



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Ενδοκρινολογική κλινική και Μεταβολικών νόσων

Διευθύντρια: Επ. Καθηγήτρια Αλεξάνδρα Μπαργιώτα



Διδακτορική Διατριβή

**" ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ
ΦΟΡΤΙΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ
ΓΛΥΚΟΖΗΣ "**

υπό της

ΣΟΦΙΑΣ Ι. ΤΣΙΡΩΝΑ

Ενδοκρινολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων

για την απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2017

Copyright © 2017 Σοφία Ι. Τσιρώνα

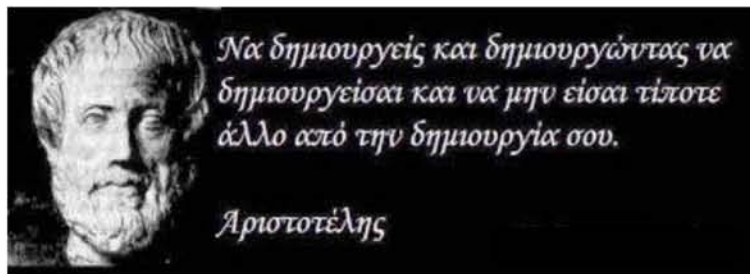
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας διατριβής, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της διατριβής για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπουσα)	Δρ. Μπαργιώτα Αλεξάνδρα Επ. καθηγήτρια Παθολογίας- Ενδοκρινολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	Δρ. Στεφανίδης Ιωάννης Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	Δρ Σκουλαρίγκης Ιωάννης Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4^{ος} Εξεταστής	Δρ Τρυποσκιάδης Φίλιππος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
5^{ος} Εξεταστής	Δρ Γιαμούζης Γρηγόρης Επ. καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
6^{ος} Εξεταστής	Δρ Λιάκος Παναγιώτης Επ. καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
7^{ος} Εξεταστής	Δρ Μακαρίτσης Κωνσταντίνος Αν. καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



Στα παιδιά μου Σίλια, Κατερίνα και Θωμά

και στο σύζυγό μου Φώτη

**"ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ
ΦΟΡΤΙΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ
ΓΛΥΚΟΖΗΣ"**

ΣΟΦΙΑ Ι. ΤΣΙΡΩΝΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα**, *Επ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα),*
2. **Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης**, *Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. **Δρ. Ιωάννης Σκουλαρίγκης**, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Περιεχόμενα

	Περιεχόμενα	11
	Ευχαριστίες	13
	Βιογραφικό Σημείωμα	15
	Συνομογραφίες	19
	Εικόνες, διαγράμματα και πίνακες	21
	Περίληψη	23
	Summary	25
	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
1.	Εισαγωγή στο σακχαρώδη διαβήτη	27
2	Ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη	27
2.1	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	27
	2.1.1 Διαβήτης τύπου LADA	28
2.2	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	28
2.3	Ειδικοί τύποι σακχαρώδη διαβήτη	29
	2.3.1 Γενετικές λειτουργικές διαταραχές του β-κυττάρου MODY 1/ MODY2/ MODY 3/ MODY 4/ MODY 5/ MODY6	29
	2.3.2 Άλλες ανωμαλίες γονιδίων των β-κυττάρων	31
	2.3.3 Γενετικές ανωμαλίες στη δράση της ινσουλίνης	31
	2.3.4 Γενετικές ανωμαλίες στο μιτοχονδριακό DNA	31
	2.3.5 Γενετικές διαταραχές της δράσης της ινσουλίνης	32
	2.3.6 Παθήσεις εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος	32
	2.3.7 Ενδοκρινοπάθειες	33
	2.3.8 Φαρμακευτικός ή χημικός ΣΔ	33
	2.3.9 Ιογενείς λοιμώξεις	33
	2.3.10 Σπάνιες μορφές ΣΔ	33
	2.3.11 Άλλα γενετικά σύνδρομα σχετιζόμενα με ΣΔ	34
	2.4 Διαβήτης της κύησης	34
3	Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη	36
4	Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη	37
5	Επιπλοκές του ΣΔ	40
	5.1 Αμφιβληστροειδοπάθεια	40
	5.2 Νεφροπάθεια	41
	5.3 Μακροαγγειοπάθεια	43
	5.4 Νευροπάθεια	44
	5.5 Διαβητικό πόδι	45
	5.6 Δερματοπάθεια	46
6	Οξειδωτικό stress (οξειδωτικό φορτίο)	49
	6.1 Ορισμός οξειδωτικού φορτίου	49
	6.2 Μηχανισμός	50
	6.3 Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί	53
	6.4 Υπεργλυκαιμία και ΔΜΟ	55
	6.5 Μηχανισμοί παραγωγής ελεύθερων ριζών	55
	6.5.1 Νικοτιναμιδοαδενινονουκλεοτιδική φωσφορική οξειδάση (NAD(P)H)	55
	6.5.2 Η οξειδάση της ξανθίνης	56
	6.5.3 Παραγωγή ΔΜΟ μέσω του μεταβολισμού του αραχιδονικού/λινολεϊκού οξέος.	56
	6.5.4 Οδός του μονοξειδίου του αζώτου (NO)	57
7	Οξειδωτικό φορτίο, β-κύτταρα και έκκριση ινσουλίνης	57
	7.1 Αυτοοξειδωση της γλυκόζης	59
	7.2 Γλυκοζυλίωση και προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης	59
	7.3 Η οδός των πολυολών	61
	7.4 Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κίνησης	62
	7.5 Η οδός της εξοζαμίνης	62
8	Επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη και οξειδωτικό φορτίο	64
	8.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	64
	8.2 Διαβητική νεφροπάθεια	65
	8.3 Διαβητική νευροπάθεια	65

9		Οικονομικές επιπτώσεις του σακχαρώδη διαβήτη	66
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
10		Σκοπός της μελέτης	69
11		Επιλογή του δείγματος- Μεθοδολογία	69
12		Μεθοδολογία ποσοτικών προσδιορισμών	72
13		Μεθοδολογία εκτίμησης οξειδωτικού φορτίου	72
14		Στατιστική ανάλυση	74
15		Αποτελέσματα	74
	15.1	Επιπολασμός σακχαρώδη διαβήτη-προδιαβήτη	74
	15.2	Αποτελέσματα μετά την OGTT	75
	15.3	Επιπολασμός ΣΔ στην Ελλάδα	77
	15.4	Επιπολασμός ΣΔ με βάση κοινωνικο- δημογραφικά χαρακτηριστικά	78
	15.5	Συσχετίσεις	81
16		Αποτελέσματα μελέτης οξειδωτικού stress	83
17		Συζήτηση	85
18		Συμπέρασμα	93
		Βιβλιογραφία	94

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ενδοκρινολογίας και στην Ενδοκρινολογική κλινική του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν άτομα από όλη την περιφέρεια της Θεσσαλίας, από αγροτικές και αστικές περιοχές, που συμμετείχαν στη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη ARGOS με βασικό αντικείμενο την παχυσαρκία.

Ολοκληρώνοντας τη διδακτορική διατριβή μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής παρακολούθησης. Αρχικά εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στο «δάσκαλό μου» Αν. Καθηγητή Ενδοκρινολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Κο Γεώργιο Κουκούλη, αρχικό επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής μου, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με τη μελέτη του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη αλλά και τη μελέτη του οξειδωτικού φορτίου στους ασθενείς με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, για την υπομονή, συμπαράσταση, επίβλεψη και καθοδήγησή του όλο αυτό το διάστημα. Οι συμβουλές του στάθηκαν πολύτιμες, με ενέπνευσαν και οδήγησαν στην ολοκλήρωση της διατριβής μου. Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις ολόψυχες και θερμές ευχαριστίες μου στην Επ. καθηγήτρια Κα Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, για τη βοήθεια, την υποστήριξη και την κριτική σκέψη, που ήταν σημαντικοί αρωγοί στην όλη πορεία μου. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Κο Στεφανίδη και για την κατανόησή του σε θέματα και δυσκολίες σε όλη διαδρομή της μελέτης, καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής.

Η έρευνα της παρούσας διατριβής δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς τη συνεργασία και τη βοήθεια πολλών ανθρώπων κατά τη συλλογή κλινικών και εργαστηριακών δειγμάτων, καθότι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας προήλθαν από όλη τη Θεσσαλία. Έτσι, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στη Χριστίνα Σακκά, το Σταύρο Μουνταντωνάκη, το Φώτη Κατσαρό, τη Μαρία Γούτου, την Έφη Τσιαπαλή και την Αριστέα Πιτερού.

Ένα σημαντικό τμήμα της ερευνητικής δουλειάς αφορούσε την εργαστηριακή μελέτη και ανάλυση των δειγμάτων. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για την διαρκή υποστήριξη, τον προσωπικό χρόνο και κόπο για την εργαστηριακή ανάλυση, την κ. Γκούγκουρα Σοφία. Επίσης, ευχαριστώ πολύ για τη βοήθεια όλα τα υπόλοιπα μέλη του Εργαστηρίου Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Τελειώνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη αυτή και ιδίως τους ασθενείς με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας. Μέσα από τη γνωριμία και τη συζήτηση μαζί τους με βοήθησαν να δω πόσα σημαντικά πράγματα μπορούν να γίνουν στη Ελλάδα για την

όσο το δυνατό εγκαίριότερη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη, την όσο το δυνατό καλύτερη αντιμετώπισή του αλλά και αντιμετώπιση των χρόνιων παθήσεων γενικότερα. Τέλος, το σύζυγό μου Φώτη, για την υποστήριξη και την κατανόησή της, τα παιδιά μου Βασιλική, Κατερίνα και Θωμά για την σημαντική δύναμη που μου έδιναν, τους γονείς μου Γιάννης και Βασιλική αλλά και τους γονείς του συζύγου μου, Θωμά και Κατερίνα για την συμπαράστασή τους όλο αυτό το διάστημα.

Βιογραφικό σημείωμα

Όνοματεπώνυμο:	Τσιρώννα Σοφία
Ημερομηνία γέννησης:	08/01/1976
Τόπος γέννησης:	Θεσσαλονίκη
Ειδικότητα:	Ενδοκρινολογία
Διεύθυνση ιατρείου:	Λ. Αλεξάνδρας 213 ^Α Αθήνα
Τηλέφωνο:	2106433393 (ιατρείο) 6948684087 (κινητό)
e-mail:	sftsirona@yahoo.gr

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

6/2014:	Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Ενδοκρινολογίας
7/2000:	Πτυχίο της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ιούλιος 2000, βαθμός: «Λίαν Καλώς» (8)
6/1993:	Απολυτήριο 2 ^{ου} Λυκείου Γρεβενών, Ιούνιος 1993, Βαθμός: 19 7/11.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

9/2000- 7/2000:	Τρίμηνη υπηρεσία στο Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
12/2000-12/2001:	Εκπλήρωση της υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι Βλαχογιαννίου, Λάρισας
2/2002- 2/2003:	Διδασκαλία του μαθήματος της Δερματολογίας στο τμήμα Αισθητικού Συμβούλου Εμφάνισης (stylist), 2ο Ι.Ε.Κ Λάρισας.
2/2003-11/2004:	Ειδικευόμενη ιατρός στη Β' παθολογική κλινική του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Καρδίτσας (2 έτη ειδικότητας παθολογίας)
5/2011-5/2014:	Ειδικευόμενη ιατρός στην Ενδοκρινολογική κλινική – Διαβητολογικό κέντρου του Γ.Ν. Ευαγγελισμός – εργαστήριο δυναμικών ενδοκρινολογικών δοκιμασιών(ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας)
2012-2014:	Συμμετοχή στις ομάδες υποστήριξης και εκπαίδευσης ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο Γ.Ν Ευαγγελισμός
6/2014:	Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Ενδοκρινολογίας
11/2014:	Έναρξη ελεύθερου επαγγέλματος – Επιμελήτρια Α' στην Πρότυπη Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Σακχαρώδη Διαβήτη της «Ευρωκλινικής Αθηνών»
2015-2016	Διδασκαλία στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΜΕΘ και Επείγουσα Νοσηλευτική»
9/2016	Hvidovre International Insulin Pump Course. Hvidovre University Hospital. Copenhagen, Denmark
2/2017	Επιστημονικά Υπεύθυνη του Ενδοκρινολογικού τμήματος στο Πολυιατρείο-Σημείο Δύο-Ευρωκλινική Αθηνών

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ

- Ιατρικός σύλλογος Αθηνών
- Ελληνική ενδοκρινολογική εταιρεία
- Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
- Εταιρεία μελέτης παθήσεων διαβητικού ποδιού (ΕΜΕΔΙΠ)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- High rates of obesity prevalence in adults living in central Greece: data from the ARGOS study. Koukoulis GN, Sakka C, Katsaros F, Goutou M, **Tsirona S**, Tsiapali E, Piterou A, Stefanidis I, Stathakis N. *Hormones (Athens)*. 2010 Jul-Sep;9(3):253-62.
- Adrenocorticotrophic hormone independent macronodular adrenal hyperplasia due to aberrant receptor expression: is medical treatment always an option? Karapanou O, Vlassopoulou B, Tzanela M, Stratigou T, Tsalidis V, **Tsirona S**, Tsagarakis S. *Endocr Pract*. 2013 May-Jun;19(3):e77-82.
- Impact of early vs late postoperative radioiodine remnant ablation on final outcome in patients with low-risk well-differentiated thyroid cancer. **Tsirona S**, Vlassopoulou V, Tzanela M, Rondogianni P, Ioannidis G, Vassilopoulos C, Botoula E, Trivizas P, Datseris I, Tsagarakis S. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Mar;80(3):459-63
- Clinical presentation and long term outcome of patients with ectopic ACTH syndrome due to bronchial carcinoid tumors: a one-center experience. **Tsirona S**, Tzanela M, Botoula E, Belenis I, Rondogianni D, Tsagarakis S. *Endocr Pract*. 2015 Oct;21(10):1104-10.
- Postprandial dysmetabolism: Too early or too late? Pappas C, Kandarakis EA, **Tsirona S**, Kountouras D, Kassi G, Diamanti-Kandarakis E. *Hormones (Athens)*. 2016 Jul;15(3):321-344. Review.
- Prevalence and determinants of type 2 diabetes mellitus in a Greek adult population. **Tsirona S**, Katsaros F, Bargiota A, Polyzos SA, Arapoglou G, Koukoulis GN. *Hormones (Athens)*. 2016 Jan-Mar;15(1):88-98.

ΣΥΓΓΡΑΦΗ

- Κείμενο στα Νοσοκομειακά Χρονικά, τόμος 76, συμπληρωματικό τεύχος 1, 2014 «Τι νεότερο στην ενδοκρινολογία: Αντλίες ινσουλίνης» Χ. Βασιλόπουλος, Σ. Τσιρώννα, Σ. Τσαγκαράκης
- Συγγραφή κεφαλαίου «Μεταγευματικός δυσμεταβολισμός» στο βιβλίο «Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη 2016» υπευθ. Εκδόσεων Η.Ν. Μυγδάλης.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- « Πως θέλουν οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη να χαρακτηρίζονται σε σχέση με το πρόβλημα τους», Μπορμπόλη Ν, Τσίγκου Α, Γ. Παδίτης, Γιανακού Ε, Σαφλιάνης Ι, Κατσαρός Φ, Τσιρώννα Σ, Κούτμος Σ, Κατσαρός Θ. Διαβητολογικό Κέντρο Ενδοκρινολογικής Κλινικής του ΠΓΝΑ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», Διαβητολογικό Ιατρείο ΠΓΝΑ. «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ», Περιφερικά Ιατρεία, στο 7^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 29/3/2001-1/4/2001.
- « Αυξημένη συχνότητα της παχυσαρκίας στον άρρενα πληθυσμό», Χ. Σακκά, Ε. Μαρκούση, Φ. Κατσαρός, Σ. Μουνταντωνάκης, Σ. Τσιρώννα, Γ.Ν.Κουκούλης, Ν. Σταθάκης. Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΠΠΓΝ Λάρισας. Κέντρα Υγείας Γόννων, Ελασσόνας, Τυρνάβου, στο 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού, 21-24 Μαρτίου 2002.
- “ Prevalence of obesity in central Greece” Ch. Sakkas, E. Markousis, M. Goutou, S. Tsirona, S. Mountantonakis, F. Katsaros, E. Damani⁽¹⁾, N. Liakos⁽¹⁾, G. Koukoulis, Department of Internal Medicine, School of medicine, University of Thessalia, ⁽¹⁾ Biochemistry unit, University Hospital, Larissa), May 21-25 2003, Thessaloniki
- “Strong relationship of obesity with insulin resistance and blood lipids profile”, F. Katsaros, M. Goutou, S. Tsirona., Ch.Sakkas, E. Damani⁽¹⁾, N. Liakos⁽¹⁾, E. Markousis, S.Mountantonakis, G. Koukoulis, Department of Internal Medicine, School of medicine, University of Thessalia, ⁽¹⁾ Biochemistry unit, University Hospital, Larissa), May 21-25 2003, Thessaloniki.
- Clinical criteria to increase the suspicion of underlying pancreatic cancer in patients who are newly diagnosed as having Type 2 diabetes. D.S Papadogias, N. Borboli, S. Tsirona, F.T. Katsaros, A. Tsingou, A. Stathopoulou, C. Kossivakis, G. Anagnostopoulos, T. Katsaros; Endocrinology and Diabetes, General Hospital of Athens, Athens, Greece. 18th International Diabetes Federation Congress, 24-29 August 2003, Paris.
- Η ασφάλεια της προσωρινής βηματοδότησης σε επαρχιακό νοσοκομείο, Σ. Σιδερίης, Κ. Παμππούκας, Φ. Κατσαρός, Σ. Τσιρώννα, Π.Αρσένος, Ι. Κόγιας, Γενικό Νοσοκομείο

Καρδίτσας, Καρδιολογική κλινική, 4^ο βορειοελλαδικό καρδιολογικό συνέδριο 20-22 Μαΐου 2004, Θεσσαλονίκη.

- Οξεία και μακροχρόνια επίδραση της Λεβοσιμεντάνης σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια. Σ. Σιδερής, Κ. Παμππούκας, Φ. Κατσαρός, Π. Αρσένος, Σ. Τσιρώννα, Ι. Κόγιας, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας, Καρδιολογική κλινική, 4^ο βορειοελλαδικό καρδιολογικό συνέδριο 20-22 Μαΐου 2004, Θεσσαλονίκη
- Οφέλη από τη συνδυασμένη θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδιγρέλη ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάρταση του ST που δεν έλαβαν θρομβολυτική αγωγή. Κ. Παμππούκας, Σ. Σιδερής, Π. Αρσένος, Φ. Κατσαρός, Σ. Τσιρώννα, Ι. Κόγιας, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας, Καρδιολογική κλινική, 4^ο βορειοελλαδικό καρδιολογικό συνέδριο 20-22 Μαΐου 2004, Θεσσαλονίκη
- Υπάρχει διαφορά ως προς τον τρόπο εμφάνισης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε σχέση με την ηλικία; Η εμπειρία μας από ένα δευτεροβάθμιο νοσοκομείο. Σ. Σιδερής, Φ. Κατσαρός, Σ. Τσιρώννα, Π. Αρσένος, Ι. Κόγιας, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας, Καρδιολογική κλινική, 4^ο βορειοελλαδικό καρδιολογικό συνέδριο 20-22 Μαΐου 2004, Θεσσαλονίκη.
- Διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση αρρώστων με προκάρδιο άλγος σε νοσοκομείο δευτεροβάθμιας περίθαλψης. Σ. Σιδερής, Κ. Παμππούκας, Φ. Κατσαρός, Σ. Τσιρώννα, Χ. Σακκά, Π. Αρσένος, Ι. Κόγιας, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας, Καρδιολογική κλινική, 4^ο βορειοελλαδικό καρδιολογικό συνέδριο 20-22 Μαΐου 2004, Θεσσαλονίκη
- Η αίσθηση της αποτελεσματικής ρύθμισης των επιπέδων της γλυκόζης σε ασθενή με διαβήτη, δεν αποδεικνύεται στην κλινική καθημερινή πράξη» Τσιρώννα Σ., Αράπογλου Κ, Κουκούλης Γ., 36^ο Διεθνές συνέδριο ενδοκρινολογίας, Αλεξανδρούπολη 8-11 Απριλίου 2009
- « Η μελέτη της έκβασης του καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς, σε σχέση με το χρόνο μετεγχειρητικής κατάλυσης με ραδιενεργό ιώδιο», Τσιρώννα Σ., Βλασσοπούλου Β., Τζανέλλα Μ, et al στο 39^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Αθήνα 4-7 Απριλίου 2012
- «Ο ρόλος της μέτρησης νυχτερινής κορτιζόλης στη διάγνωση υποκλινικής υπερκορτιζολαιμίας σε ασθενείς με επινεφριδικά ινσιντενταλώματα» Περόγαμβρος Η., Τζανέλλα Μ., Κολέττη Α., Τσιρώννα Σ., Μεμή Ε., Τσαγκαράκης Σ., endocrine Abstracts (2013)P28
- «Η μεταβολή των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς και η επίδρασή της στην πορεία της νόσου» Τσιρώννα Σ., Βλασσοπούλου Β., Τζανέλλα Μ., et al στο 40^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Αθήνα 17-20 Απριλίου 2013
- «Ο επιπολασμός του Σακχαρώδη διαβήτη στη Θεσσαλία» (υπομελέτη της μελέτης Argos), 40^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Αθήνα 17-20 Απριλίου 2013
- «Τροφοεξαρτώμενο σύνδρομο Cushing: ομοιότητες και διαφορές από το κλασσικό επινεφριδικό σύνδρομο Cushing» Τσιρώννα Σ., Τζανέλλα Μ., Βλασσοπούλου Β., et al στο 40^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Αθήνα 17-20 Απριλίου 2013
- «Η έκβαση του καρκινώματος του θυρεοειδούς σε νέους ασθενείς» Καρπάνου Ο., Τζανέλλα Μ., Τσιρώννα Σ., et al στο 41^ο Πανελλήνιο συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Πόρτο Χέλι 14-17 Μαΐου 2014
- « Η έκβαση και επιβίωση ασθενών με καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς με απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση: μακροχρόνια παρακολούθηση 60 ασθενών» Τσιρώννα Σ., Βλασσοπούλου Β., Βασιλόπουλος Χ, et al στο 41^ο Πανελλήνιο συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Πόρτο Χέλι 14-17 Μαΐου 2014
- «Διαβητική νευροπάθεια: Κλινική εξέταση: Λάθη και παραλείψεις» 16^ο Πανελλήνιο συνέδριο του διαβητικού ποδιού: έλκη κάτω άκρων- πρόληψη ακρωτηριασμών, Βασιλίτσα 17-19 Οκτωβρίου 2014
- « Προοπτική μελέτη παρατήρησης στον σακχαρώδη διαβήτη και τον ρόλο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ως δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού» Ε. Κανδαράκη¹, Σ. Τσιρώννα², Ε. Μαρινάκης², et al στο 42^ο Πανελλήνιο συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Θεσσαλονίκη 6-10 Μαΐου 2015.
- «Κακήθες φαιοχρωμοκύττωμα σε άνδρα 39 ετών» Πρότυπη Μονάδα Σακχαρώδη Διαβήτη και Ενδοκρινολογίας, Ευρωκλινική Αθηνών Σ. Τσιρώννα, 19ος κύκλος ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ – ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ, Εντατική εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία, Μετεκπαιδευτικά μαθήματα, Αθήνα, 18-20 Μαρτίου 2016.

- «Ανίχνευση υπογλυκαιμίας σε τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς» Τσιρώννα Σ. , Παππάς Χρ. , Κανδαράκη Ε. et al Πρότυπη Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Σακχαρώδη Διαβήτη, Βιοχημικό Εργαστήριο, Ευρωκλινική Αθηνών, Ενδοκρινολογική Κλινική, 3η Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. 43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού & Σακχαρώδη Διαβήτη Αθήνα, 20-23 Απριλίου 2016.
- « Η συσχέτιση της βασικής και της μετά synacthen διέγερσης τιμής της 17OH-προγεστερόνης με την ινσουλινοαντίσταση στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών» Τσιρώννα Σ. , Παπαδάκης Γ.2, Κανδαράκη Ε. ,et al 43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού & Σακχαρώδη Διαβήτη Αθήνα, 20-23 Απριλίου 2016.
- «Επιπολασμός του προδιαβήτη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στον ενήλικο ελληνικό πληθυσμό» Τσιρώννα Σ., Κατσαρός Φ., Μπαργιώτα Α., et al. 43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού & Σακχαρώδη Διαβήτη Αθήνα, 20-23 Απριλίου 2016.
- «Detection of hypoglycemia in type 2 diabetic patients» Sofia Tsirona , Christos Pappas , Eleni Kandaraki et al. 28–31 May 2016, Munich, Germany, 18th European Congress of Endocrinology 2016.
- "Association of basal and post-Synacthen stimulated 17-hydroxyprogesterone levels with insulin resistance in Polycystic Ovary Syndrome" E. Kandaraki 1, G. Papadakis 2, S. Tsirona 3, A. Asimakopoulou 4, N. Chiotinis 5, G. Chronopoulou 5, G. Kassi 4, E. Diamanti-Kandarakis. ECE 2017, Lisbon, Portugal, 20 - 23 May 2017.

ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

- Βραβείο «Φαρμακιώτη» για το πόστερ «Μελέτη της έκβασης του καλά διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς, εξαρτώμενη από το χρόνο μετεγχειρητικής κατάλυσης με ραδιενεργό ιώδιο» Τσιρώννα Σ., Βλασσοπούλου Β, Τζανέλλα Μ., Ιωαννίδης Γ., Νίκου Α., Τσαγκαράκης Σ., 39^ο Πανελλήνιο συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Αθήνα 4-7 Απριλίου 2012
- Βραβείο “Φαρμακιώτη” για τη δημοσίευση στο περιοδικό for the publication in Clin Endocrinology 2014 with the issue of “*Impact of early vs late postoperative radioiodine remnant ablation on final outcome in patients with low-risk well-differentiated thyroid cancer*”. S. Tsirona, V. Vlassopoulou, M. Tzanela, Ph. Rontogianni, CG. Ioannidis, A. Ch. Vassilopoulos , E. Botoula, P. Trivizas, I. Datseris and S. Tsagarakis., in 42th Panhellenic congress of Endocrinology and Metabolism, Thessaloniki, 6-10 2015.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- CP-4-005
- B3D-EW-GHDW

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Ελληνικά: μητρική γλώσσα
- Αγγλικά: First Certificate in English, University of Cambridge, Δεκέμβριος 1990.

Συντομογραφίες

AGEs	Προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης
American Diabetes Association- (ADA)	Αμερικανική Ένωση για το Διαβήτη
Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)	Αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος
VEGF	Ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
Carboxyl ester lipase (CEL)	Καρβοξυλικός εστέρας της λιπάσης
ClO ⁻	Υποχλωριώδες ανιόν
ΕΛΟ	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
FADH ₂	Φλαβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο
FPG	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας
GADPH	Δευδρογνάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεύδης
GFAT	Αμιδοτρανσφεράση της 6-φωσφορικής φρουκτόζης
GPxs	Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
GR	Αναγωγή της γλουταθειόνης
GSH	Αναχθείσα γλουταθειόνη
GSSG	Δισουλφιδική γλουταθειόνη
GSSH	Οξειδωμένη γλουταθειόνη
HLA	Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας
HNF1A	Ηπατικός πυρηνικός παράγοντας 1-άλφα
i NOS	Επαγωγή συνθεάση του NO
IAF	Ινστιτούτο για ένα διαφορετικό μέλλον
ICA	Αντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος
IFG	Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας
IGT	Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη
Insulin promoter factor (IPF-1)	Αυξητικός παράγων που προάγει τη σύνθεση ινσουλίνης
JNK/SAPK	Αμινοτελική Jun κινάση/Πρωτεϊνική κινάση που επάγεται από το στρές
Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)	Διαβήτης τύπου 1 όψιμης εκδήλωσης
Mitogen- activated protein (MAP)	Πρωτεΐνη που ενεργοποιείται από μιτογόνο
Malonyl-aldehyde (MDA)	μαλονδυαλδεύδη
Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)	Διαβήτης ενηλίκων που εκδηλώνεται σε νεαρή ηλικία
NADPH	Φωσφορικό νικοτινάμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο
Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)	Τρίτο Εθνικό πρόγραμμα επιδημιολογικής εκτίμησης υγείας και διατροφής

Oral glucose tolerance test (OGTT)	Δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη
Poly-ADP ribose polymerase (PARP)	Πολυμεράση της πολύ-ADPριβόζης
Protein kinase C (PKC)	Πρωτεϊνική κινάση
RAGE	Υποδοχείς των προϊόντων της τελικής γλυκοζυλίωσης
Reactive Oxygen Species (ROS)	Δραστικές μορφές οξυγόνου (ΔΜΟ)
Src homology – 2 domain-containing phosphatase-1 (SHP-1)	Srcf ομολογία-2 του τμήματος που περιέχει φωσφάση 1
Superoxide dismutase (SOD)	Υπεροξειδική δισμουτάση
Total Antioxidant Capacity (TAC)	Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα
ThioBarbitouric Acid Reactive Substances (TBARS)	Ουσίες που αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικό οξύ
Uridine diphosphate (UDP)	Διφωσφορική ουριδίνη
Uridine diphosphate N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc)	Διφωσφορική ουριδίνη N-ακετυλ γλυκοζαμίνη
World Health Organization-(WHO)	Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ΠΟΥ
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
EPO	Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου
ΕΛΟ	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
H ₂ O ₂	Υπεροξειδίο του υδρογόνου
HClO	Υποχλωριώδες οξύ
NF-κΒ	Πυρηνικός παράγοντας Κβ
NEUROD1	Νευρογενής διαφοροποιημένος παράγοντας-1
NIH Diabetes Data Group	Ομάδα συλλογής δεδομένων για το διαβήτη των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των ΗΠΑ
Nitric Oxide (NO)	Μονοξειδίο του αζώτου
Nitric oxide synthase (NOS)	Συνθετάση του NO
O ²⁻	ανιον του σουπεροξειδίου
-OH	Ρίζα υδροξυλίου
ΠΘΣ	Πρωτεΐνες θερμικού σοκ
ΠΜ	Περίμετρος μέσης
ΣΔ1	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
TBA	Θειοβαρβιτουρικό οξύ
Xanthine Oxidase (XOD)	Οξειδάση της ξανθίνης

Εικόνες, διαγράμματα και πίνακες

Εικόνα 1.	Επιπολασμός διαγνωσμένου ΣΔ στην Αμερική	38
Εικόνα 2.	Το οξειδωτικό φορτίο και οι νόσοι με τις οποίες σχετίζεται	49
Εικόνα 3.	Η οικογένεια των ΔΜΟ	51
Εικόνα 4.	Μεταβολισμός των ΔΜΟ και επιπτώσεις αυτών στον οργανισμό	52
Εικόνα 5.	Οξειδάση της ξανθίνης (JClinBiochemNutr. 2010)	56
Εικόνα 6.	Δράση του περοξυνιτρικού	57
Εικόνα 7.	Σχηματική παράσταση της παθοφυσιολογίας των AGEs	58
Εικόνα 8.	Οξειδωτικό στρες στο διαβήτη και ο ρόλος των βιταμινών με αντιοξειδωτική δράση	59
Εικόνα 9.	Γλυκοζυλίωση και προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης	60
Εικόνα 10.	Ο ρόλος των RAGE's στην παθογένεση του οξειδωτικού φορτίου στην καρδιαγγειακή νόσο	60
Εικόνα 11.	Η οδός των πολυολών	61
Εικόνα 12.	Η οδός της εξοζαμίνης	63
Εικόνα 13.	Σχηματική παράσταση της επίδρασης των AGEs και του οξειδωτικού φορτίου στις διαβητικές επιπλοκές	64
Σχήμα 1.	Σχηματική απεικόνιση του επιπολασμού της ευγλυκαιμίας (ΕΥ), της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας, και του ΣΔ με βάση τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας, σε άνδρες, γυναίκες αλλά και στο σύνολο του δείγματος.	75
Σχήμα 2.	Η σχηματική απεικόνιση της κατανομής της ΔΓΝ, ΔΑΓ, και του ΣΔ στα 64 άτομα που υποβλήθηκαν σε OGTT.	76
Σχήμα 3.	Σχηματική απεικόνιση του συνολικού επιπολασμού του ΣΔ, της ΔΑΓ, της ΔΓΝ και της ΕΥ στον πληθυσμό της μελέτης μας	77
Σχήμα 4.	Σχηματική απεικόνιση του επιπολασμού ΕΥ, ΣΔ, ΔΓΝ, ΔΑΓ και ΔΓΝ+ΔΑΓ(προδιαβήτη), σε Θεσσαλία και Ελλάδα.	78
Σχήμα 5.	Η κατανομή της συχνότητας του ΣΔ σε άνδρες και γυναίκες ανά 10ετία ηλικίας	79
Πίνακας 1.	Ταξινόμηση του ΣΔ	35
Πίνακας 2.	Η συχνότητα της ευγλυκαιμίας (ΕΥ), της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (ΔΓΝ) και του ΣΔ με βάση τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας	75
Πίνακας 3.	Η συχνότητα της ΔΓΝ, ΔΑΓ και του ΣΔ στα 64 άτομα που υποβλήθηκαν σε OGTT	76
Πίνακας 4.	Επιπολασμός ευγλυκαιμίας (ΕΥ), διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (ΔΓΝ), διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (ΔΑΓ) και σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) στην ομάδα μελέτης μας μετά την αναγωγή των 64 ατόμων στο σύνολο των ατόμων με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας	77
Πίνακας 5.	Ο σταθμισμένος κατά την ηλικία (age-adjusted) επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), της διαταραγμένης ανοχής στην γλυκόζη (ΔΑΓ), της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (ΔΓΝ) και του προδιαβήτη σε ενήλικες ηλικίας 20-80 ετών στη Θεσσαλία και σε ολόκληρη τη χώρα	78
Πίνακας 6.	Η συχνότητα του ΣΔ σύμφωνα με τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά	80
Πίνακας 7.	Η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη σύμφωνα με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	81
Πίνακας 8.	Παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη / προδιαβήτη	82
Πίνακας 9.	Παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη	82
Πίνακας 10.	Διάμεσες τιμές (ελάχιστη -μέγιστη τιμή) των παραμέτρων του οξειδωτικού φορτίου στις διάφορες ομάδες των ατόμων της μελέτης	83
Πίνακας 11.	Σύγκριση των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες ανάμεσα σε ΣΔ, ΔΑΓ, ΔΓΝ (παρουσιάζονται τιμές p).	83
Πίνακας 12.	Σύγκριση των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες ανάμεσα σε ΣΔ, ΔΑΓ, ΔΓΝ και ομάδας φυσιολογικών ατόμων (controls) (παρουσιάζονται τιμές p).	84
Πίνακας 13.	Post hoc ανάλυση της σύγκρισης των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες ανάμεσα σε ΣΔ, ΔΑΓ, ΔΓΝ και ομάδας φυσιολογικών ατόμων (controls) (παρουσιάζονται τιμές p).	84

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) αυξάνει σε παγκόσμιο επίπεδο, φτάνοντας σε επίπεδα επιδημίας. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο υπολογισμός του επιπολασμού του ΣΔ στη Θεσσαλία, μιας μεγάλης περιοχής της Κεντρικής Ελλάδας και η αναγωγή των αποτελεσμάτων αυτών στο σύνολο του ελληνικού πληθυσμού. Μελετήθηκε ένα τυχαίο δείγμα 805 ενηλίκων (421 γυναικών και 384 ανδρών), ηλικίας 18-80 ετών, που ζουν στην περιοχή της Θεσσαλίας. Αφού συμπληρώθηκε ένα ερωτηματολόγιο που αφορά στην κατάσταση της υγείας τους, έγινε πλήρης φυσική εξέταση και λήφθηκε ένα δείγμα αίματος προκειμένου να γίνουν βιοχημικές εξετάσεις. Άτομα με γλυκόζη νηστείας 100-125mg/dl υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Μια δεύτερη τηλεφωνική μελέτη έγινε σε ένα τυχαίο δείγμα διαστρωματοποιημένο ανάλογα με το φύλο και την ηλικία με βάση τα στοιχεία της απογραφής της χώρας, ώστε να καταστεί δυνατή η αναγωγή των αποτελεσμάτων της Θεσσαλίας, στο σύνολο της χώρας.

Σήμερα γνωρίζουμε πως ο ΣΔ και οι επιπλοκές του σχετίζονται με το οξειδωτικό φορτίο, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών μέσω των αυξημένων ελεύθερων ριζών οξυγόνου αλλά και μέσω της μειωμένης αποδόμησης αυτών λόγω των μειωμένων αντιοξειδωτικών μηχανισμών του κυττάρου. Το οξειδωτικό φορτίο προβληματίζει την επιστημονική κοινότητα επειδή φαίνεται να σχετίζεται με πολλές σύγχρονες νόσους όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο ΣΔ2, η παχυσαρκία, ο καρκίνος, η νόσος Alzheimer, η νόσο Parkinson, η διπολική διαταραχή, η σχιζοφρένεια, η μυοκαρδιακή βλάβη και άλλες μορφές καρδιαγγειακών νόσων. Στη μελέτη μας, εκτιμήσαμε το οξειδωτικό φορτίο σε άτομα με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, ώστε να φανεί αν τα επίπεδα του οξειδωτικού φορτίου διαφέρουν ανάμεσα στα φυσιολογικά άτομα, στα άτομα με προδιαβήτη και σε εκείνα με διαβήτη.

Από τα αποτελέσματά μας, ο επιπολασμός του ΣΔ βασιζόμενος στο ιστορικό και στη γλυκόζη νηστείας ήταν 6.96%, συγκρίσιμος με εκείνον της τηλεφωνικής μελέτης (7.38%, $p=0.669$). Ωστόσο, μετά τη διενέργεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη, ένα επιπλέον 3.72% του πληθυσμού διαγνώστηκε με ΣΔ, αυξάνοντας το συνολικό επιπολασμό του στο 10,68% (μετά την προσαρμογή ως προς την ηλικία, 11.77%). Ο επιπολασμός του προδιαβήτη ήταν 8,70%: διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας 5,84% και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη 2,86%. Ο επιπολασμός του ΣΔ ήταν υψηλότερος στους άνδρες (14.58%) από ότι στις γυναίκες (7.13%, $p<0.001$), αυξανε με την ηλικία και στα δύο φύλα και ήταν πιο υψηλός στα άτομα με αρτηριακή υπέρταση ($p<0.001$), στα παχύσαρκα άτομα ($p=0.001$) και σε αυτούς που ζούσαν σε επαρχιακές περιοχές ($p=0.003$). Στη πολλαπλή λογαριθμική παλινδρομη ανάλυση, σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τον προδιαβήτη και το ΣΔ ήταν η ηλικία, το HOMA-IR, η κατανάλωση αλκοόλ και το μορφωτικό επίπεδο, ενώ οι προγνωστικοί παράγοντες για το ΣΔ μόνο ήταν η ηλικία, το HOMA-IR και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Ανάγοντας τα αποτελέσματα μας σε όλη τη χώρα, ο προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία επιπολασμός του ΣΔ, υπολογίστηκε σε 11.97% (άνδρες 13.98%, γυναίκες 9.25%), αναδεικνύοντας ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας.

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη του οξειδωτικού φορτίου έδειξαν ότι η διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης επιφέρει αλλαγές των επιπέδων των δεικτών του οξειδωτικού φορτίου. Η post-hoc ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα του NO στα άτομα με ΔΓΝ ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα των φυσιολογικών ατόμων ($p = 0.005$), ενώ εκείνα του TAC αλλά και του MDA / TBARS ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων από ότι στην ομάδα της ΔΓΝ ($p < 0.001$ και $p = 0.005$ αντίστοιχα),

Αντίστοιχα, τα επίπεδα του TAC των φυσιολογικών ατόμων ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα της ομάδας των διαβητικών ($p = 0.005$).

Όταν πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των ατόμων με προδιαβήτη (ΔΓΝ και ΔΑΓ) με την ομάδα των φυσιολογικών ατόμων, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του NO στην πρώτη ομάδα ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα της δεύτερης ($p = 0.009$), ενώ τα επίπεδα του TAC αλλά και εκείνα του MDA / TBARS ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων από εκείνα της ομάδας του προδιαβήτη ($p < 0.001$ and $p = 0.015$ respectively). Στις υπόλοιπες μετρήσεις, δραστηκότητα καταλάσης, GSH and GSSG, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις διάφορες ομάδες.

Η ανεύρεση βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες, η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ αλλά και η όσο το δυνατό συντομότερη αντιμετώπιση των επιπλοκών του, μπορούν να ελαττώσουν το κόστος της υγείας. Τόσο η πρωτογενής πρόληψη (έγκαιρη ανεύρεση των ατόμων με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ), όσο και η δευτερογενής πρόληψη (συστή ρύθμιση της αγωγής για την αποφυγή μακροπρόθεσμων επιπλοκών), είναι απαραίτητο να γίνουν.

SUMMARY

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is increasing worldwide reaching epidemic proportions. The aim of the present study was to estimate the prevalence of DM in Thessaly, a large region of Central Greece, and to extrapolate our results to the population of the entire country. A random sample of 805 adults (421 females and 384 men) living in Thessaly, aged 18-80 years, was surveyed. After completing a questionnaire about health status and a thorough physical examination, a blood sample was obtained from each participant for biochemical analysis. Participants with fasting glucose levels between 100-125 mg/dl underwent an oral glucose tolerance test (OGTT). A second survey was also conducted, via telephone call-interviews, in a randomly selected sample age- and sex-stratified to the country's adult population in order to extrapolate the DM data from Thessaly to the whole country. Today we know that DM and its complications are related to oxidative stress. The latter plays an important role in the development of diabetic complications, on the one hand, through increased free radicals of oxygen, and on the other hand, through their reduced degradation by the antioxidant defense mechanisms of the cell. Oxidative load has been a serious concern for the scientific community because it appears to correlate with many modern diseases such as metabolic syndrome, type 2 diabetes, obesity, cancer, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, bipolar disorder, schizophrenia, myocardial damage and various forms of cardiovascular diseases. An oxidative stress assessment was performed to people with impaired fasting glucose in order to find out if levels of determinants of oxidant burden differ among normal people, people with pre-diabetes and those with diabetes.

We found out that the prevalence of DM based on patient history and fasting plasma glucose levels was 6.96%, comparable to that observed in the telephone-based nationwide survey (7.38%, $p=0.669$). However, after performing the OGTT, an additional 3.72% of the population was found with undiagnosed DM, increasing DM prevalence to 10.68% (age adjusted 11.77%). The prevalence of pre-diabetes was 8.70%, with impaired fasting glucose 5.84% and impaired glucose tolerance 2.86%. The prevalence of DM was significantly higher in men (14.58%) than in women (7.13%, $p<0.001$), increased with age in both sexes and was more prevalent in hypertensive ($p<0.001$), in obese subjects ($p=0.001$) and in those living in rural areas ($p=0.003$). In the multiple logistic regression analysis, significant predictors of pre-diabetes and DM together were age, homeostasis model of assessment of insulin resistance (HOMA-IR), alcohol consumption and educational status, whereas those of DM alone were age, HOMA-IR and triglycerides. Extrapolating our data to the whole country, the age-adjusted prevalence of DM was estimated to be 11.97% (men 13.98%, women 9.25%), clearly indicating a major public health problem.

The results of the measurements of the parameters of oxidative stress showed that the disorder of glucose metabolism is the cause of the change in the oxidative stress markers. Post-hoc analysis showed that NO levels in the IFG group were significantly higher than those of normal subjects ($p = 0.005$), whereas TAC and MDA / TBARS levels were significantly higher in the group of normal subjects than those of the IFG group ($p<0.001$ and $p=0.005$ respectively). Respectively, TAC levels were significantly higher in the group of normal subjects than in the diabetic group ($p=0.005$).

When we compared people with pre-diabetes (IFG and IGT) with the group of normal subjects, it was shown that NO levels in the prediabetic group were significantly higher than those of normal subjects ($p = 0.009$), whereas those of TAC and MDA / TBARS were significantly higher in the group of normal subjects than those in the prediabetic group ($p<0.001$ and $p= 0.015$ respectively),

Regarding the other measurements, namely the catalase activity, GSH and GSSG, there were no statistically significant differences between the different groups.

Therefore finding biomarkers of oxidative stress, preventing the DM and coping with its consequences are very important because they can help reduce health care costs. Both primary prevention (early detection of high-risk individuals for DM) and secondary prevention (proper regulation and monitoring to avoid long-term complications) are essential interventions.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μία διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών που οφείλεται σε ανεπαρκή ή πλήρη αδυναμία έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας, ελαττωματική δράση αυτής ή και τα δύο. Η κύρια έκφραση της διαταραχής του ΣΔ είναι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα. Η συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα έχει ιστορία 3.500 ετών. Είχε περιγραφεί σε χειρόγραφο της αρχαίας Αιγύπτου που σήμερα είναι γνωστό ως πάπυρος «Ebers», γύρω στο 1500π.Χ. Συγκεκριμένα, είχε παρατηρηθεί στους αρχαίους πολιτισμούς, η συσσώρευση των μυρμηγκιών στα υψηλής συγκέντρωσης σε σάκχαρο ούρα των διαβητικών ασθενών. Οι γνώσεις μας τόσο όσον αφορά στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ, όσο και στη θεραπευτική του αντιμετώπιση, έχουν αυξηθεί τα τελευταία 40 χρόνια και πολλαπλασιάζονται με γεωμετρική πρόοδο. Μόλις το 18^ο αιώνα ανακαλύφθηκε η σχέση της νόσου με τη λειτουργία του παγκρέατος και χρειάστηκε να φθάσουμε στο 1922 για να χρησιμοποιηθεί η ινσουλίνη ως θεραπευτικό μέσο.¹

2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Παραδοσιακά, ο σακχαρώδης διαβήτης ταξινομήθηκε σύμφωνα με την ηλικιακή εμφάνιση των συμπτωμάτων των ασθενών. Το 1979 η ομάδα για το διαβήτη στο Εθνικό Ινστιτούτο για την Υγεία των ΗΠΑ (NIH Diabetes Data Group) πρότεινε μία ταξινόμηση που χώριζε το Σακχαρώδη Διαβήτη σε δύο κύριους τύπους, τον ινσουλινοεξαρτώμενο και τον μη ινσουλινοεξαρτώμενο. Αυτή η θεραπευτική ταξινόμηση αποδείχθηκε ανεπαρκής, καθώς νέες πληροφορίες συσσωρεύονταν για την παθογένεια και την αιτιολογία του.² Το 1997 ο Διεθνής Οργανισμός Διαβητολόγων συνέστησε αρκετές αλλαγές στην ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη, οι οποίες ενισχύθηκαν από τον Αμερικανικό Οργανισμό Διαβήτη (American Diabetes Association- ADA) και την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) (World Health Organization-WHO).³ Ο Σακχαρώδης Διαβήτης σήμερα ταξινομείται σε 4 κυρίως ομάδες με βάση παθολογικούς και αιτιολογικούς μηχανισμούς: στον τύπο 1, στον τύπο 2, στους ειδικούς υπότυπους και στον διαβήτη κύησης. Συγκεκριμένα:

2.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) αφορά στο 5-10% των ασθενών με ΣΔ και χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, που οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Αυτό συνήθως συμβαίνει μέσω της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων και για τη διάγνωσή του χρήσιμος είναι ο προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι των νησιδίων του παγκρέατος (ICA), έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (αντι-GAD) και των αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης, όπου ένα θετικό αποτέλεσμα

ταυτοποιεί τον τύπο **1α** διαβήτη. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς δεν έχουν αποδείξεις αυτοανοσίας ούτε και άλλη γνωστή αιτία καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος. Οι τελευταίοι πάσχουν από τον ιδιοπαθή τύπο **1β** Σακχαρώδη Διαβήτη, ο οποίος είναι τύπος ΣΔ έντονα κληρονομούμενος, χωρίς αποδείξεις αυτοανοσίας των β-κυττάρων ή συσχέτιση με το σύστημα ιστοσυμβατότητας (HLA).

Οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν απόλυτη ανάγκη ινσουλινοθεραπείας, η οποία αν δεν χορηγηθεί, προκαλείται διαβητική κετοξέωση.

Παρόλο που μπορεί να παρουσιαστεί σε κάθε ηλικία, η μέγιστη επίπτωση του τύπου αυτού σημειώνεται στη σχολική ηλικία και στην εφηβεία. Μερικοί ενήλικες μπορεί να παρουσιάσουν ήπια εκδήλωση του ΣΔ1 που πολλές φορές οδηγεί σε λάθος διάγνωση αφού πρόκειται για όψιμη (στους ενήλικες) αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, τον τύπο LADA και όχι για ΣΔ2 (ΣΔ2). Συγκεκριμένα:

2.1.1 LADA (latent autoimmune diabetes in adults):

Μέχρι την ανακάλυψη των αντισωμάτων έναντι των β-κυττάρων του παγκρέατος είχε παρατηρηθεί ότι μερικοί ενήλικες που έπρεπε να έχουν τον ΣΔ2 έπασχαν από ΣΔ1. Ανάμεσα σε ενήλικες με προφανή ΣΔ2, περίπου το 7,5 με 10 % έχουν τύπο 1 όπως ορίζεται από την παρουσία των κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι των νησιδων (ICA), των αντι-GAD ή με βάση άλλα κλινικά κριτήρια.^{4,5,6} Οι συγκεκριμένοι ασθενείς δεν χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη κατά την διάγνωση, αλλά εξελίσσονται σε ινσουλινοεξαρτημένους μετά από μερικούς μήνες ή χρόνια.^{7,8,9} Συνεπώς, η παρουσία των αντι-GAD αντισωμάτων μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών με ΣΔ1 που θα απαιτήσουν ινσουλινοθεραπεία.^{6,7,10,11}

2.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2)

Ο ΣΔ2 είναι μέχρι τώρα ο πιο κοινός τύπος διαβήτη. Χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία ως αποτέλεσμα της μειωμένης έκκρισης της ινσουλίνης και της δράσης αυτής. Συναντάται κυρίως μετά την ηλικία των 40, παρόλο που υπάρχει τάση αύξησης της επίπτωσης της νόσου σε νέους και έφηβους.¹² Έχει σαφή κληρονομούμενη επιβάρυνση, υψηλή γενετική προδιάθεση, μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του αυτοάνοσου ΣΔ1, η οποία όμως είναι αρκετά σύνθετη και δεν έχει πλήρως διερευνηθεί. Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική και η πιθανότητα να εμφανιστεί αυξάνει με την ηλικία, την αύξηση του σωματικού βάρους - παχυσαρκία- και με την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Η παχυσαρκία από μόνη της μπορεί να προκαλέσει μερικού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιο συχνά παρατηρείται σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης και σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, ενώ η συχνότητα ποικίλει στις διάφορες εθνικές/φυλετικές υποομάδες.

Αν και η προοδευτική έκπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος πιστεύεται ότι είναι μέρος της φυσικής πορείας του τύπου αυτού του ΣΔ, η καταστροφή αυτών δεν σχετίζεται με μηχανισμούς αυτοανοσίας.¹³ Ο ΣΔ 2 μπορεί λοιπόν λόγω της ήπιας συμπτωματολογίας του

να μείνει αδιάγνωστος για πολλά χρόνια και σε συνδυασμό με την αυξημένη συχνότητα παχυσαρκίας, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας που παρατηρείται σε αυτά τα άτομα, να οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αθηροσκληρυντικής νόσου.

Η κετοξέωση μπορεί να συμβεί και σε μερική έλλειψη ινσουλίνης, σπάνια εμφανίζεται αυτόματα, ενώ συνήθως προκαλείται από συνυπάρχουσα παθολογική διεργασία, όπως λοίμωξη. Η διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης, οδηγεί σε αδυναμία απάντησης στις αυξημένες ανάγκες, οδηγώντας σε υπεργλυκαιμία η οποία μπορεί περαιτέρω να διαταράξει την έκκριση ινσουλίνης μέσω τοξικότητας της γλυκόζης.¹⁴ Μερικές φορές είναι δύσκολο να διακρίνεις τον ΣΔ1 από άτυπες εκδηλώσεις του ΣΔ2, καθότι πολλοί ασθενείς με ΣΔ2 χάνουν σταδιακά τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων και απαιτούν ινσουλίνη για την ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης. Οι ασθενείς με ΣΔ2 τυπικά παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία, ενώ η κετοξέωση μπορεί επίσης να συμβεί.

2.3 Ειδικόί τύποι σακχαρώδη διαβήτη

2.3.1 Γενετικές λειτουργικές διαταραχές του β-κυττάρου

Πολλές μορφές ΣΔ σχετίζονται με μονογονιδιακές λειτουργικές διαταραχές του β-κυττάρου. Αυτές οι μορφές ΣΔ συχνά χαρακτηρίζονται από την έναρξη της υπεργλυκαιμίας σε νεαρή ηλικία (κατά κανόνα πριν το 25^ο έτος), ονομάζονται τύπου MODY και παρουσιάζουν διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης με συνοδό φυσιολογική ή ελάχιστα διαταραγμένη δράση της ορμόνης.^{15,16} Κληρονομούνται με κυρίαρχο αυτοσωμικό χαρακτήρα, ενώ έχουν μέχρι στιγμής ανιχνευτεί βλάβες σε 11 γονιδιακούς τόπους, σε διαφορετικά χρωμοσώματα.^{17,18,19,20}

Ο MODY είναι ο πιο κοινός τύπος μονογονιδιακού διαβήτη και υπολογίζεται στο 2-5% του ΣΔ.^{21,22} Βέβαια πολλοί ασθενείς χάνονται διότι αντιμετωπίζονται ως ΣΔ1 ή ΣΔ2.

Οι πιο συχνές μεταλλάξεις στο MODY είναι στο γονίδιο του ηπατικού πυρηνικού παράγοντα 1-άλφα (HNF1A) και στο γονίδιο της γλυκοκινάσης και ανιχνεύονται στο 52-65% και 15-32% αντίστοιχα.^{23,24} Μεταλλάξεις στο γονίδιο HNF4A ανιχνεύονται στο 10% των περιπτώσεων περίπου. Παρ' όλα αυτά, μερικά μέλη οικογενειών που φέρουν την γενετική ανωμαλία δεν αναπτύσσουν ΣΔ και ο λόγος παραμένει αδιευκρίνιστος. Παράλληλα, σε μερικούς ασθενείς με κλασικό φαινότυπο MODY δεν έχει ταυτοποιηθεί καμία μετάλλαξη σε κανένα από τα 11 γονίδια.

- **MODY 1:** Μετάλλαξη στο γονίδιο HNF-4-alpha του χρωμοσώματος 20 προκαλεί τον MODY 1.¹⁷ Ο HNF-4-alpha εκφράζεται και στο ήπαρ και στα παγκρεατικά β-κύτταρα. Ο ακριβής μηχανισμός κατά τον οποίο η ανωμαλία στον HNF-4-alpha προκαλεί υπεργλυκαιμία δεν είναι γνωστός, ωστόσο σχετίζεται με μειωμένη έκκριση ινσουλίνης σε απάντηση στη γλυκόζη, συνιστώντας μία αρχική ανωμαλία στην έκκριση της ινσουλίνης.^{25,26,27} Παρόλο που η θεραπευτική απάντηση των ασθενών στις σουλφονουρίες είναι καλή, τελικά ορισμένοι ασθενείς θα τεθούν σε ινσουλινοθεραπεία.

- MODY 2:** Στο συγκεκριμένο τύπο MODY έχουν περιγραφεί πάνω από δώδεκα μεταλλάξεις στο γονίδιο της γλυκοκινάσης στο χρωμόσωμα 7.²⁸ Ανωμαλίες στην έκφραση της γλυκοκινάσης, η οποία φωσφορυλιώνει τη γλυκόζη σε 6-φωσφορική γλυκόζη και δρα σαν «αισθητήρας της γλυκόζης» για το β κύτταρο, έχει σαν αποτέλεσμα να απαιτούνται τριπλάσια επίπεδα γλυκόζης πλάσματος για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ινσουλινοέκκρισης. Το εκφραζόμενο γονίδιο λειτουργεί αλλά είναι ασταθές και οδηγεί σε έλλειψη ινσουλίνης.²⁹ Η συνεπαγόμενη υπεργλυκαιμία είναι μέτριας βαρύτητας και δεν συσχετίζεται με τις αγγειακές παθήσεις, οι οποίες είναι πολύ κοινές σε άλλους τύπους ΣΔ.³⁰ Οι ασθενείς με αυτό τον τύπο MODY συχνά αντιμετωπίζονται μόνο με δίαιτα.
- MODY 3:** Καλείται η μία από τις πολλές μεταλλάξεις στο γονίδιο του HNF-1-alpha του χρωμοσώματος 12.¹⁹ Αυτός ο τύπος του διαβήτη είναι πιο συχνός στους Ευρωπαίους ασθενείς.^{31,32} Ο HNF-1-alpha είναι ένας φτωχός ενεργοποιητής του γονιδίου της ινσουλίνης των β- κυττάρων. Μεταλλάξεις στο HNF-1-alpha γονίδιο μπορεί να οδηγήσουν σε ανώμαλη έκκριση της ινσουλίνης. Πριν από την έναρξη του διαβήτη, φορείς της μετάλλαξης έχουν ανιχνεύσιμη γλυκοζουρία που προκαλείται μετά από φόρτιση με γλυκόζη. Έλεγχος για γλυκοζουρία δύο ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια ελέγχου παιδιών που είναι φορείς μεταλλάξεων και χρήζουν ανάγκης περαιτέρω εκτίμησης. Οι ασθενείς με MODY 3 έχουν παρόμοιο φαινότυπο με τους ασθενείς με MODY 1. Μπορούν επίσης επιτυχώς να ανταποκριθούν σε μονοθεραπεία με σουλφονουρία.³³ Οι ασθενείς έχουν ποσοστό εμφάνισης μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών παρόμοιο με εκείνο των ασθενών με ΣΔ1 και ΣΔ2. Οι ασθενείς με αυτό τον υπότυπο MODY φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας που δεν πάσχουν.³⁴
- MODY 4:** Μεταλλάξεις στην ομοιοακολουθία (homeobox) του γονιδίου του μεταγραφικού παράγοντα IPF-1, απαραίτητου για την ανάπτυξη του παγκρέατος και του δωδεκαδάκτυλου, την ωρίμανση των β-κυττάρων και την έκκριση ινσουλίνης και σωματοστατίνης, οδηγούν στον MODY 4 υπότυπο, μέσω της μείωσης της σύνδεσης της ομοπεδίου (homeodomain) πρωτεΐνης στο γονίδιο του προαγωγέα ινσουλίνης και ίσως μεταβάλλοντας τη σημαδότηση του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα που υπάρχει στα β κύτταρα.³⁵ Λιγότερο σοβαρές μεταλλάξεις στον IPF-1 μπορεί να προδιαθέσουν σε καθυστερημένης έναρξης ΣΔ2.^{36,37} Επιπρόσθετα, οι διαβητικοί φορείς μεταλλάξεων έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα και χαμηλότερη αναλογία ινσουλίνης προς γλυκόζη από τα μέλη των οικογενειών που δεν είναι διαβητικοί και δεν είναι φορείς των μεταλλάξεων.³⁸
- MODY 5:** Μεταλλάξεις στον HNF-1-β ευθύνονται για τον υπότυπο MODY 5.^{39,40,41,42} Οι προσβεβλημένοι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν μία ποικιλία από εκδηλώσεις εκτός από τον πρώιμο διαβήτη. Αυτές περιλαμβάνουν παγκρεατική ατροφία (σε CT scan), ανώμαλη νεφρική ανάπτυξη (νεφρική δυσπλασία η οποία ανακαλύπτεται στο υπερηχογράφημα του εμβρύου, μονήρεις ή πολλαπλές κύστες του νεφρού, σπειραματοκυστική νόσο), βραδέως

αναπτυσσόμενη νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένες αμινοτρανσφεράσες ορού και γενετικές ανωμαλίες (επιδιδυμικές κύστεις, ατρησία του αγγείου του σπερματικού πόρου, κτλ).⁴⁰ Επιπρόσθετα, μερικοί ασθενείς έχουν φαινότυπο παρόμοιο με οικογενή νεανική υπερουραιμική νεφροπάθεια.⁴³

- **MODY 6:** Μεταλλάξεις του γονιδίου για το Νευρογενή διαφοροποιημένο παράγοντα-1 (NEUROD1) μπορεί να οδηγήσουν σε MODY 6.^{44,45} Ο NEUROD1 συνήθως λειτουργεί σαν ρυθμιστής της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια όπως της CEL, του ABCC8, του KCNJ11, του PAX4, του BLK, και του UPD6 έχουν συσχετιστεί με MODY φαινότυπο.⁴⁶

2.3.2 Άλλες ανωμαλίες γονιδίων των β-κυττάρων

Υπάρχουν σπάνιες γενετικές ανωμαλίες που οδηγούν σε διαταραχή της λειτουργικότητας των β-κυττάρων που δεν περιλαμβάνονται στη γκάμα του MODY. Ένας τύπος είναι αποτέλεσμα ενός κυρίαρχου κληρονομούμενου τύπου μετάλλαξης του υποδοχέα 1 της σουλφουρίας, που προκαλεί υπερινσουλιαιμία στην παιδική ηλικία καθώς και δυσλειτουργία των β-κυττάρων με αποτέλεσμα το διαβήτη στην εφηβεία.^{47,48}

2.3.3 Γενετικές ανωμαλίες στη δράση της ινσουλίνης

Υπάρχει μία σειρά από ανωμαλίες στη λειτουργία του υποδοχέα της ινσουλίνης (οφειλόμενες είτε σε γενετική ανωμαλία είτε στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών) ή στη δομή της ίδιας της ινσουλίνης.

2.3.4 Γενετικές ανωμαλίες στο μιτοχονδριακό DNA

Ο κληρονομούμενος διαβήτης σε συνδυασμό με κώφωση, είναι μία σπάνια μιτοχονδριακή πάθηση που προκαλείται από μία γενετική μετάλλαξη στην θέση 3243 στο μεταφορικό RNA.^{49,50} Παρόλο που η φαινοτυπική έκφραση ποικίλει, γενικά υπάρχει ανωμαλία στην έκκριση της ινσουλίνης, η οποία οδηγεί σε ανάγκη για ινσουλίνη και σε νευροαισθητηριακή απώλεια ακοής. Η ηλικία εμφάνισης του συνδρόμου είναι συνήθως μεταξύ 30 με 40 έτη.⁵⁰ Άλλες ανωμαλίες που περιλαμβάνονται, είναι ανωμαλίες στην καρδιακή αγωγιμότητα, διαβήτης της κήσεως, πρωτεϊνουρία και νευροπάθεια. Παρόμοια γενετική βλάβη παρατηρείται στο σύνδρομο MELAS (μιτοχονδριακή μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια γαλακτική οξέωση και σύνδρομο ομοιάζον με εγκεφαλικό επεισόδιο) και παρόλο που ο ΣΔ δεν αποτελεί μέρος αυτού του συνδρόμου πιθανολογείται η παρουσία διαφορετικών εκφράσεων του συγκεκριμένου γονιδίου που οδηγεί στην κλινική εκδήλωση αυτών των διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων.⁵¹ Οι ασθενείς με αυτό τον τύπο ΣΔ μπορεί αντιμετωπιστούν με εκκριτογόνα ινσουλίνης μέχρι να τεθούν σε ινσουλινοθεραπεία. Η μετορμίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης.⁵⁰

2.3.5 Γενετικές διαταραχές της δράσης της ινσουλίνης

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ο ΣΔ προκαλείται από γενετικά καθορισμένες διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης. Οι μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με μεταλλάξεις στον υποδοχέα της ινσουλίνης κυμαίνονται από απλή υπερινσουλιναιμία μέχρι μεγάλης βαρύτητας ΣΔ. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν μελανίζουσα ακάνθωση, ενώ κάποιες γυναίκες εμφανίζουν διογκωμένες πολυκυστικές ωθήκες. Παλαιότερα αυτό το σύνδρομο χαρακτηριζόταν ως ινσουλινοαντίσταση τύπου A. Η λέπρα και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall είναι δύο παιδιατρικές παθήσεις με μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης που οδηγούν σε διαταραχές της λειτουργίας του υποδοχέα και σε σοβαρή ινσουλινοαντίσταση. Το πρώτο από αυτά τα σύνδρομα παρουσιάζει τυπικά χαρακτηριστικά προσώπου και συνήθως είναι θανατηφόρο σε παιδική ηλικία, ενώ το δεύτερο σχετίζεται με βλάβες στα δόντια και τα νύχια και υπερπλασία της επίφυσης. Μεταβολές στη δομή και στη λειτουργία του υποδοχέα της ινσουλίνης δεν ανιχνεύονται σε ασθενείς με ινσουλινοανθεκτικό λιποατροφικό ΣΔ. Επομένως, σε αυτή τη μορφή οι μεταλλάξεις φαίνεται ότι αφορούν σε σηματοδοτικές οδούς μετά τον υποδοχέα.^{52,53}

2.3.6 Παθήσεις εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος

Κάθε παθολογική διαδικασία που προκαλεί διάχυτη βλάβη του παγκρέατος ή η αφαίρεση παγκρεατικού ιστού-παγκρεατεκτομή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΣΔ. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην συχνότητα που αυτό συμβαίνει και το οποίο καθορίζεται από το βαθμό της παγκρεατικής ανεπάρκειας.⁵⁴ Σε ασθενείς με πάθηση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, ο διαβήτης είναι πιο πιθανό να συμβεί σε εκείνους που έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1 και ΣΔ2.

Ο διαβήτης που συμβαίνει σε ασθενείς με παγκρεατική νόσο είναι συνήθως ινσουλινοεξαρτώμενος. Η διαφορά του από τον ΣΔ1 είναι ότι τα παγκρεατικά α-κύτταρα που παράγουν γλουκαγόνο, είναι και αυτά προσβεβλημένα, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Κυστική ίνωση: Οι μηχανισμοί της κυστικής ίνωσης που σχετίζονται με το ΣΔ είναι μοναδικοί και έχουν στοιχεία και από τον τύπο 1 και από τον τύπο 2, με μείωση της παραγωγής της ινσουλίνης και αυξημένη ινσουλινοαντίσταση.

Κληρονομούμενη αιμοχρωμάτωση: Ο διαβήτης είναι κοινός σε ασθενείς με κληρονομούμενη αιμοχρωμάτωση και είναι παρών στη διάγνωση της νόσου σε πάνω από το 50% των συμπτωματικών ασθενών.

Χρόνια παγκρεατίτιδα: Η διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης υπάρχει σε μικρή συχνότητα στην χρόνια παγκρεατίτιδα, αλλά ο έκδηλος ΣΔ συνήθως συμβαίνει στο τελικό στάδιο της παγκρεατίτιδας.

Η ινοασβεστοποιητική παγκρεατοπάθεια μπορεί να συνοδεύεται από κοιλιακό άλγος που αντανakλά στη πλάτη, με παγκρεατικές επασβεστώσεις ορατές στον ακτινολογικό

έλεγχο. Παγκρεατική ίνωση και λίθοι ασβεστίου στους εξωκρινείς πόρους έχουν ανευρεθεί σε νεκροψίες.

2.3.7 Ενδοκρινοπάθειες

Πολλές ορμόνες όπως η επινεφρίνη, το γλουκαγόνο, η κορτιζόλη και η αυξητική ορμόνη ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Η παρουσία τέτοιων ορμονών σε υψηλές συγκεντρώσεις όπως συμβαίνει στην ακρομεγαλία, στο σύνδρομο Cushing, στο γλουκαγόνωμα, στο σωματοστατίνωμα, στον υποθυρεοειδισμό και στο φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΣΔ. Αυτό παρατηρείται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης, ενώ η υπεργλυκαιμία τυπικά αποκαθίσταται με την επάνοδο των ορμονών σε φυσιολογικά επίπεδα.

2.3.8 Φαρμακευτικός ή χημικός ΣΔ

Μεγάλος αριθμός φαρμάκων μπορεί να διαταράξει την ανοχή στη γλυκόζη δρώντας μέσω της μείωσης της έκκρισης της ινσουλίνης, της αύξησης της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης ή της πρόκλησης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Μερικές τοξίνες όπως είναι το Vacor (δηλητήριο για τα ποντίκια) και η ενδοφλέβια χορήγηση πενταμιδίνης μπορεί να καταστρέψουν μόνιμα τα παγκρεατικά β-κύτταρα. Επίσης ασθενείς που λαμβάνουν αιαντεροφρόνη αναπτύσσουν ΣΔ παρουσία αντιησιδιακών αντισωμάτων και σε μερικές περιπτώσεις σοβαρού βαθμού ινσουλινοανεπάρκεια.

2.3.9 Ιογενείς Λοιμώξεις

Ορισμένοι ιοί μπορεί να προκαλέσουν διαβήτη είτε μέσω της απευθείας καταστροφής των β-κυττάρων ή με την πρόκληση αυτοάνοσης καταστροφής. Ο ιός της ηπατίτιδας έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση του διαβήτη, αλλά είναι αβέβαιο εάν υπάρχει σχέση αιτίας και αιτιατού. Άλλοι ιοί που ενοχοποιούνται για πρόκληση ΣΔ είναι ο ιός Coxsackie B, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο αδενοϊός και ο ιός της παρωτίτιδας.

2.3.10 Σπάνιες μορφές ΣΔ

Το σύνδρομο Stiff-man είναι μια αυτοάνοση διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από ακαμψία των αξονικών μυών με συνοδούς επώδυνους σπασμούς. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υψηλό τίτλο αντι-GAD αυτοαντισωμάτων και περίπου το ένα τρίτο αυτών θα αναπτύξει τελικά ΣΔ.

Αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης είτε ενώνονται με τους υποδοχείς ινσουλίνης όπου και δρουν ως αγωνιστές της προκαλώντας υπογλυκαιμία, είτε εμποδίζουν τη σύνδεση της ινσουλίνης προκαλώντας ΣΔ.

2.3.11 Άλλα γενετικά σύνδρομα σχετιζόμενα με ΣΔ

Πολλά γενετικά σύνδρομα σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ΣΔ. Αυτά περιλαμβάνουν τα σύνδρομα Down, Klinefelter και Turner. Το σύνδρομο Wolfran (άπιοις διαβήτης, ΣΔ, οπτική ατροφία και κώφωση), που περιγράφηκε από τον Wolfran το 1938,^{55,56} κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης και απουσία των β-κυττάρων κατά την νεκροψία. Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για το σύνδρομο Wolfran ονομάζεται WSF1 και κωδικοποιεί μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται στα β κύτταρα παγκρέατος και στους νευρώνες και ονομάζεται γουολφραμίνη.^{57,58,59} Πιστεύεται ότι 1 στους 150 ασθενείς με ΣΔ1 πάσχει από το σύνδρομο. Οι προσεβλημένοι ασθενείς συνήθως έχουν ινσουλινοεξαρτόμενο διαβήτη και οπτική ατροφία νωρίς από την παιδική ηλικία και άπιοι διαβήτη σαν έφηβοι ή σαν νέοι ενήλικες. Το τελευταίο πρόβλημα οφείλεται στην απώλεια λειτουργίας των νευρώνων βασοπρεσίνης στον υπεροπτικό πυρήνα.⁶⁰ Άλλες εκδηλώσεις της πάθησης είναι η προοδευτική νευροαισθητηριακή κώφωση, υδρονέφρωση (οφειλόμενη στην αυξημένη αποβολή ούρων στον άπιοι διαβήτη) και παραγκεφαλιδική δυσλειτουργία. Ο λόγος που αναπτύσσεται σοβαρός ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης δεν είναι γνωστός. Οι ανοσολογικοί παράγοντες δεν φαίνεται να είναι σημαντικοί.⁵⁶

2.4 Διαβήτης της κύησης

Ο ΣΔ κύησης χαρακτηρίζεται από οποιαδήποτε βαθμό διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη που πρωτοεμφανίζεται ή πρωτοδιαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Συμβαίνει όταν η παγκρεατική λειτουργία δεν είναι επαρκής για να υπερνικήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από τις αντι-ινσουλινικές ορμόνες που εκκρίνονται από τον πλακούντα κατά την διάρκεια της κύησης (οιστρογόνα, προλακτίνη, ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, κορτιζόλη και προγεστερόνη) και την αυξημένη κατανάλωση ενέργειας, απαραίτητη και για τον εφοδιασμό της μητέρας και του εμβρύου. Εκτιμάται να συμβαίνει στο 2,1% των εγκυμονούσων γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και εμφανίζεται συνήθως στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 1 έως 14% ανάλογα με τον εκάστοτε υπό μελέτη πληθυσμό.

<p>1. Τύπου 1 ΣΔ (καταστροφή των β - κυττάρων που συνήθως οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Αυτοάνοσος - Ιδιοπαθής <p>2. Τύπου 2 ΣΔ</p> <p>3. Διαβήτης κυήσεως</p> <p>4. Άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ</p> <p>4.1 Γενετικές ανωμαλίες της λειτουργίας των β-κυττάρων</p> <ul style="list-style-type: none"> - Χρωμόσωμα 20q, HNF-4a (MODY1) - Χρωμόσωμα 7p, γλυκοκινάση (MODY2) - Χρωμόσωμα 12q, HNF-1β (MODY 3) - Χρωμόσωμα 13q, παράγοντας - προαγωγέα ινσουλίνης (MODY 4) - Χρωμόσωμα 117q, HNF-1β (MODY 5) - Χρωμόσωμα 2q, διαφοροποίηση του νευρογενή διαφοροποιημένου παράγοντα 1 (MODY 6) - Μιτοχονδριακό DNA - Άλλοι τύποι <p>4.2 Γενετικές ανωμαλίες στη δράση της ινσουλίνης</p> <ul style="list-style-type: none"> - Τύπου 1 ινσουλινοαντίσταση - Λεπρεχωνισμός - Rabson-Mendenhall syndrome - Λιποατροφικός διαβήτης - Άλλοι τύποι <p>4.3 Νόσοι εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος</p> <ul style="list-style-type: none"> - Παγκρεατίτιδα - Τραύμα/παγκρεατεκτομή - Νεοπλασία - Κυστική ίνωση - Αιμοχρωμάτωση - Ινσασβεστώδης παγκρεατοπάθεια - Άλλοι 	<p>4.4 Ενδοκρinoπάθειες</p> <ul style="list-style-type: none"> - Μεγαλακρία - Σύνδρομο Cushing - Γλουκαγόνομα - Υπερθυρεοειδισμός - Φαιοχρωμοκύττωμα - Αλδοστερόνομα - Σωματοστατίνωμα - Άλλοι <p>4.5 Προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικά</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacor - Πενταμιδίνη - Νικοτινικό οξύ - Γλυκοκορτικοειδή - Θυρεοειδικές ορμόνες - Διαζοξίδη - β-αδρενεργικοί αγωνιστές - Θειαζίδες - Φαινυτοΐνη - Ιντερφερόνη Α - Άλλα <p>4.6 Λοιμώξεις</p> <ul style="list-style-type: none"> - Συγγενής ερυθρά - Κυτταρομεγαλοϊός - Άλλες <p>4.7 Σπάνιες μορφές αυτοάνοσου Διαβήτη</p> <ul style="list-style-type: none"> - “Stiffman” syndrome - Αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης - Άλλες <p>4.8 Άλλα γενετικά σύνδρομα που μερικές φορές σχετίζονται με ΣΔ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Σ. Down - Σύνδρομο Klinefelter - Σύνδρομο Tume - Σύνδρομο Wolfram - Freiderich αταξία - Χορεία Huntington - Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl - Μυοτονική Δυστροφία - Πορφυρία - Σύνδρομο Prader-Willi
--	---

Πίνακας 1. Ταξινόμηση του ΣΔ

3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Τα κριτήρια της διάγνωσης του ΣΔ2 σύμφωνα με τα αποδεκτά κριτήρια της ιατρικής φροντίδας του ΣΔ είναι τα εξής: Γλυκόζη νηστείας (μετά από τουλάχιστον 8ωρη νηστεία) ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/l) ή γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, με 75 γρ άνυδρης γλυκόζης διαλυμένη σε νερό, ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) ή όταν ο ασθενής παρουσιάζει κλασικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης με τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) ή όταν η HbA1c είναι $\geq 6,5\%$. Από το 1997 έως το 2003 η Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus διαπίστωσε ότι υπήρχαν άτομα τα οποία δεν πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ, αλλά οι μετρήσεις τους ήταν πιο πάνω από τα φυσιολογικά όρια, ώστε να μπορέσουν να θεωρηθούν ως φυσιολογικά άτομα.^{61,52}

Προδιαβήτης ήταν τελικά ο όρος που χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τα συγκεκριμένα άτομα στα οποία παρατηρήθηκε διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IGF- ΔΓΝ) ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT- ΔΑΓ), δηλώνοντας αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ στο μέλλον. Ως ΔΓΝ ορίζεται τιμή σακχάρου αίματος νηστείας 100-125mg/dl (5,6-6,9mmol/L). Για τον ορισμό της ΔΑΓ απαιτείται διενέργεια δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης, με 75 γρ γλυκόζης. Τιμή σακχάρου στις 2 ώρες 140-199mg/dl (7,8-11mmol/l) ορίζει την ΔΑΓ.

Πολλές προοπτικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την HbA1c ως προγνωστικό παράγοντα για την εκδήλωση του ΣΔ. Σε μια συστηματική αναδρομή που περιλάμβανε 44.203 άτομα από 16 μελέτες κοόρτης με μέσο όρο παρακολούθησης 5,6 χρόνια (από 2,8 έως 12 χρόνια), παρατηρήθηκε ότι συγκριτικά με αυτούς που είχαν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη 5% τα άτομα με τιμές HbA1c 5,5-6,0% είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ (5ετής επίπτωση από 9 σε 25%) που γινόταν 20πλάσιος όταν οι τιμές της HbA1c κυμαινόταν από 6-6,5%.⁶² Τελικά, τα άτομα που έχουν HbA1c 5,7%-6,4% θεωρούνται ότι έχουν προδιαβήτη. Ωστόσο πρέπει να τονιστεί ότι η μεθοδολογία μέτρησης της HbA1c πρέπει να είναι παρόμοια με αυτή που έχει χρησιμοποιηθεί στη μελέτη DCCT (NGSP certified). Σε όλες τις ανωτέρω περιπτώσεις εκτός από την περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει συμπτωματολογία, η δοκιμασία πρέπει να επαναληφθεί. Επίσης, αν δύο δοκιμασίες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα τότε πρέπει να επαναληφθεί εκείνη η δοκιμασία που έχει αποτέλεσμα πάνω από το φυσιολογικό. Όσον αφορά στο διαβήτη κύησης σε γυναίκα που δεν έχει ιστορικό ΣΔ, απαιτείται έλεγχος με δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με 75γρ. άνυδρης γλυκόζης την 24^η-28^η εβδομάδα κύησης και μέτρηση γλυκόζης πλάσματος 1 και 2 ώρες μετά. Η διάγνωση τίθεται όταν η γλυκόζη νηστείας είναι ≥ 92 mg/dl (5,1mmol/l), ≥ 180 mg/dl (10,0mmol/l) στη μία ώρα και ≥ 153 mg/dl (8,5mmol/l) στις 2 ώρες. Ο έλεγχος επίσης μπορεί εναλλακτικά να γίνει σε δύο βήματα. Δοκιμασία με 50 γρ γλυκόζης και μέτρηση σακχάρου πλάσματος 1ώρα μετά. Σ'αυτήν την περίπτωση δεν απαιτείται

νηστεία. Αν η τιμή της γλυκόζης είναι $\geq 140\text{mg/dl}$ ($7,8\text{mmol/l}$) τότε πραγματοποιείται το δεύτερο βήμα κατά το οποίο πραγματοποιείται δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη μετά από 8ωρη νηστεία, με 100gr άνυδρης γλυκόζης και μέτρηση σακχάρου πλάσματος 1, 2 και 3 ώρες μετά. Η διάγνωση τίθεται όταν παρουσιάζεται τιμή σακχάρου νηστείας $\geq 85\text{mg/dl}$ ($5,3\text{mmol/l}$), στη μία ώρα τιμή $\geq 180\text{mg/dl}$ (10mmol/l) στις 2 ώρες $\geq 155\text{mg/dl}$ ($8,6\text{mmol/l}$) και στις 3 ώρες $\geq 140\text{mg/dl}$ ($7,8\text{mmol/l}$).⁶³

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης και κυρίως ο ΣΔ2 είναι μείζον πρόβλημα υγείας, δεδομένου ότι ο αριθμός των ασθενών με ΣΔ αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού, την αστικοποίηση και την αλλαγή του τρόπου ζωής, καθώς αυτή οδήγησε σε αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και της απουσίας της σωματικής άσκησης, φαινόμενα που είναι αλληλένδετα με το ΣΔ.⁶⁴ Πρόσφατα ο ΣΔ έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας. Ο επιπολασμός παγκοσμίως ήταν 2,8% το 2000, 6,4% το 2010 και υπολογίζεται να φθάσει στο 7,7% το 2030, ενώ ο επιπολασμός της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (ΔΑΓ) ήταν 7,9% το 2010 και υπολογίζεται να αγγίξει το 8,4% το 2030.⁶⁵ Εκτός από τους διαγνωσμένους διαβητικούς υπάρχουν και εκείνοι με άλλες εκδηλώσεις ινσουλινοαντίστασης, όπως υπερλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, μακροαγγειοπάθεια, οι οποίοι δεν έχουν ακόμα εκδηλώσει διαταραχές επιπέδων γλυκόζης. Συνεπώς, ο πραγματικός επιπολασμός του μπορεί να είναι ακόμα μεγαλύτερος από ότι φανταζόμαστε. Το θέμα αυτό είναι πολύ σοβαρό, δεδομένου του γεγονότος ότι σε μεγάλο ποσοστό οι ασθενείς που παρουσιάζουν προδιαβήτη, θα αναπτύξουν ΣΔ2 στα επόμενα 10 χρόνια και παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων συγκριτικά με τα νορμογλυκαιμικά άτομα.^{66,67}

Τα δεδομένα διάφορων μελετών διαφέρουν ως προς τον επιπολασμό του ΣΔ στους διάφορους πληθυσμούς παγκοσμίως, κυρίως λόγω της γενετικής διαφοροποίησης και της επίδρασης του περιβάλλοντος.⁶⁸

Επίσης, ο υπολογιζόμενος επιπολασμός εξαρτάται και από την χρησιμοποιούμενη μέθοδο. Ο ΠΟΥ το 1999 καθιέρωσε τη γλυκόζη νηστείας και τη μεταγευματική τιμή γλυκόζης 2 ώρων, καθώς η χρήση μόνο της γλυκόζης νηστείας υποεκτιμούσε τον αδιάγνωστο ΣΔ.⁶⁹

Η συχνότητα του ΣΔ ποικίλει σημαντικά ανάλογα με τη φυλή και την εθνικότητα. Για παράδειγμα στοιχεία βασισμένα στην μελέτη Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), που διεξήχθη ανάμεσα στο 1988 και 1994, δείχνουν πως σε άτομα ηλικίας 40 έως 74 ετών, το ποσοστό του διαβήτη σε μη-Ισπανόφωνους λευκούς, Αφροαμερικανούς και στους Μεξικάνους-Αμερικανούς ήταν 8,7%, 13,3% και 14,8% αντίστοιχα, ενώ το ποσοστό του προδιαβήτη με την ίδια σειρά ήταν 4%, 5,6% και 6,6% αντίστοιχα. Η επίπτωση της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας ($110\text{-}125\text{mg/dl}$) ήταν 9,7% και η επίπτωση της διαταραγμένης ανοχής της γλυκόζης ήταν 15,6%.

Το 2009-2012, σύμφωνα με τα στοιχεία της National Health Interview Survey, βασιζόμενη στη γλυκόζη νηστείας ή στην HbA1c, το 37% των ενηλίκων των Η.Π.Α ηλικίας 20 ετών και άνω είχαν προδιαβήτη (το 51% ήταν ηλικίας >65 ετών). Συγκεκριμένα, υπολογίζεται πως το 2012, 86 εκατομμύρια άνθρωποι θα πάσχουν από προδιαβήτη. Η πρόσφατη μελέτη του Institute for alternative Future (IAF) υπολογίζει ότι το 2025, 53,1 εκατομμύρια Αμερικάνοι θα πάσχουν από ΣΔ γεγονός που αντιστοιχεί σε αύξηση της τάξεως του 63%.

Οι πληροφορίες της ADA αναφέρουν ότι ο ΣΔ συναντάται στο 12,8% των Ισπανόφωνων, στο 13,2% των μη Ισπανών μαύρων και στο 15,9% των Αμερικάνων Ινδών. Επίσης, στους Κινέζους ο επιπολασμός είναι 4,4% , στους Ασιάτες Ινδούς 13% και 14,8% στους Πουερτορικάνους (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Επιπολασμός διαγνωσμένου ΣΔ στην Αμερική.

National Diabetes Statistics Report, 2014

Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός του ΣΔ το 2010 κυμαινόταν από 2,1 έως 12,1% σύμφωνα με τη Διεθνή ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF, International Diabetes Federation, 4th edition), ενώ ο επιπολασμός του γνωστού και του αδιάγνωστου ΣΔ κυμαίνεται στο 8,5%.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες. Οι περισσότερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του επιπολασμού του ΣΔ είναι μικρές, αναφερόμενες είτε σε αστικό είτε σε επαρχιακό πληθυσμό, βασιζόμενες κυρίως σε self-reported δεδομένα είτε σε αναδρομικές μελέτες κατά τις οποίες δεν έγινε τυχαioποιημένη επιλογή του δείγματος. Οι πρώτες μελέτες πραγματοποιήθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του '70 όπου έδειξαν χαμηλή συχνότητα του ΣΔ (1,27-2,4%), χρησιμοποιώντας την γλυκοζουρία ως μέθοδο ελέγχου^{70,71} Παρόμοια αποτελέσματα (1,52%) στις αρχές της δεκαετίας του '90 ανακοινώθηκαν από τον κο Λιόνη και του συνεργάτες του, σε μια

αναδρομική μελέτη βασισμένη στα αρχεία του νοσοκομείου μια μικρής επαρχιακής περιοχής και πραγματοποιώντας OGTT σε άτομα με μη διαγνωστική γλυκόζη νηστείας, βασιζόμενη στα κριτήρια του WHO.

Το 2006, ο Λοΐζου σε επιδημιολογική μελέτη στην Κύπρο ανέδειξε το ποσοστό του προδιαβήτη στο 9,5% και το ποσοστό του ΣΔ στο 10,3%. Η μελέτη αφορούσε πληθυσμό με παρόμοια χαρακτηριστικά με τον Ελληνικό.⁷² Το 2002 αναφέρεται πως το ποσοστό του προδιαβήτη σε πληθυσμό ηλικίας 1-99 ετών ήταν 3,7%, ποσοστό το οποίο ανήλθε στο 4,22%, όταν από τη μελέτη αποκλείσθηκαν άτομα ηλικίας 1-20 ετών.

Σύμφωνα με την 3^η έκδοση του Diabetes Atlas, στον ελληνικό πληθυσμό των 11 εκατομμυρίων, το 8,6% πάσχει από ΣΔ.

Πρόσφατη ελληνική μελέτη έδειξε τη συσχέτιση του ΣΔ2 με την προχωρημένη ηλικία, την παχυσαρκία, την έκθεση στο κάπνισμα και τη χαμηλή οικονομοκοινωνική κατάσταση.⁷³

Ο αδιάγνωστος ΣΔ φαίνεται να έχει το ίδιο ποσοστό θνησιμότητας με το διεγνωσμένο ΣΔ, γεγονός που επιβάλλει την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση.^{74,75,76} Το 2013, ο IDF Diabetes Atlas, ανεβάζει παγκοσμίως το ποσοστό του αδιάγνωστου ΣΔ στο 45,8% με διακύμανση αναλόγως της γεωγραφικής κατανομής από 24,5% σε 75,1%.⁷⁶ Αυτή η διακύμανση οφείλεται τόσο στα συστήματα Υγείας όσο και στο μορφωτικό επίπεδο των κατοίκων. Είναι φανερό ότι στις δυτικές χώρες τα συστήματα Υγείας είναι προηγμένα, με αποτέλεσμα η διάγνωση του ΣΔ να πραγματοποιείται νωρίτερα. Αυτό πηγάζει και από το γεγονός ότι το 83,8% των περιπτώσεων του αδιάγνωστου ΣΔ προερχόταν από χώρες μεσαίου και χαμηλού επιπέδου ανάπτυξης. Ακόμα και στην ίδια χώρα το μεγαλύτερο ποσοστό του αδιάγνωστου ΣΔ προερχόταν από χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου άτομα και από περιοχές της επαρχίας. Έτσι εξηγείται και η μεγάλη διακύμανση του ποσοστού του αδιάγνωστου ΣΔ (από 16,7 σε 60,9% σε 10 από τις 33 χώρες της Ευρώπης σύμφωνα με τα δεδομένα). Βέβαια, οι ιδιαιτερότητες της κάθε περιοχής είναι αυτές που επηρεάζουν το συνολικό επιπολασμό του ΣΔ και αυτή είναι η πιθανότερη εξήγηση της διακύμανσής του στις διάφορες μελέτες.⁷⁷

Η αύξηση του σωματικού βάρους είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ2, ακόμα και σε νεαρές ηλικίες. Σε μια αναδρομική μελέτη 50 ασθενών (ηλικίας 8 έως 19 ετών) με ΣΔ2, όλα τα άτομα είχαν ΔΜΣ $\geq 85^{\text{η}}$ θέση.⁷⁸ Σε μια άλλη μελέτη με εφήβους (ηλικίας 10 έως 19 ετών), οι 47 ασθενείς είχαν ΔΜΣ $\geq 90^{\text{η}}$ θέση. Η παχυσαρκία προδιαθέτει σε ΣΔ2 μέσω της αύξησης της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη. Όπως ακριβώς και στους ενήλικες, η κοιλιακή παχυσαρκία αυξάνει την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια την επίπτωση του ΣΔ2 και στα *παιδιά*.^{79,80}

5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, πολλοί ασθενείς με ΣΔ παραμένουν αδιάγνωστοι για μεγάλη χρονική περίοδο. Παρόλο που μεγάλη σημασία έχει δοθεί στις μακροαγγειακές επιπλοκές της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της κοιλιακής παχυσαρκίας και της υπερπηκτικότητας που συχνά συνοδεύουν το διαβήτη, η μη θεραπευόμενη υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια, καθιστώντας πολύ σημαντική την έγκαιρη, πρώιμη διάγνωση του ΣΔ.⁸¹

5.1 Αμφιβληστροειδοπάθεια

Η υπεργλυκαιμία είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης μικροαγγειοπάθειας τόσο σε ασθενείς με ΣΔ2 όσο είναι και σε ασθενείς με ΣΔ1.^{82,83,84}

Πιο συγκεκριμένα, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, που εμφανίζεται στο 60% των ατόμων με ΣΔ2 είναι μία σημαντική επιπλοκή, δεδομένης της συσχέτισής της με απώλεια όρασης και τύφλωση.⁸¹ Στην περίπτωση που συνυπάρχουν επιβαρυντικοί παράγοντες όπως υπέρταση, η οποία συνδυάζεται με αυξημένη επίπτωση και επιταχυνόμενη πρόοδος της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, πρέπει να είμαστε ακόμα περισσότερο ευαισθητοποιημένοι.

Στα πρώιμα στάδια έχουμε τη μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, που παρατηρείται στο 18% των ασθενών, η οποία χαρακτηρίζεται από μικροανευρύσματα, σπικτικές αιμορραγίες, εξιδρώματα και οίδημα του αμφιβληστροειδούς, αποτελώντας την πιο συχνή αιτία επιδείνωσης της όρασης.

Η παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια περιλαμβάνει την ανάπτυξη νέων αγγείων και ινώδους ιστού μέσα στο υαλοειδές σώμα και στον αμφιβληστροειδή, ως συνέπεια της απόφραξης των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς και της επακόλουθης υποξίας. Η όραση παραμένει ανέπαφη μέχρι να συμβεί κάποιου είδους αιμορραγία ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Η βλάβη του αμφιβληστροειδούς μπορεί να συμβεί και στους δύο τύπους ΣΔ, αλλά είναι συνηθέστερη στον τύπο 1, όπου μετά από 10-15 χρόνια διαβήτη, το 25-50% των ασθενών θα έχει κάποιο βαθμό αμφιβληστροειδοπάθειας, ενώ μετά τα 15 έτη ο επιπολασμός φθάνει στο 75-95% και μετά τα 30 έτη αγγίζει το 100%. Στον τύπο 2 ΣΔ, περίπου το 60% των ασθενών παρουσιάζουν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια 16 έτη μετά από τη διάγνωση της νόσου.⁸⁵ Το γεγονός αυτό είναι αρκετά σημαντικό αν σκεφτούμε ότι κάθε έτος στις ΗΠΑ η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ευθύνεται για το 12% των νέων περιπτώσεων τύφλωσης⁸⁶ και αποτελεί την κυρίαρχη αιτία τύφλωσης σε ηλικίες μεταξύ 24-60 ετών.⁸⁷

Υπάρχει ένας αριθμός παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο για έναν ασθενή με ΣΔ να αναπτύξει διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, με κυρίαρχη τη διάρκεια της νόσου: όσο πιο

μεγάλη είναι η διάρκεια του ΣΔ τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα κάποιος να παρουσιάσει σημεία αμφιβληστροειδοπάθειας.⁸⁸

Ο βαθμός ελέγχου της νόσου είναι ένας άλλος επιβαρυντικός παράγοντας για την εκδήλωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η φτωχή γλυκαιμική ρύθμιση αυξάνει τον κίνδυνο για την εξέλιξη της συγκεκριμένης επιπλοκής. Το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης συχνά χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η χρόνια υπεργλυκαιμία και ο κίνδυνός εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας. Η σχέση αυτή αποτυπώνεται σε αρκετές μελέτες όπως είναι η DCCT η οποία αφορά σε ΣΔ1 και οι μελέτες Kumamoto, WESDR και UKPDS που αφορούν σε τύπου 2.^{89,90,91} Τέλος, η εγκυμοσύνη και η εφηβεία με την σειρά τους θεωρούνται επιπρόσθετοι επιβαρυντικοί παράγοντες.

Η θεραπεία αυτών των καταστάσεων περιλαμβάνει φωτοπηξία με Laser, την έγχυση bevacizumab (Avastin), του αντιαγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (αντι-VEGF) ενδοοφθαλμικά, με σκοπό την αναστολή δημιουργίας νέων αγγείων στον αμφιβληστροειδή. Άλλες επιπλοκές του ΣΔ στους οφθαλμούς είναι ο καταρράκτης, υποκάψιος και κεντρικός, 1,6 φορές πιο συχνός στα άτομα με ΣΔ, το γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας που συμβαίνει στο 6% των ατόμων με ΣΔ, η νεοαγγείωση της ίριδας που είναι σπάνια επιπλοκή καθώς και η οφθαλμοπληγία από μονονευροπάθεια.⁸⁵

5.2 Νεφροπάθεια

Οι επιπτώσεις του ΣΔ στους νεφρούς είναι αρκετά σοβαρές, με συχνότερη όλων την διαβητική νεφροπάθεια, η οποία είναι η αγγειοπάθεια των τριχοειδών του νεφρικού σπειράματος. Χαρακτηρίζεται από νεφρωσικό σύνδρομο και διάχυτη σπειραματοσκλήρυνση. Εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία ποικίλλης σοβαρότητας, που οδηγεί περιστασιακά σε νεφρωσικό σύνδρομο, με υπαλβουμιναιμία, οίδημα και τελικά αζωθαιμία. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η πιο συχνή αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας στις ΗΠΑ. Οι ασθενείς, τόσο με ΣΔ1 όσο και με ΣΔ2, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο, ειδικά όταν συνυπάρχει πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση και υψηλή αρτηριακή πίεση.

Περίπου 4.000 περιπτώσεις τελικού σταδίου νεφρικής νόσου οφειλόμενης σε διαβητική νεφροπάθεια συμβαίνουν ετησίως στις ΗΠΑ, αποτελώντας περίπου το ένα τρίτο όλων των ασθενών που θεραπεύονται για νεφρική ανεπάρκεια. Η επίπτωση της νεφροπάθειας διαφέρει μεταξύ των δύο τύπων ΣΔ. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΣΔ1 που δεν έχουν λάβει εντατική θεραπεία ινσουλίνης και είχαν μέτριο ως πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, έχουν πιθανότητα 30-40% να παρουσιάσουν νεφροπάθεια μετά από 20 χρόνια. Αντίθετα, ασθενείς με ΣΔ2 που δεν λαμβάνουν εντατική θεραπεία, θα αναπτύξουν κλινική νεφρική νόσο μόνο σε ένα ποσοστό της τάξης του 15-20%.^{92,93} Επειδή όμως το ποσοστό των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ2 είναι πολύ μεγαλύτερο, η τελικού σταδίου νεφρική νόσος είναι πολύ πιο συχνή στον ΣΔ2 στις ΗΠΑ και σε όλον τον υπόλοιπο κόσμο. Ο βέλτιστος γλυκαιμικός

έλεγχος και τα πιο αποτελεσματικά μέτρα διόρθωσης της υπέρτασης, μπορούν να μειώσουν την επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου και στους δύο τύπους ΣΔ στο μέλλον.⁸⁵ Πραγματικά, τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες όπως της UKPDS, της Kumamoto και της ADVANCE όπως και αυτά της DCCT απέδειξαν ότι η εντατική θεραπεία βελτιώνει την μικροαγγειοπάθεια. Χαρακτηριστικά, στην UKPDS η πτώση της HbA1C κατά μία μονάδα σχετιζόταν με 35% μείωση της μικροαγγειοπάθειας.⁹⁴ Στην ίδια μελέτη, (UKPDS) σε 5.100 άτομα με ΣΔ2 φάνηκε πως στα πρώτα 10 χρόνια μετά τη διάγνωση, ο επιπολασμός της μικρο-, της μακρο-αλβουμινουρίας, της αυξημένης τιμής της κρεατινίνης (η οποία ορίστηκε σε $\geq 2,0\text{mg/dL}$) και της νεφρικής διάλυσης ήταν 25, 5, and 0,8 % αντίστοιχα.

Η ετήσια εξέλιξη από τη διάγνωση της μικροαλβουμινουρίας, σε μακροαλβουμινουρία και κατόπιν σε αυξημένες συγκεντρώσεις κρεατινίνης ή νεφρικής υποκατάστασης ήταν 2, 2,8 και 2,3%, αντίστοιχα.

Οι παθολογοανατομικές βλάβες στο νεφρικό σπείραμα σε ασθενείς με μεγάλης διάρκειας ΣΔ είναι παρούσες πολύ πριν την εμφάνιση της μικροαλβουμινουρίας. Τρεις κύριες ιστολογικές αλλαγές είναι αυτές που συμβαίνουν: επέκταση του μεσάγγειου, πάχυνση της βασικής σπειραματικής μεμβράνης και σπειραματική σκλήρυνση.

Πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι η ηλικία. Καθώς αυξάνει η ηλικία και κατά συνέπεια και η διάρκεια του ΣΔ, αυξάνει και η πιθανότητα εμφάνισης αλβουμινουρίας.⁹⁵ Σε άλλη μελέτη αναφερόταν ότι ασθενείς που ανέπτυξαν ΣΔ2 πριν την ηλικία των 20 ετών είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (25 σε σχέση με 5 στα 1000 άτομα το χρόνο).⁹⁶ Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης φθάνει στο 75 με 85% στους ασθενείς με προοδευτική διαβητική νεφροπάθεια.⁹⁷ Η γενετική προδιάθεση συμβάλλει επίσης αρκετά στην επίπτωση και στην σοβαρότητα της συγκεκριμένης επιπλοκής.^{98,99} Ο οικογενειακός κίνδυνος δεν μπορεί να εξηγηθεί με τη διάρκεια του ΣΔ, την υπέρταση και τον βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου. Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τον ρόλο του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης,^{100,101} καθώς και του γονιδίου του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης τύπου 2 στην προσπάθεια να εξηγηθεί ο ρόλος της γενετικής προδιάθεσης.¹⁰²

Η γλυκαιμική ρύθμιση είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας. Ασθενείς με χειρότερη γλυκαιμική ρύθμιση έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβητική νεφροπάθεια όπως αναφέρεται και στην UKPDS.

Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ.^{103,104}

Μια άλλη ασυνήθιστη μορφή επιπλοκής του ΣΔ στους νεφρούς είναι η νεκρωτική θηλίτιδα, η οποία μπορεί να συμβεί μετά από πυελονεφρίτιδα. Δεν πρέπει να ξεχνάμε πως η χρήση σκιαγραφικών μέσων σε άτομα με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης έχει συσχετισθεί με την

ανάπτυξη οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (Contrast Induced Nephropathy). Αυτή ορίστηκε ως η αύξηση της κρεατινίνης κατά 0,5mg/dL ή κατά 25% σε σχέση με την αρχική τιμή, μετά την έκθεση σε σκιαγραφικές ουσίες. Η αύξηση αυτή φθάνει στην υψηλότερη τιμή 3 με 5 ημέρες μετά την έκθεση και βελτιώνεται σε μία με τρεις εβδομάδες.^{105,106} Τρεις επιβαρυντικοί παράγοντες είναι εκείνοι που συμβάλλουν στην εκδήλωση αυτής της οντότητας: η προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <60 mL/min), ο προϋπάρχων ΣΔ και ο μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος.^{107,108} Για το λόγο αυτό, η ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της πρόληψης της κατάστασης αυτής.

5.3 Μακροαγγειοπάθεια

Η μακροαγγειοπάθεια στο ΣΔ2 είναι η κυριότερη αιτία θανάτου, όντας υπεύθυνη για το 65% των θανάτων των ασθενών αυτών.¹⁰⁹ Ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο είναι 2,4 φορές μεγαλύτερος στους άνδρες με διαβήτη απ' ότι σ' αυτούς χωρίς διαβήτη και πενταπλάσιος στις γυναίκες με διαβήτη απ' ότι σ' αυτές χωρίς διαβήτη.¹¹⁰

Η μακροαγγειοπάθεια αποτελεί μια επιταχυνόμενη μορφή αθηροσκλήρωσης. Η ακριβής αιτία του φαινομένου αυτού στο διαβητικό πληθυσμό παραμένει ασαφής. Επιδημιολογικές αναλύσεις δείχνουν συσχέτιση μεταξύ των υψηλών συχνοτήτων καρδιαγγειακής νόσου και χρόνιας υπεργλυκαιμίας.^{111,112,113,114,115,116} Μια μεταανάλυση 13 προοπτικών μελετών κοόρτης (10 στον ΣΔ2, περιλαμβάνοντας και την UKPDS) έδειξαν ότι για κάθε αύξηση της HbA1c κατά μία μονάδα ο σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακό επεισόδιο ήταν 1,18 (95% CI 1,10-1,26)^{111,112,113,117,115,116} επιβεβαιώνοντας την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και σωστή ρύθμιση του ΣΔ. Αντίθετα, ενδιαφέρον παρουσιάζει μία αναφορά από τον Kaiser Permanente σε 48.858 ενήλικες (μέση ηλικία 58 έτη) με ΣΔ (κυρίως ΣΔ2) και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 2,2 έτη. Ο κίνδυνος για καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίστηκε με την HbA1c και κυμαινόταν από 4,5 έως 9,2 για κάθε 1000 ασθενείς-έτη. Μετά από ανάλυση προέκυψε ότι για κάθε μία μονάδα αύξησης της HbA1c, ο σχετικός κίνδυνος για καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνει κατά 8%. Αν η HbA1c είναι $\geq 10\%$, αυξάνεται ο κίνδυνος για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 56% φορές συγκρινόμενος με επίπεδα HbA1c <7.¹¹⁸

Παρόλο που η βελτίωση της HbA1c μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα, οι περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες δεν έδειξαν όφελος από την εντατικοποιημένη θεραπεία των ατόμων με ΣΔ2 στην μακροαγγειοπάθεια. Η VADT, η ACCORD και η ADVANCE είναι μελέτες οι οποίες σχεδιάστηκαν ώστε να μελετήσουν το όφελος της εντατικοποιημένης θεραπείας σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα με μακράς διάρκειας ΣΔ (διάρκεια 8 με 12 χρόνια). Καμία μελέτη δεν απέδειξε το όφελος της εντατικοποιημένης θεραπείας και μάλιστα στη μελέτη ACCORD υπήρξε αύξηση των επεισοδίων, λόγος για τον οποίο διακόπηκε πρόωρα. Η μεταανάλυση βέβαια των UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE ανέφερε μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων

(RR 0,89, 95% CI 0,81-0,96) και των μη θανάσιμων καρδιακών εμφραγμάτων (RR 0,84, 95% CI 0,75-0,94) με την εντατική θεραπεία σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία.^{119,120,121} Ωστόσο, η εντατικοποιημένη θεραπεία δεν επηρέασε τα ΑΕΕ ή την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.^{119,120,121,122} Οι διαφορές στην κάθε μελέτη και τα ποικίλα αποτελέσματα (VADT, ACCORD, ADVANCE) σχετίζονται με τον διαφορετικό σχεδιασμό αυτών. Το βέβαιο είναι πως υπάρχει ισχυρή απόδειξη ότι το επίπεδο της γλυκόζης του αίματος συσχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{123,124,125} Σε μία μελέτη κοόρτης 4.662 ανδρών ηλικίας 45 έως 79 έτη που παρακολουθήθηκαν από το 1995 μέχρι το 1999, η θνησιμότητα και οι καρδιαγγειακοί θάνατοι ήταν υψηλότεροι στα άτομα με HbA1c στα ανώτερα φυσιολογικά όρια σε σύγκριση με αυτούς που είχαν HbA1c ≤ 5.0 . Ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακού συμβάματος ήταν 1.38 (95% CI 1.22-1.56) για κάθε αύξηση κατά 1% της HbA1C στα άτομα χωρίς ΣΔ με HbA1c 5,5% ή παραπάνω.¹²⁶ Επίσης στοιχεία από τη μελέτη ARIC δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της HbA1c και της στεφανιαίας νόσου σε μη διαβητικούς ασθενείς.¹¹⁷

5.4 Νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια είναι μία άλλη επιπλοκή του ΣΔ αρκετά σημαντική, που επηρεάζει την υγεία, τη διάρκεια και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η διαβητική νευροπάθεια ταξινομείται στις παρακάτω κλινικές οντότητες:

- Συμμετρική απομακρυσμένη πολυνευροπάθεια
- Αυτόνομη νευροπάθεια
- Πολυριζίτιδες
- Μονονευροπάθειες
- Απομακρυσμένη περιφερική μονονευροπάθεια

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός της διαβητικής νευροπάθειας κυμαίνεται από 5% έως 100%.⁸¹ Αυτή η διακύμανση οφείλεται κυρίως στην ποικιλομορφία του υπό μελέτη πληθυσμού, στα διαγνωστικά κριτήρια της διαβητικής νευροπάθειας και στη διάρκεια του ΣΔ. Είναι γεγονός ότι η επίπτωση της διαβητικής νευροπάθειας αυξάνει με τη διάρκεια νόσησης από ΣΔ. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση της συγκεκριμένης επιπλοκής είναι η ηλικία, η υπέρταση, το ύψος, η παρουσία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, μικρολευκωματουρίας, καρδιαγγειακής νόσου και χαμηλής HDL χοληστερόλης. Περίπου το 50% των ασθενών με ΣΔ2 θα νοσήσουν από αυτόνομη νευροπάθεια.^{127,128,129} Η κλινική εικόνα της περιλαμβάνει στυτική δυσλειτουργία, γαστροπάρεση, ορθοστατική υπόταση, ατονία της ουροδόχου κύστεως και διαβητική διάρροια. Η διαβητική συμμετρική πολυνευροπάθεια είναι η πιο συχνή νευροπάθεια στο ΣΔ και γι' αυτό πολλές φορές είναι συνώνυμη με την διαβητική νευροπάθεια.¹²⁷ Στη μελέτη του Rochester, το 50% των ασθενών είχε απομακρυσμένη διαβητική πολυνευροπάθεια, από τους οποίους μόνο το 14% είχε συμπτώματα και ελάχιστοι από αυτούς είχαν δυσκολία στο

περπάτημα. Οι υπόλοιπες ήταν μονονευροπάθειες στο 25%, αυτόνομη νευροπάθεια στο 7% και μόνο 3% τα υπόλοιπα είδη.¹²⁷ Η απομακρυσμένη συμμετρική πολυνευροπάθεια χαρακτηρίζεται αρχικά από απώλεια της αισθητικότητας των κάτω άκρων λόγω της βλάβης των μικρών ινών των νευρώνων. Σε προχωρημένες καταστάσεις μπορεί να επηρεαστεί και η κινητικότητα. Το 10 με 18% των ασθενών έχουν αποδεδειγμένη νευρική βλάβη τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ, αποδεικνύοντας ότι ακόμα και στη φάση του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης-προδιαβήτη υπάρχει συσχέτιση με τη νευροπάθεια. Ασθενείς με προδιαβήτη μπορεί να παρουσιαστούν με έντονο άλγος στα κάτω άκρα.^{127,130} Στη μελέτη UKPDS στην οποία συμμετείχαν 3.867 άτομα με ΣΔ2 και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, στην ομάδα με συμβατική θεραπεία και στην ομάδα με εντατικοποιημένο σχήμα, παρατηρήθηκε ότι μετά από παρακολούθηση 10 ετών, η διαβητική πολυνευροπάθεια υπολογίστηκε στο 37% και 35% αντίστοιχα.¹³¹ Επίσης, σε μια πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αγγλία και στην οποία συμμετείχαν 6.487 άτομα η διαβητική νευροπάθεια παρατηρήθηκε στο 28,5%.¹³² Η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη όπως και στις προηγούμενες επιπλοκές φαίνεται να σχετίζεται με το ποσοστό εμφάνισης της νευροπάθειας. Μελέτη αναφέρει λοιπόν ότι στις ηλικίες 70-79 ετών το ποσοστό της νευροπάθειας μπορεί να φθάσει και το 44%.¹³² Ο Davies M. και οι συνεργάτες του σε μια μελέτη που πραγματοποίησαν το 2006 σε πληθυσμό της Αυστραλίας παρατήρησαν ότι σε άτομα με ΣΔ διάρκειας περίπου 8 ετών, η πολυνευροπάθεια ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 25% περίπου.¹³³ Αυτό είναι αρκετά σημαντικό αν σκεφτεί κανείς ότι η πολυνευροπάθεια είναι μία από τις συνιστώσες πρόκλησης διαβητικού ποδιού. Στο τελευταίο, συμβάλλουν εκτός από την περιφερική πολυνευροπάθεια, η μακροαγγειοπάθεια και η δευτεροπαθής λοίμωξη. Πράγματι, ασθενείς με ΣΔ είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις. Οι καντινιασικές λοιμώξεις είναι αυτές που συμβαίνουν πιο συχνά. Υπάρχουν επίσης μη συνηθισμένες λοιμώξεις που συμβαίνουν σε διαβητικούς όπως είναι η νεκρωτική θηλίτιδα, η μουκορμύκωση και η εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα.

5.5 Διαβητικό πόδι

Σε ασθενείς με μακροαγγειοπάθεια υπάρχει αυξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής γάγγραινας. Η επίπτωση της γάγγραινας των άκρων ποδών σε διαβητικούς είναι 30 φορές μεγαλύτερη απ' ότι σε αντίστοιχης ηλικίας υγιείς μάρτυρες. Ο επιπολασμός του διαβητικού ποδιού στα διαβητικά άτομα των αναπτυγμένων χωρών είναι 4-10% και η αντίστοιχη επίπτωση είναι 2,2-5,9%. Τα παραπάνω στοιχεία βασίζονται σε διασταυρούμενες μελέτες επιλεγμένων ατόμων, η πλειοψηφία των οποίων ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών.¹³⁴ Ο Bullton αναφέρει ότι η ετήσια επίπτωση του διαβητικού ποδιού είναι 2%.¹³⁵ Σε μελέτες οι οποίες περιλάμβαναν ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2 νεότερης ηλικίας, ο επιπολασμός των ελκών στα κάτω άκρα ήταν 1,7 με 3,3%.^{136,137}

Το πρόβλημα είναι πολύ μεγάλο αν σκεφτεί κανείς ότι κάθε 30 δευτερόλεπτα κάποιος, κάπου χάνει το πόδι του, όπως χαρακτηριστικά είχε αναφερθεί στο περιοδικό Lancet το 2005.¹³⁸ Περίπου το 40-60% των μη τραυματικών ακρωτηριασμών πραγματοποιείται σε ασθενείς με ΣΔ. Συγκεκριμένα, στις περισσότερες μελέτες, η επίπτωση των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων εκτιμάται στις 7-206/100.000/έτος.¹³⁹ Τα έλκη των ποδιών προηγούνται στο 85% όλων των ακρωτηριασμών των διαβητικών ασθενών. Το ποσοστό των ασθενών με γάγγραινα που υποβλήθηκε τελικά σε ακρωτηριασμό ήταν 50-70% και η εμφάνιση λοίμωξης παρατηρήθηκε σε 20-50%.¹⁴⁰ Το 15% των ασθενών με ΣΔ θα έχει έλκη στα κάτω άκρα. Το 50% των ασθενών αυτών θα υποτροπιάσει και το 20% θα ακρωτηριαστεί.¹⁴¹ Οι πιο συχνές ενδείξεις ακρωτηριασμού που περιγράφονται στην βιβλιογραφία είναι η γάγγραινα, η λοίμωξη και το έλκος που δεν επουλώνεται, εκδηλώσεις που μπορεί να αποφευχθούν όταν γίνεται έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.

Βέβαια υπάρχουν παράγοντες κινδύνου οι οποίοι μπορεί να συμβάλλουν στην δημιουργία του διαβητικού ποδιού και αυτοί επιβεβαιώθηκαν σε μία μελέτη 1.300 ασθενών με ΣΔ2.¹⁴² Ο επιπολασμός των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων ήταν 3,8/1000 ασθενείς /έτος. Προδιαθεσικοί παράγοντες ήταν το έλκος στα κάτω άκρα, η αυξημένη HbA1c, ο σφυροβραχιόνιος δείκτης <0,9 και η νευροπάθεια.

Γενικά, οι διαταραχές στα κάτω άκρα μπορεί να προκληθούν είτε από νευροπάθεια είτε από περιφερική αγγειακή νόσο. Βέβαια, το αμιγώς ισχαιμικό πόδι απαντάται σπάνια στους διαβητικούς ασθενείς. Συνεπώς το διαβητικό πόδι μπορεί να διακριθεί σε δύο κλινικές οντότητες στο νευροπαθητικό πόδι και στο νευροϊσχαιμικό πόδι.

Η νευροπάθεια είναι παρούσα στο 80% των ασθενών με έλκη στα κάτω άκρα και οδηγεί σε ελαττωμένη αισθητικότητα των κάτω άκρων και αυτό έχει ως συνέπεια ο ασθενής να μην μπορεί να αντιληφθεί τους μικροτραυματισμούς που μπορεί να προκληθούν από διάφορες αιτίες (π.χ στενά παπούτσια, είσφρηση όνυχος κ.λ.π). Αποτέλεσμα είναι η δημιουργία των νευροπαθητικών ελκών, αλλά και της αρθροπάθειας του Charcot.¹⁴³ Ένα καλό ιστορικό σε συνδυασμό με τη σωστή κλινική εξέταση η οποία θα διαγνώσει την παρουσία και τη βαρύτητα της διαβητικής νευροπάθειας και της περιφερικής αρτηριακής νόσου, δύο σημαντικότερων παραγόντων δημιουργίας του διαβητικού ποδιού, θα βοηθήσει στη μείωση των ακρωτηριασμών.

5.6 Δερματοπάθεια

Η **διαβητική δερματοπάθεια** (γνωστή και ως shinspots) είναι άλλη επιπλοκή που εμφανίζεται κυρίως σε άτομα με ΣΔ. Χαρακτηρίζεται από βαθιές κόκκινες βλατίδες, οι οποίες είναι καλά περιγεγραμμένες, μικρές και καλύπτονται από ατροφικό υπερχρωματικό δέρμα κυρίως στις κνήμες. Είναι μια κατάσταση που ανευρίσκεται στο 30% των διαβητικών,¹⁴⁴ παρότι υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι συμβαίνει στο 0,2-55% των ασθενών.^{145,146,147,148,149} Πρώτη φορά περιγράφηκε το 1964 από την Μελίν.¹⁴⁵ Παρατηρείται

κυρίως σε άτομα με μακράς διάρκειας ΣΔ και με πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση, εμφανιζόμενη συχνότερα σε άνδρες^{145,146} και κυρίως σε ηλικίες άνω των 50 ετών.¹⁵⁰ Βέβαια ως προς τη φυλετική διαφοροποίηση, υπάρχουν και πολλές μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν την ανωτέρω κυριαρχία.¹⁵¹

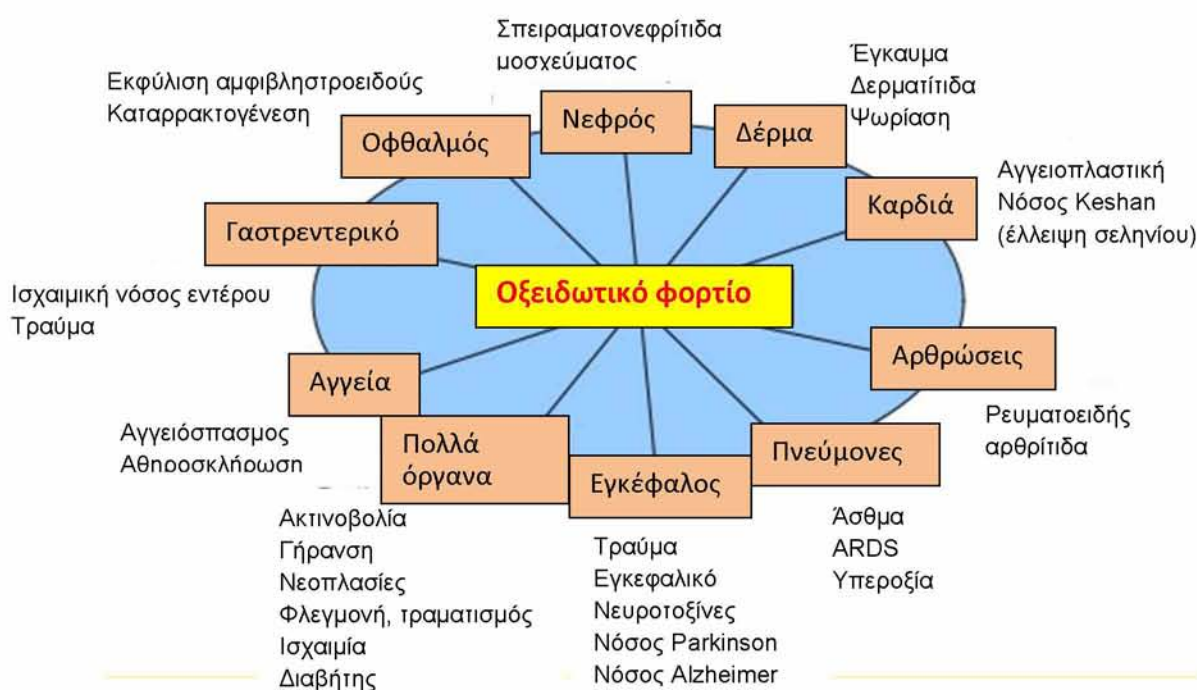
Η διαβητική δερματοπάθεια φαίνεται να σχετίζεται με μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ, όπως είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια, αλλά και με νόσο των μεγάλων αγγείων. Στη μελέτη της Melin το 69% των ατόμων με δερματοπάθεια είχαν αμφιβληστροειδοπάθεια. Ο Abdollahi και οι συνεργάτες του έδειξε ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια ήταν πιο συχνή στα άτομα με δερματοπάθεια από ότι στα άτομα χωρίς δερματοπάθεια (44% έναντι 15%).¹⁵² Ωστόσο, ο επιπολασμός της διαβητικής δερμοπάθειας αυξάνει μαζί με τον αριθμό των διαβητικών επιπλοκών. Συγκεκριμένα, η διαβητική δερμοπάθεια συμβαίνει στο 21% των ατόμων χωρίς μικροαγγειακές επιπλοκές, στο 52% των ατόμων με μία επιπλοκή, στο 57% των ατόμων με δύο επιπλοκές και στο 82% των ατόμων με τρεις επιπλοκές.¹⁵⁰ Οι ιστολογικές αλλαγές περιλαμβάνουν επιδερμική ατροφία, πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών του δέρματος, διαταραχή του κολλαγόνου, δερματικό οίδημα και αύξηση των δερματικών τριχοειδών, περιαγγειακή διήθηση, αλλαγές στο αγγείο των τριχοειδών και εναπόθεση μελανίνης και αιμοσιδηρίνης. Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος αλλά μπορεί να σχετίζεται με τοπικό τραύμα θερμότητας, μειωμένη αιματική ροή λόγω διαταραγμένης επούλωσης και υποδόριας νευρικής εκφύλισης. Μια άλλη επιπλοκή που αφορά στο δέρμα είναι η **διαβητική χειροαθροπάθεια**, μια δερματική εκδήλωση που χαρακτηρίζεται από πάχυνση του δέρματος και περιορισμό της κίνησης των συνδέσμων των χεριών και των δακτύλων. Παρατηρείται στο 30% των διαβητικών ασθενών με μακρά διάρκειας νόσου.^{144,153} Στα άτομα αυτά παρατηρείται συχνά και το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα, πίεση δηλαδή του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα. Σε ασθενείς με διαβήτη άνω των 60 ετών συχνά παρατηρείται μεσαίου βαθμού πάχυνση του δέρματος με αποτέλεσμα να εμφανίζουν την εικόνα της σκληροδακτυλίας, με επώδυνα, σκληρά δάκτυλα (εικόνα Dupuytren). Η κλινική εικόνα του παγωμένου ώμου εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα με μακράς διάρκειας σακχαρώδη διαβήτη (2-4 φορές υψηλότερα από το γενικό πληθυσμό).¹⁵⁴

Η **διαβητική λιποειδική νεκροβίωση** είναι μια σπάνια κατάσταση η οποία παρατηρείται στο 0,3% του διαβητικού πληθυσμού.¹⁵⁵ Είναι μία κατάσταση εκφύλισης του κολλαγόνου με κοκκιωματώδη απάντηση, πάχυνση του τοιχώματος των φλεβών και εναπόθεση λίπους. Η κύρια επιπλοκή της πάθησης είναι η εξέλκωση η οποία συμβαίνει κυρίως μετά από τραύμα. Λοιμώξεις μπορούν να συμβούν αλλά είναι σπάνιες. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιθηλιακού καρκινώματος σε έδαφος χρόνιας λιποειδικής νεκροβίωσης.^{156,157} Μία μελέτη διαπίστωσε ότι σε 65 περιπτώσεις λιποειδικής νεκροβίωσης το 11% είχε γνωστό ιστορικό ΣΔ, ενώ ένα άλλο 11% είχε διαταραγμένη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη.¹⁵⁸ Ο μηχανισμός πρόκλησης της συγκεκριμένης οντότητας είναι αβέβαιος. Επειδή υπάρχει στενή συσχέτιση

με το ΣΔ, όλες οι έρευνες έχουν στραφεί στην θεωρία της μικροαγγειοπάθειας. Οι διαταραχές που περιγράφονται στην αγγειοπάθεια του οφθαλμού και του νεφρού, καθώς και η εναπόθεση γλυκοπρωτεΐνης είναι ίδιες με αυτές που περιγράφονται στη λιπιδεική νεκροβίωση.^{159,160} Μία άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι πρόκειται για εναπόθεση ανοσοσφαιρινών. Πολλοί πιστεύουν στην αγγειίτιδα σχετιζόμενη με αντισώματα ως την παθογένεια της νόσου, ενώ άλλοι την ανώμαλη εναπόθεση κολλαγόνου. Η σύνδεση του τραύματος και της φλεγμονής μπορούν επίσης να θεωρηθούν ως πιθανή αιτιολογία. Συγκεκριμένα, βρέθηκε διαταραγμένος πολλαπλασιασμός ουδετερόφιλων που οδηγούν σε αυξημένο αριθμό μακροφάγων και πιθανώς να εξηγούν τον κοκκιωματώδη σχηματισμό στην λιπιδεική νεκροβίωση. Τέλος, γενετικοί παράγοντες μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο.

6. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS (ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ)

Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο ΣΔ και οι επιπλοκές του σχετίζονται με το οξειδωτικό φορτίο. Το τελευταίο διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών, αφενός μέσω των αυξημένων ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αφετέρου μέσω της μειωμένης αποδόμησής τους από τον αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό του κυττάρου. Το οξειδωτικό φορτίο έχει απασχολήσει αρκετά την επιστημονική κοινότητα γιατί όπως φαίνεται είναι μια βασική αιτία για πολλά σύγχρονα νοσήματα όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο ΣΔ2, η παχυσαρκία, ο καρκίνος, η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Parkinson, η διπολική διαταραχή, η σχιζοφρένεια, οι μυοκαρδιακές βλάβες και διάφορες μορφές καρδιαγγειακών ασθενειών. Στην εικόνα 2 φαίνεται η συσχέτιση του οξειδωτικού φορτίου με διάφορες παθήσεις.



Εικόνα 2. Το οξειδωτικό φορτίο και οι νόσοι με τις οποίες σχετίζεται.

(Source: NIST, National Institute of Standards and Technology)

6.1 Ορισμός οξειδωτικού φορτίου

Ως οξειδωτικό φορτίο ορίζεται η διαφορά μεταξύ της αυξημένης παραγωγής και της μειωμένης αποδόμησης των οξειδωτικών προϊόντων. Αντιπροσωπεύει δηλαδή μια διαταραχή της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ΔΜΟ) - (Reactive Oxygen Species, ROS) και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια και να επισκευάζει τις βλάβες που προκαλούν. Αυτά διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες:

α) **στις ελεύθερες ρίζες**, όπως η ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$),

β) **στα ιόντα**, όπως είναι το υποχλωριώδες ανιόν (ClO^-) που προκύπτει από τη διάσπαση του υποχλωριώδους οξέως (HClO),

γ) **στους συνδυασμούς ελεύθερων ριζών και ιόντων**, όπως είναι το ανιόν του υπεροξειδίου (O_2^-) και

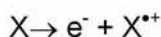
δ) **στα μόρια**, όπως είναι το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2). Όλες οι ρίζες παράγονται κατά τις διάφορες μεταβολικές διεργασίες.¹⁶¹

6.2 Μηχανισμός

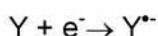
Το μοριακό οξυγόνο όπως γνωρίζουμε δεν είναι τοξικό, λόγω της ηλεκτρονικής δομής του η οποία το καθιστά ανενεργό. Το ατομικό όμως οξυγόνο μπορεί να αποβεί επιβλαβές και καταστροφικό επειδή είναι ελεύθερη ρίζα που περιέχει δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια.

Ποια όμως είναι ακριβώς η φύση των ελεύθερων ριζών;

Τα μόρια αποτελούνται από ένα ή περισσότερα άτομα τα οποία αποτελούνται από ένα πυρήνα που περιβάλλεται από ηλεκτρόνια. Όταν κάθε ηλεκτρόνιο της εξωτερικής στοιβάδας βρίσκεται συζευγμένο με κάποιο άλλο ηλεκτρόνιο αντίθετης στροφορμής, τότε το μόριο διατηρείται σχετικά σταθερό σε ένα επίπεδο χαμηλής ενέργειας και κατά συνέπεια είναι λιγότερο δραστικό. Όταν ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια της εξωτερικής στοιβάδας μένει μονήρες, το μόριο γίνεται ασταθές και έτσι τείνει να αντιδράσει περισσότερο με άλλα μόρια.¹⁶² Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική στοιβάδα. Για παράδειγμα η πιο απλή ελεύθερη ρίζα είναι το ατομικό υδρογόνο που έχει ένα ηλεκτρόνιο ασύζευκτο. Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται μετά την απώλεια ενός ηλεκτρονίου από μια μη-ρίζα, όπως για παράδειγμα



ή από την απόκτηση ενός μονήρους ηλεκτρονίου από μια μη-ρίζα, όπως για παράδειγμα



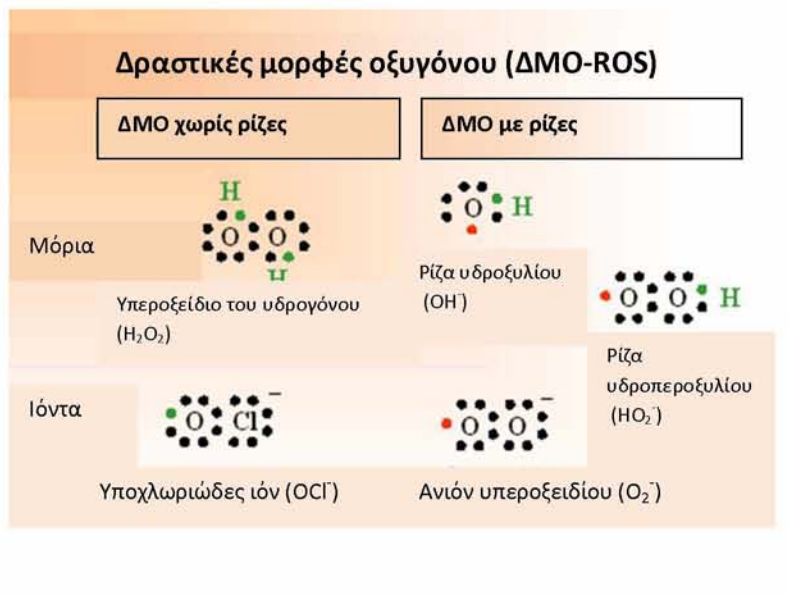
Οι ρίζες σχηματίζονται επίσης με τη διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού εάν ένα ηλεκτρόνιο από το συνεισφερόμενο ζεύγος παραμένει με κάθε άτομο. Η διαδικασία είναι γνωστή ως ομολυτική διάσπαση. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το εξής: $\text{H} \div \text{O} \div \text{H} \rightarrow \text{H}^* + \text{OH}^*$

Η ετερολυτική διάσπαση αφορά στην απόκτηση και των δύο ηλεκτρονίων από το ένα άτομο όταν διασπασθεί ο ομοιοπολικός δεσμός, δηλαδή:



Οι ελεύθερες ρίζες λόγω της μεγάλης αστάθειάς τους, αντιδρούν γρήγορα με γειτονικά μόρια, αφαιρώντας, δίνοντας ή συνεισφέροντας αμοιβαία κάποια ηλεκτρόνια της εξωτερικής τους τροχιάς. Με αυτόν τον τρόπο λοιπόν οι ελεύθερες ρίζες ξεκινούν αλυσιδωτή αντίδραση με αποτέλεσμα την τροποποίηση πολλών μορίων. Σε αυτήν την ιδιότητά τους οφείλεται η μεγάλη δραστηριότητα τους, παρόλο που έχουν σύντομη διάρκεια ζωής, με αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη.¹⁶²

Εκτός από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (O_2^{\bullet} και OH^{\bullet}), τα υπόλοιπα παράγωγα οξυγόνου δεν περιέχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια αλλά είναι ιδιαίτερα δραστικά, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2), το ατομικό οξυγόνο και το υποχλωριώδες οξύ ($HOCl$) και προσδιορίζονται από το γενικότερο όρο «δραστικές μορφές οξυγόνου-ΔΜΟ» ή ROS. (Εικόνα 3)¹⁶⁴



Εικόνα 3: Η οικογένεια των ΔΜΟ περιλαμβάνει μόρια που είναι ρίζες και άλλα που δεν είναι αλλά παρουσιάζουν μεγάλη δραστηριότητα (από: GabiNindl, CellscienceReviews, Vol 1, No 2, 2004).

Η ανεπιθύμητη παραγωγή ελευθέρων ριζών μέσα στο κύτταρο προέρχεται κυρίως από:

- Τη διαρροή ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων
- Τη λειτουργία του συστήματος του κυτοχρώματος P450
- Τις αντιδράσεις αυτοοξειδωσης ενώσεων όπως οι κατεχολαμίνες, το ασκορβικό οξύ και οι ανηγμένες φλαβίνες, οι οποίες αφού αντιδράσουν με το οξυγόνο, οδηγούν σε άμεση παραγωγή O_2^{\bullet} .¹⁶⁵

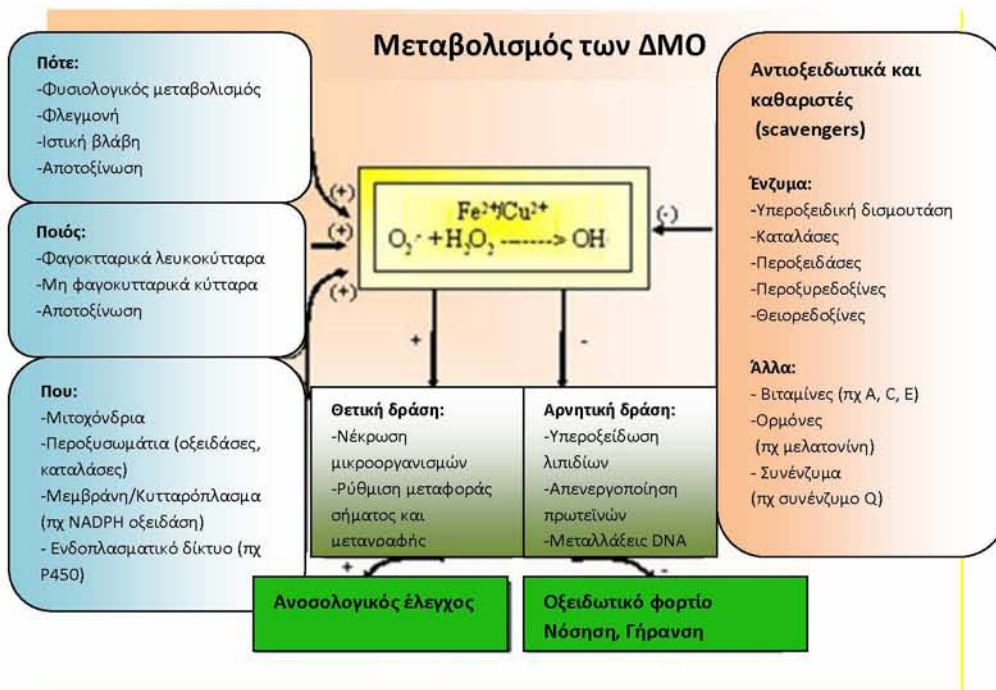
Συνεπώς, όλοι οι οργανισμοί εκτίθενται σε ρίζες OH^{\bullet} λόγω του ότι παράγεται in vivo κατά την ομολυτική σύντηξη των δεσμών O-H στα μόρια νερού υπό τη συνεχή επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας. Οι ρίζες υδροξυλίου είναι τόσο δραστικές με όλα τα βιολογικά μόρια, που είναι αδύνατο να δημιουργηθεί ένας εξειδικευμένος μηχανισμός απομάκρυνσής τους.¹⁶⁵

Η μακροπρόθεσμη έκθεση του οργανισμού στις ΔΜΟ έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση βιολογικών μορίων όπως το DNA, τα λιπίδια και οι πρωτεΐνες.¹⁶⁶ Ο Druge το 2002 ανέφερε χαρακτηριστικά ότι η γήρανση των κυττάρων οφείλεται στη σταδιακή συσσώρευση κατεστραμμένου πυρηνικού και μιτοχονδριακού DNA.¹⁶⁷ Πλέον είναι γνωστό ότι το μιτοχονδριακό DNA είναι πιο ευαίσθητο σε οξειδωτικές βλάβες γιατί διαθέτει λιγότερους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς συγκριτικά με το πυρηνικό. Όσον αφορά στην καταστροφή των πρωτεϊνών, έχει βρεθεί πως αυτή αυξάνεται με την ηλικία.¹⁶⁸ Γενικά όμως, όταν η

συγκέντρωση των ΔΜΟ αυξηθεί υπέρμετρα, σε επίπεδα ικανά να προκαλέσουν κυτταρική νέκρωση, οι ΔΜΟ προσβάλλουν τα μόρια του ATP και το κύτταρο ανάκατο να ακολουθήσει το δρόμο του αποπτωτικού θανάτου, υφίσταται λύση.¹⁶⁹

Βέβαια, η θετική επίδραση των ελεύθερων ριζών αφορά στην ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων. Υπάρχουν ενδείξεις πως το $O_2^{\cdot-}$ παράγεται από αρκετούς κυτταρικούς τύπους, εκτός των φαγοκυττάρων, όπως τα λεμφοκύτταρα, οι ινοβλάστες και τα αγγειακά επιθηλιακά κύτταρα. Ο ρόλος τους σε αυτή την περίπτωση έγκειται στην ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών και στη ρύθμιση σημαντικών βιολογικών λειτουργιών. Επίσης, η παραγωγή $O_2^{\cdot-}$, HOCl και H_2O_2 από τα φαγοκύτταρα είναι γνωστό ότι συμβάλλει στην αντιμετώπιση αρκετών βακτηρίων και στελεχών μυκήτων. Η θετική δράση του H_2O_2 εντοπίζεται στο ότι χρησιμοποιείται από το ένζυμο θυροειδική περοξειδάση για το σχηματισμό των θυροειδικών ορμονών.¹⁶⁵ Το οξειδωτικό φορτίο που έχει μικρή χρονική διάρκεια εκτιμάται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβράδυνση της διαδικασίας της γήρανσης, μέσω ενός μηχανισμού που ονομάζεται «όρμηση», σύμφωνα με τον οποίο το φορτίο αυτό κινητοποιεί τους κυτταρικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης, οι οποίοι στη συνέχεια βρίσκονται σε ετοιμότητα για την αντιμετώπιση και άλλων βλαπτικών παραγόντων.¹⁷⁰

Στην εικόνα 4 φαίνεται συνοπτικά ο μεταβολισμός των ΔΜΟ.



Εικόνα 4: Μεταβολισμός των ΔΜΟ και επιπτώσεις αυτών στον οργανισμό. Οι ΔΜΟ (κίτρινο πλαίσιο) σχηματίζονται συνεχώς στον ανθρώπινο οργανισμό, είτε ως παραπροϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού, είτε ως σηματοδοτικά μόρια (μπλε πλαίσιο). Οι επιπτώσεις των ΔΜΟ στον οργανισμό διαχωρίζονται σε θετικές και αρνητικές (πράσινο πλαίσιο). Ωστόσο πάντα υπάρχει μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της παραγωγής ΔΜΟ και της δράσης των αντιοξειδωτικών μορίων (κόκκινο πλαίσιο). (από: GabiNindl, CellscienceReviews, Vol 1, No 2, 2004).

Εφόσον λοιπόν οι δράσεις των ελεύθερων ριζών είναι πολύ επιβλαβείς για τα ζωντανά κύτταρα, η φυσική επιλογή οδήγησε στη δημιουργία ενδοκυττάρων μηχανισμών που ελέγχουν τη δραστικότητα των ΔΜΟ (αντιοξειδωτικών μηχανισμών).¹⁷¹ Προκειμένου λοιπόν να διατηρηθεί η κυτταρική ομοιόσταση, είναι αναγκαίο να εγκατασταθεί μια ισορροπία μεταξύ της δημιουργίας και της αδρανοποίησης των ΔΜΟ.

Μια βασική προσαρμογή των οργανισμών στην επίθεση του οξειδωτικού φορτίου είναι η ίδια η αναπνευστική αλυσίδα. Τα ηλεκτρόνια περνάνε κατά μήκος της αλυσίδας, η οποία επιπλέον βρίσκεται περιορισμένη σε συγκεκριμένη κυτταρική περιοχή, οπότε ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διαρροής $O_2^{\bullet-}$.

Επίσης, το ένζυμο κυτοχρωμική οξειδάση καταλύει την τελική αναγωγή τεσσάρων ηλεκτρονίων του O_2 σε H_2O_2 , χωρίς την απελευθέρωση ΔΜΟ.

6.3 Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί

Οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

1. Ένζυμα όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η καταλάση και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, που απομακρύνουν ελεύθερες ρίζες ή άλλα ενεργά μόρια. Ειδικότερα:

α) Η δισμουτάση του σουπεροξειδίου (SOD), καταλύει την αντίδραση: $O_2^- + 2H^+ = H_2O_2$

Απαντά στον άνθρωπο σε τρεις ισομορφές, την κυτταροπλασματική (CUZnSOD), τη μιτοχονδριακή (MnSOD) και την εξωκυττάρια SOD.

β) Η καταλάση καταλύει την αντίδραση: $2H_2O_2 = 2H_2O + O_2$

Απαντά στα αερόβια βακτήρια, στους μύκητες και στα κύτταρα των φυτών και των ζώων. Εντοπίζεται στα υπεροξεισώματα αλλά και στα κύτταρα της καρδιάς. Δεν ανευρίσκεται στα μιτοχόνδρια των κυττάρων των άλλων ιστών. Ένα μόριο καταλάσης μπορεί να μετατρέψει ένα εκατομμύριο μόρια υπεροξειδίου του υδρογόνου κάθε λεπτό.

γ) Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPxs), καταλύει την αντίδραση: $2GSH + H_2O_2 = GSSG + 2H_2O$

Στον άνθρωπο υπάρχουν δύο μορφές του ενζύμου της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. Η μία εξαρτάται από το σελήνιο GPxs, ενώ η άλλη είναι ανεξάρτητη του σεληνίου (Glutathione S-transferase, GST). Αν και η παραπάνω αντίδραση δηλαδή η αναγωγή του H_2O_2 γίνεται και από την καταλάση, τα σχετικά επίπεδα GPxs και της καταλάσης διαφέρουν από ιστό σε ιστό. Για παράδειγμα ο εγκέφαλος έχει πολύ χαμηλά επίπεδα δραστικότητας της καταλάσης και το ήπαρ έχει υψηλά επίπεδα και των δύο ενζύμων.

δ) Η αναγωγή της γλουταθειόνης (GR).

Προκειμένου η γλουταθειόνη να εκπληρώσει τον ρόλο της ως αντιοξειδωτική ουσία, απαιτείται να διατηρείται υψηλή ενδοκυττάρια–αναλογία αναχθείσας (GSH) προς οξειδωμένη μορφή (GSSG). Αυτό επιτυγχάνεται με βιοχημική αντίδραση, η οποία εξαρτάται απόλυτα από τη NADPH.

ε) Τα ένζυμα της φωσφορικής πεντόζης

ζ) Το συνένζυμο Q.

2. Πρωτεΐνες που ελαχιστοποιούν τη διαθεσιμότητα προοξειδωτικών παραγόντων όπως τα ιόντα σιδήρου, τα ιόντα χαλκού και η αίμη. Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας αποτελούν οι τρανσφερίνες, οι μεταλλοθειονίνες, η σερουλοπλασμίνη και οι πρωτεΐνες που προσδένουν την αίμη, απτογλοβίνη και αιμοπεξίνες.
3. Πρωτεΐνες που προστατεύουν τα βιομόρια από την οξειδωτική καταστροφή όπως για παράδειγμα οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ (ΠΘΣ- HSP-heat shock proteins).
4. Μικρού μοριακού βάρους διαλυτοί παράγοντες που απομακρύνουν τις ΔΜΟ και RNS όπως η γλουταθειόνη, η α-τοκοφερόλη, το ασκορβικό οξύ και το ουρικό οξύ.¹⁷¹

Η γλουταθειόνη για παράδειγμα αποτελεί την κύρια διαλυτή αντιοξειδωτική ουσία.¹⁷²

Ρόλος της είναι η διατήρηση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης των πρωτεϊνών που φέρουν σουλφυδρυλικές ομάδες και είναι απαραίτητες για την επιδιόρθωση και την έκφραση του DNA.

Οι κύριες προστατευτικές της δράσεις στο οξειδωτικό φορτίο είναι:

- Δρα σαν συνένζυμο πολλών ενζύμων που συμμετέχουν στην προστασία του κυττάρου, όπως για παράδειγμα οι τρανσφεράσες της γλουταθειόνης, οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης, οι τρανσεράσες της θειόλης.¹⁷² Εξουδετερώνει το υπεροξειδίο του υδρογόνου και τα υπεροξειδία των λιπιδίων με την καταλυτική δράση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης.
 - Συμμετέχει στην μεταφορά των αμινοξέων
5. Έχει την ικανότητα να επαναφέρει στην ενεργό μορφή τις σημαντικές αντιοξειδωτικές ουσίες όπως είναι η βιταμίνη C και E.¹⁷³ Τέλος, υπάρχουν και οι βιταμίνες A, D, E και τα φλαβονοειδή τα οποία έχουν την ιδιότητα να αντιδρούν με τις ελεύθερες ρίζες και να τις απενεργοποιούν

Η παραγωγή ΔΜΟ και η αντιοξειδωτική άμυνα εμφανίζεται σε μια ισορροπία *in vivo*. Στην πραγματικότητα όμως η ισορροπία είναι ελαφρώς μετατοπισμένη προς όφελος των ΔΜΟ, αφού όπως προαναφέρθηκε οι ΔΜΟ είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών, οπότε υπάρχει μια συνεχής ήπια οξειδωτική βλάβη στον ανθρώπινο οργανισμό. Το οξειδωτικό φορτίο λαμβάνει χώρα όταν η παραγωγή ΔΜΟ ξεπερνά κατά πολύ αυτή την ισορροπία με αποτέλεσμα την κυτταρική διαταραχή και καταστροφή.¹⁷⁴

6.4 Υπεργλυκαιμία και ΔΜΟ

Τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου αυξάνονται σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, με αύξηση και του οξειδωτικού φορτίου.¹⁷⁵ Πιστεύεται ότι το οξειδωτικό στρες είναι μηχανισμός της προοδευτικής δυσμενούς επίπτωσης του ΣΔ¹⁷⁶ οδηγώντας σε κυτταρικό τραυματισμό, που μπορεί να προηγείται της έναρξης πολλών διαβητικών επιπλοκών. Τόσο ο κυτταρικός τραυματισμός –βλάβη, όσο και η ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης σχετίζονται με την παρουσία κυτταρικού οξειδωτικού στρες.¹⁷⁷ Οι οξείες μεταβολές του επιπέδου της γλυκόζης μπορούν, επίσης, να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες.¹⁷⁸ Αυτό συμβαίνει γιατί τα αυξημένα κυτταρικά επίπεδα γλυκόζης μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ).¹⁷⁹ Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό ΔΜΟ, να συμβάλλουν στη βλάβη του μιτοχονδριακού DNA αλλά και στη διαταραχή της λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος.¹⁸⁰

Στο ΣΔ2 τα αυξημένα επίπεδα των ΕΛΟ συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς καθώς επίσης και στην ελάττωση της έκκρισής της από τα β- κύτταρα του παγκρέατος. Άρα, το οξειδωτικό στρες προάγει άμεσα την εμφάνιση του ΣΔ ελαττώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και καταστρέφοντας τα ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα του παγκρέατος.

Διάφοροι μηχανισμοί εμπλέκονται στο σχηματισμό των ΔΜΟ στα κύτταρα. Φυσιολογικά, το μοριακό οξυγόνο χρησιμοποιείται για τον πλήρη μεταβολισμό της γλυκόζης και των άλλων υποστρωμάτων κατά την παραγωγή του ATP. Κατά την φυσιολογική οξειδωτική φωσφορυλίωση, το 0,4% έως το 4% του απορροφούμενου οξυγόνου μετατρέπεται σε υπεροξειδίο του O₂⁻ το οποίο μπορεί να μετατραπεί σε άλλες ΔΜΟ. Το O₂⁻ φυσιολογικά εξουδετερώνεται από τα αντιοξειδωτικά ένζυμα.

6.5 Μηχανισμοί παραγωγής ελεύθερων ριζών

Οι κύριοι μηχανισμοί παραγωγής ΔΜΟ είναι οι παρακάτω.¹⁸¹

6.5.1 Νικοτιναμιδοαδενινονουκλεοτιδική φωσφορική οξειδάση (NAD(P)H)

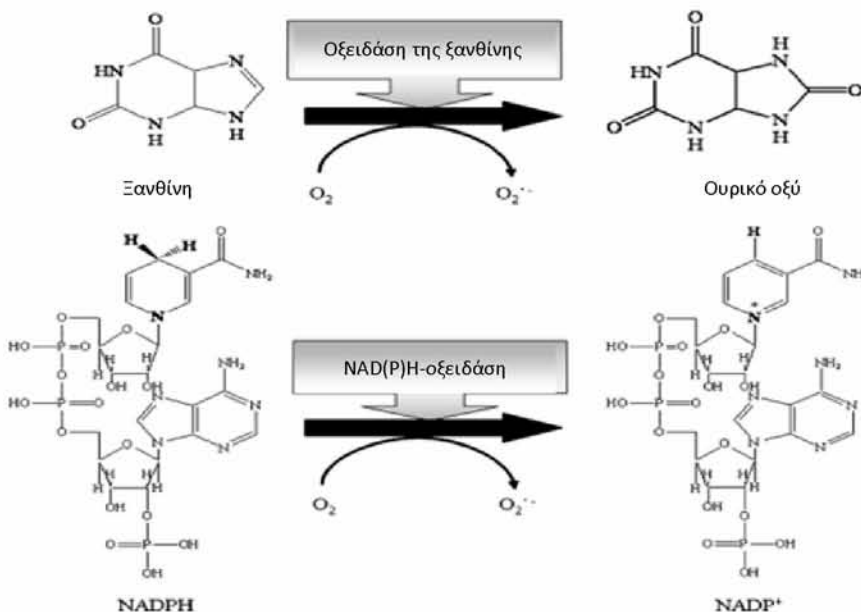
Η (NAD(P)H) καταλύει την αναγωγή του O₂, μέσω της προσφοράς ενός ηλεκτρονίου από το φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NADPH ή NADH) και την παραγωγή O₂⁻. Η NAD(P)H οξειδάση των αγγείων είναι η κύρια πηγή του αγγειακού υπεροξειδίου του οξυγόνου. Οι μελέτες δείχνουν ότι η εξαρτώμενη από την NAD(P)H οξειδάση, παραγωγή του O₂⁻ προάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η αγγειοτενσίνη II, είναι ένας γνωστός παράγοντας διέγερσης του υπεροξειδικού O₂ από τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων μέσω της αυξημένης δραστηριότητας της NAD(P)H οξειδάσης.¹⁸² Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C που οφείλεται στην υπερπαραγωγή του υπεροξειδίου, προάγει την σύνθεση του ενζύμου NAD(P). Η οξειδάση συνεισφέρει σημαντικά στην παραγωγή επιπλέον ανιόντων

του υπεροξειδίου του οξυγόνου. Η υπεργλυκαιμία επίσης μέσω της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα NF-KB, αυξάνει την έκφραση της NAD(P)H και iNOS (συνθετάση του NO). Η υπερπαραγωγή iNOS συνεπάγεται αύξηση παραγωγής NO.

6.5.2 Η οξειδάση της ξανθίνης

Η οξειδάση της ξανθίνης (XOD) καταλύει την αποδόμηση της υποξανθίνης σε ουρικό οξύ, συνοδευόμενη από υποπροϊόντα του οξειδωτικού στρες όπως η υδροξυλική ρίζα (OH^\cdot), το ανιόν του υπεροξειδίου ($\text{O}_2^\cdot^-$) και το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2). Η οξειδάση της ξανθίνης, όπως και η NAD(P)H οξειδάση, χρησιμοποιούν την NADH για την παραγωγή $\text{O}_2^\cdot^-$, οπότε ο διαχωρισμός των δύο αυτών συστημάτων είναι δύσκολος (εικόνα 5).¹⁸³

Ο Butler και οι συνεργάτες του, το 2000, με μία μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς απέδειξε ότι η χορήγηση αλλοπουρινόλης βελτίωνε την αιματική ροή στα αγγεία μέσω της αναστολής της XOD.¹⁸⁴



Εικόνα 5 Οξειδάση της ξανθίνης (J Clin Biochem Nutr. 2010)

6.5.3 Παραγωγή ΔΜΟ μέσω του μεταβολισμού του αραχιδονικού/ λινολεϊκού οξέος

Οι ΔΜΟ παράγονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη μέσω του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος, της οξείδωσης των πρωτεϊνών που συνδέονται με την μεμβράνη και τέλος της αυτοοξείδωσης των κυτοχρωμάτων που είναι συνδεδεμένα με τη μεμβράνη αυτή.

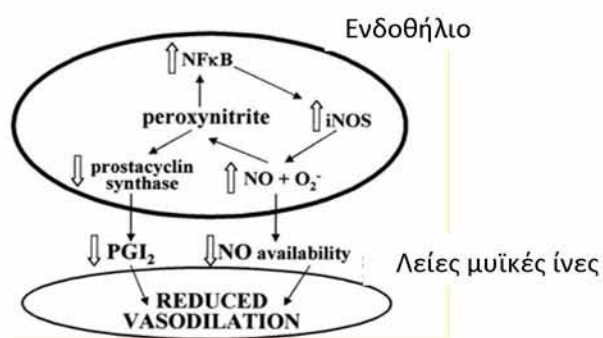
Η επίδραση των διαφόρων EPO, έχει σαν κύριο αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A που βρίσκεται στη λιπιδική μεμβράνη, με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται αραχιδονικό οξύ. Στη συνέχεια το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται α) είτε μέσω του δρόμου της κυκλοοξυγενάσης και β) είτε μέσω της οδού της λιποξυγενάσης.

Στην πρώτη περίπτωση παράγεται το υπεροξειδικό ανιόν. Στη δεύτερη περίπτωση παράγεται το ανιόν του υπεροξειδίου.

6.5.4. Οδός του Μονοξειδίου του Αζώτου (NO)

Όπως γνωρίζουμε το μονοξείδιο του αζώτου προκαλεί αγγειοδιαστολή και αναστολή της συσώρευσης των λευκοκυττάρων μέσω εξουδετέρωσης του υπεροξειδίου.¹⁸¹ Επομένως, σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας κατά την οποία παρατηρείται αύξηση του υπεροξειδίου, ενεργοποιείται και αυτός ο μηχανισμός που εμπλέκεται σε διαβητικές επιπλοκές.

Συγκεκριμένα, η αύξηση του ανιόντος του υπεροξειδίου μειώνει τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS). Αυτό τελικά θα οδηγήσει σε αύξηση του ισχυρού οξειδωτικού ανιόντος περοξυνιτρικού όπως περιγράφεται και στην εικόνα 5. Το περοξυνιτρικό είναι ένας ισχυρός οξειδωτικός παράγοντας ο οποίος είναι αυξημένος σε καταστάσεις με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως είναι η αθηροσκλήρυνση, η προεκλαμψία, και ο σακχαρώδης διαβήτης (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Δράση του περοξυνιτρικού: Το περοξυνιτρικό αυξάνει την iNOS μέσω NF-κB και μειώνει την συνθετάση της προστακυκλίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁸⁵ American Journal of Physiology - Cell Physiology Published 1 February 2002

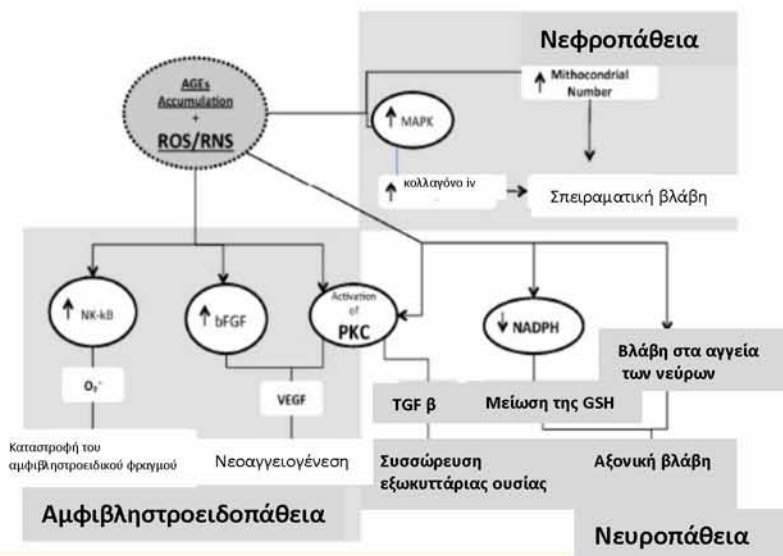
7. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ, β-ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Όπως προαναφέραμε, το οξειδωτικό στρες είναι επακόλουθο της γλυκοτοξικότητας και της λιποτοξικότητας, δύο φαινομένων του διαβήτη που σχετίζονται με την παθογένεια της δυσλειτουργίας του β-κυττάρου του παγκρέατος.¹⁸⁶ Τα παγκρεατικά κύτταρα που εκτίθενται στην υπεργλυκαιμία μπορεί να παράγουν ΔΜΟ, οι οποίες με τη σειρά τους καταστέλλουν την προκαλούμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης. Ο Sakai και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης παράγουν ΔΜΟ στα μιτοχόνδρια με αποτέλεσμα την καταστολή της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης, μέσω της αναστολής της δραστηριότητας της γλυκεραλδεϋδης 3-φωσφατικής-δευδρογονάσης (GADPH).¹⁸⁷ Ο Pi και οι

συνεργάτες του αναφέρουν ότι τα β- κύτταρα έχουν χαμηλή έκφραση πολλών αντιοξειδωτικών ενζύμων, οπότε αυτό τα καθιστά πιο ευάλωτα στην βλαβερή δράση των ΔΜΟ.^{188,189} Σε ποντίκια φάνηκε πως το υψηλό οξειδωτικό φορτίο μπορεί να ελαττώσει κατά 40% την προκαλούμενη από χορήγηση γλυκόζης έκκριση της ινσουλίνης, μετά από τριών ημερών stress στο οποίο υποβλήθηκαν.¹⁹⁰

Επίσης, το οξειδωτικό φορτίο είναι παράγοντας πρόκλησης ινσουλινοαντίστασης. Όπως προαναφέραμε, τα μιτοχόνδρια και το NADPH είναι η κυριότερη πηγή των προϊόντων ΔΜΟ, με αποτέλεσμα την παραγωγή του υπεροξειδίου. Μελέτη δείχνει ότι στα παχύσαρκα ποντίκια παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα H₂O₂ στο λιπώδη ιστό και οι αλλαγές αυτές υπάρχουν πολύ πριν εκδηλωθεί ο διαβήτης.¹⁹¹ Η παραπάνω κατάσταση συνοδεύεται επίσης από μειωμένα mRNA επίπεδα της υπεροξειδικής δισμουτάσης, της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, δηλαδή των μηχανισμών εκείνων που είναι υπεύθυνοι για την αδρανοποίηση των ελεύθερων ριζών.

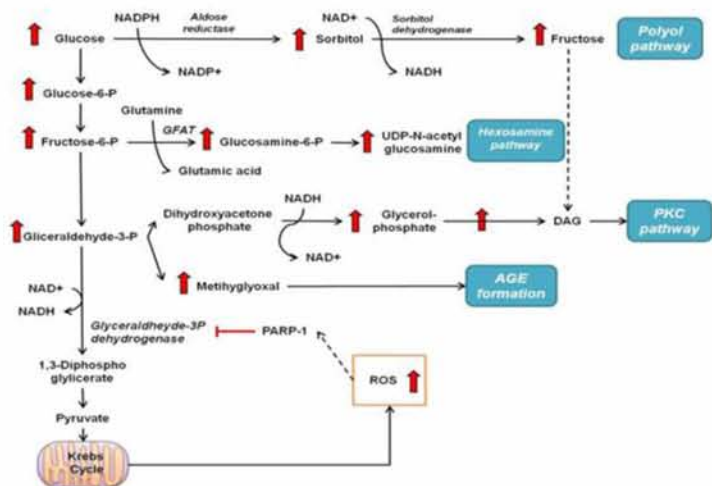
Όπως γνωρίζουμε ο ΣΔ2 μπορεί να αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες τύφλωσης, μη τραυματικού ακρωτηριασμού και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.^{192,193} Το οξειδωτικό φορτίο φαίνεται να εμπλέκεται στο μηχανισμό των διαβητικών επιπλοκών, περιλαμβάνοντας τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, διαβητική νευροπάθεια και την καρδιαγγειακή νόσο.



Εικόνα 7. Σχηματική παράσταση της παθοφυσιολογίας των AGEs και του αυξημένου οξειδωτικού φορτίου στις διαβητικές επιπλοκές όπως στη διαβητική νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και αγγειοπάθεια PitoccoD. Etal. *Oxidative stress in Diabetes: Implications for vascular and other complications. Int. Jmol. Sci.* 2013, 14, 21525-21550.

Οι οδοί που ενεργοποιούνται μέσω της υπεργλυκαιμικής κατάστασης είναι εκείνες της πρωτεϊνικής κινάσης, της πολυόλης, των τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης (AGEs) και των υποδοχέων τους (RAGE), καθώς και η οδός του πυρηνικού παράγοντα-KB (NF-KB), της οδού των NH₂-terminal Jun kinases/stress activated protein kinases (JNK/SAPK) και των

p38 mitogen-activated protein (MAP) κινασών και της οδού της εξοζαμίνης (Εικόνα 7). Τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα, η λεπτίνη και άλλοι κυκλοφορούντες παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην υπερπαραγωγή των ΔΜΟ.



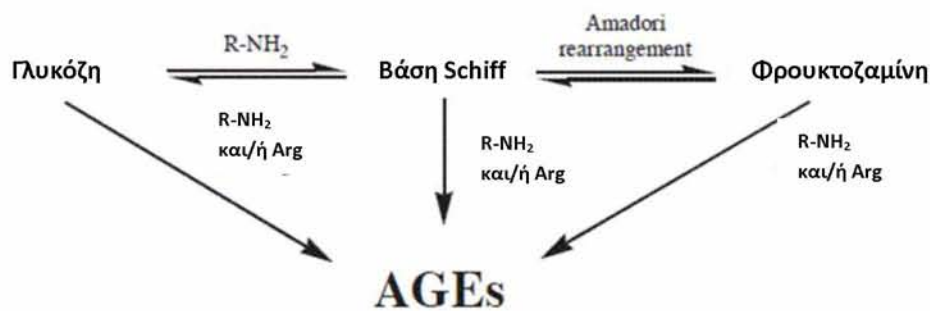
Εικόνα 8. Οξειδωτικό φορτίο στο διαβήτη και ο ρόλος των βιταμινών με αντιοξειδωτική δράση. *Maria-Luisa Lazo-de-la-Vega-Monroy and Cristina Fernández-Mejía*

7.1 Αυτοοξειδωση της γλυκόζης.

Η υπεργλυκαιμία μέσω του αυξημένου μεταβολισμού της γλυκόζης οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή NADH και FADH₂, τα οποία με τη σειρά τους χρησιμοποιούνται από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια για την παραγωγή του ATP. Η υπερπαραγωγή του NADH μπορεί να προκαλέσει υψηλότερη παραγωγή πρωτονίων στα μιτοχόνδρια. Τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται στο οξυγόνο για να παράγουν μεγαλύτερη ποσότητα υπεροξειδίου.¹⁹⁴

7.2 Γλυκοζυλίωση και προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης.

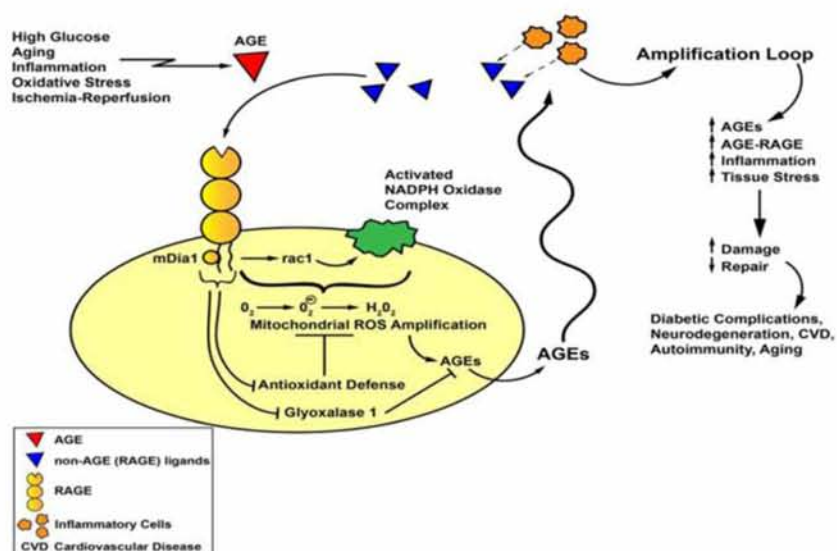
Ο συγκεκριμένος μηχανισμός είναι υπεύθυνος για την επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Η γλυκοζυλίωση είναι μία μη ενζυματική αντίδραση κατά την οποία η γλυκόζη αντιδρά με τις αμινοομάδες των πρωτεϊνών του πλάσματος και παράγονται γλυκοζυλιωμένα προϊόντα. Η αντίδραση αυτή είναι αναστρέψιμη και τα γλυκοζυλιωμένα αυτά προϊόντα ονομάζονται βάσεις Schiff. Μέσα σε λίγες εβδομάδες σχηματίζουν πιο σταθερά μόρια, τα προϊόντα Amadori, τα οποία έχουν διαταραγμένη ενζυμική ικανότητα, συνδέονται με γλυκοζυλιωμένα LDL μόρια και στη συνέχεια δεν αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς, με αποτέλεσμα να παγιδεύονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στις αρτηρίες. Μερικά από αυτά τα προϊόντα συνεχίζουν να υφίστανται χημικές αλλαγές και σχηματίζουν τα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs)(Εικόνα 9).^{195,196}



Εικόνα 9. Γλυκοζυλίωση και προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης

Anna Maria Papini University of Padua, Dipartimento Sci. Med. & Chirurg., Padua, Italy

Τα προϊόντα αυτά είναι μη αναστρέψιμα, σχετίζονται με αθηρωματικές βλάβες στα αγγεία των ασθενών με ΣΔ2 και με άλλες παθήσεις.¹⁹⁷ Τα AGEs μπορούν επίσης να συνδεθούν με ειδικούς υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων (RAGES) και να ενεργοποιήσουν μια αλυσίδα ενδοκυττάρων οδών υπεύθυνων για έναρξη φλεγμονωδών διεργασιών (Εικόνα 10).



Εικόνα 10. Ο ρόλος των RAGE's στην παθογένεση του οξειδωτικού φορτίου στην καρδιαγγειακή νόσο.

Gurdip Daffu. Radical Roles for RAGE in the Pathogenesis of Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Beyond Int. J. Mol. Sci. 2013, 14(10), 19891-19910

Συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση των AGEs με τους υποδοχείς RAGES των ενδοθηλιακών κυττάρων ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB, με συνέπεια να επάγεται η παραγωγή των ΔΜΟ και το οξειδωτικό φορτίο, οδηγώντας παράλληλα και στην παραγωγή αυξητικών παραγόντων.¹⁹⁸

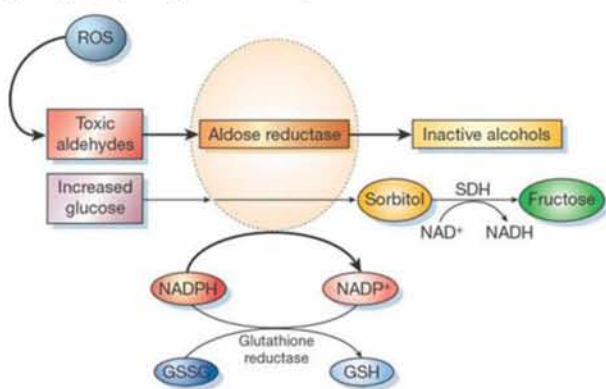
7.3 Η οδός των πολυολών

Φυσιολογικά, το μεγαλύτερο ποσοστό της γλυκόζης του αίματος φωσφορυλιώνεται σε γλυκόζη-6-φωσφατάση η οποία στη συνέχεια χρησιμοποιείται στη γλυκόλυση και στο μονοπάτι των πεντοζών.

Η παραγωγή των ΔΜΟ επάγεται από δύο ένζυμα:

α) από την ρεδοκτάση της αλδόζης, η οποία χρησιμοποιεί το NADPH₂ για να μετατρέψει την γλυκόζη σε σορβιτόλη. Στην εικόνα 9 φαίνεται καθαρά αυτός ο μηχανισμός. Η παραγωγή της σορβιτόλης είναι πολύ μικρή σε φυσιολογικά άτομα. Αυτό συμβαίνει διότι η ρεδοκτάση της αλδόζης παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια προς τη γλυκόζη, σε χαμηλές συγκεντρώσεις της γλυκόζης. Συνεπώς, η παραγωγή της σορβιτόλης σε ευγλυκαιμικές καταστάσεις είναι μικρή και ο ρόλος της ρεδοκτάσης της αλδόσης είναι να μειώνει τις τοξικές αλδεΐδες μετατρέποντάς τες σε ανενεργές αλκοόλες. Αντίθετα, σε υπεργλυκαιμία το ένζυμο ενεργοποιείται με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή της σορβιτόλης από τη μία πλευρά και τη μείωση του NADPH από την άλλη. Η τελευταία κατάσταση οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή της γλουταθειόνης και μειωμένη δραστηριότητα της συνθετάσης του NO (NOS) οδηγώντας τελικά σε αυξημένο οξειδωτικό φορτίο.¹⁹⁹

β) Η δεϋδρογονάση της σορβιτόλης είναι το δεύτερο βήμα που οξειδώνει τη σορβιτόλη σε φρουκτόζη με ταυτόχρονη παραγωγή NADH. Το αυξημένο NADH μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη σειρά του από τις οξειδάσες του NADH, για την παραγωγή υπεροξειδίου στα μιτοχόνδρια (Εικόνα 11).²⁰⁰



Εικόνα 11 Η οδός των πολυολών

Chung, S.S.; Ho, E.C.; Lam, K.S.; Chung, S.K. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, S233–S236.

Έχει παρατηρηθεί ότι σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, σε ασθενείς με ΣΔ2, το 30-35% της γλυκόζης μεταβολίζεται στην οδό των πολυολών.²⁰¹

7.4 Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης

Η οικογένεια της πρωτεϊνικής κινάσης περιλαμβάνει 11 ισομορφές οι οποίες μπορούν να φωσφορυλιώσουν συγκεκριμένες πρωτεΐνες.²⁰²

Οι δραστηριότητες της πρωτεϊνικής κινάσης είναι οι εξής:

- Αλλάζει τη δραστηριότητα των ενζύμων.
- Είναι υπεύθυνη για την παραγωγή της θεμέλιας ουσίας και της βασικής μεβράνης.
- Συμβάλλει στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και το turnover.
- Αυξάνει την αιματική ροή
- Διαταράσσει τη γονιδιακή έκφραση

Η υπεργλυκαιμία μέσα στο κύτταρο αυξάνει τη σύνθεση της διαγλυκερόλης, η οποία είναι σημαντικός συμπαράγοντας των κλασικών ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης -C, -β, -δ και -α. Η επίμονη και διαρκής ενεργοποίηση των διαφόρων ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης εμπλέκεται με την μειωμένη παραγωγή του NO στα λεία μυϊκά κύτταρα και έχει δείχθει ότι αναστέλλει την προκαλούμενη από ινσουλίνη έκφραση της ενδοθηλιακής- NOS (eNOS) σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης από την υπεργλυκαιμία επάγει την έκφραση του VEGF, και αυξάνει την ημιδιαπερατότητα στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα.^{203,204}

Δύο ισοένζυμα της πρωτεϊνική κινάσης, η PKCδ και η PKCβ εμπλέκονται στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη. Η PKCδ παίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία των β- κυττάρων και στην αντίσταση της ινσουλίνης και η PKCβ παίζει σημαντικό ρόλο στις διαβητικές επιπλοκές.²⁰⁵ Όπως προαναφέρθηκε, τα αυξημένα επίπεδα της διαγλυκερόλης στο σακχαρώδη διαβήτη έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίηση της PKCβ. Η τελευταία συμβάλλει στην ενεργοποίηση και αναστολή των κυττοκινών και κατά συνέπεια των αγγειακών αλλαγών, καταστάσεων δηλαδή που σχετίζονται με ανώμαλη αγγειογένεση και διαβητικές μικροαγγειακές επιπλοκές.²⁰⁶

7.5 Η οδός της εξοζαμίνης

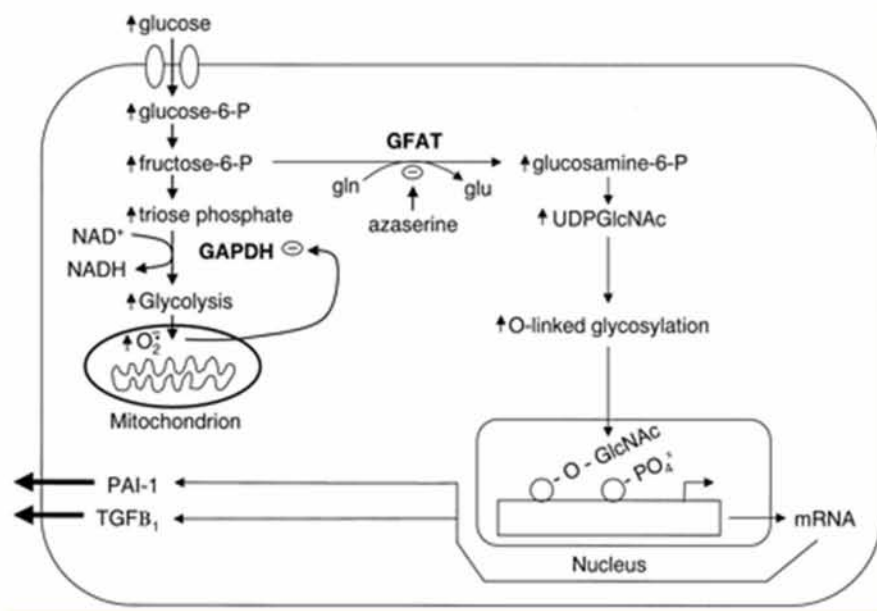
Ενδοκυτταρίως, το μεγαλύτερο μέρος της γλυκόζης μεταβολίζεται μέσω της γλυκόλυσης πρώτα σε φωσφορική-6 γλυκόζη και στη συνέχεια σε φωσφορική -6 φρουκτόζη ακολουθώντας τη γνωστή οδό. Ωστόσο στην υπεργλυκαιμία, μέρος της φωσφορικής-6 φρουκτόζης μετατρέπεται μέσω της οδού της εξοζαμίνης και με τη βοήθεια του ενζύμου (φρουκτόζη 6-φωσφορική αμιδοτρανσφεράση (GFAT) σε φωσφορική-6 γλυκοζαμίνη. Αυτή στη συνέχεια μετατρέπεται σε διφωσφορική ουριδίνη (UDP) και N-ακετυλ γλυκοζαμίνη (UDPGlcNAc).

Παρόλο που δεν είναι ξεκάθαρος ο ακριβής μηχανισμός φαίνεται ότι η υπεργλυκαιμία προκαλεί 4 φορές αύξηση στην ακυλίωση της UDPGlcNAc οδηγώντας τελικά σε ενεργοποίηση του PAI-1, του TGF-β1 και του PAI στα αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα

(Εικόνα 12).^{207,208}

Ιδιαίτερη σημασία στις διαβητικές επιπλοκές έχει η αναστολή της eNOS στα αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα.^{209,210,211}

Η υπεργλυκαιμία επίσης αυξάνει τη δραστηριότητα της GFAT στα αορτικά λεία μυϊκά κύτταρα, γεγονός που με τη σειρά του αυξάνει την O-glcNAc τροποποίηση πολλών πρωτεϊνών στα παραπάνω κύτταρα.



Εικόνα 12. Η οδός της εξοζαμίνης

Xue-Liang Du 2000. *Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation* vol. 97 no. 22, 12222–12226

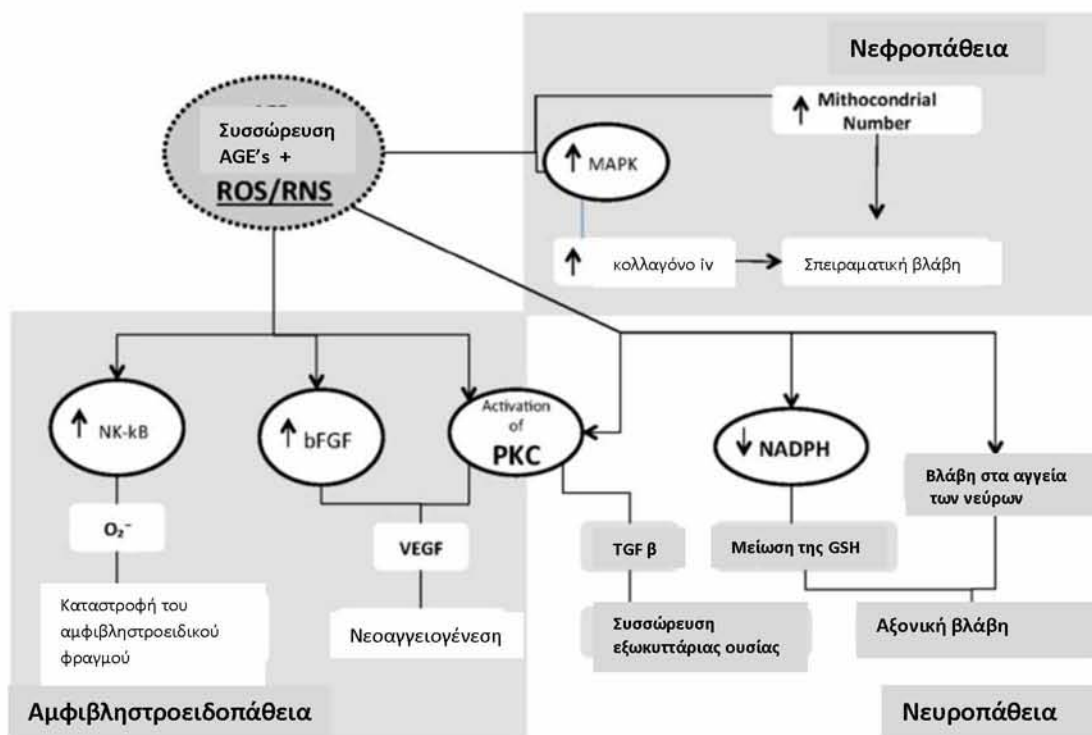
Φαίνεται ότι οι διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί που περιγράφηκαν παραπάνω ενεργοποιούνται από την υπεργλυκαιμία η οποία προκαλεί την παραγωγή υπεροξειδίου από τη μιτοχονδριακή ηλεκτρονιακή μεταφορική αλυσίδα.²¹² Στα κύτταρα τα οποία έχουν υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης ενδοκυττάρια, υπάρχει μεγαλύτερη παραγωγή πυροσταφυλικού οξέος, το οποίο αυξάνει την εισροή ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα (μέσω NADH και FADH₂). Το συνένζυμο Q δωρίζει ηλεκτρόνια στο μοριακό οξυγόνο, οδηγώντας στη παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου. Οι μιτοχονδριακές ισομορφές του ενζύμου SOD αποδομούν το H₂O₂ το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε H₂O και O₂ από άλλα ένζυμα.²¹³

8. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ

8.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η πιο κοινή αιτία απώλειας της όρασης. Θεωρείται νευροαγγειακή βλάβη με καταστροφή των γαγγλίων και των γλοιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και διακρίνεται σε παραγωγική και μη παραγωγική.²¹⁴

Ασθενείς με μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια συνήθως έχουν αυξημένα επίπεδα NO και αυτά αυξάνουν περαιτέρω με τη σοβαρότητα της νόσου, σε αντίθεση με την αντιοξειδωτική ικανότητα η οποία μειώνεται με την πρόοδο του ΣΔ, γεγονός που ενισχύει την άποψη της συμμετοχής του οξειδωτικού στρες,²¹⁵ το οποίο προκαλεί απόπτωση των περικυττάρων, που παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού.



Εικόνα 13. Σχηματική παράσταση της επίδρασης των AGEs και του οξειδωτικού φορτίου στις διαβητικές επιπλοκές. *Int J Mol Sci.* 2013 Nov;14(11):21525-21550.

Η συσσώρευση των AGEs και η ταυτόχρονη καταστροφή των μικροαγγείων στον αμφιβληστροειδή είναι ένας πιθανός μηχανισμός της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (Εικόνα 13). Τα AGEs με τη σειρά τους είναι εκείνα που ενεργοποιούν το NF-kB μονοπάτι, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή των ανιόντων υπεροξειδίου, γεγονός που οδηγεί τελικά σε έκφραση των

ICAM-1μορίων και διακοπή του αμφιβληστροειδικού φραγμού.²¹⁶ Οι ΔΜΟ επίσης αυξάνουν τη δραστηριότητα της PKC, οπότε τα αυξημένα επίπεδα DAG οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα.²¹⁷

Συγκεκριμένα η PKC και η p38 MAPK αυξάνουν την έκφραση μιας πρωτεϊνικής τυροσινικής φωσφατάσης, της SHP-1 (Src homology – 2 domain-containing phosphatase-1). Αυτή η ενεργοποίηση τελικά οδηγεί σε απόπτωση των περικυττάρων.²¹⁸ Η κατάσταση της χρόνιας υποξίας έχει σαν αποτέλεσμα την σύνθεση των βασικών ινοβλαστικών αυξητικών παραγόντων (bFGFs), οι οποίοι σχετίζονται με τη νεοαγγειογένεση.²¹⁹

Τέλος μέσω της οδού των πολυωλών, η αύξηση της σορβιτόλης, η μείωση της μυοϊνοσιτόλης και ο ανταγωνισμός με τη συνθετάση του NO, οδηγεί σε καταρράκτη και ανωμαλίες στην επαγωγή των νεύρων.

8.2 Διαβητική νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η συχνότερη αιτία της τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας στις προηγμένες χώρες.

Όπως προαναφέραμε, χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες βλάβες όπως είναι η υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων, η συσσώρευση του κολλαγόνου τύπου IV, της φμπρονεκτίνης και της λαμίνης.

Στους διαβητικούς ασθενείς, η συσσώρευση των AGEs προάγει τη σύνθεση–TGF-β, οδηγώντας τελικά σε ίνωση. Επίσης, η γλυκοζυλίωση ορισμένων πρωτεϊνών όπως είναι του κολλαγόνου IV και της λαμίνης διαταράσσει την αγγειακή διαπερατότητα προκλώντας νεφρική βλάβη. Το οξειδωτικό φορτίο διεγείρει το μιτοχονδριακό DNA που είναι η κύρια πηγή των ΔΜΟ, οπότε η αύξησή του οδηγεί σε κυτταρική βλάβη.²²⁰ Τα υψηλά επίπεδα των ΔΜΟ αλλά και η υπεργλυκαιμία είναι αυτά που οδηγούν τελικά σε αύξηση της σύνθεσης της MAPK και του κολλαγόνου IV.²²¹

8.3 Διαβητική νευροπάθεια

Στη διαβητική νευροπάθεια τα AGEs εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αναστολής της αξονικής αναγέννησης μέσω της μυελίνης και των–αλλαγών των μικρονηματίων.²²² Επίσης, η εξάντληση του NADPH και η μείωση της ενδοκυττάριας γλουταθειόνης, μέσω της οδού των πολυωλών, συμβάλλει στην δημιουργία της νευροπάθειας. Άλλος παράγοντας που εμπλέκεται στην διαβητική νευροπάθεια είναι οι αυξημένες βλάβες του DNA που προέρχονται από την ενίσχυση της παραγωγής του NO. Η προκύπτουσα ενεργοποίηση της πολύ-ADPριβόζης πολυμεράσης (PARP) μειώνει το NADPH και είναι ένα ερέθισμα για την έκκριση φλεγμονωδών μεσολαβητών.²⁶³ Τέλος, μέσω της PKC, τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης αυξάνουν τη συγκέντρωση της διακυλογλυκερόλης, οδηγώντας έτσι σε διέγερση της NP-κΒ και TOP-β και σε αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.²²³

9. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο ΣΔ επειδή είναι μία χρόνια νόσος με επιδημικές διαστάσεις, με πολλές μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές. Θεωρείται σημαντική οικονομική πληγή που πρέπει να απασχολήσει όλους τους αρμόδιους φορείς. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι ένα άτομο που πάσχει από ΣΔ κοστίζει στο σύστημα υγείας δύο με τρεις φορές περισσότερο από ένα άτομο που δεν πάσχει από ΣΔ. Συγκεκριμένα, τα ετήσια έξοδα φαρμακευτικών αναγκών υπολογίζονται 17.900 δολάρια για τα άτομα που πάσχουν από ΣΔ και 5.800 δολάρια για τα άτομα που δεν πάσχουν από ΣΔ, δηλαδή 2,3 φορές περισσότερο στα άτομα με ΣΔ.²²⁴

Το κόστος διακρίνεται σε άμεσο και έμμεσο. Το άμεσο κόστος αφορά στα άτομα με ΣΔ, καθώς και στους συγγενείς τους και περιλαμβάνει το κόστος της νοσηλείας, των φαρμάκων και της ινσουλίνης. Γενικά το κόστος του ΣΔ στο σύστημα υγείας αποτελεί το 2,5 έως το 15% του προϋπολογισμού εξαρτώμενο από τον επιπολασμό του ΣΔ στην περιοχή.

Το έμμεσο κόστος αφορά στους διαβητικούς ασθενείς, που λόγω επιπλοκών δεν μπορούν να εργασθούν και δεν αποτελούν μέρος του παραγωγικού δυναμικού. Επομένως, τα άτομα, αυτά εκτός από την πάθηση έχουν αυξημένο αριθμό νοσηλειών και έχουν πρόωρες συντάξεις.

Υπολογίζεται λοιπόν ότι το εθνικό κόστος στην Αμερική για το ΣΔ το 2012 ήταν 244 εκατομμύρια δολάρια, από τα οποία τα 174 εκατομμύρια δολάρια (72%) αφορούν στο άμεσο κόστος και τα 69 εκατομμύρια δολάρια (28%) αφορούν το έμμεσο κόστος.²²⁵ Επιπρόσθετα, πάνω από 500 δισεκατομμύρια δολάρια, από τα τρία τρισεκατομμύρια που έχουν ξοδευτεί στο σύστημα Υγείας τον τελευταίο χρόνο για τις χρόνιες παθήσεις, σχετίζονται με τον ΣΔ, την καρδιαγγειακή νόσο και την παχυσαρκία.²²⁶ Η INSTIGATE STUDY επίσης αναφέρει ότι το μέσο άμεσο κόστος σε πέντε ευρωπαϊκές χώρες αυξήθηκε μέσα σε περίοδο 6 μηνών παρακολούθησης, αφότου ξεκίνησε η ινσουλινοθεραπεία. Η διακύμανση ήταν από 577 ευρώ στην Ελλάδα έως 1402 ευρώ στη Γαλλία.²²⁷

Στην Ελλάδα, το κόστος των φαρμακευτικών αναγκών των ασθενών με ΣΔ έχει υπολογισθεί το 2010 από τον Αθανασάκη και τους συνεργάτες του με βάση όμως την ρύθμιση του γλυκαιμικού τους προφίλ. Το μέσο ετήσιο κόστος στους ρυθμισμένους ασθενείς υπολογίστηκε στα 981,72 ευρώ, ενώ το κόστος στους μη ρυθμιζόμενους ασθενείς υπολογίστηκε στα 1566,12 ευρώ. Αυτό αφορούσε εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο, φαρμακευτική αγωγή και ιατρική εκτίμηση. Συγκεκριμένα, οι μη ρυθμιζόμενοι ασθενείς είχαν 29,7% υψηλότερο ετήσιο φαρμακευτικό κόστος, 70% υψηλότερο κόστος στα εργαστηριακά και διαγνωστικά τεστ και 85,5% περισσότερες επισκέψεις στους ιατρούς. Γενικά το κόστος του ασθενούς με ΣΔ2 στην Ελλάδα, ανεξάρτητα από το επίπεδο ρύθμισης του σακχάρου

τους, ήταν 1297,30 ευρώ. Βέβαια ο υπολογισμός του κόστους αυτού περιλαμβάνει μόνο το κόστος της θεραπείας του ΣΔ και όχι των επιπλοκών και των συνοσηροτήτων.²²⁸

Η επίτευξη λοιπόν των γλυκαιμικών στόχων είναι πολύ σημαντική, διότι υπάρχει μεγάλο οικονομικό όφελος, δεδομένου του γεγονότος ότι η αποτυχία της ρύθμισης του διαβητικού έχει ως αντίκτυπο την 59,5 % ετήσια αύξηση του κόστους ανά ασθενή.²²⁹ Με βάση τα δεδομένα του 2005 όπου τα άτομα με διαβήτη στην Ελλάδα υπολογίζονται στα 780.000, το ετήσιο οικονομικό κόστος από τη νόσο ξεπερνά το ένα δισεκατομμύριο ευρώ (1011890880€) και αποτελεί το 5,2% του ετησίου κόστους της υγείας.²³⁰ Σε άλλη πρόσφατη Ελληνική μελέτη βρέθηκε ότι το κόστος ανά ασθενή είναι 496 ευρώ πριν την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας και 573 ευρώ μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας.²³¹ Η σημασία των παραπάνω παρατηρήσεων γίνεται προφανής αν ληφθεί υπόψη ότι περίπου το 59% των ασθενών δεν είναι καλά ρυθμισμένοι.²³² Ας σημειωθεί ότι μια μικρή βελτίωση στη ρύθμιση συμβάλλει σημαντικά στη μείωση του κόστους σύμφωνα με μελέτη η οποία δείχνει ότι όταν μειωθεί η HbA1c κατά 1-1,5% σε ασθενή με ΣΔ2 τότε το ετήσιο κόστος στις ΗΠΑ μειώνεται κατά 1,717 δολάρια /έτος/ασθενή.²³³

Συνεπώς, το οικονομικό κόστος του ΣΔ αποτελεί με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, βασικό παράγοντα που επηρεάζει καθέναν από εμάς ξεχωριστά, αλλά και όλους μαζί παγκοσμίως, άτομα, οικογένειες, κοινωνικά σύνολα, χώρες και γενικά την παγκόσμια κοινότητα, γι'αυτό και εύλογα θεωρείται μεγάλο οικονομικό πρόβλημα. Δεν πρέπει βέβαια να παραγνωρίζεται και το ψυχολογικό κόστος (πόνος, άγχος, χαμηλή ποιότητα της ζωής) το οποίο έχει επίπτωση στη ζωή των ασθενών και των συγγενών τους, στοιχείο που όμως είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί.

Τόσο η πρωτογενής όσο και η δευτερογενής πρόληψη αποτελούν αναγκαίες ουσιώδεις παρεμβάσεις ώστε να μειωθούν τα έξοδα στον τομέα της Υγείας.

Στην πρωτογενή πρόληψη λοιπόν, στόχος είναι η έγκαιρη εντόπιση των ατόμων υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ. Είναι γνωστό ότι το 15-30% των ατόμων με προδιαβήτη θα αναπτύξουν ΣΔ τα επόμενα πέντε χρόνια. Θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι τα άτομα με σωματικό βάρος πάνω από την 85^η εκατοστιαία θέση ή πάνω από το 120% του ιδανικού σωματικού βάρους, άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΣΔ, άτομα με ενδείξεις υπερινσουλιναϊμίας (όπως δυσλιπιδαιμία, μελανίζουσα ακάνθωση, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών), άτομα με εθνικότητα αφρικανική ή ινδική, άτομα με ιστορικό διαβήτη κυήσεως, θα πρέπει να ελέγχονται πιο συχνά και να υποβάλλονται σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη κάθε 3 χρόνια για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Αμέσως μετά τον έγκαιρο εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου ακολουθεί και η προσπάθεια άμεσης αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου. Αυτή περιλαμβάνει αρχικά αλλαγή του τρόπου ζωής (άσκηση και μείωση του σωματικού βάρους) ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ την επόμενη πενταετία. Βέβαια εκτός από τη μείωση των κρουσμάτων του ΣΔ, η μείωση του σωματικού

βάρους θα προσφέρει και άλλα οφέλη, όπως να συμβάλλει στη μείωση του ποσοστού των ατόμων με καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και νεοπλασιών.^{234,235}

Η δευτερογενής πρόληψη αφορά στη βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση αλλά και στην τακτική παρακολούθηση των ασθενών, ώστε να αποφευχθούν οι επιπλοκές του ΣΔ, το οποίο θα οδηγήσει και σε οικονομικό όφελος, αν αναλογιστούμε πως το μεγαλύτερο κόστος των ασθενών με διαβήτη σχετίζεται με τις επιπλοκές και όχι με τη θεραπεία αυτή καθαυτή, σύμφωνα με την ADA. Η διαχείριση των επιπλοκών και των συνοσηροτήτων συμβάλλει στο 48% του συνολικού κόστους όταν η φαρμακευτική αγωγή που σχετίζεται με το ΣΔ αποτελεί μόνο το 14,9% των εξόδων.²³⁶

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της συμφωνίας του Helsinki. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας. Τα στοιχεία συλλέχτηκαν μετά από πληροφορημένη συγκατάθεση των συμμετεχόντων.

10. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σύμφωνα με στοιχεία επιδημιολογικών μελετών ο επιπολασμός του ΣΔ αυξάνει διεθνώς και εκτιμάται ότι θα διπλασιαστεί μετά από 30 χρόνια. Το 2050 ένας στους τρεις ενήλικες θα πάσχει από ΣΔ, γεγονός που συνεπάγεται αύξηση στις προαναφερθείσες δυσμενείς συνέπειες, καθιστώντας έτσι αδήριτη την ανάγκη εφαρμογής πολιτικών μέτρων τόσο πρόληψης, όσο και επιβράδυνσης της εμφάνισης των επιπλοκών αυτών.²³⁷ Ωστόσο, για την υλοποίηση των ανωτέρω είναι απαραίτητη η γνώση της έκτασης του προβλήματος. Στη χώρα μας δεν υπάρχουν στοιχεία καλά σχεδιασμένων μελετών, σχετικά με τον επιπολασμό του ΣΔ και ειδικότερα σχετικά με τη συχνότητα του προδιαβήτη, του διαγνωσμένου διαβήτη, του μη διαγνωσμένου διαβήτη καθώς και των παραγόντων κινδύνου που συμβάλλουν στην εκδήλωσή του. Για το σκοπό αυτό σχεδιάστηκε η παρούσα μελέτη στον πληθυσμό της Θεσσαλίας, μιας μεγάλης περιοχής της κεντρικής Ελλάδας με 625.000 μόνιμους κατοίκους. Παράλληλα, με στόχο να αναχθούν τα αποτελέσματα της μελέτης στο σύνολο του ενήλικου πληθυσμού της χώρας μας, διενεργήθηκε μια τηλεφωνική πανελλαδική μελέτη εκτίμησης της αυτοαναφερόμενης συχνότητας του ΣΔ, σε 10.000 άτομα που επελέγησαν τυχαία.

Επίσης, πραγματοποιήθηκε εκτίμηση του οξειδωτικού φορτίου στα άτομα με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν τα επίπεδα του οξειδωτικού φορτίου διαφέρουν στα φυσιολογικά άτομα, στα άτομα με προδιαβήτη και στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

11. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ- ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 805 άτομα, 421 γυναίκες και 384 άνδρες, αλλά και μια ομάδα ελέγχου 17 υγιών ατόμων, παρόμοιας ηλικίας και φύλου με τον πληθυσμό της μελέτης μας, για τη μελέτη του οξειδωτικού φορτίου. Τα άτομα αυτά προήλθαν από την μελέτη Adult Regional Obesity Survey (ARGOS), η οποία διενεργήθηκε στη Θεσσαλία, με στόχο την καταγραφή της παχυσαρκίας, την ανεύρεση του επιπολασμού της, των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνισή της και των μεταβολικών διαταραχών που την συνοδεύουν.²³⁸ Η μελέτη έγινε στους τέσσερις νομούς της Θεσσαλίας της οποίας ο πληθυσμός, ηλικίας 18-80 ετών, σύμφωνα με την απογραφή του 2001, ανερχόταν σε

625.000 άτομα.²³⁹ Με βάση τους κανόνες της απογραφής του πληθυσμού, οι περιοχές με πληθυσμό μικρότερο από 2000 κατοίκους ορίστηκαν ως αγροτικές.²⁴⁰ Το 60% των ατόμων του πληθυσμού της μελέτης ζει σε αστικές και το 40% σε αγροτικές περιοχές. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από το 2003 έως το 2005. Οι λεπτομέρειες επιλογής του δείγματος έχουν περιγραφεί σε προηγούμενη μελέτη.²³⁸ Σε συντομία, το δείγμα επιλέχθηκε τυχαία από τις πόλεις και τα γύρω χωριά ανάλογα με τον πληθυσμό τους. Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να έρθουν στο πιο κοντινό Κέντρο Υγείας της περιοχής το πρωί στις 8.30 με 9.30 πμ, μετά από 8 ώρες νηστείας. Μαζί τους έπρεπε να προσκομίσουν όλη τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν. Στον καθένα από αυτούς πραγματοποιήθηκε κλινική εξέταση, καταγράφηκαν το σωματικό βάρος και ύψος, η περίμετρος μέσης, η περίμετρος των γλουτών καθώς και η αρτηριακή πίεση, όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως.²³⁸ Επιπρόσθετα, λήφθηκε το ατομικό ιστορικό και σημειώθηκε η κατάσταση υγείας καθώς και οι συνήθειές τους (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, διαιτητικές συνήθειες, κλπ). Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία για προσδιορισμό γλυκόζης, ινσουλίνης, ολικής χοληστερόλης, HDL και τριγλυκεριδίων. Τα δείγματα αίματος φυγοκεντρήθηκαν άμεσα και ο ορός και το πλάσμα μεταφέρθηκαν σε ειδικά σωληνάρια σε πάγο, τα οποία στη συνέχεια αποθηκεύτηκαν στους -70°C , στο εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, έως ότου μετρηθούν.

Οι συμμετέχοντες με γλυκόζη νηστείας $\geq 126\text{mg/dl}$ σε δύο συνεχόμενες μετρήσεις θεωρήθηκαν διαβητικοί καθώς και όσοι είχαν γνωστό ιστορικό ΣΔ. Αυτοί με γλυκόζη νηστείας $< 100\text{mg/dl}$ θεωρήθηκαν φυσιολογικοί, ενώ τα υπόλοιπα άτομα με τιμές γλυκόζης νηστείας μεταξύ 100 και 125 mg/dl θεωρήθηκαν ότι πάσχουν από διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (ΔΓΝ - Impaired Fasting Glucose). Από τους 100 ασθενείς με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, οι 64 υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test- OGTT) με λήψη 75g γλυκόζης, μετά από τριήμερη δίαιτα ελεύθερης λήψης υδατανθράκων.

Με βάση τα αποτελέσματα της ανωτέρω εξέτασης, οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε άτομα με διαβήτη (ΣΔ), σε άτομα με Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη (ΔΑΓ-Impaired Glucose Tolerance ή Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας (ΔΓΝ) και σε φυσιολογικά, όταν η τιμή της γλυκόζης στις 2 ώρες ήταν $\geq 200\text{mg/dl}$, $\geq 140\text{mg/dl}$ και $< 200\text{mg/dl}$ και $< 140\text{mg/dl}$ αντίστοιχα, σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.²⁴¹

Ο όρος **προδιαβήτης**, χρησιμοποιήθηκε στις περιπτώσεις υψηλού κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη²⁴¹ και περιλαμβάνει άτομα με ΔΓΝ και ΔΑΓ.²⁴² Για τον προσδιορισμό της αντίστασης της ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης HOMA-IR, μοντέλο ομοιοστασίας υπολογισμού της ινσουλινοαντίστασης.²⁴³

Τα άτομα με επίπεδα ολικής χοληστερίνης $\geq 200\text{mg/dl}$, τριγλυκεριδίων $\geq 150\text{mg/dl}$ και HDL-C $< 40\text{mg/dl}$ για τους άνδρες και $< 50\text{mg/dl}$ για τις γυναίκες, θεωρήθηκαν ότι πάσχουν από υπερχοληστεριναιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλά επίπεδα HDL σύμφωνα με τις

κατευθυντήριες οδηγίες του National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III.²⁴⁴

Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ- BMI:Kg/m²) υπολογίστηκε από το σωματικό βάρος και το ύψος σύμφωνα με την εξίσωση του Quetelet (BMI=βάρος(Kg)/ύψος(m)².²⁴⁵ Η περίμετρος μέσης (ΠΜ) και ο λόγος περίμετρος μέσης προς περίμετρο γλουτών (waist to hip ratio-WHR) χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογιστεί η κεντρική παχυσαρκία. Ως κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε η ΠΜ μεγαλύτερη από 102εκ στους άνδρες και μεγαλύτερη από 88εκ στις γυναίκες.²⁴⁶

Ως προς τη κατάσταση του σωματικού βάρους οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τον ορισμό του ΠΟΥ²⁴⁶ ως εξής: ελλειποβαρείς (UW): ΔΜΣ<18.5, κανονικού βάρους (NW):ΔΜΣ 18.5-24.9, υπέρβαροι (OW): ΔΜΣ 25-29.9, παχύσαρκοι: ΔΜΣ≥30 και άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία (MO): ΔΜΣ≥40.

Άτομα με αρτηριακή υπέρταση ορίστηκαν εκείνα που είχαν συστολική ή διαστολική πίεση ≥140 ή ≥90 mmHg αντίστοιχα ή που λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή.

Ως καπνιστές ορίστηκαν εκείνοι οι ασθενείς που κάπνιζαν πάνω από ένα έτος καθώς και εκείνοι που είχαν διακόψει το κάπνισμα κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Οι υπόλοιποι θεωρήθηκαν ως μη καπνιστές.

Όσον αφορά στο οξειδωτικό φορτίο, μετρήθηκαν τα επίπεδα οξειδίου του αζώτου (NO), η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC), η δραστικότητα της καταλάσης, η γλουταθειόνη (GSH), η δισουλφιδική γλουταθειόνη (GSSG) και η TBARS (ουσία αντιδρώσα με το θειοβαρβιτουρικό οξύ -δείκτης της υπεροξειδωσης των λιπιδίων), στα άτομα εκείνα που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη.

Για να μπορέσουμε να ανάγουμε τα στοιχεία του επιπολασμού του ΣΔ σε όλο τον Ελληνικό πληθυσμό, διεξήγαμε μια δεύτερη έρευνα σε τυχαίοποιημένο δείγμα, διαστρωματοποιημένο κατά ηλικία και φύλο, σύμφωνα με την απογραφή του πληθυσμού του 2001.²⁴⁰ Η επιλογή πραγματοποιήθηκε μέσω αυτόματης τυχαίοποιημένης τηλεφωνικής κλήσης (List-Assisted Random Digit Dialing –RDD-sampling method) και η επικοινωνία έγινε μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης με 10.000 άτομα (ηλικίας 18-80 ετών).

Το μέγεθος του δείγματος από τον πληθυσμό της χώρας υπολογίστηκε με Power ανάλυση, όπου το επίπεδο εμπιστοσύνης ορίστηκε στο 99% και 1% το περιθώριο σφάλματος. Από τις 10.000 κλήσεις, 7.238 άτομα δέχθηκαν να λάβουν μέρος στη μελέτη (απόρριψη 28%). Κάθε άτομο ερωτήθηκε αν έχει οποιαδήποτε πρόβλημα με το σάκχαρο του. Τα άτομα που απάντησαν θετικά κλήθηκαν ξανά τις επόμενες ημέρες και ζητήθηκαν διευκρινήσεις ώστε να αποσαφηνιστεί ότι επρόκειτο για τεκμηριωμένες διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε από τις 24/9/2008 έως και τις 2/10/2008.

12. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΠΟΣΟΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΩΝ

Τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος μετρήθηκαν με μέθοδο ανοσοραδιομετρίας (IRMA) (Immunotech Beckman Counter Company, Marseille, France, PW). Η ευαισθησία της μεθόδου για τις μετρήσεις των επιπέδων της ινσουλίνης ήταν 0.51IU/mL και ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) ήταν 3.4%, χωρίς διασταυρούμενη αντίδραση με την προϊνσουλίνη.

Η ολική χοληστερόλη, η HDL-C, τα τριγλυκερίδια και η γλυκόζη μετρήθηκαν με συνήθεις μεθόδους, με αυτόματο αναλυτή Olympus 600, Medicon, Athens, Greece. Όσον αφορά στη μέτρηση της γλυκόζης του πλάσματος αυτή έγινε με την αυτοματοποιημένη ενζυμική αντίδραση (εξοκινάση). Η LDL-C υπολογίστηκε σύμφωνα με την εξίσωση του Friedwald.

Οι φωτομετρικοί προσδιορισμοί των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες έγιναν σε φωτόμετρο Hitachi U-1500.

Από την εταιρεία SIGMA προμηθεύτηκαν τα εξής υλικά: TBA, DTNB, DPPH, NADPH, ρεδουκτάση της γλουταθειόνης, οξειδωμένη μορφή της γλουταθειόνης. Τα NaH_2PO_4 , NaHPO_4 και Tris (hydroxymethyl) aminomethane προέρχονται από την εταιρεία MERCK. Το τριχλωροξικό οξύ (TCA) αγοράστηκε από την εταιρεία Pancreac.

13. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ

Πριν από την έναρξη της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη, στο χρόνο 0 συλλέχθηκε φλεβικό αίμα σε ειδικά σωληνάρια, τα οποία παρέμειναν σε πάγο 20 λεπτά για να πήξει το αίμα και στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν στις 1500στροφές/λεπτό για 10 λεπτά, στους 4°C, για το διαχωρισμό του ορού. Ο ορός μεταφέρθηκε σε ειδικά σωληνάρια (περίπου 200μL/σωλήνα), που καταψύχθηκαν στους -70°C, μέχρι τον προσδιορισμό των επιπέδων της TBARS, της δραστηριότητας της καταλάσης, των επιπέδων του NO, και της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC).

Για τον προσδιορισμό των GSH και GSSG, στα σωληνάρια που είχαν φλεβικό αίμα και EDTA ως αντιπηκτικό, προστέθηκε τριχλωροξικό οξύ (TCA) 5% και αναδεύτηκαν ισχυρά. Ακολούθησε φυγοκέντρηση στις 6000στροφές/λεπτό (4020g), στους 5°C για 20λεπτά. Το υπερκείμενο μοιράστηκε σε σωληνάρια και καταψύχθηκε στους -70°C μέχρι τις μετρήσεις.

Μετά την απόψυξή τους, σε κάθε σωληνάριο προστέθηκε TCA 5%, ακολούθησε ισχυρή ανάδευση και φυγοκέντρηση στις 16000rpm (28620g), στους 5°C για 5λεπτά. Το υπερκείμενο συγκεντρώθηκε σε νέα σωληνάρια και χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για τον προσδιορισμό της GSH και GSSG.

- Για την **μέτρηση της GSH** εφαρμόστηκε η μέθοδος των Reddy Y.N. et al.²⁴⁷ Το αιμόλυμμα αναμίχθηκε με ρυθμιστικό διάλυμα PBS (phosphate buffered saline), και 5,5'-διθειο-νιτροβενζοϊκό οξύ (DTNB), επωάστηκε και η απορρόφηση αναγνώστηκε στα 412nm.

- Για τη **μέτρηση της GSSG**, εφαρμόστηκε η μέθοδος των Tietze F., et al (2004)²⁴⁸ κατά την οποία το αιμόλυμμα αναμίχθηκε με 2-βινυλοπυριδίνη, επώαστηκε και αναμίχθηκε με PBS, NADPH, DTNB και απεσταγμένο νερό. Μετά την προσθήκη GSH αναγωγάσης, η αλλαγή στην απορρόφηση μετρήθηκε στα 412 nm.
- Η **ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (Total Antioxidant Capacity-TAC)** προσδιορίστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο των A.Janaszewska και G.Bartosz.²⁴⁹ Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι φασματοφωτομετρική και η αντιοξειδωτική ικανότητα του ορού προσδιορίστηκε με την ικανότητά του να απομακρύνει ένα ηλεκτρόνιο από μια σταθερή ελεύθερη ρίζα, το DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl).¹⁶³ Τα αποτελέσματα των μετρήσεων εκφράστηκαν ως η % μείωση της απορρόφησης του αρνητικού μάρτυρα.
- **TBARS (ThioBarbitouric Acid Reactive Substances)** Τα υπεροξειδωμένα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των μεμβρανών διασπώνται παράγοντας αέριους υδρογονάνθρακες και αλδεΐδες. Οι τελευταίες, και κυρίως η μαλονδυαλδεΐδη (MDA), αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBA) παράγοντας ένα έγχρωμο προϊόν εύκολα ανιχνεύσιμο στα 530 nm.¹⁶³
Ο προσδιορισμός της MDA έγινε με τη μέθοδο των Keles M.S et al.²⁵⁰ Η συνολική ποσότητα των TBARS προσδιορίστηκε ως :

$$\text{Ποσότητα TBARS} = \frac{\text{Απορρόφηση}_{\text{δείγμα}}}{1,56} \times 310 \text{ nmoles/ml ορού}$$

- Η **δραστικότητα της καταλάσης** του ορού μετρήθηκε με τη μέθοδο των Aebi et al.²⁵¹ Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην υδρόλυση του H₂O₂ ($2\text{H}_2\text{O}_2 \leftrightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$), αντίδραση την οποία καταλύει η καταλάση και στην ακόλουθη ελάττωση της απορρόφησης στα 240nm.
Η δραστικότητα της καταλάσης υπολογίστηκε ως εξής:

$$\text{Δραστικότητα} = \frac{\Delta O.D \times 3 \times 10^6}{62,4 \times 20} \text{ } \mu\text{moles/min/ml}$$

- Η **μέτρηση των συγκεντρώσεων του ορού των σταθερών τελικών προϊόντων NO, του NO₂⁻ (nitrite) και του NO₃⁻ (nitrate)** χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογίσουμε την παραγωγή του NO. Μετά την ενζυμική μετατροπή του νιτρικού άλατος σε νιτρώδες με τη βοήθεια της νιτρικής ρεδοκτάσης, προστέθηκε το αντιδραστήριο Griess, προκαλώντας τη δημιουργία ενός ιώδους υλικού του οποίου η απορρόφηση μετρήθηκε στα 540nm.

14. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm 1 τυπική απόκλιση (SD) για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν πρότυπο κανονικής κατανομής, ως διάμεση τιμή και εύρος αυτών για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν πρότυπο κανονικής κατανομής και ως ποσοστό για τις ποιοτικές μεταβλητές. Η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει την κανονικότητα των κατανομών των συνεχών μεταβλητών. One way ANOVA, με διόρθωση Bonferroni, χρησιμοποιήθηκε για να συγκρίνει διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς τις συνεχείς μεταβλητές, όταν υπήρχαν περισσότερες από δύο ομάδες που ακολουθούσαν πρότυπο κανονικής κατανομής, ενώ αντίστοιχα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kruskal Wallis στις περιπτώσεις που δεν ακολουθούσαν πρότυπο κανονικής κατανομής. Το Student t-test και το Mann-Whitney U-test με διόρθωση Bonferroni χρησιμοποιήθηκαν στις post hoc αναλύσεις αυτών, για πολλαπλές συγκρίσεις ανά ζεύγη.

Το p-value δύο όψεων $<0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό στις παραπάνω εξετάσεις και τροποποιήθηκε ως έπρεπε με βάση τη διόρθωση Bonferroni.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού SPSS 21.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

15. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

15.1 Επιπολασμός ΣΔ σακχαρώδη διαβήτη- προδιαβήτη

Συνολικά 805 άτομα (384 (47,7%) άνδρες και 421 (52,3 %) γυναίκες, ηλικίας $47,0 \pm 13,3$ έτη συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Αναφορικά με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), 29,3% είχαν φυσιολογικό βάρος, 40,5% ήταν υπέρβαροι και 30,2% ήταν παχύσαρκοι (άνδρες: 17,7%, 51,1% και 31,2% - γυναίκες: 39,9%, 30,9% και 29,2% αντίστοιχα).

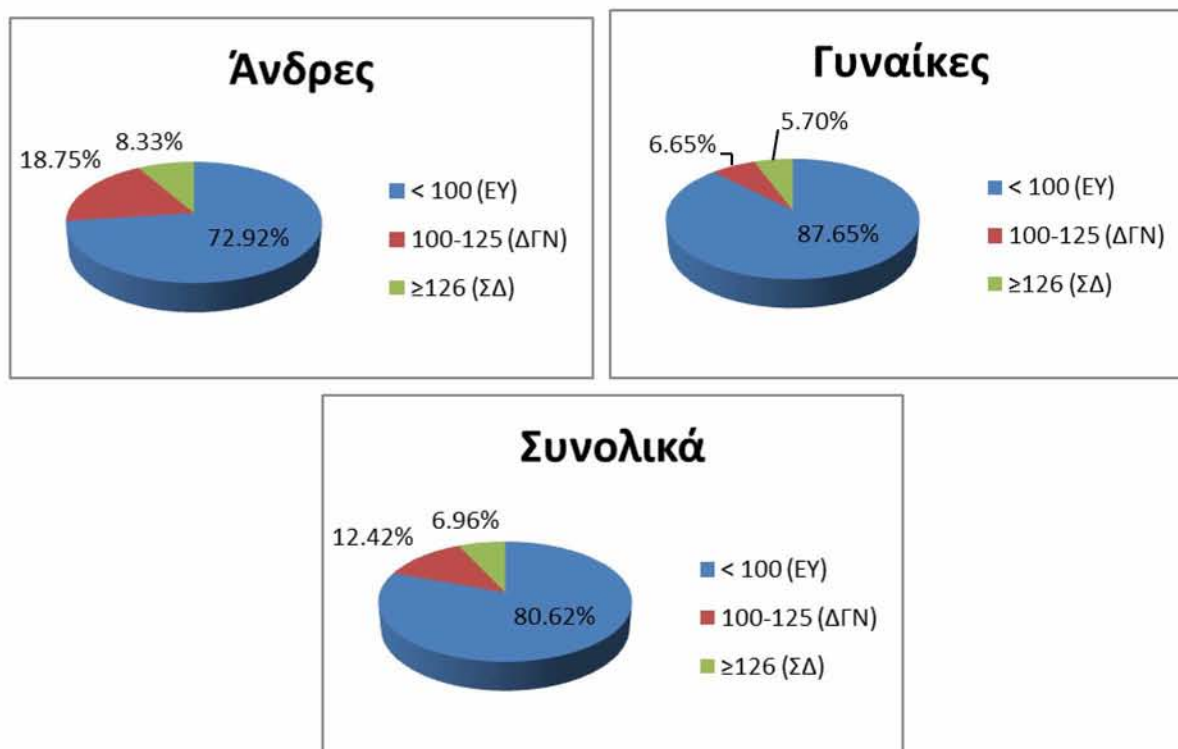
Κοιλιακή παχυσαρκία παρουσιάστηκε στο 42,5% (39,1% για τους άνδρες και 45,6% για τις γυναίκες).

Ο επιπολασμός του ΣΔ με βάση το ιστορικό του ασθενούς και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας, ήταν 6,96%, χωρίς ουσιαστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών (Πίνακας 2). Το 12,42% των ατόμων είχαν ΔΓΝ, με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά σε άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (Πίνακας 2, Σχήμα 1).

Επίπεδα γλυκόζης (mg/dl)	ΑΝΔΡΕΣ		ΓΥΝΑΙΚΕΣ		ΣΥΝΟΛΙΚΑ	
	n	%	n	%	n	%
< 100 (ΕΥ)	280/384	72.92	369/421	87.65*	649/805	80.62
100-125 (ΔΓΝ)	72/384	18.75	28/421	6.65*	100/805	12.42
≥126 (ΣΔ)	32/384	8.33	24/421	5.70	56/805	6.96

*p<0.001 συγκριτικά με τα άρρενα

Πίνακας 2. Η συχνότητα της ευγλυκαιμίας (ΕΥ), της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (ΔΓΝ) και του ΣΔ με βάση τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας



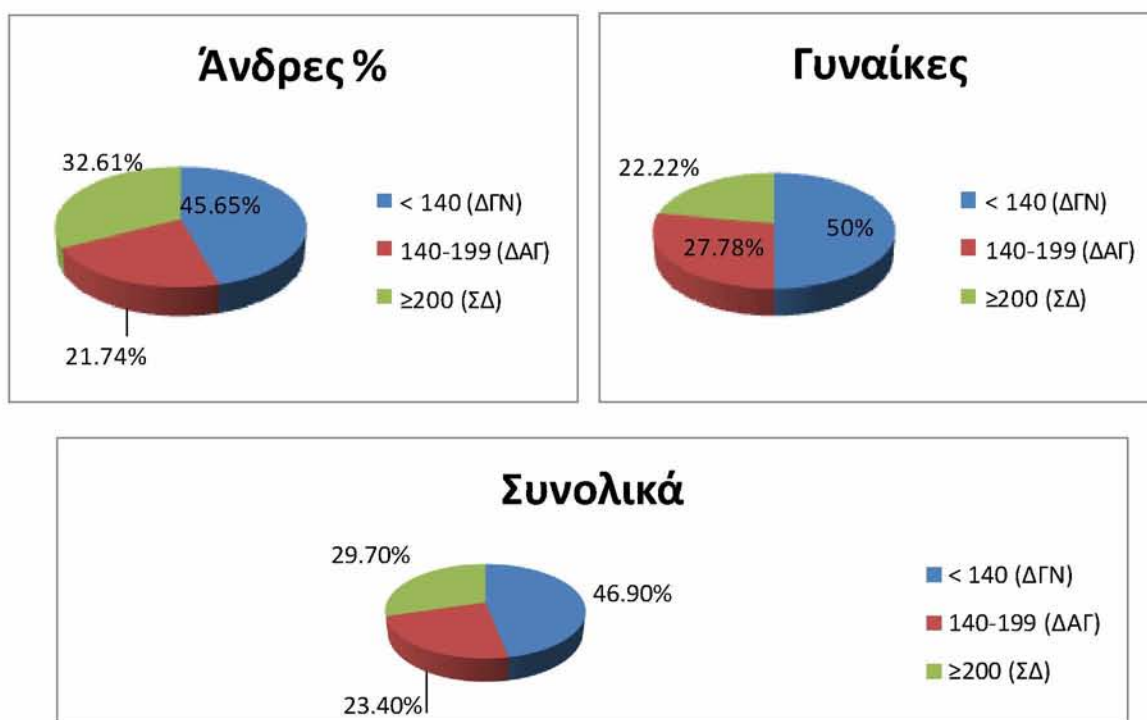
Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση του επιπολασμού της ευγλυκαιμίας (ΕΥ), της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας, και του ΣΔ με βάση τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας, σε άνδρες, γυναίκες αλλά και στο σύνολο του δείγματος.

15.2 Αποτελέσματα μετά την ΟΓΤΤ

Στα άτομα με ΔΓΝ που υποβλήθηκαν σε ΟΓΤΤ, διαπιστώθηκε ότι το 29.70% ήταν διαβητικοί, το 23.40% είχε ΔΑΓ και το υπόλοιπο 46.90% είχε ΔΓΝ (Πίνακας 3-Σχήμα 2).

	ΑΝΔΡΕΣ		ΓΥΝΑΙΚΕΣ		ΣΥΝΟΛΙΚΑ	
	n	%	n	%	n	%
Επίπεδα γλυκόζης αίματος (mg/dl) 2-ώρες μετά από χορήγηση 75 gr γλυκόζης	46		18		64	
< 140 (ΔΓΝ)	21	45.65	9	50.00	30	46.90
140-199 (ΔΑΓ)	10	21.74	5	27.78	15	23.40
≥200 (ΣΔ)	15	32.61	4	22.22	19	29.70

Πίνακας 3. Η συχνότητα της ΔΓΝ, της ΔΑΓ και του ΣΔ στα 64 άτομα που υποβλήθηκαν σε ΟΓΤΤ.



Σχήμα 2. Η σχηματική απεικόνιση της κατανομής της ΔΓΝ, ΔΑΓ, και του ΣΔ στα 64 άτομα που υποβλήθηκαν σε ΟΓΤΤ.

Τα ποσοστά αδιάγνωστου ΣΔ, ήταν παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες (32,61% και 22,22% αντίστοιχα), παρά τη μη σημαντική τάση προς υψηλότερα ποσοστά στους άνδρες. Μετά την αναγωγή των αποτελεσμάτων της ΟΓΤΤ σε ολόκληρο τον πληθυσμό των ατόμων με γλυκόζη νηστείας πλάσματος 100-125mg/dl, διαπιστώθηκε ότι ένα επιπλέον 3,72% των ατόμων είχε αδιάγνωστο ΣΔ, αυξάνοντας τον επιπολασμό του ΣΔ στο πληθυσμιακό δείγμα μας στο 10,68%, με σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (14,58% έναντι 7,13%, $p < 0,001$) (Πίνακας 4). Ο συνολικός επιπολασμός του προδιαβήτη ήταν 8,70% (ΔΓΝ 5,84% και 2,86% ΔΑΓ), με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό της ΔΓΝ και του προδιαβήτη στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (Πίνακας 4-Σχήμα 3).

	ΑΝΔΡΕΣ		ΓΥΝΑΙΚΕΣ		ΟΛΙΚΑ	
	n	%	n	%	n	%
ΕΥ	280	72.92	369	87.65*	649	80.62
ΔΓΝ	33	8.59	14	3.32**	47	5.84
ΔΑΓ	15	3.91	8	1.90	23	2.86
ΣΔ	56	14.58	30	7.13*	86	10.68

*p<0.001, **p=0.0015 συγκριτικά με τους άνδρες

Πίνακας 4. Επιπολασμός ευγλυκαιμίας (ΕΥ), διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (ΔΓΝ), διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (ΔΑΓ) και σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) στον πληθυσμό της μελέτης μας, μετά την αναγωγή των αποτελεμάτων των 64 ατόμων στο σύνολο των ατόμων με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας.



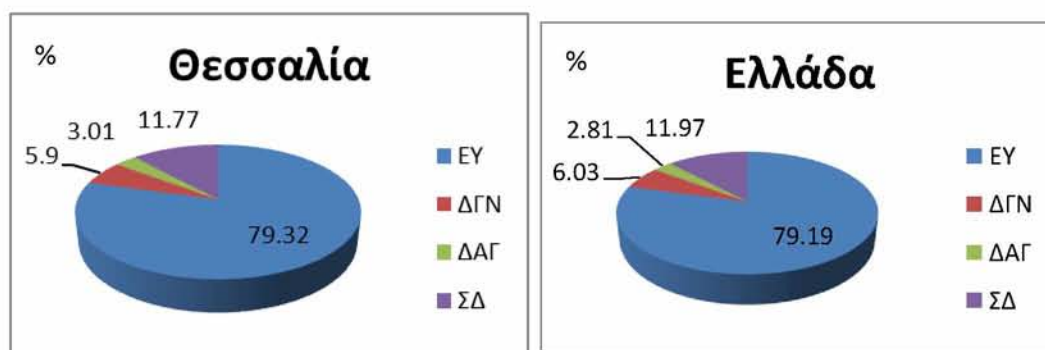
Σχήμα 3. Σχηματική απεικόνιση του συνολικού επιπολασμού του ΣΔ, της ΔΑΓ, της ΔΓΝ και της ΕΥ στον πληθυσμό της μελέτης μας

15.3 Επιπολασμός ΣΔ στην Ελλάδα

Στην ομάδα των 7.238 ατόμων που ρωτήθηκαν τηλεφωνικά, από ΣΔ δήλωσαν ότι πάσχουν τα 531 (7,38%), αποτέλεσμα συγκρίσιμο με αυτό που βρέθηκε στη Θεσσαλία (p=0,669). Μετά από προσαρμογή των αποτελεσμάτων μας ως προς την ηλικία, ο επιπολασμός του ΣΔ στη Θεσσαλία βρέθηκε να είναι 11,77%. Ανάγοντας το αποτέλεσμα αυτό στον πληθυσμό ολόκληρης της χώρας υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός του ΣΔ είναι 11.97% καθώς και εκείνος του προδιαβήτη 8,84% (Πίνακας 5-Σχήμα 4).

	ΣΔ (%)	ΔΑΓ (%)	ΔΓΝ (%)	Προδιαβήτης (%)
ΘΕΣΣΑΛΙΑ				
Άνδρες	13.70	4.17	9.62	13.79
Γυναίκες	9.20	2.13	2.64	4.77
Συνολικά	11.77	3.01	5.90	8.91
ΕΛΛΑΔΑ				
Άνδρες	13.98	4.01	9.57	13.58
Γυναίκες	9.25	1.90	2.76	4.66
Συνολικά	11.97	2.81	6.03	8.84

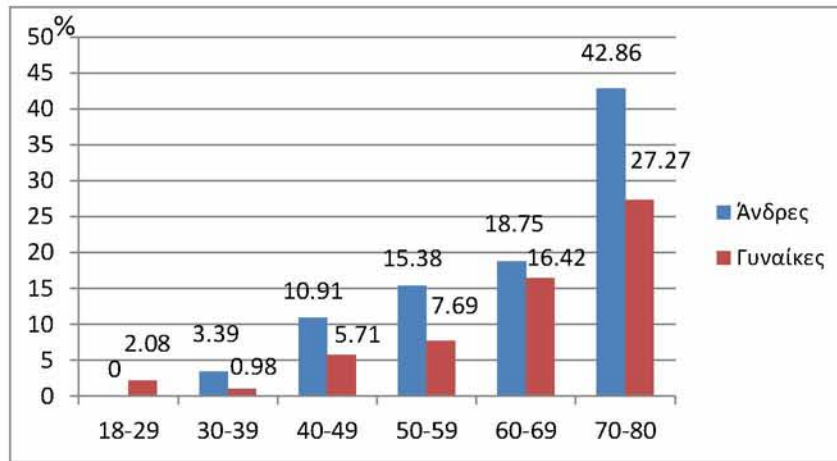
Πίνακας 5. Ο σταθμισμένος κατά την ηλικία (age-adjusted) επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), της διαταραγμένης ανοχής στην γλυκόζη (ΔΑΓ), της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (ΔΓΝ) και του προδιαβήτη σε ενήλικες ηλικίας 20-80 στη Θεσσαλία και σε ολόκληρη τη χώρα



Σχήμα 4. Σχηματική απεικόνιση του επιπολασμού EY, ΣΔ, ΔΓΝ, ΔΑΓ και ΔΓΝ+ΔΑΓ(προδιαβήτη), σε Θεσσαλία και Ελλάδα.

15.4 Επιπολασμός ΣΔ με βάση κοινωνικο- δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στις μετέπειτα αναλύσεις περιλαμβάνονται 769 άτομα, μετά τον αποκλεισμό εκείνων που αρνήθηκαν να υποβληθούν σε OGTT. Ο επιπολασμός του ΣΔ βρέθηκε να αυξάνει σημαντικά με την ηλικία ($p=0.001$) και στα δύο φύλα, φθάνοντας το υψηλότερο επίπεδο στην ομάδα των 70-80 ετών χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών (Σχήμα 5, Πίνακας 6).



Σχήμα 5. Η κατανομή της συχνότητας του ΣΔ σε άνδρες και γυναίκες ανά 10ετία ηλικίας

Οι κάτοικοι των αγροτικών περιοχών είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ΣΔ από τους κατοίκους των αστικών περιοχών και πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες που ζούσαν σε αγροτικές περιοχές είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ΣΔ, ενώ η στατιστική σημαντικότητα οριακά χάθηκε στους άνδρες (πίνακας 6). Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν πλέον σημαντική μετά την προσαρμογή ως προς την ηλικία.

Ο επιπολασμός του ΣΔ ήταν σημαντικά υψηλότερος στα παντρεμένα άτομα από ότι στα ελεύθερα αλλά η στατιστική σημαντικότητα χάθηκε όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά οι άνδρες και οι γυναίκες (Πίνακας 6).

Η συχνότητα του ΣΔ επηρεαζόταν αντιστρόφως ανάλογα από την παιδεία (κοινωνικό-μορφωτικό επίπεδο): συμμετέχοντες με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο (πρωτοβάθμια εκπαίδευση) είχαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό ΣΔ, σε σύγκριση με εκείνους με υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο (δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια εκπαίδευση) (Πίνακας 6).

	Άνδρες		Γυναίκες		Ολικά	
	n	%	n	%	n	%
Ηλικία (έτη) (n=769)						
18-29	0/26	0.00	1/48	2.08	1/74	1.35
30-39	2/59	3.39	1/102	0.98	3/161	1.86
40-49	12/110	10.91	6/105	5.71	18/215	8.37
50-59	12/78	15.38	6/78	7.69	18/156	11.54
60-69	12/64	18.75	11/67	16.42	23/131	17.56
70-80	9/21	42.86	3/11	27.27	12/32	37.50
p value		0.001		0.001		0.001
Περιοχή (n=769)						
Αγροτική	11/131	8.40	5/152	3.29	16/283	5.65
Αστική	36/227	15.86	23/259	8.88	59/486	12.14
p value		0.051		0.041		0.003
Οικογενειακή κατάσταση (n=741)						
Εργένης	3/50	6.00	1/49	2.04	4/99	4.04
Παντρεμένος-η	41/299	13.71	26/343	7.58	67/642	10.44
p value		0.167		0.227		0.043
Εκπαίδευση (n=769)						
Πρωτοβάθμια	30/154	19.48	20/141	14.18	50/295	16.95
Δευτεροβάθμια	15/136	11.03	7/202	3.47	22/338	6.51
Υψηλότερη	2/68	2.94	1/68	1.47	3/136	2.20
p value		0.001		0.001		0.001

Πίνακας 6. Η συχνότητα του ΣΔ σε σχέση με τα κοινωνικο –δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Συγκριτικά στοιχεία σχετικά με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνου παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι άνδρες και οι γυναίκες με υψηλότερο ΔΜΣ ή κοιλιακή παχυσαρκία είχαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα ΣΔ. Αντίστοιχα, τα άτομα με ΣΔ ή ΔΑΓ είχαν σημαντικά υψηλότερο ΔΜΣ και περίμετρο μέσης σε σύγκριση με τα ευγλυκαιμικά άτομα ($31,51 \pm 6,64$ έναντι $27,72 \pm 5,24 \text{ kg/m}^2$, $p=0.001$, $106,57 \pm 13,15$ vs $93,37 \pm 14,79 \text{ cm.}$, $p=0.001$ και 30.91 ± 5.75 vs $27.72 \pm 5.24 \text{ kg/m}^2$, $p=0.006$ και $101,03 \pm 12,57$ έναντι $93,37 \pm 14,79 \text{ cm.}$, $p=0.003$, αντίστοιχα).

Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση επίσης μεταξύ ΣΔ και αρτηριακής υπέρτασης. Άνδρες και γυναίκες με υπέρταση είχαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό του ΣΔ σε σύγκριση με άτομα χωρίς υπέρταση (Πίνακας 7). Το κάπνισμα αντίθετα είχε αρνητική συσχέτιση με το

ΣΔ. Οι καπνιστές είχαν χαμηλότερα ποσοστά ΣΔ σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Η υπερχοληστερολαιμία δεν συσχετίστηκε με αυξημένο επιπολασμό ΣΔ, ούτε η υπερτριγλυκεριδαιμία και τα χαμηλά επίπεδα HDL (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

	Άνδρες		Γυναίκες		Ολικά	
	n	%	n	%	n	%
BMI (kg/m²) (n =769)						
BMI <25	3/62	4.84	6/162	3.7	9/224	4
BMI 25-29,9	21/184	11.41	5/129	3.88	26/313	8.3
BMI ≥30	23/112	20.53	17/120	14.17	41/232	17.67
p value		0.001		0.001		0.001
Κοιλιακή παχυσαρκία (n=769)						
Ναι	29/154	18.83	23/199	11.56	52/353	14.73
Όχι	18/204	8.82	5/212	2.36	23/416	5.53
p value		0.007		0.0003		<0.001
Υπέρταση (mmHg) (n=769)						
Ναι	28/121	23.14	12/84	14.28	39/205	19.02
Όχι	19/237	8	16/327	4.89	35/564	6.2
p value		0.001		0.0057		<0.0001
Κάπνισμα (n=769)						
Ναι	17/180	9.44	2/102	1.96	19/282	6.74
Όχι	30/178	16.85	26/309	8.41	56/487	11.5
p value		0.0424		0.023		0.032
Υπερχοληστεριναιμία (n= 769)						
Ναι	35/254	13.78	18/263	6.84	53/517	10.25
Όχι	12/104	11.54	10/148	6.76	22/252	8.73
p value		0.610		1.00		0.605

Πίνακας 7. Η συχνότητα του ΣΔ σε σχέση με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

15.5 Συσχετίσεις

Στην πολλαπλή λογαριθμική παλινδρομη ανάλυση (multiple logistic regression analysis), η ηλικία, το HOMA-IR, η κατανάλωση του αλκοόλ και το μορφωτικό επίπεδο, συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την παρουσία του ΣΔ/προδιαβήτη (ΔΓΝ και ΔΑΓ) όταν συγκρίθηκαν με τους μη διαβητικούς συμμετέχοντες (Πίνακας 8). Τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, με υψηλότερο HOMA-IR και αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ αλλά χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο ήταν σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ. Τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν ουσιαστικά τα ίδια όταν η κατανάλωση αλκοόλ αντικαταστάθηκε με κατανάλωση κρασιού σε ανάλυση παλινδρόμησης (regression model).

Covariate	B coefficient	Adjusted odds ratio	95% CI	p-value
Ηλικία (έτη)	0.054	1.056	1.022 – 1.090	0.001
HOMA-IR	0.293	1.340	1.216 – 1.477	<0.001
Κατανάλωση αλκοόλ	0,980	2.664	1.415 – 5.017	0.002
Μορφωτικό επίπεδο	-0.591	0.554	0.326 – 0.942	0.029

Πίνακας 8. Παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη / προδιαβήτη (αποτελέσματα πολλαπλής λογαριθμικής παλίνδρομη ανάλυσης (multiple logistic regression analysis).

Η ηλικία, τα επίπεδα HOMA-IR και τριγλυκεριδίων ορού συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την παρουσία του ΣΔ, όταν ο προ-διαβήτης (ΔΓΝ και ΔΑΓ) αποκλείστηκε από την ανάλυση (Πίνακας 9). Τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, υψηλότερου HOMA-IR και τριγλυκεριδίων ήταν σε υψηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2.

Covariate	B coefficient	Adjusted odds ratio	95% CI for adjusted odds ratio	p-value
Ηλικία (έτη)	0.082	1.086	1.044 – 1.129	<0.001
HOMA-IR	0.258	1.294	1.161 – 1.442	<0.001
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	0.004	1.004	1.001 – 1.007	0.020

Πίνακας 9. Παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη (αποτελέσματα πολλαπλής λογαριθμικής παλίνδρομη ανάλυσης (multiple logistic regression analysis).

16. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων των παραμέτρων του οξειδωτικού stress στις διάφορες ομάδες φαίνονται στον πίνακα 10.

	NO (μM)	TAC (% ελάττωση της DPPH)	Δραστικότητα καταλάσης (μmol/min/ml)	GSH (μMole/ml whole blood)	GSSG (nmoles)	MDA or TBARS (μM)
Διάμεση τιμή (εύρος)						
ΔΓΝ	32.27 (2.83-184.91)	22.08 (10.71-30.86)	39.65 (20.43-511.06)	1.46 (0.63-2.19)	1 (0.01-3.8)	2.49 (0-5.93)
ΔΑΓ	16.47 (3.15-44.74)	23.97 (11.43-34.63)	68.15 (27.88-101.04)	1.28 (0.55-1.93)	0.3 (0-1.38)	5.3 (0-5.91)
ΣΔ	17.65 (3.71-165.67)	21.64 (1.19-33.56)	84.01 (12.74-167.07)	1.03 (0.28-1.95)	0.19 (0.01-0.99)	5.26 (0-6.64)
Προδιαβήτης	30,69 (2,83-184,9)	22,35 (5,89-34,63)	42,52 (20,43-511,06)	1,21 (0,14-2,19)	0,34 (0-3,8)	5,02 (0-5,93)
Controls (ομάδα ελέγχου)	8.83 (2.25-39.25)	28.69 (16.25-32.23)	50.4 (27.4-114.5)	1.49 (0.8-2.4)	0.34 (0.01-3)	5.27 (4.82-6.29)

Πίνακας 10. Διάμεσες τιμές (ελάχιστη - μέγιστη τιμή) των παραμέτρων του οξειδωτικού φορτίου στις διάφορες ομάδες των ατόμων της μελέτης

Στη σύγκριση των αντιοξειδωτικών δεικτών των ομάδων αυτών, το NO, η TAC, η δραστικότητα της καταλάσης, το GSH, το GSSG και η τιμή του MDA/TBARS, δεν διέφεραν σημαντικά στις τρεις ομάδες των ατόμων της μελέτης μας (ΔΓΝ, ΔΑΓ, ΣΔ). (πίνακας 11).

	NO (μM)	TAC (% ελάττωση της DPPH)	Δραστικότητα καταλάσης (μmol/min/ml)	GSH (μMole/ml whole blood)	GSSG (nmoles)	MDA or TBARS (μM)	GSH/ GSSG
τιμές p							
	0.287	0.786	0.168	0.756	0.141	0.071	0.095
p<0.05 Δοκιμασία: Kruskal Wallis							

Πίνακας 11. Σύγκριση των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες ανάμεσα σε ΣΔ, ΔΑΓ, ΔΓΝ (παρουσιάζονται τιμές p).

Για να διαπιστώσουμε αν η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι η αιτία μεταβολής των δεικτών του οξειδωτικού stress, συγκρίναμε τους δείκτες των ατόμων των τριών ομάδων (ΣΔ, ΔΓΝ, ΔΑΓ), με εκείνους της ομάδας ελέγχου των φυσιολογικών ατόμων. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης αυτής φαίνονται στον πίνακα 12.

	NO (μM)	TAC (% ελάττωση της DPPH)	Δραστικότητα καταλάσης (μmol/min/ml)	GSH (μMole/ml whole blood)	GSSG (nmoles)	MDA or TBARS (μM)	GSH/GSSG
All	0.034	0.003	0.168	0.174	0.235	0.026	0.167
p<0.05 Δοκιμασία: Kruskal Wallis							

Πίνακας 12. Σύγκριση των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες ανάμεσα σε ΣΔ, ΔΑΓ, ΔΓΝ και ομάδας φυσιολογικών ατόμων (controls) (παρουσιάζονται τιμές p).

	NO (μM)	TAC (%ελάττωση της DPPH)	Δραστικότητα καταλάσης (μmol/min/ml)	GSH (μMole/ml whole blood)	GSSG (nmoles)	MDA or TBARS (μM)	GSH/GSSG
ΔΓΝ με controls	0.005	<0.001	0.455	0.169	0.428	0.005	0.133
ΔΑΓ με controls	0.209	0.031	0.581	0.204	0.41	0.363	0.763
DM με controls	0.105	0.005	0.081	0.019	0.249	0.527	0.564
(ΔΓΝ+ΔΑΓ) με controls	0.009	<0,001	0.765	0.122	0.83	0.015	0.324
P<0.0125 Δοκιμασία Mann Whitney							

Πίνακας 13. Post hoc ανάλυση της σύγκρισης των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες ανάμεσα σε ΣΔ, ΔΑΓ, ΔΓΝ και ομάδας φυσιολογικών ατόμων (controls) (παρουσιάζονται τιμές p).

Στον πίνακα 13 φαίνονται η post-hoc ανάλυση- σύγκριση των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες ανάμεσα στις διάφορες ομάδες της μελέτης μας. Φαίνεται πως τα επίπεδα του NO στην ομάδα του ΔΓΝ ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα των φυσιολογικών ατόμων ($p=0.005$), ενώ αντίθετα τα επίπεδα του TAC αλλά του MDA/TBARS ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων από εκείνα της ομάδας του IFG ($p<0.001$ και $p=0.005$ αντίστοιχα).

Αντίστοιχα τα επίπεδα της TAC ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων σε σχέση με την ομάδα των διαβητικών ($p=0.005$).

Όταν συγκρίναμε τα άτομα με προδιαβήτη (ΔΓΝ και ΔΑΓ) με την ομάδα των φυσιολογικών ατόμων φάνηκε πως τα επίπεδα του NO στην ομάδα του προδιαβήτη ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα των φυσιολογικών ατόμων ($p=0.009$), ενώ εκείνα της TAC αλλά και τη τιμή του MDA/TBARS ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων από εκείνα της ομάδας του προδιαβήτη ($p<0.001$ και $p=0.015$ αντίστοιχα).

Στις υπόλοιπες μετρήσεις δηλαδή της καταλάσης, της GSH και της GSSG δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων ομάδων.

17. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε ο επιπολασμός του ΣΔ σε δείγμα ενηλίκων που κατοικούν τόσο στις αστικές όσο και στις αγροτικές περιοχές μιας μεγάλης περιοχής της Κεντρικής Ελλάδας.

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης καταδεικνύουν ότι το 10,68% του πληθυσμού (14,58% άνδρες και 7,13% γυναίκες) είχαν ΣΔ, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (2,86%) είχαν ΔΑΓ και 8,70% είχε προδιαβήτη. Θα πρέπει να τονιστεί ότι ο ΣΔ2 πρωτοδιαγνώστηκε στη μελέτη μας στο 3,72% των περιπτώσεων.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα για τον επιπολασμό του ΣΔ στην Ελλάδα δεν είναι τεκμηριωμένα. Οι αρχικές επιδημιολογικές μελέτες για τον επιπολασμό του ΣΔ έγιναν στις αρχές της δεκαετίας του '70, με μέθοδο διαλογής (screening test) τη γλυκοζουρία αναδεικνύοντας χαμηλά ποσοστά ΣΔ.^{70, 71}

Είκοσι χρόνια αργότερα, παρόμοιες εκτιμήσεις (1,52%) βρέθηκαν από τον Λιόνη και τους συνεργάτες του, σε μια αναδρομική μελέτη με βάση την καταγραφή όλων των δεδομένων από ιατρικά αρχεία ενός κέντρου υγειονομικής περίθαλψης μιας μικρής αγροτικής περιοχής και χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) σε άτομα με μη διαγνωστικές τιμές γλυκόζης νηστείας, με βάση τα κριτήρια WHO.²⁵² Ο υπολογισθείς επιπολασμός του ΣΔ είναι παρόμοιος με εκείνον μιας μελέτης που διεξήχθη στην περιοχή της Αττικής²²⁸ (επιπολασμός ΣΔ 6,74%), σε άτομα χωρίς εμφανή στοιχεία καρδιαγγειακών παθήσεων, με το ενδεχόμενο πλημελλούς διαλογής/επιλογής των ατόμων.

Σε σύγκριση με μελέτη που διεξήχθη σε αγροτική περιοχή, σε άτομα ηλικίας 1-99 ετών,²⁵³ ο επιπολασμός του ΣΔ είναι μικρότερος από την παρούσα μελέτη (7,40% έναντι 10,68%). Ωστόσο, όταν το εύρος των ηλικιών περιορίστηκε (20-80 έτη), τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με τα δικά μας ευρήματα στις αγροτικές περιοχές (9,35% έναντι 11,52%).

Ενδιαφέροντα ευρήματα συμβατά με της παρούσας μελέτης έχουν δημοσιευθεί από την Κύπρο (10,3%: 6,5% με γνωστό ΣΔ και 3,8% με αδιάγνωστο ΣΔ). Σημαντικό είναι να τονισθεί ότι οι δύο πληθυσμοί Κύπρου και Θεσσαλίας έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά.⁷²

Ο επιπολασμός του ΣΔ φαίνεται να αυξάνεται παγκοσμίως, αν και διαφορετικές φυλετικές, πολιτιστικές, οικονομικές και καθημερινές συνήθειες μπορεί να επηρεάζουν τη συχνότητά του σε όλο τον κόσμο. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός του ΣΔ το 2010 διορθωμένος ως προς την ηλικία κυμάνθηκε από 2,1% έως 12%, σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία του ΣΔ (IDF).⁶⁵ Χρησιμοποιώντας μόνο γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) για τη διάγνωση, ο συνολικός επιπολασμός του ΣΔ στην Ελλάδα (6,96%) εμφανίζεται να είναι χαμηλότερος από εκείνο που καταγράφηκε πρόσφατα στις ΗΠΑ σε ενήλικες άνω των 20 ετών (9,3%).²⁵⁴

Ωστόσο, ο υπολογιζόμενος επιπολασμός εξαρτάται από τη μέθοδο που χρησιμοποιείται. Το πρωτόκολλο του WHO του 1999 θεωρείται ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση του ΣΔ, χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις της FPG και καμπύλη σακχάρου 2 ωρών.⁶⁹ Σύμφωνα με τον IDF Diabetes Atlas 2013, εκτιμάται σε παγκόσμιο επίπεδο ότι ο αδιάγνωστος ΣΔ

αντιπροσωπεύει το 45,8% όλων των περιπτώσεων, με σημαντική μεταβλητότητα στις διάφορες περιοχές του κόσμου που κυμαίνονται από 24,5% σε 75,1%.²⁵⁵ Αυτή η διακύμανση οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, μεταξύ των οποίων σημαντικό είναι το εισόδημα, το οποίο ακολουθώντας επηρεάζει την υγειονομική περίθαλψη και το εκπαιδευτικό επίπεδο των πολιτών. Τα συστήματα υγείας είναι γενικά πιο ανεπτυγμένα σε χώρες υψηλού εισοδήματος και ως εκ τούτου ο ΣΔ είναι πιθανότερο να διαγνωσθεί νωρίτερα. Ωστόσο, ακόμη και εντός της ίδιας χώρας, η πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη μπορεί να είναι δυσκολότερη σε αγροτικές περιοχές σε σύγκριση με τις αστικές. Το ποσοστό των αδιάγνωστων περιστατικών ΣΔ κυμαίνεται στην Ευρώπη από 30%, με βάση την FPG²⁵⁶ έως 44 με 61%, με βάση την OGTT,^{257,258} όπως φαίνεται σε μελέτες επαρχιών αλλά και εθνικού επιπέδου.^{75,259,260,261} Συγκρίνοντας τα δεδομένα που βρέθηκαν στις πολύ καλά σχεδιασμένες Ευρωπαϊκές μελέτες με τα δικά μας αποτελέσματα, φάνηκε ότι ο επιπολασμός του αδιάγνωστου ΣΔ με βάση την OGTT είναι χαμηλότερος στη δική μας μελέτη (περίπου 35% του ΣΔ), γεγονός που ενδεχομένως υποδεικνύει την πιο έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ στη Θεσσαλία. Φυσικά, οι τοπικές διαφορές στο ποσοστό του αδιάγνωστου ΣΔ είναι πιθανό να επηρεάσουν το συνολικό επιπολασμό του ΣΔ και μπορεί εν μέρει να εξηγήσουν τη μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών χωρών με συγκρίσιμη κοινωνικοοικονομική κατάσταση.⁷⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο αδιάγνωστος ΣΔ φαίνεται να έχει παρόμοιο κίνδυνο θνησιμότητας με εκείνο του διαγνωσμένου.^{74,75,255}

Οι μελέτες που βασίζονται στην OGTT προσπαθούν να εκτιμήσουν και τον προ-διαβήτη, ο οποίος είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΣΔ. Όσον αφορά στον επιπολασμό του προδιαβήτη στην Ελλάδα, υπάρχει μόνο μία έρευνα, σε μια αγροτική περιοχή, η οποία διεξήχθη το 2006.²⁵³ Ο επιπολασμός του προδιαβήτη στην ίδια ηλικιακή ομάδα στην προαναφερθείσα μελέτη ήταν 4,22%, παρόμοιος με το δικό μας, όταν συγκρίναμε την ομάδα των συμμετεχόντων που ζουν σε αγροτικές περιοχές (5,56%).

Τα αποτελέσματά μας σχετικά με τον επιπολασμό του προδιαβήτη (8,7%) είναι συγκρίσιμα με αυτά που βρέθηκαν στην Κύπρο (9,5%), αλλά χαμηλότερα από εκείνα που προαναφέρθηκαν στις Ευρωπαϊκές χώρες, παρουσιάζοντας μία διακύμανση της τάξεως του 14% με 30%,⁷⁷ καθώς και με τα αποτελέσματα της NHANES (2005-2008) τα οποία έδειξαν ότι η συχνότητα του προδιαβήτη στους μη Ισπανούς λευκούς στην Αμερική υπολογίζεται στο 29,5%.²⁶² Ο επιπολασμός του ΣΔ στην μελέτη μας βρέθηκε να είναι σημαντικά υψηλότερος στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, εύρημα ανάλογο με δημοσιευμένα στοιχεία από την Ισπανία.²⁶⁰

Παρατηρήθηκε επίσης, ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη ήταν υψηλότερος στις αγροτικές περιοχές, αλλά μετά τη διόρθωση ως προς την ηλικία, η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς αυτής δεν πιστοποιήθηκε, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα αποτελέσματα από την Ελλάδα.⁷³

Η ηλικία, η εκπαίδευση, το HOMA-R και η κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το ΣΔ / προδιαβήτη. Όταν ο προδιαβήτης αποκλείστηκε από την ανάλυση, μόνο η ηλικία, το HOMA-R και τα τριγλυκερίδια παρέμειναν ανεξάρτητα σχετιζόμενα με το ΣΔ. Δεδομένου ότι πρόκειται για μια μελέτη παρατήρησης, η αιτιολογική σχέση δεν μπορεί να αποδειχθεί. Ωστόσο, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη των μεταβολικών διαταραχών (π.χ: τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες ή / και τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων). Τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με αυτά που βρέθηκαν σε μια πρόσφατη μεταανάλυση²⁶³ στην οποία φαίνεται πως η κατανάλωση αλκοόλ άνω των 50 gr/ημέρα, αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΔ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία και η καθιστική ζωή που συνδέεται με την κατανάλωση αλκοόλ μπορεί επίσης να συμβάλλουν στις επιπτώσεις αυτές.

Η ηλικία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΣΔ, όπως έχει μελετηθεί στις σειρές μας, συμφωνώντας με τα δημοσιευμένα δεδομένα στις αναπτυγμένες χώρες.²⁶⁴ Ως εκ τούτου, η αναμενόμενη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης αποτελεί παράγοντα που συμβάλλει στην παγκόσμια αύξηση του ΣΔ.

Το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, το οποίο συνδέεται συνήθως με χαμηλότερο εισόδημα, παρατηρείται επίσης ότι σχετίζεται με το ΣΔ στη μελέτη μας. Αυτή η αρνητική συσχέτιση είναι σε συμφωνία με τα δημοσιευμένα δεδομένα από τις ανεπτυγμένες χώρες.^{265,266}

Το HOMA-IR, δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη, συσχετίστηκε ανεξάρτητα με το ΣΔ. Η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός αρνητικός παράγοντας ευαισθησίας στην ινσουλίνη, όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, αφού η αύξηση του σωματικού βάρους συσχετίζεται θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη.²⁶⁷ Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια σημαντική παράμετρος του ΣΔ, προκαλώντας αντισταθμιστικά επαρκή έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, η οποία οδηγεί σταδιακά σε μία εκκριτική κόπωση αυτών, εκδηλούμενη αρχικά ως ΔΑΓ και τελικά ως ΣΔ.²⁶⁸ Σε συμφωνία με τα δημοσιευμένα δεδομένα, βρήκαμε ότι οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η κοιλιακή παχυσαρκία και η υπέρταση, είναι πιο συχνόι σε διαβητικούς από ότι σε μη διαβητικούς ασθενείς.^{269,270} Η παχυσαρκία είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για ΣΔ. Από τη μελέτη μας φάνηκε πως η συχνότητα του ΣΔ σε παχύσαρκα άτομα ήταν τέσσερις φορές υψηλότερη σε σύγκριση με άτομα που είχαν κανονικό βάρος. Αυτή η συσχέτιση ήταν εμφανής και μεταξύ των ατόμων των αγροτικών περιοχών, όπου η παχυσαρκία ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη των αστικών περιοχών.²³⁸

Ο επιπολασμός του ΣΔ ήταν χαμηλότερος σε καπνιστές από ότι σε μη καπνιστές. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι ο ΔΜΣ σε καπνιστές είναι χαμηλότερος από ό,τι σε μη καπνιστές,²⁷¹ υποδεικνύοντας ότι οι καπνιστές τείνουν να είναι πιο λεπτόσωμοι και αυτό ενδεχομένως να εξηγεί την αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος με τον ΣΔ. Επιπλέον, δεδομένου ότι αυτή ήταν μια μελέτη παρατήρησης, τα χαμηλότερα ποσοστά ΣΔ στους καπνιστές μπορεί να υποδεικνύουν απλά ότι μερικοί πρώην καπνιστές είχαν σταματήσει το κάπνισμα μετά τη

διάγνωση του ΣΔ. Από την άλλη πλευρά, το κάπνισμα ενδέχεται να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔ, όπως αυτό υποδεικνύεται σε μια πρόσφατη μελέτη η οποία έδειξε ότι η διακοπή του καπνίσματος σε άτομα με ΣΔ2 συνδέθηκε με βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων.²⁷² Επιπλέον, το κάπνισμα συνδέεται συχνά με άλλες ανθυγιεινές συμπεριφορές όπως την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, την ανθυγιεινή διατροφή και την υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, παράγοντες που ευνοούν την αύξηση σωματικού βάρους και κατά συνέπεια τον κίνδυνο για ΣΔ.²⁷³

Τα ευρήματά μας είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι ο ΣΔ συνδέεται με αυξημένη συχνότητα μακροπρόθεσμων μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών που αναπόφευκτα θα οδηγήσουν σε υψηλότερη θνησιμότητα, όπως αυτή αναφέρεται στην μελέτη INTERHEART.²⁷⁴

Επίσης, μελετήθηκε το οξειδωτικό φορτίο, με τη μέτρηση των επιπέδων των TBARS και GSSG, αλλά και η αντιοξειδωτική άμυνα, μετρούμενη με την δραστικότητα της καταλάσης, της GSH, της TAC και των επιπέδων NO, σε άτομα με προδιαβήτη. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ οξειδωτικού φορτίου, προδιαβήτη και εξέλιξης της νόσου, στοχεύοντας στην όσο πιο έγκαιρη διάγνωση του προδιαβήτη, την άμεση έναρξη της θεραπείας και την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Πρόσφατα, μια εξαιρετική ανασκόπηση της εφαρμογής των νέων μεθοδολογιών και των δυνατοτήτων του προσδιορισμού κυκλοφορούντων βιοδεικτών στο διαβήτη έχει δημοσιευθεί από τους Mckillop και Flatt.²⁷⁵ Τα δεδομένα που παρουσιάζουν δείχνουν έντονα τη συμμετοχή του οξειδωτικού φορτίου στην παθοφυσιολογία του διαβήτη, κυρίως από τη φάση του προδιαβήτη και της ινσουλινοαντίστασης.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι κύριο σημείο της παθοφυσιολογίας της αθηρογένεσης και της ανάπτυξης των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Παρότι οι μοριακοί μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, φαίνεται πως ο κύριος μηχανισμός της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι μέσω τόσο των αυξημένων επιπέδων ΔΜΟ (ROS) και AGES (προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης), όσο και της αυξημένης υπεροξειδωσης των λιπιδίων κάτω από υπεργλυκαιμικές καταστάσεις.^{276,277,278,279,280,281,282} Η υπεργλυκαιμία στην πραγματικότητα είναι σε θέση να ενεργοποιήσει την πρωτεϊνική κινάση C, η οποία με τη σειρά της να ενισχύσει τη δράση της νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NADP) οξειδάσης, προωθώντας έτσι την γένεση των προϊόντων ΔΜΟ και συνεπώς του οξειδωτικού stress.^{283,284,285}

Το ίδιο θα συμβεί και με την παραγωγή των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης τα οποία είναι ικανά να αυξήσουν τη δραστηριότητα της οξειδάσης NADP και την παραγωγή των ΔΜΟ και να αυξήσουν την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα, δηλαδή ενός μορίου που θα ενισχύσει τις διαδικασίες πήξης. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία είναι σε θέση να αυξήσει την ροή μέσω της οδού της εξοζαμίνης και να επάγει την οδό πολυόλης, καταστάσεις που

σχετίζονται με την περαιτέρω παραγωγή ΔΜΟ και τελικά να διεγείρει την υπερέκφραση των αυξητικών παραγόντων και φλεγμονωδών κυτοκινών.^{283,286}

Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να διαταράσσει άμεσα τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων καθώς και τη μορφολογική τους δομή.^{286,287} Έτσι, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι στον προδιαβήτη παρατηρείται αυξημένη πάχυνση και ακαμψία των αρτηριών.^{288,289,290,291,292,293,294}

Ενήλικες με προδιαβήτη είναι γνωστό ότι είναι σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν έμφραγμα του μυοκαρδίου,²⁹⁵ εγκεφαλικό επεισόδιο²⁹⁶ και θάνατο.²⁹⁷

Η μελέτη μας είναι η πρώτη στον ελληνικό χώρο που έχει μελετήσει το οξειδωτικό stress σε φυσιολογικά άτομα, σε άτομα με προδιαβήτη καθώς και σε διαβητικά άτομα. Βέβαια υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες έχουν ασχοληθεί με το οξειδωτικό stress, αλλά μελετώντας μερικές από τις παραμέτρους κάθε φορά. Η συγκεκριμένη μελέτη έχει το πλεονέκτημα της ταυτόχρονης αξιολόγησης των παραμέτρων τόσο του οξειδωτικού φορτίου όσο και της αντιοξειδωτικής ικανότητας στα ίδια άτομα, την ίδια στιγμή.

Αναλυτικότερα, διαπιστώσαμε ότι τα επίπεδα του ΝΟ στην ομάδα του ΔΓΝ και στην ομάδα του προδιαβήτη (IFG+ΔΑΓ) ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα των φυσιολογικών ατόμων ($p=0,005$ και $p=0,009$ αντίστοιχα). Φαίνεται ότι στα αρχικά στάδια της ινσουλινοαντίστασης μπορεί να παρατηρηθούν αυξημένα βασικά επίπεδα ΝΟ, στη συνέχεια όμως η εξάντληση του ΝΟ ή η αναποτελεσματικότητα της δράσης του μπορεί να συσχετισθεί με εξέλιξη σε ΣΔ2, αρτηριακή ακαμψία και καρδιαγγειακή νόσο, όπως ανέφερε ο Brillante το 2009.²⁹⁸ Συνεπώς, στα πρώιμα στάδια της διαταραχής της ινσουλινοαντίστασης, τα αυξημένα επίπεδα ΝΟ μπορεί να αντιπροσωπεύουν τους αντισταθμιστικούς παράγοντες της πρώιμης διαταραχής. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί το ΝΟ ρυθμίζει την αγγειοδιαστολή, την πήξη του αίματος, την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών.²⁹⁹

Τα επίπεδα του ΝΟ δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στα φυσιολογικά άτομα, στα άτομα με ΔΑΓ και στα διαβητικά άτομα. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν στην Karachi study³⁰⁰ και στη μελέτη του Rizk A.,³⁰¹ σύμφωνα με τις οποίες δεν υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στα επίπεδα του ΝΟ ανάμεσα στα φυσιολογικά άτομα και στους διαβητικούς. Στην Karachi study, οι διαβητικοί ασθενείς με υπέρταση είχαν υψηλότερα επίπεδα ΝΟ συγκριτικά με τους φυσιολογικούς ασθενείς. Στην μελέτη του Rizk, άτομα που δεν είχαν διαβήτη είχαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, γεγονός που φανερώνει την ύπαρξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και του οξειδωτικού stress από άλλη αιτία. Υπάρχουν και άλλες μελέτες που αναφέρουν αντίθετα αποτελέσματα από τα δικά μας και συγκεκριμένα υψηλότερα επίπεδα ΝΟ στους διαβητικούς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς.^{302,303} Μία μελέτη από το Ιράν αναφέρει υψηλότερα επίπεδα ΝΟ χρησιμοποιώντας την αντίδραση Greiss για το προσδιορισμό του ΝΟ, σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, υποθέτοντας ότι η υπερπαραγωγή του ΝΟ επηρεάζει τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Αντίθετα, ο Amrita Ghosh το 2011 αναφέρει επίπεδα ΝΟ χαμηλότερα στους διαβητικούς συγκριτικά με

τους μη διαβητικούς.³⁰⁴ Η αντιφατικότητα των αποτελεσμάτων πιθανόν οφείλεται στην ετερογένεια του σχεδιασμού των μελετών και στην ετερογένεια των διαφόρων εργαστηριακών μεθόδων προσδιορισμού των μορίων που χαρακτηρίζουν την ποσοτικοποίηση του οξειδωτικού stress. Ως εκ τούτου κρίνεται αναγκαίος ο σχεδιασμός προοπτικών μελετών, αλλά και η ύπαρξη μιας συγκεκριμένης, προτυποποιημένης μεθόδου εκτίμησης των επιπέδων του NO, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών.

Σημαντικές αλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στη δομή τους έχουν αναφερθεί στο διαβήτη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αγγειακές επιπλοκές.^{305,306} Η υπεροξειδωση των λιπιδίων επίσης είναι μία διαδικασία που σχετίζεται με ελεύθερες ρίζες και λαμβάνει μέρος στα βιολογικά συστήματα. Τα προϊόντα αυτής της αντίδρασης μπορεί να δράσουν στο DNA και να προκαλέσουν αλλαγές.³⁰⁷ Τα οξειδωμένα λιπίδια είναι σε θέση να παράγουν MDA ως προϊόν αποσύνθεσης και ο μηχανισμός πιστεύεται ότι περιλαμβάνει τον σχηματισμό των προσταγλανδινών, όπως και ενδοϋπεροξειδίων από πολυακόρεστο λιπαρό οξύ (PUFA) με δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς.³⁰⁸ Η αύξηση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων είναι επίσης μια ένδειξη της μείωσης των μηχανισμών άμυνας, με ενζυματικά και μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά.³⁰⁹ Αυξημένα επίπεδα MDA σε πλάσμα, ορό και σε πολλούς άλλους ιστούς έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.^{310,311} Το γεγονός αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι η υπεροξειδική βλάβη ενδέχεται να εμπλέκεται στην ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών. Το 1991, ο Baynes και ακολούθως οι Ramesh et al το 2012,^{312,313} ανέφεραν ότι η υπεροξειδωση των λιπιδίων στο διαβήτη προκαλεί δευτερογενείς επιπλοκές, όπως αθηροσκλήρωση και διαταραχή των νευρών. Οι Yang και συν. το 2009 παρατήρησαν μεγαλύτερη υπεροξειδωση των λιπιδίων και υψηλότερα επίπεδα MDA σε ποντίκια με οξεία υπεργλυκαιμία και πρότειναν ότι η αύξηση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων αύξησε τα επεισόδια εμφράγματος του μυοκαρδίου, μέσω της ενεργοποίησης της NADPH οξειδάσης, ενώ η χορήγηση αντιοξειδωτικού παράγοντα συνέβαλε στην μείωση των επεισοδίων.³¹⁴

Πρόσφατα, μια κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Bandeira και τους συνεργάτες (2012) με στόχο την εκτίμηση του οξειδωτικού στρες σε διαβητικούς ασθενείς αναφέρει σημαντικά μεγαλύτερη υπεροξειδωση λιπιδίων, γεγονός που έδειξε μια στενή σχέση με τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης, όπως παρατηρείται από την γλυκόζη νηστείας και τα επίπεδα της HbA1c.^{311,315}

Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι τα επίπεδα MDA/TBARS ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων από εκείνα της ομάδας του προδιαβήτη και της ομάδας του IFG ($p < 0,015$ και $p = 0,005$, αντίστοιχα), σε αντίθεση με άλλες μελέτες στις οποίες βρέθηκε ότι στον προδιαβήτη και στο διαβήτη υπάρχουν αυξημένα επίπεδα MDA/TBARS σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα.³¹⁶ Ο σχεδιασμός και η μεθοδολογία υπολογισμού του MDA/TBARS διαφέρουν οπότε δεν είναι δυνατή η σύγκριση των

αποτελεσμάτων. Το 2014 σε μελέτη που όμως αφορούσε ηλικιωμένα άτομα (πάνω από 65 ετών) δεν βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα TBARS ανάμεσα στους διαβητικούς και στους μη διαβητικούς ασθενείς.³¹⁷

Η πιθανή εξήγηση του ευρήματός μας είναι ένας αντιροπριστικός μηχανισμός που ίσως πραγματοποιείται στα αρχικά στάδια του προδιαβήτη. Οι περιορισμοί όμως στη μελέτη μας είναι ο μικρός αριθμός του δείγματος και η λήψη φαρμάκων που μπορεί να επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία.

Τα επίπεδα της TAC ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα των διαβητικών και προδιαβητικών ασθενών σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα, αποτελέσματα που συμφωνούν με εκείνα μιας μελέτης που έδειξε ότι τα επίπεδα της TAC στο αίμα ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην διαβητική ομάδα, απ' ότι σε φυσιολογικά άτομα, χωρίς όμως να συσχετίζονται με το επίπεδο της γλυκόζης του ορού, της HbA1c και τη διάρκεια του ΣΔ.³¹⁸

Το 2014 σε μελέτη που αφορούσε σε ηλικιωμένα άτομα (πάνω από 65 ετών) βρέθηκε ότι η TAC ήταν χαμηλότερη στους διαβητικούς από ότι στους μη διαβητικούς ασθενείς. Παρόλο που ο πληθυσμός αφορούσε άτομα >65 ετών, η χαμηλή αντιοξειδωτική ικανότητα αποδόθηκε περισσότερο στο διαβήτη αυτό καθαυτό παρά στην ηλικία, διότι στη συνέχεια μελετήθηκαν άτομα με φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ με ή χωρίς υπεργλυκαιμία, επαληθεύοντας το αποτέλεσμα.³¹⁷ Η μείωση της TAC στους διαβητικούς ασθενείς αντανakλά την δράση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών απέναντι στο οξειδωτικό stress.

Ο Korkmaz και οι συνεργάτες του επίσης παρατήρησαν διαφορά στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα στους προδιαβητικούς, στους διαβητικούς και στα φυσιολογικά άτομα, παρά το γεγονός ότι στη μελέτη οι συμμετέχοντες είχαν BMI <27.³¹⁹

Αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς από ότι στα φυσιολογικά άτομα. Αυτές οι μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος ήταν αυξημένη, σαν αποτέλεσμα καλύτερης προστασίας απέναντι στις ελεύθερες ρίζες.^{320,321} Η μία μελέτη όμως αφορούσε σε έγκυες διαβητικές γυναίκες και που όπως γνωρίζουμε, η εγκυμοσύνη είναι μία ιδιαίτερη κατάσταση με υψηλές ενεργειακές ανάγκες και υψηλές απαιτήσεις σε κατανάλωση οξυγόνου.

Τα επίπεδα GSH και η GSSH, αλλά και ο λόγος της GSH/GSSG δεν διέφεραν στις ομάδες των φυσιολογικών ατόμων, των ατόμων με προδιαβήτη αλλά και στους διαβητικούς. Ο Al-Aubaidy HA το 2014 σε μία μελέτη στην οποία ερευνά αν το οξειδωτικό stress αποτελεί πρώιμο δείκτη στον προδιαβήτη, βρίσκει αποτελέσματα όμοια με τα δικά μας. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της GSH δεν διέφεραν ανάμεσα στα φυσιολογικά άτομα και στα άτομα με προδιαβήτη.^{322,323} Και άλλες μελέτες έχουν υποστηρίξει στο παρελθόν αμετάβλητες ή αυξημένες τιμές GSH.^{324,325} Όμως ο Maschirow L και οι συνεργάτες του το 2015 αναφέρουν αντίθετα αποτελέσματα από τη δική μας μελέτη και συγκεκριμένα ότι τα επίπεδα της GSH είναι χαμηλότερα στους διαβητικούς και ο λόγος GSH/GSSG είναι μειωμένος στα

άτομα με προδιαβήτη.³²⁶ Σύμφωνα με τους συγγραφείς το οξειδωτικό stress αναστέλλει την γλουταθειονική ρεδοουκτάση, το ένζυμο που μετατρέπει ξανά GSH από GSSG. Αντιλαμβανόμαστε λοιπόν ότι δεν είναι σαφές εάν τελικά αλλάζουν τα επίπεδα του GSH και με ποιο τρόπο στον προδιαβήτη και στο διαβήτη. Αυτό οφείλεται και στο γεγονός ότι υπάρχουν και άλλοι, εξωγενείς παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τις μετρήσεις, όπως η φαρμακευτική αγωγή και οι καθημερινές συνήθειες (διατροφή, άσκηση).^{327 328}

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτα απ' όλα, αυτή ήταν μια μελέτη παρατήρησης και δεν μπορεί να τεκμηριωθεί σχέση αιτίου αιτιατού. Δεύτερον, η περιοχή της Θεσσαλίας δεν μπορεί να αντιπροσωπεύει με ακρίβεια όλη τη χώρα, αν και ο επιπολασμός του ΣΔ από την τηλεφωνική έρευνα που διεξήχθη, δεν ήταν διαφορετικός. Έτσι η αναγωγή των δεδομένων μας σε ολόκληρη τη χώρα θα πρέπει να γίνει αποδεκτή με κάποια επιφύλαξη. Επιπρόσθετα, η αναγωγή των δεδομένων των 64 ατόμων που υποβλήθηκαν σε OGTT στα 100 άτομα με ΔΓΝ μπορεί να έχει ελαφρώς επηρεάσει τα αποτελέσματά μας. Τέλος, δεν μετρήσαμε HbA1c λόγω των περιορισμένων πόρων μας, γεγονός που θα μπορούσε να έχει υποτιμήσει τον συνολικό επιπολασμό του ΣΔ.

Όσον αφορά στη μελέτη του οξειδωτικού στρες, το μειονέκτημα της μελέτης μας είναι ότι έχουμε μικρό αριθμό ατόμων και ίσως να επηρεάζεται το αποτέλεσμα, όταν αυτό ανάγεται σε μεγάλο αριθμό. Περισσότερες μελέτες λοιπόν θα πρέπει να γίνουν λόγω των αντικρουόμενων ευρημάτων που πιθανότατα να οφείλονται στον διαφορετικό σχεδιασμό, στη χρήση διαφορετικών μεθόδων μετρήσεων των διαφόρων παραμέτρων αλλά και στο γεγονός ότι οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί.^{319,320,321}

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι υπάρχουν διαταραχές στα άτομα με προδιαβήτη και κυρίως στα άτομα με ΔΓΝ, αναδεικνύοντας τη σημαντικότητα του οξειδωτικού stress από τα πρωταρχικά στάδια της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων.

Είναι πολύ σημαντικό, λοιπόν, να εντοπιστούν τα άτομα με προδιαβήτη και εγκαίρως να αντιμετωπιστούν, ώστε να επιβραδυνθεί η εξέλιξη του προδιαβήτη σε διαβήτη και να μειωθούν όσο τον δυνατόν περισσότερο οι επιπλοκές αυτού.

Συνεπώς, γνωρίζοντας ότι και το διατροφικό stress, δηλαδή η υψηλή σε υδατάνθρακες και λίπη δίαιτα αυξάνει με τη σειρά της το οξειδωτικό stress, όπως προκύπτει από τα αυξημένα προϊόντα υπεροξειδωσης των λιπιδίων, της καρβονυλίωσης των πρωτεϊνών και των μειωμένων επιπέδων γλουταθειόνης και γενικώς του αντιοξειδωτικού συστήματος,³²⁹ αντιλαμβανόμαστε πόσο σημαντική είναι η έγκαιρη εντόπιση αυτών των ατόμων και η προσαρμογή τους σε σωστές διαιτητικές συνήθειες, όπως έχει απόδειχθεί και από την βιβλιογραφία.³²⁸ Σε μελέτη του 2013 φαίνεται ότι οι νέοι άνθρωποι με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ μπορούν με διατροφή και άσκηση να αναστρέψουν την κατάσταση κάτι που δεν μπορεί να γίνει όμως στους ενήλικες.³³⁰ Είναι γνωστό πως τα αυξημένα επίπεδα ΔΜΟ που συναντάμε στα άτομα με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης οδηγούν σε αλλαγή των

αντιοξειδωτικών επιπέδων, καταστροφή των βιομορίων, διαταραχή του κυτταρικού κύκλου και απόπτωση των μακροφάγων. Η έγκαιρη αντιοξειδωτική θεραπεία μειώνει τα επίπεδα των ΔΜΟ, οδηγεί σε αύξηση των αντιοξειδωτικών στοιχείων, μείωση των βιομορίων και μείωση της καταστροφής ή δυσμενούς αλλαγής του DNA. Νεότερες αντιοξειδωτικές θεραπείες θα μπορούσαν να αναστείλουν την επίδραση της υπεργλυκαιμίας στη μεταγραφική δραστηριότητα των κυτοκινών και χημοκινών.³³¹

18. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η μελέτη μας έδειξε πως ο επιπολασμός του ΣΔ και προδιαβήτη στη Θεσσαλία είναι υψηλός και συγκρίσιμος με εκείνον που παρατηρείται και σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής και η αύξηση της παχυσαρκίας παίζουν σημαντικό ρόλο στα ευρήματα αυτά. Το γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού έχει αδιάγνωστο ΣΔ ή προδιαβήτη πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη από το Υπουργείο Υγείας, δεδομένου ότι ο ΣΔ και οι επιπλοκές του οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα, της θνησιμότητα αλλά και αυξημένο κόστος.

Φαίνεται πως υπάρχουν από νωρίς διαταραχές στο οξειδωτικό φορτίο των ατόμων με προδιαβήτη και κυρίως των ατόμων με ΔΓΝ αναδεικνύοντας τη σημαντικότητα του οξειδωτικού στρες στη διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων.

Ο συσχετισμός ΣΔ –προδιαβήτη και οξειδωτικού stress όπως έχει περιγραφεί επέτρεψε την ταυτοποίηση και τη χρήση βιολογικών δεικτών που σχετίζονται με την ανάπτυξη ΣΔ καθώς και με τις επιπλοκές του. Πιστεύεται ότι η αναγνώριση και η εφαρμογή των νέων βιολογικών δεικτών είναι απαραίτητη για την καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης που συνοδεύεται από ΟΣ, καθώς επίσης και για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Επιπλέον μελέτες απαιτείται να διεξαχθούν για την εξεύρεση τέτοιων βιοδεικτών με σκοπό τον εντοπισμό ατόμων με υποκλινικό διαβήτη. Οι νέες τεχνολογίες, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνωματικής, της μεταβολισμικής, της γονιδιωματικής, νέες τεχνικές απεικόνισης και λειτουργικά μέτρα θα επιτρέψουν την εξερεύνηση των άγνωστων εδαφών και θα επιτρέψουν ευκαιρίες για τον εντοπισμό των βιοδεικτών εκτός των συμβατικών περιοχών των μελετών του πλάσματος του ορού και των ούρων. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται εδώ επιβεβαιώνουν τη συμμετοχή του ΟΣ στην παθοφυσιολογία του διαβήτη, κυρίως από τη φάση του προδιαβήτη και συγκεκριμένα της ΔΓΝ. Αυτή η παρατήρηση σε συνδυασμό με το υψηλό ποσοστό προδιαβήτη αλλά και αδιάγνωστου διαβήτη στη χώρα μας, αποτελούν τα κύρια ευρήματα της παρούσας εργασίας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ John C. Pickup and Gareth Williams "Textbook of diabetes 1", third edition
- ² American Diabetes Association : Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus, Diabetes Care 30 (suppl. 1): S42-S47, 2007.
- ³ "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", Diabetescare, volume 35, suppl1, Jan2012 :S64-S71
- ⁴ Harris MI, Robbin DC. Prevalence of adult-onset IDDM in the U.S. population. Diabetes Care 1994; 17:1337.
- ⁵ Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, et al. Islet cell antibodies and Fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. Diabetologia 1990, 33:561.
- ⁶ Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, et al. Gad antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. Diabetes Care 1995; 18:1557
- ⁷ Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993;42:359.
- ⁸ Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review. Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one of the rain bow. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1654.
- ⁹ Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:4635.
- ¹⁰ Cernin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1, and type 2 diabetes. Diabetes 2008;57:1433.
- ¹¹ Pettersen E, Skorpen F, Kvaloy K, et al. Genetic heterogeneity in latent autoimmune diabetes is linked to various degrees of autoimmune activity: results from the Nord Trøndelag Health Study. Diabetes 2010; 59:302.
- ¹² Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al: The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States, JAMA 286;1195-1200, 2001.
- ¹³ Lan MS, Lu J, Goto Y et al. Molecular cloning and identification of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, IA-2, from human insulinoma, DNA Cell Biol 13:505-514, 1994.
- ¹⁴ Umpierrez, GE, Smiley, D, Kitabchi, AE Narrative review: Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2006; 144:350.
- ¹⁵ Byrne M, Sturis J, Menzel S, et al: Altered insulin secretory response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the susceptibility gene MODY 3 on chromosome 20. Diabetes 45:1503-1510, 1996.
- ¹⁶ Clement K, Pueyo M, Vaxillaire M et al: Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects, Diabetologia 39:82-90, 1996.
- ¹⁷ Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4-alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1), Nature 384:458-460, 1996.
- ¹⁸ Froguel P, Vaxillaire M, Sun F et al: Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes, Nature 356:162-164, 1992.
- ¹⁹ Yamagata K, Oda N, Kaisaki P et al: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1-alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 3), Nature 384:455-458, 1996.
- ²⁰ Stoffers D, Ferrer J, Clarke W et al: Early-onset type II diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1, Nat Genet 117:138-139, 1997)
- ²¹ Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young - review. Pediatr Endocrinol Rev 2006;3 Suppl 3:514.
- ²² McDonald Tj, Colclough K, Brown R et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from type 1. Diabetes Med 2011;28:1028.
- ²³ Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N. Engl J Med 2001;345:971.
- ²⁴ Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): How many cases are we missing? Diabetologia 2010;53:2504.
- ²⁵ Herman WH, Fajans SS, Ortiz FJ, et al. Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. Diabetes 1994;43:40.
- ²⁶ Lindner T, Gragnoli C, Futura H et al. Hepatic function in a family with a nonsense mutation (R154X) in the hepatocyte nuclear factor-1-alpha/MODY1 gene. J Clin Invest 1997;100:1400
- ²⁷ Guta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS, et al. The MODY 1 gene HNF-1alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. J Clin Invest 2005; 115:1006.
- ²⁸ Froguel P, Zouali H, Vionnet N et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of the subtype of diabetes mellitus. N. Engl J Med 1993, 328:697.

- ²⁹ Kesavan P, Wang L, Davis E et al. Structural instability of mutant beta-cell glucokinase: implications for the molecular pathogenesis of the maturity-onset diabetes of young (type-2). *Biochem J* 1997;322 (Pt1):57.
- ³⁰ Velho G, Blanche H, Vaxillaire M et al: Identification of the 14 new glukokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;40:217.
- ³¹ Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, et al A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of the Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. *JAMA* 1996;276:1246.
- ³² Hansen T, Eiberg H, Rouard M, et al. Novel MODY 3 Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene: evidence for a hyperexcitability of pancreatic beta-cells to intravenous secretagogues in a glucose-tolerant carrier of a P447L mutation . *Diabetes* 1997;46:726.
- ³³ Shepherd M, Shields B, Ellard S, et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *DiabetMed* 2009;26:437.
- ³⁴ Steele AM, Shields BM, Shepherd Metal. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med* 2010;27:157.
- ³⁵ Hart AW, Baeza N, Apelqvist A, et al. Attenuation of FGF signaling in mouse beta-cells leads to diabetes. *Nature* 2000;408:864.
- ³⁶ Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999;104:R33.
- ³⁷ Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:R41.
- ³⁸ Weng J, Macfarlane WM, Lehto, et al. Functional consequences of mutations in the MODY 4 gene (IPF1) gene and coexistence with MODY 3 mutations. *Diabetologia* 2001;44:249.
- ³⁹ Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384.
- ⁴⁰ Bellane-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations. *Ann Intern Med* 2004;140:510.
- ⁴¹ Woolf AS, Feather SA, Bingham C. Recent insights into kidney diseases associated with glomerular cysts. *Pediatr Nephrol* 2002;17:229.
- ⁴² Hiesberger T, bai Y, Shao X et al. Mutation of hepatocyte nuclear factor-1 beta inhibits Pkhd1ngene expression and produces renal cysts in mice . *J Clin Invest* 2004; 113:814.
- ⁴³ Bingham C, Ellard S, Van'tHoff WG, et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1 beta gene mutation. *KidneyInt* 2003;63:1645.
- ⁴⁴ Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al. Mutations in NEUROD1 Are associated with development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999; 23:323.
- ⁴⁵ Kristinsson SY, THorolfsdottir ET, Talseth B et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1 alpha and a novel mutation in Neuro D1. *Diabetologia* 2001;44:2098.
- ⁴⁶ Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:422.
- ⁴⁷ Huopio H, Reimann F, Ashfield R et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest* 2000;106:897.
- ⁴⁸ Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen L, et al. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet* 2003;361:301.
- ⁴⁹ Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994;330:962.
- ⁵⁰ Donovan LE, Severin NE. Maternally inherited diabetes and deafness in a north American Kindred: tips for making the diagnosis and review of unique management issues. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4737.
- ⁵¹ ADA, Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35.
- ⁵² Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow up a report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
- ⁵³ ADA, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes care* 2012;31.
- ⁵⁴ Del Prato S, Tiengo A. Pancreatic diabetes. *Diabetes Reviews* 1993; 1:260).
- ⁵⁵ Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1977;:1.
- ⁵⁶ Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes. UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346:1458.
- ⁵⁷ Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat. Genet* 1998;20:143.

- ⁵⁸ Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998;7:2021.
- ⁵⁹ Boutzios G, Livadas S, Marinakis E et al. Endocrine and metabolic aspects of the Wolfram syndrome. *Endocrine* 2011;40:10.
- ⁶⁰ Gabreels BA, Swaab DF, de Kleijn DP, et al. The vasopressin precursor is not processed in the hypothalamus of Wolfram syndrome patients with diabetes insipidus: evidence for the involvement of PC2 and β2. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4026.
- ⁶¹ The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
- ⁶² Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673.
- ⁶³ Position Statement *Diabetes Care* Volume 37, Supplement 1, January 2014.
- ⁶⁴ Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
- ⁶⁵ IDF Diabetes Atlas, 4th ed. International Diabetes Federation 2009. IDF Diabetes Atlas, 3th ed. International Diabetes Federation 2007.
- ⁶⁶ Richard E., Pratley, Glenn Matfin. Pre-diabetes: clinical relevance and therapeutic approach 2007 7: 120 *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*.
- ⁶⁷ Buysschaert M, Bergman M. Definition of prediabetes. Department of Endocrinology and Diabetology, University Clinic Saint-Luc, Université Catholique de Louvain (UCL), Avenue Hippocrate 54/UCL 5474, B-1200 Brussels, Belgium Department of Endocrinology and Diabetology, University Clinic Saint-Luc, Université Catholique de Louvain (UCL), Avenue Hippocrate 54/UCL 5474, B-1200 Brussels, Belgium. martin.buysschaert@uclouvain).
- ⁶⁸ Amot A, McCarty D, Zimmet P. The rising burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Medicine* 1997;14 (Suppl 5):S1-S85.
- ⁶⁹ DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61–9.
- ⁷⁰ Katsilampros N, Steryotis J, Moiras N et al Prevalence of diabetes among glycosuric individuals in urban area of Greece. *Acta Diabetologica Latina* 1977;14:211-218.
- ⁷¹ Christakopoulos P., Karamanos V., Violaki M., et al. The prevalence of diabetes mellitus in the rural population of Greece. *Epidemiology survey. Iatriki* 29:537-46, 1976.
- ⁷² Loizou T, Pouloukas S, Tountas C, et al, 2006 An epidemiologic study on the prevalence of diabetes, glucose intolerance and metabolic syndrome in the adult population of the republic of Cyprus. *Diabetes Care* 29: 1714-1715
- ⁷³ Tentolouris N, Andrianakos A, Karanikolas G. et al., "Type 2 diabetes mellitus is associated with obesity, smoking and low socioeconomic status in large and representative samples of rural, urban, and suburban adult Greek populations," *Hormones*, vol. 11, no. 4, pp. 458–467, 2012.
- ⁷⁴ Valde's S, Botas P, Delgado E, et al. Mortality risk in Spanish adults with diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes or pre-diabetes. The Asturias study 1998–2004. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:528–34.
- ⁷⁵ Saaristo TE, Barengo NC, Korpi-Hyova I E, et al. High prevalence of obesity, central obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population. *BMC Public Health* 2008;29:423.
- ⁷⁶ Jessica Beagley, Leonor Guariguata, Clara Weil, et al. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103 (2014) 150–160.
- ⁷⁷ Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, et al, Diabetes in Europe: An update *Diabetes Research and Clinical Practice* 103 (2014) 206 – 217.
- ⁷⁸ Scott CR, Smith JM, Craddock MM, et al. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997; 100:84.
- ⁷⁹ Freedman DS, Srinivasan SR, Burke GL, et al. Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:403.
- ⁸⁰ Caprio S, Hyman LD, Limb C, et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995; 269:E118.
- ⁸¹ Joslin's Diabetes deskbook, 2nd edition, 2007.
- ⁸² Klein, R, Klein, BE, Moss, SE, et al. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994; 154:2169
- ⁸³ Gilbert, RE, Tsalamandris, C, Bach, LA, et al. Long-term glycemic control and the rate of progression of early diabetic renal disease. *Kidney Int* 1993; 44:855.
- ⁸⁴ Ritz, E, Stefanski, A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:167.
- ⁸⁵ Basic and clinical endocrinology, Greenspan's 9th edition.
- ⁸⁶ Dr Caroline MacEwen. "diabetic retinopathy". Retrieved August 2, 2011.

- ⁸⁷ Engलगau M., Linda G., Jinan S., et al. "The Evolving Diabetes Burden in the United States." *Annals of Internal Medicine*, 1 June 2004. Web. 22 Apr. 2014.
- ⁸⁸ "Causes and Risk Factors". *Diabetic Retinopathy*. United States National Library of Medicine. 15 September 2009.
- ⁸⁹ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
- ⁹⁰ UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1988;854-865
- ⁹¹ Motoaki, Kishikawa, Hideki, et al. Long-Term Results of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients Shichiri, *Diabetes Care*; Apr 2000 Supplement 2, Vol. 23, pB21.
- ⁹² Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes* 1990; 39:1116.
- ⁹³ Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005; 9:iii.
- ⁹⁴ Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225.
- ⁹⁵ Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004; 44:792.
- ⁹⁶ Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, et al. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA* 2006; 296:421.
- ⁹⁷ Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309.
- ⁹⁸ Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int* 2004; 66:2095.
- ⁹⁹ Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352:213.
- ¹⁰⁰ Kunz R, Bork JP, Fritsche L, et al. Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1653.
- ¹⁰¹ Hadjadj S, Tarnow L, Forsblom C, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and diabetic nephropathy: case-control, haplotype, and family-based study in three European populations. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1284.
- ¹⁰² Pettersson-Fernholm K, Fröjdö S, Fagerudd J, et al. The AT2 gene may have a gender-specific effect on kidney function and pulse pressure in type I diabetic patients. *Kidney Int* 2006; 69:1880.
- ¹⁰³ Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:871.
- ¹⁰⁴ Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1695. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:235.
- ¹⁰⁵ Barrett BJ, Parfrey PS. "Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium". *N. Engl. J. Med.* 2006;354 (4): 379–8.
- ¹⁰⁶ Harjai KJ, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol* 2008;101(6):812-9.
- ¹⁰⁷ McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al (1997). "Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality". *Am J Med* 103 (5): 368–75.
- ¹⁰⁸ Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al (1999). "ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions". *J Am Coll Cardiol* 33 (6): 1756–824.
- ¹⁰⁹ Macroangiopathy in type II diabetes *Anti Aro Acta Endocrinol.* 1983, 104 S75-S78.
- ¹¹⁰ Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34:29.
- ¹¹¹ Khaw, KT, Wareham, N, Bingham, S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141:413.

- ¹¹² Kuusisto, J, Mykkanen, L, Pyorala, K, et al. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43:960.
- ¹¹³ Selvin, E, Marinopoulos, S, Berkenblit, G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421.
- ¹¹⁴ Selvin, E, Coresh, J, Golden, SH, et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1910.
- ¹¹⁵ Selvin, E, Coresh, J, Golden, SH, et al. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28:1965.
- ¹¹⁶ Meigs, JB, Singer, DE, Sullivan, LM, et al. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): the NIDDM Patient Outcomes Research Team. *AmJMed* 1997; 102:38.
- ¹¹⁷ Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362:800.
- ¹¹⁸ Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103:2668.
- ¹¹⁹ Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765.
- ¹²⁰ Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151:394.
- ¹²¹ Bousageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343:d4169.
- ¹²² Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343:d6898.
- ¹²³ Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22:233.
- ¹²⁴ Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164:2147.
- ¹²⁵ Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm. *Am J Med* 2005; 118:939. 41-43 .
- ¹²⁶ KhawKT, WarehamN, LubenR, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322:15.
- ¹²⁷ Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43:817.
- ¹²⁸ Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, et al. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45:1115.
- ¹²⁹ Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *PharmacolTher* 2008; 120:1.
- ¹³⁰ Franse LV, Valk GD, Dekker JH, et al. 'Numbness of the feet' is a poor indicator for polyneuropathy in Type 2 diabetic patients. *DiabetMed* 2000; 17:105.
- ¹³¹ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UKProspectiveDiabetesStudy (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837.
- ¹³² Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:150.
- ¹³³ Davies M, Brophy S, Williams R, et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *DiabetesCare* 2006; 29:1518.
- ¹³⁴ Brossen B, Bergenheim T, Lithnec F. The epidemiology of foot lesions in diabetic patient aged 15-50 years. *Diabet Med* 1990; 7:438-444.
- ¹³⁵ A. Bulton, The diabetic foot: epidemiology, risk factors and the status of care. *DiabeticVoice*;5:November 2005.
- ¹³⁶ WaltersDP, GatlingW, MulleeMA, et al. The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group. *Diabet Med* 1992; 9:354-358.
- ¹³⁷ De Sonnaville JJ, Colly LP, Wijked D, et al. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 35:149-156.

- ¹³⁸ Lancet; 2005.366;1674
- ¹³⁹ Matsuda A. Gangrene and ulcer of the lower extremities in diabetic patients. *Diabetes Res ClinPract* 1994, 24 (suppl): S20.
- ¹⁴⁰ Gujral JS, McNally PG, OMalley BP, Burden AC. Ethnic differences in the incidence of lower extremity amputation secondary to diabetes mellitus. *DiabetMed* 1993, 10: 271-274.
- ¹⁴¹ American Diabetes Association Position Statement :Preventive F (Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation.Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13:513.)
- ¹⁴² Davis WA, Norman PE, Bruce DG, et al. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2006; 49:2634.
- ¹⁴³ Migdalis HN. Νευροπαθητική αρθροπάθεια ή αρθροπάθει του charcot. Από: Μυγδάλης HN (επιστ. Εκδ.): Το διαβητικό πόδι. Εκδ ΖΗΤΑ, Αθήνα 2002:163-182.
- ¹⁴⁴ James, William D. Berger, et al (2006). *Andrews Diseases of the skin: Clinical Dermatology*. Saunders Elsevier.
- ¹⁴⁵ Melin H. An atrophic circumscribed skin lesion in the lower extremities of diabetics. *Act Med Scand* 1964;176(Suppl.423):9-75.
- ¹⁴⁶ Danowski TS, Sabeh G, Sarver ME et al. Shin spots and diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1966;251:570-5.
- ¹⁴⁷ Goyal A, Raina S, Kaushal SS et al. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. *Indian J Dermatol* 2010;55:39-41.
- ¹⁴⁸ Ragunatha S, Anitha B, Inamadar AC, et al. Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. *Indian J Dermatol* 2011;56:160-4.
- ¹⁴⁹ Timshina DK, Thappa DM, Agrawal A. A clinical study of dermatoses in diabetes to establish its markers. *Indian J Dermatol* 2012;57:20-5.
- ¹⁵⁰ Shemer A, Bergman R, Linn S, et al. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetic mellitus. *Int J Dermatol* 1998;37:113-15.
- ¹⁵¹ Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39:101-06.
- ¹⁵² Abdollahi A, Daneshpazhooh M, Armirchaghmaghi E, et al. Dermopathy and retinopathy in diabetes: is there an association? *Dermatology* 2007;214:133-6.
- ¹⁵³ Rapini, Ronald P. Bologna, et al (2007). *Dermatology: 2-Volume Set*. St. Louis: Mosby. ISBN 1-4160-2999-0. Jump up^
- ¹⁵⁴ Greenspan, basic and clinical endocrinology 9th edition.
- ¹⁵⁵ Muller SA, Winklemann RK, *Necrobiosis lipoidica diabetorum* : a clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol* 1966;93:272-81.
- ¹⁵⁶ Lim C, Tschuchnigg M, Lim J. Squamous cell carcinoma arising in an area of long-standing necrobiosis lipoidica. *J Cutan Pathol*. Aug 2006;33(8):581-3.
- ¹⁵⁷ Clement M, Guy R, Pembroke AC. Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica. *Arch Dermatol*. Jan 1985;121(1):24-5.
- ¹⁵⁸ O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ et al. *Necrobiosis lipoidica*: only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1999;140:283-6.
- ¹⁵⁹ Mistry N, Chih-Ho Hong H, Crawford RI. Pretibial angioplasty: a novel entity encompassing the clinical features of necrobiosis lipoidica and the histopathology of venous insufficiency. *J Cutan Med Surg*. Jan-Feb 2011;15(1):15-20.
- ¹⁶⁰ Ullman S, Dahl MV. *Necrobiosis lipoidica*. An immunofluorescence study. *Arch Dermatol*. Dec 1977;113(12):1671-3.
- ¹⁶¹ D'Autreaux B., Toledano M.B. ROS as signaling molecules: Mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007;8:813-824.
- ¹⁶² Bulkley Gregory, (2002). Free radicals and reactive oxygen species. The evolution of a scientific concept. *COSMOS JOURNALS*.
- ¹⁶³ Halliwell Barry and Gutteridge John M.C. (1998). *Free radicals in biology and chemistry*, Oxford Science Publications Halliwell and Gutteridge, 1998.
- ¹⁶⁴ Gabi Nindl, *Cell Science Reviews*, Vol 1, No 2, 2004
- ¹⁶⁵ Halliwell Barry and Carroll E Cross (1994). Oxygen-derived Species: Their Relation to Human Disease and Environmental Stress. *Environ Health Perspect*, 102(Suppl 10):5-12 (1994).
- ¹⁶⁶ Rovira Ilsa I., Finkel Toren (2002). Surviving an aerobic environment : aging under oxidative stress. *Geriatrics*, 3(4).
- ¹⁶⁷ Druege W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.*, 82(1): 47-95
- ¹⁶⁸ Standman E.R. (2001). Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Ann N Y Acad Sci.*, 928:22-38.

- ¹⁶⁹ Lelli JL, Becks LL, Dabrowska MI, et al (1998) "ATP converts necrosis to apoptosis in oxidant-injured endothelial cells" *Free Radic. Biol. Med* 25 (6):694-702.
- ¹⁷⁰ Gems D, Partridge L. Stress-response hormesis and aging: "That which does not kill us makes us stronger". *Cell Metab.* 2008 Mar;7(3):200-3.
- ¹⁷¹ Reilly PM, Bulkley GB. Tissue injury by free radicals and other toxic oxygen metabolites. *Br J Surg.* 1990 Dec;77(12):1323-4
- ¹⁷² Arrigo Ap. Gene expression and the thiol redox state. *Free Radic Bil Med* 1999, 27:"936-944
- ¹⁷³ Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: Implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta* 2003, 333:19-39
- ¹⁷⁴ Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82:291-295.
- ¹⁷⁵ Hui Yang, Xun Jin, et al oxidative stress and diabetes mellitus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 49(11):1773-82 • August 2011
- ¹⁷⁶ Maiese K, Morhan SD, Chong ZZ. Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Curr Neurovasc Res* 2007;4:63-71.
- ¹⁷⁷ Niello VI, Fernandez VS, Alvaro C, et al. Protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient myocytes show increased insulin sensitivity and protection against tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56:404-13.
- ¹⁷⁸ Chong ZZ, Maiese K. Targeting WNT, Protein kinase B, and mitochondrial membrane integrity to foster cellular survival in the nervous system. *Histol Histopathol* 2004;19:495-504.
- ¹⁷⁹ You Z, Sains D, Chen S, et al. Wnt signaling promotes oncogenic transformation by inhibiting c-Myc-induced apoptosis. *J Cell Biol* 2002;157:429-40.
- ¹⁸⁰ Fares RV, Saja MP, Standaer ML. Insulin-sensitive protein kinases (atypical protein kinase C and protein kinase B/Akt): actions and defects in obesity and type II diabetes. *Exp Biol Med* (Maywood) 2005;230:593-605).
- ¹⁸¹ Ceriello A, New Insights on oxidative stress and Diabetic Complications May Lead to a 'Causal' Antioxidant Therapy *Diabetes Care* 2003; 26:1589-1596.
- ¹⁸² Griending KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:1141-1147.
- ¹⁸³ Kohno M. Applications of electron spin resonance spectrometry for reactive oxygen species and reactive nitrogen species research. *J Clin Biochem Nutr.* 2010 Jul;47(1):1-11.
- ¹⁸⁴ Butler R, Morris AD, Belch JJ, et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 746-51.
- ¹⁸⁵ Christy-Lynn M. Cooke, Sandra T. Davidge *American Journal of Physiology - Cell Physiology* Published 1 February 2002 Vol. 282 no. 2, C395-C402
- ¹⁸⁶ Poutout V., Robertson R.P. Glucolipotoxicity: Fuel excess and β -cell dysfunction. *Endocr. Rev.* 2008;29:351-366.
- ¹⁸⁷ Sakai K., Matsumoto K., Nishikawa T., et al. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic β -cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;300:216-222
- ¹⁸⁸ Pi J., Bai Y., Zhang C.Y. et al. Reactive oxygen species as a signal in glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes.* 2007;56:1783-1791.)
- ¹⁸⁹ LeLoup C., Turrel-Cuzin C., Magnan C., et al. Mitochondrial reactive oxygen species are obligatory signals for glucose-induced insulin secretion. *Diabetes.* 2009;58:673-681.
- ¹⁹⁰ Li N., Brun T., Chop M., et al. Transient exposure of β -cells to oxidative stress interrupts the transduction of signals normally coupling glucose metabolism to insulin secretion. *J. Biol. Chem.* 2009;284:23602-23612.
- ¹⁹¹ Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Investig.* 2004;114:1752-1761
- ¹⁹² Emerging Risk, Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-2222.
- ¹⁹³ Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Department of Health and Human Services; Atlanta, GA, USA: 2011.
- ¹⁹⁴ Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress a pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterio scler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:816-823.
- ¹⁹⁵ Wautier J. L., Schmidt A.M. Protein glycation: A firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ. Res.* 2004;95:233-238.
- ¹⁹⁶ Candido R., Forbes J.M., Thomas M.C., et al. A breaker of advanced glycation and products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ. Res.* 2003;92:785-792)

- ¹⁹⁷ Nakamura Y, Horii Y, Nishino T, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycosylation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. *Am J Pathol.* 1993;143:1649-1656.
- ¹⁹⁸ Evans JK, Goldfine ID, Maddux B, et al. Are Oxidative stress-Activated Signaling, Pathways mediators of Insulin Resistance and β -cell Dysfunction? *Diabetes* 2003;52:1-8.
- ¹⁹⁹ Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5:561-568
- ²⁰⁰ Morre DM, Lenaz G, Morre DJ. Surface oxidase and oxidative stress propagation in aging. *J Exp Biol.* 2000;203:1513-1521.
- ²⁰¹ Ramana KV, Chandra D, Srivastava S, et al. Nitric oxide regulates the polyol pathway of glucose metabolism in vascular smooth muscle cells. *FASEB J.* 2003;17:417-425.
- ²⁰² Geraldès P, King G.L. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ. Res* 2010,106,1319-1331.
- ²⁰³ Inoguchi T, Battan R, Handler E, et al. Preferential elevation of protein kinase C isoform β II, and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: Differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl. Acad. Sci USA* 1992,89, 11059-11063.
- ²⁰⁴ Craz M.B, Seftel A. Glucose-induced change in protein kinase C and nitric oxide are prevented by vitamin E. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab* 2000,278, E146-E152.
- ²⁰⁵ Zhong Y, Wang JJ, Zhang SX. Intermittent but not constant high glucose induces ER stress and inflammation in human retinal pericytes. *Adv Exp Med Biol.* 2012;723:285-92.
- ²⁰⁶ Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res.* 2007;55:498-510.
- ²⁰⁷ Chen YQ, Su M, Walia RR, et al. Sp1 sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells. *J Biol. Chem.* 1998;273:8225-8231.
- ²⁰⁸ Du XL, Edelstein D, Rossetti L, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2000;97:12222-12226.
- ²⁰⁹ Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Brownlee M. Hyperglycemia potentiates collagen-induced platelet activation through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes.* 2001;50:1491-1494.
- ²¹⁰ Hart GW. Dynamic O-linked glycosylation of nuclear and cytoskeletal proteins. *Annu Rev Biochem.* 1997;66:315-335.
- ²¹¹ Musicki B, Kramer MF, Becker RE, et al. Inactivation of phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (Ser-1177) by O-GlcNAc in diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:11870-11875.)
- ²¹² Nishikawa T., Edelstein D., et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000,404,787-790
- ²¹³ Korshunov S.S, Skulachev V.P., et al. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett* 1997, 416, 15-18.
- ²¹⁴ Ola M.S, Nawaz M.I, Khan HA, et al. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy. *Int J. Mol Sci* 2013, 14, 2559-2572).
- ²¹⁵ Rodríguez-Carrizalez A.D., Castellanos-González J.A., Martínez-Romero E.C., et al. Oxidants, antioxidants and mitochondrial function in non-proliferative diabetic retinopathy. *J. Diabetes.* 2013.
- ²¹⁶ Yamagishi S, Maeda S, Matsui T, et al. Role of advanced glycation and products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochim. Biophys. Acta* 2012,1820,663-671
- ²¹⁷ Dario Pitocco 1, Manfredi Tesaro 2, Rizzi Alessandro et al. Oxidative Stress in Diabetes: Implications for Vascular and Other Complications *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 21525-21550;
- ²¹⁸ Geraldès P, Hiraoka-Yamamoto J, et al. Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy. *Nat Med.* 2009;15:1298-1306.
- ²¹⁹ Yafai Y., Landiev I., Lange J., et al. Basic fibroblast growth factor contributes to a shift in the angioregulatory activity of retinal glial (Müller) cells. *PLoS One.* 2013;8:e68773.
- ²²⁰ Al-Kafaji G., Golbahar J. High glucose-induced oxidative stress increases the copy number of mitochondrial DNA in human mesangial cells. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:754946
- ²²¹ Taniguchi K., Xia L., Goldberg H.J., et al. Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice. *Diabetes.* 2013
- ²²² Van Dam P.S., Cotter M.A., Bravenboer B., Cameron N.E. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 2013
- ²²³ Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: Therapeutic perspectives. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013;2013:168039:1-168039:15
- ²²⁴ American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S in 2012. *Diabetes Care* 2013;31:1033-1046

- ²²⁵ The economic costs of Diabetes: Is it time for a new treatment paradigm? *Diabetes Care*, Volume 36, April 2013, Timothy M. Dall, Wenya Yang, Pragna Halder et al. The economic Burden of Elevated Blood Glucose Levels in 2012: Diagnosed and Undiagnosed Diabetes, Gestational Diabetes Mellitus, and Prediabetes. *Diabetes Care* 2014;37:3172-3179
- ²²⁶ Pei-Ju Liano, PhD, Zu-Yu Lin, et al. The Relationship Between Type 2 Diabetic Patients' Early medical Care-Seeking Consistency to the same Clinician and health Care System and Their Clinical Outcomes' *Medicine* Volume 94, Number 7, February 2015.
- ²²⁷ Liebl A1, Jones S, Benroubi M, et al. Clinical outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes: 6-month data from the INSTIGATE observational study in five European countries *Curr Med Res Opin.* 2011 May;27(5):887-95.
- ²²⁸ Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. The epidemiology of Type-2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med* 2005; 22: 1581–1588.
- ²²⁹ Athanasakis K1, Ollandezos M, Angeli A, et al. Estimating the direct cost of Type 2 diabetes in Greece: the effects of blood glucose regulation on patient cost. *Diabet Med.* 2010 Jun;27(6):679-84.
- ²³⁰ Ministry of Development, General Secretariat of Commerce. 2007 2nd price bulletin. Available at <http://www.gge.gr/37/sub.asp?2378> Last accessed 03 September 2009
- ²³¹ Aloumanis K., Benroubi M., Sourmeli S. et al. "Clinical outcomes and costs for patients with type 2 diabetes mellitus initiating insulin therapy in Greece" two-year experience from the INSTIGATE study" *Primary Care Diabetes*, vol. 7, no. 3, pp.235-242,2013.
- ²³² Rombopoulos G., Hatzikou M., Latsou D, et al. The prevalence of hypoglycemia and its impact on the quality of life (QoL) of the type 2 diabetes mellitus patients (the HYPO Study)," *Hormones*, vol.12, no.4, pp.550-558,2013.)
- ²³³ "Medical Claim cost impact of improved Diabetes control for medicine and commercially insured patients with type 2 diabetes" *Journal of Managed Care Pharmacy.* Vol.19,No.8, October 2013.)
- ²³⁴ Byers T et al. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2015 April
- ²³⁵ Sweeting AN1, Tabet E1, Caterson ID2, et al. Management of obesity and cardiometabolic risk - role of phentermine/extended release topiramate. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 Feb 12;7:35-44. 2014.
- ²³⁶ I. Migdalis, G. Rombopoulos M. Hatzikou, et al. The cost of Managing Type 2 diabetes mellitus in Greece: A Retrospective Analysis of 10-Year Patient Level Data "The HERCULES Study" <http://www.hindawi.com/journals/ije/aa/520759>
- ²³⁷ Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, et al Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr* 2010;8:29.
- ²³⁸ Koukoulis GN, Sakka C, Katsaros F. et al. High rates of obesity prevalence in adults living in central Greece: data from the ARGOS study. *Hormones (Athens).*2010 Jul-Sep;9(3):253-62.
- ²³⁹ <http://www.e-demography.gr/Elstat> Publications POPULATION & HOUSING CENSUS 18th MARCH 2001 PIREAS 2009 ñ ISSN 1106 – 5761 .(Population census 2001.General Secretariat of the National Statistical Service of Greece. <http://statistics.gr/portal/page/portal/ESYE>), βιβλιογραφία),
- ²⁴⁰ Population census 2001.General Secretariat of the National Statistical Service of Greece. <http://statistics.gr/portal/page/portal/ESYE>.
- ²⁴¹ Anon Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999; 1-65.
- ²⁴² Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, et al. 2012 Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 379: 2279-2290
- ²⁴³ Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. 1985 Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
- ²⁴⁴ National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, 2002 Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. NIH Publication No. 02-5215. Bethesda, MD: National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health.
- ²⁴⁵ Garrow JS, Webster J, 1985 Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes*, 9: 147-153.
- ²⁴⁶ WHO Obesity, 2000 Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. World Health Organization: Geneva.
- ²⁴⁷ Reddy Y.N., Murthy S.V., Krishna D.R., et al (2004). Role of free radicals and antioxidants in tuberculosis patients. *Indian J Tuberc*, 51:213-218.

- ²⁴⁸ Tietze F. (1969). Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Analyt. Biochem.*, 27:502-522.
- ²⁴⁹ Janaszewska A., Bartosz G. (2002). Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand J Clin Invest.*, 62 :231-236.
- ²⁵⁰ Keles M.S., Taysi S., Sen N., et al. (2001). Effects of corticosteroid therapy on serum and CSF malondialdehyde and antioxidant proteins in multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.*, 28:141-143.
- ²⁵¹ Aebi et al. (1984). Catalase in vitro. *Methods Enzymol.*, 105:121-126.
- ²⁵² Lionis CD, Sasarolis SM, Koutis AD, et al, 1996 Measuring the prevalence of diabetes mellitus in a Greek primary health care district. *Fam Pract* 13: 18-21.
- ²⁵³ Melidonis AM, Tournis SM, Kompoti MK, et al, 2006 Increased prevalence of diabetes mellitus in a rural Greek population. *Rural Remote Health* 6: 534-22
- ²⁵⁴ Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al, 2006 Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 29:1263-1268.
- ²⁵⁵ Beagley J, Guariguata L, Weil C, et al. 2014 Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetew Res Clin Pract* 103: 150-160.
- ²⁵⁶ Metelko Z, Pavlic-Renar I, Poljicanin T, et al. 2008 Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract* 81: 263-267.
- ²⁵⁷ PJ, Nijpels G, Dekker JM, 2010 Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 33: 61-66.
- ²⁵⁸ Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al, 2003 High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening: the KORA survey 2000. *Diabetologia* 46: 182-189.
- ²⁵⁹ Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al, 2013 TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 28: 169-180.
- ²⁶⁰ Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al, 2012 Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the diabetes study. *Diabetologia* 55: 88-93.
- ²⁶¹ Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, et al, 2010 First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med* 27: 879-881.
- ²⁶² Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al, 2009 Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 32: 287-294.
- ²⁶³ Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, et al. 2005 Moderate Alcohol Consumption Lowers the Risk of Type 2 Diabetes A meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 28: 719-725.
- ²⁶⁴ International Diabetes Federation. (IDF). Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- ²⁶⁵ Kumari M, Head J, Marmot M, 2004 Prospective study of social and other risk factors for incidence of type2 diabetes in the Whitehall II study. *Arch Intern Med* 164: 1873e80..
- ²⁶⁶ Jaffiol C, Thomas F, Bean K, et al. 2013 Impact of socioeconomic status on diabetes and cardiovascular risk factors: results of a large French survey. *Diabetes Metab* 39: 56e62.1,42
- ²⁶⁷ Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, et al. 1988 Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 82: 1398-1406.
- ²⁶⁸ Leahy JL, 2005 Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 36: 197-209.44
- ²⁶⁹ Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al, 1990 Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 132: 501-513.
- ²⁷⁰ Lundgren H, Bengtsson C, Blohme G, et al. 1989 Adiposity and adipose tissue distribution in relation to incidence of diabetes in women: results from a prospective population study in Gothenburg, Sweden. *Int J Obes* 13: 413-423.
- ²⁷¹ Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, et al. 1987 Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health* 77: 439-444
- ²⁷² Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N, 2011 Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 60: 1456-1464.
- ²⁷³ Chiolerio A, Wietlisbach V, Ruffieux C, et al. 2006 Clustering of risk behaviors with cigarette consumption: a population-based survey. *Prev Med* 42: 348-353
- ²⁷⁴ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, 2004 Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952.51
- ²⁷⁵ McKillop AM, Flatt PR. Emerging applications of metabolomic and genomic profiling in diabetic clinical medicine. *Diabetes Care*. 2011;34:2624–30].

- ²⁷⁶ Yang, X. Jin, C.W. Kei Lam, S.K. Yan Oxidative stress and diabetes mellitus *Clin Chem Lab Med*, 49 (2011), pp. 1773–1782
- ²⁷⁷ P. Rosen, P.P. Nawroth, G. King, et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a congress series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society *Diabetes Metab Res Rev*, 17 (2001), pp. 189–212
- ²⁷⁸ S. Penckofer, D. Schwertz, K. Florczak Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants *J Cardiovasc Nurs*, 16 (2002), pp. 68–85
- ²⁷⁹ J.A. Beckman Endothelial dysfunction S.P.M.D.M. Stern (Ed.), *Diabetes and cardiovascular disease integrating science and clinical medicine*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2004), pp. 239–250
- ²⁸⁰ S. Devaraj, S. Vega-Lopez, I. Jialal Antioxidants, Oxidative stress, and inflammation in diabetes S.P.M.D.M. Stern (Ed.), *Diabetes and cardiovascular disease integrating science and clinical medicine*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2004), pp. 19–35.
- ²⁸¹ Muller G, Morawietz H. NAD(P)H oxidase and endothelial dysfunction. *Horm Metab Res* 2009;41:152-158. Muller G, Goettsh C, Morawietz H. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Hamostaseologie* 2007;27:5-12).
- ²⁸² Muller G, Goettsh C, Morawietz H. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Hamostaseologie* 2007;27:5-12).
- ²⁸³ Koya D, Jirousek MR, Lin YW, et al. (1997) Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 100: 115-126.
- ²⁸⁴ Koya D, Haneda M, Nakagawa H, et al. (2000) Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J* 14: 439-447.8].
- ²⁸⁵ Ling Gao and Giovanni E. Mann. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling. *Diabetes Metab*.2008 Feb;34suppl 2:S43-8.
- ²⁸⁶ Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, et al. (2009) Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res* 335: 165-189.
- ²⁸⁷ He Z, King GL (2004) Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33: 215-238, xi-xii.
- ²⁸⁸ Amy S. Shah et al, Prediabetes: The Effects on Arterial Thickness and Stiffness in Obese Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar; 99(3): 1037–1043.
- ²⁸⁹ Aydin Y, Berker D, Ustün I, et al. Evaluation of carotid intima media thickness in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Minerva Endocrinol*. 2011;36:171–179
- ²⁹⁰ Li CH, Wu JS, Yang YC, et al. Increased arterial stiffness in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E658–E662 [PubMed]
- ²⁹¹ Marini MA, Succurro E, Castaldo E, et al. Cardiometabolic risk profiles and carotid atherosclerosis in individuals with prediabetes identified by fasting glucose, postchallenge glucose, and hemoglobin A1c criteria. *Diabetes Care*. 2012;35:1144–1149
- ²⁹² Paik JK, Kim M, Kwak JH, et al. Increased arterial stiffness in subjects with impaired fasting glucose. *J Diabetes Complications*. 2013;27:224–228
- ²⁹³ Shin JY, Lee HR, Lee DC. Increased arterial stiffness in healthy subjects with high-normal glucose levels and in subjects with pre-diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:30.
- ²⁹⁴ Lukich E, Matas Z, Boaz M, et al. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:365–370
- ²⁹⁵ Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*. 1980;1:1373–1376,
- ²⁹⁶ Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287:867–870
- ²⁹⁷ DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397–405.
- ²⁹⁸ Brillante DG, Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):73-8.
- ²⁹⁹ Haidara MA1, Yassin HZ, Rateb M, et al. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006 Jul;4(3):215-27.
- ³⁰⁰ Khan M A. PhD thesis. Karachi: University of Karachi; Nitric Oxide and Lipid Peroxidation Status in Diabetes Mellitus and Hypertension. ID Code: 1134.

- ³⁰¹ Rizk A, El-Fattah AA, Wadie A, et al. Serum nitric oxide in patients with acute coronary syndromes: Correlation with the extent of myocardial ischemia and role of diabetes mellitus. *Crit Care*. 2004;8:80.
- ³⁰² Ozden S, Tatlipinar S, Biçer N, et al. Basal serum nitric oxide levels in patients with type 2 diabetes mellitus and different stages of retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2003;38:393–6.
- ³⁰³ Izumi N, Nagaoka T, Mori F, et al. Relation Between Plasma Nitric Oxide Levels and Diabetic Retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50:465–8.
- ³⁰⁴ Ghosh A, Sherpa ML, Bhutia Y, et al. Serum nitric oxide status in patients with type 2 diabetes mellitus in Sikkim. *Int J Appl Basic Med Res*. 2011 Jan;1(1):31-5
- ³⁰⁵ Fowler M. J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77–82.
- ³⁰⁶ Abou-Seif MA, Youssef AA. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin Chim Acta*. 2004;346:161–70.
- ³⁰⁷ Ceriello A1. Oxidative stress and diabetes-associated complications *Endocr Pract*. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:60-2
- ³⁰⁸ Pandey K. B., Rizvi S. I. Biomarkers of oxidative stress in red blood cells. *Biomedical Papers*. 2011;155(2):131–136.)
- ³⁰⁹ Saddala R. R., Thopireddy L., Ganapathi N., et al. Regulation of cardiac oxidative stress and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats treated with aqueous extract of *Pimpinella tirupatiensis* tuberous root. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2013;65(1-2):15–19.
- ³¹⁰ Moussa S. A. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian Journal of Biophysics*. 2008;18:225–236.
- ³¹¹ M. Bandeira S., Da S. Guedes G., da Fonseca L. J. S., et al. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012;2012:13.
- ³¹² Baynes J. W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405–412.
- ³¹³ Ramesh B., Karuna R., Sreenivasa R. S., et al. Effect of *Commiphora mukul* gum resin on hepatic marker enzymes, lipid peroxidation and antioxidants status in pancreas and heart of streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012;2(11):895–900
- ³¹⁴ Yang Z., Laubach V. E., French B. A., et al. Acute hyperglycemia enhances oxidative stress and exacerbates myocardial infarction by activating nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase during reperfusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;137(3):723–729
- ³¹⁵ Hartley DP, Kroll DJ, Petersen DR. Prooxidant-initiated lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes: detection of 4-hydroxynonenal- and malondialdehyde-protein adducts. *Chem Res Toxicol*. 1997;10:895–905.
- ³¹⁶ Su Y1, Liu XM, Sun YM, et al. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and prediabetes. *Int J Clin Pract*. 2008 Jun;62(6):877-82.
- ³¹⁷ Sylwia Dzięgielewska-Gęsiak, et al. Role of Lipid Peroxidation Products, Plasma Total Antioxidant Status, and Cu-, Zn-Superoxide Dismutase Activity as Biomarkers of Oxidative Stress in Elderly Prediabetics *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2014 (2014), Article ID 987303
- ³¹⁸ Rani AJ, Mythili SV J. Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Clin Diagn Res*. 2014 Mar; 8(3):108-10.
- ³¹⁹ Korkmaz GG, Konukoglu D, Kurtulus EM, et al. Total antioxidant status and markers of oxidative stress in subjects with normal or impaired glucose regulation (IFG, IGT) in diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73 (8): 641– 649.
- ³²⁰ Al-Sheibly MM, Mansour MA. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in diabetic and hypertensive women during labor. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 329743.
- ³²¹ Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, et al. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in un-complicated type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2012;40(2):709–716.
- ³²² Rajagopal V. Sekhar, MD1,2, Siripoom V et al. Glutathione Synthesis Is Diminished in Patients With Uncontrolled Diabetes and Restored by Dietary Supplementation With Cysteine and Glycine *Diabetes Care* 2011 Jan; 34(1): 162-167
- ³²³ Al-Aubaidy HA, Jelinek HF Oxidative stress and triglycerides as predictors of subclinical atherosclerosis in prediabetes. *Redox Rep*. 2014 Mar;19(2):87-91.
- ³²⁴ Ozkilic, A. C., M. Cengiz, et al. (2006). The role of N-acetylcysteine treatment on antioxidative status in patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Basic & Clinical Physiology & Pharmacology* 17(4): 245-254.
- ³²⁵ Straface, E., R. Rivabene, et al. (2002). Structural changes of the erythrocyte as a marker of non-insulin-dependent diabetes: protective effects of N-acetylcysteine. *Biochemical*

and Biophysical Research Communications 290: 1393-1398.

³²⁶ Maschirow L1, Khalaf K2, Al-Aubaidy HA3, et al. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes--Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening. Clin Biochem. 2015 Jun;48(9):581-5.

³²⁷ Eugene G. Butkowski et al. Diabetes, oxidative stress and cardiovascular risk. Journal of Medicine and Clinical Sciences ISSN 2315-6864 Vol. 5(1) pp. 17-23 January 2016

³²⁸ Diamanti-Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki EA, Kassi G. Mechanisms in endocrinology: Nutrition as a mediator of oxidative stress in metabolic and reproductive disorders in women. Eur J Endocrinol. 2017 Feb;176

³²⁹ Rani V et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. Life Sci. 2016 Fe. 3

³³⁰ Corona G, et al. Prediabetes in children and adolescents : what does it mean? 2013 <http://www.medscape.com/view article/776457>, The identification of prediabetes condition with algorithm predicts longterm cv events in patients with erectile dysfunction. J Sex med. 2013;10:1114-23)

³³¹ Kumar P et al. Hyperglycemia-induced inflammation caused Down-Regulation of 8-oxoG-DNA Glycosylase levels in Murine Macrophages is mediated by Oxidative-nitrosative Stress-dependent Pathways. Int J Biochem cell Biol. 2016 feb 6.