



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ"

ΥΠΟ

Τζάνη Χριστίνας

Νοσηλεύτρια ΤΕ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα:

Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Αγγειοχειρουργική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας.

Αναπληρωματικό μέλος:

Δημήτριος Σαγρής, Παθολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Diabetes mellitus and antithrombotic treatment

Ευχαριστίες

Για την διεκπεραίωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας , θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Σταυρούλα Τσιάρα, για τις ουσιαστικές παρατηρήσεις και υποδείξεις της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την γραμματεία του τμήματος μεταπτυχιακών σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή», καθώς ήταν πάντα διαθέσιμη για να με βοηθήσει και να επιλύσει τις όποιες απορίες προέκυπταν.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου, στους γονείς μου, για την αμέριστη συμπαράσταση τους καθώς και την συνεχή ενθάρρυνση τους για την περάτωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη ικανότητα του σώματος να παράγει ή να ανταποκρίνεται στην ινσουλίνη, που οδηγεί σε ανώμαλο μεταβολισμό υδατανθράκων και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ο όρος «σακχαρώδης» αναφέρεται στη φύση των ούρων του ασθενούς, ένα σύνηθες σύμπτωμα λόγω της παρουσίας περίσσειας σακχάρων. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι διαβήτη: τύπος 1, που είναι μια αυτοάνοση διαταραχή στην οποία το σώμα δεν παράγει ινσουλίνη και τύπος 2, όταν το σώμα δεν ανταποκρίνεται σωστά στην ινσουλίνη. Και οι δύο τύποι μπορεί να οδηγήσουν σε υπεργλυκαιμία, αν δεν αντιμετωπιστούν σωστά.

Η αντιθρομβωτική θεραπεία στο διαβήτη είναι ζωτικής σημασίας, καθώς οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης λόγω μιας προθρομβωτικής κατάστασης που χαρακτηρίζεται από ενισχυμένη δραστηριότητα αιμοπεταλίων και μειωμένη ινωδόλυση. Αυτή η θεραπεία συχνά περιλαμβάνει αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως η ασπιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις, αντιπηκτικά. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου και την παρουσία καρδιαγγειακών παθήσεων, που αποτελούν συχνές επιπλοκές του διαβήτη. Για παράδειγμα, στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, φάρμακα όπως η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη μπορεί να προτιμώνται έναντι της κλοπιδογρέλης για την αποτελεσματικότητά τους.

Είναι σημαντικό να προσαρμόζεται η αντιθρομβωτική θεραπεία στις ανάγκες του ατόμου, λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια του διαβήτη, την παρουσία επιπλοκών και την προδιάθεση για αιμορραγικά συμβάντα. Αυτή η εξατομικευμένη προσέγγιση στοχεύει στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζονται με καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Λέξεις-κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης, αντιθρομβωτική θεραπεία, αντιπηκτικά φάρμακα, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic condition characterized by the body's impaired ability to produce or respond to insulin, leading to abnormal carbohydrate metabolism and elevated blood glucose levels. The term 'mellitus' refers to the nature of the patient's urine, a common symptom due to the presence of excess sugar. There are two main types of diabetes: Type 1, which is an autoimmune disorder where the body does not produce insulin, and Type 2, where the body does not respond properly to insulin. Both types can lead to hyperglycemia if not managed properly.

Antithrombotic treatment in diabetes is crucial as patients have an increased risk of thrombosis due to a prothrombotic state characterized by enhanced platelet activity and impaired fibrinolysis. This treatment often includes antiplatelet drugs like aspirin, and in some cases, anticoagulants. The choice of therapy depends on individual risk factors and the presence of cardiovascular diseases, which are common complications of diabetes. For instance, in acute coronary syndrome, drugs such as prasugrel or ticagrelor may be preferred over clopidogrel for their efficacy.

It's important to tailor antithrombotic therapy to the individual's needs, considering the duration of diabetes, the presence of complications, and the predisposition to bleeding events. This personalized approach aims to reduce the morbidity and mortality associated with cardiovascular events in patients with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, antithrombotic therapy, anticoagulant drugs, antiplatelet drugs

Ευρετήριο αρκτικόλεξων / ακρωνύμιων

Αντιθρομβωτική Θεραπεία, Antithrombotic Therapy	ATT
Αντιαιμοπεταλιακή Θεραπεία, Antiplatelet Therapy	APT
Αντιπηκτική από του Στόματος, Oral Anticoagulation	OAC
Advanced Glycation End-products	AGEs
Θρομβοξάνη A2, Thromboxane A2	TXA2
Υποδοχέας Θρομβοξάνης, Thromboxane Receptor	TP
Κυκλοοξυγενάση	COX
Κολπική Μαρμαρυγή, Atrial Fibrillation	KM, AF
Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση, Deep Vein Thrombosis	DVT
Αθηροσκληρωτική Καρδιαγγειακή Νόσος, Atherosclerotic Cardiovascular Disease	ASCVD
Ανταγωνιστές Βιταμίνης K, Vitamin K Antagonists	VKAs
Μη VKA από του Στόματος Αντιπηκτικά, Non-VKA Oral Anticoagulants	NOACs

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
Εισαγωγή - Βιβλιογραφικό υπόβαθρο του θέματος	9
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
Σκοπός	10
Μεθοδολογία	10
1. Στόχος ανασκόπησης	10
2. Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)	10
3. Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)	11
4. Ορισμοί	11
Αποτελέσματα	13
1. Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου	13
1.1 Επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη στην πήξη και την αιμόσταση	13
2. Η θρομβωτική απόκριση και η φαρμακολογία της	14
2.1 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων	14
2.2 Παθοφυσιολογία της θρομβωτικής απόκρισης που δείχνει στόχους για αντιθρομβωτικά φάρμακα	16
2.3 Ενεργοποίηση Καταρράκτη Πήξης	17
2.4 Διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ αιμοπεταλίων και καταρράκτης πήξης	18
3. Ειδικά θέματα παθοφυσιολογίας στον διαβήτη	18
4. Αντιθρομβωτική θεραπεία στον διαβήτη	20
5. Στόχοι για να καταπολεμηθεί η θρόμβωση	30
6. Αντιπηκτικά	31
6.1 Άλλες αντιθρομβωτικές προσεγγίσεις	31
7. Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες	35
7.1 Ασπιρίνη	35
7.2 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για πρωτογενή πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων	35
7.3 Ανταγωνιστές υποδοχέων P2Y ₁₂ του ADP στα αιμοπετάλια	37

7.4 Οι PI3 κινάσες στον σακχαρώδη διαβήτη	39
8. Σύντομη αναφορά στη διατροφή	44
Συζήτηση.....	45
Συμπεράσματα	48
Βιβλιογραφικές Αναφορές	51

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή - Βιβλιογραφικό υπόβαθρο του θέματος

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από την αδυναμία του οργανισμού να ρυθμίσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, είτε λόγω ανεπαρκούς παραγωγής ινσουλίνης, όπως παρατηρείται στον διαβήτη τύπου 1, είτε λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία είναι κοινή στον διαβήτη τύπου 2. Η διαχείριση του διαβήτη αποτελεί μια πολύπλευρη προσέγγιση που περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής, παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα και φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη διατήρηση της γλυκόζης στο αίμα σε υγιές επίπεδο και την πρόληψη επιπλοκών.

Η αντιθρομβωτική θεραπεία, από την άλλη πλευρά, είναι μια θεραπευτική στρατηγική που στοχεύει στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος, που μπορεί να είναι επιπλοκή σε ασθενείς με διαβήτη, λόγω του αυξημένου κινδύνου αθηροσκλήρωσης και άλλων καρδιαγγειακών προβλημάτων. Αυτή η θεραπεία περιλαμβάνει μια σειρά φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αντιπηκτικών όπως η ηπαρίνη, που επιβραδύνουν τη διαδικασία πήξης, αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων όπως η ασπιρίνη, που εμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και θρομβολυτικών, που διαλύουν τους θρόμβους που έχουν ήδη σχηματιστεί. Η χρήση αυτών των φαρμάκων πρέπει να γίνεται προσεκτικά, καθώς μπορούν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρών συμβάντων, όπως καρδιακά επεισόδια και εγκεφαλικά, τα οποία είναι πιο διαδεδομένα σε άτομα με διαβήτη. Είναι ζωτικής σημασίας για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να αξιολογούν τους μεμονωμένους κινδύνους και τα οφέλη όταν εξετάζουν ποια θα είναι η αντιθρομβωτική θεραπεία για ασθενείς με διαβήτη, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών και την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης. Η εξεύρεση κοινού πεδίου μεταξύ της διαχείρισης του διαβήτη και της αντιθρομβωτικής θεραπείας αντιπροσωπεύει έναν πολύπλοκο τομέα της ιατρικής πρακτικής που απαιτεί βαθιά κατανόηση της παθοφυσιολογίας και των δύο παθήσεων, καθώς και των μηχανισμών δράσης των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων που εμπλέκονται.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη θεραπευτική αγωγή των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΔΤ2.

Μεθοδολογία

1. Στόχος ανασκόπησης

Θα αναφερθούν οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της θρόμβωσης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και θα μελετηθούν διεξοδικά τα φάρμακα που χορηγούνται συνηθέστερα για τη θεραπεία των θρομβώσεων σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Ειδικότερα, θα γίνει αναφορά στις κατευθυντήριες οδηγίες από διεθνείς επιστημονικές εταιρίες για τη θεραπεία της θρόμβωσης σε ασθενείς με ΣΔ, καθώς και ο ρόλος και η θέση των νεότερων φαρμακευτικών ουσιών για τη θεραπεία τους.

2. Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

Οι ασθενείς που θα ληφθούν υπόψη είναι όσοι έχουν σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή, ή έχουν πιθανότητες να λάβουν τέτοια αγωγή (Patient or Population και Intervention). Ως προς αυτή την πτυχή του θέματος, θα δούμε πώς την περιγράφει η βιβλιογραφία, όπως και το πολύ σημαντικό θέμα των αποτελεσμάτων της αγωγής (Outcome), κατά πόσο μειώνεται ο κίνδυνος για τους ασθενείς με ΣΔ και κατά πόσο παθαίνουν πρώτα κάποια θρόμβωση και μετά διαπιστώνεται ότι πρέπει να δοθεί η αγωγή αυτή. Οι συγκρίσεις (Comparison), πρέπει και αυτές να διαπιστωθεί κατά πόσο γίνονται με ασθενείς με ΣΔ που δεν λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή, ή με άτομα που δεν έχουν ΣΔ.

Θα αξιολογηθούν μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με ΣΔΤ2 που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή, η έκβαση της αγωγής, οι υποτροπές και οι θάνατοι. Τα αποτελέσματα θα συγκριθούν με ασθενείς χωρίς αγωγή ή χωρίς ΣΔΤ2.

3. Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Η στρατηγική αναζήτησης πραγματοποιήθηκε με την τεχνική PRISMA. Αρχικά πραγματοποιήθηκε απλή αναζήτηση στο PubMed, με λέξεις-κλειδιά, όπως diabetes mellitus and antithrombotic treatment.

Από την αναζήτηση βρέθηκαν 651 δημοσιεύσεις.

Ακολούθως, επελέγησαν δημοσιεύσεις των τελευταίων δέκα ετών. Ο αριθμός τους περιορίστηκε στις 328.

Εξακολουθούσαν όμως να είναι πολλές, έτσι προστέθηκαν οι εξής περιορισμοί: text availability: free full text, article type: books and documents, clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, systematic review.

Και μόνο με τον περιορισμό “free full text” μειώνονται στις 161, ενώ με όλους τους περιορισμούς φτάνουν στις 57. Αυτή είναι η τρίτη φάση (eligibility).

Επισημαίνεται ότι αν επιλεχθεί η μέθοδος αναζήτησης “advanced”, με την οποία ο σύνδεσμος “and” γράφεται αυτόματα από το PubMed ανάμεσα στις λέξεις-κλειδιά, ενώ διατηρούνται όλοι οι περιορισμοί αναζήτησης που ήδη αναφέρθηκαν, τότε και πάλι ο αριθμός των δημοσιεύσεων είναι 57.

Αφού εξαιρέθηκαν δημοσιεύσεις περιλήψεων ανασκοπήσεων, παρέμειναν τελικά 57 μελέτες.

4. Ορισμοί

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια ιατρική πάθηση που χαρακτηρίζεται από μη ομαλό μεταβολισμό υδατανθράκων, που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αυτή η κατάσταση προκύπτει είτε λόγω του ότι το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη, είτε λόγω της αδυναμίας του οργανισμού να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά την ινσουλίνη που παράγει. Η ινσουλίνη είναι μια κρίσιμη ορμόνη για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Οι κύριοι τύποι διαβήτη είναι οι τύπου 1, τύπου 2 και ο διαβήτης κύησης. Ο διαβήτης τύπου 1 είναι μια αυτοάνοση πάθηση, στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται στα βήτα κύτταρα στο πάγκρεας που παράγουν ινσουλίνη, οδηγώντας σε μικρή ή καθόλου παραγωγή ινσουλίνης. Δεν συνδέεται με παράγοντες τρόπου ζωής και συχνά διαγιγνώσκεται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Ο διαβήτης τύπου 2 είναι πιο συχνός και χαρακτηρίζεται από την αναποτελεσματική χρήση ινσουλίνης από τον οργανισμό, συχνά λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη. Συνδέεται με παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η καθιστική ζωή και η

παχυσαρκία, αλλά η γενετική παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Ο διαβήτης κύησης εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και προκαλείται από ορμόνες που αναστέλλουν την ινσουλίνη, οι οποίες παράγονται από τον πλακούντα. Αυτός ο τύπος συνήθως υποχωρεί μετά την εγκυμοσύνη, αλλά αργότερα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2.

Η αντιθρομβωτική θεραπεία περιλαμβάνει μια σειρά φαρμάκων που έχουν σχεδιαστεί για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος ή θρόμβων εντός του αγγειακού συστήματος. Αυτά τα φάρμακα είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση και την πρόληψη θρομβωτικών διαταραχών, όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (deep vein thrombosis, DVT), η πνευμονική εμβολή και η αρτηριακή θρόμβωση, που μπορεί να οδηγήσουν σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις όπως καρδιακές προσβολές και εγκεφαλικά. Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιπηκτικά, τα οποία επιβραδύνουν τη διαδικασία πήξης του σώματος, αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, οι οποίοι εμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους και θρομβολυτικά, τα οποία διαλύουν θρόμβους που έχουν ήδη σχηματιστεί. Κάθε τύπος φαρμάκου λειτουργεί διαφορετικά για να μειώσει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων ή να αντιμετωπίσει τους υπάρχοντες θρόμβους, διασφαλίζοντας την ομαλή ροή του αίματος μέσω των αγγείων.

Αποτελέσματα

1. Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Τα εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) είναι μια από τις κύριες αιτίες μόνιμης αναπηρίας. Γι' αυτό, η πρωτογενής και η δευτερογενής πρόληψη των ΑΕΕ αποτελούν υψηλή προτεραιότητα. Η πρωτογενής πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού περιλαμβάνει τροποποίηση του τρόπου ζωής και της διατροφής, αλλά και θεραπεία παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι διαταραχές λιπιδίων. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο. Η δευτερογενής πρόληψη του ΑΕΕ περιλαμβάνει χειρουργικές επεμβάσεις στις καρωτίδες ή τοποθέτηση stent σε επιλεγμένους συμπτωματικούς ασθενείς, σύγκλιση ανοιχτού ωοειδούς τρήματος (patent foramen ovale, μικρού μεγέθους μεσοκολπικές επικοινωνίες που ενδέχεται να υπάρχει ανάμεσα στον αριστερό και τον δεξιό κόλπο της καρδιάς), με σύγκλειση του ωτίου, μετά από κρυπτογενές ΑΕΕ, αντιμετώπιση της αντίστασης στην ινσουλίνη και των ενδοκρανιακών στενώσεων (Diener & Hankey, 2020).

1.1 Επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη στην αιμόσταση

Σε ασθενείς με ΣΔΤ2, εμφανίζονται μεταβολικές διαταραχές που διαταράσσουν τη φυσιολογική ισορροπία της πήξης και της ινωδόλυσης, οδηγώντας σε μια προθρομβωτική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπερευαισθησία των αιμοπεταλίων, διαταραχές των κυκλοφορούντων παραγόντων της πήξης και αναστολή της ινωδόλυσης. Η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλούν αλλαγές στον αριθμό και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, καθώς και ποιοτικές και ποσοτικές μεταβολές των προπηκτικών και των ινωδολυτικών παραγόντων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβων που γίνονται ανθεκτικοί στην ινωδόλυση. Συνυπάρχοντες παράγοντες όπως η υπογλυκαιμία, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία, προάγουν επίσης διαταραχές της πήξης σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Η διαχείριση του κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ή αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο, περιλαμβάνει αντιαιμοπεταλιακές και αντιπηκτικές θεραπείες, αλλά οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες που είναι διαθέσιμες δεν περιέχουν συστάσεις ποια είναι η πλέον

αποτελεσματική και ασφαλής αντιθρομβωτική θεραπεία γι' αυτούς τους ασθενείς. Οι διαταραχές πήξης που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΣΔΤ2 αμβλύνονται με τη βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων όπως η ρύθμιση της γλυκόζης, η μείωση των λιπιδίων και η απώλεια βάρους. Είναι ενδιαφέρον ότι, σε ασθενείς με ΣΔΤ2, φάρμακα που ελαττώνουν το επίπεδο της γλυκόζης στον ορό, ειδικά παράγοντες που ωφελούν την καρδιά και τα αγγεία, όπως αγωνιστές υποδοχέα πεπτιδίου-1 τύπου γλυκαγόνης (GLP-1) και αναστολείς συν-μεταφορέα γλυκόζης νατρίου (SGLT-2), έχει αποδειχθεί ότι ασκούν αντιπηκτικές δράσεις (Li et al., 2021).

2. Η θρομβωτική απόκριση και η φαρμακολογία της

Όπως περιγράφεται στην τριάδα του Virchow, οι προθρομβωτικές μεταβολές στη ροή του αίματος, στους παράγοντες πήξης, στους αναστολείς της πήξης και στο τοίχωμα των αγγείων, είναι δυνατό να προκαλέσουν θρόμβωση (Bagot & Arya, 2008).

Ειδικότερα, η θρόμβωση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον καταρράκτη της πήξης. Η κατανόηση αυτών των διαδικασιών παρέχει πληροφορίες για να διαμορφωθεί ανάλογα η φαρμακευτική αγωγή, η οποία θα μπορούσε να βελτιώσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων, αλλά ταυτόχρονα να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επίσης, η κατανόηση βοηθά να αποσαφηνιστεί ο τρόπος με τον οποίο αλληλεπιδρούν τα μεμονωμένα συστατικά του συνδυασμού της Αντιθρομβωτικής Θεραπείας σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (Parker et al., 2022).

2.1 Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συμβαίνει συνήθως μετά από τραυματισμό του ενδοθηλίου και ρήξη ή διάβρωση της αθηροσκληρωτικής πλάκας, με αποτέλεσμα την έκθεση των συστατικών του αίματος σε προθρομβωτικές ουσίες όπως το κολλαγόνο. Η έκθεση στο κολλαγόνο οδηγεί σε προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα των αγγείων μέσω των υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης Ia (GPIa) και ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων. Οι γλυκοπρωτεΐνες GPIb σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα με τους παράγοντες πήξης IX, V και τον παράγοντα von Willebrand, ενισχύοντας την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα (Parker et al., 2022).

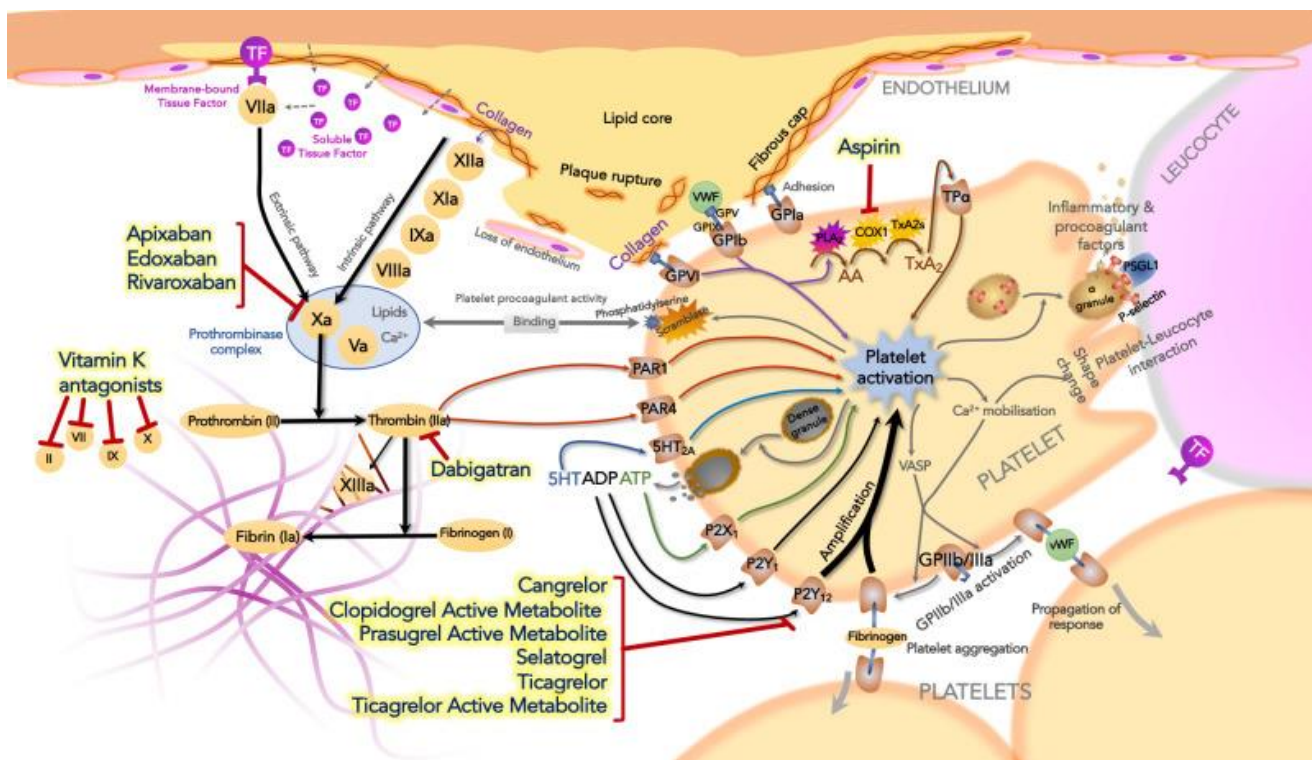
Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συμβαίνει κατά στάδια. Οι αλλαγές στον κυτταροσκελετό των αιμοπεταλίων οδηγούν σε αλλαγή του σχήματος αυτών με το σχηματισμό ψευδοποδίων, που αυξάνουν την επιφάνεια των αιμοπεταλίων και διευκολύνουν τη μηχανική προσκόλληση στο τοίχωμα του αγγείου, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία ινικής. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει επίσης την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος από την κυτταρική μεμβράνη, το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε θρομβοξανή A_2 (TXA_2) από την κυκλοοξυγενάση (COX_1). Η TXA_2 , οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Parker et al., 2022).

Η ασπιρίνη αναστέλλει μη αναστρέψιμα την COX_1 , εμποδίζοντας έτσι την απελευθέρωση της TXA_2 για όλη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων (περίπου 8-10 ημέρες σε υγιή άτομα) (Patrono et al., 2017).

Οι ενδοθηλιακές COX_1 και COX_2 παράγουν την αντιαιμοπεταλιακή και αγγειοδιασταλτική ουσία προστακυκλίνη (PGI_2). Η έκθεση των αιμοπεταλίων σε μικρές δόσεις ασπιρίνης ασκεί αντιαιμοπεταλιακή δράση (Parker et al., 2019; 2022). Τα αιμοπετάλια κατά την ενεργοποίηση υφίστανται επίσης αποκοκκίωση. Τα κοκκία α περιέχουν προπηκτικούς και προφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως η P-σελεκτίνη των αιμοπεταλίων, η επιφανειακή έκφραση της οποίας είναι αυξημένη. Η P-σελεκτίνη ενισχύει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων και επομένως συμβάλλει στη φλεγμονώδη απόκριση. Τα πυκνά κοκκία περιέχουν τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και 5-υδροξυτρυπταμίνη. Ειδικότερα, το ADP διεγείρει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων $P2Y_{12}$ (Parker et al., 2022).

Η διέγερση των υποδοχέων $P2Y_{12}$ του ADP οδηγεί σε ενίσχυση της απόκρισης προς μια σειρά αγωνιστών και συμβάλλει σημαντικά στην ενεργοποίηση των υποδοχέων $GP_{IIb/IIIa}$ στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, που προάγει την συσσώρευση αιμοπεταλίων. Στη διαδικασία συμμετέχει το ινωδογόνο (Parker et al., 2022).

2.2 Παθοφυσιολογία της θρομβωτικής απόκρισης που δείχνει στόχους για αντιθρομβωτικά φάρμακα



Εικόνα 1.

Παθοφυσιολογία της θρομβωτικής απόκρισης που δείχνει στόχους για αντιθρομβωτικά φάρμακα. 5HT: 5-υδροξυτρυπταμίνη (σεροτονίνη). AA: αραχιδονικό οξύ. ADP: διφωσφορική αδενοσίνη. ATP: τριφωσφορική αδενοσίνη. Ca^{2+} : ασβέστιο. COX1: κυκλο-οξυγενάση 1. GP: γλυκοπρωτεΐνη. IXa: ενεργοποιημένος παράγοντας IX. P2X₁: υποδοχέας ATP αιμοπεταλίων. P2Y₁/P2Y₁₂: υποδοχείς ADP αιμοπεταλίων. PAR: ενεργοποιημένος υποδοχέας πρωτεάσης. PLA₂: φωσφολιπάση A₂. PSGL1: συνδετήρας γλυκοπρωτεΐνης P-σελεκτίνης 1. TF: παράγοντας ιστού. TPα: υποδοχέας θρομβοζάνης α. TXA₂: θρομβοζάνη A₂. TXA₂s: θρομβοζάνη A₂ συνθάση. Va: ενεργοποιημένος παράγοντας V. VIIa: ενεργοποιημένος παράγοντας VII. VIIIa: ενεργοποιημένος παράγοντας VIII. VASP: αγγειοδιασταλτική φωσφοπρωτεΐνη. vWF: παράγοντας von Willebrand. Xa: ενεργοποιημένος παράγοντας X. XIa: ενεργοποιημένος παράγοντας XI. XIIa: ενεργοποιημένος παράγοντας XII. XIIIa: ενεργοποιημένος παράγοντας XII (Parker et al., 2022).

Εκτός από την ασπιρίνη, υπάρχουν αρκετοί από του στόματος χορηγούμενοι ανταγωνιστές των P2Y₁₂ υποδοχέων των αιμοπεταλίων. Η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη είναι θειενοπυριδίνες που αναστέλλουν μη αναστρέψιμα τη δράση των αιμοπεταλίων (Patrono et al., 2017). Το ποσοστό αναστολής της δράσης των φαρμάκων αυτών αξιολογείται με τον προσδιορισμό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η τικαγρελόρη έχει αναστρέψιμη δράση. Η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη αναστέλλουν πιο ισχυρά τα αιμοπετάλια, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (Parker et al., 2022).

Έχουν επίσης αναπτυχθεί παρεντερικά χορηγούμενοι αναστολείς P2Y₁₂. Η κανγκρελόρη είναι φάρμακο με αναστρέψιμη ισχυρή δράση ATP, με ταχεία έναρξη και αναστολή της επίδρασής του. Η σελατογρέλη (selatogrel) είναι ένας άλλος, παρεντερικά χορηγούμενος αναστολέας των υποδοχέων P2Y₁₂ που χορηγείται υποδόρια (Parker et al., 2022). Η δράση του είναι μη αναστρέψιμη και η χρήση του βρίσκεται σε μελέτη φάσης III.

2.3 Ενεργοποίηση Καταρράκτη Πήξης

Η βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου οδηγεί σε έκθεση του υποενδοθηλιακού χώρου (matrix) και ενεργοποίηση του παράγοντα XII, κινητοποιώντας την αλυσίδα ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης που είναι γνωστή ως ενδογενής οδός (Renné et al., 2012).

Ο ιστικός παράγοντας, που εκφράζεται υποενδοθηλιακά και απελευθερώνεται σε μικροσωματίδια προερχόμενα από αθηρωματικές πλάκες, μπορεί να ενεργοποιήσει τον παράγοντα IX όταν βρίσκεται σε σύμπλοκο με τον παράγοντα VII (Parker et al., 2022).

Η κινητοποίηση είτε του ενζύμου, είτε του εξωγενούς ενζύμου της πήξης, μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του παράγοντα X, ο οποίος συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα V, το ασβέστιο και τα φωσφολιπίδια, ώστε να σχηματιστεί το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης. Η προθρομβίνη (II) μετατρέπεται σε θρομβίνη (IIa), και ακολούθως το ινωδογόνο μετατρέπεται σε ινική που είναι αδιάλυτη και σχηματίζει δίκτυο (Parker et al., 2022).

Το ινώδες λύεται από την πλασμίνη, ένα πρωτεολυτικό ένζυμο, και ακολούθως αποικοδομείται σε θραύσματα. Η πλασμίνη προέρχεται από το πλασμινογόνο, με τη βοήθεια του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου και αναστέλλεται ενδογενώς από την αντιπλασμίνη (Parker et al., 2022).

Οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ όπως η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη, μειώνουν τη βιολογική δραστηριότητα των προθρομβωτικών παραγόντων που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ (II, VII, IX, X). Τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (NOACs) περιλαμβάνουν τους anti-Xa αναστολείς apixaban, edoxaban και rivaroxaban και τον αναστολέα θρομβίνης dabigatran (Yeh et al., 2015).

2.4 Διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ αιμοπεταλίων και καταρράκτης πήξης

Παρά το γεγονός ότι τα αιμοπετάλια και η πήξη συχνά εξετάζονται χωριστά όταν συζητούνται θέματα από την φυσιολογία και την φαρμακολογία, φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ των δύο. Η θρομβίνη δημιουργείται κατά την ενεργοποίηση της πήξης και διεγείρει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μέσω δράσης στον ενεργοποιημένο από πρωτεάση υποδοχέα (protease-activated receptor, PAR) 1 και, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, στον PAR4. Παράλληλα, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν θρομβίνη και αυξάνουν έτσι την πήξη (Parker et al., 2022).

3. Ειδικά θέματα παθοφυσιολογίας στον διαβήτη

Ο ΣΔΤ2 είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για πρόκληση αθηροθρόμβωσης και επίσης για θρόμβωση μετά από παρεμβάσεις σε αγγεία (Mi et al., 2016).

Τα άτομα με ΣΔΤ2 έχουν μεγαλύτερο φορτίο αθηροσκληρωτικής πλάκας από εκείνα χωρίς ΣΔΤ2 και η έναρξη της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης ξεκινάει σε μικρότερη ηλικία. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η αθηροσκλήρωση σε άτομα με ΣΔΤ2 είναι πιο πιθανό να αφορά σε περιφερικά αγγεία (Lowry et al., 2018).

Οι λόγοι γι' αυτό δεν είναι πλήρως κατανοητοί και είναι πιθανώς πολυπαραγοντικοί, αλλά στον ΣΔ είναι εμφανής μια σειρά από σχετικές παθολογικές διεργασίες όπως η υπεργλυκαιμία, η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Αυτές συμβάλλουν τόσο στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, όσο και στην αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία προθρομβωτικού περιβάλλοντος (Carrizzo et al., 2018).

Οι δείκτες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων ενισχύονται σε άτομα με ΣΔ (Patrono & Rocca, 2019).

Οι επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας στα αιμοπετάλια περιλαμβάνουν αύξηση της έκφρασης των GPIIb, GPIIb/IIIa και P2Y12 (Soma et al., 2016).

Οι αλλαγές που προκαλούνται από την υπεργλυκαιμία στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση με μαγνήσιο και ασβέστιο, αυξάνουν την ευαισθησία των αιμοπεταλίων σε αγωνιστές όπως η ADP, η επινεφρίνη και η θρομβίνη (Parker et al., 2022). Η σύνθεση TXA₂ και F2-ισοπροστανίου αυξάνεται, η τελευταία μέσω οξειδωτικού στρες, οδηγώντας σε αυξημένη διέγερση του TPα υποδοχέα (Santilli et al., 2015). Η μειωμένη ευαισθησία στην PGI₂, στο μονοξείδιο του αζώτου και στην ινσουλίνη, αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και συμβάλλει στην υπερ-αντιδραστικότητα (Parker et al., 2022).

Ακόμη, στους ασθενείς με ΣΔ, σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν ΣΔ, η παραγωγή των αιμοπεταλίων επιταχύνεται. Αυτή η αυξημένη δραστηριότητα δημιουργίας και καταστροφής των αιμοπεταλίων που υπάρχουν στην κυκλοφορία, σημαίνει ότι ανά πάσα στιγμή υπάρχει αναλογικά μεγαλύτερο μέρος νεαρών αιμοπεταλίων, τα οποία είναι υπερ-αντιδραστικά (Parker et al., 2022). Εκτός από την αύξηση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων, η συχνότερη εμφάνιση στην κυκλοφορία, αιμοπεταλίων που δεν έχουν υποστεί ακόμη κάποια επίδραση από ασπιρίνη (aspirin-naïve platelets), σημαίνει ότι είναι περισσότερα αυτά που έχουν μη ανεσταλμένη COX1 (Parker & Storey, 2021).

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι ο ΣΔΤ2 επηρεάζει την έκφραση των μικρο-RNAs που σχετίζονται με τα αιμοπετάλια (miR-223, miR-26b, miR-126, miR-140), τα οποία διαδραματίζουν ρόλο στην έκφραση ευρέος φάσματος γονιδίων, που περιλαμβάνουν εκείνα που κωδικοποιούν τον υποδοχέα P2Y12 και την P-σελεκτίνη, αν και η σημασία αυτού του θέματος δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί πλήρως (Pordzik et al., 2019).

Εκτός από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ο ΣΔΤ2 μπορεί να επηρεάσει την πήξη και την ινωδόλυση. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων του ιστικού παράγοντα, της προθρομβίνης, του παράγοντα VII και του ινωδογόνου, τα οποία οδηγούν σε εξασθένηση της αντιπηκτικής και ινωδολυτικής δραστηριότητας (Parker et al., 2022). Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και τα επίπεδα γλυκοζυλίωσης και οξειδωσής του οδηγούν σε πιο συμπαγή, πυκνά δίκτυα ινικής και μειωμένη ινωδόλυση (Kearney et al., 2017).

Η υπεργλυκαιμία αναστέλλει την ινωδολυτική δραστηριότητα του πλασμινογόνου μέσω της πρόκλησης ποιοτικών αλλαγών. Η ινωδόλυση εξασθενεί περαιτέρω, από αυξημένα επίπεδα αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1 (PAI-1) και ενεργοποιήσιμου από θρομβίνη αναστολέα ινωδόλυσης (TAF-1), καθώς και από ενσωμάτωση σε θρόμβο του συμπληρώματος C3 και του αναστολέα πλασμίνης (Kearney et al., 2017).

Επίσης, ο ΣΔ φαίνεται ότι ενισχύει την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης (Parker et al., 2022).

Τέλος, τα άτομα με ΣΔ παρουσιάζουν συχνά άλλες μεταβολικές παθήσεις, όπως παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και αυξημένη συστηματική φλεγμονή. Αυτές αλληλεπιδρούν με τον ΣΔΤ2 και ενισχύουν περαιτέρω την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και μειώνουν την ινωδόλυση (Kearney et al., 2017).

4. Αντιθρομβωτική θεραπεία στον διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από την αδυναμία του οργανισμού να ρυθμίσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, είτε λόγω ανεπαρκούς παραγωγής ινσουλίνης, όπως φαίνεται στον ΣΔΤ1, είτε λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία είναι κοινή στον ΣΔΤ2. Η διαχείριση του διαβήτη περιλαμβάνει μια πολύπλευρη προσέγγιση που περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής, παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα και φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη διατήρηση της γλυκόζης στο αίμα σε υγιές επίπεδο και την πρόληψη επιπλοκών. Η αντιθρομβωτική θεραπεία, από την άλλη πλευρά, είναι μια θεραπευτική στρατηγική που στοχεύει στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων ή θρόμβων αίματος, που μπορεί να είναι επιπλοκή σε ασθενείς με διαβήτη λόγω του αυξημένου κινδύνου αθηροσκλήρωσης και άλλων καρδιαγγειακών προβλημάτων. Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε άτομα με ΣΔΤ2. Η αθηρωμάτωση που ξεκινά πρόωρα και είναι πιο επιθετική, σε συνδυασμό με ένα περιβάλλον που ενισχύει τις πιθανότητες για θρόμβωση, συμβάλλει σε αύξηση του κινδύνου για τα αγγεία ατόμων με ΣΔ. Αυτό μπορεί να ονομαστεί καλύτερα ως προθρομβωτικό περιβάλλον και σημαίνει ότι υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, αλλά αυτή συμβαίνει μαζί με διαταραγμένη ινωδόλυση, καθώς οι παράγοντες πήξης έχουν ήδη υποστεί

ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές. Ωστόσο, ο τρόπος που γίνεται η διαχείριση για να μειωθεί ο κίνδυνος να υποστούν θρόμβωση άτομα με και χωρίς ΣΔ, παραμένει σε μεγάλο βαθμό παρόμοιος (Ajjan et al., 2021).

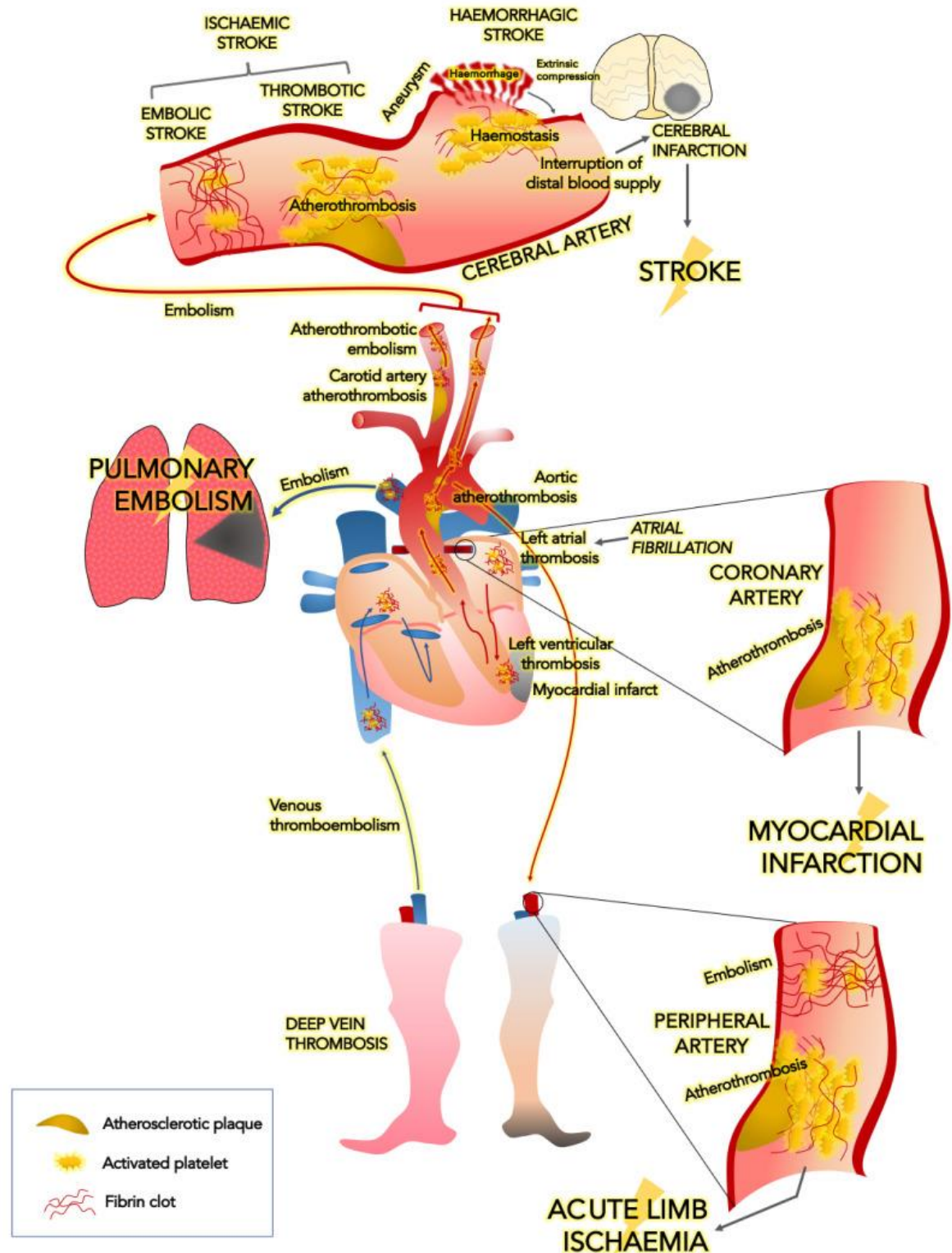
Οι στρατηγικές πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης συνήθως ταυτίζονται στους ασθενείς με ΣΔΤ2. Πρέπει να ληφθούν υπόψη συνδυασμοί αντιθρομβωτικής θεραπείας με αντιαιμοπεταλιακούς και αντιπηκτικούς φαρμακευτικούς παράγοντες που χορηγούνται τόσο στην οξεία φάση, όσο και στη συνέχεια, σε βάθος χρόνου. Τόσο για τη χορήγηση πρωτογενούς, όσο και δευτερογενούς πρόληψης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αξιολογείται ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας που αντιμετωπίζεται με την αντιαιμοπεταλιακή ή την αντιπηκτική θεραπεία (Ajjan et al., 2021).

Η θεραπεία περιλαμβάνει μια σειρά φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αντιπηκτικών όπως η ηπαρίνη, που επιβραδύνουν τη διαδικασία πήξης, αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων όπως η ασπιρίνη, που εμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και θρομβολυτικών, που διαλύουν τους θρόμβους που έχουν ήδη σχηματιστεί. Η χρήση αυτών των φαρμάκων πρέπει να γίνεται προσεκτικά, καθώς μπορούν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρών συμβάντων, όπως καρδιακά επεισόδια και εγκεφαλικά, τα οποία είναι πιο διαδεδομένα σε άτομα με διαβήτη. Είναι ζωτικής σημασίας για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να αξιολογούν τους μεμονωμένους κινδύνους και τα οφέλη όταν εξετάζουν την αντιθρομβωτική θεραπεία για ασθενείς με διαβήτη, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών και την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης. Η διασταύρωση της διαχείρισης του διαβήτη και της αντιθρομβωτικής θεραπείας αντιπροσωπεύει έναν πολύπλοκο τομέα της ιατρικής πρακτικής που απαιτεί βαθιά κατανόηση της παθοφυσιολογίας και των δύο παθήσεων, καθώς και των μηχανισμών δράσης των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων που εμπλέκονται (Ajjan et al., 2021).

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας ισχυρός, ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) και συνεπώς για αθηροθρομβωτικά επεισόδια. Σε σύγκριση με τα άτομα που δεν έχουν διαβήτη, τα άτομα με ΣΔΤ2 διατρέχουν και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και παρουσία κολπικής μαρμαρυγής και φλεβικής θρομβοεμβολής. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και ο καταρράκτης πήξης είναι οι κεντρικοί μηχανισμοί της

θρόμβωσης. Για την αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης είναι διαθέσιμα αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά φάρμακα. Η αντιθρομβωτική θεραπεία συνήθως ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης ενός αθηροθρομβωτικού επεισοδίου, ή σε άτομα με χρόνια στεφανιαία σύνδρομα. Οι κλινικές αποφάσεις σχετικά με την αντιθρομβωτική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται αξιολογώντας τους κινδύνους που διατρέχει ένα άτομο για ισχαιμία και αιμορραγία (Parker et al., 2022).

Παρά τον έναν αιώνα προόδου στην κατανόηση και τη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), ο επιπολασμός του συνεχίζει να αυξάνεται και, επιπλέον, παραμένει ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD), οδηγώντας σε σημαντική επιβάρυνση της πρόωρης θνησιμότητας και νοσηρότητας (Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2010).



Εικόνα 2. Το φάσμα των οξέων καρδιαγγειακών συμβάντων που σχετίζονται με τη θρόμβωση και την αιμόσταση σε ΣΔ (Parker et al., 2022).

Η ASCVD περιλαμβάνει ένα φάσμα κλινικών συνδρόμων. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει οξείες εκδηλώσεις, όπως οξέα στεφανιαία σύνδρομα, έμφραγμα του

μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, ΑΕΕ ή οξεία ισχαιμία των άκρων (acute limb ischemia, ALI (Parker et al., 2022)). Η ASCVD μπορεί να οδηγήσει και σε χρόνιες παθήσεις, όπως χρόνια στεφανιαία σύνδρομο, σταθερή στηθάγχη (>1 έτος πριν) περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων (Parker et al., 2020).

Τα περισσότερα οξέα αθηρωματικά επεισόδια προκαλούνται από θρόμβωση. Η κλινική εικόνα της θρόμβωσης σχετίζεται κυρίως με την εντόπισή της, όπως στις στεφανιαίες αρτηρίες, στις εγκεφαλικές αρτηρίες όπου οδηγεί σε θρομβωτικό ΑΕΕ, στις περιφερικές αρτηρίες όπου οδηγεί σε οξεία ή χρόνια ισχαιμία των άκρων, ή σε εν τω βάθει φλέβες των άκρων όπου οδηγεί σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (deep vein thrombosis, DVT). Μια εναλλακτική περίπτωση είναι, ένας θρόμβος που σχηματίζεται σε ένα σημείο και μπορεί να προκαλέσει εμβολισμό, οδηγώντας σε εκδηλώσεις όπως οξεία πνευμονική εμβολή (συνήθως DVT εμβολή στις πνευμονικές αρτηρίες) ή εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο (συνήθως θρόμβος αριστερού κόλπου στις εγκεφαλικές αρτηρίες) (Parker et al., 2020; Konstantinides et al., 2020).

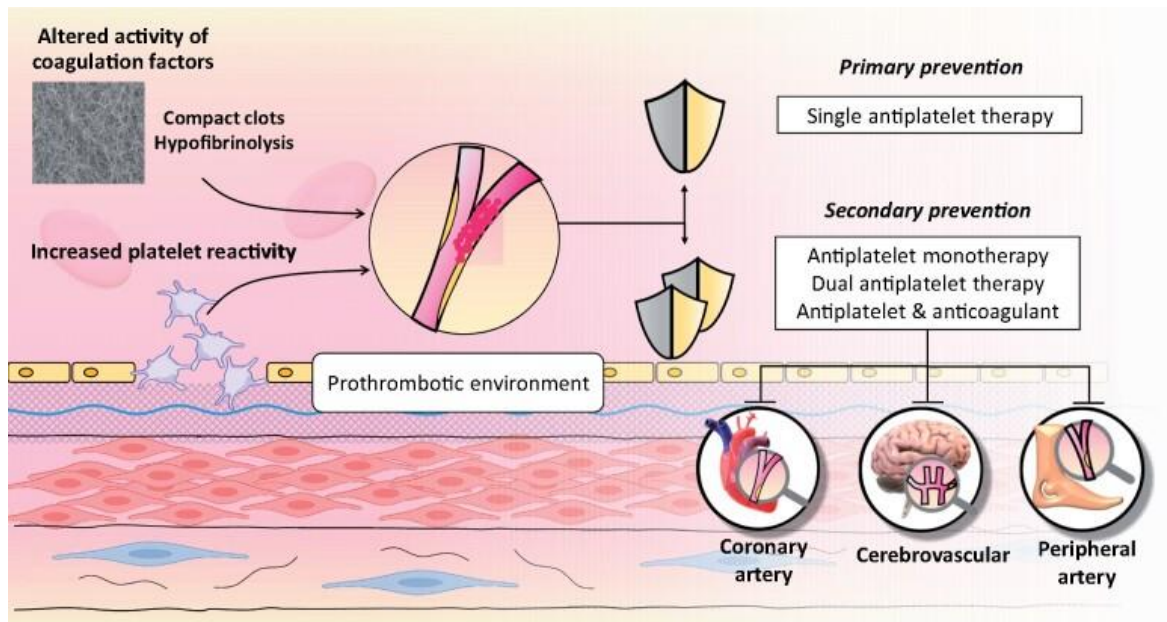
Εκτός από τις αθηροσκληρωτικές ασθένειες, τα άτομα με ΣΔΤ2 έχουν συχνότερα κολπική μαρμαρυγή και διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ και επακόλουθα καρδιοεμβολικά επεισόδια (Parker et al., 2022).

Η φλεγμονή, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η ενεργοποίηση της πήξης είναι καταστάσεις αλληλένδετες με τον ΣΔΤ2. Παράλληλα με τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης και τη ρύθμιση άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η διακοπή του καπνίσματος, η αντιθρομβωτική θεραπεία, στην οποία περιλαμβάνονται η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και η αντιπηκτική θεραπεία που χορηγείται από του στόματος, συνιστά βασικό συστατικό της θεραπείας και πρόληψης αθηροθρομβωτικών και καρδιοεμβολικών επεισοδίων (Parker et al., 2022). Η αντιθρομβωτική θεραπεία έχει εξελιχθεί σε μεγάλο βαθμό τις τελευταίες δεκαετίες, τόσο ως προς το εύρος των διαθέσιμων φαρμάκων, όσο και ως προς την κατανόηση του καλύτερου δυνατού τρόπου χρήσης τους από τους ειδικούς (Patrono et al., 2017).

Ενώ η αντιθρομβωτική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης, κυρίως τον συνδυασμό των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων (MACE, που τυπικά ορίζεται ως καρδιαγγειακός θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου), οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η εξισορρόπηση αυτών των κινδύνων

είναι σημαντική για την ερμηνεία των δεδομένων από κλινικές δοκιμές και την .(Storey, 2020).

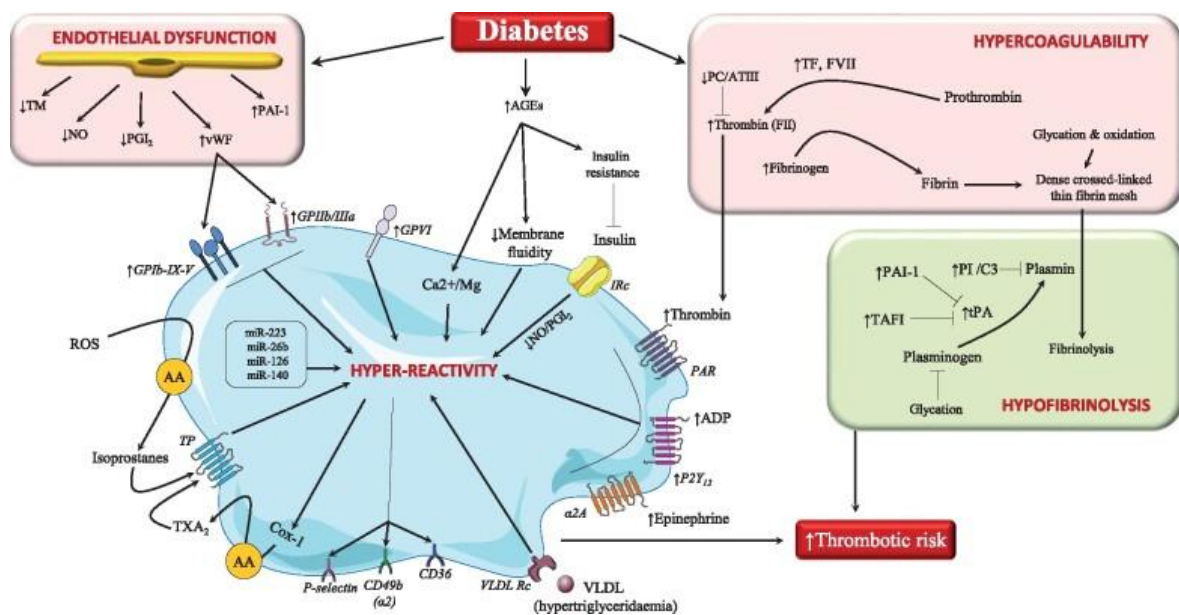
Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε άτομα με ΣΔΤ2. Η πρόωρη και πιο επιθετική αθηρωμάτωση σε συνδυασμό με ένα ενισχυμένο θρομβωτικό περιβάλλον, συμβάλλει σε αύξηση του κινδύνου για τα αγγεία ατόμων με ΣΔ. Αυτό το προθρομβωτικό περιβάλλον οφείλεται στην αυξημένη δραστηριότητα αιμοπεταλίων, στην διαταραγμένη ινωδόλυση, σε ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές στους παράγοντες πήξης. Ωστόσο, οι στρατηγικές διαχειρίσεις για τη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης ατόμων με και χωρίς ΣΔ, παραμένουν σε μεγάλο βαθμό παρόμοιες. (Ajjan et al., 2021). Οι στρατηγικές πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης συνήθως ταυτίζονται στους ασθενείς με ΣΔΤ2. Οι συνδυασμοί αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων χορηγούνται τόσο στην οξεία φάση, όσο και μακροπρόθεσμα. Τόσο για την χορήγηση πρωτογενούς, όσο και για την δευτερογενούς πρόληψη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν και να αξιολογείται ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας που σχετίζεται με την αντιθρομβωτική ή την αντιπηκτική θεραπεία.



Εικόνα 3. Αθηροθρόμβωση στον διαβήτη (Ajjan et al., 2021).

Τα άτομα με ΣΔ έχουν κάποια ροπή προς αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση (Mi et al., 2016).

Ο ΣΔ χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό παθολογικών διεργασιών, οι οποίες βλάπτουν το ενδοθήλιο και αυξάνουν την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, καταλήγοντας σ' αυτό που χαρακτηρίζεται ως προθρομβωτικό περιβάλλον. Οι διεργασίες αυτές μπορεί να είναι υπεργλυκαιμία, χρόνια φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και σχετιζόμενες μεταβολικές παθήσεις. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί ένα εύρημα που αναμένεται για ασθενείς με ΣΔ και συμβάλλει στη σταδιακή μεταβολή προς μια προθρομβωτική κατάσταση (Carrizzo et al., 2018).



Εικόνα 4.

Ο διαβήτης ενισχύει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, μειώνοντας ως επακόλουθο την έκφραση ή/και απελευθέρωση μορίων. Από αυτή μπορεί να ξεκινήσει μια μείωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ο σχηματισμός θρόμβου.

Σε ό,τι αφορά στα αιμοπετάλια, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχουν μηχανισμοί με τους οποίους ο διαβήτης θα μπορούσε να ενισχύσει την ευαισθησία των αιμοπεταλίων για να ενεργοποιηθούν, όπως:

- (i) τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end-products, AGEs) σε μεγαλύτερες ποσότητες, οι οποίες προξενούν αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβάλλουν τη ρευστότητα της μεμβράνης.
- (ii) ενίσχυση του οξειδωτικού στρες που οδηγεί στο σχηματισμό ισοπροστανών, οι οποίες επάγουν επίσης την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αλληλεπιδρώντας με τον υποδοχέα θρομβοξανής (thromboxane receptor, TP).

(iii) αύξηση της παραγωγής θρομβοξανθής (TXA₂).

(iv) αυξάνεται και η έκφραση πολυάριθμων υποδοχέων ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και η αντιδραστικότητα αρκετών αγωνιστών αιμοπεταλίων.

Όσον αφορά την πήξη, υπάρχει κάποιος συσχετισμός μεταξύ διαβήτη και υψηλότερης ποσότητας ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF), θρομβίνης (παράγοντας II) και παραγωγής ινωδογόνου, τα οποία, σε συνδυασμό με τη μείωση της παρουσίας αντιπηκτικών πρωτεϊνών [σύμπλεγμα πρωτεΐνης C-αντιθρομβίνης III (protein C-antithrombin III complex, PC/ATIII)], ευνοούν το σχηματισμό του πλέγματος ινώδους. Αυτό υφίσταται γλυκοζυλίωση και τροποποιήσεις που σημαίνουν οξείδωση, με αποτέλεσμα να γίνεται πυκνότερο και πιο ανθεκτικό στην ινωδόλυση.

Ο διαβήτης έχει κάποια σύνδεση και με μια υπο-ινωδολυτική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υψηλότερη αφθονία αναστολέων του ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, tPA). Δύο από αυτούς είναι ο αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) και ο ενεργοποιήσιμος με θρομβίνη αναστολέας ινωδόλυσης (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI). Σύνδεση του ΣΔ καταγράφεται και με την αύξηση της ενσωμάτωσης αντιινωδολυτικών πρωτεϊνών στον θρόμβο [αναστολέας πλασμίνης (plasmin inhibitor, PI) και συμπλήρωμα 3 (complement, C3)], οι οποίες μειώνουν συλλογικά την αποτελεσματικότητα της ινωδόλυσης (Ajjan et al., 2021).

AA (arachidonic acid): αραχιδονικό οξύ. ADP (adenosine diphosphate): διφωσφορική αδενοσίνη. Cox (cyclooxygenase): κυκλοοξυγενάση. GP (glycoprotein): γλυκοπρωτεΐνη. IRc (insulin receptors): υποδοχείς ινσουλίνης. miR: microRNAs. NO (nitric oxide): μονοξείδιο του αζώτου. PAR (protease-activated receptor): ενεργοποιημένος από πρωτεάση υποδοχέας. PGI₂ (prostacyclin ή prostaglandin I₂): προστακυκλίνη. ROS (reactive oxygen species): αντιδραστικές μορφές οξυγόνου. TM (thrombomodulin): θρομβομοντουλίνη. VLDL (very-low-density lipoprotein): λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας. vWF (von Willebrand factor): παράγοντας von Willebrand (Ajjan et al., 2021).

Στα αιμοπετάλια λειτουργεί μια σειρά μηχανισμών, για να ενισχυθεί η αντιδραστικότητά τους. Με υψηλότερη έκφραση των υποδοχέων των αιμοπεταλίων σχετίζεται η υπεργλυκαιμία. Τέτοιοι υποδοχείς είναι οι γλυκοπρωτεΐνες (GP) Iba,

GP1Ib/IIIa και P2Y12. Δευτερογενώς, μειώνεται η ρευστότητα της μεμβράνης των αιμοπεταλίων λόγω αύξησης της γλυκοζυλίωσης, εντονότερης σύνθεσης θρομβοξανθής (TX) A2, ενώ υπάρχει και αύξηση των δεικτών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Το οξειδωτικό στρες που οφείλεται στις συνθήκες που προκαλεί ο διαβήτης, αυξάνει και αυτό την παραγωγή των F2-ισοπροστανών. Οι TXA2 και F2-ισοπροστανές, με τη σειρά τους, ενεργοποιούν τους υποδοχείς θρομβοξανθής και ενισχύουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Υπάρχουν επίσης μειωμένη ευαισθησία στους ανασταλτικούς παράγοντες προστακυκλίνη, μονοξειδίο του αζώτου και ινσουλίνη και αλλαγές στην περιεκτικότητα των αιμοπεταλίων σε miRNAs, που είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν τη λειτουργία των πρώτων (miR-223, miR-26b, miR-126, miR-140). Οπότε προκύπτει πλέον υπερ-αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η ανισορροπία στην ομοιόσταση μαγνησίου και ασβεστίου στο εσωτερικό των αιμοπεταλίων, καθιστά τα αιμοπετάλια πιο ευαίσθητα στην επινεφρίνη, τη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και τη θρομβίνη. Ο ΣΔ χαρακτηρίζεται επίσης από την επιταχυνόμενη ανακύκλωση (turnover) αιμοπεταλίων, όπως αποδεικνύεται από την απελευθέρωση περισσότερων αντιδραστικών, δικτυωτών αιμοπεταλίων που εμφανίζουν μειωμένη απόκριση σε αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (Ajjan et al., 2021).

Τα αιμοπετάλια σχηματίζονται από μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών, παραμένουν στην κυκλοφορία του αίματος για 7-10 ημέρες και στη συνέχεια καταστρέφονται στον σπλήνα και/ή στο ήπαρ. Επομένως, το θέμα είναι πόσο γρήγορα ανανεώνονται για να υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός τους στην κυκλοφορία, ή αν αυξάνονται ή μειώνονται εξαιτίας κάποιου προβλήματος υγείας. Σε κανονικές συνθήκες, εδώ και πολλά χρόνια (Siegel et al., 1989) ο ρυθμός ανανέωσης των αιμοπεταλίων θεωρείται πως κυμαίνεται μεταξύ 1.200 και 1.600 αιμοπεταλίων/μl/hr.

Τα δικτυωτά αιμοπετάλια (RP) είναι το νεότερο κλάσμα αιμοπεταλίων που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Αυτά τα ανώριμα αιμοπετάλια έχουν αυξημένη περιεκτικότητα σε RNA, μεγαλύτερο όγκο κυττάρων, πιο πυκνούς κόκκους, υψηλότερα επίπεδα δεικτών ενεργοποίησης επιφάνειας και πιστεύεται ότι είναι πιο αντιδραστικά σε σύγκριση με τα ώριμα αντίστοιχά τους. Τα RP έχουν συσχετιστεί με καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτη και αυξημένη θνησιμότητα (Hamad et al., 2021). Τέλος, τα αιμοπετάλια από ασθενείς με ΣΔ ωθούν ευκολότερα τη φωσφατιδυλοσερίνη στην εξωτερική μεμβράνη των αιμοπεταλίων, παρέχοντας έτσι

μία επιφάνεια, ευνοϊκότερη για να συγκεντρωθούν παράγοντες πήξης και να ενεργοποιηθεί ο ιστικός παράγοντας (Ajjan et al., 2021).

Στον κίνδυνο θρόμβωσης συμβάλλουν επίσης και σχετικές μεταβολικές παθήσεις όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και η συστηματική φλεγμονή. Φλεγμονώδη μόρια στην κυκλοφορία [παράγοντας νέκρωσης όγκου-α, ιντερλευκίνη (IL)-1 και IL-6, σελεκτίνη, διαλυτός συνδέτης CD40] ευνοούν εκτός από την ενίσχυση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων, ένα υπερπηκτικό περιβάλλον. Επιπλέον, σε πειράματα στα οποία, με μεταμοσχεύσεις κυττάρων μυελού των οστών από διαβητικούς επίμυες, δημιουργήθηκαν χίμαιρες φυσιολογικών επίμυων, προέκυψε προθρομβωτικός φαινότυπος, παρόμοιο με αυτόν από τα ζώα-δότες. Αυτό υποδεικνύει την ύπαρξη επιδράσεων του ΣΔ που «αποτυπώνονται» (imprinting) στα αιμοποιητικά κύτταρα (Ajjan et al., 2021).

Όταν ένα γονίδιο «αποτυπώνεται» (imprinted), σημαίνει ότι οι άνθρωποι κληρονομούν δύο αλληλόμορφα από τη μητέρα και τον πατέρα, και τα δύο είναι λειτουργικά για την πλειονότητα των γονιδίων, αλλά μερικές φορές το ένα απενεργοποιείται ή «σφραγίζεται» (“stamped”) και δεν φαίνεται στους απογόνους, ότι το γονίδιο είναι «αποτυπωμένο» (imprinted). Η αποτύπωση σημαίνει ότι αυτό το γονίδιο αποσιωπάται και εκφράζεται γονίδιο από τον άλλο γονέα (Millership et al., 2019).

Οι διαταραχές αποτύπωσης (imprinting disorders, IDs) είναι μια ομάδα συγγενών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από αλληλεπικαλυπτόμενα κλινικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την αύξηση, την ανάπτυξη και το μεταβολισμό και συνήθως μοριακές διαταραχές που επηρεάζουν γονιδιωματικά αποτυπωμένες χρωμοσωμικές περιοχές και γονίδια (Eggermann et al., 2015).

Στον ΣΔ συμβαίνουν επίσης αρκετές προθρομβωτικές αλλοιώσεις στο σύστημα πήξης-ινωδολυτικού συστήματος, οι οποίες περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων ιστικού παράγοντα, προθρομβίνης, παράγοντα VII και ινωδογόνου. Αυτή συνδυάζεται με μείωση της αντιπηκτικής και ινωδολυτικής δραστηριότητας. Οι διαβητικοί θρόμβοι εμφανίζουν συμπαγή δίκτυα ινώδους, με πυκνά αθροιζόμενες λεπτές ίνες που είναι ανθεκτικές στην ινωδόλυση. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία προκαλεί ποιοτικές αλλαγές στο πλασμινογόνο, οι οποίες εμποδίζουν την ινωδολυτική του δράση. Στον θρόμβο προστίθεται η αύξηση της ενσωμάτωσης αντι-ινωδολυτικών πρωτεϊνών (συμπλήρωμα C3 και αναστολέας πλασμίνης). Αυτές οι αλλαγές θέτουν περαιτέρω σε κίνδυνο την ινωδόλυση. Παρά το προθρομβωτικό

περιβάλλον που είναι προφανές ότι διαμορφώνεται, οι ασθενείς με ΣΔ υπόκεινται στο παράδοξο φαινόμενο της αύξησης του κίνδυνου αιμορραγίας, ιδιαίτερα μετά από εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (acute coronary syndrome, ACS). Ωστόσο, και τα δεδομένα για σταθεροποιημένους ασθενείς δεν είναι σαφέστερα: η μελέτη διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (dual antiplatelet therapy, DAPT) (περιγράφεται πιο αναλυτικά στην «Δευτεροβάθμια Πρόληψη») δεν ανέφερε αύξηση μακροχρόνιων, μέτριων ή σοβαρών αιμορραγικών συμβαμάτων, σε άτομα με ΣΔ, πράγμα το οποίο πιθανώς σχετίζεται με την εξαίρεση όσων παρουσίασαν αιμορραγικά συμβάματα τους πρώτους 12 μήνες, ενώ αυξημένος κίνδυνος καταγράφηκε στα μητρώα REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) και CORONOR (Suivi d'une cohorte de patients Coronariens stables en région Nord-pas-de-Calais) (Ducrocq et al., 2010; Lemesle et al., 2018).

Οι ακριβείς μηχανισμοί για την αύξηση τόσο της θρόμβωσης όσο και του κινδύνου αιμορραγίας σε ορισμένους ασθενείς με διαβήτη, δεν είναι ακόμη όσο κατανοητοί θα ήθελαν οι ειδικοί για να βοηθήσουν τους ασθενείς, αν και φαίνεται ότι οι νεφρικές επιπλοκές μπορεί να παίζουν έναν ρόλο (Goel et al., 2020).

Επίσης, η επί χρόνια, συνεχής ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των πρωτεϊνών που συμβάλλουν στην πήξη, ενδέχεται να «εξαντλήσει» το σύστημα ορισμένων ασθενών με ΣΔ, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αιμορραγίας (Nogami et al., 2017).

5. Στόχοι για να καταπολεμηθεί η θρόμβωση

Οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες είναι ένα κρίσιμο συστατικό στη διαχείριση των θρομβωτικών διαταραχών, που λειτουργούν για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε αντιπηκτικά, τα οποία κυρίως εμποδίζουν το σχηματισμό νέων θρόμβων και την ανάπτυξη υπαρχόντων, και σε αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, που εμποδίζουν τα αιμοπετάλια να συσσωρευτούν για να σχηματίσουν θρόμβο.

Στη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου, χρησιμοποιούνται συνήθως αρκετοί αντιθρομβωτικοί παράγοντες. Οι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο σε

αυτόν τον θεραπευτικό τομέα, με την ασπιρίνη να είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη λόγω της ικανότητάς της να αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων μέσω του αποκλεισμού της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1). Για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αθηροθρομβωτικών επεισοδίων, πιο ισχυροί αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες όπως η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη μπορεί να προτιμώνται έναντι της κλοπιδογρέλης, η οποία έχει δείξει μειωμένη αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτοί οι παράγοντες δρουν δεσμεύοντας μη αναστρέψιμα τον υποδοχέα ADP P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων, παρέχοντας έτσι ένα πιο ισχυρό αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα. Τις τελευταίες δεκαετίες, οι δύο κύριοι στόχοι της αντιθρομβωτικής αγωγής είναι η αναστολή της παραγωγής TXA₂ των αιμοπεταλίων και η αναστολή των υποδοχέων P2Y₁₂ του ADP στα αιμοπετάλια (Ajjan et al., 2021).

6. Αντιπηκτικά

Μεταξύ των αντιπηκτικών, η βαρφαρίνη είναι βασικός πυλώνας εδώ και πολλά χρόνια, γνωστή για την αποτελεσματικότητά της σε διάφορες θρομβωτικές καταστάσεις. Ωστόσο, απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων πήξης του αίματος για να διατηρηθεί η θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τα τελευταία χρόνια, μια νέα κατηγορία αντιπηκτικών, γνωστά ως άμεσο από του στόματος αντιπηκτικά (direct oral anticoagulants, DOACs), έχει προβληθεί ευρύτερα. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα όπως το dabigatran, το οποίο αναστέλλει τη θρομβίνη, και αναστολείς του παράγοντα Xa όπως το apixaban, το rivaroxaban και το edoxaban. Αυτά τα DOACs έχουν το πλεονέκτημα ότι απαιτούν λιγότερο συχνή παρακολούθηση και έχουν λιγότερους διατροφικούς περιορισμούς σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Οι ηπαρίνες, μια άλλη ομάδα αντιπηκτικών, περιλαμβάνουν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (low molecular weight heparins, LMWHs) όπως η ενοξαπαρίνη. Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη συνήθως χορηγείται ενδοφλεβίως και απαιτεί στενή παρακολούθηση, ενώ τα LMWH μπορούν να χορηγηθούν υποδόρια και να έχουν μια πιο προβλέψιμη αντιπηκτική απόκριση, επομένως συχνά δεν απαιτείται τακτική παρακολούθηση.

6.1 Άλλες αντιθρομβωτικές προσεγγίσεις

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, που μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες επιπλοκές στην υγεία. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, που χρησιμοποιούνται συνήθως ως αντιπηκτικά, έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο του διαβήτη, ιδιαίτερα για τις πιθανές επιδράσεις τους σε αγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με τη νόσο. Έρευνες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη Κ παίζει ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Για παράδειγμα, μια ανεπάρκεια σε βιταμίνη Κ έχει συνδεθεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη, έναν βασικό παράγοντα για την ανάπτυξη διαβήτη. Επιπλέον, η βιταμίνη Κ εμπλέκεται στην καρβοξυλίωση ορισμένων πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για την αγγειακή υγεία. Τα ανεπαρκή επίπεδα καρβοξυλιωμένων πρωτεϊνών λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης Κ μπορούν να συμβάλουν στην ασβεστοποίηση των αγγείων, ένα κοινό πρόβλημα σε διαβητικούς ασθενείς.

Η βαρφαρίνη και άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ όπως η ασενοκουμαρόλη πρέπει να παρακολουθούνται εργαστηριακά για το αποτέλεσμά τους τακτικά και αυτή η προϋπόθεση, μαζί με τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ιδίως όταν συγχρησιμοποιείται με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, εμποδίζει την ευρεία χρήση τους.

Οι υποδοχείς P₂Y₁₂ του ADD στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων είναι υπεύθυνοι για την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Εφαρμόζονται και νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, στις οποίες περιλαμβάνονται αντιθρομβωτικοί παράγοντες που αναστέλλουν τους υποδοχείς PAR-1 της θρομβίνης όπως η βοραπαξάρη (voraparaxar), είτε με άμεσους αναστολείς θρομβίνης (με dabigatran). Άλλα από του στόματος αντιπηκτικά που έχουν ως τρόπο δράσης την αναστολή ενός μοναδικού παράγοντα πήξης είναι τα: απιξαμπάνη (apixaban), ριβαροξαβάνη (rivaroxaban) και εδοξαμπάνη (edoxaban) που αναστέλλουν τον ενεργοποιημένο παράγοντα X₂ (Ajjan et al., 2021).

Κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει τα αποτελέσματα της χρήσης ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σε διαβητικούς ασθενείς, ειδικά σε εκείνους με συννοσηρότητες όπως η ΚΜ. Σε μια μελέτη συγκρίθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Edoxaban, ενός από του στόματος αντιπηκτικού χωρίς βιταμίνη Κ, με καλά ελεγχόμενη χορήγηση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ, σε ασθενείς με ΚΜ και σακχαρώδη διαβήτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ενώ και οι δύο θεραπείες συσχετίστηκαν με παρόμοια ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων, υπήρχε μια

τάση προς λιγότερα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα στην ομάδα του Edoxaban, σε σύγκριση με την ομάδα ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Srinivasan et al., 2022).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη και των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ είναι πολύπλοκη, καθώς η ίδια η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για πολλές φυσιολογικές διεργασίες που θα μπορούσαν να διαταραχθούν από τη χρήση αυτών των ανταγωνιστών. Για παράδειγμα, οι εξαρτώμενες από τη βιταμίνη Κ πρωτεΐνες εμπλέκονται στη ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών και η αναστολή τους θα μπορούσε δυνητικά να επηρεάσει την υγεία των οστών, κάτι που ήδη προκαλεί ανησυχία στους διαβητικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, η επίδραση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ στο αγγειακό σύστημα θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις στις διαβητικές αγγειακές επιπλοκές, οι οποίες αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Δεδομένης της περίπλοκης σχέσης μεταξύ της βιταμίνης Κ και του μεταβολισμού της γλυκόζης, καθώς και των πιθανών κινδύνων και οφελών της θεραπείας με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σε διαβητικούς ασθενείς, είναι σημαντικό για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να λαμβάνουν προσεκτικά υπόψη τους μεμονωμένους παράγοντες που αφορούν σε συγκεκριμένο ασθενή, όταν συνταγογραφούν αυτά τα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει παρακολούθηση για σημεία αγγειακών επιπλοκών, διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας και διασφάλιση επαρκούς πρόσληψης βιταμίνης Κ μέσω διατροφής ή συμπληρωμάτων, για την υποστήριξη της συνολικής υγείας (Russo et al., 2020).

Ο σακχαρώδης διαβήτης, μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, καθιστώντας αναγκαία τη χρήση αντιπηκτικών για πρόληψη. Τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν ανταγωνίζονται τη βιταμίνη Κ (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs) έχουν αναδειχθεί ως προτιμώμενη εναλλακτική λύση έναντι των παραδοσιακών ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (vitamin K antagonists, VKAs) για πολλούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με διαβήτη, λόγω του ευνοϊκού προφίλ κινδύνου-οφέλους τους. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα NOACs δεν είναι μόνο αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΚΜ, αλλά παρουσιάζουν επίσης χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, μια ανησυχία ιδιαίτερα σημαντική για τα διαβητικά άτομα που ήδη διατρέχουν αυξημένο

κίνδυνο τέτοιων επιπλοκών. Για παράδειγμα, οι Jia et al. (2022) και οι Tsai et al. (2020) τόνισαν την παθοφυσιολογία που συνδέει τον διαβήτη και την ΚΜ και συζήτησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των NOACs έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με διαβήτη.

Σε άλλη μελέτη (Russo et al., 2018), υποστηρίχθηκε η επέμβαση για αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, με αντιπηκτική θεραπεία υπό NOAC σε ασθενείς με ΚΜ, σημειώνοντας σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και αιμορραγίας από κάθε αιτία στη διάρκεια ενός έτους, σε σύγκριση με τους VKAs. Επιπλέον, η έρευνα δείχνει ότι από τα NOACs, το rivaroxaban μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αγγειακού θανάτου σε διαβητικούς ασθενείς με ΚΜ, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, υποδηλώνοντας ένα πιθανό πλεονέκτημα σε αυτή τη συγκεκριμένη υποομάδα. Είναι σημαντικό για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να λαμβάνουν υπόψη τα ατομικά προφίλ ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας διαβήτη, όταν επιλέγουν μια αντιπηκτική θεραπεία, καθώς τα οφέλη και οι κίνδυνοι μπορεί να ποικίλλουν. Η συνεχιζόμενη έρευνα και οι κλινικές δοκιμές συνεχίζουν να βελτιώνουν την κατανόησή μας για τη βέλτιστη χρήση των NOAC σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών, με στόχο τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και της ποιότητας ζωής για όσους πάσχουν τόσο από σακχαρώδη διαβήτη όσο και από καταστάσεις που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή.

Τα κοινά από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά που δεν είναι NOACs, γνωστά και ως άμεσα δρώντα, χορηγούμενα από του στόματος αντιπηκτικά (direct oral anticoagulants, DOACs), περιλαμβάνουν πολλά βασικά φάρμακα. Το dabigatran, το οποίο δρα ως άμεσος αναστολέας θρομβίνης, και οι αναστολείς του παράγοντα Χα όπως το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη. Αυτά τα φάρμακα έχουν μεταμορφώσει τη διαχείριση των παθήσεων που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή, προσφέροντας εναλλακτικές λύσεις προς τη βαρφαρίνη, έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ, με τα πλεονεκτήματα ότι έχουν λιγότερους διατροφικούς περιορισμούς, λιγότερη ανάγκη για παρακολούθηση και λιγότερες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα. Η χρήση τους έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορα κλινικά σενάρια, όπως η πρόληψη του εγκεφαλικού σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ, η θεραπεία και πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής και η πρόληψη της θρόμβωσης μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση. Η επιλογή ενός συγκεκριμένου NOAC έναντι ενός άλλου εξαρτάται συχνά από το κλινικό προφίλ του

μεμονωμένου ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής λειτουργίας, του κινδύνου αιμορραγίας και της παρουσίας άλλων παθήσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (Ip et al., 2023).

7. Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες

7.1 Ασπιρίνη

Η σχέση μεταξύ της χρήσης ασπιρίνης και του σακχαρώδους διαβήτη είναι ένα θέμα με αρκετές πτυχές, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της πρόληψης των καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα άτομα με διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και οι αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες της ασπιρίνης έχουν θεωρηθεί ευεργετικές για τη μείωση αυτού του κινδύνου. Ιστορικά, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούσαν θεραπεία χαμηλής δόσης ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη, σε ασθενείς με διαβήτη που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια.

Η μικρές δόσεις ασπιρίνης αναστέλλουν μη αναστρέψιμα το ένζυμο κυκλοοξυγενάση-1 των αιμοπεταλίων, το οποίο συμβάλλει στη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος στο βιοδραστικό προστανοειδές TXA₂, επομένως η μετατροπή παρεμποδίζεται. Με δεδομένο τον μικρό χρόνο ημιζωής της ασπιρίνης και την επιτάχυνση του κύκλου ανανέωσης των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με ΣΔΤ2, αν η λήψη ασπιρίνης γίνεται μία φορά την ημέρα, πιθανώς επιτρέπεται σε ένα ποσοστό αιμοπεταλίων να διαφεύγει την πλήρη αναστολή. Υπάρχουν μελέτες που συνηγορούν ότι μπορεί να ανασταλεί η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων με καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης δύο φορές την ημέρα (Rocca et al., 2012; Capodanno et al., 2016).

7.2 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ως πρωτογενής πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων

Ως πρωτογενής πρόληψη ορίζεται η θεραπεία χωρίς να υπάρχει ιστορικό αγγειακού ισχαιμικού επεισοδίου. Στη μια μετα-ανάλυση δεδομένων από κλινικές δοκιμές πρωτογενούς πρόληψης που περιλάμβανε 95.000 άτομα, χορηγήθηκε ασπιρίνη σε ασθενείς με ΣΔΤ2, με μη στατιστικά σημαντική μείωση κατά 12% του σχετικού κινδύνου (relative risk reduction, RRR) καρδιακών επεισοδίων, από 1,87 % έως

1,63% ετησίως. Αν και αυτό το όφελος δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό, ήταν συγκρίσιμο με αυτό για άτομα που δεν πάσχουν από ΣΔ, στα οποία η λήψη ασπιρίνης μείωσε την επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων από 0,57% σε 0,51%. Η χορήγηση ασπιρίνης προκάλεσε αύξηση των αιμορραγιών, κυρίως από το γαστρεντερικό, τόσο σε άτομα που δεν πάσχουν από ΣΔ, όσο και σε άτομα με ΣΔ (Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration et al., 2009).

Μετά από αυτή τη μετα-ανάλυση, στις κλινικές δοκιμές Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) (n = 2539) (Ogawa et al., 2008) και Prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) (n = 1276) (Belch et al., 2008) διερευνήθηκε η χορήγηση ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη, αλλά, καθώς ήταν μικρές και δεν είχαν επαρκή ισχύ, δεν κατόρθωσαν να οδηγηθούν σε ασφαλή συμπεράσματα. Η νεότερη κλινική δοκιμή ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) είναι η ευρύτερη, μεγαλύτερης διάρκειας και η μόνη με επαρκή στατιστική ισχύ, η οποία διερευνά την πρωτογενή πρόληψη στο ΣΔ με τη χρήση ασπιρίνης. Τυχαιοποιήθηκαν 15.480 ασθενείς με ΣΔ χωρίς συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο, για να λάβουν είτε ασπιρίνη (100 mg ημερησίως), είτε εικονικό φάρμακο (ASCEND Study Collaborative Group et al., 2018).

Σοβαρά αγγειακά επεισόδια εμφανίστηκαν στο 8,5% των ατόμων που έλαβαν ασπιρίνη, έναντι 9,6% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο [RRR 12%, HR 0,88 (0,79–0,97); P = 0,01]. Μείζονες αιμορραγίες, σύμφωνα με το Bleeding Academic Research Consortium (BARC) των κατηγοριών 2, 3 και 5 (Mehran et al., 2011), εμφανίστηκαν σε 4,1% και 3,2% αντίστοιχα σε ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση θανατηφόρων ή ενδοκρανιακών αιμορραγιών, αν και ο απόλυτος αριθμός των επεισοδίων ήταν χαμηλός (ASCEND Study Collaborative Group et al., 2018). Σημειωτέον ότι, στο >50% αυτών με ασπιρίνη, με περίσσεια μείζονων αιμορραγιών, ήταν γαστρεντερικές αιμορραγίες. Ο λόγος NNT/NNH (number needed to treat/number needed to harm) ήταν 0,8, υπέρ της θεραπείας. Είναι σημαντικό ότι τα κριτήρια αιμορραγίας BARC 2-5 είναι λιγότερο περιοριστικά σε σύγκριση με τα κύρια κριτήρια της Θρομβόλυσης στο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI) (Steg et al., 2019).

Ο αριθμός που απαιτείται για να προκληθεί βλάβη (NNH) είναι μια έννοια που δείχνει πόσοι ασθενείς πρέπει να λάβουν συγκεκριμένη θεραπεία, για να προκληθεί συγκεκριμένη δυσμενής έκβαση για έναν επιπλέον ασθενή (Andrade, 2015).

Σημειώνεται ότι σύμφωνα με τον εκτιμώμενο αγγειακό κίνδυνο κατά την έναρξη της μελέτης, δεν υπήρξε σημαντική ετερογένεια στην επίδραση της ασπιρίνης. Μια μετα-ανάλυση άλλων 12 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών (randomized controlled trials, RCTs) που περιλάμβανε 34.227 άτομα, με συνυπολογισμό του πληθυσμού της ASCEND, έδειξε ότι η ασπιρίνη μειώνει τα μείζονα καρδιακά επεισοδία κατά 11% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Seidu et al., 2019).

Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες και ενημερωμένες συστάσεις, προτείνουν μια πιο προσεκτική προσέγγιση, σταθμίζοντας τα οφέλη της θεραπείας με ασπιρίνη έναντι των πιθανών κινδύνων, όπως τα αυξημένα αιμορραγικά συμβάματα. Για παράδειγμα, η American Diabetes Association, σε συνδυασμό με την American Heart Association και το American College of Cardiology Foundation (Virani et al., 2023), έχουν αναθεωρήσει προηγούμενες συστάσεις, προτείνοντας πλέον τη χρήση ασπιρίνης κυρίως για όσους έχουν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ή για άτομα με διαβήτη που βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ενώ η ασπιρίνη μπορεί να είναι ευεργετική για τη δευτερογενή πρόληψη, ο ρόλος της στην πρωτογενή πρόληψη είναι λιγότερο σαφής, με ορισμένες μελέτες να μην δείχνουν οριστικά αποτελέσματα και άλλες να δείχνουν μέτριο όφελος. Η απόφαση για χρήση θεραπείας με ασπιρίνη πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη το γενικό προφίλ υγείας του ασθενούς και τους παράγοντες κινδύνου. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να ξεκινήσουν μια λεπτομερή συζήτηση με τους ασθενείς τους σχετικά με τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους, για να καθορίσουν την καταλληλότερη πορεία δράσης. Για όσους πάσχουν από διαβήτη και δεν έχουν ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων, η ασπιρίνη δεν συνιστάται συνήθως ως προληπτικό μέτρο. Αυτό αντικατοπτρίζει μια στροφή προς μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία με ασπιρίνη, διασφαλίζοντας ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

7.3 Ανταγωνιστές υποδοχέων P2Y₁₂ του ADP στα αιμοπετάλια

Υπάρχουν δύο κατηγορίες P2Y₁₂ αναστολέων που χορηγούνται από το στόμα: οι θειενοπυριδίνες τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη και οι μη θειενοπυριδινικοί παράγοντες (τικαγρελόρη). Οι θειενοπυριδίνες, για να δράσουν

χρειάζεται να μετατραπούν σε ενεργό μεταβολίτη που δρα μη αναστρέψιμα. Σε πολλές χώρες, η τικλοπιδίνη δεν χορηγείται πλέον, εξαιτίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η σοβαρή ουδετεροπενία και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Η τικαγρελόρη (ticagrelor) είναι μια κυκλοπεντυλτριαζολοπυριμιδίνη άμεσης δράσης, που δεν χρειάζεται να μεταβολιστεί και συνδέεται αναστρέψιμα με τον υποδοχέα P2Y₁₂ (Ajjan et al., 2021).

Ο σακχαρώδης διαβήτης, ιδιαίτερα ο τύπος 2, είναι μια κατάσταση που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, εν μέρει λόγω της υπερδραστηριότητας των αιμοπεταλίων. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα αιμοπετάλια από ασθενείς με διαβήτη είναι πιο αντιδραστικά, γεγονός που μπορεί να συμβάλει σε καρδιαγγειακά συμβάματα και να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Ο υποδοχέας P2Y₁₂ στα αιμοπετάλια παίζει κρίσιμο ρόλο στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, καθιστώντας τον πρωταρχικό στόχο για αντιθρομβωτικούς παράγοντες. Σε ασθενείς με διαβήτη, ο υποδοχέας P2Y₁₂ συχνά διαπιστώνεται ότι υπερεκφράζεται, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη αναστολέων P2Y₁₂, όπως η κλοπιδογρέλη (clopidogrel), η πρασουγρέλη (prasugrel), η τικαγρελόρη (ticagrelor) και η κανγκρελόρη (cangrelor), οι οποίοι στοχεύουν στη μείωση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και στην πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτών των παραγόντων μπορεί να περιοριστεί σε διαβητικούς ασθενείς, λόγω της αλλοιωμένης κατάστασης των αιμοπεταλίων τους. Μελέτες συνέκριναν τις αντιαιμοπεταλιακές και αντιθρομβωτικές επιδράσεις διαφορετικών αναστολέων P2Y₁₂, διαπιστώνοντας ότι ορισμένοι μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικοί από άλλους, στο πλαίσιο του διαβήτη. Για παράδειγμα, ο AR-C78511, ένας ισχυρός αντίστροφος αγωνιστής P2Y₁₂, έχει δείξει πιο ισχυρά αντιαιμοπεταλιακά αποτελέσματα στα διαβητικά αιμοπετάλια σε σύγκριση με την κανγκρελόρη. Αυτό υποδηλώνει ότι η επιλογή της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά, λαμβάνοντας υπόψη τη μοναδική παθοφυσιολογία των αιμοπεταλίων τους. Επιπλέον, οι υποκείμενοι μηχανισμοί της υπερδραστηριότητας των αιμοπεταλίων στο διαβήτη δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά οδοί που περιλαμβάνουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης, αντιδραστικά είδη οξυγόνου και πυρηνικό παράγοντα-κΒ έχουν εμπλακεί στην αυξημένη έκφραση των υποδοχέων P2Y₁₂. Η συνεχιζόμενη έρευνα είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη πιο

αποτελεσματικών αντιθρομβωτικών στρατηγικών και για την κατανόηση της περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ του διαβήτη και της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (Hu et al., 2017; Panzer et al., 2022).

Οι P2Y₁₂ αναστολείς, μια κατηγορία αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, σχετίζονται με αρκετές παρενέργειες, οι οποίες μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με το συγκεκριμένο φάρμακο που χρησιμοποιείται. Οι συχνές παρενέργειες περιλαμβάνουν διάρροια, κνησμό, ναυτία, δερματικό εξάνθημα και πόνο στο στομάχι. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ενώ αυτά είναι κοινά, δεν είναι εξαντλητικά και οι μεμονωμένες αποκρίσεις στο φάρμακο μπορεί να διαφέρουν. Για παράδειγμα, η τικλοπιδίνη (ticlopidine), ένας από τους πρώτους αναστολείς του P2Y₁₂, είναι γνωστό ότι προκαλεί σοβαρή ουδετεροπενία, πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μόλυνσης. Η τικαγρελόρη, ένας άλλος αναστολέας του P2Y₁₂, μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή. Συνιστάται στους ασθενείς να παρακολουθούν για τυχόν ασυνήθιστα συμπτώματα και να τα αναφέρουν στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Επιπλέον, επειδή οι αναστολείς P2Y₁₂ επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να επιδεινωθεί όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη, όπως αντιπηκτικά ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Είναι σημαντικό για τους ασθενείς, να ενημερώνουν τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης για όλα τα φάρμακα που λαμβάνουν, για να διαχειριστούν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων (Panzer et al., 2022).

7.4 Οι PI3 κινάσες στον σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια πολύπλευρη ασθένεια που όχι μόνο επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης, αλλά έχει και σημαντικές επιπτώσεις στην καρδιαγγειακή υγεία. Η προθρομβωτική κατάσταση στο ΣΔ χαρακτηρίζεται από αυξημένη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων και μειωμένη ινωδόλυση, που οδηγεί σε υψηλότερη συχνότητα αθηροθρομβωτικών συμβαμάτων, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μια από τις ανησυχίες κατά τη διαχείριση του ΣΔ, είναι ο αυξημένος κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων, γεγονός που απαιτεί προσεκτική προσέγγιση στην αντιθρομβωτική θεραπεία. Οι φωσφοϊνοσιτιδικές 3-κινάσες (phosphoinositide 3-kinases, PI3Ks) έχουν αναδειχθεί ως πιθανός στόχος σε αυτό το πλαίσιο λόγω του

ρόλου τους σε διάφορες κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Οι PI3K αναστολείς θα μπορούσαν να προσφέρουν μια νέα οδό για την ανάπτυξη αντιθρομβωτικών παραγόντων που αντιμετωπίζουν ειδικά τον αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο σε ασθενείς με ΣΔ.

Οι τρέχουσες αντιθρομβωτικές στρατηγικές συχνά περιλαμβάνουν τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων όπως η ασπιρίνη και οι αναστολείς P2Y₁₂, οι οποίοι είναι αποτελεσματικοί αλλά όχι χωρίς περιορισμούς.

Οι PI3Ks είναι μια οικογένεια ενζύμων που εμπλέκονται σε κυτταρικές λειτουργίες όπως η κυτταρική ανάπτυξη, ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η επιβίωση. Ο ρόλος τους στη ρύθμιση της γλυκόζης υποδηλώνει πιθανή εμπλοκή στην παθογένεση του σακχαρώδους διαβήτη, μιας χρόνιας πάθησης που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα λόγω της αδυναμίας του σώματος να παράγει ή να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά ινσουλίνη. Οι PI3Ks έχουν αναγνωριστεί ως φαρμακολογικός στόχος για τη θεραπεία του διαβήτη και των επιπλοκών του, που περιλαμβάνουν καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά νοσήματα. Για παράδειγμα, η ισομορφή PI3K α έχει επιδείξει προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της επαγόμενης από διαβήτη καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η αναστολή της PI3K γ έχει συσχετιστεί με προστασία από την έναρξη της νόσου. Στα αγγειακά συστήματα, το PI3K γ μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες, ενώ η αναστολή του PI3K β έχει αντιθρομβωτικά αποτελέσματα.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι PI3Ks έχουν γίνει στόχος πολλών φαρμακολογικών θεραπειών, τόσο σε κλινικές δοκιμές όσο και στην κλινική πράξη. Οι PI3Ks παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της γλυκόζης και αυτό υποδηλώνει την πιθανή εμπλοκή τους στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Οι Maffei et al. (2018) αναφέρουν σχετικά με τις επιδράσεις των ισομορφών PI3K στη ρύθμιση της γλυκόζης σε πολλά όργανα και στις πιο σχετικές κλινικά επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, όπως η μυοκαρδιοπάθεια, η αγγειοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευρολογική νόσος. Με δεδομένο τον υψηλό επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη, πολλές επιδράσεις θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την ανάπτυξη και την επιβεβαίωση της αξίας φαρμάκων που δρουν στις PI3K (Maffei et al., 2018).

Η εξερεύνηση των PI3Ks ως θεραπευτικών στόχων καθοδηγείται από την κατανόηση ότι αυτά τα ένζυμα παίζουν καθοριστικό ρόλο στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και στη θρόμβωση. Συγκεκριμένα, η οδός PI3K είναι αναπόσπαστο

μέρος της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων κολλαγόνου και των ιντεγκρινών, που είναι ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό θρόμβου.

Η αναγνώριση των ισομορφών PI3K και των ειδικών ρόλων τους σε διάφορους ιστούς και όργανα παρέχει μια λεπτομερή κατανόηση της επίδρασής τους στον διαβήτη και ανοίγει δρόμους για στοχευμένες θεραπείες. Δεδομένου του υψηλού επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως, οι πολύπλευρες επιδράσεις των PI3Ks πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ανάπτυξη και την επικύρωση νέων φαρμάκων που στοχεύουν στον μετριασμό της νόσου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ανθρώπων που έχουν προσβληθεί.

Η έρευνα για το ρόλο των PI3Ks στην καρδιαγγειακή νόσο έχει επισημάνει τα πιθανά οφέλη των PI3K αναστολέων στη μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων. Για παράδειγμα, η διαγραφή της ισομορφής p110β σε μεγακαρυοκύτταρα και τα αιμοπετάλια, ή η έκφραση μιας καταλυτικά ανενεργής μορφής, οδήγησε σε εξασθενημένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, υποδηλώνοντας ότι η στόχευση του PI3Kβ θα μπορούσε να είναι μια βιώσιμη στρατηγική για αντιθρομβωτική θεραπεία. Επιπλέον, η πολυπλοκότητα της οικογένειας των PI3Ks, η οποία περιλαμβάνει πολλαπλές ισομορφές με διακριτούς ρόλους, παρουσιάζει ευκαιρίες για την ανάπτυξη ειδικών για την ισομορφή αναστολέων που θα μπορούσαν να προσφέρουν πιο στοχευμένες και δυνητικά ασφαλέστερες θεραπευτικές επιλογές. Η διαχείριση της θρόμβωσης στο ΣΔ είναι η τήρηση μιας λεπτής ισορροπίας μεταξύ της μείωσης του κινδύνου θρομβωτικών επεισοδίων και της αποφυγής της υπερβολικής αιμορραγίας. Η δυνατότητα των αναστολέων PI3K έγκειται στην ικανότητά τους να ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων χωρίς να την καταργούν πλήρως, διατηρώντας έτσι την αιμόσταση ενώ αποτρέπουν τον σχηματισμό παθολογικού θρόμβου. Αυτή η ακρίβεια στη στόχευση συγκεκριμένων οδών εντός των αιμοπεταλίων, θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς με ΣΔ, οι οποίοι συχνά πρέπει να αντιμετωπίσουν τις διπλές προκλήσεις της διαχείρισης του γλυκαιμικού ελέγχου και του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συμπερασματικά, ο εντοπισμός κοινού πεδίου μεταξύ του ΣΔ, PI3Ks και αντιθρομβωτικής θεραπείας, αντιπροσωπεύει έναν ελπιδοφόρο τομέα έρευνας, με τη δυνατότητα βελτίωσης των κλινικών αποτελεσμάτων για τους ασθενείς. Καθώς η κατανόησή μας για τους μοριακούς μηχανισμούς που κρύβουν τη θρόμβωση στο ΣΔ βαθαίνει, οι αναστολείς PI3K μπορεί να γίνουν αναπόσπαστο μέρος του

αντιθρομβωτικού οπλοστασίου, προσφέροντας μια προσαρμοσμένη προσέγγιση για την πρόληψη αγγειακών επιπλοκών σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Οι συνεχιζόμενες μελέτες και οι κλινικές δοκιμές θα είναι ζωτικής σημασίας για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτών των νέων παραγόντων και του ρόλου τους στην ολοκληρωμένη διαχείριση του ΣΔ. Η επιδίωξη τέτοιων στοχευμένων θεραπειών υπογραμμίζει τη σημασία της λεπτομερούς κατανόησης των διαδικασιών της νόσου για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών που μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ατόμων με ΣΔ (Aghaei-Zarch, 2024).

Η ανάπτυξη των PI3K αναστολέων είναι μια πολύπλοκη προσπάθεια, γεμάτη με πολυάριθμες προκλήσεις που καλύπτουν το φάσμα από τις μοριακές περιπλοκές έως τις ανησυχίες σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Μία από τις κύριες προκλήσεις είναι η εγγενής φύση της οδού σηματοδότησης PI3K/AKT/mTOR, η οποία είναι βαθιά ενσωματωμένη σε ένα πλήθος κυτταρικών λειτουργιών, καθιστώντας δύσκολη τη στόχευση χωρίς να επηρεάζονται οι φυσιολογικές διεργασίες. Αυτή η πολυπλοκότητα επιδεινώνεται από την ύπαρξη πολλαπλών ισομορφών του PI3K, καθεμία με διακριτούς ρόλους σε διάφορους τύπους κυττάρων και ιστών, που απαιτούν την ανάπτυξη ειδικών για την ισομορφή αναστολέων για την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων εκτός στόχου.

Ένα άλλο σημαντικό εμπόδιο είναι η ασθενής ογκογονική δραστηριότητα του μεταλλαγμένου PI3K, που σημαίνει ότι οι PI3K μεταλλάξεις από μόνες τους μπορεί να μην επαρκούν για να οδηγήσουν την εξέλιξη του καρκίνου. Αυτή η αδύναμη δραστηριότητα καθοδήγησης (driver activity), απαιτεί τη χρήση αναστολέων PI3K σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, γεγονός που εισάγει πρόσθετη πολυπλοκότητα όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις με τα φάρμακα και τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων. Επιπλέον, η μη βέλτιστη επιλογή ασθενών σε κλινικές δοκιμές είναι ένα ζήτημα που παραμένει, καθώς είναι σημαντικό να εντοπιστούν εκείνοι οι ασθενείς που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από τη θεραπεία με αναστολείς PI3K, με βάση τα μοριακά χαρακτηριστικά των όγκων.

Οι τοξικότητες που σχετίζονται με τα φάρμακα παρουσιάζουν μια άλλη πρόκληση, καθώς οι PI3K αναστολείς μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν τη δοσολογία και τη διάρκεια χρήσης τους. Αυτές οι τοξικότητες είναι συχνά αποτέλεσμα της δράσης των αναστολέων σε μη καρκινικά κύτταρα που

βασίζονται επίσης στη PI3K σηματοδότηση για επιβίωση και λειτουργία. Η ανοδική ρύθμιση ανατροφοδότησης των αντισταθμιστικών μηχανισμών προκαλεί επίσης ανησυχία όταν αναστέλλεται το PI3K, καθώς το σώμα μπορεί να ενεργοποιήσει εναλλακτικές οδούς για να παρακάμψει τον αποκλεισμό, μειώνοντας την αποτελεσματικότητα των αναστολέων.

Η αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης με την αναστολή του PI3Kα είναι ένα άλλο ζήτημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί, ιδιαίτερα δεδομένου του ρόλου της ινσουλίνης στη ρύθμιση του μεταβολισμού και της πιθανής επίδρασής της στην ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Η έλλειψη ειδικών για μετάλλαξη αναστολέων περιπλέκει περαιτέρω τη διαδικασία ανάπτυξης, καθώς η στόχευση της μεταλλαγμένης μορφής του PI3K χωρίς να επηρεαστεί η μορφή άγριου τύπου θα ήταν ιδανική για την αποφυγή περιττών παρενεργειών (Stefani et al., 2021).

Παρά αυτές τις προκλήσεις, υπάρχει αισιοδοξία στο πεδίο, καθώς οι ερευνητές συνεχίζουν να αποκτούν μια βαθύτερη κατανόηση της PI3K οδού και του ρόλου της στον καρκίνο. Στρατηγικές για τη βελτίωση των τοξικοτήτων που σχετίζονται με φάρμακα, η χρήση ορθολογικών συνδυασμών με PI3K ανταγωνιστές, η ανάπτυξη επιλεκτικών μεταλλαγμένων PI3K αναστολέων και η καλύτερη επιλογή ασθενών, είναι όλοι τομείς ενεργούς έρευνας που υπόσχονται βελτίωση της επιτυχίας των αναστολέων PI3K σε κλινικά περιβάλλοντα. Η συνεχιζόμενη εξέλιξη της ιατρικής ακριβείας και ο εντοπισμός ενεργών γενετικών αλλαγών αναμένεται να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων και στην ενίσχυση του θεραπευτικού δυναμικού των αναστολέων PI3K. Καθώς το τοπίο της θεραπείας του καρκίνου συνεχίζει να εξελίσσεται, οι αναστολείς PI3K παραμένουν μια κρίσιμη περιοχή εστίασης, με τη δυνατότητα να επηρεάσουν σημαντικά τη διαχείριση του καρκίνου στο μέλλον.

8. Σύντομη αναφορά στη διατροφή

Για τα άτομα με διαβήτη, οι διατροφικές συστάσεις προσαρμόζονται ειδικά για να βοηθήσουν στη διαχείριση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και τη συνολική υγεία. Μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε θρεπτικά συστατικά και χαμηλή σε λιπαρά και θερμίδες είναι το κλειδί. Είναι σημαντικό να συμπεριληφθεί μια ποικιλία φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής αλέσεως στη διατροφή. Οι υγιείς υδατάνθρακες

είναι απαραίτητοι. Αυτά περιλαμβάνουν τρόφιμα όπως φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια και γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά. Συνιστάται η εστίαση σε τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες που μπορούν να βοηθήσουν στον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα. Πηγές άπαχων πρωτεϊνών, όπως το κοτόπουλο, το ψάρι και οι φυτικές πρωτεΐνες, θα πρέπει να ενσωματώνονται στα γεύματα. Τα υγιή λίπη, όπως αυτά που βρίσκονται στους ξηρούς καρπούς, τους σπόρους, το αβοκάντο και το ελαιόλαδο, είναι επίσης ευεργετικά. Είναι σημαντικό να αποφεύγονται ή να περιορίζονται τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ραφινάρισμα σάκχαρα και κορεσμένα λίπη. Οι τακτικοί χρόνοι γευμάτων και ο έλεγχος των μερίδων μπορούν να βοηθήσουν στη διατήρηση σταθερών επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Επιπλέον, είναι σημαντικό να διατηρείται η ενυδάτωση με νερό αντί για ζαχαρούχα ποτά. Για εξατομικευμένες συμβουλές, η διαβούλευση με διαιτολόγο μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη, καθώς μπορεί να βοηθήσει στη δημιουργία ενός προγράμματος γευμάτων που να ευθυγραμμίζεται με τους ατομικούς στόχους υγείας, τις προτιμήσεις και τον τρόπο ζωής (Ojo, 2019; Petroni et al., 2021).

Συζήτηση

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια πολύπλοκη πρόκληση στη διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου (cardiovascular disease, CVD), κυρίως λόγω της προθρομβωτικής κατάστασης που προκαλεί στους ασθενείς. Αυτή η κατάσταση απαιτεί μια διαφοροποιημένη προσέγγιση στην αντιθρομβωτική θεραπεία, εξισορροπώντας την ανάγκη πρόληψης θρομβωτικών επεισοδίων με τον κίνδυνο

αιμορραγίας. Πρόσφατες μελέτες έχουν τονίσει τη σημασία της προσαρμογής των αντιθρομβωτικών στρατηγικών στα ατομικά προφίλ ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η διάρκεια του διαβήτη, η παρουσία επιπλοκών και η προδιάθεση για αιμορραγικά συμβάντα. Για παράδειγμα, οι Agarwal et al. (2022) τονίζουν τον μεταβλητό κίνδυνο αθηροθρομβωτικής νόσου σε άτομα με ΣΔ και την ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπεία. Η μελέτη συζητά την πρωτογενή αγγειακή πρόληψη και τις επιλογές για δευτερογενή πρόληψη μετά από ένα ισχαιμικό συμβάν, διερευνώντας συνδυασμούς αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας και τον συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων σε σενάρια οξείας και μακροπρόθεσμης διαχείρισης.

Οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διαχείριση του ΣΔ, ιδιαίτερα λόγω του αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων που σχετίζονται με αυτή τη χρόνια πάθηση. Τα άτομα με ΣΔ συχνά παρουσιάζουν μια προθρομβωτική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από ενισχυμένη δραστηριότητα αιμοπεταλίων και μειωμένη ινωδόλυση, η οποία συμβάλλει στην υψηλότερη συχνότητα αθηροθρομβωτικών επιπλοκών. Η επιλογή της αντιθρομβωτικής θεραπείας καθοδηγείται από την ανάγκη εξισορρόπησης των οφελών της πρόληψης θρομβωτικών επεισοδίων έναντι του κινδύνου αιμορραγίας, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη τον μεταβλητό αθηροθρομβωτικό κίνδυνο μεταξύ των ατόμων με ΣΔ. Αυτός ο κίνδυνος επηρεάζεται από παράγοντες όπως η διάρκεια του ΣΔ, η παρουσία επιπλοκών και η προδιάθεση του ατόμου σε αιμορραγικά συμβάντα. Στην κλινική πράξη, η αντιθρομβωτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔ περιλαμβάνει τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως η ασπιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις, τον συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών θεραπειών. Αυτές οι θεραπείες είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην οξεία φάση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και για μακροχρόνια δευτερογενή πρόληψη σε διάφορα κλινικά σενάρια, συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων, εγκεφαλοαγγειακών και περιφερικών αρτηριακών παθήσεων.

Επιπλέον, η αλληλεπίδραση μεταξύ ΣΔ και παθήσεων όπως η ΚΜ περιπλέκει το τοπίο της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Οι ασθενείς με ΣΔ και συνοδό ΚΜ ή εδραιωμένη καρδιαγγειακή νόσο, μπορεί να ωφεληθούν από ισχυρότερους αντιθρομβωτικούς παράγοντες ή καινοτόμους συνδυασμούς φαρμάκων, ιδιαίτερα εκείνοι που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων. Η ανασκόπηση των Camm et al. (2022) για τη διαχείριση του θρομβωτικού κινδύνου σε ασθενείς με

διαβήτη, υπογραμμίζει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε αυτούς τους ασθενείς και συνιστά τον βέλτιστο έλεγχο των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Επισημαίνει επίσης ότι τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ έχουν δείξει οφέλη στην πρόληψη του εγκεφαλικού σε ασθενείς με ΣΔ και ΚΜ.

Ενώ οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αποτελούν μια σημαντική κατηγορία φαρμάκων για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, η χρήση τους σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη απαιτεί μια διαφοροποιημένη προσέγγιση για να εξισορροπηθούν τα οφέλη της αντιπηκτικής αγωγής με την ανάγκη διατήρησης της αγγειακής ακεραιότητας και της συνολικής μεταβολικής υγείας. Η συνεχιζόμενη έρευνα και οι κλινικές δοκιμές θα συνεχίσουν να ρίχνουν φως στις βέλτιστες στρατηγικές διαχείρισης για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (Russo et al., 2020).

Οι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες περιλαμβάνουν φάρμακα όπως η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη και νεότεροι παράγοντες όπως η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη. Η ασπιρίνη αναστέλλει την παραγωγή θρομβοξάνης, ενός μορίου που διεγείρει τη συσώρευση αιμοπεταλίων, ενώ η κλοπιδογρέλη και άλλοι αναστολείς των υποδοχέων ADP εμποδίζουν μια διαφορετική οδό κρίσιμη για τη συσώρευση αιμοπεταλίων. Αυτοί οι παράγοντες χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με αντιπηκτικά σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης, όπως εκείνοι με οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή εκείνοι που υποβάλλονται σε διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις.

Εκτός από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, τα αντιπηκτικά παίζουν σημαντικό ρόλο σε ορισμένα κλινικά σενάρια. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με διαβήτη που έχουν επίσης ΚΜ, ένα αντιπηκτικό όπως ένα από του στόματος χορηγούμενο NOAC, μπορεί να ενδείκνυται για την πρόληψη του εγκεφαλικού. Τα NOAC, τα οποία περιλαμβάνουν φάρμακα όπως το rivaroxaban, το apixaban και το dabigatran, δρουν αναστέλλοντας άμεσα τους παράγοντες του καταρράκτη της πήξης, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Η επιλογή της αντιθρομβωτικής θεραπείας στη διαχείριση του διαβήτη επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, το προφίλ κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία και η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα. Είναι επίσης σημαντικό να ληφθεί υπόψη η διάρκεια του διαβήτη και η παρουσία επιπλοκών όπως η χρόνια νεφρική νόσο, η οποία μπορεί να επηρεάσει

τόσο τον κίνδυνο θρόμβωσης όσο και την ασφάλεια των αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Ως εκ τούτου, το αντιθρομβωτικό σχήμα πρέπει να είναι προσαρμοσμένο σε κάθε άτομο, εξισορροπώντας τα οφέλη της πρόληψης της θρόμβωσης με τους κινδύνους αιμορραγίας (Bhatt et al., 2020).

Συμπεράσματα

Η ανάπτυξη νέων αντιθρομβωτικών θεραπειών και συνδυαστικών θεραπειών είναι κρίσιμης σημασίας για την υπέρβαση της αντιαιμοπεταλιακής αντίστασης σε ασθενείς με ΣΔ, η οποία θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που αποδίδεται στην καρδιαγγειακή νόσο. Καθώς η έρευνα προχωρά, γίνεται ολοένα και πιο σαφές ότι μια προσέγγιση που ταιριάζει σε όλους είναι ανεπαρκής για την αντιθρομβωτική αντιμετώπιση ατόμων με ΣΔ. Η συνεχιζόμενη πρόκληση για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης είναι να ενσωματώσουν τα πιο πρόσφατα στοιχεία στην κλινική πρακτική, διασφαλίζοντας ότι οι ασθενείς με ΣΔ λαμβάνουν την πιο αποτελεσματική και ασφαλή αντιθρομβωτική θεραπεία προσαρμοσμένη στις συγκεκριμένες ανάγκες και τα προφίλ κινδύνου τους. Αυτή η εξατομικευμένη προσέγγιση είναι απαραίτητη για τη βελτίωση των κλινικών

αποτελεσμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου και αντιπροσωπεύει έναν τομέα ενεργού έρευνας και ανάπτυξης στον τομέα της καρδιαγγειακής θεραπείας. Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί έμφαση στη διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει τον συνδυασμό ενός αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα με ένα αντιπηκτικό. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως αυτοί με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή εκείνοι που υποβάλλονται σε διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα της διαχείρισης της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με διαβήτη απαιτεί προσεκτική και ενημερωμένη προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη τις πιο πρόσφατες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και πρακτικές που βασίζονται σε στοιχεία.

Οι επαγγελματίες υγείας που διαχειρίζονται ασθενείς με διαβήτη πρέπει να παραμένουν ενήμεροι για το εξελισσόμενο τοπίο της αντιθρομβωτικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων νέων παραγόντων και συνδυαστικών θεραπειών που μπορεί να προσφέρουν βελτιωμένα αποτελέσματα. Η συνεχιζόμενη έρευνα και οι κλινικές δοκιμές συνεχίζουν να ρίχνουν φως στη βέλτιστη χρήση αυτών των θεραπειών στον διαβητικό πληθυσμό, με στόχο την ενίσχυση της φροντίδας των ασθενών και τη μείωση της επιβάρυνσης των καρδιαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη.

Η επιλογή της αντιθρομβωτικής θεραπείας καθοδηγείται από το προφίλ κινδύνου του κάθε ασθενούς, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου θρόμβωσης έναντι του κινδύνου αιμορραγίας. Αυτή η διαδικασία λήψης αποφάσεων είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει την εξέταση του συγκεκριμένου κλινικού σεναρίου, των προτιμήσεων των ασθενών και των πιο πρόσφατων κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών και στοιχείων. Καθώς η έρευνα συνεχίζει να εξελίσσεται, η ανάπτυξη νέων αντιθρομβωτικών παραγόντων και εξατομικευμένων ιατρικών προσεγγίσεων υπόσχεται τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών στη διαχείριση των θρομβωτικών ασθενειών.

Πρόσφατες μελέτες έχουν επισημάνει τα πιθανά οφέλη από την προσαρμογή της αντιθρομβωτικής θεραπείας στο προφίλ κινδύνου του κάθε ασθενούς, που μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση ισχυρότερων αντιθρομβωτικών παραγόντων ή καινοτόμων συνδυασμών φαρμάκων για ασθενείς υψηλού κινδύνου. Για παράδειγμα, όσοι έχουν ταυτόχρονη ΚΜ ή εδραιωμένη καρδιαγγειακή νόσο (CVD) μπορεί να ωφεληθούν από μια πιο επιθετική αντιθρομβωτική στρατηγική για τον

μετριασμό του αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Επιπρόσθετα, η εμφάνιση από του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ έχει προσφέρει νέες επιλογές για την πρόληψη του εγκεφαλικού σε ασθενείς με ΣΔ και ΚΜ, αποδεικνύοντας κλινικό όφελος σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Η πολυπλοκότητα της αντιθρομβωτικής θεραπείας στο ΣΔ επιδεινώνεται περαιτέρω από την ανάγκη να ληφθεί υπόψη η νεφρική λειτουργία, καθώς η επιδείνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί να επηρεάσει τόσο τον κίνδυνο θρόμβωσης όσο και την ασφάλεια των αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Ως εκ τούτου, η συνεχιζόμενη έρευνα και οι κλινικές δοκιμές συνεχίζουν να διερευνούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των διαφορετικών αντιθρομβωτικών σχημάτων στον διαβητικό πληθυσμό, με στόχο τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών. Η δυναμική φύση αυτού του τομέα υπογραμμίζει τη σημασία της παραμονής ενήμερων σχετικά με τις πιο πρόσφατες τεκμηριωμένες πρακτικές για την αντιθρομβωτική διαχείριση στο ΣΔ, κάτι που είναι απαραίτητο για τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα αυτών των ασθενών. Τελικά, ο στόχος είναι η παροχή εξατομικευμένης φροντίδας που αντιμετωπίζει αποτελεσματικά τις μοναδικές προκλήσεις που θέτει η διασταύρωση της θρόμβωσης και του σακχαρώδους διαβήτη.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

Agarwal, R., Filippatos, G., Pitt, B., Anker, S. D., Rossing, P., Joseph, A., Kolkhof, P., Nowack, C., Gebel, M., Ruilope, L. M., Bakris, G. L., & FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators (2022). Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *European heart journal*, 43(6), 474–484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>

Aghaei-Zarch S. M. (2024). Crosstalk between MiRNAs/lncRNAs and PI3K/AKT signaling pathway in diabetes mellitus: Mechanistic and therapeutic perspectives. *Non-coding RNA research*, 9(2), 486–507. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.01.005>

Ajjan, R. A., Kietsiriroje, N., Badimon, L., Vilahur, G., Gorog, D. A., Angiolillo, D. J., Russell, D. A., Rocca, B., & Storey, R. F. (2021). Antithrombotic therapy in diabetes:

which, when, and for how long?. *European heart journal*, 42(23), 2235–2259. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab128>

Andrade C. (2015). The numbers needed to treat and harm (NNT, NNH) statistics: what they tell us and what they do not. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(3), e330–e333. <https://doi.org/10.4088/JCP.15f09870>

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., Peto, R., Buring, J., Hennekens, C., Kearney, P., Meade, T., Patrono, C., Roncaglioni, M. C., & Zanchetti, A. (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England)*, 373(9678), 1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)

ASCEND Study Collaborative Group, Bowman, L., Mafham, M., Wallendszus, K., Stevens, W., Buck, G., Barton, J., Murphy, K., Aung, T., Haynes, R., Cox, J., Murawska, A., Young, A., Lay, M., Chen, F., Sammons, E., Waters, E., Adler, A., Bodansky, J., Farmer, A., ... Armitage, J. (2018). Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine*, 379(16), 1529–1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>

Bagot, C. N., & Arya, R. (2008). Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*, 143(2), 180–190. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x>

Belch, J., MacCuish, A., Campbell, I., Cobbe, S., Taylor, R., Prescott, R., Lee, R., Bancroft, J., MacEwan, S., Shepherd, J., Macfarlane, P., Morris, A., Jung, R., Kelly, C., Connacher, A., Peden, N., Jamieson, A., Matthews, D., Leese, G., McKnight, J., ... Royal College of Physicians Edinburgh (2008). The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 337, a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>

Bhatt, D. L., Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Steg, P. G., Anand, S. S., Verma, S., Branch, K. R. H., Probstfield, J., Bosch, J., Shestakovska, O., Szarek, M., Maggioni, A. P., Widimský, P., Avezum, A., Diaz, R., Lewis, B. S., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A., Ryden, L., Yusuf, S., ... COMPASS Steering Committee and Investigators (2020). Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation*, 141(23), 1841–1854.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448>

Camm, A. J., Sabbour, H., Schnell, O., Summari, F., & Verma, A. (2022). Managing thrombotic risk in patients with diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 21(1), 160. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01581-x>

Capodanno, D., & Angiolillo, D. J. (2016). Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation*, 134(20), 1579–1594. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023164>

Carrizzo, A., Izzo, C., Oliveti, M., Alfano, A., Virtuoso, N., Capunzo, M., Di Pietro, P., Calabrese, M., De Simone, E., Sciarretta, S., Frati, G., Migliarino, S., Damato, A., Ambrosio, M., De Caro, F., & Vecchione, C. (2018). The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 2968. <https://doi.org/10.3390/ijms19102968>

Chaudhuri, A., & Umpierrez, G. E. (2012). Oxidative stress and inflammation in hyperglycemic crises and resolution with insulin: implications for the acute and chronic complications of hyperglycemia. *Journal of diabetes and its complications*, 26(4), 257–258. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.04.016>

Diener, H. C., & Hankey, G. J. (2020). Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(15), 1804–1818. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.072>

Ducrocq, G., Wallace, J. S., Baron, G., Ravaud, P., Alberts, M. J., Wilson, P. W., Ohman, E. M., Brennan, D. M., D'Agostino, R. B., Bhatt, D. L., Steg, P. G., & REACH Investigators (2010). Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *European heart journal*, 31(10), 1257–1265. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq021>

Eggermann, T., Perez de Nanclares, G., Maher, E. R., Temple, I. K., Tümer, Z., Monk, D., Mackay, D. J., Grønskov, K., Riccio, A., Linglart, A., & Netchine, I. (2015). Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clinical epigenetics*, 7, 123. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0143-8>

Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., & Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 375(9733), 2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)

Hamad, M. A., Schanze, N., Schommer, N., Nührenberg, T., & Duerschmied, D. (2021). Reticulated Platelets-Which Functions Have Been Established by In Vivo and In Vitro Data?. *Cells*, 10(5), 1172. <https://doi.org/10.3390/cells10051172>

Goel, N., Jain, D., Haddad, D. B., & Shanbhogue, D. (2020). Anticoagulation in Patients with End-Stage Renal Disease and Atrial Fibrillation: Confusion, Concerns and Consequences. *Journal of stroke*, 22(3), 306–316. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.01886>

Hu, L., Chang, L., Zhang, Y., Zhai, L., Zhang, S., Qi, Z., Yan, H., Yan, Y., Luo, X., Zhang, S., Wang, Y., Kunapuli, S. P., Ye, H., & Ding, Z. (2017). Platelets Express Activated P2Y₁₂ Receptor in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation*, 136(9), 817–833. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026995>

Kearney, K., Tomlinson, D., Smith, K., & Ajjan, R. (2017). Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0515-9>

Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G. J., Harjola, V. P., Huisman, M. V., Humbert, M., Jennings, C. S., Jiménez, D., Kucher, N., Lang, Lankeit, I. M., Lorusso, M., Mazzolai, R., Meneveau, L., Ní Áinle, N., Prandoni, F., Pruszczyk, P., Righini, P., M., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*, 41(4), 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Lemesle, G., Meurice, T., Tricot, O., Lamblin, N., & Bauters, C. (2018). Association of Diabetic Status and Glycemic Control With Ischemic and Bleeding Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease: The 5-Year CORONOR Registry. *Journal of the American Heart Association*, 7(10), e008354. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008354>

Li, X., Weber, N. C., Cohn, D. M., Hollmann, M. W., DeVries, J. H., Hermanides, J., & Preckel, B. (2021). Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2419. <https://doi.org/10.3390/jcm10112419>

Lowry, D., Saeed, M., Narendran, P., & Tiwari, A. (2018). A Review of Distribution of Atherosclerosis in the Lower Limb Arteries of Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Vascular Disease. *Vascular and endovascular surgery*, 52(7), 535–542. <https://doi.org/10.1177/1538574418791622>

Maffei, A., Lembo, G., & Carnevale, D. (2018). PI3Kinases in Diabetes Mellitus and Its Related Complications. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 4098. <https://doi.org/10.3390/ijms19124098>

Mehran, R., Rao, S. V., Bhatt, D. L., Gibson, C. M., Caixeta, A., Eikelboom, J., Kaul, S., Wiviott, S. D., Menon, V., Nikolsky, E., Serebruany, V., Valgimigli, M., Vranckx,

P., Taggart, D., Sabik, J. F., Cutlip, D. E., Krucoff, M. W., Ohman, E. M., Steg, P. G., & White, H. (2011). Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123(23), 2736–2747.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>

Mi, Y., Yan, S., Lu, Y., Liang, Y., & Li, C. (2016). Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine*, 95(32), e4495.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004495>

Millership, S. J., Van de Pette, M., & Withers, D. J. (2019). Genomic imprinting and its effects on postnatal growth and adult metabolism. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 76(20), 4009–4021. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03197-z>

Nogami, K., Muraki, I., Imano, H., & Iso, H. (2017). Risk of disseminated intravascular coagulation in patients with type 2 diabetes mellitus: retrospective cohort study. *BMJ open*, 7(1), e013894. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013894>

Ogawa, H., Nakayama, M., Morimoto, T., Uemura, S., Kanauchi, M., Doi, N., Jinnouchi, H., Sugiyama, S., Saito, Y., & Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators (2008). Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 300(18), 2134–2141. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.623>

Ojo O. (2019). Dietary Intake and Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 11(9), 2177. <https://doi.org/10.3390/nu11092177>

Panzer, B., Wadowski, P. P., Huber, K., Panzer, S., & Gremmel, T. (2022). Protease-activated receptor-mediated platelet aggregation in patients with type 2 diabetes on potent P2Y12 inhibitors. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 39(8), e14868. <https://doi.org/10.1111/dme.14868>

Parker, W. A. E., Gorog, D. A., Geisler, T., Vilahur, G., Sibbing, D., Rocca, B., & Storey, R. F. (2020). Prevention of stroke in patients with chronic coronary syndromes or peripheral arterial disease. *European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology*, 22(Suppl M), M26–M34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa165>

Parker, W. A. E., & Storey, R. F. (2021). Aspirin dosing for atherosclerotic cardiovascular disease: should we be more ADAPTABLE?. *Cardiovascular research*, 117(10), e123–e125. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab251>

Parker, W. A. E., Orme, R. C., Hanson, J., Stokes, H. M., Bridge, C. M., Shaw, P. A., Sumaya, W., Thorneycroft, K., Petrucci, G., Porro, B., Judge, H. M., Ajjan, R. A., Rocca, B., & Storey, R. F. (2019). Very-low-dose twice-daily aspirin maintains platelet inhibition and improves haemostasis during dual-antiplatelet therapy for acute coronary syndrome. *Platelets*, 30(2), 148–157. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1572880>

Parker, W. A. E., Storey, R. F., & Ajjan, R. A. (2022). *Platelets, Coagulation, and Antithrombotic Therapy in Diabetes*. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., Endotext. MDText.com, Inc.

Patrono, C., Morais, J., Baigent, C., Collet, J. P., Fitzgerald, D., Halvorsen, S., Rocca, B., Siegbahn, A., Storey, R. F., & Vilahur, G. (2017). Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(14), 1760–1776. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.037>

Patrono, C., & Rocca, B. (2019). Measurement of Thromboxane Biosynthesis in Health and Disease. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1244. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01244>

Petroni, M. L., Brodosi, L., Marchignoli, F., Sasdelli, A. S., Caraceni, P., Marchesini, G., & Ravaioli, F. (2021). Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present

Knowledge and Remaining Challenges. *Nutrients*, 13(8), 2748. <https://doi.org/10.3390/nu13082748>

Pordzik, J., Jakubik, D., Jarosz-Popek, J., Wicik, Z., Eyileten, C., De Rosa, S., Indolfi, C., Siller-Matula, J. M., Czajka, P., & Postula, M. (2019). Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: bioinformatic analysis and review. *Cardiovascular diabetology*, 18(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0918-x>

Russo, V., Attena, E., Rago, A., Melillo, E., Di Micco, P., Papa, A. A., Napolitano, G., D'Onofrio, A., Golino, P., & Nigro, G. (2020). Clinical Outcome of Edoxaban vs. Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: Results from a Multicenter, Propensity-Matched, Real-World Cohort Study. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1621. <https://doi.org/10.3390/jcm9061621>

Siegel, R. S., Rae, J. L., Barth, S., Coleman, R. E., Reba, R. C., Kurlander, R., & Rosse, W. F. (1989). Platelet survival and turnover: important factors in predicting response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *American journal of hematology*, 30(4), 206–212. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830300404>

Srinivasan, S., Ajmal, M., Pecci, C., & Lassar, T. (2022). Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *British journal of clinical pharmacology*, 88(2), 535–540. <https://doi.org/10.1111/bcp.15026>

Stefani, C., Miricescu, D., Stanescu-Spinu, I. I., Nica, R. I., Greabu, M., Totan, A. R., & Jinga, M. (2021). Growth Factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK Signaling Pathways in Colorectal Cancer Pathogenesis: Where Are We Now?. *International journal of molecular sciences*, 22(19), 10260. <https://doi.org/10.3390/ijms221910260>

Jia, X., Yin, Z., Zhang, W., Du, S., & Kang, J. (2022). Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial nonvalvular atrial fibrillation and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of translational medicine*, 20(1), 441. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03652-9>

Tsai, C. T., Liao, J. N., Chiang, C. E., Lin, Y. J., Chang, S. L., Lo, L. W., Hu, Y. F., Tuan, T. C., Chung, F. P., Chao, T. F., Lip, G. Y. H., & Chen, S. A. (2020). Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage. *JAMA network open*, 3(6), e206424. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.6424>

Renné, T., Schmaier, A. H., Nickel, K. F., Blombäck, M., & Maas, C. (2012). In vivo roles of factor XII. *Blood*, 120(22), 4296–4303. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-292094>

Rocca, B., Santilli, F., Pitocco, D., Mucci, L., Petrucci, G., Vitacolonna, E., Lattanzio, S., Mattoscio, D., Zaccardi, F., Liani, R., Vazzana, N., Del Ponte, A., Ferrante, E., Martini, F., Cardillo, C., Morosetti, R., Mirabella, M., Ghirlanda, G., Davì, G., & Patrono, C. (2012). The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 10(7), 1220–1230. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04723.x>

Russo, V., Attena, E., Mazzone, C., Esposito, F., Parisi, V., Bancone, C., Rago, A., Nigro, G., Sangiulio, R., & D' Onofrio, A. (2018). Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Use in Patients with Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Heart Valves/Prior Surgical Valve Repair: A Multicenter Clinical Practice Experience. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 44(4), 364–369. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615261>

Ip, Y. M. B., Lau, K. K., Ko, H., Lau, L., Yao, A., Wong, G. L., Yip, T. C., Leng, X., Chan, H., Chan, H., Mok, V., Soo, Y. O. Y., Seiffge, D., & Leung, T. W. (2023). Association of Alternative Anticoagulation Strategies and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke While Taking a Direct Oral Anticoagulant. *Neurology*, 101(4), e358–e369. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207422>

Santilli, F., Simeone, P., Liani, R., & Davì, G. (2015). Platelets and diabetes mellitus. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 120, 28–39.

<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.05.002>

Seidu, S., Kunutsor, S. K., Sesso, H. D., Gaziano, J. M., Buring, J. E., Roncaglioni, M. C., & Khunti, K. (2019). Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovascular diabetology*, 18(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0875-4>

Soma, P., Swanepoel, A. C., du Plooy, J. N., Mqoco, T., & Pretorius, E. (2016). Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals 'angry' platelets. *Cardiovascular diabetology*, 15, 52. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0373-x>

Steg, P. G., Bhatt, D. L., Simon, T., Fox, K., Mehta, S. R., Harrington, R. A., Held, C., Andersson, M., Himmelmann, A., Ridderstråle, W., Leonsson-Zachrisson, M., Liu, Y., Opolski, G., Zateyshchikov, D., Ge, J., Nicolau, J. C., Corbalán, R., Cornel, J. H., Widimský, P., Leiter, L. A., ... THEMIS Steering Committee and Investigators (2019). Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *The New England journal of medicine*, 381(14), 1309–1320.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077>

Storey R. F. (2020). The long journey of individualizing antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. *European heart journal*, 41(37), 3546–3548.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa644>

Virani, S. S., Newby, L. K., Arnold, S. V., Bittner, V., Brewer, L. C., Demeter, S. H., Dixon, D. L., Fearon, W. F., Hess, B., Johnson, H. M., Kazi, D. S., Kolte, D., Kumbhani, D. J., LoFaso, J., Mahtta, D., Mark, D. B., Minissian, M., Navar, A. M., Patel, A. R., Piano, M. R., ... Peer Review Committee Members (2023). 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 148(9), e9–e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>

Yeh, C. H., Hogg, K., & Weitz, J. I. (2015). Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 35(5), 1056–1065. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.303397>