>(71)</sup>

Οι συστάσεις του AAN είναι: η δεξτρομεθορφάνη, η θειική μορφίνη, η τραμαδόλη και η οξυκωδόνη θα πρέπει να εξετάζονται για τη θεραπεία του PDN. <sup>(71)</sup>

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στην αναλγητική μονοθεραπεία στον επώδυνο διαβητικό DSPN είναι μόνο περίπου 50%. Συνεπώς, απαιτείται φαρμακοθεραπεία συνδυασμού σε ασθενείς που έχουν μόνο μερική απόκριση ή στους οποίους το φάρμακο δεν μπορεί να χορηγηθεί περαιτέρω λόγω μη ανεκτών παρενεργειών. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός νορτριπτυλίνης και γκαμπαπεντίνης στη μέγιστη ανεκτή δόση ήταν πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία παρά τη χαμηλότερη μέγιστη ανεκτή δόση σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Οι κατάλληλοι αναλγητικοί συνδυασμοί περιλαμβάνουν αντικαταθλιπτικά με αντισπασμωδικά



ή καθένα από αυτά με οπιοειδή. Μερικοί ασθενείς μπορεί ακόμη να απαιτούν έναν τριπλό συνδυασμό αυτών των κατηγοριών φαρμάκων. <sup>(71)</sup>

### **Αντιεπιληπτικά φάρμακα**

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED) έχουν μακρά ιστορία αποτελεσματικότητας στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, που χρονολογούνται μελέτες της θεραπείας της νευραλγίας του τριδύμου με φαινυτοΐνη το 1942 και της καρβαμαζεπίνης το 1962. Κύριοι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό διαύλων νατρίου (φελμπανάμη, λαμοτριγίνη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, ζονισαμίδη), ενίσχυση της δραστηριότητας γάμμα-αμινοβουτυρικού (GABA) (τιαγκαμπίνη, τοπιραμάτη), αποκλεισμός διαύλων ασβεστίου (felbamate, lamotrigine, topiramate, zonisamide) γλουταμινικό σε υποδοχείς N-μεθυλ-d-ασπαρτικού (NMDA) ή φθαλικό αμμώνιο α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολίου (AMPA) (gabapentin, pregabalin, levetiracetam). <sup>(71)</sup>

Η κατανόηση των μηχανισμών δράσης των διαφόρων φαρμάκων οδηγεί στην έννοια της «ορθολογικής πολυθεραπείας», όπου φάρμακα με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης μπορούν να συνδυαστούν για συνεργιστική δράση. Για παράδειγμα, κάποιος μπορεί να επιλέξει έναν αναστολέα διαύλου νατρίου όπως η λαμοτριγίνη που θα χρησιμοποιηθεί με έναν ανταγωνιστή γλουταμινικού όπως φελβαμάτη. Επιπλέον, ένα μόνο φάρμακο μπορεί να διαθέτει πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης, αυξάνοντας ίσως την πιθανότητα επιτυχίας του (π. χ. τοπιραμάτη). Εάν ο πόνος διαιρείται σύμφωνα με την προέλευσή του από διαφορετικούς τύπους νευρικών ινών (π. χ. Ad έναντι C-ινών), νωτιαίου μυελού ή φλοιού, τότε διαφορετικοί τύποι πόνου θα πρέπει να ανταποκρίνονται σε διαφορετικές θεραπείες. <sup>(71)</sup>

Εκτός από την παροχή αποτελεσματικότητας κατά της επιληψίας, αυτά τα νέα AEDs μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματικά στον νευροπαθητικό πόνο. Για παράδειγμα, η αυθόρμητη δραστηριότητα στην αναγέννηση μικρού διαμετρήματος πρωτογενών προσαγωγών νευρικών ινών μπορεί να διακοπεί με αποκλεισμό διαύλου νατρίου και η υπερέκκριση στον νωτιαίο μυελό και μπορεί να μειωθεί με την αναστολή της απελευθέρωσης γλουταμινικού - 2 μηχανισμοί δράσης που έχει η AED λαμοτριγίνη. Οι κλινικές δοκιμές, ωστόσο, δεν ήταν σωτήριες. Μια άλλη δυνητική χρήση των AEDs στο διαβητική νευροπάθεια αποτελεί παράδειγμα από το



felbamate: το φαινόμενο "wind-up" που προκαλείται από τραυματισμό των νεύρων και η ανάφλεξη που εμφανίζεται στους νευρώνες του υποκάμπτου σε ασθενείς με μερική προσωρινή σκλήρυνση προσβάλλουν την ενεργοποίηση υποδοχέων NMDA, που μπορεί να ανταγωνιστεί με φελβαμάτη. Τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση των AED για τη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας συνεχίζουν να εξελίσσονται. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε ένα AED μπορεί να ανταποκριθούν σε άλλο ή σε 2 ή περισσότερα φάρμακα σε συνδυασμό. <sup>(71)</sup>

### **Ρυθμιστές διαύλων ασβεστίου (α2-δ προσδέματα)**

Η γκαμπαπεντίνη είναι ένα αντισπασμωδικό που σχετίζεται δομικά με το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), έναν νευροδιαβιβαστή που παίζει ρόλο στη μετάδοση του πόνου. Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης αυτού του φαρμάκου στον νευροπαθητικό πόνο δεν διευκρινίζονται πλήρως. Μεταξύ άλλων, περιλαμβάνουν μια αλληλεπίδραση με το σύστημα μεταφοράς L-αμινοξέων και σύνδεση υψηλής συγγένειας με την α2-δ υπομονάδα ενεργοποιημένων με τάση διαύλων ασβεστίου. Σε μια πολυκεντρική δοκιμή κλιμάκωσης δόσης 8 εβδομάδων που περιλάμβανε 165 διαβητικούς ασθενείς με οδυνηρή νευροπάθεια, το 60% των ασθενών που έλαβαν γκαμπαπεντίνη (3600 mg / ημέρα που επιτυγχάνονται στο 67%) είχαν τουλάχιστον μέτρια ανακούφιση από τον πόνο σε σύγκριση με 33% για το εικονικό φάρμακο. Η ζάλη και η υπνηλία ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε περίπου 23% των ασθενών σε κάθε ομάδα. Το NNT (CI) για την ανακούφιση του πόνου κατά 50% από τη γκαμπαπεντίνη σε οδυνηρές νευροπάθειες είναι 6,4. Μια πρόσφατη ανάλυση της αποτελεσματικότητας των έξι παραγόντων για τη διαχείριση της PDN διαπίστωσε ότι η gabapentin προσφέρει την πιο ευνοϊκή ισορροπία μεταξύ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και τώρα συνιστάται ευρέως σε κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία του PDN παρά το σχετικά υψηλό NNT. <sup>(71)</sup>

Η πρεγαμπαλίνη είναι ένας πιο συγκεκριμένος συνδετήρας α2-δ με 6-φορές υψηλότερη συγγένεια δέσμευσης από τη γκαμπαπεντίνη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του pregabalin αναφέρθηκαν σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 6 μελετών σε 5-11 εβδομάδες σε 1346 διαβητικούς ασθενείς με οδυνηρή πολυνευροπάθεια. Τα ποσοστά ανταπόκρισης που ορίστηκαν ως μείωση του πόνου κατά 50% ήταν 46% (600 mg / ημέρα), 39% (300 mg / ημέρα), 27% (150



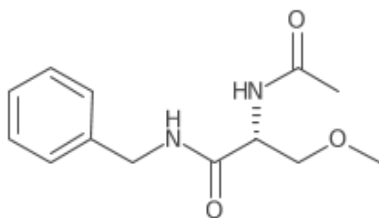
mg / ημέρα) και 22% (εικονικό φάρμακο), δίνοντας ένα NNT 4. 2, 5. 9, και 20,0. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες για 150-600 mg / ημέρα είναι η ζάλη (22,0%), η υπνηλία (12,1%), το περιφερικό οίδημα (10,0%), η κεφαλαλγία (7,2%) και η αύξηση βάρους (5,4%). Τα στοιχεία που υποστηρίζουν ένα ευνοϊκό αποτέλεσμα στην επίπονη διαβητική νευροπάθεια είναι πιο στερεά και η χορήγηση της δόσης είναι σημαντικά ευκολότερη για το pregabalin από τη gabapentin. (Επίπεδο 1α, Βαθμός Α) Μια ισπανική συγκριτική ανάλυση κόστους για την προσθήκη θεραπείας με pregabalin ή gabapentin σε ασθενείς με κοινωνική κατοικία με PDN διαπίστωσε ότι η θεραπεία με pregabalin προκάλεσε μικρότερο συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης σε σύγκριση με τη γκαμπαπεντίνη. <sup>(71)</sup>

### **Αναστολείς ιοντικών διαύλων νατρίου**

Παρόλο που η καρβαμαζεπίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, δεν μπορεί να συνιστάται σε επώδυνη διαβητική νευροπάθεια λόγω πολύ περιορισμένων δεδομένων. Το διάδοχο φάρμακο, οξκαρβαζεπίνη, καθώς και άλλοι αναστολείς διαύλων νατρίου όπως το βαλπροϊκό, η μεξελετίνη, η τοπιραμάτη και η λαμοτριγίνη έδειξαν μόνο περιθωριακή αποτελεσματικότητα και δεν έχουν λάβει άδεια για τη θεραπεία της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας. <sup>(71)</sup>

### **Λακোসαμίδη**

Η λακোসαμίδη (Εικόνα 4-11) είναι ένα νέο αντισπασμωδικό το οποίο ενισχύει επιλεκτικά την αργή απενεργοποίηση εξαρτώμενων από την τάση διαύλων νατρίου, αλλά, σε αντίθεση με τους προαναφερθέντες αναστολείς διαύλων νατρίου, δεν επηρεάζει την ταχεία απενεργοποίηση διαύλου νατρίου. <sup>(71)</sup>



Εικόνα 4-11 Χημική δομή λακοσαμίδης<sup>(71)</sup>

Ο δεύτερος υποθετικός μηχανισμός του είναι μια αλληλεπίδραση με μια νευρωνική κυτοσολική πρωτεΐνη, την πρωτεΐνη 2 μεσολαβούμενης απόκρισης της κολλαψίνης (CRMP-2), η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη βλάστηση των νευρών και τη διεγερτική τοξικότητα. Η λακοσαμίδη έχει αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες σε επώδυνη διαβητική νευροπάθεια. Ωστόσο, το φάρμακο δεν εγκρίθηκε από την FDA ή EMEA για την επώδυνη διαβητική νευροπάθεια και πρόσφατη ανάλυση 6 μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η λακοσαμίδη δεν έχει κανένα χρήσιμο όφελος στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. <sup>(71)</sup>

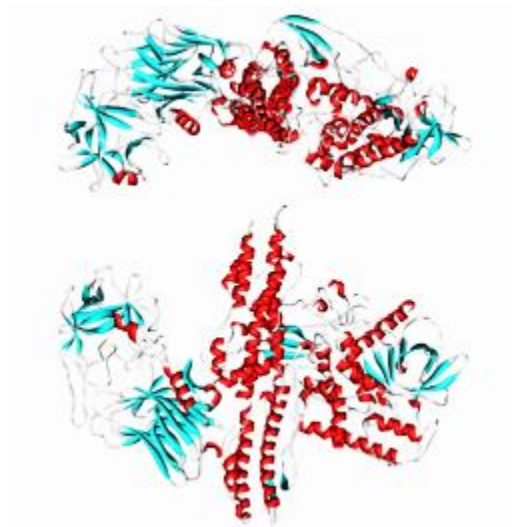
## Τοπικές Θεραπείες

### Τροποποιητές αντλιών ασβεστίου

Έχουν ταυτοποιηθεί πέντε τύποι διαύλων ασβεστίου με πύλες τάσης και οι τύποι καναλιών L και N έχουν ρόλο να παίζουν στη νευροδιαμόρφωση των αισθητήριων νευρώνων του νωτιαίου μυελού. Η γκαμπαπεντίνη και η πρεγαμπαλίνη είναι φάρμακα που δεσμεύονται στις υπομονάδες άλφα 2 των διαύλων. Σε αντίθεση με τους παραδοσιακούς ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου δεν αποκλείουν τους διαύλους ασβεστίου, αλλά ρυθμίζουν τη δραστηριότητα και τις θέσεις έκφρασής τους. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης αυτής της ομάδας παραγόντων στη νευροδιαμόρφωση δεν έχει ακόμη καθοριστεί σαφώς. <sup>(71)</sup>

## Τοξίνη αλλαντίασης

Η αλλαντική τοξίνη (Εικόνα 4-12) μπορεί να προσφέρει ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου στον διαβήτη μέσω των τροποποιητικών της επιδράσεων στην πρόσκρουση αισθητικών ινών. Μία διπλά-τυφλή διασταυρούμενη δοκιμή ενδοδερμικής αλλαντικής τοξίνης τύπου Α σε 18 ασθενείς με PDN έδειξε σημαντική μείωση στον πόνο και βελτίωση της ποιότητας ύπνου. (71)



Εικόνα 4-12 Δομή τοξίνης αλλαντίασης<sup>(71)</sup>

Επί του παρόντος, έχουν εγκριθεί μόνο 3 παράγοντες έναντι της διαβητικής νευροπάθειας στις Ηνωμένες Πολιτείες για τη θεραπεία της: η ντουλοξετίνη, εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης, το pregabalin, ένα αντισπασμωδικό και ένα φάρμακο ταμπενταδόλη με διπλή δράση, ένας αγωνιστής υποδοχέα οπιοειδών και αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης. Ωστόσο, η ανακούφιση του πόνου δεν επιτυγχάνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα για τους περισσότερους ασθενείς. (70))



### 4.3.2. Διαβητική Αμφιβληστροπάθεια και Φαρμακευτική αγωγή

Αρκετές άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στη φλεγμονή έχουν μελετηθεί τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε κλινικές δοκιμές τα τελευταία χρόνια. Η χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως το ακετονίδιο της ενδομυϊκής τριαμκινολόνης (IVTA) και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως το perafenac έχει αναφερθεί ότι μειώνουν την έκφραση του VEGF, εξομαλύνουν την αγγειακή διαπερατότητα, μειώνουν τα επίπεδα κυτταρικού θανάτου και λευκοστασίας και βελτιώνουν την οπτική οξύτητα. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι αυτά τα φάρμακα φαίνεται να έχουν σημαντική επίδραση στα μεταγενέστερα στάδια και δεν απέτρεψαν την πρόωρη ανάπτυξη ή πρόοδο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τον τρόπο χορήγησης αυτών των φαρμάκων, δηλαδή οι ενδοϋαλώδεις ενέσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν το γλαύκωμα, την ψευδοενοφθαλμία και την ενδοφθαλμίτιδα, είναι επίσης εξαιρετικά ανεπιθύμητες. Συνεπώς, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη τοπικά χορηγούμενων και ενδοφθάλμιων εμφυτευμάτων για την παροχή τέτοιων αντιφλεγμονωδών στεροειδών. Το αντίσωμα ESBA105 έναντι του TNF-α έχει επίσης μελετηθεί για τοπική χορήγηση σε ζωικά μοντέλα και έχει αναφερθεί ότι έχει θετικό αντίκτυπο στη μείωση της νεοαγγείωσης. Το Infliximab, ένας ανταγωνιστής του TNF-α, έχει υποβληθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης III με επιτυχία στη μείωση του πάχους της ωχράς κηλίδας και γενικά στη βελτίωση της διαβητικής όρασης.<sup>(73)</sup>

Από τα στοιχεία από κλινικές μελέτες, η ασπιρίνη έχει δείξει ελάχιστα ή καθόλου οφέλη στην πρόληψη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Ωστόσο, χρειάζονται περαιτέρω εργασίες για να ελεγχθεί εάν η υψηλή δόση ασπιρίνης είναι χρήσιμη ως προληπτική θεραπεία στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.<sup>(73)</sup>

Η ανακάλυψη του ρόλου του VEGF στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια οδήγησε στην ανάπτυξη παραγόντων αντι-VEGF ως θεραπεία για τη θεραπεία διαβητικών επιπλοκών. Οι τρέχοντες αντι-VEGF παράγοντες περιλαμβάνουν pegaptanib, ranibizumab και bevacizumab. Πρόσφατη εξέλιξη της χρήσης αντι-VEGF φαρμάκων περιλαμβάνει την VEGF-παγίδα μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης κατά του VEGF-A και τον παράγοντα ανάπτυξης



πλακούντα, για τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Τα πρώιμα κλινικά αποτελέσματα υποδηλώνουν αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία του DMO. Ενώ τα αντι-VEGF φάρμακα είναι συχνά αποτελεσματικά, δεν δρουν σε όλους τους ασθενείς. Επιπλέον, πρόσφατα στοιχεία έδειξαν προσοχή στη μακροχρόνια χρήση αντι-VEGF φαρμάκων για διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Δεδομένου ότι ο VEGF έχει ρόλο ως παράγοντας επιβίωσης αμφιβληστροειδικών νευρώνων, φαίνεται να υπάρχει σύνδεση μεταξύ της χρήσης αντι-VEGF φαρμάκων και του θανάτου των κυττάρων (φωτοϋποδοχείς και Muller glia) που εμπλέκονται στην οπτική λειτουργία. <sup>(73)</sup>

Το RBX είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο και έχει ελεγχθεί εκτεταμένα για τη θεραπεία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε αμφότερα τα πειραματικά μοντέλα καθώς και σε κλινικές δοκιμές. Οι πειραματικές μελέτες για το διαβήτη υποδηλώνουν ότι το RBX μείωσε σημαντικά την πρόοδο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. <sup>(73)</sup>

### 4.3.3. Διατροφή και Διαβήτης

#### Πρότυπη Διατροφή για διαχείριση του Διαβήτη

Τα στοιχεία δείχνουν ότι δεν υπάρχει ιδανικό ποσοστό θερμίδων από υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπος για όλα τα άτομα με διαβήτη. Ως εκ τούτου, η κατανομή τους πρέπει να βασίζεται σε εξατομικευμένη αξιολόγηση του τρόπου διατροφής, των προτιμήσεων, και των μεταβολικών στόχων. Έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην υγιεινή διατροφή και τροφές οι οποίες είναι πλούσιες σε θρεπτικά συστατικά και όχι να εστιάζουμε σε συγκεκριμένα θρεπτικά στοιχεία. Μια ποικιλία από διαφορετικούς τύπους διατροφής είναι αποδεκτές για τη διαχείριση του διαβήτη: Η μεσογειακή διατροφή, οι διαιτητικές προσεγγίσεις για τη διακοπή της υπέρτασης (DASH), η διατροφή που βασίζεται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης είναι όλα παραδείγματα διατροφής που έχει αποδειχθεί κατάλληλη για άτομα που πάσχουν από διαβήτη. Η “diabetes plate method” είναι συνήθως αυτή που χρησιμοποιείται για τον βασικό σχεδιασμό γευμάτων καθώς παρέχει ένα οδηγός που δείχνει τον τρόπο ελέγχου των θερμίδων και υδατάνθρακες (περιορίζοντάς τους σε ώστε να χωρούν στο ένα τέταρτο του πιάτου) και δίνει έμφαση σε λαχανικά χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες. <sup>(77)</sup>





## Διαχείριση βάρους

Η διαχείριση και η μείωση του βάρους είναι σημαντική για τους υπέρβαρους και παχύσαρκους ανθρώπους με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Τα προγράμματα παρέμβασης πρέπει να είναι εντατικά και έχουν συχνή παρακολούθηση ώστε να επιτευχθούν σημαντικές μειώσεις σωματικού βάρους και η βελτίωση των κλινικών δεικτών. Υπάρχουν ισχυρά και σταθερά αποδεικτικά στοιχεία ότι η μέτρια επίμονη απώλεια βάρους μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη του προ διαβήτη σε διαβήτη τύπου 2 και είναι επωφελής για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2. Μελέτες που δίνουν βάση σε διατροφή με μειωμένες θερμίδες παρουσιάζουν μειώσεις της A1C από 0,3% σε 2,0% σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2, καθώς και βελτιώσεις τις δόσεις των φαρμάκων και την ποιότητα ζωής. Η διατήρηση της απώλειας βάρους για 5 χρόνια είναι που σχετίζονται με συνεχείς βελτιώσεις σε επίπεδα A1C και λιπιδίων. Απώλεια βάρους μπορεί να επιτευχθεί με προγράμματα που επιτυγχάνουν 1.200-1.500 kcal / ημέρα για γυναίκες και 1.500-1.800 kcal / ημέρα για άνδρες, προσαρμοσμένες στο σωματικό βάρος του ατόμου. Για πολλά παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2, απαιτείται απώλεια βάρους κατά 5% για ωφέλιμα αποτελέσματα στον γλυκαιμικό έλεγχο, τα λιπίδια, και την αρτηριακή πίεση. Πρέπει να δίνεται έμφαση σε τρόφιμα με θρεπτικά συστατικά, όπως λαχανικά, φρούτα, όσπρια, χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα, άπαχα κρέατα, καρύδια, τους σπόρους, και τους κόκκους. Η προσέγγιση του σχεδιασμού γευμάτων θα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπ όψιν την κατάσταση της υγείας των ασθενών. <sup>(77)</sup>

## Υδατάνθρακες

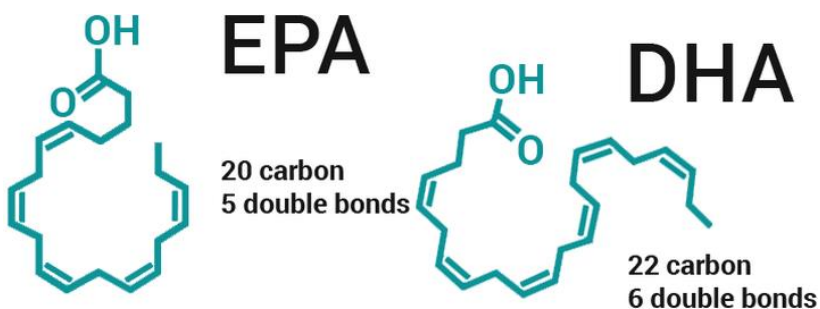
Μελέτες που εξετάζουν το ιδανικό ποσό πρόσληψη υδατανθράκων για άτομα με διαβήτη είναι αδιευκρίνιστες, το κλειδί για τον έλεγχο της γλυκόζης είναι η βελτίωση της ποιότητας του φαγητού. Η βιβλιογραφία που αφορά γλυκαιμικό δείκτη και το γλυκαιμικό φορτίο σε άτομα με διαβήτη είναι πολύπλοκη και συχνά δίνει μικτά αποτελέσματα. Έχουν αναφερθεί μελέτες μεγαλύτερες των 12 εβδομάδων στις οποίες δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση του γλυκαιμικού δείκτη με τέτοια διατροφή ωστόσο, μικτά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί για τη γλυκόζη νηστείας. <sup>(77,80)</sup>



Ενώ τα οφέλη για τη χαμηλή σε υδατάνθρακες δίαιτες έχουν περιγραφεί, οι βελτιώσεις τείνουν να είναι βραχυπρόθεσμες και τελικά τα αποτελέσματα αυτά δεν διατηρούνται. Ενώ μερικές μελέτες έχουν δείξει μέτρια οφέλη πολύ χαμηλών υδατανθράκων ή κετογονικές δίαιτες (λιγότερο από 50g υδατάνθρακες ανά ημέρα) αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι κατάλληλη μόνο για βραχυπρόθεσμα υλοποίηση (μέχρι 3-4 μήνες), εάν είναι επιθυμητό από τον ασθενή.<sup>(77)</sup> Επιπλέον, τα μακροχρόνια διατροφικά πρότυπα που εστιάζουν στη χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων και στην υψηλή πρόσληψη ζωικού λίπους και πρωτεΐνης σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό καρδιακής και μη καρδιακής θνησιμότητας. Τα δεδομένα πληθυσμού από τη μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) έδειξαν αύξηση 18% στο ποσοστό θνησιμότητας με δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων χρησιμοποιώντας πηγές ζωικής προέλευσης πρωτεϊνών και λίπους (π. χ. αρνί, βόειο κρέας, χοιρινό, κοτόπουλο), ενώ αντίθετα οι φυτικές πηγές (π. χ. λαχανικά, ξηροί καρποί, φυστικοβούτυρο, ψωμιά ολικής αλέσεως) συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας.<sup>(81)</sup>

### **Περιεκτικότητα σε λιπαρά**

Δεδομένα σχετικά με την ιδανική συνολική περιεκτικότητα σε λιπαρά δίαιτα για άτομα με διαβήτη δίνουν έμφαση σε διατροφή μεσογειακού στυλ πλούσια σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λίπη, η οποία φαίνεται να βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και να μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.<sup>(81)</sup> Καταναλώνοντας τρόφιμα πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας, όπως λιπαρά ψάρια (EPA και DHA) (Εικόνα 4-13) και καρπούς με κέλυφος (ALA) φαίνεται να μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, τα στοιχεία δεν υποστηρίζουν έναν ευεργετικό ρόλο για τη συνηθισμένη χρήση του ω-3 διαιτητικού συμπληρώματος.<sup>(77,80)</sup> Τέλος τα τρανς και τα κορεσμένα λίπη πρέπει να αποφεύγονται καθώς έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας.<sup>(81)</sup>



Εικόνα 4-13 EPA και DHA<sup>(77)</sup>

### Αλάτι

Όπως και με το γενικό πληθυσμό έτσι και στα άτομα με διαβήτη συνιστάται να περιορίζουν το νάτριο σε κατανάλωση σε 2,300 mg / ημέρα<sup>(77)</sup>. Όσον αφορά τη διατροφική μείωση νατρίου με πρότυπο διατροφής τη δίαιτα DASH βρέθηκε να μειώνει την αρτηριακή πίεση και τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Σύμφωνα με τα δεδομένα της NHANES πρόσληψη νατρίου >2000 mg ημερησίως με >14 g νατρίου/d κόκκινου κρέατος, γλυκά, αναψυκτικά συσχετίστηκε με αυξημένο καρδιαγγειακό θάνατο.<sup>(81)</sup>

### Μικροθρεπτικά συστατικά και συμπληρώματα

Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για το όφελος από φυτικά ή μη (δηλ. βιταμίνες ή ανόργανα συστατικά) συμπληρώματα σε άτομα με διαβήτη. Η μετφορμίνη συνδέεται με ανεπάρκεια της βιταμίνης B12. Φαίνεται ότι είναι απαραίτητος ο περιοδικός έλεγχος της βιταμίνης B12 σε ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη, ιδιαίτερα σε αυτούς με αναιμία ή περιφερική νευροπάθεια. Συμπληρώματα, όπως οι βιταμίνες E και C και καροτίνη, δεν συνιστάται λόγω έλλειψης στοιχείων αποτελεσματικότητας και ανησυχίας για μακροπρόθεσμη ασφάλεια. Επιπλέον, υπάρχει ανεπαρκή στοιχεία για τη χρήση βότανων μπαχαρικών όπως η κανέλα, βιταμινών όπως η βιταμίνη D για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στα άτομα με διαβήτη.<sup>(77,80)</sup>

### Αλκοόλ



Η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ δεν έχει σημαντικές επιζήμιες επιπτώσεις σε μακροπρόθεσμη βάση στον έλεγχο της γλυκόζης αίματος σε άτομα με διαβήτη.<sup>(77)</sup>

Πίνακας 4-1 Κίνδυνοι που σχετίζονται με το αλκοόλ<sup>(77)</sup>

<b>Κίνδυνοι που σχετίζονται με το αλκοόλ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• περιλαμβάνουν υπογλυκαιμία (ιδιαίτερος για εκείνους που χρησιμοποιούν ινσουλίνη ή ινσουλίνη θεραπείας εκκρίνωσης)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• αύξηση βάρους και υπεργλυκαιμία (για εκείνους που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες)</li></ul>

Για τις γυναίκες, συνίσταται κατανάλωση όχι μεγαλύτερη από μία ποτό ανά ημέρα. ενώ για τους άνδρες όχι περισσότερο από 2 ποτά την ημέρα (ένα ποτό είναι ίσο με μια μπύρα, ένα ποτήρι κρασί, ή ένα αποσταγμένο οινοπνευματώδες ποτό).<sup>(77)</sup>

#### **4.3.4. Διαβητική Νεφροπάθεια και Διατροφή**

Οι διατροφικές συνήθειες του ασθενή είναι σημαντικός και τροποποιήσιμος παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τις διεργασίες κατά την διαβητική νεφροπάθεια. Ενώ στον διαβήτη πρέπει να ακολουθείται μια υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή, η δίαιτα ενός ατόμου με χρόνια νεφρική νόσο ή διαβητική νεφροπάθεια σχεδιάζεται έτσι ώστε να καθυστερήσει την πρόοδο της νεφρικής βλάβης και των σχετικών αυτής δευτερογενών καταστάσεων όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η ουραιμία, κλπ. Χρειάζεται επίσης συνεχή παρακολούθηση και πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως με τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών.<sup>(69)</sup>

Ένα κοινό πρόβλημα που αντιμετωπίζεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και πρωτεϊνουρία είναι η έλλειψη τους της διατροφικής γνώσης και της συνεχιζόμενης επιλογής



τροφίμων που είναι πλούσιες σε υδατάνθρακες, πρωτεΐνες ή μετάλλων. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των ασθενών είναι δυσλιπιδαιμική ο μόνος έλεγχος που ασκούν είναι ο περιορισμός των λιπαρών τροφών. Μια τέτοια διαστρεβλωμένη δίαιτα θέτει ένα τεράστιο βάρος στη λειτουργία των νεφρών που προκαλεί περαιτέρω προβλήματα στην διαχείριση της ασθένειας. <sup>(69)</sup>

Μια ιδανική διατροφή που συνιστάται για τη διαβητική νεφροπάθεια συμπεριλαμβάνει μια σωστή ποσότητα λίπους για να αποφευχθεί ο υποσιτισμός. Πρέπει να περιοριστεί η πρόσληψη συνολικών θερμίδων προέρχονται από πρωτεΐνες και υδατάνθρακες. Ωστόσο για την επίτευξη αυτών των στόχων οι διατροφολόγοι περιορίζουν την κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων ενώ επίσης ενθαρρύνεται η κατανάλωση φυτικών ελαίων και ελαίων πλούσια σε ωμέγα λιπαρά οξέα πάντα όμως και αυτό με μέτρο. <sup>(69)</sup>

Πολλές κλινικές μελέτες έχουν επισημάνει τα νεφροπροστατευτικά αποτελέσματα δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες στη διαβητική νεφροπάθεια, αν και αποκλειστικά ο περιορισμός των πρωτεϊνών δεν έχει κάποιο θετική επίδραση για τους ασθενείς. Επιπλέον, μια δίαιτα με περιορισμένη πρόσληψη πρωτεϊνών (0,6 έως 0,7 g / kg / ημέρα) πρέπει να ενσωματωθεί στη γενική φροντίδα του ασθενή που πάσχει από νεφρική ανεπάρκεια με συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις ώστε να αποφευχθεί ο υποσιτισμός. <sup>(69)</sup>

Μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι συνίσταται ιδιαίτερα για τους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Η περιορισμένη πρόσληψη νατρίου επιτρέπει τον καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε αυτούς τους ασθενείς. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αλατιού και η έκκριση πρωτεϊνών στα ούρα συσχετίστηκαν με ετήσια μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Το κάλιο είναι ένας βασικός ηλεκτρολύτης που εμπλέκεται στη σύσπαση και τη χαλάρωση των μυών. Στην περίπτωση της μη ανεπαρκούς λειτουργίας των νεφρών η έκκριση του καλίου μειώνεται οδηγώντας σε μια συσσώρευση στους ιστούς του σώματος. Ως εκ τούτου, η πρόσληψη του καλίου συγκεκριμένα από τρόφιμα όπως δημητριακά, πατάτες, καλαμπόκι, σόγια, καρύδια, ντομάτες, μπανάνα, πεπόνια, ακτινίδιο κ.λπ. πρέπει να περιοριστεί. Όπως το κάλιο, έτσι και στην περίπτωση του φωσφόρου, μειώνεται η απέκκριση του όταν υπάρχει χρόνια νεφρική βλάβη οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα. Το φωσφορικό είναι σε ομοιοστατική ισορροπία με τα επίπεδα ασβεστίου



των σκελετικών μυών. Οποιαδήποτε ανισορροπία οδηγεί σε μια σημαντική απώλεια ασβεστίου και τελικά σε σημαντική ασθένεια των οστών. <sup>(69)</sup>

Στην εκτεταμένη συστηματική ανασκόπηση της σχέσης μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης και του DR, μια πλειοψηφία μελετών διαπίστωσε ότι η πρόσληψη διαιτητικών ινών, λιπαρών ψαριών και μιας δίαιτας Med ήταν προστατευτική για το DR. Αντίθετα, το νάτριο και οι υδατάνθρακες δεν συσχετίστηκαν με το DR, ενώ η υψηλή συνολική θερμιδική πρόσληψη μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ρινοκολπίτιδας. Σημαντικό είναι ότι η σχέση μεταξύ DR και αρκετών κοινών διαιτητικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών, των λιπαρών οξέων, των πρωτεϊνών, του αλκοόλ και των ποτών, όπως το τσάι και ο καφές, παραμένει ασαφής, γεγονός που υποδηλώνει ότι απαιτούνται περισσότερες έρευνες, συμπεριλαμβανομένων διαχρονικών μελετών. Η μελέτη μας μπορεί να συμβάλλει σε ειδικές διατροφικές συστάσεις για το DR και να συμπληρώσει τις υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές διαχείρισης DR. <sup>(77)</sup>

Η ανασκόπηση μας παρέχει αποδείξεις προστατευτικής επίδρασης των φυτικών ινών, των φρούτων και των λαχανικών και των λιπαρών ψαριών στο DR, σύμφωνα με την τρέχουσα Τα περισσότερα φρούτα και λαχανικά είναι χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά και διαιτητικές ίνες. Η κατάποση των διαιτητικών ινών τείνει να ρυθμίζει την μεταγενεματική απόκριση γλυκόζης, και έτσι προτείνεται να μειωθεί η βλάβη στον αμφιβληστροειδή που προκαλείται από τη γλυκόζη. Παρομοίως, προτείνεται να μειωθούν τα οξειδωτικά στρες στον αμφιβληστροειδή, αν και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ των αντιοξειδωτικών και του DR (συζητείται αργότερα). Τα λιπαρά ψάρια είναι μια πλούσια πηγή βιταμίνης D και LC ω3 PUFAs και προτείνεται ότι οι ανοσοδιαμορφωτικές και αντι-αγγειογόνες ιδιότητες αυτών των θρεπτικών ουσιών μπορεί να παίζουν ρόλο στην αναστολή του DR. Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι οι Millen και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι τα προστατευτικά αποτελέσματα των λιπαρών ψαριών στο DR είναι ανεξάρτητα από την πρόσληψη LCo3PUFA, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι προστατευτικές επιδράσεις μπορεί να οφείλονται περισσότερο από την παρουσία μόνο των LC ω3 PUFA σε λιπαρά ψάρια μόνο, έρευνα που απαιτείται για να επιβεβαιωθούν οι ακριβείς μηχανισμοί στήριξης. <sup>(77)</sup>

Η διαπίστωση ότι μια δίαιτα Med είναι προστατευτική για το DR είναι εξίσου αναπάντεχη καθώς αναγνωρίζεται ως ένα από τα πιο υγιεινά διατροφικά πρότυπα, με διάφορα συστατικά



της δίαιτας, συμπεριλαμβανομένου του ελαιόλαδου, του κόκκινου κρασιού, των ινών και των σιτηρών που προτείνεται ανακουφίζουν τους παθογόνους παράγοντες των διαβητικών μικροαγγειακών επιπλοκών όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο, δεδομένου ότι μόνο μία μελέτη έχει επικεντρωθεί στο πρότυπο Med diet και DR, με σχετικά χαμηλό αριθμό περιστατικών DR (n = 74), τα αποτελέσματά μας θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.<sup>(77)</sup>

#### **4.3.5. Διαβητική Αμφιβληστροπάθεια και Διατροφή**

##### **Πολυ-ακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA)**

Σε προοπτική μελέτη βρέθηκε ότι ασθενείς που προσχώρησαν στην κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας σε ποσότητα τουλάχιστον 500mg ημερησίως είχαν λιγότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν διαβητική αμφιβληστροπάθεια. Ομοίως, έχει βρεθεί ότι συνολική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης PUFA και διαβητικής αμφιβληστροπάθειας, ανέφεραν μια προστατευτική συσχέτιση σε ασθενείς με καλά ελεγχόμενο διαβήτη. Σε αντίθεση με αυτές τις δύο μελέτες, έχει επίσης φανεί συσχέτιση κινδύνου μεταξύ της μεγαλύτερης θερμιδικής πρόσληψης ως αποτέλεσμα της αυξημένης κατανάλωσης PUFA και της διαβητικής αμφιβληστροπάθειας. Σε άλλες μελέτες δεν έχουν αναφερθεί σημαντικές σχέσεις μεταξύ πρόσληψης PUFA και της διαβητικής αμφιβληστροπάθειας.<sup>(75)</sup>

##### **Κατανάλωση υδατανθράκων**

Σε δύο μελέτες έχει βρεθεί ότι η πρόσληψη υδατανθράκων μπορεί να προστατεύσει από την εκδήλωση της διαβητικής αμφιβληστροπάθειας. Αντίθετα, οι υπόλοιπες τέσσερις μελέτες (τρεις από τις οποίες χρησιμοποίησαν πλήρως προσαρμοσμένα πολυπαραγοντικά μοντέλα) ανέφεραν μη σημαντικές σχέσεις μεταξύ πρόσληψης υδατανθράκων και διαβητικής αμφιβληστροπάθειας.<sup>(75)</sup>



*Δημακίδη Ευρυδίκη, Πάπα Αναστασία,  
«Διαβήτης και Αγγειοπάθειες: Επίδραση του τρόπου ζωής»*

### **Φρούτα, λαχανικά και φυτικές ίνες**

Οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν μια προστατευτική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και διαβητικής αμφιβηστροπάθειας. Ομοίως, για τις φυτικές ίνες, η πλειονότητα των μελετών ανέφερε προστατευτική επίδραση της αυξημένης πρόσληψης διαιτητικών ινών στη ανάπτυξη διαβητικής αμφιβηστροπάθειας. <sup>(75)</sup>





## Συμπεράσματα

Ο διαβήτης αποτελεί ένα μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο προκαλείται από απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια στην έκκριση ινσουλίνης, μιας ορμόνης που εκκρίνεται από το πάγκρεας. Αποτέλεσμα της ελλιπούς έκκρισης ινσουλίνης είναι η αύξηση του σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα. Υπάρχουν διάφοροι τύποι διαβήτη με πιο βασικούς τον διαβήτη τύπου 1, που εμφανίζεται συνήθως σε νέα άτομα και χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος και τον διαβήτη τύπου 2 (μη-ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης) που εμφανίζεται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο διαβήτης κύησης, επίσης, εμφανίζεται κατά την διάρκεια της κύησης αλλά υποχωρεί μετά τον τοκετό.

Βασικά συμπτώματα σε όλους τους τύπου διαβήτη είναι η πολουρία λόγω της ώσμωσης που εμφανίζεται όταν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος διαπερνούν τη νεφρική ουδό, η αυξημένη επιθυμία για κατανάλωση υγρών και η απώλεια βάρους λόγω της αυξημένης διάσπασης λίπους και μυϊκής μάζας λόγω έλλειψης της ινσουλίνης

Η σωστή ρύθμιση του σακχάρου στο αίμα είναι πολύ σημαντική καθώς η νόσος μπορεί να εμφανίσει κάποιες σοβαρές επιπλοκές. Αυτές οφείλονται είτε στην βλάβη μικρών αγγείων- μικροαγγειοπάθεια (πχ αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια), είτε στην βλάβη μεγαλύτερων αγγείων-μακροαγγειοπάθεια (πχ καρδιομυοπάθεια, στεφανιαία αρτηριακή νόσος, εγκεφαλικό επεισόδιο).

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία χρόνια εξελικτική νόσος που δεν θεραπεύεται ποτέ πλήρως αλλά μπορεί να αντιμετωπιστεί με αλλαγή του τρόπου ζωής και διατροφής. Η πιο κοινή θεραπεία του διαβήτη είναι η χορήγηση ινσουλίνης, η οποία αποτελεί μία θεραπεία υποκατάστασης και δεν μπορεί να εξαλείψει την πραγματική αιτία εμφάνισης της νόσου, δηλαδή την αυτοενεργοποίηση του ανοσοποιητικού. Η διακοπή του καπνίσματος, η σωματική άσκηση και η φαρμακευτική αγωγή, σε συνδυασμό με την τακτική παρακολούθηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα είναι απαραίτητα στοιχεία για την δραστική μείωση των κινδύνων όλων αυτών των επιπλοκών.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ElSayed SA, Mukherjee S. Physiology, Pancreas. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Jun 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459261/>
2. Islam MS. The Islets of Langerhans. Springer Science & Business Media; 2010. 800 p.
3. Weiss M, Steiner DF, Philipson LH. Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2019 Jun 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279029/>
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Supplement 1):S13–27.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014 Jan 4;383(9911):69–82.
6. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. Autoimmunity. 2008 Jan;41(1):11–8
7. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jun;128:40–50.
8. Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Pitaraki E, et al. 10-year Incidence of Diabetes and Associated Risk Factors in Greece: the ATTICA study (2002-2012). Rev Diabet Stud. 2014;11(2):181–9.



9. Dean L, McEntyre J. Genetic Factors in Type 1 Diabetes [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); 2004 [cited 2019 Jun 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1662/>
10. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016 Jun 4;387(10035):2340–8.
11. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Mouzon SH, Jawerbaum A. The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011 Jun 15;15(12):3061–100.
12. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016 Jan;16(1):7.
13. Scheen A. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Pathophysiology of Type 2 Diabetes. In 2004.
20. Moncada S, Higgs A. The l-arginine–nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993; 329: 2002–2012.
21. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987; 148: 1482–1489
22. Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1996; 78: 225–230
23. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88: 4651–4655.
24. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, et al. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res*. 1995; 76: 980–986
25. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*. 2000; 247: 349–358.



26. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Significance of chemokines and activated platelets in patients with diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121: 437–443.
27. Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekofer S, et al. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. *Biofactors*. 1999; 10: 157–167.
28. Collins T, Cybulsky MI. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest*. 2001; 107: 255–264
29. ohnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993; 88: 2510–2516. \
30. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 567–574.
31. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 573–579.
32. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992; 35: 771–776
33. Arnal JF, Dinh-Xuan AT, Pueyo M, et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mol Life Sci*. 1999; 55: 1078–1087. CrossrefMedlineGoogle Scholar
34. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, et al. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 1997; 96: 25–28. CrossrefMedlineGoogle Scholar



35. King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med.* 1996; 28: 427–432.
36. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, et al. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation.* 2001; 103: 1618–1623.
37. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000; 404: 787–790
38. Hink U, Li H, Mollnau H, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2001; 88: E14–E22.
39. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation.* 2003; 107: 1017–1023.
40. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, et al. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol.* 1992; 5: 834–842. [Crossref](#)[Medline](#)[Google Scholar](#)[Go back to content](#)
41. Laursen JB, Somers M, Kurz S, et al. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin.
42. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Comm.* 1999; 263: 681–684.
43. Wever RM, Luscher TF, Cosentino F, et al. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 1998; 97: 108–11
44. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380–386. doi:10. 1016/j.amjms. 2016. 01. 011



45. IDRIS, I. , THOMSON, G. A. and SHARMA, J. C. (2006), Diabetes mellitus and stroke. International Journal of Clinical Practice, 60: 48-56. doi:10. 1111/j. 1368-5031. 2006. 00682. x
46. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005;54:1615–1625.
47. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010;107:1058–1070.
48. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. J Clin Invest. 2000;106:523–531
49. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. N Engl J Med. 1994;331:1188–1193.
50. Saremi A, Schwenke DC, Buchanan TA, Hodis HN, Mack WJ, Banerji M, Bray GA, Clement SC, Henry RR, Kitabchi AE, et al. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33:393–399.
51. Mark A. Creager, MD, Thomas F. Lüscher, MD, FRCP, prepared with the assistance of, Francesco Cosentino, MD, PhD, and Joshua A. Beckman, MD Diabetes and Vascular Disease
52. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care. 2003;26:3333–3341
53. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2006;47:921–929



54. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–1340.
55. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421–431.
56. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24:1433–1437.
57. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE Jr, Taylor LM. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94:3026–3049.
58. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) *J Vasc Surg*. 2000;31:S1–S296.
59. Aronson D, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:75–86.
60. Lankisch M, Füh R, Gülker H, Lapp H, Bufe A, Haastert B, Martin S, Rathmann W. Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2008;97:753–759.
61. Shore S, Borgerding JA, Gylys-Colwell I, McDermott K, Ho PM, Tillquist MN, Lowy E, McGuire DK, Stolker JM, Arnold SV, et al. Association between hyperglycemia at admission during hospitalization for acute myocardial infarction and subsequent diabetes:



- insights from the veterans administration cardiac care follow-up clinical study. *Diabetes Care*. 2014;37:409–418.
62. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*. 2015;6(7):961–969. doi:10.4239/wjd.v6.i7.961
63. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1476–1485.
64. Forsythe RO, Jones KG, Hinchliffe RJ. Distal bypasses in patients with diabetes and infrapopliteal disease: technical considerations to achieve success. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13:347–362.
65. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med*. 2014;19:307–314.
66. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary Management
67. Papadopoulou-Marketou, N, Chrousos, GP, Kanaka-Gantenbein, C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33:e2841. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2841>
68. Vesa Ruotsalainen, Päivi Ljungberg, Jorma Wartiovaara, Ulla Lenkkeri, Marjo Kestilä, Hannu Jalanko et al. Nephricin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes, *Proceedings of the National Academy of Sciences* Jul 1999, 96 (14) 7962-7967; DOI: 10.1073/pnas.96.14.7962
69. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management





70. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment
71. Diabetic Neuropathies Aaron Vinik, MD, PhD, FCP, MACP, FACE, Carolina Casellini, M. D. , and Marie-Laure Nevoret, M. D.
72. Bunner AE, Wells CL, Gonzales J, Agarwal U, Bayat E, Barnard ND. A dietary intervention for chronic diabetic neuropathy pain: a randomized controlled pilot study. *Nutr Diabetes*. 2015;5(5):e158. Published 2015 May 26. doi:10. 1038/nutd. 2015. 8
73. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:343560. Published 2013 Jan 15. doi:10. 1155/2013/343560
74. Viswanath K, McGavin DD. Diabetic retinopathy: clinical findings and management. *Community Eye Health*. 2003;16(46):21–24.
75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5764236/>
76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2992225/>
77. [Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetesd2018 Diabetes Care 2018;41\(Suppl. 1\):S38–S50 | https://doi.org/10.2337/dc18-S004](https://doi.org/10.2337/dc18-S004)
78. Mansour M. Al-Nozha, Hussein M. Ismail, Omar M. Al Nozha, Coronary artery disease and diabetes mellitus, *Journal of Taibah University Medical Sciences*, Volume 11, Issue 4, 2016, Pages 330-338, ISSN 1658-3612, <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2016.03.005>.
79. Adel S. Al- Zubairi and Eltayeb Elamin M. Eid, 2010. Molecular Targets in the Development of Antidiabetic Drugs. *International Journal of Pharmacology*, 6: 784-795. 10. 3923/ijp. 2010. 784. 795 <https://scialert.net/abstract/?doi=ijp.2010.784.795>
80. Cosentino F et al. , (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>



81. Arnett DK et al. , (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 10;140(11):e596-e646. 1
82. Doron A et al,1996. Potential Mechanisms Promoting Restenosis in Diabetic Patients, <https://www.onlinejacc.org/content/accj/27/3/528.full.pdf>
83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819359/>

#### **ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

14. Ιατράκης Γεώργιος Μ. , «Σακχαρώδης Διαβήτης στη Διάρκεια της Κύησης», στο βιβλίο Μαιευτικής, εκδόσεις Δεσμός, Αθήνα 2004, 365-385.
15. Καρπάθιος Σ. Ε. , «Ενδοκρινείς Παθήσεις στην Κύηση», στο βιβλίο Βασική Μαιευτική και Περιγεννητική Ιατρική, εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 2001, 653-665.
- 16 Κοφίνης Αθανάσιος Ι. , «Διαβήτης της Κύησης», στο βιβλίο Σακχαρώδης Διαβήτης Θεωρία-Πράξη, υπεύθυνος έκδοσης Χ. Δ. Τούντας, Αθήνα 2003, 1201-1214.
17. Λυκερίδου Κατερίνα, «Σακχαρώδης Διαβήτης», στο βιβλίο Μαιευτική-Σημειώσεις στην Κύηση Υψηλού Κινδύνου, Αθήνα 2002, 127-144.
18. Παπαδημητρίου Α. , Μαστρομηνάς Μ. , Σιδέρης Ι. , (1989), «Ο διαβήτης και η Κύηση Σήμερα: Όχι Πλέον Κακή Πρόγνωση για τη Μητέρα και το Έμβρυο ή το Νεογνό», *Ιατρικά Χρονικά*, τεύχος 11, (τόμος ΙΒ΄ ):σελίδες 923-930.
- 19 Παπαντωνίου Νικόλαος Ε. , «Σακχαρώδης Διαβήτης και Κύηση», στο βιβλίο Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία, επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α. Ε, Αθήνα 2000, 173-179



### **ΕΝΤΥΠΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1α. Michael Clark, Parveen Kumar, Παθολογία, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας
- 2α. A. Vander, J. Sherman, D Luciano, Φυσιολογία του ανθρώπου (Επίτομος)
- 3α. Lindra S Costanzo, Φυσιολογία, 4η έκδοση
- 4α. Clinical chemistry \_ William J. Marshall, Stephen K. Bangert. 6th edition



Δημακίδη Ευρυδίκη, Πάπα Αναστασία,  
«Διαβήτης και Αγγειοπάθειες: Επίδραση του τρόπου ζωής»

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.