ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Π.Ε. Βάρδας

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΠΡΩΙΜΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ»

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Φ. ΔΙΑΚΑΚΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

2007-8

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ σελ. 4

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 6

2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ- ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ 7

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ 13

3.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη 13

3.2 Ανεπάρκεια του β-κυττάρου 21

3.3 Κυτταροκίνες 25

4. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ 26

Διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια - Καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια 26

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΥΤΟΝΟΜΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ 27

5.1 Κλασσικές δοκιμασίες 27

5.2 Μέθοδοι σπινθηρογραφικής απεικόνισης της συμπαθητικής νεύρωσης του μυοκαρδίου 29

5.2.α Τεχνική MIBG με τη γ-κάμερα SPECT. 31

5.2.β Κυριότεροι δείκτες δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην εξέταση του διαβητικού ασθενούς μέσω MIBG 33

6. ΣΙΩΠΗΛΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ 36

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ σελ. 39

7. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ 40

7.1 Στόχοι 41

7.2 Μέθοδοι-πληθυσμός 41

7.3 Εικοσιτετράωρη καταγραφή Holter και μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας 43

7.4 Αιμοληψία 44

7.5 Στατιστική ανάλυση 45

7.6 Αποτελέσματα 45

7.7 Συζήτηση 46

8. ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΩΣΗ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ 59

8.1 Στόχοι 60

8.2 Μέθοδοι-πληθυσμός 61

8.3 Πρωτόκολλο απεικόνισης μυοκαρδίου με ^{123}I-MIBG 62

8.4 Ανάλυση δεδομένων 63

8.5 Στατιστική ανάλυση 65

8.6 Αποτελέσματα 65

8.7 Συζήτηση 67

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 79

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 81

11. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 101

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η ανίχνευση και η αξιολόγηση πρώιμων διαταραχών στη δομή και τη λειτουργία του μυοκαρδίου και των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη.

Σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε το χρονικό διάστημα 2001 έως 2006, στο εξωτερικό καρδιολογικό ιατρείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, με επιβλέποντα τον καθηγητή κ. Παναγιώτη Ε. Βάρδα και συνεπιβλέποντες τους επίκουρους καθηγητές κ. Φραγκίσκο Παρθενάκη και κ. Εμμανουήλ Γανωτάκη.

Θεωρώ υποχρέωση μου, να επισημάνω ότι η ολοκλήρωση αυτής της μελέτης είναι αποτέλεσμα συνεργασίας και συμπαράστασης πολλών μελών της καρδιολογικής κλινικής, τα οποία ευχαριστώ θερμά.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω το Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής, Καθηγητή κ. Παναγιώτη Βάρδα, όχι μόνο για την συμπαράστασή του στην επιτυχή έκβαση της εργασίας αυτής, αλλά και διότι έχει σταθεί άμεσα και έμμεσα αρωγός στην ακαδημαϊκή και επαγγελματική μου πορεία, από την προπτυχιακή περίοδο στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης, έως ακόμα και σήμερα που υπηρετώ ως επιμελητής στην Καρδιολογική Κλινική του Νομαρχιακού Γενικού Νοσοκομείου Χανίων.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνω στον επίκουρο καθηγητή Καρδιολογίας κ. Φραγκίσκο Παρθενάκη του οποίου η συμβολή, η

συμπαράσταση και η βοήθεια ήταν πολύτιμες και καθοριστικές σε όλα τα στάδια εκπόνησης αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον επίκουρο καθηγητή Παθολογίας κ. Εμμανουήλ Γανωτάκη για τη συμπαράσταση και τη βοήθειά του, καθώς και τους αγαπητούς μου συναδέλφους, επιμελητές της Καρδιολογικής Κλινικής του Πα.Γ.Ν.Η, κ. Αλέξανδρο Πατριανάκο και κ. Ηρακλή Μαυράκη για τη συμβολή και τη βοήθεια τους.

Επίσης τις κυρίες Σοφία Κουκουράκη, επίκουρο καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής, Εμμανουέλα Παπαδάκη και Μαρία Σταθάκη, επιμελήτριες Πυρηνικής Ιατρικής του Πα.Γ.Ν.Η και την κυρία Μαρία Μπαθιανάκη, επιμελήτρια Γενικής Ιατρικής του Περιφερειακού Ιατρείου Αρχανών, ευχαριστώ θερμά για την βοήθεια τους.

Ευχαριστώ επίσης τον στατιστικό κύριο Γρηγόριο Χλουβεράκη, επίκουρο καθηγητή του Πανεπιστημίου Κρήτης, για την στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων αυτής της μελέτης.

Επιθυμώ ακόμα να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή, καθώς υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευγενικοί στην συνεργασία μας.

Τέλος, θα ήθελα, αφ΄ ενός να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που με πολλή αγάπη έχει σταθεί δίπλα μου, στηρίζοντας τις επιλογές μου και αφ΄ετέρου να αφιερώσω την εργασία αυτή στη μνήμη της μητέρας μου πρεσβυτέρας Ελένης, που πρόσφατα έφυγε από κοντά μας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ- ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) χαρακτηρίζεται από πολυποίκιλης αιτιολογίας διαταραχή στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών.

Οφείλεται, είτε σε διαταραχή στην έκκριση, ή τη δραστικότητα της ινσουλίνης, είτε σε συνδυασμό τους.[1]

Ο ΣΔ πάντα παρουσίαζε ενδιαφέρον στην ταξινόμησή του. [2,3,4] Σήμερα, όταν μιλούμε για ΣΔ μπορεί να αναφερόμαστε σε:

- ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1), ή ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ,
- ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2), ή μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ,
- ΣΔ σχετιζόμενο με κακή διατροφή,
- ΣΔ σχετιζόμενο με ορισμένες καταστάσεις και σύνδρομα (όπως για παράδειγμα ενδοκρινικές παθήσεις, παγκρεατική νόσο, γενετικά σύνδρομα),
- ΣΔ σχετιζόμενο με κύηση,
- παθολογική ανοχή στη γλυκόζη.

Ο ΣΔ τείνει τα τελευταία χρόνια να λάβει μορφή επιδημίας, κύρια λόγω αλλαγών στη διατροφή και στον τρόπο ζωής. Σήμερα, πάνω από 200 εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως πάσχουν από ΣΔ και ο αριθμός αυτός ίσως αυξηθεί σε 500 εκατομμύρια έως το 2030. Μόνο στις ΗΠΑ έχει υπολογισθεί αύξηση της τάξης του 61% σε νέα περιστατικά ΣΔτ2 για το χρονικό διάστημα μεταξύ 1990 και 2001.

Ο ΣΔ και τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος. Σήμερα ο ΣΔ θεωρείται ισοδύναμος με Στεφανιαία Νόσο. Επίσης, σε πολλούς ασθενείς με διαγνωσμένη Στεφανιαία Νόσο, είτε συνυπάρχει και ΣΔ, είτε οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο. Γιά παράδειγμα, πολλοί ασθενείς με ΣΔτ2, έως και το 50% στις περισσότερες μελέτες, αφότου είναι ασυμπτωματικοί, παραμένουν αδιάγνωστοι επί πολλά χρόνια.

Στην πραγματικότητα, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΣΔ αυξάνεται 2-3 φορές στους άνδρες και 3-5 φορές στις γυναίκες σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Παρόμοιος κίνδυνος, αν και σε μικρότερο βαθμό, υπάρχει και για τους ασθενείς που βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο και οι οποίοι μάλιστα είναι πιθανό να εκδηλώσουν μελλοντικά ΣΔ.

Η εγκατάσταση του ΣΔ τύπου 2 προϋποθέτει την ανεπάρκεια του β κυττάρου. Η ανεπάρκεια αυτή εμφανίζεται αρχικά ως παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη).Σε αυτή την περίπτωση, μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test-OGTT), διαπιστώνεται, 2 ώρες μετά από τη λήψη της γλυκόζης, τιμή φλεβικού πλάσματος 140-200 mg%. Παράλληλα, ή στη συνέχεια, εμφανίζεται και διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας με τιμές γλυκόζης 100-125 mg%.[5]Τέλος εγκαθίσταται ο επίσημος ΣΔ με τιμές γλυκόζης νηστείας άνω των 126 mg%.

Μετά την πρώτη ομόφωνη ταξινόμηση του ΣΔ από τη National Diabetes Data Group στα 1979 και τη World Health Organization (WHO) στα 1980 έχουν γίνει μερικές τροποποιήσεις από την American Diabetes Association

(ADA 1997,2003) και τη WHO (1999),όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (2.α) ταξινόμησης του ΣΔ.[2,6,7,8]

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.α

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	***ΠΗΓΗ***	***ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ*** mmol/L(mg/dL)
Φυσιολογική Ρύθμιση Γλυκόζης	**WHO**	**ΓΝΠ** <6.1 (110)+ **2-ωΓΠ** <7.8 (140)
	ADA (1997)	**ΓΝΠ** <6.1 (110)
	ADA (2003)	**ΓΝΠ** <5.6 (100)
Διαταραχή Γλυκόζης Νηστείας (ΔΓΝ)	**WHO**	**ΓΝΠ** ≥6.1 (110)+ <7.0 (126)+**2-ωΓΠ** <7.8 (140)
	ADA (1997)	**ΓΝΠ** ≥6.1 (110)+ <7.0 (126)
	ADA (2003)	**ΓΝΠ** ≥5.6 (100)+ <7.0 (126)
Διαταραχή Ανοχής στη Γλυκόζη (ΔΑΓ)	**WHO**	**ΓΝΠ** <7.0 (126)+ **2-ωΓΠ** ≥7.8 (140) και<11.1 (200)
Διαταραχή Ομοιόστασης Γλυκόζης	**WHO**	**ΔΓΝ** ή **ΔΑΓ**
Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)	**WHO**	**ΓΝΠ** ≥7.0 (126) ή **2-ωΓΠ** ≥11.1 (200)
	ADA (1997)	**ΓΝΠ** ≥7.0 (126)
	ADA (2003)	**ΓΝΠ** ≥7.0 (126)
ΓΝΠ : γλυκόζη νηστείας πλάσματος,	**2-ωΓΠ :** γλυκόζη πλάσματος, 2 ώρες μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη (1 mmol/L=18mg/dL)	

Η National Diabetes Data Group και η WHO εισήγαγαν τον όρο διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (ΔΑΓ) για να καθορισθεί ακριβώς αυτό το ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ φυσιολογικής ανοχής στη γλυκόζη και ΣΔ. [2,3,6,8]

Η ADA και η WHO πρότειναν λοιπόν μερικές αλλαγές στα κριτήρια διάγνωσης του ΣΔ εισάγοντας τον όρο ΔΑΓ. Πρόσφατα η ADA μείωσε το κατώτατο όριο για την γλυκόζη νηστείας πλάσματος (ΓΝΠ) από τα 110 στα

100 mg/dl.Αυτά τα κριτήρια επικυρώθηκαν από τη νέα ομάδα ειδικών της WHO στα 2005.

Πρέπει να σημειωθεί πως η ΔΑΓ μπορεί να αναγνωρισθεί μόνο μέσω της δοκιμασίας φόρτισης με γλυκόζη (ΔΦΓ). Τα αποτελέσματα αρκετών επιδημιολογικών μελετών φανέρωσαν ότι πολλοί ασθενείς, που δεν εκπληρούσαν τα κριτήρια της ΓΝΠ για τη διάγνωση ΔΑΓ, τα εκπληρούσαν μετά από ΔΦΓ. Υπάρχει λοιπόν η πιθανότητα ασθενείς με ΔΑΓ να μείνουν αδιάγνωστοι, όταν προσεγγίζονταιι μόνο μέσω ΓΝΠ.

Η ΔΦΓ γίνεται ως εξής:

Το διήμερο προ της δοκιμασίας συστήνεται διαιτολόγιο πλούσιο σε υδατάνθρακες. Η δοκιμασία εκτελείται το πρωί, με το εξεταζόμενο άτομο σε νηστεία τουλάχιστον ένα 8ωρο. Χορηγούνται 75 gr γλυκόζης διαλυμένα σε νερό, ανεξαρτήτως του βάρους του εξεταζόμενου. Δύο ώρες μετά τη λήψη της γλυκόζης, μετράται η γλυκόζη πλάσματος. Κατά το δίωρο της αναμονής συστήνεται το εξεταζόμενο άτομο να μην αναπτύξει σωματικές δραστηριότητες (περπάτημα και άλλες) και να μην καπνίζει.

΄Οσον αφορά τα αποτελέσματα:

Τιμή άνω των 200 mg% προσδιορίζει τον ΣΔ.Τιμή κάτω των 140 mg% θεωρείται μη διαβητική, ενώ τιμές μεταξύ 140-200 mg% προσδιορίζουν άτομα με διαταραχή στην ανοχή στη γλυκόζη.

Η δοκιμασία είναι καλό να επαληθεύεται, ιδιαίτερα αν είναι θετική, με επανεξέταση μετά από μερικές ημέρες.

Τώρα, αντί της διαγνωστικής προσέγγισης του ΣΔ μέσω ΔΦΓ και για πρακτικούς λόγους, έχει γίνει αποδεκτή και η μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Τιμή άνω των 126 mg% είναι διαγνωστική ΣΔ. Με τον

τρόπο αυτό ωστόσο, δεν διαγιγνώσκονται τα άτομα με ΔΑΓ. Χρησιμοποιήθηκε έτσι ο όρος διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (ΔΓΝ), για όσα άτομα παρουσιάζουν τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας μεταξύ 100-125 mg%.

Περίπου το 50% των ατόμων με ΔΓΝ που υποβάλλονται σε ΔΦΓ διαγιγνώσκονται ως ασθενείς με ΔΑΓ, κατά 25% διαγιγνώσκονται ως με ΣΔ και κατά 25% ως φυσιολογικά. Μάλιστα, η ΔΑΓ αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία.

Στον παρακάτω πίνακα 2.β φαίνεται η ταξινόμηση των προδιαβητικών σταδίων όπως ισχύει σήμερα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.β

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	***ΓΛΥΚΟΖΗ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ* (mg/dl)**	***ΣΑΚΧΑΡΟ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ 2 ΩΡΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΦΟΡΤΙΣΗΣ ΜΕ ΓΛΥΚΟΖΗ* (mg/dl)**
Διαταραχή Γλυκόζης Νηστείας (ΔΓΝ)	100-125	< 200
Μεμονωμένη ΔΓΝ	100-125	< 140
Διαταραχή Ανοχής στη Γλυκόζη (ΔΑΓ)	< 126	140-199
Μεμονωμένη ΔΑΓ	< 100	140-199
Συνδυασμός ΔΓΝ / ΔΑΓ	100-125	140-199
Φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη	< 100	< 140

Άτομα με ΔΑΓ συχνά εμφανίζουν το λεγόμενο δυσμεταβολικό σύνδρομο Χ, με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης Στεφανιαίας Νόσου, σε σχέση με το μη διαβητικό πληθυσμό. Επίσης, σημαντικό ποσοστό ατόμων με ΔΑΓ έχει αυξημένο σωματικό βάρος. [9]

Από επιδημιολογικές ερευνητικές εργασίες έχει φανεί η σπουδαιότητα της ΔΦΓ για την πρώιμη ανίχνευση των διαβητικών χαρακτηριστικών των ασθενών αυτών.[10]

Αρκετές μελέτες, όπως η ιαπωνική Funagata Diabetes Study, η Chicago Heart Study, η Cardiovascular Health Study έχουν καταδείξει το σημαντικό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, που διατρέχουν οι ασθενείς με ΔΑΓ. Επίσης στη DECODE study, μετά από την ανάλυση δεδομένων άλλων 10 προοπτικών ευρωπαϊκών μελετών, (με συμμετοχή πάνω από 22000 άτομα), φανερώθηκε αύξηση στη θνησιμότητα ασθενών με ΔΑΓ, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε σε άτομα με ΔΓΝ ή φυσιολογική ΓΝΠ.[11,12,13]

Σύμφωνα εξάλλου και με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες είναι πλέον γνωστό ότι οι τιμές της μεταγευματικής γλυκόζης, (μετά από ΔΦΓ), παρέχουν επαρκέστερη πληροφόρηση για τυχόν μελλοντικό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με τη ΓΝΠ. Αλλά και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η αυξημένη μεταγευματική γλυκόζη προβλέπει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με φυσιολογική ΓΝΠ. (Class I, Level of Evidence A)

Είναι λοιπόν προφανείς οι λόγοι για το τεράστιο ερευνητικό ενδιαφέρον που υπάρχει στην κατεύθυνση ανίχνευσης των ασθενών, τόσο εκείνων με ασυμπτωματικό ΣΔ, όσο και εκείνων σε προδιαβητικό στάδιο. Μάλιστα, ο στόχος της πρώιμης ανίχνευσης, με τα προφανή ευεργετικά

πλεονεκτήματα, έχει πυροδοτήσει την διενέργεια διάφορων μελετών, [14] όπως η ADDITION που σχεδιάστηκε στη Δανία, την Ολλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Είναι ευνόητο λοιπόν γιατί το ερευνητικό ενδιαφέρον προς την κατεύθυνση αυτή παραμένει πάντα αμείωτο.

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

3.1 Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη αποτελεί ένα ρυθμιστικό παράγοντα πολλών βιολογικών διεργασιών που αφορούν σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποθήκευση και τη διαχείριση των θρεπτικών συστατικών.

Η πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔ εμφανίζει Αντίσταση στην Ινσουλίνη (ΑΙ). Ειδικότερα, και η ίδια η ΔΑΓ ανήκει στο σύνδρομο ΑΙ. Μάλιστα, έως και 95% των ατόμων με ΔΑΓ έχουν πιθανότητες να εμφανίζουν ΑΙ.

Η ΑΙ προσδιορίζεται ως η μειωμένη ικανότητα πρόσληψης της γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα - σε σύγκριση με την πρόσληψη που παρουσιάζει η ομάδα μαρτύρων - με την παρουσία συγκεκριμένης ποσότητας ινσουλίνης.

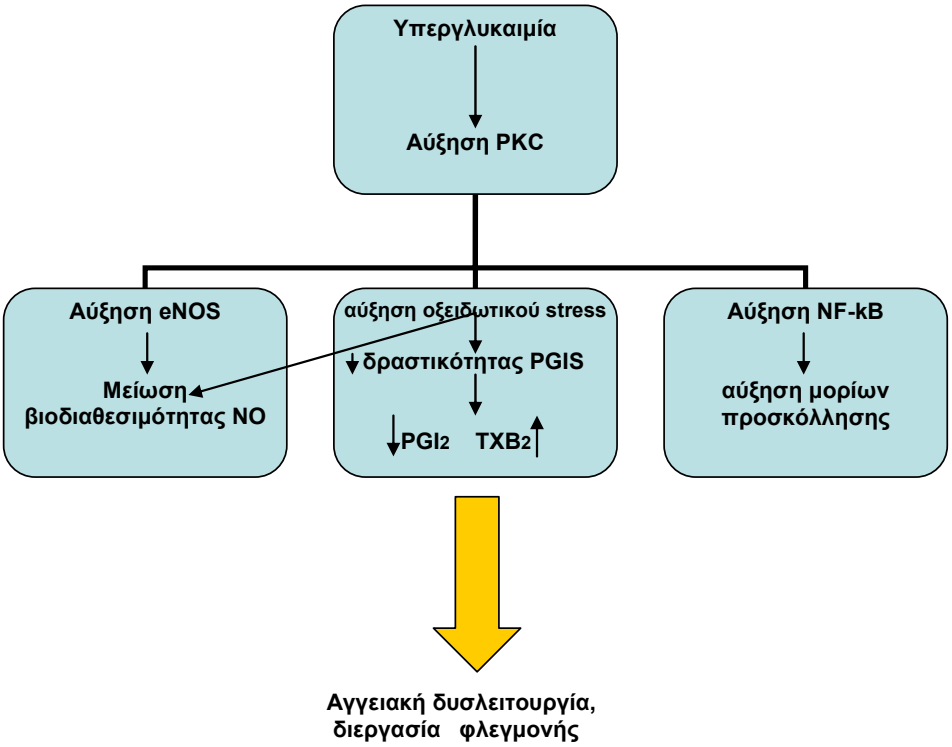
Η μειωμένη ικανότητα πρόσληψης της γλυκόζης είναι πολυπαραγοντική. Οφείλεται σε διαταραχή στη μετάδοση του μηνύματος από του σημείου σύνδεσης της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της στη επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, μέχρι και του σημείου έκφρασης των γλυκοϋποδοχέων και της μετακίνησης τους στην επιφάνεια του κυττάρου για την πρόσληψη και την ενδοκυττάρια μεταφορά της γλυκόζης.

Οι διαταραχές κατά μήκος της μετάδοσης του μηνύματος μπορεί να οφείλονται σε, γενετικά μεταδιδόμενες, μεταλλάξεις γόνων.

Ωστόσο, οι περιπτώσεις αυτές αφορούν μικρό αριθμό ατόμων με AI. Οι περισσότερες περιπτώσεις με AI φαίνεται να οφείλονται σε διαταραχές στον αριθμό και το μέγεθος των μιτοχονδρίων των μυϊκών κυττάρων, με αποτέλεσμα να παρατηρείται δυσλειτουργία στους οξειδωτικούς μηχανισμούς, η οποία φαίνεται ότι κληρονομείται. Μάλιστα, η ανεπάρκεια των μιτοχονδρίων καθίσταται εντονότερη με την πάροδο της ηλικίας.

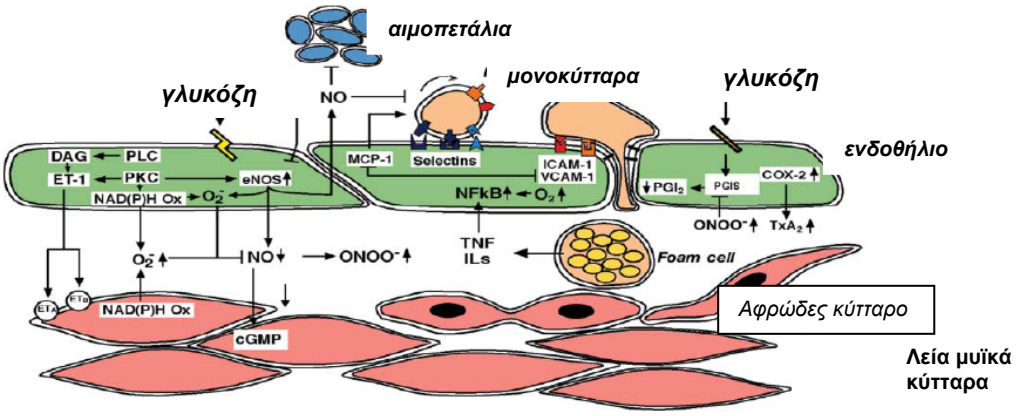
Η υπεργλυκαιμία προκαλεί διάφορες μεταβολικές διαταραχές που επιφέρουν παθολογικές μεταβολές στα αιμοφόρα αγγεία, τα νεύρα και τις αρτηρίες, (όπως μπορούμε να δούμε στα παρακάτω σχήματα 3.1α και 3.1.β).[15,16,17]

Σχήμα 3.1α: *καταρράκτης διεργασιών που οδηγούν απο την υπεργλυκαιμία και την αυξημένη δραστικότητα της πρωτεινικής κινάσης σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.*



PKC *: πρωτεινική κινάση C,* ***PGIS*** *: συνθετάση προστακυκλίνης,* ***eNOS*** *: ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξέος,* ***PGI2/TXB2*** *: προστακυκλίνη / θρομβοξάνη*

Σχήμα 3.1β: *κύριοι μηχανισμοί και διεργασίες, μέσω των οποίων μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα του NO στο ενδοθήλιο κατά την υπεργλυκαιμία.*



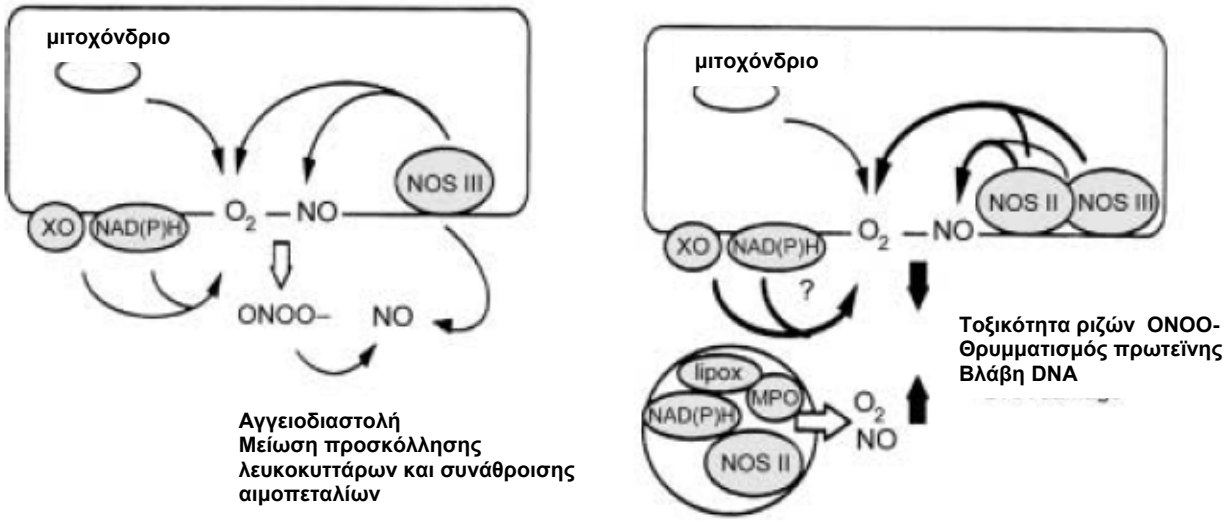
DAG *: διακυλγλυκερόλη,* ***PKC*** *: πρωτεινική κινάση C,* ***PLC*** *: φωσφολιπάση C,*
eNOS *: ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξέος,* ***Thr*** *: θρομβίνη*
NAPDH Ox *: οξειδάση του NAPDH,,* ***O¯*** *: ανιόν υπεροξείδιο*
ONOO¯ *: peroxynitrite,* ***MCP-1****:χημειοτακτική ουσία μακροφάγων*
TNF*: παράγων νέκρωσης όγκου,* ***ILs*** *:ιντερλευκίνες*
COX-2 *: κυκλοξυγενάση-2,* ***PGIS*** *: συνθετάση προστακυκλίνης*
PGI2/TXB2 *: προστακυκλίνη / θρομβοξάνη*

Συγκεκριμένα, η υπεργλυκαιμία μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), μέσω μιας σειράς κυτταρικών αντιδράσεων που ευοδώνουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS), όπως ανιόντα υπεροξειδίου. [16,17] Αυτές οι ROS αδρανοποιούν το NO, μέσω

παραγωγής ONOO⁻ (peroxynitrite), που μειώνει τη συνθετάση NO, και επιπλέον αυξάνουν την παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου που ενεργοποιούν άλλες οδούς, περιορίζοντας την παραγωγή NO, με αποτέλεσμα τη συνολική διαταραχή της ενδοθηλιακής χάλασης.[18,19] (σχήμα 3.1.γ) Τα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) αυξάνονται λόγω υπερβολικής λιπόλυσης στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό και μείωσης της πρόσληψης ΕΛΟ από το σκελετικό μυ. Αυτό αυξάνει επίσης την παραγωγή ROS και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC), μειώνοντας επιπλέον την παραγωγή NO.[20]

Μικρή συγκέντρωση ONOO⁻

Αυξημένη συγκέντρωση ONOO⁻ (αθηροσκλήρυνση)



Σχήμα 3.1γ: *Στην αθηροσκληρυντική διεργασία, η αυξημένη παραγωγή ONOO⁻ (peroxynitrite) συνδέεται με κυτταροτοξικότητα.*

Η ανεπαρκής λειτουργία των μιτοχονδρίων έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση στην οξείδωση των λιπαρών οξέων, την ενδοκυττάρια

συσσσώρευσή τους και την εναπόθεσή τους υπό της μορφής τριγλυκεριδίων, μειώνοντας τα επίπεδα χοληστερόλης HDL.

Η συσσώρευση λιπαρών οξέων ενδοκυτταρίως, επιδρά στη διαδικασία μετάδοσης του μηνύματος ινσουλίνης – στο υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS)-1, στο (IRS)-2, ιδιαίτερα δε, στην PI3-κινάση. Με αυτό τον τρόπο όμως, παρεμποδίζεται ο μεταβολισμός της γλυκόζης, με αποτέλεσμα καθυστέρηση στην απόσυρση της γλυκόζης από το αίμα και έναρξη εμφάνισης της ΑΙ.

Περαιτέρω, η σύνθεση των τελικών προϊόντων της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGE) και η ενεργοποίηση των AGE υποδοχέων προκαλούν επιπλέον οξειδωτικό stress.[21]

Καθώς όμως και η ίδια η ινσουλίνη διεγείρει την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO, η σχετική ανεπάρκειά της μπορεί και η ίδια να είναι επιβλαβής για την εξαρτώμενη από το NO αγγειακή χάλαση.[22]

Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν επίσης αυξημένη σύνθεση αγγειοσυσπαστικών προστανοειδών και ενδοθηλινών. Αυτές οι τελευταίες μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικές καθώς προάγουν τη φλεγμονή και προκαλούν σύσπαση και ανάπτυξη του αγγειακού λείου μυός. Διαταράσσεται έτσι η λειτουργία του συμπαθητικού συστήματος. Στην περίπτωση του ΣΔ αυξάνεται, τόσο η μετανάστευση των κυττάρων του αγγειακού λείου μυός εντός των αθηρωματικών πλακών που δημιουργούνται, όσο και η απόπτωση των κυττάρων του αγγειακού λείου μυός, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος ρήξης της πλάκας να είναι μεγάλος. [23,24]

Οι ασθενείς με διαβήτη έχουν επίσης αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξης στο σημείο της βλάβης και στο πλάσμα, καθώς και μειωμένα

ενδογενή αντιπηκτικά όπως θρομβομοδουλίνη και πρωτεΐνη C. Οι παράγοντες αυτοί επιφέρουν υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης μέσω υπερπηκτικότητας, αυξημένης αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και διαταραγμένης ινωδόλυσης.[25,26,27]

Αυτές οι παθολογικές κυτταρικές οδοί έχουν δραματικό αντίκτυπο στο αγγειακό σύστημα προκαλώντας σημαντική λειτουργική διαταραχή και αθηρογένεση. [28]

Η μεγαλύτερη ηλικία αποτελεί επίσης επιβαρυντικό παράγοντα, αφού στους ηλικιωμένους αυξάνονται τα ποσοστά AI (περίπου έως και 40% του πληθυσμού).

Σημαντικός παράγοντας επιβάρυνσης της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και της αύξησης της συχνότητας AI είναι η παχυσαρκία και ιδιαίτερα η σπλαχνική. Μάλιστα, η παρατήρηση αυτή πρωτοδιατυπώθηκε από το Vague το 1947, αλλά οι πολλές μελέτες πάνω σε αυτό το θέμα έγιναν τη δεκαετία του 1980. Στα παχύσαρκα άτομα παρατηρείται αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα και ιδιαίτερα από αυτά του σπλαχνικού λίπους.[29,30]

Τα ΕΛΟ προσλαμβάνονται και από τα ηπατικά κύτταρα δημιουργώντας συνθήκες AI στα εν λόγω κύτταρα με αποτέλεσμα τη διέγερση της νεογλυκογενετικής διαδικασίας που οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή ενδογενούς ηπατικής γλυκόζης.[31]

Μεγάλο ενδιαφέρον συγκεντρώνει και η εκκριτική δραστηριότητα των λιποκυττάρων. Τα λιποκύτταρα εκκρίνουν πρωτεΐνες όπως *η λεπτίνη*, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-a), που παρουσιάζουν ενδοκρινική και κυρίως παρακρινική δράση, αυξάνοντας την AI, ιδιαίτερα στα σπλαχνικά

λιποκύτταρα. Η έκκριση αυτή είναι ιδιαίτερα αυξημένη επί διόγκωσης των λιποκυττάρων σε παχύσαρκα άτομα. Από την άλλη πλευρά, τα λιποκύτταρα εκκρίνουν και πρωτεΐνες όπως η *αδεπονεκτίνη* και η *βισφατίνη*, των οποίων η δράση μειώνει την ΑΙ. Ωστόσο, η έκκρισή τους μειώνεται επί διόγκωσης των λιποκυττάρων.[32]

Η αυξημένη απελευθέρωση ΕΛΟ που είναι ιδιαίτερα σημαίνουσα στην περίπτωση σπλαχνικής παχυσαρκίας, έχει χρησιμοποιηθεί ως βάση για να υποστηρηχθεί η άποψη ότι η παχυσαρκία, και μάλιστα η σπλαχνική αποτελεί την αφετηρία της ΑΙ. Η αυξημένη όμως απελευθέρωση ΕΛΟ προϋποθέτει προϋπάρχουσα ΑΙ στα λιποκύτταρα, με αποτέλεσμα η ινσουλίνη λόγω της ΑΙ να μην μπορεί να καταστείλει επαρκώς την λιπόλυση και την απελευθέρωση λιπαρών οξέων. Για να εξηγηθεί η προΰπαρξη ΑΙ χρησιμοποιούνται ως αίτια πρωτεΐνες που εκκρίνονται σε περίσσεια από τα διογκωμένα σπλαχνικά λιποκύτταρα.[33] Σημειώνεται ωστόσο, ότι τα δεδομένα που υποστηρίζουν αυτή την άποψη προέρχονται κυρίως από πειραματόζωα.

Σύμφωνα με άλλη θεωρία, η αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων από το σπλαχνικό λίπος των παχύσαρκων που οδηγεί σε ΑΙ, οφείλεται στην προηγηθείσα αυξημένη έκφραση ενός ενζύμου (11-βHSD-1) στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό. Ετούτο προάγει τη μετατροπή της κορτιζόνης σε κορτιζόλη, η οποία και ευοδώνει τη λιπόλυση.

Σύμφωνα με άλλη εκδοχή, στους παχύσαρκους, τα αυξημένα ΕΛΟ αποδίδονται στο γεγονός ότι στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό αυξάνονται οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς με αποτέλεσμα την αυξημένη λιπόλυση, λόγω κατεχολαμινών.

Η παχυσαρκία επιτείνει την προϋπάρχουσα ΑΙ και δεν την προκαλεί. Αυτό δικαιολογεί και το γεγονός ότι μόνο ένα ποσοστό 50-60% των παχύσαρκων ατόμων εμφανίζουν ΑΙ.

Αντίθετα, η μυϊκή άσκηση, όχι μόνο αυξάνει την πυκνότητα των υποδοχέων της ινσουλίνης στα μυϊκά κύτταρα, αλλά επίσης προάγει τη μείωση της ΑΙ, αυξάνοντας τη μυϊκή μάζα, μεγαλώνοντας τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης και μετατρέποντας τις μυϊκές ίνες από τον τύπο ΙΙβ στον τύπο ΙΙα που είναι περισσότερο ευαίσθητος στην ινσουλίνη.[34-37]

3.2 Ανεπάρκεια του β-κυττάρου

Η εκκρινόμενη ινσουλίνη αυξάνεται αντιρροπιστικά λόγω της ΑΙ με σκοπό την απόσυρση από την κυκλοφορία της συσσωρευόμενης γλυκόζης.

΄Οσο το β-κύτταρο ανταποκρίνεται με υπερέκκριση στις αυξημένες, λόγω της ΑΙ, απαιτήσεις σε ινσουλίνη, τόσο διατηρείται η ευγλυκαιμία. Μετά όμως από ένα μάλλον μακρύ χρονικό διάστημα εμφανίζεται προοδευτικά έκπτωση στην έκκριση ινσουλίνης με αποτέλεσμα τη σταδιακή εμφάνιση, αρχικά ήπιας υπεργλυκαιμίας που χαρακτηρίζει το προστάδιο του ΣΔτ2, και τελικά του επίσημου ΣΔτ2.

Η έκπτωση επιτείνεται με την ηλικία, ιδιαίτερα δε με την παρουσία παχυσαρκίας και την έλλειψη άσκησης. Ωστόσο, δεν εμφανίζεται σε όλες τις περιπτώσεις ΑΙ, έστω και αν συντρέχουν οι επιβαρυντικοί αυτοί παράγοντες.

Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός επιλογής των περιπτώσεων με ΑΙ που θα οδηγηθούν σε έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου και τελικά σε ΣΔτ2.

Πιθανολογείται γενετική προδιάθεση χωρίς να έχει εντοπιστεί συγκεκριμένο γονίδιο. Επιδημιολογικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι ο υποσιτισμός της μητέρας κατά την κύηση, το χαμηλό βάρος του εμβρύου κατά τη γέννηση και ο υποσιτισμός κατά τη βρεφική ηλικία, αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης ΑΙ και ΣΔτ2.[38,39]

Πιθανολογείται επίσης, ως αίτιο, είτε η «γλυκοτοξικότητα» της αυξημένης γλυκόζης, είτε η «λιποτοξικότητα» που μέσω οξειδωτικού stress που με την παραγωγή ελεύθερων ριζών προκαλούν την έκπτωση λειτουργίας.[40,41]

Και οι δυο διεργασίες προκαλούν απόπτωση (θάνατο) των β-κυττάρων.

Άλλη άποψη προτείνει ότι μιά αυξημένη εναπόθεση αμυλοειδούς στα νησίδια εγγύς των κυττάρων παρεμποδίζει τη γλυκόζη να διεγείρει τα β-κύτταρα για έκκριση ινσουλίνης. Η έκπτωση λειτουργίας εκδηλώνεται, αρχικά ως μείωση της πρώτης φάσης έκκρισης, και ακολούθως ως καθυστέρηση και μείωση της δεύτερης φάσης, αλλά και διαταραχή στην παλμικότητα έκκρισης της ινσουλίνης.[41,42]

Η έκκριση της ινσουλίνης μπορεί επίσης να διαταράσσεται από την παρουσία κυτταροκινών (TNF-a και IL-1) που εκκρίνονται κύρια από σπλαχνικά λιποκύτταρα σε περίπτωση παρουσίας ΑΙ.[43,44]

Τέλος, υπάρχει και η άποψη σύμφωνα με την οποία, η ΑΙ εκδηλώνεται και στο β κύτταρο με αποτέλεσμα τη διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης εντός των β-κυττάρων και κατά συνέπεια και διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης, αφού αυτή εξαρτάται από το μεταβολισμό της γλυκόζης

στο κύτταρο. Εξηγείται έτσι το ερώτημα στο τι προηγείται του ΣΔτ2, η ΑΙ, ή η ανεπάρκεια του β-κυττάρου.[45]

Πιστεύεται ότι η αθηροσκληρυντική διαδικασία στις περιπτώσεις ΔΑΓ έχει ως αφετηρία την έστω και μικρή αύξηση των επιπέδων σακχάρου που εμφανίζεται μετά τα γεύματα τα οποία δεν είναι παρά μικρές φορτίσεις με γλυκόζη.

Αυτές οι αυξήσεις θεωρούνται ως ο ισχυρότερος αθηρογόνος παράγοντας από την υπεργλυκαιμία και ειδικότερα από την υπεργλυκαιμία νηστείας. Πιστεύεται ότι η αιφνίδια εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας προκαλεί οξειδωτικό stress που πυροδοτεί την αθηροσκληρυντική διαδικασία. [25,31] Επίσης, η σχετικά μακράς διάρκειας παρουσία της υπεργλυκαιμίας λόγω των επαναλαμβανόμενων κατά το 24ωρο γευμάτων που οδηγούν στην εμφάνισή της, έχουν ως συνέπεια την αυξημένη συχνότητα της στεφανιαίας νόσου μεταξύ των ατόμων με ΔΑΓ.

Οι ασθενείς με ΔΑΓ εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου σε επίσημους διαβητικούς τύπου 2 σε ποσοστό άνω του 30%,ποσοστό που είναι αρκετά μεγαλύτερο από εκείνο του γενικού πληθυσμού, πιθανά λόγω της υποκείμενης ΑΙ.

Η υπερέκκριση ινσουλίνης διατηρεί αρχικά τα επίπεδα γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα σε άτομα με ΑΙ. Στη συνέχεια παρουσιάζεται δυσλειτουργία, ή ανεπάρκεια των β-κυττάρων με προοδευτική μείωση της εκκρινόμενης ινσουλίνης με αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης, χαμηλών στην αρχή, (όπως στην περίπτωση της ΔΑΓ), και μεγαλύτερων στη συνέχεια, οπότε εκδηλώνεται ο ΣΔτ2.

΄Ατομα με ΔΑΓ έχουν ήδη δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια των β-κυττάρων του παγκρέατος μια που η αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία (λόγω της ΑΙ) δεν είναι επαρκής για να διατηρηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων, δηλαδή κάτω των 140mg%,στο δίωρο μετά από τη φόρτιση με 75 mg γλυκόζης.

Δεν είναι γνωστό το είδος της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων. Πιθανά εκφυλίζεται η πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης.

Φυσιολογικά, η έκκριση ινσουλίνης είναι παλμική και διφασική. Όταν αυξηθεί η γλυκόζη αίματος αμέσως μετά το γεύμα εμφανίζεται μια πρώτη φάση ταχείας οξείας και σπουδαίας έκκρισης ινσουλίνης που αρχίζει άμεσα και διαρκεί 5-10 λεπτά και ακολουθεί μια δεύτερη φάση έκκρισης, αμβλύτερη και παρατεταμένη, που διαρκεί, όσο υπάρχει απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο και είσοδός της στην κυκλοφορία.

Η πρώτη ταχεία έκκριση ευοδώνεται από τις εντερικές ορμόνες που εκκρίνονται από πριν την έναρξη του γεύματος, (κεφαλική φάση έκκρισης των γαστρικών ορμονών) και ιδιαίτερα από το GLP-1 (Glucagon Like Peptide). Η σημασία της είναι μεγάλη επειδή συμβάλλει στην ταχεία πρόσληψη της γλυκόζης οπό τα κύτταρα, ώστε να μην αυξάνονται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ούτε καν βραχυπρόθεσμα.[46] Δεν έχει εξακριβωθεί ακριβώς ο μηχανισμός που οδηγεί στην έκπτωση της πρώτης φάσης, ή στη συνολική μείωση της ινσουλίνης.

Η ΑΙ θεωρείται ως υπεύθυνη για τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων και τη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης. Υπάρχει ωστόσο και η άποψη, η ΑΙ να είναι επακόλουθο βλάβης του β-κυττάρου.

Δεν είναι βέβαιο τι προηγείται και τι έπεται. Είναι δυνατό να προηγείται η ΑΙ και να έπεται η βλάβη του β-κυττάρου, ή το αντίστροφο. Είναι ακόμα δυνατή και η ταυτόχρονη εμφάνιση και η συνύπαρξη και των δύο μηχανισμών.

Σίγουρα όμως και οι δύο καταστάσεις συνυπάρχουν, τόσο στη φάση της ΔΑΓ, όσο και στη φάση του επισήμου ΣΔτ2.

Ωστόσο, υπάρχουν επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ των προδιαβητικών καταστάσεων ΔΑΓ και ΔΓΝ, οι οποίες υποδηλώνουν και διαφορετικούς υπεύθυνους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.Τόσο η μεμονωμένη ΔΑΓ, όσο και η ΔΓΝ είναι καταστάσεις όπου παρατηρείται ΑΙ. Διαφέρουν όμως στον τρόπο που αυτή εκδηλώνεται. Οι ασθενείς με μεμονωμένη ΔΓΝ εμφανίζουν ΑΙ στα ηπατικά κύτταρα, ενώ παρουσιάζουν φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη από τα μυϊκά κύτταρα. Αντίθετα, οι ασθενείς με μεμονωμένη ΔΑΓ εμφανίζουν φυσιολογική με ήπια μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη από τα ηπατικά κύτταρα και μέτρια προς σοβαρή ΑΙ από τα μυϊκά κύτταρα. [47] Ασθενείς που εμφανίζουν ΔΑΓ μαζί με ΔΓΝ εκδηλώνουν ΑΙ, τόσο από τα ηπατικά, όσο και από τα μυϊκά κύτταρα.

3.3 Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες αποτελούν μια ετερογενή ομάδα πρωτεϊνών που παράγονται κυρίως από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, αλλά και από κύτταρα άλλων ιστών, όπως τα λιποκύτταρα. Χαρακτηρίζονται από ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων που αποσκοπούν στη διαμόρφωση μιας οργανωμένης απάντησης απέναντι στα διάφορα φλεγμονώδη ερεθίσματα.[48] Στα πλαίσια αυτής της λειτουργίας υπάρχει μια αμφίδρομη

σχέση μεταξύ των κυκλοφορούντων κυτταροκινών και του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης –Επινεφριδίων (ΥΥΕ) που εξυπηρετεί τη διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού που απειλείται άμεσα σε φλεγμονώδεις συνθήκες, ενδογενούς και εξωγενούς αρχής.

Οι τρείς βασικές κυτταροκίνες που εκκρίνονται στα σημεία της φλεγμονής είναι, κατά σειρά παραγωγής, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-a), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και τέλος η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Ο TNF-a και η IL-1 χαρακτηρίζονται κυρίως από αυτοκρινική και παρακρινική δράση, ωστόσο εντοπίζονται και στη συστηματική κυκλοφορία μαζί με την IL-6, η οποία αποτελεί την κύρια ενδοκρινική κυτταροκίνη. Δρούν άμεσα και έμμεσα στον άξονα ΥΥΕ συντείνοντας στη σύζευξη απάντησης του οργανισμού στη φλεγμονή. Ο ρόλος της IL-6, και ιδιαίτερα σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής, είναι πρωταρχικός αφού, αφενός εκκρίνεται σε σημαντικές συγκεντρώσεις στη συστηματική κυκλοφορία και αφετέρου αποτελεί ένα από τα πλέον ισχυρά διεγερτικά ερεθίσματα για τον ΥΥΕ άξονα. [49,50]

4. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια- Καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια

Μια από τις συχνότερες επιπλοκές στο ΣΔ είναι η νευροπάθεια, η οποία διακρίνεται σε περιφερική και αυτόνομη.

Υπολογίζεται ότι πάνω από το ένα τρίτο περίπου των διαβητικών ασθενών παρουσιάζει κάποιο βαθμό δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Ένα μικρό ποσοστό από αυτούς εκδηλώνουν συμπτώματα διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας (ΔΑΝ).[51-53]

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΔΑΝ ποικίλλουν ανάλογα με το όργανο που ελέγχεται από το ΑΝΣ το οποίο προσβάλλεται. Από τις κλινικές εκδηλώσεις μεγαλύτερη σημασία έχουν αυτές που αφορούν τη λειτουργία του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΚΑΝΣ), οι οποίες εμφανίζονται σε προχωρημένο στάδιο δυσλειτουργίας του ΑΝΣ. [54-58]

Η καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια (ΚΑΝ) συνήθως εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου και συνδέεται με τη σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου (ΣΙΜ), αλλά και με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στους διαβητικούς ασθενείς.[59] Προς την κατεύθυνση αυτή, παρουσιάζει επίσης ενδιαφέρον η μελέτη των προδιαβητικών ασθενών και ειδικότερα για εκείνων με ΔΑΓ.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΥΤΟΝΟΜΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

5.1 Κλασσικές δοκιμασίες

Η διάγνωση της ΔΑΝ στη συνήθη ιατρική πρακτική γίνεται με κλασσικές δοκιμασίες[58,60] που ελέγχουν τα διάφορα καρδιαγγειακά αντανακλαστικά όπως είναι:

1) Οι δοκιμασίες των μεταβολών του καρδιακού ρυθμού. Κατά τις δοκιμασίες αυτές μέσω συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής ελέγχονται οι μεταβολές του καρδιακού ρυθμού με:

i. Τις αναπνευστικές κινήσεις,
ii. Τη δοκιμασία Valsalva,
iii. Την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση,
iv. Κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων του 24ώρου.

2) Οι δοκιμασίες των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης. Με αυτές τις δοκιμασίες ελέγχονται οι μεταβολές

i. Της συστολικής πίεσης με την έγερση,
ii. Της διαστολικής πίεσης με τη εφαρμογή σταθερής μυϊκής δύναμης στο χέρι με δυναμόμετρο (handgrip test),
iii. Οι δοκιμασίες που αφορούν σε άλλα συστήματα.[56]

Ο όρος *Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας* (ΜΚΣ- Heart Rate Variability) αναφέρεται στη μέτρηση των μεταβολών της χρονικής διάρκειας διαδοχικών καρδιακών κύκλων σε συνθήκες φλεβοκομβικού ρυθμού. Η ΜΚΣ έχει αποτελέσει αντικείμενο ιδιαίτερης μελέτης από τους αρρυθμιολόγους σχετικά με την προγνωστική της αξία, αναφορικά με τα επεισόδια αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ) σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Είναι γνωστό (μελέτες Akselrod και συν., Pagani και συν.) ότι η αύξηση του συμπαθητικού τόνου, ή η μείωση του παρασυμπαθητικού συνοδεύεται απο μείωση της τιμής της ΜΚΣ. [61] Και από την έρευνα των Lown-Verner είναι γνωστό ότι, η μεν διέγερση του συμπαθητικού μειώνει τον ουδό πρόκλησης της κοιλιακής μαρμαρυγής, ενώ αντίθετα, η επικράτηση του παρασυμπαθητικού συστήματος τον αυξάνει και προστατεύει από την εμφάνιση κοιλιακής ταχυαρρυθμίας. Κατά συνέπεια, η ανεύρεση μειωμένης τιμής ΜΚΣ συνδυάζεται με αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, γεγονός που οδηγεί την καρδιά σε ηλεκτρική αστάθεια και δυνητικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθους κοιλιακής ταχυαρρυθμίας και ΑΚΘ. Η μέτρηση της ΜΚΣ επιτυγχάνεται με δύο μεθόδους ανάλυσης των συνεχών μεταβολών των καρδιακών κύκλων: i. ανάλυση στο πεδίο του χρόνου (time domain

analysis),και ii.ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων (frequency domain analysis).[62]

Αντίστοιχα, και η αυξημένη καρδιακή συχνότητα θεωρείται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα,[63] όπως έχει διαφανεί και από αρκετές μελέτες.

5.2 Μέθοδοι σπινθηρογραφικής απεικόνισης της συμπαθητικής νεύρωσης του μυοκαρδίου

Σήμερα, και με τη βοήθεια της Πυρηνικής Ιατρικής, έχουν αναπτυχθεί νέες μέθοδοι σπινθηρογραφικής απεικόνισης της συμπαθητικής νεύρωσης του μυοκαρδίου με τη χρήση ραδιοεπισημασμένων νευροδιαβιβαστών, αναλόγων προς αυτούς, ή ψευδών νευροδιαβιβαστών. Η πρόσληψη, ή η απομάκρυνση αυτών από τους νευρώνες του καρδιακού ΑΝΣ αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της λειτουργικότητας του συστήματος αυτού. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρμακα στην κλινική πράξη είναι τα παρακάτω:

α)Σε προσυναπτικό επίπεδο: η ^{18}F-fluorodopamine για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νορεπινεφρίνης, η ^{11}C-ephedrine, η ^{11}C-hydroxyephedrine και η ^{123}I-metaiodobenzyl-guanidine (^{123}I-MIBG) για την εκτίμηση της επαναπρόσληψης και αποθήκευσης της νορεπινεφρίνης με τις τεχνικές PET (απεικόνιση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) και SPECT (απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονοενεργειακών φωτονίων).

β)Σε μετασυναπτικό επίπεδο οι β-αποκλειστές 4-(3-t-butylamino-2-hydroxyproxy)-benzimadozol-1(^{11}C-CGP) και ^{11}C-carazolol για την εκτίμηση της έκφρασης και πυκνότητας των β-αδρενεργικών υποδοχέων.[64]

Η διάγνωση της ΚΑΝ και η διερεύνηση της σχέσης της με τη ΣΙΜ συνήθως γίνεται μέσω των κλασσικών δοκιμασιών. Οι δοκιμασίες μεταβολής του καρδιακού ρυθμού θεωρούνται εύχρηστες και είναι ευρείας εφαρμογής. Σε περιπτώσεις ΚΑΝ συνήθως παρατηρείται μειωμένη ΜΚΣ κατά την ηρεμία και αυξημένη καρδιακή συχνότητα. Ωστόσο υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί.

Κύριος περιορισμός είναι ότι οι καταγραφόμενες μεταβολές του καρδιακού ρυθμού στις διάφορες δοκιμασίες απεικονίζουν κυρίως τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού συστήματος της καρδιάς και όχι τη λειτουργία των καρδιακών προσαγωγών συμπαθητικών ινών, οι οποίες και αποτελούν την κύρια οδό μετάδοσης του καρδιακού πόνου. Πρόκειται δηλαδή για έμμεσες μεθόδους προσδιορισμού της λειτουργίας του ΑΝΣ.

Σημαντικό πρόβλημα ωστόσο με τις δοκιμασίες αυτές είναι η χαμηλή ευαισθησία τους. Μπορούν δηλαδή να διακρίνουν τις παθολογικές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού που προκαλούνται από εγκατεστημένη ΚΑΝ, αλλά όχι τις πρώιμες μεταβολές που οφείλονται σε δυσλειτουργία του ΚΑΝΣ. Αλλά και η ΚΑΝ μπορεί να οφείλεται όχι μόνο στο ΣΔ αλλά να είναι αποτέλεσμα στεφανιαίας νόσου ή άλλης νοσολογικής οντότητας που μπορεί να αποπροσανατολίσουν τη διάγνωση της ΚΑΝ.[65-67]

Ευρήματα που απαντώνται συχνά στη ΣΙΜ, όπως η αθηρωματική διεργασία, διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό, στην αρτηριακή πίεση και τη στεφανιαία ροή μετά από άσκηση, μπορεί να επηρεάσουν τα ευρήματα των άλλων αντανακλαστικών. Επιπλέον, άλλες παράμετροι όπως η ώρα της

μελέτης, η μεταβολική κατάσταση, η συνεργασία του ασθενούς, η φαρμακευτική αγωγή και άλλα, είναι δυνατόν, επηρεάζοντας το ΑΝΣ, να οδηγήσουν σε ψευδή αποτελέσματα.

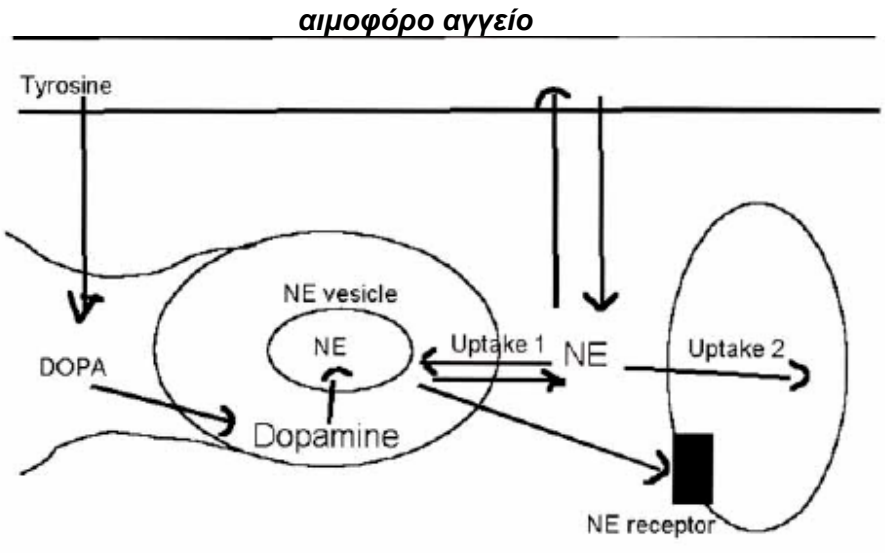
Η 24ωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού και στη συνέχεια η χρήση κατάλληλου λογισμικού για τη φασματική ανάλυση των μεταβολών του R-R διαστήματος στη διάρκεια του 24ώρου έχει το μειονέκτημα ότι μελετάται κυρίως η λειτουργία του παρασυμπαθητικού. Η ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων προϋποθέτει λεπτομερή καταγραφή της φυσικής δραστηριότητας σε αντιπαραβολή με τις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας. Η τεχνική αυτή μελέτης του ΑΝΣ επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από εξωτερικούς παράγοντες που ήδη προαναφέρθηκαν και η προγνωστική αξία της πρέπει να αξιολογηθεί μέσα από μεγάλες προοπτικές μελέτες. [68]

5.2.α Η τεχνική της ^{123}I-MIBG με τη γ-κάμερα SPECT

Η χρήση μεθόδων της Πυρηνικής Ιατρικής προτείνεται εναλλακτικά για τη διάγνωση της ΚΑΝ. Συγκεκριμένα η εκτίμηση της λειτουργίας των καρδιακών συμπαθητικών νευρώνων μπορεί να γίνει ποσοτικά, είτε με τη χρήση ραδιοεπισημασμένων αναλόγων της νορεπινεφρίνης, όπως είναι η ^{123}I-metaiodobenzyl-guanidine (^{123}I-MIBG) με την τεχνική SPECT, είτε με τη χρήση ραδιοεπισημασμένων κατεχολαμινών και τη τεχνική PET. [69,70]

Η τεχνική ^{123}I-MIBG SPECT είναι μια αξιόπιστη μη επεμβατική απεικονιστική διάγνωσης της ΚΑΝ.

Η ουσία ^{123}I-MIBG ανταγωνίζεται τη νοραδρεναλίνη (NE) στην πρόσληψη της από τους μυοκαρδιακούς αδρενεργικούς νευρώνες και άρα αντανακλά τη δραστηριότητα της.



Κατά την ηρεμία γίνεται έγχυση ενδοφλέβια μιας δόσης ^{123}I-MIBG και ακολούθως λαμβάνονται σπινθηρογραφικές εικόνες με τη μέθοδο SPECT, 10 λεπτά μετά την έγχυση και η λήψη τους επαναλαμβάνεται 4 ώρες μετά. Η μειωμένη άθροιση της ^{123}I-MIBG στο μυοκάρδιο ή η αυξημένη απομάκρυνση από αυτό, είναι δείκτες δυσλειτουργίας των καρδιακών συμπαθητικών νευρώνων. [71,72] Φαίνεται ότι οι διαβητικοί ασθενείς σε υψηλό ποσοστό εμφανίζουν ελαττωμένη και ανομοιογενή κατανομή της ^{123}I-MIBG στο μυοκάρδιο σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.[72,73]

Η αξιολόγηση των σπινθηρογραφικών εικόνων επιβάλλει τη χρήση ορισμένων δεικτών διάχυσης και απομάκρυνσης του ραδιοφαρμάκου,

προκειμένου αυτή να γίνει κατά τρόπο αντικειμενικό και πανομοιότυπο από όλους.

5.2.β Κυριότεροι δείκτες δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην εξέταση του διαβητικού ασθενούς μέσω MIBG

Οι κυριότεροι δείκτες δυσλειτουργίας του ΑΝΣ που χρησιμοποιούνται στην εξέταση με ^{123}I-MIBG και την κάμερα SPECT για τη διάγνωση της ΚΑΝ στους διαβητικούς ασθενείς είναι οι εξής:[74-76]

i. Ο λόγος πρόσληψης της ^{123}I-MIBG από το μυοκάρδιο προς την αντίστοιχη τιμή πρόσληψης από το μεσοπνευμόνιο (Heart/Mediastinum ratio H/M) που στους διαβητικούς ασθενείς παρουσιάζεται μειωμένος.

ii. Ο λόγος των συγκεντρώσεων του ραδιοφαρμάκου μεταξύ του κατώτερου και του πρόσθιου τοιχώματος του μυοκαρδίου. Η μειωμένη κατανομή της ^{123}I-MIBG στο κατώτερο τοίχωμα του μυοκαρδίου αποτελεί πιθανώς σημαντικό δείκτη δυσλειτουργίας του συμπαθητικού συστήματος της καρδιάς, σε ασθενείς με ΣΙΜ.[76-79]

iii. Ο αυξημένος ρυθμός κάθαρσης του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο (Washout Rate-WR%). Σε διαβητικούς ασθενείς με ΚΑΝ η ικανότητα κατακράτησης του ^{123}I-MIBG στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα του μυοκαρδίου θεωρείται χαμηλή και ο ρυθμός κάθαρσης του ραδιοφαρμάκου παρουσιάζεται σημαντικά αυξημένος, τόσο στο κατώτερο, όσο και στο πρόσθιο τοίχωμα της καρδιάς.

Η αυξημένη απομάκρυνση της ^{123}I-MIBG από το κατώτερο τοίχωμα του μυοκαρδίου θεωρείται για τους διαβητικούς ότι αποτελεί δείκτη δυσλειτουργίας του συμπαθητικού συστήματος, πριν ακόμα αναπτυχθεί η αυτόνομη νευροπάθεια. Η αύξηση λοιπόν του δείκτη WR%, αρχικά στο κατώτερο και στη συνέχεια στο πρόσθιο τοίχωμα του μυοκαρδίου των διαβητικών ασθενών, υποδηλώνει επιδείνωση της συμπαθητικής λειτουργίας πρωιμότερα από την επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων και σημείων της ΔΑΝ. [75,76,80]

Σε πολλούς διαβητικούς ασθενείς με αρνητικές κλασσικές δοκιμασίες για ΚΑΝ παρουσιάζονται παθολογικά ευρήματα με μελέτη ^{123}I-MIBG. [76-80]
Αυτό αποδίδεται στην υψηλή συχνότητα της καρδιακής αυτόνομης δυσλειτουργίας στο ΣΔ και στην υψηλή ευαισθησία της μεθόδου ^{123}I-MIBG - SPECT.[72] Η μέθοδος αυτή μπορεί να αποκαλύψει περιπτώσεις ΚΑΝ ή αυτόνομης δυσλειτουργίας οι οποίες παρέμειναν αδιάγνωστες με τις προηγούμενες μεθόδους. Μάλιστα, διαταραχές ενδεικτικές για ΚΑΝ εμφανίζονται νωρίτερα στο σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου που γίνεται με το ^{123}I-MIBG από ο,τι αντίστοιχες διαταραχές ΚΑΝ στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και στις δοκιμασίες των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών. [71,72]

Η μειωμένη πρόσληψη της ^{123}I-MIBG ενισχύει την άποψη ότι η συμπαθητική καρδιακή απονεύρωση μπορεί να παρουσιασθεί νωρίτερα από την κλινική εγκατάσταση της ΔΑΝ, όπως αυτή διαπιστώνεται με το ηλεκτροκαρδιογράφημα, και εδώ έγκειται η μεγάλη αξία του ^{123}I-MIBG.[80,81]

Μάλιστα, έχει αποδειχθεί ότι στο ΣΔτ2 η προσβολή των συμπαθητικών νευρώνων είναι ανομοιογενής και εστιάζεται συνήθως στο πρόσθιο και

κατώτερο τοίχωμα του μυοκαρδίου, πράγμα που δεν παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΔτ1.Οι παράγοντες που οδηγούν στην παραπάνω διαφορετική εμφάνιση της ΚΑΝ στους δύο τύπους διαβήτη παραμένουν άγνωστοι.[81]

Βασικό μειονέκτημα του σπινθηρογραφήματος απεικόνισης της συμπαθητικής νεύρωσης του μυοκαρδίου για τη μελέτη της σύνδεσης των κατεχολαμινών είναι ότι δίνει την εικόνα της συνολικής λειτουργίας του συμπαθητικού συστήματος στο μυοκάρδιο και επομένως δε μπορεί να εντοπίσει τη διαταραχή σε επίπεδο προσαγωγών ή απαγωγών συμπαθητικών ινών σε διαβητικούς ασθενείς.

Έχει παρατηρηθεί ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν διάχυτη ανομοιογενή διαταραχή στην πρόσληψη της ^{123}I-MIBG στο μυοκάρδιο.[69,70]

Δεν είναι επίσης δυνατή η συσχέτιση της μεθόδου με τις δοκιμασίες των κλασσικών αντανακλαστικών, αφού οι τελευταίες αντικατοπτρίζουν το παρασυμπαθητικό σύστημα. Η εξέταση με τη ^{123}I-MIBG και τη γ-κάμερα SPECT φαίνεται ότι αποτελεί, πέρα από τις κλασσικές μεθόδους, ένα χρήσιμο εργαλείο πρώιμης διάγνωσης και ελέγχου της εξέλιξης της δυσλειτουργίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στους ασθενείς με ΣΔ. Επεκτείνοντας τη μελέτη αυτή στους προδιαβητικούς ασθενείς, τα αποτελέσματα θα ήταν εξίσου ενδιαφέροντα, μια και που στην περίπτωση αυτή η πληροφόρηση από τη διεθνή βιβλιογραφία δεν είναι ιδιαίτερα πλούσια.

Σε μελέτες της καρδιακής αυτόνομης δυσλειτουργίας σε ασθενείς έχει διαπιστωθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΚΑΝ και γλυκαιμικού ελέγχου.[81] Οι μη καλά ρυθμιζόμενοι ασθενείς εμφανίζουν, μέσω της

^{123}I-MIBG SPECT, επιδείνωση της αυτόνομης καρδιακής λειτουργίας, χωρίς το αποτέλεσμα αυτό να επιβεβαιώνεται από τις κλασσικές δοκιμασίες. Στις κλασσικές μεθόδους ανιχνεύονται αλλαγές στην πορεία τής ΚΑΝ μετά από 4 τουλάχιστον χρόνια, αντίθετα με τη μέθοδο ^{123}I-MIBG SPECT όπου οι μεταβολές μπορεί να αποκαλυφθούν σε πρωιμότερο στάδιο. [72]

6. ΣΙΩΠΗΛΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η ΔΑΝ συσχετίζεται στην πρόκληση Σιωπηλής Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου (ΣΙΜ) και επικρατούν διάφορες θεωρίες σχετικά με την πρόκληση της.

Σύμφωνα με την πρώτη, απαιτείται ένα ελάχιστο ισχαιμικό φορτίο προκειμένου ο ασθενής να βιώσει στηθαγχικό άλγος.[83,84] Σύμφωνα με μία άλλη, οι διαβητικοί ασθενείς (που ως γνωστόν πάσχουν από μικροαγγειοπάθεια), εμφανίζουν διαταραχή της νευρικής αγωγιμότητας, με αποτέλεσμα διακοπή στη μετάδοση του πόνου. Εμφανίζουν έτσι λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν συμπτώματα. Σύμφωνα με μία τρίτη άποψη, παίζει ρόλο ο διαφορετικός ουδός του πόνου και η διαφορετικότητα στην αντίληψή του μεταξύ των ασθενών.

Φαίνεται ότι ο θάλαμος στον εγκέφαλο αποτελεί το κρίσιμο σημείο επεξεργασίας των προσαγομένων ερεθισμάτων του πόνου και πιθανώς ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην αντίληψή του.[64,85,86]

Παλαιότερα πιστεύονταν ότι διαβητικοί ασθενείς με ΚΑΝ εμφανίζουν συχνότερα ΣΙΜ συγκριτικά με εκείνους με φυσιολογικό ΑΝΣ.

Σε διαβητικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί ότι ο ουδός αντίληψης του πόνου και άρα ο χρόνος εμφάνισης στηθάγχης είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το χρόνο εκδήλωσης της ισχαιμίας στο Ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η διαταραχή στην αντίληψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας θεωρήθηκε ως αποτέλεσμα βλάβης της αισθητικής και της αυτόνομης νευρικής οδού του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της μετάδοσης του πόνου.[87]

΄Εχει υπολογισθεί ότι το ένα έως τα δύο τρίτα των διαβητικών ασθενών θα εμφανίσουν ΚΑΝ ενώ, έως και το ένα τρίτο θα παρουσιάσουν σιωπηλή μυοκαρδιακή ισχαιμία η οποία έχει φτωχή πρόγνωση όταν παραμείνει αδιάγνωστη.[88] Η ΚΑΝ επιπλέον συνδέεται με αρρυθμίες και υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Συνεπώς, στην ισχαιμική δυσλειτουργία του διαβητικού μυοκαρδίου συμβάλει σημαντικά και η αδιάγνωστη δυσλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Σε ποιο βαθμό θα μπορούσε λοιπόν να συμβάλλει στην πρώιμη διάγνωση και πρόληψη των καρδιακών συμβαμάτων;

Δεν είναι ωστόσο μόνο η ΚΑΝ ο κύριος παράγοντας για την εκδήλωση σιωπηλής μυοκαρδιακής ισχαιμίας μια που οι μηχανισμοί της είναι πολυσύνθετοι και μη επαρκώς καθορισμένοι.[73]

Σήμερα είναι πλέον παραδεκτό, με βάση τα κλινικά και τα επιδημιολογικά δεδομένα, ότι η συχνότητα των συμβαμάτων (σιωπηλών και μη) σχετίζονται κύρια με την εκτεταμένη αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων, και λιγότερο με την ΚΑΝ.[72]

΄Ομως και η διάγνωση της ΚΑΝ με τις κλασσικές δοκιμασίες των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών δεν είναι ικανοποιητική. Η μέθοδος της σπινθηρογραφικής απεικόνισης της συμπαθητικής νεύρωσης του

μυοκαρδίου με τη ^{123}I-MIBG και τη γ-κάμερα SPECT πλεονεκτεί έναντι των άλλων, καθώς είναι περισσότερο ευαίσθητη και ανιχνεύει πρώιμες διαταραχές της ΚΑΝ.

Η ανομοιογενής εικόνα πρόσληψης και απομάκρυνσης της ^{123}I-MIBG στο μυοκάρδιο των διαβητικών ασθενών μπορεί να διαγνώσει την ΚΑΝ πρώιμα και να συμβάλλει στον εντοπισμό ασθενών με υποκλινική σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης μεταξύ ΣΙΜ και ΚΑΝ δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί, ωστόσο η ΚΑΝ αποτελεί ανεξάρτητο και ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα καρδιακών συμβαμάτων. Συγκεκριμένα οι διαβητικοί ασθενείς με ΚΑΝ κινδυνεύουν 5 φορές περισσότερο από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο μέσα στα επόμενα 6 χρόνια συγκριτικά με διαβητικούς ασθενείς μόνο με ΣΙΜ, χωρίς ΚΑΝ. Αν συνυπάρχουν και οι δύο διαταραχές, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος.

Στην περίπτωση ανίχνευσης της ΚΑΝ πρέπει να διενεργείται πλήρης καρδιολογικός έλεγχος.

Είναι προφανές ωστόσο, ότι απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες για τη διαπίστωση των ακριβών ποσοστών της προγνωστικής και διαγνωστικής αξίας αυτής της μεθόδου, τόσο για τους διαβητικούς, όσο και για τους προδιαβητικούς και ειδικότερα για εκείνους με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Όπως προαναφέραμε, τόσο οι διαβητικοί ασθενείς, όσο και οι ασθενείς σε προδιαβητική κατάσταση, όπως είναι αυτοί με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (ΔΑΓ), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.[89-91]

Γίνεται με αυτό τον τρόπο σαφές πόσο σημαντική είναι η πρώιμη ανίχνευση του ΣΔ, ως μέσο μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η προεξάρχουσα αιτιολογία της αυξημένης επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων στους ασθενείς με ΔΑΓ φαίνεται να συνδέεται ισχυρά με το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη.[92-94]

Είναι γνωστό πως η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση και στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, αλλά και η συγκέντρωση των δεικτών φλεγμονής έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται ισχυρά με την καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα.[95,96] Έχει προταθεί ότι στους ασθενείς με ΔΑΓ η φλεγμονή εμπλέκεται σε μια πρώιμη μεταβολική βλάβη. Ωστόσο, η υπόθεση ότι οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες παίζουν ενεργό ρόλο σε αυτή την διαδικασία, δεν έχει πάντα αποδειχθεί. [97]

Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) περιγράφει εναλλαγές τόσο της στιγμιαίας καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) όσο και των διαστημάτων RR και συνήθως υπολογίζεται με τη χρήση της 24ωρης περιπατητικής ηλεκτροκαρδιογραφίας. Η ΚΣ και η ΜΚΣ αντιπροσωπεύουν δύο από τους πιο δυναμικούς ποσοτικούς δείκτες προσδιορισμού του αυτόνομου

νευρικού συστήματος.[98,99] Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως αντικατοπτρίζεται από την αύξηση της ΚΣ και τη μείωση της ΜΚΣ, συνδέεται με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και έχει αποδειχτεί ισχυρός προγνωστικός παράγοντας αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αγγείων. [99]

Παραταύτα, η συσχέτιση της φλεγμονώδους διαδικασίας με την δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς.

7.1 Στόχοι

Οι στόχοι της μελέτης ήταν οι εξής:

1) Η εκτίμηση της μέσης ΚΣ 24ωρου, των παραμέτρων της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου και των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής στον ορό ασθενών με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.
2) Ο υπολογισμός πιθανής συσχέτισης μεταξύ της ΚΣ, παραμέτρων της ΜΚΣ και δεικτών φλεγμονής στον ορό των ασθενών αυτών.

7.2 Μέθοδοι- Πληθυσμός

Σε περίοδο 36 μηνών, συμπεριλάβαμε στη μελέτη μας 45 ασθενείς (27 άνδρες και 18 γυναίκες), μέσης ηλικίας 50,3±6,6 έτη, με διάγνωση ΔΑΓ.[100] Η επιλογή των ασθενών έγινε από το τακτικό εξωτερικό ιατρείο πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Όλοι είχαν γλυκόζη ορού νηστείας μεταξύ 100

mg/dl και 126 mg/dl και επίπεδα γλυκόζης ορού 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα, (δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη - OGTT), μεταξύ 140 mg/dl και 200 mg/dl. Τριανταέξι από αυτούς τους ασθενείς είχαν οικογενειακό ιστορικό ΣΔ.

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από εικοσιοκτώ υγιείς εθελοντές από το προσωπικό του νοσοκομείου (16 άνδρες και 12 γυναίκες), μέσης ηλικίας 51,4±6,1 έτη, με φυσιολογική τιμή γλυκόζης νηστείας ορού (<100 mg/dl). Όλα τα παραπάνω 73 άτομα ήταν ασυμπτωματικά, χωρίς ιστορικό υπέρτασης (μέση αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) <140 mmHg, μέση διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) <90 mmHg). Είχαν τιμές ορού λιποπρωτεϊνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) και τριγλυκεριδίων (TG) κάτω από 170 mg/dl και 160 mg/dl αντίστοιχα, και η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνη (HDL-C) ήταν πάνω από 35 mg/dl.Κανένας δεν ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή. Όλες οι παραπάνω μετρήσεις έγιναν κατά την ένταξη των ασθενών και των υγιών μαρτύρων στη μελέτη.

Επιπλέον, πριν την ένταξη στη μελέτη, όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών, διδιάστατη ηχοκαρδιογραφία και δοκιμασία κόπωσης (πρωτόκολλο κατά Bruce). Στα άτομα που συμπεριλάβαμε δεν ανιχνεύθηκαν ενδείξεις ισχαιμίας, αρρυθμίες, συστολική-διαστολική δυσλειτουργία ή βαλβιδοπάθεια.

Αποκλείσαμε ασθενείς με κλινικές οντότητες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως η στεφανιαία νόσος, η υπέρταση, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η σημαντική κατανάλωση καφέ και αλκοόλ. Ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη

νοσήματα, οξεία λοίμωξη και νεοπλάσματα αποκλείσθηκαν επίσης από τη μελέτη.

Τέλος, όλα τα άτομα έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του πανεπιστημίου Κρήτης.

7.3 Εικοσιτετράωρη Holter καταγραφή και μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας

Όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες υποβλήθηκαν σε συνεχή περιπατητική 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφία, ξεκινώντας στις 11π.μ. την ημέρα της μελέτης. Όλες οι καταγραφές λήφθηκαν εκτός νοσοκομείου σε μια προσπάθεια επίτευξης συνθηκών όσο το δυνατόν πιο κοντά στις συνήθεις δραστηριότητες των ατόμων. Η καταγραφή με Holter έγινε με τη χρήση τρικάναλου διπολικού καταγραφέα και εκτιμήθηκε μετά από ψηφιακή επεξεργασία από αναλυτή Elatec V_3 (Ela Medical).

Κατά την ανάλυση, για τον υπολογισμό της ΜΚΣ επιλέχθηκαν μόνο κύκλοι στους οποίους το ΗΚΓ είχε φυσιολογικά μορφολογικά χαρακτηριστικά και το μήκος κύκλου ήταν εντός του 25% του προηγηθέντος, με αποτέλεσμα να αποκλεισθεί η αναπληρωματική παύλα κάθε έκτοπης συστολής. Η επεξεργασία των καταγραφών διορθώθηκε σε κάθε περίπτωση από έμπειρο καρδιολόγο.

Εξετάσαμε τη μέση ΚΣ 24ωρου (ΚΣ-24) , τη μέση ημερήσια ΚΣ (ΚΣ-Μ), από τις 12 το μεσημέρι μέχρι τις 6 το απόγευμα και τη νυκτερινή ΚΣ (ΚΣ-Ν), από τις 12 τα μεσάνυκτα μέχρι τις 6 το πρωί.

Μετρήθηκαν επίσης, και αναγνωρίστηκαν οι ακόλουθες παράμετροι της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου:

Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων: SDNN (msec).

Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων ανά 5 λεπτά: SDANN (msec).

Η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών, των κατά συνέχεια καταγραφόμενων κανονικών καρδιακών κύκλων: RMSSD (msec).

Το ποσοστό των διαδοχικών R-R διαστημάτων που διέφεραν περισσότερο από 50 msec από το αμέσως προηγούμενο R-R διάστημα: pNN50 (%).

7.4 Αιμοληψία

Προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις της τριμερούς βιοενεργότητας του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNF-a), (όριο ανίχνευσης 0,18 pg/ml), ιντερλευκίνης 6 (IL-6)(όριο ανίχνευσης 0,1 pg/ml) μέσω υψηλής ευαισθησίας ενζυμικής ανοσοτεχνικής (R&D Systems, Abingdon, UK).

Η συγκέντρωση στον ορό του υποδοχέα του TNF p75, (sTNFRII) (όριο ανίχνευσης 1,0 pg/ml) μετρήθηκε με κατάλληλη τεχνική (sandwich enzyme immunoassay, R&D Systems).

Οι συγκεντρώσεις στον ορό της ολικής χοληστερόλης HDL-C, και TG μετρήθηκαν με τη χρήση αυτόματου χημικού αναλυτή (Olympus AU-600). Η LDL-C υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο του Friedewald. Οι

συγκεντρώσεις της γλυκόζης ορού μετρήθηκαν με τις καθιερωμένες μεθόδους ρουτίνας.

7.5 Στατιστική ανάλυση

Η σχέση μεταξύ της ΚΣ, των παραμέτρων της ΜΚΣ και των επιπέδων των κυτταροκινών στους ασθενείς και στους μάρτυρες εκτιμήθηκε με τη χρήση του student t-test. Η αξιολόγηση της έντασης της σχέσης μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων έγινε με μεθόδους ανάλυσης παλινδρόμησης - συσχέτισης κατά Pearson. Ως κριτήριο σημαντικότητας θεωρήθηκε τιμή <0,05.

7.6 Αποτελέσματα

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης μας φαίνονται στον Πίνακα 7.1. Σε ό,τι τι αφορά τη ΣΑΠ, τη ΔΑΠ, τη LDL-C την HDL-C τα TG ορού, και το δείκτη μάζας σώματος, οι τιμές τους ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αν και μέσα στα αποδεκτά όρια για τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και στις δύο ομάδες. Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών είχε οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά το φύλο και την ηλικία.

Οι ασθενείς με ΔΑΓ, όπως φαίνεται και από τον πίνακα 7.2, εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων κυτταροκινών TNF-a, IL-6, και sTNFRII σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Εικόνα 7.1).

Επιπλέον, υπολογίσαμε την ΚΣ και τις παραμέτρους στο πεδίο του χρόνου της ΜΚΣ, pNN50, RMSSD, SDANN, και SDNN (πίνακας 7.3). Είναι εμφανές

πως η μέση ΚΣ-24 ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες (77,73 έναντι 71,69 παλμοί ανά λεπτό, p=0,01) (Εικόνα 7.2).

Οι παράμετροι της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης παλινδρόμησης - συσχέτισης κατά Pearson διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του TNF-a σχετίζονταν θετικά με την ΚΣ-Η (r:0,304, p=0,042) (Εικόνα 7.3) και τα επίπεδα της IL-6 σχετίζονταν θετικά με την ΚΣ-Η (r:0, 410, p=0,005) (Εικόνα 7.4), όπως επίσης και με την ΚΣ-24 (r:0, 299, p=0,046) (Εικόνα 7.5).

7.7 Συζήτηση

Η μελέτη μας δείχνει πως υπάρχει αύξηση της ΚΣ και άνοδος των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στους ασθενείς με ΔΑΓ σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Τόσο η ΚΣ όσο και η ΜΚΣ υπόκεινται στην επίδραση του συμπαθητικού – παρασυμπαθητικού και θεωρούνται σημαντικοί δείκτες του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Μπορεί να επηρεάζονται από πολλές καταστάσεις, όπως ο ΣΔ, η υπέρταση, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η υπεργλυκαιμία και η κατάθλιψη.[98,99]

Οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση σιωπηλού εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανακοπής και αιφνίδιου θανάτου.[101,102] Έχει αποδειχθεί επίσης πως η αυξημένη ΚΣ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.[103]

Η ΚΣ, εξαρτώμενη από την ισορροπία μεταξύ του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος, δεν αποτελεί απλά ένα δείκτη

ενεργοποίησης του συμπαθητικού και η ανάλυση της, όπως και η ανάλυση των παραμέτρων της ΜΚΣ έχει αποδειχτεί ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανίχνευση της διαβητικής νευροπάθειας.[98,103]

Η ΜΚΣ μπορεί να εκτιμηθεί μέσω των παραμέτρων στο πεδίο του χρόνου και στο πεδίο της συχνότητας. Μετρήσαμε τις παραμέτρους της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου, καθώς θεωρούνται κατάλληλες για τη μελέτη καταγραφών μεγάλης χρονικής διάρκειας. Μεταξύ αυτών, η SDANN και η SDNN αντικατοπτρίζουν την εξάρτηση της ΚΣ τόσο από το συμπαθητικό όσο και από το παρασυμπαθητικό, ενώ η pNN50 και η RMSSD είναι δείκτες της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας. [98,99]

Στη μελέτη μας βρήκαμε πως οι ασθενείς με ΔΑΓ εμφανίζουν μια αύξηση στην 24ωρη ΚΣ , τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας, όσο και κατά τη διάρκεια της νύκτας, αλλά και κάποια τάση μείωσης των παραμέτρων της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου. Ενώ προηγούμενη μελέτη έχει δείξει ότι στους ασθενείς με ΔΑΓ μπορεί και να μην ανιχνεύεται ο TNF-a, εμείς διαπιστώσαμε σημαντική αύξηση τόσο της IL-6, όσο και του TNF-a και του υποδοχέα του TNFRII.[104]

Η ΔΑΓ ανήκει στο σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη. Διάφορες μελέτες προτείνουν ότι η φλεγμονή μπορεί να συνδέεται με υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη έχει συσχετιστεί με έναν αριθμό παραγόντων κινδύνου, όπως τα αυξημένα επίπεδα των TG, της LDL-C και του αναστολέα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1.[93]

Σε σχέση με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ο μόνος θετικός για τους ασθενείς ήταν το οικογενειακό ιστορικό για ΣΔ. Αυτό

μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι προσπαθήσαμε να συμπεριλάβουμε άτομα, όσο το δυνατόν ελεύθερα από κλινικές οντότητες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως υπέρταση, παχυσαρκία κι άλλες. Παρόλα αυτά οι ασθενείς με ΔΑΓ είχαν αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής με μια πρώιμη υποκλινική δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Κύριο εύρημα αυτής της μελέτης είναι η συσχέτιση μεταξύ της ΚΣ και των δεικτών φλεγμονής. Φαίνεται πως η μέση ΚΣ σχετίζεται θετικά με τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

Προηγούμενες μελέτες, προτείνουν ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, μπορεί να παίζουν ρόλο κλειδί στην επαγωγή της φλεγμονής, μέσω μια πρωτοπαθούς διεγερτικής δράσης που διεγείρει την ηπατική σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης. Είναι γνωστό πως ο κυκλοφορών TNF-a έχει ποικίλες λειτουργίες στη διεργασία της φλεγμονής, προάγοντας την συγκόλληση των λευκοκυττάρων, τη μετανάστευση, ρυθμίζοντας την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την ανάπτυξη λεμφοκυττάρων. Στην αθηρογένεση ο TNF-a προάγει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων, τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων και επάγει την ενεργοποίηση των μακροφάγων.[105]

Επιπλέον, η IL-6 προέρχεται από ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και λιπώδη ιστό. Εμπλέκεται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στην έκφραση μορίων συγκολλητικότητας και στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων.[106] Ο εγκέφαλος ελέγχει τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού μέσω συγκεκριμένων οδών, και η IL-6 , η οποία έχει εντοπιστεί και στον εγκέφαλο, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο σε όλες

αυτές τις διεργασίες.Αυτές οι οδοί περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω ενδοκρινικών οδών, (συγκεκριμένα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης – επινεφριδίων), και τη νεύρωση των οργάνων του ανοσοποιητικού συστήματος (σπλήνας, λεμφαδένες) μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος. [107] Το λεμφικό δικτυωτό σύστημα , όπως και ο μυελός των οστών, υπόκεινται επίσης στον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Διαταραχή στην ισορροπία του αυτόνομου προς όφελος του συμπαθητικού, (μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού ή αυξημένη του συμπαθητικού), μπορεί να πυροδοτήσει μια φλεγμονώδη αντίδραση.[108-110]

Κι άλλοι φλεγμονώδεις παράγοντες θεωρητικά θα μπορούσαν να έχουν παρόμοια δράση. Η διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η φλεγμονή μπορεί να παίζουν κύριο ρόλο στο να επηρεάζουν το ένα το άλλο.[111]

Η αυξημένη ΚΣ και η ακόμη και σε ήπιο βαθμό φλεγμονή, μπορεί να αντικατοπτρίζουν τη διεργασία αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με προ-διαβητική κατάσταση. Στην περίπτωση αυτή, η βιοδιαθεσιμότητα του ενδογενούς μονοξειδίου του αζώτου (NO) είναι μειωμένη και κυτταροκίνες, όπως ο TNF-a και η IL-6, μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο-κλειδί στην όλη διεργασία.[112,113]

Η αυξημένη ΚΣ σε συνδυασμό με τους φλεγμονώδεις δείκτες σε ασθενείς με ΔΑΓ μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως ένα πρώιμο προειδοποιητικό σημείο διαβητικής νευροπάθειας και φαίνεται να αποτελούν δείκτη πρώιμης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αθηρωμάτωσης.[114,115]

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να ερμηνευτούν υπό το πρίσμα των περιορισμών του μικρού αριθμού ασθενών που μελετήθηκαν και του γεγονότος ότι δεν έγινε μέτρηση της υψηλής ευαισθησίας CRP πρωτεΐνης.

Πίνακας 7.1 Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης.

	Ασθενείς (N=45)*	**Μάρτυρες (N=28)***	**p**
Ηλικία (έτη)	50,3 ± 6,6	51,4± 6,1	0,47
BMI (kg/m$^{2)}$	29,8 ±1,8	24,7 ± 1,3	0,001
ΣΑΠ (mmHg)	124,2 ± 8,7	122,7 ± 7,9	<0,001
ΔΑΠ (mmHg)	82,1±3,2	73,6 ± 5,6	<0,001
Γλυκόζη (mg/dl)	116,2± 4,4	92,0± 2,9	0,009
TG (mg/dl)	140,6± 7,2	136,5 ± 4,6	<0.001
HDL-C (mg/dl)	37,0 ± 2,0	43,8 ± 3,4	<0.001
LDL-C (mg/dl)	141,1±7,6	133,6±6,7	<0.001
Άνδρες	60 %	57%	0,81
Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ	80 %	25%	<0,001

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, **ΣΑΠ**: Συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική αρτηριακή πίεση, **Γλυκόζη**: Γλυκόζη νηστείας ορού, **TG**: Τριγλυκερίδια ορού,

HDL-C: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, **LDL-C**: Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας **ΣΔ**: Σακχαρώδης διαβήτης.

* Κάθε παράμετρος εμφανίζεται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση

Πίνακας 7.2 Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες σε ασθενείς και μάρτυρες.

	Ομάδα	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση	P
IL-6 (pg /ml)	Ασθενείς (N =45)	2,0856	0,72368	0,03
	Μάρτυρες (N =28)	1,7393	0,50705	
TNF-a (pg /ml)	Ασθενείς (N =45)	2,4667	0,44107	<0,001
	Μάρτυρες (N =28)	1,6054	0,65791	
sTNFR II (ng /ml)	Ασθενείς (N =45)	2,0480	0,53030	<0,001
	Μάρτυρες (N =28)	1,5907	0,40857	

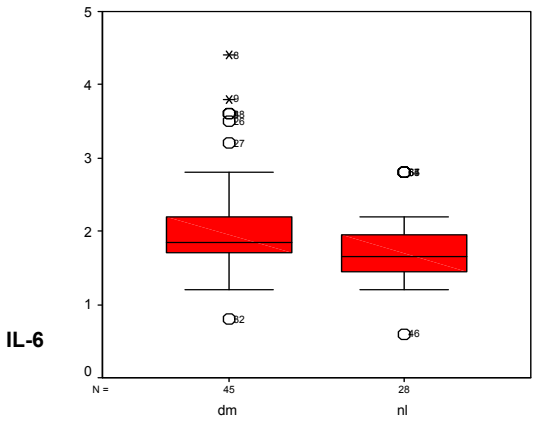
IL-6: ιντερλευκίνη-6, **TNF-a**: παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα, **sTNFRII**: διαλυτός TNF υποδοχέας II

Πίνακας 7.3 Καρδιακή συχνότητα και παράμετροι ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου.

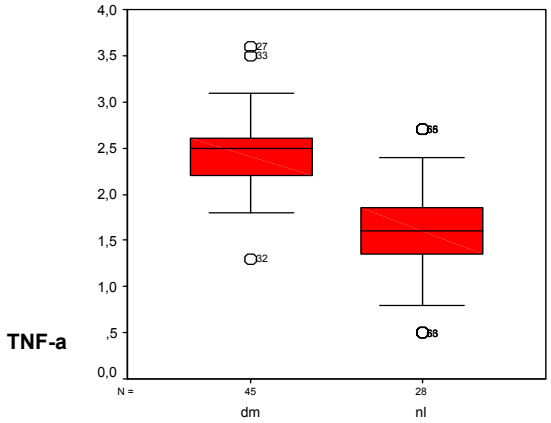
	Ομάδα	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση	P
ΚΣ-24h (bpm)	Ασθενείς (N =45)	77,7289	9,99864	0,01
	Μάρτυρες (N =28)	71,6857	8,55387	
ΚΣ-Η (bpm)	Ασθενείς (N =45)	82,2911	10,06772	0,032
	Μάρτυρες (N =28)	75,4296	16,61102	
ΚΣ-Ν (bpm)	Ασθενείς (N =45)	71,4956	11,96875	0,006
	Μάρτυρες (N =28)	64,6964	8,44716	
pNN50-24 (%)	Ασθενείς (N =45)	10,7507	16,10956	0,24
	Μάρτυρες (N =28)	15,5582	18,05397	
RMSSD-24h (ms)	Ασθενείς (N =45)	43,7307	56,64693	0,26
	Μάρτυρες (N =28)	59,4604	58,26190	
SDANN-24h (ms)	Ασθενείς(N =45)	56,6460	37,27757	0,20
	Μάρτυρες (N =28)	68,3754	38,50157	
SDNN-24h (ms)	Ασθενείς (N =45)	94,7102	40,41554	0,18
	Μάρτυρες (N =28)	107,8986	39,97945	

ΚΣ: καρδιακή συχνότητα, **Η**: ημέρα, **Ν**: νύκτα

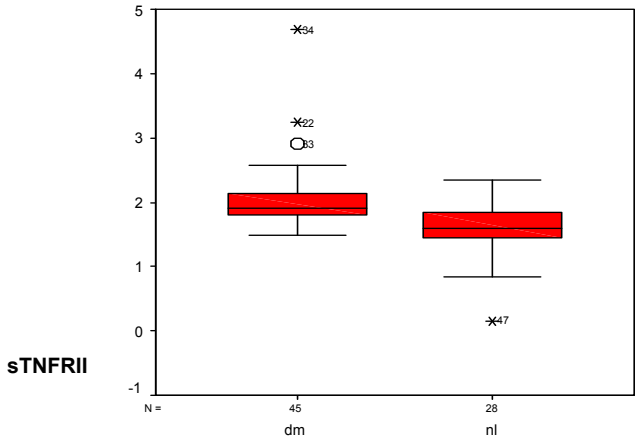
Εικόνα 7.1: Επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6 , TNF-a και sTNFRII σε ασθενείς (dm) και μάρτυρες (nl).



p=0,03

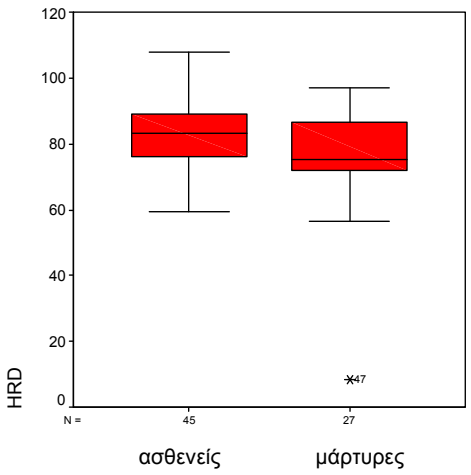


p<0,001

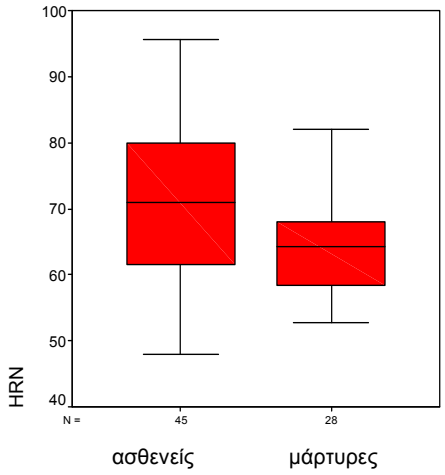


p<0,001

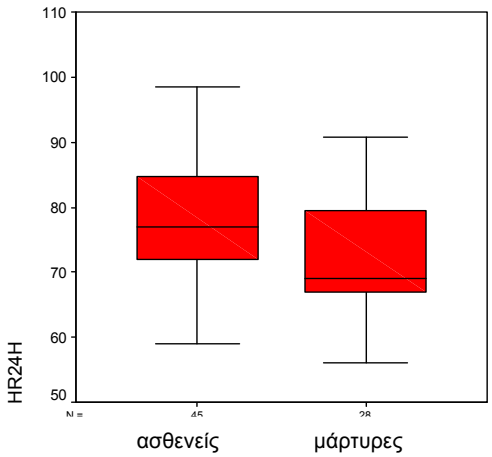
Εικόνα 7.2: Μέση καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας (HRD), της νύκτας (HRN) και όλου του 24ώρου (HR24H) σε ασθενείς και μάρτυρες.



p=0,032

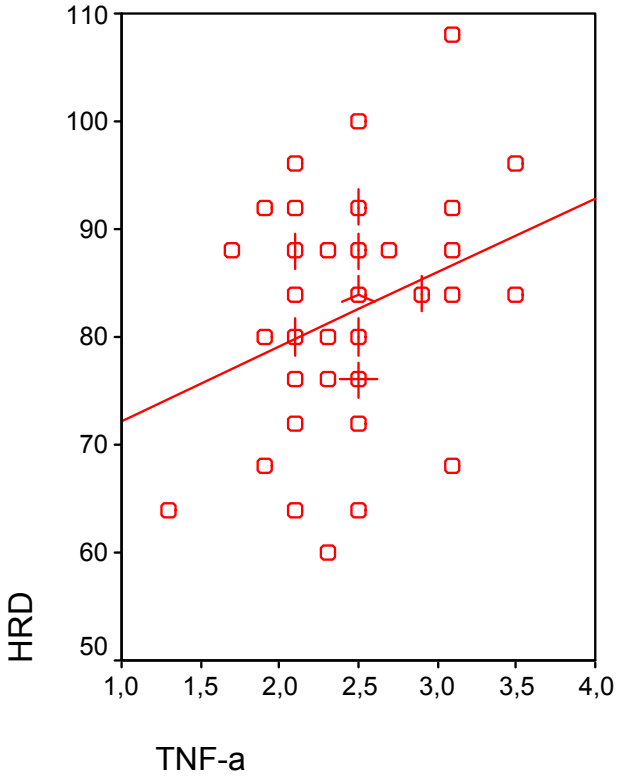


p=0,006



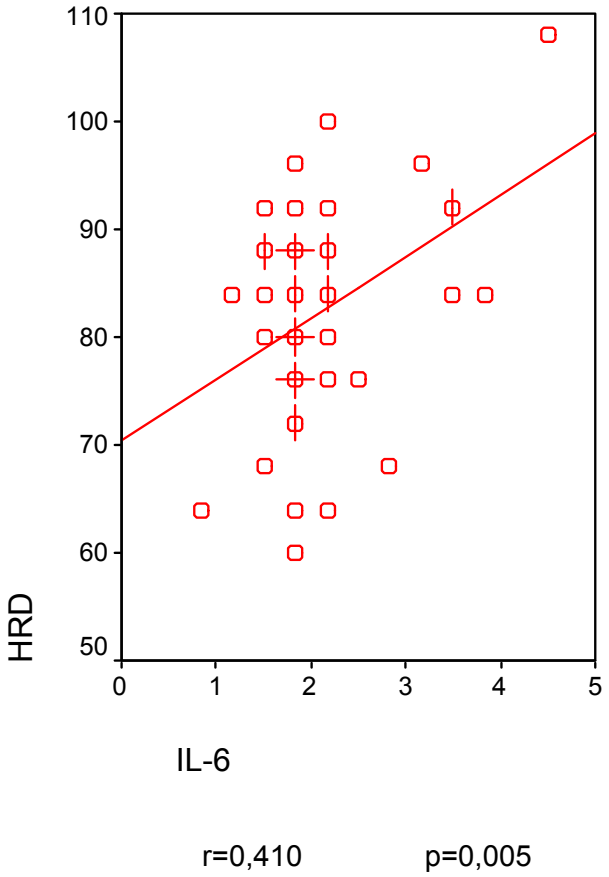
p=0,01

Εικόνα 7.3: Συσχέτιση της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας (HRD) με τον TNF-a στους ασθενείς.

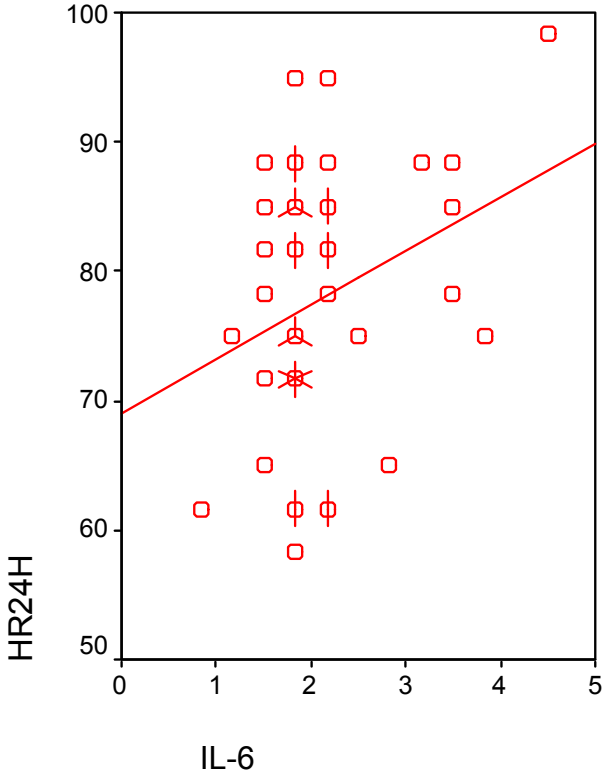


r=0,304 p=0,042

Εικόνα 7.4: Συσχέτιση της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας (HRD) με την IL-6 (IL6) στους ασθενείς.



Εικόνα 7.5: Συσχέτιση της καρδιακής συχνότητας 24ωρου (HR24H) με την IL-6 (IL6) στους ασθενείς.



r=0,299 p=0,046

8. ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΩΣΗ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Κύριες επιπλοκές του ΣΔ στο μυοκάρδιο θεωρούνται 1) η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια (ΔΑΝ) και 2) η ειδική διαβητική μυοκαρδιοπάθεια.[90,91,92,94]

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το συμπαθητικό σύστημα επηρεάζεται από τα πρώιμα στάδια του ΣΔ. Πιστεύεται ότι μιά παρατεταμένη έκθεση των αδρενεργικών υποδοχέων σε αυξημένο κατεχολαμινικό περιβάλλον, σε συνδυασμό με υπεργλυκαιμία και έλλειμμα ινσουλίνης, οδηγεί σε διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια (ΔΑΝ).[116,117]

Οι διαταραχές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα συσχετίζονται με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και έχει αποδειχθεί πως είναι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες για την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αρτηριών.[89,93,101,118] Η παρουσία της ΔΑΝ αυξάνει επίσης τη νοσηρότητα και τη θνητότητα στούς διαβητικούς ασθενείς.[119,120]

Η καρδιά είναι όργανο πλούσιο σε συμπαθητική νεύρωση. Η ιωδο-123 μετα-ιωδοβενζυλγουανιδίνη (^{123}I-MIBG) παρέχει πληροφορίες για τη συμπαθητική νεύρωση σε ασθενείς με ΣΔ και αποτελεί χρήσιμο εργαλείο μελέτης της μυοκαρδιακής αδρενεργικής δραστηριότητας.[121] Η ^{123}I-MIBG, είναι ανάλογη της νοραδρεναλίνης και μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για το μέγεθος των διαταραχών της λειτουργίας του συμπαθητικού συστήματος στους διαβητικούς ασθενείς. Εξάλλου και

παλαιότερες μελέτες έχουν φανερώσει τη δυναμική αξία αυτής της μεθόδου για την καταγραφή της συμπαθητικής νεύρωσης του μυοκαρδίου.[122]

Η αυξημένη κάθαρση του ^{123}I-MIBG από το μυοκάρδιο, όπως και η μειωμένη πρόσληψή του, συνεπάγεται πτωχή πρόγνωση.Σε ασθενείς με ΣΔ η αποκάλυψη της διαβητικής νευροπάθειας επιτυγχάνεται έως και 40% πιστότερα μέσω του ^{123}I-MIBG, παρά με τις συμβατικές μεθόδους.[123,82] ΄Ομως, είναι δυνατό να παρατηρούμε ελλείμματα μέσω ^{123}I-MIBG χωρίς την παρουσία ελλειμμάτων σε δοκιμασίες κοπώσεως με απεικονιστικές μεθόδους, χωρίς δηλαδή να υπάρχουν ενδείξεις αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων.[124]

Ο ρόλος της φλεγμονής στην παθογένεση και στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης είναι σημαντικός. Μάλιστα η αυξημένη συγκέντρωση δεικτών φλεγμονής έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται ισχυρά με την καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα.[125]

Ωστόσο, δεν έχει έως τώρα διερευνηθεί επαρκώς η κλινική σημασία της μυοκαρδιακής απεικόνισης ασθενών με ΔΑΓ μέσω ^{123}I-MIBG και μάλιστα η πιθανή συσχέτισή της με την υποκλινική φλεγμονή.

8.1 Στόχοι

Οι στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν οι εξής:

1)Η εκτίμηση της μυοκαρδιακής απεικόνισης μέσω ^{123}I-MIBG και των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής στον ορό ασθενών με ΔΑΓ, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

2)Ο υπολογισμός μιάς πιθανής συσχέτισης μεταξύ της μυοκαρδιακής απεικόνισης με I^{123}MIBG και δεικτών φλεγμονής στον ορό των ασθενών αυτών.

8.2 Μέθοδοι- Πληθυσμός

Σε περίοδο 36 μηνών, συμπεριλάβαμε στη μελέτη μας 22 ασθενείς (15 άνδρες και 7 γυναίκες), μέσης ηλικίας 50,3±6,6 έτη (34-68 ετών), με διάγνωση ΔΑΓ. Η επιλογή των ασθενών έγινε από το τακτικό εξωτερικό ιατρείο πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Όλοι είχαν γλυκόζη ορού νηστείας μεταξύ 100 mg/dl και 126 mg/dl και επίπεδα γλυκόζης ορού 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα, (δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη - OGTT), μεταξύ 140 mg/dl και 200 mg/dl. Δεκαεπτά από αυτούς τους ασθενείς είχαν οικογενειακό ιστορικό ΣΔ.[100]

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 18 υγιείς εθελοντές από το προσωπικό του νοσοκομείου (12 άνδρες και 6 γυναίκες), μέσης ηλικίας 51,4±6,1 έτη (39-62 ετών), με φυσιολογική τιμή γλυκόζης νηστείας ορού (<100 mg/dl).

Όλα τα παραπάνω 40 άτομα ήταν ασυμπτωματικά, χωρίς ιστορικό υπέρτασης (μέση συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) <140 mmHg, μέση διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) <90 mmHg). Άλλα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν την παρουσία υπερλιπιδαιμίας (επίπεδα χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl, LDL>160 mg/dl και τριγλυκεριδίων >150 mg/dl),λήψη οιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής, καθημερινή κατανάλωση > 2 φλυτζανιών καφέ, καθημερινή κατανάλωση > 2 ποτηριών αλκοολούχου ποτού και η παχυσαρκία {Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) > 27/ kg/m^2}.

Αποκλείσθηκαν έτσι ασθενείς με κλινικές παραμέτρους που θα μπορούσαν να επηρεάσουν φανερά τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, λήψη καφεΐνης, κατανάλωση αλκοόλ, ασθενείς με οξεία λοίμωξη ή με χρόνια φλεγμονώδη νόσο.

Πριν την ένταξη στη μελέτη, όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών, διδιάστατη ηχοκαρδιογραφία και δοκιμασία κόπωσης (πρωτόκολλο κατά Bruce). Στα άτομα που συμπεριλάβαμε δεν ανιχνεύθηκαν ενδείξεις ισχαιμίας, αρρυθμίες, συστολική-διαστολική δυσλειτουργία ή βαλβιδοπάθεια.

Όλοι οι ασθενείς είχαν χαμηλή πιθανότητα να έχουν στεφανιαία νόσο λόγω της απουσίας συμπτωμάτων και του φυσιολογικού τους σπινθηρογραφήματος με θάλιο-201.

΄Ολα τα άτομα έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του πανεπιστημίου Κρήτης.

8.3 Πρωτόκολλο απεικόνισης μυοκαρδίου με ^{123}I-MIBG

Την ημέρα της μελέτης οι ασθενείς και οι μάρτυρες, αφού παρέμειναν νηστικοί για 6 ώρες, έλαβαν 1 milliliter διάλυμα Lugol από το στόμα, 2 ώρες πριν την διεκπεραίωση της μελέτης, ώστε να μπλοκαρισθεί η πρόσληψη του ^{123}I από τον θυρεοειδή αδένα.Το ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιήσαμε είναι ένα ανάλογο της γουανεθιδίνης (MIBG) επισημασμένο με ^{123}I (Mallinack-

rodt.St Louis,MO,USA;specific activity 74 MBq/mg) το οποίο χορηγήθηκε αργά ενδοφλεβίως, σε δόση 185 MBq.

Οι λήψεις ελήφθησαν με δικέφαλη κάμερα σταθερής γωνίας (GE Medical Systems, Milwaukee, WI,USA), με χαμηλής ενέργειας γενικής χρήσης κατευθυντήρα (LEGP). Χρησιμοποιήθηκε 20% ενεργειακό παράθυρο στα 157KeV και μήτρα 128 × 128. Ελήφθησαν στατικές λήψεις στα 10min μετά την ενδοφλέβια χορήγηση (πρώιμη απεικόνιση) και στις 4 ώρες μετά την χορήγηση (απώτερες λήψεις). Αμέσως μετά την απώτερη λήψη ελήφθησαν και τομογραφικές λήψεις (SPECT). Ελήφθησαν τριάντα-δύο προβολές (50s έκαστη) στις 180° ξεκινώντας από την αριστερή οπίσθια λοξή θέση και οι εικόνες αποθηκεύθηκαν σε μήτρα 64 x 64.

Η επεξεργασία εικόνων έγινε με τη βοήθεια ενός υπολογιστή μελετώντας το μυοκάρδιο σε 3 διαφορετικές τομές, οριζόντιο άξονα, κάθετο άξονα και βραχύ άξονα.

8.4 Ανάλυση δεδομένων

Η ανάλυση των δεδομένων που ελήφθησαν βασίσθηκε στην ποιοτική, ποσοτική και ημιποσοτική ανάλυση. Η ποιοτική και ημιποσοτική ανάλυση βασίσθηκε στην οπτική εκτίμηση της έντασης της πρόσληψης του ^{123}I-MIBG στις τομογραφικές λήψεις. Για την αξιολόγηση των περιοχικών αδρενεργικών διαταραχών μέσω σπινθηρογραφικών εικόνων, η αριστερή κοιλία χωρίστηκε σε 5 τμήματα συγκρίσιμα με τα τμήματα του μυοκαρδίου στο υπερηχογράφημα καρδιάς και η ένταση της πρόσληψης του ρ/φ αξιολογήθηκε ως:

1= φυσιολογική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου (>75% της μέγιστης πρόσληψης),

2= ασθενώς μειωμένη πρόσληψη (50%-75% της μέγιστης πρόσληψης),

3= μέτρια μείωση της πρόσληψης (25%-50% της μέγιστης πρόσληψης) και

4= απουσία ή σημαντική μείωση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου (<25% της μέγιστης πρόσληψης).

Η μελέτη και αξιολόγηση των σπινθηρογραφικών εικόνων έγινε από 2 Πυρηνικούς Ιατρούς που δεν γνώριζαν τα κλινικά αποτελέσματα.

Η ποσοτική ανάλυση βασίσθηκε στον υπολογισμό του λόγου της πρόσληψης του MIBG στο μυοκάρδιο προς την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο μεσοθωράκιο (H/M ratio), τόσο στις πρώιμες, όσο και τις απώτερες λήψεις επί τοις % (Εικόνα 8.1). Ο υπολογισμός του λόγου αυτού βασίσθηκε στην μέθοδο της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI method). Μία περιοχή σταθερών pixels ελήφθη στην περιοχή του μυοκαρδίου και στην περιοχή του άνω μεσοθωρακίου. Το H/M ratio υπολογίσθηκε από δύο Πυρηνικούς Ιατρούς και αξιολογήθηκε η μέση τιμή. Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκε και ο ρυθμός έκλουσης του ραδιοφαρμάκου (washout rate) από τα 10 λεπτά στις 4 ώρες, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση από το μυοκάρδιο : H/M (10min) - H/M (4 hrs)/ H/M (10 min) $\times$100.

Προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις της τριμερούς βιοενεργότητας του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNF-a), (όριο ανίχνευσης 0,18 pg/ml), ιντερλευκίνης 6 (IL-6)(όριο ανίχνευσης 0,1 pg/ml) μέσω υψηλής ευαισθησίας ενζυμικής ανοσοτεχνικής (R&D Systems, Abingdon, UK).

Η συγκέντρωση στον ορό του υποδοχέα του TNF p75, (sTNFRII) (όριο ανίχνευσης 1,0 pg/ml) μετρήθηκε με κατάλληλη τεχνική (sandwich enzyme immunoassay, R&D Systems).

Οι συγκεντρώσεις στον ορό της ολικής χοληστερόλης HDL-C, και TG μετρήθηκαν με τη χρήση αυτόματου χημικού αναλυτή (Olympus AU-600). Η LDL-C υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο του Friedewald. Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης ορού μετρήθηκαν με τις καθιερωμένες μεθόδους ρουτίνας.

8.5 Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των παραμέτρων εμφανίζονται ως μέση τιμή ± S.D.

Η ανάλυση συσχέτισης κατά Pearson χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των παραμέτρων και ο συσχετισμός βαθμού Spearman για τον αριθμό σειράς.Η σχέση μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το Student t-test ή το Mann-Whitney U test. Ως κριτήριο σημαντικότητας θεωρήθηκε τιμή <.05. Για όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το εμπορικά διαθέσιμο λογισμικό (SPSS Windows version 11.0).

8.6 Αποτελέσματα

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης μας φαίνονται στον Πίνακα 8.1. Σε σχέση με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως τη ΣΑΠ, τη ΔΑΠ, τη LDL την HDL-C τα TG ορού και το δείκτη μάζας σώματος, οι τιμές τους ήταν σημαντικά υψηλότερες στους

ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αν και σχετικά μέσα στα αποδεκτά όρια για τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και στις δύο ομάδες. Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών είχε οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά το φύλο και την ηλικία.

Οι ασθενείς με ΔΑΓ, όπως φαίνεται και από τον πίνακα 8.2, εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων κυτταροκινών TNF-a, IL-6, και sTNFRII σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Η ποιοτική και η ημιποσοτική ανάλυση φανέρωσαν διαταραχές στη νεύρωση σε είκοσι από τους είκοσι δύο ασθενείς.

Δέκα από αυτούς (45.4%) έδειξαν σοβαρές διαταραχές στη νεύρωση στο κατώτερο τοίχωμα και την κορυφή. Τέσσερις (18.2%) έδειξαν σοβαρές διαταραχές στη νεύρωση στο κατώτερο διαφραγματικό τοίχωμα, τρεις (13.6%) στο κατώτερο πλάγιο τοίχωμα, δύο (9.1%) στο κατώτερο πλάγιο τοίχωμα και την κορυφή και ένας (4.5 %) στο πρόσθιο τοίχωμα.

Στους δεκαοκτώ ασθενείς της ομάδας ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερα ελλείμματα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μη νευρογενής πρόσληψη MIBG συνδέεται κύρια με την πρώιμη απεικόνιση ενώ η νευρογενής πρόσληψη συνεισφέρει στις όψιμες λήψεις. Θεωρούμε λοιπόν ότι οι όψιμες λήψεις αντιπροσωπεύουν πιστότερα τη λειτουργία του συμπαθητικού συστήματος, άποψη που αξιολογήσαμε στη μελέτη μας. [126]

Η ποσοτική ανάλυση έδειξε ότι ο λόγος Η/Μ ήταν μικρότερος στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες (1.60±0.14 έναντι 2.85±0.43, p<.001), ενώ ο WR ήταν μεγαλύτερος (6.68±3.33 έναντι 2.11±0.96, p<.001) (πίνακας 8.3).

Η ανάλυση συσχέτισης κατά Pearson έδειξε ότι η IL-6 και ο sTNFRII συσχετίζονται θετικά με τον WR (r:0.468, p=.028 και r:0. 455, p=.034, αντίστοιχα) (Εικόνες 8.2 και 8.3), αν και η δυναμική της παρούσας συσχέτισης θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων (Πίνακας 8.4).

8.7 Συζήτηση

Οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν διαταραχή αγωγής στις απαγωγές και προσαγωγές αισθητικές νευρικές ίνες στο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα να εμφανίζεται απώλεια της αίσθησης του πόνου. Αυτή η διεργασία είναι υπεύθυνη για την αυτόνομη νευροπάθεια στους διαβητικούς ασθενείς.

Ο διαγνωστικός ρόλος του ^{123}I-MIBG είναι ευρέως αποδεδειγμένος σε πολλές νόσους του στο μυοκαρδίου όπως η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η καρδιομυοπάθεια, η μεταμόσχευση καρδιάς και η αρρυθμιογένεση.[127-130]

Μάλιστα, είναι δυνατή η μέσω του ^{123}I-MIBG ανίχνευση διαταραχών της συμπαθητικής νεύρωσης στο μυοκάρδιο διαβητικών ασθενών. Η μέθοδος αυτή έχει εφαρμοσθεί επιτυχώς για την καταγραφή τέτοιων διαταραχών, σε αρκετές καρδιακές νόσους.

Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΔΑΝ είχαν περισσότερες διαταραχές του ^{123}I-MIBG σε σχέση με αυτούς χωρίς ΔΑΝ. Πολλοί ασθενείς επίσης με υποκλινική ΔΑΝ παρουσίαζαν ευρήματα με τη μέθοδο ^{123}I-MIBG.[131]

Η ΔΑΓ είναι δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη που προηγείται μακροαγγειακής, (έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο),

ή μικροαγγειακής νόσου όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, ή πολυνευροπάθεια.[132] Δεν υπάρχουν ωστόσο μελέτες, ούτε ιδιαίτερη γνώση για το ρόλο απεικόνισης με ^{123}I-MIBG στους ασθενείς σε προδιαβητικό στάδιο και μάλιστα σε αυτούς με ΔΑΓ.

Στην πλειοψηφία των κλασσικών δοκιμασιών που ελέγχουν τα διάφορα καρδιαγγειακά αντανακλαστικά γίνεται αξιολόγηση κυρίως μέσω του παρασυμπαθητικού, παρά του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Συνεπώς τα αποτελέσματα δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα με εκείνα μετά την απεικόνισης μέσω ^{123}I-MIBG.

Η ^{123}I-MIBG και η νοραδρεναλίνη φαίνεται να έχουν παρόμοια μοριακή δομή και να χρησιμοποιούν τον ίδιο μηχανισμό πρόσληψης και αποθήκευσης στα άκρα των συμπαθητικών νευρώνων.

Αφού η απεικόνιση μέσω ^{123}I-MIBG επιτρέπει μια άμεση προσέγγιση της ακεραιότητας του αυτόνομου αδρενεργικού συστήματος, έχει και τη δυνατότητα να δώσει ενδείξεις διαταραχών του σε πρώιμο στάδιο προτού η ΔΑΝ φανεί με τις συμβατικές δοκιμασίες οι οποίες έμμεσα αντανακλούν τη ρύθμιση του αυτόνομου στην καρδιά και στην περιφερική κυκλοφορία.

Το κύριο εύρημά μας είναι ότι ακόμα και ασθενείς σε προδιαβητικό στάδιο παρουσίασαν μειωμένη μυοκαρδιακή πρόσληψη της ^{123}I MIBG και αυξημένο WR.[124]

Μια πιθανή εξήγηση των ευρημάτων είναι ότι η αυξημένη διέγερση των αδρενεργικών υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα απευαισθητοποίηση και προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων, καθώς επίσης μιά τάση αλλοίωσής τους αλλά και μείωση της σύνθεσης τους. [116,133]

Σε προηγούμενες μελέτες έχει διαφανεί ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα διεγείρεται σε πρώιμο διαβητικό στάδιο,[116,117] με αποτέλεσμα η παρατεταμένη έκθεση των αδρενεργικών υποδοχέων σε αυξημένο κατεχολαμινικό περιβάλλον, σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία και την έλλειψη ινσουλίνης, να οδηγούν στην εμφάνιση ΔΑΝ.[116]

Δεν είναι γνωστό αν αυτές οι υποκλινικές διαταραχές τελικά οδηγούν σε αυτόνομη νευροπάθεια. Ωστόσο, με βάση τα παρόντα δεδομένα και σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης που αξιολογεί τον αυξημένο καρδιακό ρυθμό σε ασθενείς με ΔΑΓ, φαίνεται πως στους ασθενείς αυτούς οι διαταραχές του συμπαθητικού συστήματος είναι περισσότερο συχνές από όσο θεωρούνταν έως σήμερα.[134]

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς με ΔΑΓ και παθολογική απεικόνιση ^{123}I-MIBG παρουσίαζαν ελλείμματα στις λήψεις 10 λεπτά και 4 ώρες μετά από τη χορήγηση του ιχνηθέτη.

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών είχαν μη ομοιόμορφη κατανομή ^{123}I-MIBG στις πρώιμες λήψεις και ο ρυθμός έκλουσης του ραδιοφαρμάκου (WR) παρουσιαζόταν παντού αυξημένος.

Αυτό έρχεται σε συμφωνία με αρκετές προηγούμενες μελέτες πού αναφέρουν αύξηση του WR κατά τις πρώτες ώρες σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις. Έχει προταθεί ότι η απεικόνιση σε 4 ώρες ή και περισσότερο αντικατοπτρίζει καλύτερα τη νευρωνικής αρχής συσσώρευση του ιχνηθέτη.[126] Σε αυτή τη χρονική στιγμή η αδρενεργική συμπαθητική νεύρωση του μυοκαρδίου προσδιορίζεται περισσότερο αξιόπιστα από τις πρώιμες λήψεις όπως στα 10 λεπτά μετά την έγχυση.[129,130]

Απο την παρούσα μελέτη διαφαίνεται επίσης ότι η διαταραχή των νευρώνων δεν είναι ομοιόμορφη σε όλο το μυοκάρδιο.

Η ομάδα του Schnell et al δήλωσε ότι [82] σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ υπάρχουν ευρήματα συμβατά με μειωμένη μυοκαρδιακή πρόσληψη ^{123}I-MIBG και με περιοχικές διαταραχές, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία και με τα δικά μας ευρήματα.

Η παρουσία ανομοιομορφίας στην αδρενεργική νεύρωση του μυοκαρδίου αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόκλησης σοβαρών αρρυθμιών.Μάλιστα, ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι σημαντικά συχνότερος ανάμεσα στους ασθενείς με δυσαυτονομία. Μερικές τέτοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε διαβητικούς ασθενείς με παθολογικά ευρήματα στο ^{123}I-MIBG.[122]

Στη μελέτη μας βρήκαμε επίσης μια αύξηση στα επίπεδα ορού των προφλεγμονωδών κυταρροκινών στους ασθενείς με ΔΑΓ. Φάνηκε επιπλέον να υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ WR και των προφλεγμονωδών κυταρροκινών IL-6 και sTNFRII.

Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι προφλεγμονώδεις κυταρροκίνες συμμετέχουν ενεργά στη διεργασία της φλεγμονής, λαμβάνοντας μέρος στη σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης.

Τα παρόντα στοιχεία υποστηρίζονται και από προηγούμενα ευρήματά μας που δείχνουν ότι η μειωμένη συμπαθητική νεύρωση του μυοκαρδίου συσχετίζεται επίσης με αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυταρροκινών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.[135]

Είναι αποδεδειγμένο ότι ο TNF-a και η IL-6 έχουν σημαντική θέση στη διεργασία φλεγμονής και στην αθηρογένεση.[105,106]

Στον ασθενή σε προδιαβητικό στάδιο η διεργασία της αθηρογένεσης θα μπορούσε να ερμηνευθεί αρχικά με τη μείωση στη βιοδιαθεσιμότητα του ενδογενούς μονοξειδίου του αζώτου (NO), συνοδευόμενη από ήπιου βαθμού φλεγμονή. Οι προφλεγμονώδεις κυταρροκίνες φαίνεται να αποτελούν σημαντικές παραμέτρους στην όλη διεργασία.[115]

Βέβαια, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να εκτιμηθούν στα περιοριστικά πλαίσια του μικρού αριθμού ασθενών που συμμετείχαν σε αυτή. Επιπλέον, οι συσχετισμοί ανάμεσα στις διάφορες ομάδες είχαν αυστηρά ερευνητικό χαρακτήρα και θα πρέπει να επιβεβαιωθούν από περισσότερες μελλοντικές μελέτες και μάλιστα με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων.

Πίνακας 8.1 Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης

	Ασθενείς(N=22)*	Μάρτυρες (N=18)*	p **
Ηλικία (έτη)	50,3 ± 6,6	51,4± 6,1	0,27
BMI (kg/m$^{2)}$	25,5 ±1,2	24,6 ± 1,7	0,41
ΣΑΠ (mmHg)	125,2 ± 7,9	123,2 ± 5,7	0,22
ΔΑΠ (mmHg)	82,3±3,0	74,7 ± 5,3	<0,001
Γλυκόζη (mg/dl)	115,2± 4,2	93,0± 2,2	0,009
TG (mg/dl)	140,1± 7,1	137,5 ± 4,1	<0,001
HDL-C (mg/dl)	37,3 ± 2,1	43,1 ± 3,1	< 0,001
LDL-C (mg/dl)	133,5±24,9	131,9±20,7	0,97
Άνδρες	68 %	67%	0,81
Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ	77 %	25%	<0,001

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, **ΣΑΠ**: Συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική αρτηριακή πίεση, **Γλυκόζη**: Γλυκόζη νηστείας ορού, **TG**: Τριγλυκερίδια ορού,

HDL-C: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, **LDL-C**: Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας **ΣΔ**: Σακχαρώδης διαβήτης.

* Κάθε παράμετρος εμφανίζεται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση

** συσχέτιση σημαντική στο επίπεδο 0,05

Πίνακας 8.2 Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες σε ασθενείς και μάρτυρες

	Ομάδα	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση	P
IL-6 (pg /ml)	Ασθενείς(N=22)	2,48	0,87	0,005
	Μάρτυρες(N=18)	1,57	0,37	
TNF-a (pg /ml)	Ασθενείς(N=22)	2,61	0,37	<0,001
	Μάρτυρες(N=18)	1,56	0,45	
sTNFR II (ng /ml)	Ασθενείς(N=22)	2,14	0,41	<0,001
	Μάρτυρες(N=18)	1,66	0,50	

IL-6: ιντερλευκίνη-6, **TNF-a**: παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα, **sTNFRII**: διαλυτός TNF υποδοχέας II

Πίνακας 8.3 ^{123}I- MIBG (H/M) σε ασθενείς και μάρτυρες

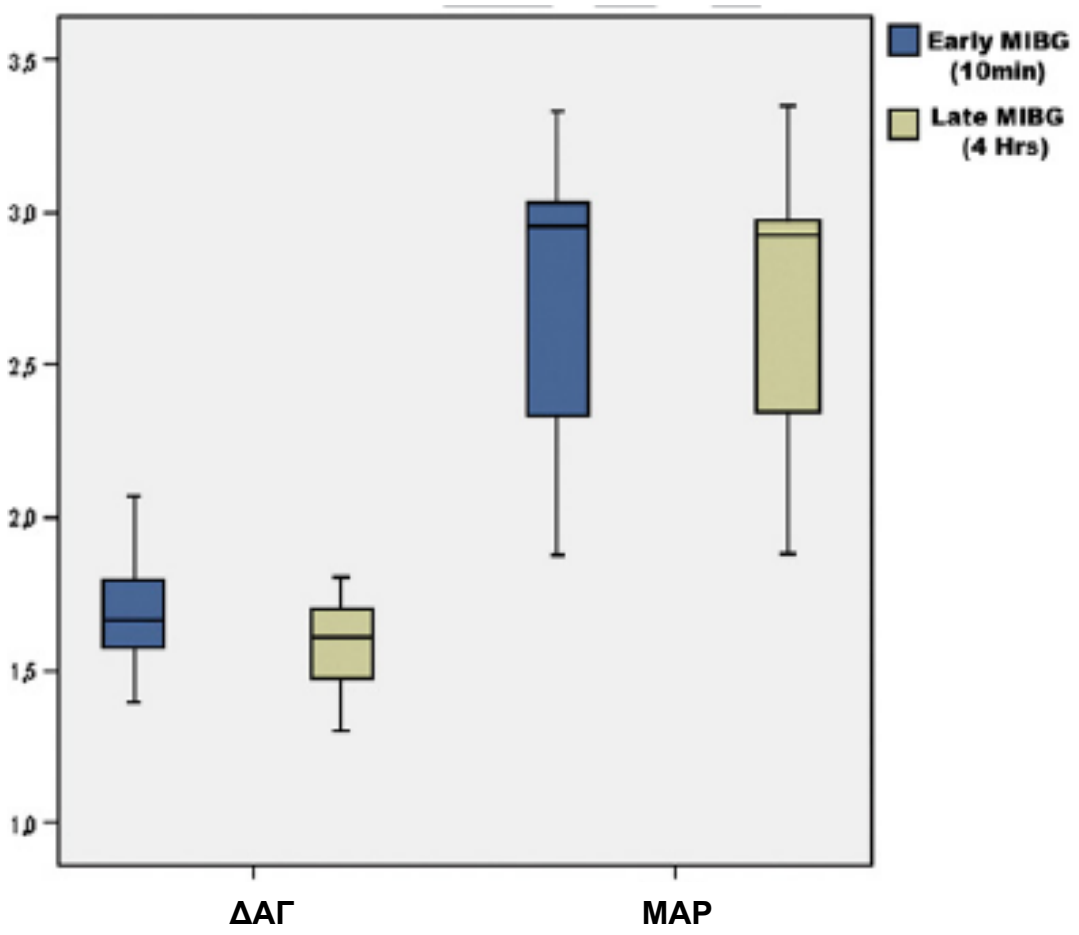
	Ομάδα	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση	P
H/M 10 min	Ασθενείς(N=22)	1,70	0,17	<0,001
	Μάρτυρες(N=18)	2,93	0,43	
H/M 4 hours	Ασθενείς(N=22)	1,60	0,14	<0,001
	Μάρτυρες(N=18)	2,85	0,42	
Washout Rate (WR)	Ασθενείς(N=22)	6,68	3,33	<0,001
	Μάρτυρες(N=18)	2,11	0,96	

Πίνακας 8.4 Συσχέτιση μεταξύ προφλεγμονωδών κυτταροκινών και πρόσληψης ^{123}I-MIBG (H/M) σε ασθενείς και μάρτυρες.

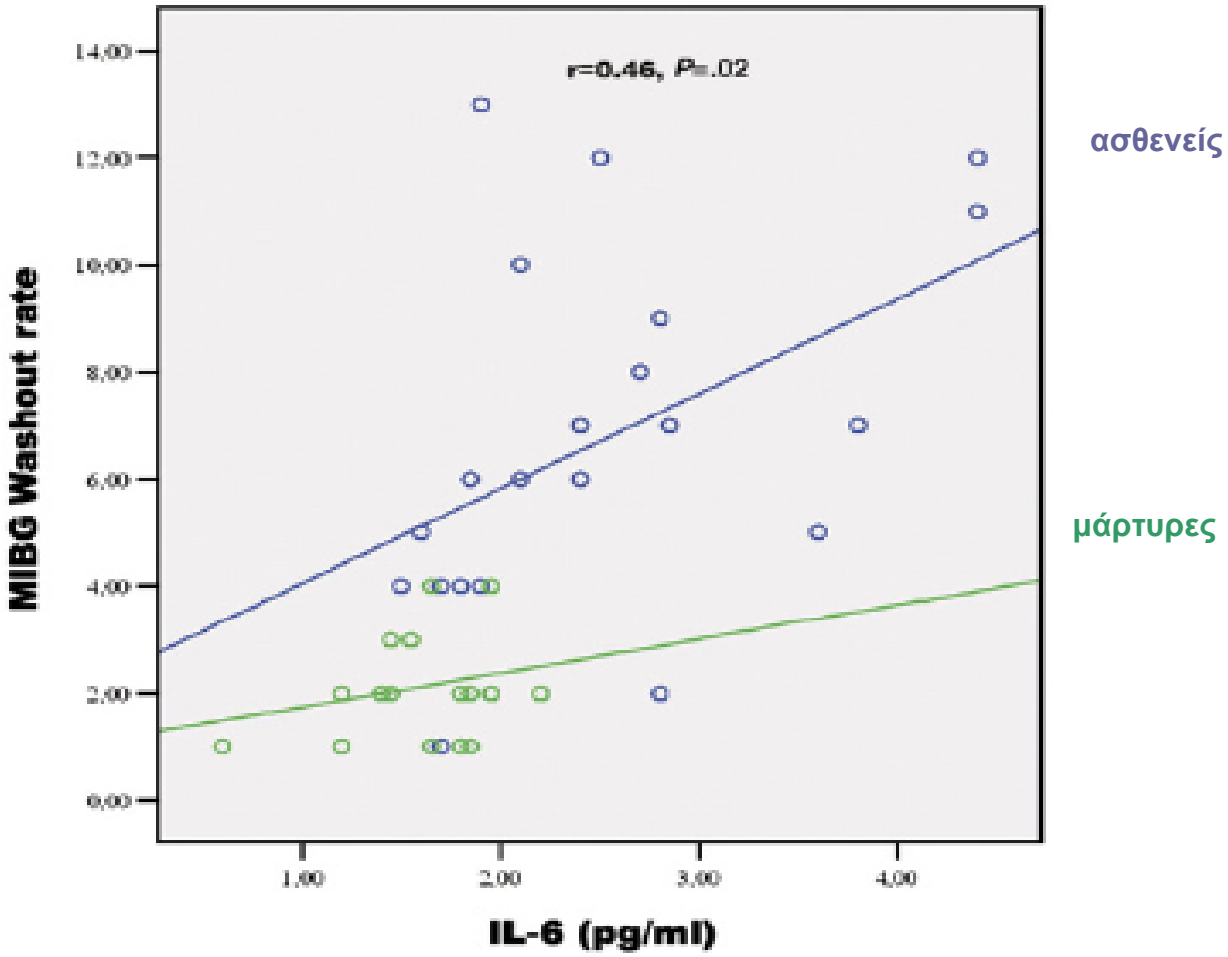
	Ομάδα	H/M 10 min	H/M 4 hours	Washout Rate (WR)
IL-6 (pg /ml)	Ασθενείς(N=22)	-0,158 (0,483)	-0,403 (0,063)	0,468 (0.028)
	Μάρτυρες(N=18)	0,307 (0,215)	0,332 (0,179)	0,246 (0.325)
TNF-a (pg /ml)	Ασθενείς(N=22)	-0,015 (0,948)	0,064 (0,777)	0,111 (0.623)
	Μάρτυρες(N=18)	0,557 (0,016)	0,567 (0,14)	0,307 (0.216)
sTNFR II (ng /ml)	Ασθενείς(N=22)	0,400 (0,065)	0,231 (0,301)	0,455 (0.034)
	Μάρτυρες(N=18)	0,100 (0,692)	0,118 (0,640)	0,184 (0.464)

IL-6: ιντερλευκίνη-6, **TNF-a**: παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα, **sTNFRII**: διαλυτός TNF υποδοχέας II

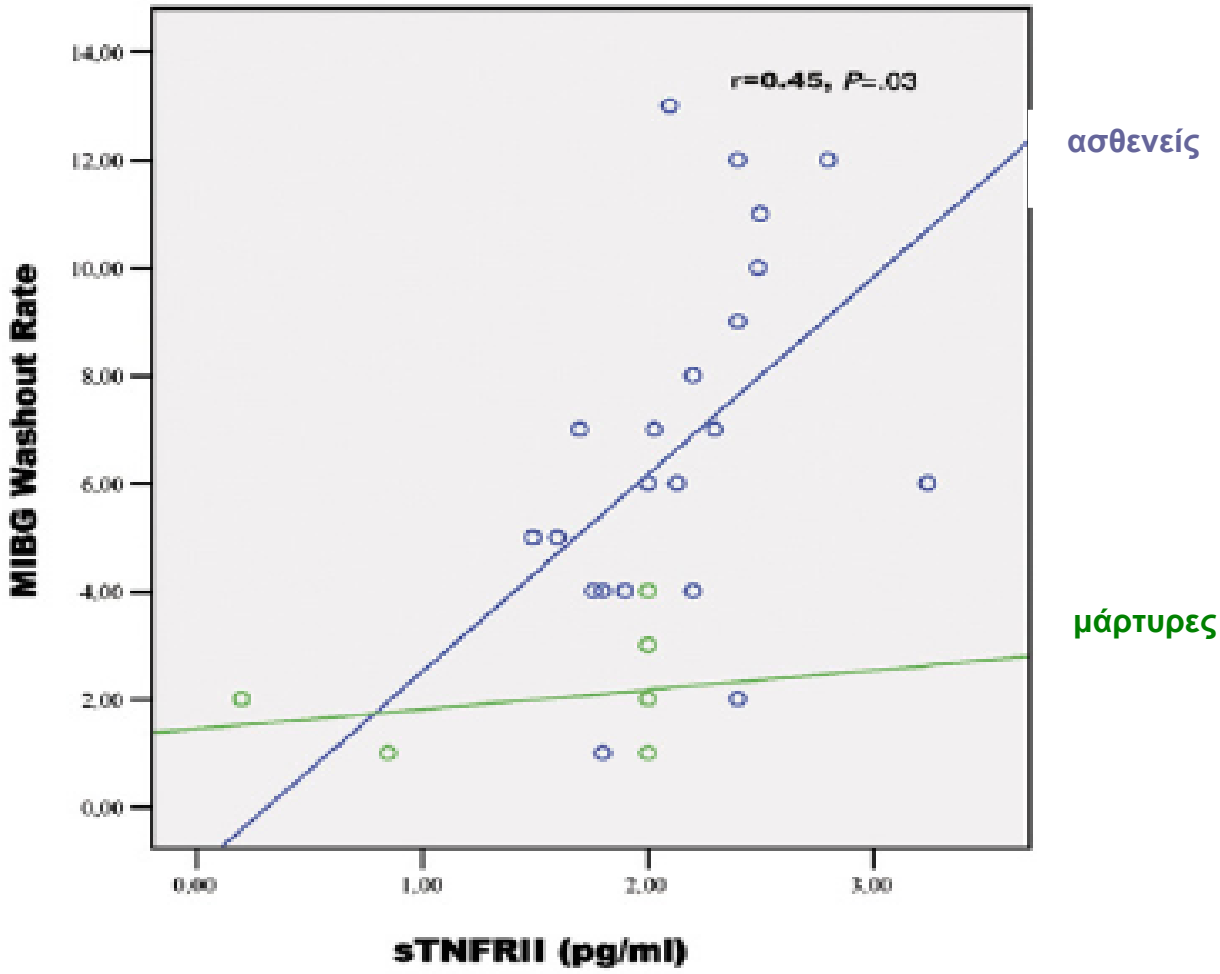
Εικόνα 8.1 Πρώιμη (10min) και όψιμη (4 ώρες) λήψη ^{123}I-MIBG (H/M) σε ασθενείς (ΔΑΓ) και μάρτυρες (ΜΑΡ).



Εικόνα 8.2 Συσχέτιση μεταξύ Washout Rate και IL-6 σε ασθενείς και μάρτυρες



Εικόνα 8.3 Συσχέτιση μεταξύ Washout Rate και sTNFRII σε ασθενείς και μάρτυρες



9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη εμφανίζουν αυξημένη καρδιακή συχνότητα και αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

Το εύρημα αυτό μπορεί να ερμηνευτεί σε κάποιο βαθμό ως αλληλεπίδραση μεταξύ της φλεγμονής και των μεταβολών του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Επίσης οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν στο μυοκάρδιο μειωμένη συμπαθητική νεύρωση και μάλιστα με τμηματικές διαταραχές. Η παρουσία ανομοιομορφίας στην αδρενεργική νεύρωση του μυοκαρδίου αποτελεί πιθανό σημαντικό παράγοντα πρόκλησης σοβαρών αρρυθμιών. Οι διαταραχές αυτές και σε αυτή την περίπτωση συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυταρροκινών και θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως δείκτες πρώιμης αθηρωματικής διεργασίας.

Είναι λοιπόν εμφανής η σχέση μεταξύ της συμπαθητικής δραστηριότητας του μυοκαρδίου και της υποκλινικής φλεγμονής στους ασθενείς με ΔΑΓ.

Αν και ο ΣΔ εμφανίζεται σε ένα ποσοστό των ασθενών με ΔΑΓ, ο συνδυασμός αυξημένων επιπέδων δεικτών φλεγμονής με τις διαταραχές στην απεικόνιση μέσω ^{123}I-MIBG, καθιστά επιτακτική μια πολυεπίπεδη προσέγγιση του ασθενούς που περιλαμβάνει σωστό γλυκαιμικό έλεγχο και επιθετική θεραπεία των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου

Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τη σπουδαιότητα παρακολούθησης των ασθενών σε προδιαβητικό στάδιο, ως προς το να ελαχιστοποιηθεί ενδεχόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει έως τώρα ότι μια αλλαγή στον τρόπο ζωής ασθενών με ΔΑΓ μπορεί να επιβραδύνει, ή και να αποτρέψει την εξέλιξη σε ΣΔ.[34-36]Ο παρακάτω πίνακας (9) υποδεικνύει στούς ασθενείς που βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο[136-139] το τι προτείνεται σήμερα να ακολουθούν.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.

πληθυσμός	αντιμετώπιση
ΔΓΝ ή ΔΑΓ	Αλλαγή στον τρόπο ζωής, (όπως μείωση του σωματικού βάρους 5-10% και μέτρια καθημερινή σωματική άσκηση, διάρκειας 30λεπτά την ημέρα)
άτομα με ΔΓΝ ή ΔΑΓ και ένα από τα παρακάτω: ➢ < 60 ετών ➢ ΔΜΣ ≥ 35 Kg/m^2 ➢ Οικογενειακό ιστορικό για σακχαρώδη διαβήτη ➢ Αυξημένα τριγλυκερίδια ➢ Μειωμένη HDL ➢ A1C>6.0%	Αλλαγή στον τρόπο ζωής (όπως παραπάνω) και / ή μετφορμίνη

Η ανίχνευση της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στους ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διαστρωμάτωση κινδύνου, την επιπρόσθετη αξιολόγηση τους και ακολούθως τις πιθανές συστάσεις φαρμακολογικής παρέμβασης και τροποποίησης τρόπου ζωής.

Απαιτούνται ωστόσο περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση για να επιτευχθεί μιά πιο ενδελεχής προσέγγιση των ασθενών αυτών.

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DeFronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus.3rd ed. Chichester, West Sussex, Haboken, NJ: John Wiley;2004.
2. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28: 1039-1057.
3. WHO Consultation.Definition,diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organisation;1999. report no. 99.2.
4. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26: 3160-3167.
5. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 1988;37: 736-744.
6. WHO expert committee on Diabetes Mellitus Second Report.Geneva: World Health Organization; WHO expert committee on diabetes mellitus second report. Geneva: World Health Organization;1980.
7. WHO Study Group on Diabetes Mellitus, World Health Organization. Diabetes Mellitus report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization;1985.

8. Report of the Expert Committee on the diagnosis and the classification on Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-1197.

9. The DECODE study group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care 2003; 26:61-69.

10. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. Diabetologia 1999;42:1050-1054.

11. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:920-924.

12. The DECODE study group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly – diagnosed diabetes. Diabetologia 2003;46:608-617.

13. The DECODE study group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. Diabetes Care 1999; 22 :1667-1671.

14. Tuomilehto J, Lindström J.The major diabetes prevention trials. Curr Diab Rep 2003;3: 115-122.

15. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. 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;22:233-240.

16. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. J Clin Invest 1991;87:1643-1648.

17. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation 1998;97: 1695-1701.

18. Van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, Bachschmid M, Kilo J, Powell JM, Palacios-Callender M, Erusalimsky JD, Quaschning T, Malinski T, Ullrich V, Lüscher TF. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. J Exp Med 2000;192 :1731-1744.

19. Turko IV, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. Pharmacol Rev 2002;54: 619-634.

20. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. Am J Physiol 1996; 271:C1424-1437.

21. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, Cybulsky M. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. Mol Med. 1995;1: 447-456.

22. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, Kouroedov A, Delli Gatti C, Joch H, Volpe M, Lüscher TF. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. Circulation 2003 ;107: 1017-1023.

23. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1996;27:567-574.

24. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Gyure KA, Sorkin JD, Macko RF. Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. Diabetes 2002; 51: 1957-1963.

25. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Pirisi M, Falleti E, Bartoli E. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. Diabetes 1995;44:924-928.

26. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Marchi E, Barbanti M, Lefèbvre P. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. Diabetologia 1990; 33: 163-167.

27. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Sakata T, Miyata T. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15: 1114-2110.

28. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R, Alberta MM, Calafiore A, Pellegrini G, Vitacolonna E, Capani F, Consoli A. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21: 1378-1382.

29. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1994;94: 253-259.

30. Sniderman A, Thomas D, Marpole D, Teng B. Low density lipoprotein. A metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchnic bed. J Clin Invest 1978;61: 867-873.

31. Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD, Chait A. Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. Diabetes 1994 ; 43: 1010-1014.

32. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. J Cardiovasc Risk 2000 ;7: 325-331.

33. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. J Infect Dis 2000 ;181 Suppl 3:S462-472.

34. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006 ;368:1673-1679.

35. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346: 393-403.

36. Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikström K, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Ilanne-Parikka P, Louheranta A, Hämäläinen H, Rastas M, Salminen V, Cepaitis Z, Hakumäki M, Kaikkonen H, Härkönen P, Sundvall J, Tuomilehto J, Uusitupa M; Finnish diabetes prevention study. Physical activity in the prevention of

type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. Diabetes 2005 ;54:158-165.

37. Diabetes Prevention Research Group. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Programme. Diabetes Care 2005;28:888-894.

38. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, Dailey G, Gerich J. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. JAMA 1995 ;273:1855-1861.

39. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999 ;104:787-794.

40. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Are risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? Diabetologia 1997 ; 40:62-66.

41. Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. Endocr Rev 1992; 13:415-431.

42. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. Eur J Clin Invest 2002 ; 32 Suppl 3:14-23.

43. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes 2002 ;51:1131-1137.

44. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G. Markers of inflammation and prediction

of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. Lancet 1999; 353:1649-1652.

45. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001 18;286 : 327-334.

46. Laakso M, Zilinskaite J, Hansen T, Boesgaard TW, Vänttinen M, Stančáková A, Jansson PA, Pellmé F, Holst JJ, Kuulasmaa T, Hribal ML, Sesti G, Stefan N, Fritsche A, Häring H, Pedersen O, Smith U;for the EUGENE2 Consortium. Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study. Diabetologia 2008; 51: 502-511.

47. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA: Contributions of ß-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 2006: 29;1130–1139.

48. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation 2002 ;106: 2067-2072.

49. Bethin KE, Vogt SK, Muglia LJ. Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 ; 97:9317-9322.

50. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. Mol Med 2008 ;14: 222-231.

51. 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;329:1977-1986.

52. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long term complications: the prospective of the Diabetes Control and Complication Trial. Diabetes 1996; 45: 1289-1298.

53. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Med. 1996; 28: 415-418.

54. Standl E, Schnell O, Balletshofer B, Schleicher E, Muhr D, Ziegler AG, Haslbeck M. Influence of diabetes mellitus on the heart and macrovascular mortality.Diabetologia. 1997; 40 Suppl 2:S125-126.

55. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hörmann A, Holle R. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. Diabetologia 1996;39:1540-1545.

56. Παπαδημητρίου Μ. Εσωτερική Παθολογία. Τομέας Παθολογίας τμήματος Ιατρικής Α:Π:Θ: εκδ. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2000,1058-1059.

57. Vinik Al. Neuropathy. I Handbook of exercise in diabetes. In: Ruderman N, Devlin JT,Schneider SH, Kriska A, eds. Alexandria,VA: American Diabetes Association; 2002. p463-496.

58. Vinik Al. Diagnosis and management of diabetic neuropathy.Clin geriatr Med 1999;15:293-320.

59. Maser RE,Pfeifer MA, Dorman JS, et al. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Arch Intern Med 1990;150:1218-1222.

60. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA.Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med.1998 ;15:508-514.

61. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res. 1986; 59:178-193.

62. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. Circulation 1996; 94:2850-2855.

63. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. Arch Intern Med 1999;159: 585-592.

64. Carrio I. Cardiac neurotransmission imaging. J.N.Med 2001; 42:1062-1076.

65. Airaksien KEJ. Silent coronary artery disease in diabetics–a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? Diabetologia 2001;44:259-266.

66. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, Leitha T, Edlmayer A, Korn A, Waldhäusl W, Dudczak R Myocardial m-[123I]iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. Diabetes 1995;44: 543-549.

67. Valensi P, Huard JP, Giroux C, Attali JR. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. J Diabetes Complications 1997;11:180-187.

68. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. Diabetes 1997; 46 Suppl 2:S67-76.

69. Allman KC, Stevens MJ, Wieland DM, Hutchins GD, Wolfe ER Jr, Greene DA, Schwaiger M. Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1993;17: 1425-1432.

70. Mäntysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Länsimies E, Uusitupa M. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using [123I]metaiodobenzylguanidine. Diabetes 1992; 41:1069-1075.

71. Kim SJ, Lee JD, Ryu YH, Jeon P, Shim YW, Yoo HS, Park CY, Lim SG. Evaluation of cardiac sympathetic neuronal integrity in diabetic patients using iodine-123 metaiodobenzylguanidine. Eur J Nucl Med 1996;23:401-406.

72. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. J Nucl Cardiol 2002 ;9:75-94.

73. Miyanaga H, Yoneyama S, Kamitani T, Kawasaki S, Takahashi T, Kunishige H. Clinical usefulness of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in diabetic patients with cardiac sympathetic nerve dysfunction. Jpn Circ J 1995; 59:599-607.

74. Hattori N, Tamaki N, Hayashi T, Masuda I, Kudoh T, Tateno M, Tadamura E, Yonekura Y, Nakao K, Konishi J. Regional abnormality of iodine-123-MIBG in diabetic hearts. J Nucl Med 1996;37:1985-1990.

75. Tamura K, Utsunomiya K, Nakatani Y, Saika Y, Onishi S, Iwasaka T. Use of iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy to assess cardiac sympathetic denervation and the impact of hypertension in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Eur J Nucl Med 1999;26:1310-1316.

76. Nagamachi S, Jinnouchi S, Kurose T, Nishii R, Kawai K, Futami S, Tamura S, Matsukura S. Serial change in 123I-MIBG myocardial scintigraphy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Nucl Med 2002;16:33-38.

77. Nagamachi S, Jinnouchi S, Kurose T, Ohnishi T, Flores LG 2nd, Nakahara H, Futami S, Tamura S, Matsukura S. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in diabetic patients: relationship with 201Tl uptake and cardiac autonomic function. Ann Nucl Med 1998;12: 323-331.

78. Stevens MJ, Dayanikli F, Raffel DM, Allman KC, Sandford T, Feldman EL, Wieland DM, Corbett J, Schwaiger M. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. J Am Coll Cardiol 1998;31:1575-1584.

79. Töyry JP, Partanen JV, Niskanen LK, Länsimies EA, Uusitupa MI. Divergent development of autonomic and peripheral somatic neuropathies in NIDDM. Diabetologia 1997 ;40:953-958.

80. Turpeinen AK, Vanninen E, Kuikka JT, Uusitupa MI. Demonstration of regional sympathetic denervation of the heart in diabetes. Comparison between patients with NIDDM and IDDM. Diabetes Care 1996;19:1083-1090.

81. Schnell O, Hammer K, Muhr-Becker D, Ziegler A, Weiss M, Tatsch K, Standl E. Cardiac sympathetic dysinnervation in Type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. J Diabetes Complications 2002 ;16:220-222.

82. Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresel S, Haslbeck M, Standl E. Reduced myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. Diabetes 1996;45:801-805.

83. Koistinen MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV, Pirttiaho H, Linnaluoto MK, Ikäheimo MJ, Takkunen JT. Asymptomatic coronary artery disease in diabetes: associated with autonomic neuropathy? Acta Diabetol 1992;28:199-202.

84. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol 1993;22:1433-1437.

85. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. Br Heart J 1991;66:313-315.

86. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. J Am Coll Cardiol 1990;15:72-77.

87. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. Am J Cardiol 1991;67:1073-1078.

88. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia.J Am Coll Cardiol 1995;25:610-618.

89. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA 1990; 263:2893-2898.

90. Haffner SJ, Cassells H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. Am J Med 2003; 115 (suppl 8A):6S-11S.

91 McPhillips JB, Barrett-Connor E, Wingard DL. Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. Am J Epidemiol 1990; 131:443-453.

92. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:562-568.

93. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102:42-47.

94. Haffner SM. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. Diabetes Res Clin Pract 2003; 61 Suppl 1:S9-S18.

95. Ballantyne CM, Nambi V. Markers of inflammation and their clinical significance. Atheroscler Suppl 2005; 6:21-29.

96. Fiotti N, Giansante C, Ponte E, Delbello C, Calabrese S, Zacchi T, Dobrina A, Guarnieri G. Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis 1999; 145:51-60.

97. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF-alpha, and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. Diabetes Res Clin Pract 2004; 64:99-106.

98. Bellavere F:Heart rate variability in patients with diabetes and other noncardiological diseases: Heart Rate Variability, Futura Publishing Company Inc, .New York 1995; 507-516.

99. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm JA, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP; European Society of Cardiology. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24:13-15.

100. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005; 28 (suppl 1):S37-S42.

101. Falcone C, Nespoli L, Geroldi D, Gazzaruso C, Buzzi MP, Auguadro C, Tavazzi L, Schwartz PJ. Silent myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. Int J Cardiol 2003; 90:219-227.

102. Javorka M, Javorkova J, Tonhajzerová I, Calkovska A, Javorka K. Heart rate variability in young patients with diabetes mellitus and healthy subjects explored by Poincare and sequence plots. Clin Physiol Funct Imaging 2005; 25:119-127.

103. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. Clin Exp Hyertens 2004; 26: 637-644.

104. Muller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, Giani G, Illig T, Thorand B, Kolb H. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. Diabetologia 2002; 45:805-812.

105. Retter AS, Frishman WH. The role of tumor necrosis factor in cardiac disease. Heart Dis 2001; 3(5): 319-325.

106. Danielsson P, Truedsson L, Eriksson KF, Norgren L. Inflammatory markers and IL-6 polymorphism in peripheral arterial disease with and without diabetes mellitus. Vasc Med 2005; 10(3): 191-198.

107. Maestroni GJ, Cosentino M, Marino F, Togni M, Conti A, Lecchini S, Frigo G. Neural and endogenous catecholamines in the bone marrow. Circadian association of norepinephrine with hematopoiesis? Exp Hematol 1998; 26: 1172-1177.

108. Juttler E, Tarabin V, Schwaninger M. Interleukin-6 (IL-6): A possible neuromodulator induced by neuronal activity. Neuroscientist 2002; 8:268-275.

109. Gruol DL, Nelson TE. Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system. Mol Neurobiol 1997; 15:307-339.

110. Maestroni G J, Conti A. Modulation of hematopoiesis via alpha 1-adrenergic receptors on bone marrow cells. Exp Hematol 1994; 22:313-320.

111. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. Eur Heart J 2004; 25:363-370.

112. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, Nagy Z, Speer G, Kovács M, Harmos G, Dworak O, Cseh K. Elevated serum TNF-a level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. Diabet Med 1999; 16:207-211.

113. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation-is there a link? Nephrol Dial Transplant 2001; 16:1968-1971.

114. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G, MD, Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes Care 2005; 28:668-674.

115. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. Atherosclerosis 2005; 181:101-108.

116. Carrio I. Cardiac neurotransmission imaging. J Nucl Med. 2001;42: 1062–1076.

117. Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D, et al. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 1998;31: 404–412.

118. Zarich SW, Nesto R: Diabetic cardiomyopathy.Am Heart J 1989; 118:1100-1012.

119. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF, et al. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Ann Intern Med 1980;92: 308-311.

120. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. Q J Med 1991;290: 495-502.

121. Sisson JC,Shapiro B,Meyers L,Mallette S, Mangner TJ,Wieland DM,et al.Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man.Nucl Med 1987;28:1625–1626.

122. Nagamachi S, Jinnouchi S, Nakahara H, Flores LG II, Ohnishi T, Hoshi H, Futami S, Watanabe K, Nakatsuru K, Toshimori T, Matsukura S : 123I-MIBG myocardial scintigraphy in diabetic patients: relationship to autonomic neuropathy. Nucl.Med commun 1996 ; 17 :621-632.

123. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, Leitha T, Edlmayer A, Korn A, Waldhausl W, Dudczak R: Myocardial m-[123I]iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. Diabetes 1995; 44 :543-549.

124. Patel AD, Iskandrian AE: MIBG imaging J Nucl Cardiol 2002 ; 9:75-94.

125. Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis.Thromb Haemost 2002 ; 88:554-567.

126. Dae MW,De Marco T,Botvinick EH,O´Connell JW,Hattner RS,Huberty JP, et al.Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts-implications for clinical studies. Nucl Med 1992; 33:1444–1450.

127. Merlet P, Piot O, Dubois-Rande JL, Loisance D, Castaigne A, Syrota A. Clinical use of metaiodobenzylguanidine imaging in cardiology. Q. J Nucl Med 1995:39:29-39.

128. Scott LA,Kench PL.Cardiac autonomic neuropathy in the diabetic patient:does 123I-MIBG imaging have a role to play in early diagnosis?. J Nucl Med Technol 2004; 32:66-71.

129. F. Parthenakis, V. Prassopoulos, S. Koukouraki, E. Zacharis, G. Diakakis, N. Karkavitsas, P. Vardas. Segmental pattern of myocardial sympathetic denervation in idiopathic dilated cardiomyopathy: relationship to regional wall motion and myocardial perfusion abnormalities. J Nucl Cardiol 2001, 9; 15-22.

130. E. Simantirakis, V. Prassopoulos, S.Chrysostomakis, G. Kochiadakis, S. Koukouraki, J. Lekakis, N. Karkavitsas, P. Vardas. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers. An 123I –metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. Eur Heart J 2001; 22:323-332.

131. N. Hattori, J. Rihl, F. Bengel, S. Nekolla, M. Schwaiger, O. Schnell. Cardiac autonomic dysinnervation and myocardial blood flow in long term type 1 diabetic patients. Diabet Med 2003; 20:375-381.

132. J. Singleton, A. Smith, J. Russell, E. Feldman. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. Diabetes 2003; 52:2867-2873.

133. Camici PG. Imaging of cardiac adrenergic innervation. Heart 2002; 88:208-210.

134. Diakakis G, Parthenakis F, Mavrakis H, A Patrianakos A, Zacharis E, Nyktari E, Ganotakis E , Vardas P:Association of impaired glucose tolerance with increased heart rate and subclinical inflammation. Hell J Cardiol 2005; 46:394-401.

135. Parthenakis FI, Patrianakos A, Prassopoulos V, Papadimitriou E, Nikitovic D, Karkavitsas NS, Vardas PE. Relation of cardiac sympathetic innervation to proinflammatory cytokine levels in patients with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2003 15;91:1190-1194.

136. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusituupa M, the Finnish Diabetes Prevention Study group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344:1343–1350.

137. Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE, Hammon RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, the Diabetes Prevention Program Research Group:

Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346: 393–403.

138. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijav V: Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP): the Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prervent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia 2006;49:289–297.

139. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroguin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azzen SP: Preservation of pancreatic ß-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes 2002; 51:2796–2803.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ