

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**



**ΤΙΤΛΟΣ: Άγχος και Διαβήτης: Η Μελέτη μιας  
αυτοαναφοράς.  
«Anxiety and Diabetes: A self-report study».**

**ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ**  
**Μπενιουδάκη Εμμανουήλ Α.Μ. 2668**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**  
**Ιωάννης Ν. Νέστορος**

**ΡΕΘΥΜΝΟ**  
**ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ: 2013-2014**

## Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	4
Περίληψη .....	5
<b>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> «Εισαγωγή- βιβλιογραφική ανασκόπηση» .....</b>	<b>6</b>
1.1.1 Παγκόσμια δεδομένα διάγνωσης (Σ.Δ.1) .....	8
1.1.2 Τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη .....	9
1.1.3 Γλυκόζη στο αίμα-επιπτώσεις .....	10
1.1.4 Υπεργλυκαιμία.....	11
1.1.5 Μακροχρόνιες επιπλοκές επαγόμενες από τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 .....	11
1.1.6 Υπογλυκαιμία .....	12
<b>1.2 Διάγνωση .....</b>	<b>13</b>
1.2.1 Παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνιση της νόσου.....	13
1.2.2 Φύλο, ηλικία διάγνωσης και κληρονομικότητα.....	14
<b>1.3 Μοντέλα για την ανάπτυξη του Διαβήτη .....</b>	<b>16</b>
<b>1.4 Διαβητική κετοξέωση .....</b>	<b>18</b>
<b>1.5 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).....</b>	<b>19</b>
1.5.1 Στόχοι γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.....	20
<b>1.6 Ινσουλίνη και μεταβολισμός .....</b>	<b>21</b>
1.6.1 Λειτουργίες ινσουλίνης-μεταβολικό σύνδρομο.....	22
1.6.2 Μεταβολικό σύνδρομο.....	23
<b>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> «Άγχος και Διαβήτης» .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 Άγχος .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2 Αντιρυθμιστικές ορμόνες .....</b>	<b>26</b>

2.2.1 Κορτιζόλη .....	26
2.2.2 Γλυκαγόνη.....	28
2.2.3 Αυξητική ορμόνη.....	28
2.2.4 Κατεχολαμίνες .....	29
<b>2.3 IGF-1 .....</b>	<b>31</b>
<b>2.4 Δημιουργία του άγχους, Nestoros (1981) .....</b>	<b>32</b>
<b>2.5 Τρόποι αντιμετώπισης του άγχους (αντικαταθλιπτικά, μυϊκή χαλάρωση). .....</b>	<b>33</b>
2.5.1 Αντικαταθλιπτικά και αντιμετώπιση του άγχους.....	35
2.5.2 Προοδευτική μυϊκή χαλάρωση .....	36
<b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> « Η μελέτη μιας αυτοαναφοράς.....</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Εισαγωγή .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Υποθέσεις.....</b>	<b>40</b>
<b>3.3 Μεθοδολογία.....</b>	<b>40</b>
<b>3.4 Αποτελέσματα .....</b>	<b>44</b>
3.4.1 Συνθήκη ελέγχου .....	45
3.4.2 Πειραματική συνθήκη 1, A.C.A (Against City Anxiety) .....	46
3.4.3 Πειραματική συνθήκη 2, Ladose .....	46
3.4.4 Πειραματική συνθήκη 3, προοδευτική μυϊκή χαλάρωση .....	47
3.4.5 Ανάλυση των τελευταίων 5 ημερών συνολικά από κάθε συνθήκη .....	48
<b>3.5 Συζήτηση .....</b>	<b>49</b>
<b>3.6 Επίλογος.....</b>	<b>50</b>
<b>3.7 Προτάσεις .....</b>	<b>51</b>
<b>4. Βιβλιογραφία .....</b>	<b>52</b>
<b>5. Παραρτήματα/Πίνακες.....</b>	<b>64</b>

## πρόλογος

*Θα ήθελα να εκφράσω την εκτίμησή μου ιδιαίτερος στον κύριο Ι. Νέστορος, καθηγητή του Τμήματος Ψυχολογίας στο Πανεπιστήμιο Κρήτης, για την εμπιστοσύνη, την καθοδήγηση και την πρόθεσή του να αναλάβει την πτυχιακή-αυτοαναφορά μαζί μου, με θέμα το Άγχος και τον Διαβήτη. Η εν λόγω πτυχιακή βοήθησε πάνω από όλα εμένα να κατανοήσω πολλές προοπτικές γύρω από τον Διαβήτη, καθώς και τον τρόπο που θα μπορούσα να τον διαχειριστώ στο μέλλον.*

## Περίληψη

Ο Διαβήτης αποτελεί μείζων πρόβλημα της παγκόσμιας υγείας, καταγράφοντας ραγδαία αύξηση των περιστατικών που διαγιγνώσκονται από αυτόν κάθε χρόνο (WHO, 2004). Η σύνδεση της ρύθμισης του Διαβήτη με το άγχος των ασθενών, έχει πραγματοποιηθεί εδώ και δεκαετίες, εάν και έχει υποβληθεί σε περιορισμένους πειραματικούς ελέγχους. Το άγχος συνδέεται νευροφυσιολογικά με την ρύθμιση της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος μέσω των αντιρυθμιστικών ορμονών, οι οποίες εκκρίνονται σε καταστάσεις άγχους για τον οργανισμό. Σε αυτές τις ορμόνες συγκαταλέγονται, η κορτιζόλη, η γλυκαγόνη, οι κατεχολαμίνες και η αυξητική ορμόνη. Στα πλαίσια αυτής της πτυχιακής πραγματοποιείται εκτενής αναφορά για τον τρόπο δράσης της κάθε μιας από αυτές τις ορμόνες, καθώς και του ρόλου που συμμερίζεται σε αυτή την κατάσταση ο άξονας (Y.Y.E.). Τέλος πραγματοποιείται η παρουσίαση και η ανάλυση της αυτοαναφοράς, σε σχέση με την επίδραση του άγχους στην ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος. Σε αυτή την αυτοαναφορά συλλέχθηκαν δεδομένα μέσα από μια συνθήκη ελέγχου τα οποία συγκρίθηκαν με τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τις ακόλουθες 3 πειραματικές συνθήκες. Στις πειραματικές συνθήκες μείωσης του άγχους που ερευνήθηκαν συγκαταλέγονται οι ακόλουθες, η απομάκρυνση από το αστικό περιβάλλον, η λήψη αντικαταθλιπτικών χαπιών (Ladose) και τέλος χρήση προοδευτικής μυϊκής χαλάρωσης, ως μέσο για την μείωση του άγχους. Σε όλες αυτές τις συνθήκες μετρήθηκε τόσο, το άγχος κατάστασης μέσω ερωτηματολογίων αυτοαναφοράς, όσο και η ελάχιστη απαραίτητη δόση ινσουλίνης που χρειάστηκε ο οργανισμός. Όλες οι πειραματικές συνθήκες ολοκληρώθηκαν, αφού εφαρμόστηκαν μεταβλητές ελέγχου που θα παρείχαν την απαραίτητη αξιοπιστία στα αποτελέσματα που θα προέκυπταν. Τα αποτελέσματα φανερώνουν μια αναμφίβολη μείωση της ανάγκης για ινσουλίνη, έως και 11 μονάδων, σε συνθήκες μειωμένου άγχους, επιβεβαιώνοντας την σημασία που έχει ο κομβικός αυτός παράγοντας, τόσο στην καθημερινή ρύθμιση του Διαβήτη, όσο και στην αποφυγή τυχόν απρόβλεπτων υπογλυκαιμιών.

## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> Εισαγωγή-βιβλιογραφική ανασκόπηση

Ο διαβήτης ετυμολογικά προέρχεται από το ρήμα «διαβαίνω», συμβολίζοντας την υπερβολική ποσότητα υγρών που διέρχεται από τους νεφρούς ενός διαβητικού ατόμου, το οποίο δεν υπόκειται σε ικανοποιητική ρύθμιση του σακχάρου στο αίμα. Ο σακχαρώδης διαβήτης κλινικά καθορίζεται, από την συνύπαρξη παρουσίας γλυκόζης στα ούρα, καθώς και από την υπερβολική συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα (Darnaud, 1964, p.5-6). Ο σακχαρώδης διαβήτης αναφέρεται σε μια ομάδα των μεταβολικών νοσημάτων που χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, λόγω ελαττωμάτων στην έκκριση ινσουλίνης, ή ακόμα και στη δράσης της (Miller, Winder, & Schatz, 2004).

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης θεωρείται ένα παγκοσμίου ενδιαφέροντος πρόβλημα δημόσιας υγείας, διότι προκαλεί τον θάνατο και έχει πολύ σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις Quiroz και Femat (2007). Τουλάχιστον 171 εκατομμύρια άνθρωποι σε ολόκληρο τον κόσμο πάσχουν από διαβήτη. Αυτός ο αριθμός είναι πιθανό να υπερδιπλασιαστεί μέχρι το 2030, κάτι το οποίο θα προκύψει, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, της αυξανόμενης τάσης για παχυσαρκία, της καθιστικής ζωής, της ανθυγιεινής διατροφής (WHO, 2004), καθώς και λόγω της αύξησης της αστικοποίησης (Zhang, Zhang, Brown, Vistisen, Sicree, Jonathan., et al. 2010).

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (Σ.Δ.1), ο οποίος ήταν παλαιότερα γνωστός και ως ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης, ή αντίστοιχα νεανικός διαβήτης, αντιπροσωπεύει το 10% όλων των περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη. Ο (Σ.Δ.1) μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά το μεγαλύτερο ποσοστό (75%) των περιπτώσεων αυτών, παρουσιάζεται μεταξύ 3 και 18 ετών (Miller, Winter, & Schatz, 2004).

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, είναι μια σύνθετη και ελάχιστα κατανοητή ασθένεια, η οποία προκύπτει από έναν ατυχές συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης, ανοσολογικής απορρύθμιση και έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες σύμφωνα με τους Pharm, Ghosh, Al-Dhubiab και Nair, (2013). Πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης, τα άτομα με (Σ.Δ.1) είχαν έναν αργό και σίγουρο θάνατο. Η μόνη θεραπεία που μπορούσε να εφαρμοστεί ήταν μια δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και ζάχαρη και αντίστοιχα με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπη και πρωτεΐνες (Miller, Winder, & Schatz, 2004). Σε μελέτη του οργανισμού για την πρόληψη και τον έλεγχο του Διαβήτη (DCCT), καθώς και της επιδημιολογίας παρεμβάσεων και επιπλοκών του διαβήτη, σε συνδυασμό με άλλες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν, βρέθηκε ότι η εντατικότερη θεραπεία με ινσουλίνη οδήγησε σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, γεγονός που συνδέθηκε με την μείωση των μακροπρόθεσμων βλαβών που προκύπτουν από τον Σακχαρώδη Διαβήτη (Borchers, Uibo, & Gershwin, 2010).

Η διαχείριση του (Σ.Δ.1) στα παιδιά και στους ενήλικες, είναι πολύπλοκη και απαιτεί μια διεπιστημονική ιατρική παρέμβαση. Στη ομάδα διαχείρισης του διαβητικού ασθενούς πρέπει να συμπεριλαμβάνεται, ένας διαβητολόγος, ένας νοσοκόμος, οποίος θα πρέπει να έχει πιστοποιημένη εκπαίδευση πάνω στο διαβήτη, ένας διατροφολόγος, ένας ψυχολόγος, και, αν είναι δυνατόν, ένας κοινωνικός λειτουργός, προσεγγίζοντας με συνέπεια, όχι μόνο το άτομο που πάσχει από την ασθένεια, αλλά και ολόκληρη την οικογένεια (Miller, Winder, & Schatz, 2004).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν υψηλή συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές. Έφηβοι με διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών (10-20%), ή διατροφικών διαταραχών (8-30%), καθώς και η κατάχρηση ουσιών (25-50%), γεγονός που οδηγεί περαιτέρω σε επιδείνωση της ασθένειας (Kakleas, Kandyla, Karayianni, & Karavanaki, 2009).

### 1.1.1 Παγκόσμια δεδομένα διάγνωσης (Σ.Δ.1)

Παγκοσμίως, 3,2 εκατομμύρια θάνατοι αποδίδονται στο διαβήτη κάθε χρόνο. (WHO, 2004), αν και αναφορές από πολλές χώρες, δείχνουν ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας του (Σ.Δ.1), έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες (Borchers, Uibo, & Gershwin, 2010). Το κόστος όμως για την περίθαλψη του διαβήτη είναι μεγάλο, καθώς κατά μέσο όρο, δαπανούνται 1.330 Αμερικανικά Δολάρια (USD) σε κάθε άτομο με διαβήτη, όπως υπολογίστηκε μέσα από το άρθρο των Zhang, Zhang, Brown, Vistisen, Sicree, Jonathan, και συν. (2010).

Η μέση ετήσια αύξηση στη συχνότητα του (Σ.Δ.1), όπως υπολογίστηκε από μελέτη της Diamond Project Group, ήταν 2.8% κατά τη διάρκεια των ετών 1990-1994. Κατά τη δεύτερη περίοδο της ίδιας μελέτης 1995-1999, η αύξηση ήταν ελαφρώς υψηλότερη κατά 3.4%, εμφανίζοντας την ύπαρξη μιας αυξανόμενης ανοδικής τάσης στα ποσοστά του Διαβήτη τύπου 1. Οι τάσεις, όπως υπολογίστηκαν μέσα από την εν λόγω έρευνα για τις ηπείρους, έδειξαν μια στατιστικώς σημαντική αύξηση σε όλο τον κόσμο, της τάξεως του 4,0% για την Ασία, του 3,2% για την Ευρώπη και του 5,3% για τη Βόρεια Αμερική. Επιπλέον στοιχεία παρουσιάζουν 10.000-15.000 νέες περιπτώσεις διαβήτη τύπου 1, όπως διαγιγνώσκονται στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο, έχοντας συνεχώς αυξανόμενους ρυθμούς (Miller, Winder, & Schatz, 2004).

Αξίζει να σημειωθεί, πως παρόλο την γενική παγκόσμια αύξηση των τάσεων στη διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1, υπήρξαν περιοχές της κεντρικής Αμερικής και της Ινδίας, στις οποίες σημειώθηκε μείωση της τάξεως του 3,6% (DIAMOND Project Group, 2006).



### 1.1.2 Τύποι Σακχαρώδους διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης, έχει κατηγοριοποιηθεί από ειδικούς του Αμερικανικού συλλόγου για το Διαβήτη στους ακόλουθους αιτιολογικούς τύπους και υπότυπους.

Τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, ο οποίος είναι είτε αυτοάνοσος (1a), είτε ιδιοπαθείς (1b). Τα άτομα που πάσχουν από τον τύπο 1 σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.1), έχουν υποστεί καταστροφή των β-κύτταρων του παγκρέατος, τα οποία είναι αρμόδια για να παράγουν ινσουλίνη, γεγονός που χαρακτηρίζεται από απόλυτη ινσουλινική ανεπάρκεια (Miller, Winder, & Schatz, 2004).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Σ.Δ.2) είναι ο επόμενος τύπος Διαβήτη, ο οποίος χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό αντίστασης της ινσουλίνης και της ανεπαρκούς αντισταθμιστικής απόκρισης στην έκκρισής της (Miller, Winder, & Schatz, 2004).

Σε άλλους τύπους διαβήτη συμπεριλαμβάνεται, η ανεπάρκεια έκκρισης της ινσουλίνης, ως συνέπεια της χρήσης χημικών ή φαρμάκων, καθώς και ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης (Miller, Winder, & Schatz, 2004). Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη είναι τουλάχιστον 70% υψηλότερη στις έγκυες γυναίκες, σε σχέση με τις μη-έγκυες. Σε καταστάσεις εγκυμοσύνης, η αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη, παρατηρήθηκε εξ ολοκλήρου το τρίτο τρίμηνο, κατά το οποίο ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης είχε 3.8 φορές πιο συχνή εμφάνιση. Αξίζει να σημειωθεί, ότι από την ίδια έρευνα βρέθηκε πως το 80% των γυναικών με διαβήτη κύησης, σταμάτησε την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης σε ένα διάστημα 8 μηνών μετά την γέννα (Buschard, Buch, Mølsted-Pedersen, Hougaard, & Kuhl, 1987).

### 1.1.3 Γλυκόζη στο αίμα-επιπτώσεις.

Η γλυκόζη που βρίσκεται στο πλάσμα του αίματος είναι συνάρτηση του ρυθμού της γλυκόζης που εισέρχεται στην κυκλοφορία, σε αντιδιαστολή με τον ρυθμό απομάκρυνσής της. Σημαντικό ρόλο στην παρουσία γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, εκτός από την γλυκόζη που εισέρχεται μέσω της απορρόφησης από την τροφή, έχει και η γλυκογονόλυση, δηλαδή η διάσπαση του αποθηκευμένου γλυκογόνου, μέσω υπατικών διαδικασιών, όπως και η γλυκονεογένεση, κατά την οποία πραγματοποιείται ο σχηματισμός της γλυκόζης από το ήπαρ. Σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, λόγω αυξημένης υπογλυκαιμίας, συμβάλουν στην διαδικασία της γλυκονεογένεσης και οι νεφροί. Η διάσπαση πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο από το γαλακτικό και τα αμινοξέα κατά την κατάσταση παρατεταμένης νηστείας. Τόσο η γλυκογονόλυση όσο και η γλυκονεογένεση, είναι διαδικασίες που βρίσκονται κάτω από την επίδραση των α-παγκρεατικών κυττάρων. Η γλυκαγόνη, είναι η ορμόνη που εκκρίνεται από την εν λόγω κατηγορία παγκρεατικών κυττάρων, μετά από 8 με 12 ώρες νηστείας, συμβάλλοντας στις προαναφερθέντες δράσεις αύξησης του σακχάρου στο αίμα. Η εν λόγω διαδικασίες ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης, είναι απαραίτητες για να διατηρείται το απαραίτητο ποσοστό γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, στην περίπτωση π.χ. παρατεταμένης νηστείας, Aronoff, Berkowitz, Shreiner, και Want (2004).

Η φυσιολογική ποσότητα γλυκόζης που πρέπει να βρίσκεται στο πλάσμα του αίματος των ανθρώπων, κυμαίνεται μεταξύ του 90 και των 110 mg/dl (Leon, Alanis, Sanchez, Ornelas-Tellez, & Ruiz-Velazquez, 2012). Τα επίπεδα γλυκόζης στα διαβητικά άτομα πρέπει να είναι μεταξύ 90-130 mg/dl πριν από τα γεύματα και λιγότερο από 180 mg/dl, δύο ώρες μετά από αυτά (Touchette, 2005, p.39). Σε έναν διαβητικό ασθενή μπορούν να παρουσιαστούν με μεγαλύτερη συχνότητα και διάρκεια δύο ακόμα διαφορετικές καταστάσεις. Η υπερβολική ποσότητα γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, που χαρακτηρίζεται ως υπεργλυκαιμία και η χαμηλή ποσότητα γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, που χαρακτηρίζεται ως υπογλυκαιμία .

#### **1.1.4 Υπεργλυκαιμία.**

Η υπεργλυκαιμία παρουσιάζεται όταν στο πλάσμα του αίματος υπάρχει γλυκόζη μεγαλύτερη από 180 mg/dl (Leon, Alanis, Sanchez, Ornelas-Tellez, & Ruiz-Velazquez, 2012). Η υπεργλυκαιμία είναι συνέπεια των ακόλουθων διαδικασιών: της αύξησης της γλυκονεογένεσης και της παραγωγής γλυκόζης μέσω της διάσπασης του γλυκογόνου στο ήπαρ (γλυκογονόλυση), Ziang και Ziang (2003) και της μειωμένης χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. (Bondy, Bloom, Whitmer, & Farrar, 1949). Ο ασθενής ο οποίος δεν έχει την δυνατότητα να σταθεροποιήσει την γλυκόζη στα φυσιολογικά επίπεδα στο πλάσμα του αίματος, κάτι που συμβαίνει εξίσου σε διαβητικούς οι οποίοι δεν λαμβάνουν ικανοποιητική θεραπεία, μπορεί να αποτελέσει την αιτία σε μια σειρά χρόνιων και εκφυλιστικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της αμφιβληστροειδοπάθειας, της νεφροπάθειας, της νευροπάθειας, της ασθένειας των οστών, και της αρτηριοσκλήρωσης Melling, Gris , Hasilo, Fier, Milne, Karmazyn, και συν. (2013). Εκτός από τις προαναφερθέντες επιπλοκές που έχουν άμεσο αντίκτυπο στην υγεία των ασθενών, έχουν παρατηρηθεί εξίσου σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο, χαμηλότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες που σχετίζονται με την μάθηση, τη λογική και την ψυχοκινητική απόδοση. Αυτά τα ελλείμματα δεν γίνονται εύκολα αντιληπτά, μέσα από την απόδοση σε απλές λεκτικές και κινητικές δοκιμασίες, παρά μόνο μέσα από τις πιο απαιτητικές (Reaven, Thompson, Nahum, & Haskins, 1990).

#### **1.1.5 Μακροχρόνιες επιπλοκές επαγόμενες από τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.**

Οι μακροχρόνιες επιπλοκές του (Σ.Δ.1) μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δύο κατηγορίες. Στις μικροαγγειακές επιπλοκές, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η διαβητική νεφροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια, και η νευροπάθεια, όπως έχουν είδη προαναφερθεί και στις μακροαγγειακές επιπλοκές. Στην κατηγορία των μακροαγγειακών επιπλοκών εντάσσονται, η καρδιαγγειακή νόσος, ιδίως η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η εγκεφαλική αγγειακή νόσος, καθώς και η περιφερική αγγειακή

νόσος (Borchers, Uibo, & Gershwin, 2010). Εάν αφηθεί χωρίς θεραπεία, ή υπάρξει κακή διαχείριση της ασθένειας, ο διαβήτης μπορεί να οδηγήσει εξίσου σε επιπλοκές όπως, γάγγραινα, γαστροπάρεση και στυτική δυσλειτουργία. Ο ανεπαρκής έλεγχος της γλυκόζης του αίματος, αυξάνει επίσης τον βραχυπρόθεσμο κίνδυνο επιπλοκών μετά από τυχόν επέμβαση, όπως είναι η κακή επούλωση των πληγών, σύμφωνα με τους Pundir και Chawla, (2013).

Μελέτες από όλο τον κόσμο έχουν εντοπίσει μια σειρά από προγνωστικούς παράγοντες για τις μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη τύπου 1. Προγνωστικούς παράγοντες σύμφωνα με την βιβλιογραφία που ανασκοπήθηκε αποτελούν, η ηλικία, η συστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, και δυσλιπιδαιμία. Αλλά είναι γενικά αποδεκτό ότι τα δύο μεγαλύτεροι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, είναι η διάρκεια της νόσου και ο γλυκαιμικός έλεγχος (Borchers, Uibo, & Gershwin, 2010).

### **1.1.6 Υπογλυκαιμία.**

Υπογλυκαιμία, ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η γλυκόζη κατέρχεται κάτω από το όριο των 70 mg/dl στο πλάσμα του αίματος (Leon, Alanis, Sanchez, Ornelas-Tellez, & Ruiz-Velazquez, 2012). Η υπογλυκαιμία, είναι η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που συνδέονται με την θεραπεία ινσουλίνης σε ασθενείς είτε με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, είτε με Σ.Δ. τύπου 2. Η κατάσταση της υπογλυκαιμίας, μπορεί να συμβεί ξαφνικά και χαρακτηρίζεται από δυσάρεστα σωματικά και ψυχολογικά συμπτώματα όπως, τρέμουλο, εφίδρωση, υπνηλία, ναυτία, ανεπαρκής κινητικός συντονισμός, διανοητική σύγχυση, αρνητική διάθεση, και απώλεια των αισθήσεων, καθώς και της συνείδησης. Η σοβαρή υπογλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει, τόσο σε σωματικές βλάβες, όσο και σε αυτοκινητιστικά ατυχήματα, εάν επέλθει κατά την διάρκεια της οδήγησης και δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα από τον ασθενή. Ο θάνατος είναι μια συνέπια που μπορεί να ακολουθήσει ύστερα από διαρκή και ακραία υπογλυκαιμία (Wild, von Maltzahn, Brohan, Christensen, Clauson, & Gonder-Frederick, 2007). Έχει εντοπιστεί εξίσου, σύμφωνα με τους Langan, Deary,

Herburn, και Frier (1991) μια συσχέτιση ανάμεσα στα νευρογνωστικά ελλείμματα σε διαβητικούς ασθενείς και στα επανειλημμένα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Μια πτώση του σακχάρου στο αίμα, κάτω από το όριο των 40 mg/dl αίματος, θα ενεργοποιήσει την υπογλυκαιμική αντίδραση του οργανισμού για την παραγωγή γλυκόζης. Σε αυτήν την κατάσταση θα συμμετέχει και το αυτόνομο νευρικό σύστημα εκκρίνοντας στο πλάσμα του αίματος αυξημένες ποσότητες αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης. Η έκκριση της αδρεναλίνης, αυξάνει με τη σειρά της τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, λόγω της ενεργοποίησης της γλυκογονόλυσης Delitala, Tomasi, και Viridis (1987) προσπαθώντας με αυτόν τον τρόπο να εξισορροπήσει ο οργανισμός τα επίπεδα του σακχάρου στο πλάσμα του αίματος.

## **1.2 Διάγνωση**

### **1.2.1 Παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνιση της νόσου**

Στην ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 μπορούν να συμβάλουν πληθώρα παραγόντων. Σε αυτούς τους παράγοντες συμπεριλαμβάνονται ορισμένες περιβαλλοντικές συνθήκες, η διατροφή, ο εμβολιασμός και οι ιοί. Η έκθεση του οργανισμού σε τέτοιες καταστάσεις μπορεί να πυροδοτήσει την έναρξη της αυτοάνοσης ασθένειας, ή ακόμα και να επιταχύνει την έναρξή της, σε άτομα που έχουν ήδη την προδιάθεση (Miller, Winder, & Schatz, 2004). Ραγδαία αύξηση των ποσοστών του νεανικού διαβήτη (Σ.Δ.1), σε άτομα κάτω των δεκαπέντε ετών, έχει παρατηρηθεί μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες (Knip & Siljander, 2008). Αξίζει εξίσου να σημειωθεί, πως οι ευρωπαϊκές χώρες που παρουσίασαν τη μεγαλύτερη αύξηση του αριθμού των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με διαβήτη τύπου 1, βρίσκονται στην κεντρική-ανατολική Ευρώπη. Οι εν λόγω περιοχές βίωσαν μια μείζονα αλλαγή στον πολιτικό και οικονομικό τους

σύστημα τις τελευταίες δεκαετίες, με αποτέλεσμα να αναδειχθούν ριζικές αλλαγές στον τρόπο ζωής κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (Borchers, Uibo, & Gershwin, 2010).

Με βάση αυτή τη γνώση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, θεωρείται πλέον μια αυτοάνοση νόσος, στην οποία εμπλέκονται, τόσο η γενετική προδιάθεση - κληρονομικοί παράγοντες, όσο και ιογενείς λοιμώξεις, αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η αιτιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως (Pharm, Ghosh, Al-Dhubiab, & Nair, 2013).

### **1.2.2 Φύλο, ηλικία διάγνωσης και κληρονομικότητα.**

Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1 ποικίλλει ανάμεσα στις ομάδες των ηλικιών. Η έναρξη της νόσου εμφανίζεται συνήθως πριν την ηλικία των 30 ετών, και κορυφώνεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας, δηλαδή στην ηλικιακή ομάδα 10-14 ετών. Η μέγιστη ηλικία έναρξης παρουσιάζεται κάπως νωρίτερα στα κορίτσια από ό,τι στα αγόρια (Borchers, Uibo, & Gershwin, 2010). Η αυτοάνοση καταστροφική διαδικασία φαίνεται να είναι πιο γρήγορη σε βρέφη και μικρά παιδιά και μπορεί να εξελιχθεί επί σειρά ετών αντίστοιχα σε μεγαλύτερα παιδιά και στους ενήλικες. Λιγότερο από το 10% της β-κυτταρικής παγκρεατικής μάζας, παραμένει κατά την έναρξη της κλινικής νόσου, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για την δια βίου χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1 τείνει να είναι εποχιακή, με περισσότερες περιπτώσεις συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του φθινοπώρου και τους χειμερινούς μήνες (Miller, Winder, & Schatz, 2004). Οι άνδρες με διαβήτη τύπου 1, έχουν δύο έως τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες από τις γυναίκες που πάσχουν από (Σ.Δ.1), να μεταδώσουν την ασθένεια στους απογόνους τους. Ο λόγος για τον οποίο οι απόγονοι των προσβεβλημένων μητέρων, είναι λιγότερο επιρρεπείς στον αυτοάνοσο διαβήτη δεν είναι ακόμη γνωστός (Galle & Gillespie, 2001). Παρόλα αυτά, το 90% των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, δεν έχουν συγγενείς πρώτου βαθμού, οι οποίοι να νοσούν εξίσου (Buschard, 2011).

Η διάγνωση του διαβήτη γίνεται από την παρουσία των τριών κλασικών συμπτωμάτων, πολυουρία, πολυδιψία και πολυφαγία (Atkinson, Eisenbarth, & Michels, 2014), καθώς και από την ανεξήγητη απώλεια βάρους, σε συνδυασμό με την παρουσία της αδιαμφισβήτητης υπεργλυκαιμίας (Miller, Winder, & Schatz, 2004), η οποία συνυπάρχει αναμφίβολα στα άτομα που πάσχουν από διαβήτη.

Κριτήριο για την διάγνωση του Διαβήτη, έτσι όπως ορίζετε από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, 2013), αποτελεί η γλυκόζη στο πλάσμα του αίματος να είναι  $\geq 126$  mg/dL, μετά από νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών. Εμπίπτοντας στα πλαίσια της επίσημης διάγνωσης, αυτή μπορεί να επιβεβαιωθεί εξίσου και μέσα από την εξέταση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c, της οποίας η τιμή εάν είναι κατά  $\geq 1\%$  υψηλότερη από το φυσιολογικό όριο του 5,6% (Snieder, Sawtell, Ross, Walker, Spector, & Leslie, 2001), αποτελεί επιπλέον ένδειξη, καθώς τότε τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα θα κυμαίνονται μεταξύ του 115 και του 139 mg/dl (Davidson, Schriger, & Peters, 1995). Οι Saudek, Herman, Sacks, Bergenstal, Edelman, και Davidson (2008) προτείνουν, ταυτόχρονα με την εξέταση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), να πραγματοποιείται και ειδική εξέταση γλυκόζης του πλάσματος του αίματος, εάν η πρώτη εξέταση κυμαίνεται μεταξύ 6,5 – 6,9 %. Στην περίπτωση που η πρώτη εξέταση είναι μεγαλύτερη του 7%, τότε αυτό το αποτέλεσμα θα πρέπει να επιβεβαιωθεί και από μια δεύτερη εξέταση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Ακολούθως και οι Gomez-Perez, Aguilar-Salinas, Almeda-Valdes, Cuevas-Ramos, Garber, και Rull (2010) προτείνουν μέσα από το άρθρο τους ότι η διάγνωση του διαβήτη θα πρέπει να γίνεται με την παρουσία ενός επιπέδου γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης της τάξεως του 6,5%, το οποίο θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εξίσου με μια επαναληπτική εξέταση HbA1c, εκτός εάν, όπως τονίζουν, τα κλινικά συμπτώματα και τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης ( $>200$  mg/dL), είναι παρόντα. Οι ίδιοι ερευνητές αναφέρουν, ότι η εξέταση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση του διαβήτη στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς δεν υπάρχουν κατάλληλα σταθμισμένες νόρμες για το διάγνωσή του σε αυτό τον πληθυσμό, μέσω της συγκεκριμένης εξέτασης.

### 1.3 Μοντέλα για την ανάπτυξη του Διαβήτη

Ο Σ.Δ. τύπου 1, είναι μια πολυπαραγοντική αυτοάνοση νόσος στην οποία εμπλέκονται για την εκδήλωσή της, τόσο περιβαλλοντικοί, όσο και γενετικοί παράγοντες, σε αλληλεπίδραση με το ανοσοποιητικό σύστημα του εκάστοτε ατόμου. Η συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στην εκδήλωση της νόσου, έγκειται στην διαμεσολάβηση των T-λεμφοκύτταρα για την καταστροφή των ινσουλινο-παραγωγικών β-κυττάρων του παγκρέατος (Miller, Winder, & Schatz, 2004). Η διεργασία που οδηγεί σε καταστροφή των β-παγκρεατικών κυττάρων και στην ανάπτυξη του (Σ.Δ.1), φαίνεται να λαμβάνει χώρα μέσα σε ένα σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα (Hyttinen, Kaprio, Kinnunen, Koskenvuo, & Tuomilehto, 2003).

Οι ιοί μπορεί να προκαλέσουν μια αυτοάνοση αντίδραση του οργανισμού, είτε μέσω της άμεσης καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος, είτε μέσω της επίκλησης του μοριακού μιμητισμού Miller, Winder, και Schatz (2004). Εστιάζοντας στη δράση των T-λεμφοκυττάρων, αναπτύχθηκε «το ανοσολογικό μοντέλο» του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1. Το μοντέλο αυτό δημιουργήθηκε στηριζόμενο σε μια απλή υπόθεση. Η υπόθεση αυτή βασίζεται στην παραδοχή ότι η ινσουλίνη έχει αναγνωριστεί από τον οργανισμό ως μια μη αυτό-παραγόμενη ουσία, σε άτομα που πάσχουν από την εν λόγω πάθηση. Ως εκ τούτου, είναι λογικό να υποθέσουμε, ότι είτε ένα ελάττωμα στη δομή της ινσουλίνης, ή μια ατέλεια στη διαδικασία αναγνώρισης, είναι υπεύθυνα για τον Σακχαρώδη Διαβήτη και την «επίθεση» που υφίστανται τα β-κύτταρα του παγκρέατος από τον ίδιο τον οργανισμό (Pharm, Ghosh, Al-Dhubiab, & Nair, 2013).

Εκτός των ανοσολογικών και εντασσόμενο στα πλαίσια των περιβαλλοντικών παραγόντων που συντρέχουν στην ανάπτυξη της νόσου, περιλαμβάνεται εξίσου και η έκθεση σε αντιγονικές ουσίες νωρίς στη ζωή. Η παρουσία των εν λόγω ουσιών στον οργανισμό, πιστεύεται ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη της νόσου. Υπάρχουν εξίσου ορισμένα συστατικά της διατροφής τα οποία κατηγοριοποιούνται ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη Σ.Δ. τύπου 1. Σε αυτά τα συστατικά συγκαταλέγεται η λευκωματίνη βόειου ορού, η πρωτεΐνη βήτα-καζεΐνη και η γλουτένη. Τα δύο πρώτα από αυτά τα συστατικά, εντοπίζονται στο γάλα της αγελάδας και εμπλέκονται ως



αιτιολογικοί παράγοντες στην ανάπτυξη του Σ.Δ. Αξίζει να σημειωθεί πως η κατανάλωση τυροκομικών δεν παρουσίασε τα ίδια αποτελέσματα, όσον αφορά τη συσχέτισή της με την έναρξη του Σ.Δ. τύπου 1, κάτι το οποίο αιτιολογήθηκε, λόγω της μεγαλύτερης διαπερατότητας που παρουσιάζει το έντερο στην νεογνική περίοδο, στα εν λόγω συστατικά του γάλακτος της αγελάδας (Pozzili, 1998).

Η λειτουργική κατάσταση των βήτα παγκρεατικών κυττάρων, παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεια του Σ.Δ. τύπου 1. Η υπερινσουλιναμία έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζεται με την διαβητογένεση. Ακολούθως, αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης του Σ.Δ. τύπου 1, έχει εντοπιστεί μετά από την παραγωγή αυξημένης ποσότητας ινσουλίνης στον οργανισμό. Η πρόσληψη τροφής με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, αυξάνει τις ανάγκες του οργανισμού για ινσουλίνη, υποχρεώνοντας τα β-παγκρεατικά κύτταρα να παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες, γεγονός το οποίο συνηγορεί στην καταστροφή τους. Αυτή η παρατήρηση έχει εμπνεύσει την «υπόθεση επιτάχυνσης» η οποία αναφέρει εκτός των άλλων, ότι η αύξηση του σωματικού βάρους σε νέους μπορεί να επιταχύνει την ανάπτυξη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, (Buschard, 2011).

Για την ανάπτυξη του Σ.Δ. τύπου 1, έχουν ενοχοποιηθεί εξίσου τουλάχιστον 20 γενετικές θέσεις οι οποίες συνδέονται αδιαμφισβήτητα με την ανάπτυξη της εν λόγω πάθησης, επιτρέποντας στους γενετικούς παράγοντες να καταλαμβάνουν αδιαμφισβήτητα μια κυρίαρχη θέση στην παθογένεση του Διαβήτη (Mantzoros, 2006, p.47). Αυτά τα στοιχεία ενισχύονται συνεχώς μέσα από έρευνες οι οποίες δείχνουν ότι υπάρχουν αυξημένα ποσοστά, μεγαλύτερα του 50% στην ανάπτυξη του Σ.Δ. τύπου 1 στα μονοζυγωτικά δίδυμα, σε σχέση με τα διζυγωτικά των οποίων τα ποσοστά κυμαίνονταν μεταξύ του 6 και του 13% (Steck & Rewers, 2011).

## 1.4 Διαβητική κετοξέωση

Η διαβητική κετοξέωση (Δ.Κ.), μαζί με την υπερωσμωτική κατάσταση υπεργλυκαιμίας (Υ.Κ.Υ.), είναι η πιο επικίνδυνες επιπλοκές που μπορεί να αντιμετωπίσει ένας διαβητικός, κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας (Kitabchi, Umpierrez, Murphy, Barrett, Kreisberg, Malone, et al., 2001). Εξαιρετικά υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, μπορούν να οδηγήσουν στην κατάσταση που ονομάζεται διαβητική κετοξέωση, η οποία είναι απειλητική για τη ζωή των ατόμων με Διαβήτη τύπου 1. Οι κετόνες στον οργανισμό είναι σημάδι έλλειψης ινσουλίνης και κατανάλωσης λίπους για την παραγωγή ενέργειας (Shetty, 2013). Σε ασθενείς με Διαβητική Κετοξέωση, η ανεπάρκεια της ινσουλίνης μπορεί να είναι, τόσο απόλυτη, όσο και ανεπαρκής σε σχέση με την περίσσεια των αντισταθμιστικών ορμονών. Σε καταστάσεις υπερωσμωτικής υπεργλυκαιμίας, υπάρχει συνήθως ένα υπολειπόμενο ποσό στην έκκριση της ινσουλίνης που ελαχιστοποιεί την κέτωση, αλλά δεν αντιμετωπίζει την υπεργλυκαιμία. Αυτό οδηγεί σε σοβαρή αφυδάτωση και στην εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας, οδηγώντας με τη σειρά του σε μειωμένη απέκκριση της γλυκόζης (Kitabchi et al., 2001). Για να αντιμετωπιστούν αυτές η κρίσιμες καταστάσεις πρέπει να χορηγηθεί εξωγενώς ινσουλίνη, καθώς οι εν λόγω ασθενείς έχουν σε μεγάλο βαθμό ανεπάρκεια στην παραγωγή της (Vincert & Nobécourt, 2013). Αυτές οι καταστάσεις υπεργλυκαιμίας επηρεάζουν εκτός των άλλων και την ψυχική κατάσταση του ατόμου, προκαλώντας μια πτώση του επιπέδου της συνείδησης, γεγονός που συμβαίνει λόγω της έντονης έλλειψης ηλεκτρολυτών και νερού από τον οργανισμό του ασθενούς (Kitabchi et al., 2001).

Η Διαβητική Κετοξέωση είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή του ασθενούς επιπλοκή του διαβήτη, που επηρεάζει συνήθως τους πάσχοντες με Σ.Δ. τύπου 1 (Palmiere, del Mar Lesta, Sabatasso, Lobrinus, Augsburg, & Werner, 2013). Η Δ.Κ. αποτελείται από την βιοχημική τριάδα της υπεργλυκαιμίας, της οξέωσης και της κέτωσης (Kitabchi et al., 2001). Η εν λόγω κατάσταση, προκύπτει συνήθως από το συνδυασμό της απόλυτης, ή σχετικής ανεπάρκειας ινσουλίνης με τα αυξημένα επίπεδα των αντι-ρυθμιστικών ορμονών. Οι λεγόμενες αντι-ρυθμιστικές ορμόνες αυξάνονται σημαντικά υπό την επίδραση συνθηκών στρες για τον

οργανισμό, όπως είναι το τραύμα και οι τραυματισμοί, η χειρουργικές επεμβάσεις και ή σήψη. (Palmiere et al., 2013).

Η γλυκόζη στο πλάσμα του αίματος σε ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 1 δεν επηρεάζεται μόνο από την κατανάλωση τροφής και από την ποσότητα ινσουλίνη που χορηγείτε, αλλά και από μια πληθώρα ορμονών που εκκρίνει ο οργανισμός. Για να αντιμετωπίσει το σώμα το στρες που παράγεται από, π.χ. μια ασθένεια, παράγει ορμόνες όπως, είναι η κορτιζόλη, οι κατεχολαμίνες και η αυξητική ορμόνη. Οι εν λόγω ορμόνες, που είναι γνωστές και ως «ορμόνες του στρες», αντισταθμίζουν την δράση της ινσουλίνης, προκαλώντας μια αύξηση του επιπέδου του σακχάρου στο αίμα (Shetty, 2013). Ο βασικός μηχανισμός που βρίσκετε πίσω και από τις δύο διαταραχές, διαβητική κετοξέωση και υπερωσμωτική κατάσταση υπεργλυκαιμίας, είναι η μείωση της κυκλοφορίας της ινσουλίνης στον οργανισμό, σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη αύξηση των αντισταθμιστικών ορμονών του στρες, όπως έχει αναφερθεί (Kitabchi et al., 2001; Schade, & Eaton 1971), και θα παρουσιαστούν αναλυτικά στην συνέχεια.

## **1.5 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)**

Ο έλεγχος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης έχει από καιρό αναγνωριστεί ως κεντρικής σημασίας στην προσπάθεια επίτευξης καλού γλυκαιμικού ελέγχου (John, 2012). Τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στο αίμα, αποτελούν μέτρο ελέγχου για μεγάλα χρονικά διαστήματα της γλυκαιμικής κατάστασης των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη Pundir και Chawla (2014). Το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι μία συνάρτηση των συγκεντρώσεων των αντιδρώντων, της γλυκόζης και της αιμοσφαιρίνης. Πιο αναλυτικά, το HbA1c, είναι το προϊόν μιας αργής, μη ενζυματικής αντίδρασης, μεταξύ της γλυκόζης και του N-τερματικού της βαλίνης της αιμοσφαιρίνης (HbA). Αυτή η μεταγραφική γλυκοζυλίωση του (HbA), ώστε να σχηματιστεί το (HbA1c), είναι χαρακτηριστικό μιας μη αναστρέψιμης αντίδρασης, η οποία εξαρτάται κυρίως από την ποσότητα γλυκόζης που υπήρχε στο αίμα, Gonen και Rubenstein (1978). Το

φυσιολογικό εύρος γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), εντάσσεται στα πλαίσια του 3,5 με 5,7% μέσα από την εξέταση της HbA1c (Gunton, Davies, Wilmshurst, Fulcher, & McElduff, 2002).

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, μπορεί να μετρηθεί με μια σειρά από τεχνικές, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται, η ηλεκτροφόρηση, η χρωματογραφία ανταλλαγής ιόντων, η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης, καθώς και η ανοσοανάλυση. Οι συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης παραμένουν σχετικά σταθερές στα περισσότερα άτομα, ως εκ τούτου, οι διακυμάνσεις στα επίπεδα της HbA1c, αντανακλούν κυρίως τις μακροπρόθεσμες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος (John, 2003).

### **1.5.1 Στόχοι γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης**

Μείωση της HbA1c κάτω, ή γύρω στο 7%, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις πιθανότητες των μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη και εάν επιτευχθεί σε μικρό χρονικό διάστημα μετά τη διάγνωση του διαβήτη, σχετίζεται με την μακροπρόθεσμη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών. Οι στόχοι της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μπορούν να διαφοροποιηθούν και να εξατομικευθούν. Αυστηρότεροι στόχοι, δηλαδή μικρότεροι του 6,5% μπορούν να θεσπιστούν σε άτομα που δεν παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά υπογλυκαιμιών και δεν βιώνουν άλλες δυσμενείς επιδράσεις από το Διαβήτη, όπως π.χ. καρδιαγγειακές επιπλοκές. Λιγότερο αυστηροί στόχοι, HbA1c < 8%, μπορεί να θεσπιστούν σε άτομα τα οποία έχουν σοβαρό ιστορικό υπογλυκαιμίας, ή υπάρχει συνύπαρξη μικρομακροαγγειακών επιπλοκών από τον Διαβήτη (American Diabetes Association, 2013). Αξίζει να σημειωθεί, πως το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε τους ιδανικούς στόχους για την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη το χρονικό διάστημα 1999-2010, στις Η.Π.Α, ήταν λιγότερο του < 35% (Ali, Bullard, Saaddine, Cowie, Imperatore, & Gregg, 2013).

## 1.6 Ινσουλίνη και μεταβολισμός

Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β-παγκρεατικά κύτταρα ως απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα, όπως είναι η γλυκόζη, η αργινίνη και οι σουλφονουλορίες, συμβάλλοντας στην επάνοδο των αντίστοιχων φυσιολογικών επιπέδων του σακχάρου στο αίμα, Joshi και Parikh (2007). Αν και τα πρώτα πειράματα γύρω από το πάγκρεας άρχισαν το 1889, χρειάστηκαν τουλάχιστον 30 χρόνια ερευνών και δοκιμών, ώστε να συμβεί η πρώτη ολοκληρωτικά επιτυχημένη εξωγενής μείωση της γλυκόζης και της κετόνης στο αίμα (Bliss, 1993). Στο τέλος της δεκαετίας του 1980, η ημι-συνθετική παραγωγή της ανθρώπινης ινσουλίνης ουσιαστικά σταμάτησε και αντικαταστάθηκε από την ινσουλίνη βιοσυνθετικής παραγωγής (Chawdhury, Dodson, Dodson, Reynolds, Tolley, Blundell, et al., 1983).

Οι βιοχημικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον «χειρισμό» του DNA, ως μέσο για την δημιουργία της βιοσυνθετικής ινσουλίνης συμπεριλαμβάνουν, το «κόψιμο» του DNA σε συγκεκριμένες θέσεις, την επανασύνθεσή του και την εισαγωγή του σε διαλύματα από βακτήρια, ή κύτταρα θηλαστικών, ώστε να συντελεστεί η κλωνοποίηση του. Τελευταίο στάδιο αποτελεί ο χειρισμός του κλωνοποιημένου DNA, ώστε να συντεθεί η πρωτεΐνη όπως κρυπτογραφείται από τον κώδικα του DNA. Ακόμα και αν τα γονίδια που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της βιοσυνθετικής ινσουλίνης είναι συνθετικά, η προκύπτουσα «αλυσίδα» ινσουλίνης είναι χημικός πανομοιότυπος με την ανθρώπινη. Αυτή η τεχνική των τελευταίων δεκαετιών, μπορεί να προσφέρει μια σίγουρη, ασφαλή και απεριόριστη ποσότητα ινσουλίνης στον πληθυσμό που την χρειάζεται, Miller και Baxter (1980).

Η διάρκεια δράσης της ινσουλίνης χωρίζεται σε τέσσερις κατηγορίες, όπως παρουσιάστηκαν μέσα από το άρθρο των Joshi και Parikh (2007).

A) Οι ινσουλίνες ταχείας δράσης (Rapid-Acting Insulin Analogs), οι οποίες έχουν αποτελεσματική διάρκεια δράσεως τις επόμενες 3 με 5 ώρες, έχοντας την μέγιστη απόδοσή τους στα πρώτα 30 με 90 λεπτά από τη στιγμή της έκχυσης στον οργανισμό.

Β) Οι ινσουλίνες βραχείας δράσεως (Short-Acting Insulin), οι οποίες έχουν αποτελεσματική διάρκεια δράσης τις επόμενες 5 με 8 ώρες, παρέχοντας μέγιστη απόδοση τις επόμενες 2 με 3 ώρες από την στιγμή της εισόδου στον οργανισμό.

Γ) Οι ινσουλίνες ενδιάμεσης απόκρισης (Intermediate-Acting Insulins), οι οποίες βρίσκονται στην τρίτη θέση αναλογικά με την διάρκεια δράσης, δρώντας για τις επόμενες 10/12 με 16/18 ώρες, παρέχοντας την μέγιστη απόδοσή τους επόμενες 4 με 12 ώρες.

Δ) Τη μεγαλύτερη διάρκεια δράσης παρουσιάζουν οι λεγόμενες ινσουλίνες μακράς δράσης (Long-Acting Insulins), οι οποίες συνεχίζουν να δραστηριοποιούνται στον οργανισμό ακόμα και μετά από 24 ώρες, δίνοντας μια σταθερή διάρκεια δράσης καθ' όλο το εικοσιτετράωρο.

### **1.6.1 Λειτουργίες ινσουλίνης-μεταβολικό σύνδρομο**

Η ινσουλίνη στον οργανισμό επιτελεί τις ακόλουθες τρεις βασικές λειτουργίες.

1) Προωθεί την χρήση της γλυκόζης, ως πρωταρχική πηγή ενέργειας του σώματος (Pinel, 2011, p.301). Η ινσουλίνη διεγείρει τη μετατόπιση του μεταφορέα γλυκόζης 4 «GLUT-4» στη μεμβράνη του πλάσματος των μυών και διευκολύνει τη διάχυση της γλυκόζης εντός του μυός. (Ranawana & Kaur, 2013)

2) Προάγει την μετατροπή των «καυσίμων» που μεταδίδονται δια του αίματος, σε μορφές που μπορούν να είναι υποθηκεύσιμες στο σώμα. Δηλαδή μετατρέπει την γλυκόζη σε γλυκογόνο και λίπος, και τα αμινοξέα σε πρωτεΐνες.

3) Προάγει την αποθήκευση του γλυκογόνου στο ήπαρ και τους μύες, του λίπους στο λιπώδη ιστό, και των πρωτεϊνών στους μύες (Pinel, 2011, p.301).

Οι απαιτήσεις της ινσουλίνης μπορεί να επηρεαστούν και να αυξηθούν υπό την επήρεια μιας σειράς παραγόντων, όπως είναι οι λοιμώξεις, το στρες, η εφηβεία και η εγκυμοσύνη (Joshi & Parikh, 2007) .

### **1.6.2 Μεταβολικό σύνδρομο**

Το μεταβολικό σύνδρομο (Μ.Σ.) σχετίζεται ισχυρά, τόσο με καρδιαγγειακά νοσήματα, όσο και με την ύπαρξη της μικρολευκωματουρίας, έχοντας εξίσου ποσοστό ευθύνης στην ανάπτυξη της αμφιβληστροειδοπάθειας και της νευροπάθειας. Το Μ.Σ. διαγιγνώσκεται με την παρουσία, τριών οι περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια, σύμφωνα με τους NCEP (National Cholesterol Education Program). Από την περίμετρο της μέσης, έχοντας ως όριο για τους άνδρες τα 102 εκατοστά και για τις γυναίκες τα 88 εκατοστά. Από το επίπεδο των τριγλυκεριδίων το οποίο για να μην εμπίπτει στα πλαίσια του συνδρόμου, πρέπει να είναι μικρότερο ή ίσο του 150 mg/dL. Η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη των 40 mg/dL και των 50 mg/dL για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα. Κριτήριο αποτελεί επίσης η πίεση του αίματος, η οποία πρέπει να είναι εντός των ορίων  $\leq 130/\leq 85$  mm Hg, όπως επίσης και η γλυκόζη στο πλάσμα του αίματος η οποία θα πρέπει να είναι μικρότερη, ή ίση του  $\leq 110$ mg/dL (AMA, 2001).

Το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να προέρχεται από τρεις αιτιολογικούς παράγοντες, την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και από μια πληθώρα ανεξαρτήτων παραγόντων οι οποίοι μπορεί να έχουν, ηπατική, αγγειακή, και η ανοσολογική προέλευση. Το εν λόγω σύνδρομο, χαρακτηρίζεται από τους ακόλουθους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Την κοιλιακή παχυσαρκία, την αθηρωματική δυσλιπιδαιμία, την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την δυσανεξία στη γλυκόζη, την προφλεγμονώδεις κατάσταση, καθώς και από την ύπαρξη προθρομβωτικής κατάστασης, όπως διαγιγνώσκεται στους ασθενείς (Grundy, Brewer, Cleeman, Smith, & Lenfant, 2004). Αντίσταση στην ινσουλίνη συμβαίνει όταν τα κύτταρα έχουν μειωμένη ευαισθησία στην διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης, ή της ινσουλίνης, μη μπορώντας να διατηρήσει ο οργανισμός

τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος (Li, Hsieh, & Chang, 2013).

Σε έρευνα των McGill, Molyneaux, Twigg, και Yue (2008), η οποία διεξήχθη σε άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια για το Μ.Σ., επαληθεύτηκε η χορήγηση υψηλότερων δόσεων ινσουλίνης, όπως παρατηρείται στα άτομα που χαρακτηρίζονται με μεταβολικό σύνδρομο, προκειμένου να επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος του επιπέδου της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος. Παρόλο που πραγματοποιήθηκε χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων ινσουλίνης, δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα της γλυκόζης ανάμεσα στις δύο ομάδες που μελετήθηκαν. Στην ίδια έρευνα, βρέθηκε ότι το 15% των ατόμων με Σ.Δ. τύπου 1, πληρούσαν τα κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε έρευνα των Thorn, Forsblom, Fagerudd, Thomas, Pettersson-Fernholm, Saraheimo, και συν. (2008), τα ποσοστά για τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου ανάμεσα στους Διαβητικούς ασθενείς τύπου 1, όπως ορίζεται σύμφωνα με κριτήρια της NCEP, ήταν αυξημένα και ανέρχονταν στο 38% για τους άνδρες και στο 40% για τις γυναίκες.



## **2.1 Άγχος**

Το ανταγωνιστικό περιβάλλον που δημιουργείται στις σημερινές πολύπλοκες κοινωνίες, χαρακτηρίζεται από μια συνεχόμενη προσπάθεια αυξημένης παραγωγικότητας, καθώς και αύξησης, τόσο των εισοδημάτων των φυσικών προσώπων, όσο και του χρόνου εργασίας. Στις σύγχρονες κοινωνίες, αυτοί οι παράγοντες έχουν μεγάλη ευθύνη στην ύπαρξη του «άγχους». Οι εν λόγω παράγοντες, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, δηλαδή την ικανότητα, την εκπαίδευση και του κοινωνικό status, συνηγορούν στην τελική εκδήλωση τους στρες που εκφράζεται από τους ανθρώπους των σύγχρονων κοινωνιών (Björntorp, 2000).

Οι όροι άγχος και στρες, χρησιμοποιούνται σχεδόν ταυτόσημα και εναλλακτικά σε πολλές έρευνες. Η έννοια του στρες, αξίζει να σημειωθεί ότι επικεντρώνεται στο ίδιο το ερέθισμα το οποίο προκαλεί την αντίδραση του άγχους (Cattel & Scheier, 1961, p.14). Τα τελευταία χρόνια, η πολυπλοκότητα της σχέσης μεταξύ του άγχους και του διαβήτη έχει γίνει ευρέως γνωστή, αλλά δεν έχει ερευνηθεί συστηματικά. Αρκετά στοιχεία δείχνουν, ότι αγχωτικές εμπειρίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον διαβήτη από την άποψη, τόσο της εμφάνισης, όσο και της επιδείνωσης. Το άγχος, μπορεί να θεωρηθεί ως, α) μια φυσιολογική απόκριση σε ένα εξωτερικό ερέθισμα, ή β) ως μια ψυχολογική αντίδραση σε εξωτερικά ερεθίσματα. Τα ίδια τα αγχογόνα γεγονότα, μπορεί να είναι αρνητικά ή θετικά, ή και τα δύο, Lloyd, Smith, και Weinger (2005).

Ο Spielberger (1966), πρότεινε μια θεωρητική υπόθεση για το φαινόμενο του άγχους, το οποίο σύμφωνα με τη θεωρία του αποτελείται από δύο δομές. Υπέθεσε αρχικά ότι υπάρχει ένα βασικό χρόνιο χαρακτηριστικό για το άγχος «trait anxiety», το οποίο αναφέρεται σε σχετικά σταθερές ατομικές διαφορές προδιάθεσης. Στον άλλο πόλο εντάσσεται το άγχος κατάστασης «state anxiety», το οποίο μπορεί να διαφέρει

σε ένταση και διακύμανση με την πάροδο του χρόνου, όπως αναδιατυπώθηκε η άποψή του μέσα από το άρθρο του Newmark (1972).

Διάφοροι παράγοντες είναι γνωστό ότι συνηγορούν στην αντίσταση της ινσουλίνης. Αρκετοί από αυτούς του παράγοντες περιλαμβάνουν πρωτογενείς ανωμαλίες στην έκκριση ορμονών οι οποίες έχουν αντι-ινσουλινικές δράσεις (Björntorp, 1997). Εκτός της σωματικής αδράνειας, που αποτελεί μια συνηθισμένη αιτία αντίστασης της ινσουλίνης (Björntorp, Jounge, Sjöström, & Sullivan, 1970), υπάρχει και ο κομβικός παράγοντας του άγχους, που μέσω των ορμονών που εκκρίνονται επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό, τόσο την απορρόφηση της ινσουλίνης από τους εκάστοτε ιστούς, όσο και την απελευθέρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος, απορυθμίζοντας το σάκχαρο στο πλάσμα του αίματος των διαβητικών ασθενών, όπως θα παρουσιαστεί αναλυτικά παρακάτω.

## **2.2 Αντιρυθμιστικές ορμόνες**

### **2.2.1 Κορτιζόλη**

Στην ύπαρξη ενός στρεσογόνου ερεθίσματος, οι περισσότεροι ιστοί του σώματος αυξάνουν τις μεταβολικές τους ανάγκες και κατά συνέπεια αυξάνονται και οι ενεργειακές απαιτήσεις του σώματος. Οι ορμόνες του στρες, που απελευθερώνονται σε αγχογόνες καταστάσεις, δρουν συνηγορώντας στην «κάλυψη» των ενεργειακών αναγκών (Peckett, Wright, & Riddell, 2011). Τα κέντρα του υποθαλάμου επιτελούν σημαντικό έργο σε καταστάσεις άγχους για τον οργανισμό, λόγω της σειράς των διεργασιών που εκτελούν. Ο άξονας, Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (Y-Y-E), σε καταστάσεις άγχους, απελευθερώνει την ορμόνη κορτικοεκλυτίνη. Η εν λόγω ορμόνη, με τη σειρά της διεγείρει την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH). Συνέπεια αυτών των διαδικασιών, είναι η παραγωγή της κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων. Το στρες που βιώνει ο οργανισμός έχει πυροδοτήσει την έναρξη αυτής

της διαδικασίας με την ενεργοποίηση του προαναφερθέντος άξονα. Η παρατεταμένη έκκριση κορτιζόλης αυξάνει την ενεργοποίηση των γλυκοκορτικοειδών, προωθώντας με αυτόν τον τρόπο την ενεργοποίηση της γλυκονεογένεσης από το ήπαρ (Björntorp, 2000).

Η εν λόγω διαδικασία έχει άμεσα αποτελέσματα συμβάλλοντας σημαντικά, τόσο στην υπεργλυκαιμία νηστείας, όπως και στην υπερβολική μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Το ήπαρ, μπορεί να παράγει γλυκόζη με διάσπαση του γλυκογόνου (γλυκογονόλυση), καθώς και να συνθέσει γλυκόζη από πρόδρομες ουσίες (γλυκονεογένεση). Ο έλεγχος αυτής της κατάστασης, πραγματοποιείται μέσω ορισμένων βασικών ορμονών, όπως είναι η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη και τα γλυκοκορτικοειδή (Yoon, Puigserver, Chen, Donovan, Wu, Rhee, et al., 2001). Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη παρεμποδίζοντας την χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους ιστούς, έχοντας ως αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και την υπερινσουλιναιμία (Marfaing, Ktorza, Berthault, Predine, Picon, & Penicaud, 1991). Η κορτιζόλη ασκεί ισχυρή αναστολή στη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και ενεργοποιεί το σύστημα κινητοποίησης των λιπιδίων. Τα υψηλά επίπεδα της εν λόγω ορμόνης ακολουθούνται από την αυξημένη σπλαχνική συσσώρευση λίπους (Björntorp, 2000).

Ο άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια ενεργοποιείται δημιουργώντας αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης, σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα άγχους. Η κορτιζόλη που παράγεται από τις ενδοκρινικές ανωμαλίες, προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη, είτε άμεσα, είτε έμμεσα, συνηγορώντας στην αύξηση του σπλαχνικού λίπους. Η λειτουργική δραστηριότητα του άξονα Y-Y-E, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον μηχανισμό ανατροφοδότησης των γλυκοκορτικοειδών (Smith & Vale, 2006; Juruena, Clearea, & Pariante, 2004). Τα γλυκοκορτικοειδή, είναι ορμόνες του στρες οι οποίες επιτελούν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των αμυντικών αποκρίσεων του οργανισμού. Οι ορμόνες αυτές παράγονται από τη χοληστερόλη, που προκύπτει στο φλοιό των επινεφριδίων και ρυθμίζονται άμεσα από τον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια. Στα υγιή άτομα η κορτιζόλη απελευθερώνεται εξίσου σε ένα ημερήσιο πρότυπο με υψηλά επίπεδα νωρίς το πρωί και χαμηλά επίπεδα το απόγευμα και το βράδυ (Andersson, 2011, p.13).

### 2.2.2 Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη αποτελεί τη δεύτερη κύρια παγκρεατική ορμόνη η οποία είναι εξίσου απαραίτητη για την διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων του σακχάρου στο αίμα, σε συνδυασμό με την δράση της ινσουλίνης. Η γλυκαγόνη είναι μια ορμόνη, η οποία εκκρίνεται από τα α-παγκρεατικά κύτταρα και σε καταστάσεις άγχους που τυχόν βιώνει ο οργανισμός. Στις εν λόγω καταστάσεις, η ορμόνη αυτή επιτελεί τις ακόλουθες αναγκαίες για την «επιβίωση» του οργανισμού λειτουργίες. Καταστέλλει την διάθεση του οργανισμού για πρόσληψη τροφής και αλληλεπιδρά, μέσω του συστήματος Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια, ώστε να τεθεί ο οργανισμός σε κατάσταση «μάχης ή φυγής» (Filippi, Abraham, Yue, & Lam, 2013). Στο πλαίσιο αυτής της κατάστασης το επίπεδο σακχάρου στο αίμα ανεβαίνει, καθώς η εν λόγω ορμόνη από τη στιγμή που θα έλθει στην κυκλοφορία του αίματος, διεγείρει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, μέσω της διάσπασης του γλυκογόνου και ακολούθως αναστέλλει τη σύνθεσή του, Jiang και Zhang (2003).

### 2.2.3 Αυξητική ορμόνη

Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης, ελέγχεται από τον υποθάλαμο και πραγματοποιείται από την πρόσθια υπόφυση (Wass, 1983). Η αυξητική ορμόνη είναι εξίσου γνωστό ότι επάγει ανταγωνιστική δράση στην διαδικασία μεταβολισμού της ινσουλίνης (Takano, Haruta, Iwata, Usui, Uno, Kawahara, et al., 2001; Björntorp & Rosmond, 1999; Delitala, Tomasi, & Virdis, 1987). Η απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης ελέγχεται από την παρουσία δύο πεπτιδικών ορμονών του υποθαλάμου, του παράγοντα απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRH), ο οποίος διεγείρει, τόσο την σύνθεση, όσο και την έκκριση της αυξητικής ορμόνης και της σωματοστατίνης, που αναστέλλει την έκκριση της εν λόγω ορμόνης (Molina, 2010, p.62). Η εν λόγω ορμόνη μπορεί να αντιταχθεί στις καταβολικές επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών, καθώς τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν την πρωτεόλυση και αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση (Johansen, Deckert, Mandrup-Poulsen, & Malmjöf 1999; Weinstein, Paquin, Pritsker, & Haber, 1995). Η αυξητικής ορμόνης σε συνδυασμό με

τις στεροειδείς ορμόνες του φύλου, εξουδετερώνουν τη δράση της κορτιζόλης, μια εκ των οποίων είναι και η συσσώρευση του σπλαχνικού λίπους (Björntorp, 2000).

Η αυξημένη δραστηριότητα του άξονα Y-Y-E, πυροδοτούμενη από τον παράγοντα του άγχους, θα έχει ως συνέπεια εξίσου και τη μείωση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, όπως και των στεροειδών του φύλου (Chrousos & Gold, 1992). Η αυξητική ορμόνη απελευθερώνεται ως απόκριση στην άσκηση και στην υπογλυκαιμία, όπως έχει προαναφερθεί, αλλά δεν απελευθερώνεται ως απόκριση στο ψυχολογικό στρες (Delitala, Tomasi, & Viridis, 1987). Η αυξητική ορμόνη, με την υπερέκκρισή της συνηγορεί στην αντίστοιχη απώλεια του αυξητικού παράγοντα (IGF-I). Ο IGF-I ασκεί επίδραση πανομοιότυπη με αυτή της ινσουλίνης, καθώς έχει την δυνατότητα να συνδεθεί εξίσου και με τον υποδοχέα της. Η «απενεργοποίηση» του εν λόγω παράγοντα, λόγω της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης επηρεάζει, επιδεινώνοντας την υπεργλυκαιμία, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο στην γλυκαγόνη να ενεργήσει χωρίς να συναντήσει αντίσταση Flier, Underhill, και Le Roith (1997). Αυξημένη έκκριση της αυξητικής ορμόνης συναντιέται εξίσου συχνά κατά τη διάρκεια της νύχτας (Delitala, Tomasi, & Viridis, 1987) και κατά τη διάρκεια της εφηβείας (Flier, Underhill, & Le Roith, 1997). Συνοπτικά, ένας συνδυασμός αυξημένης κορτιζόλης, χαμηλών στεροειδών φύλου και επίπεδων αυξητικής ορμόνης, οδηγούν σε σπλαχνική συσσώρευση λίπους. Αυτοί οι παράγοντες, είναι πιθανό να σχετίζονται και με την μακροχρόνια και έμμεση αντίσταση στην ινσουλίνη (Björntorp & Rosmond, 1999).

#### **2.2.4 Κατεχολαμίνες**

Το στρες είναι ένας από τους παράγοντες που οδηγούν το άτομο σε αλλαγές, τόσο μεταβολικές, όσο και στη ρύθμιση του διαβήτη. Οι κατεχολαμίνες, αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη, είναι ορμόνες που εκκρίνονται άμεσα σε καταστάσεις αυξημένου άγχους που τυχόν βιώνει ο οργανισμός, Adameova, Abdellatif, και Dhalla (2009). Το οξύ στρες, αυξάνει την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης (NE) από τις νευρικές απολήξεις του υπομέλανα τόπου, ως συνέπεια της απελευθέρωσης του παράγοντα κορτικοτροπίνης (CRF), Chang, Sved, Zigmond, και Austin (2000). Η

απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης, αλλά και της επινεφρίνης, εκτός των άλλων αντιδράσεων που προκαλεί, ενεργοποιεί και τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς της καρδιάς, αυξάνοντας τα καρδιακά δυναμικά και την καρδιακή συσταλτικότητα (Blaustein, Kao, & Matteson, 2012, p.99). Η ραγδαία αύξηση στην έκκριση των κατεχολαμινών, κάτι που συμβαίνει σε καταστάσεις «πάλης ή φυγής», έχει ως ακόλουθη συνέπεια την απελευθέρωση των αποθηκευμένων ενεργειακών υποστρωμάτων, ώστε να εδραιωθεί η δυνατότητα ανταπόκρισης του οργανισμού στις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες που δημιουργούνται (Peckett, Wright, & Riddell, 2011).

Ακολούθως, οι κατεχολαμίνες διεγείρουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (Wass, 1983), επιδεινώνοντας την αντι-ινσουλινική δράση με την οποία αυτή συνδέεται και συμβάλλοντας έμμεσα εξίσου στην υπεργλυκαιμία. Η επινεφρίνη, συμβάλει άμεσα στην υπεργλυκαιμία, καθώς αναστέλλει και παρεμποδίζει την διαμεσολάβηση του «GLUT-4», γεγονός που εμποδίζει την εισχώρηση της γλυκόζης στους σκελετικούς μύες. Η εν λόγω διαδικασία αυξάνει την γλυκόζη στο πλάσμα του αίματος, εκτός των προαναφερθέντων, διεγείροντας εξίσου και τη διαδικασία της γλυκογονόλυσης (Blaustein, Kao, & Matteson, 2012, p.118). Οι μεταβολικές αλλαγές που παρατηρούνται σε διαβητικούς που δεν υπόκεινται σε θεραπεία, είναι από πολλές απόψεις παρόμοιες με εκείνες που δημιουργούνται με την έγχυση των κατεχολαμινών και περιλαμβάνουν: την υπεργλυκαιμία, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα και κετονικά σωμάτια στο πλάσμα του αίματος, καθώς και μειωμένη απόκριση της ινσουλίνης προς τη γλυκόζη (Christensen, 1979).

## 2.3 IGF-1

Ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (Insulin-like Growth Factor-1), είναι μια πεπτιδική ορμόνη που συντίθεται, τόσο στο ήπαρ (Rutanen, 2000), όσο και στα κόκαλα, αλλά και στο αναπαραγωγικό σύστημα και διατηρεί το πεπτίδιο C, το οποίο παράγεται μαζί με την ινσουλίνη από τα β-παγκρετικά κύτταρα. Η δράση του (IGF-1) ρυθμίζεται από την επίδραση που ασκεί σε αυτό η αυξητική ορμόνη. Η αυξητική ορμόνη αυξάνει με την σειρά της τις συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης δέσμησης του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1. Η πρωτεΐνη δέσμησης του (IGF-1), έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τον εν λόγω παράγοντα, σε σχέση με τους προκαθορισμένους υποδοχείς δέσμησης του, προκαλώντας ουσιαστικά την αναποτελεσματικότητά του. Η ορμόνη ανάπτυξης, η παραθυρεοειδή ορμόνη, και τα στεροειδή του φύλου ρυθμίζουν την παραγωγή του IGF-1. Παρόλο που το ήπαρ και τα λιπώδη κύτταρα έχουν μόνο υποδοχείς ινσουλίνης, τα μυϊκά κύτταρα διαθέτουν, τόσο υποδοχείς δέσμησης της ινσουλίνης, όσο και του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1. Η ινσουλίνη και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 μπορούν να συνδεθούν *in vicem* στους υποδοχείς τους. Αξίζει εξίσου να διευκρινιστεί, πως η ενδοκυττάρια απόκριση του κυττάρου είναι ίδια, είτε προσδένεται σε αυτό ινσουλίνη, είτε προσδένεται σε αυτό ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1, αν και οι ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες, πρέπει να διευκρινιστεί πως ρυθμίζουν τόσο την ανάπτυξη, όσο και τις διαφοροποιημένες λειτουργίες ενδοκυττάρια, χωρίς ωστόσο να διεγείρεται η πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα. Ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 έχει αναβολική δράση και η έκκρισή του επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από την διατροφή (Flier, Underhill, & Le Roith, 1997).

Εν κατακλείδι, η έκκριση του (IGF-1), έχει συνδεθεί με την μείωση, τόσο της απαραίτητης ινσουλίνης, όσο και των υπεργλυκαιμιών που παρουσιάζονται στους διαβητικούς ασθενείς, λόγω της σύνδεσής του με την έκκριση σωματοστατίνης και ακολούθως της ανάλογης μείωσης της αυξητικής ορμόνης που συνεπάγεται με την δράση της (Dunger, Cheetham, & Crowne, 1995).

Οι ινσουλινόμορφοι υποδοχείς και η πανομοιότυπη με την ινσουλίνη δράση που ασκούν, είναι ένα πεδίο το οποίο δεν έχει ερευνηθεί αρκετά και η περαιτέρω έρευνά του αποσκοπεί στην βελτίωση των συνθηκών θεραπείας για τους Διαβητικούς στο μέλλον (Kurtzhals, Schäffer, Sørensen, Kristensen, Jonassen, Schmid, et al., 2000).

## **2.4 Δημιουργία του άγχους, Nestoros (1981)**

Το άγχος που δημιουργείται στις σύγχρονες κοινωνίες είναι σε μεγάλο βαθμό απόρροια της αυξημένης παραγωγικότητας, καθώς και της προσπάθειας αύξησης, τόσο των εισοδημάτων των φυσικών προσώπων, όσο και του χρόνου εργασίας, όπως έχει ήδη προαναφερθεί μέσα από τον Björntorp (2000). Αιτίες του άγχους στις σύγχρονες κοινωνίες είναι ακολούθως, όπως αναφέρεται μέσα από τους Rule και Nesdale (1976), η αυξανόμενη πυκνότητα του πληθυσμού και η αστικοποίηση, καθώς και ο θόρυβος, τόσο της εναέριας, όσο και της επίγειας κυκλοφοριακής σύγχυσης.

Τη νευροφυσιολογική σύνθεσή του άγχους έχει αποτυπώσει ο Nestoros (1981), στο μοντέλο του Άγχους που εμπνεύστηκε. Σύμφωνα με αυτό το εν λόγω μοντέλο, παρατηρείται αυξημένη λειτουργία των GABA-εργικών (ανασταλτικοί νευρώνες), καθώς και ανάλογων διεγερτικών νευρώνων του εγκεφάλου σε καταστάσεις υπερεγρήγορσης ή «πάλης ή φυγής», όπως την βιώνουν τα θηλαστικά και έχει αποδειχθεί μέσα από πειράματα (Nestoros, 1984). Η πλειονότητα των ανασταλτικών νευρώνων έχουν ως νευροδιαβιβαστή το γάμμα-αμινο-βουτυρικό οξύ (GABA). Η κατάσταση του άγχους δημιουργείται σύμφωνα με το εν λόγω μοντέλο, εξαιτίας της αδυναμίας στη συνέχιση της λειτουργίας των ανασταλτικών νευρώνων πάνω από ορισμένες συχνότητες. Η αδυναμία λειτουργίας αυτών των νευρώνων πάνω από μια ορισμένη συχνότητα συνεπάγεται με την εμφάνιση άγχους, καθώς παραμένουν ενεργοποιημένοι στην πλειοψηφία τους, μόνο οι διεγερτικοί νευρώνες.



Το παρόν μοντέλο δεν δίνει έμφαση στο είδος της απειλής, εάν είναι εσωτερική ή εξωτερική, πραγματική ή φανταστική, αλλά στη συχνότητα με την οποία ο εγκέφαλος μπαίνει στην κατάσταση της υπερ-εγρήγορσης.

## **2.5 Τρόποι αντιμετώπισης του άγχους (αντικαταθλιπτικά, μυϊκή χαλάρωση).**

Ο διαβήτης είναι μια ψυχολογικά και σωματικά απαιτητική ασθένεια και κατά συνέπεια σημαντικές απαιτήσεις, τόσο για του ίδιους του ασθενείς, όσο και για τις οικογένειές τους. Η εντατική διαχείριση της ασθένειας είναι εξαιρετικά απαιτητική και σε αυτή συμβάλει ριζικά η οικογένεια, τουλάχιστον όταν αναφερόμαστε για παιδιά με Διαβήτη. Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες είναι μια μεταβλητή η οποία μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό την διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου και της ασθένειας στο σύνολό της. Ως εκ τούτου, οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες έχουν σχέση με όλες σχεδόν τις πτυχές της διαχείρισης του Σακχαρώδους Διαβήτη. Μελέτες παρέμβασης σε ασθενείς με Διαβήτη έχουν δείξει ότι, είτε με τη γνωστική συμπεριφορική θεραπεία, ή τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορεί να βελτιωθεί η διάθεση και ακολούθως ο γλυκαιμικός έλεγχος. Οι παρεμβάσεις αυτές στοχεύουν, τόσο στην ανάπτυξη της εναισθησίας των ασθενών αποσκοπώντας εξίσου και στην ψυχολογική ενδυνάμωση, όσο και στην βελτίωση της αυτοδιαχείρισης και της ανάπτυξης των δεξιοτήτων που αφορούν τη διαχείριση της ασθένειάς τους. Αυτές οι παρεμβάσεις, έχει αποδειχτεί ότι οδηγούν σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, επίπεδο ικανοποίησης και ποιότητας ζωής στους ασθενείς. Ακολούθως έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερος έλεγχος και καλύτερη συμπεριφορά υγείας και αυτο-φροντίδας. Μέσα από παρεμβάσεις μείωσης του άγχους, δεν θα βελτιωθεί μόνο η ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους, αλλά θα μειωθεί ακολούθως και ο κίνδυνος

επιπλοκών που επιφυλάσσει αυτή η ασθένεια μακροπρόθεσμα (Delamater, Jacobson, Anderson, Cox, Fisher, Lustman, et al., 2001).

Η κατάθλιψη σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία και αντιστρόφως η απαλλαγή από αυτήν σχετίζεται με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (Anderson, Freedland, Clouse, & Lustman, 2001). Ο επιπολασμός της κατάθλιψης ανάμεσα στους διαβητικούς ήταν της τάξεως του 14 με 15,4 % σύμφωνα με την βιβλιογραφία που μελετήθηκε. Ο αριθμός αυτός είναι πολλαπλάσιος της επικράτησης που έχει η κατάθλιψη 3-4 % στον πληθυσμό ενηλίκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (Gavard, Lustman, & Clouse, 1993). Η εν λόγω επισκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει, ότι τα Διαβητικά άτομα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάθλιψη από ό, τι ο γενικός πληθυσμός σε πολλαπλάσιο βαθμό. Ακολούθως, σε έρευνα των Peyrot και Rubin (1997), μετρήθηκε το άγχος και η κατάθλιψη των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με διαβήτη. Τα αποτελέσματα δείχνουν πολλαπλάσια ποσοστά, τόσο της κατάθλιψης, η οποία κυμαίνονταν στο 41,3% των περιπτώσεων όσο και του άγχους το οποίο υπήρχε σε ποσοστό 49,2% στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Τα αντίστοιχα ποσοστά στον γενικό πληθυσμό είναι της τάξεως του 9% και ακολούθως 16,7% όσον αφορά την κατάθλιψη, όπως αποτυπώθηκε μέσα από τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν. Μέσα από αυτή την έρευνα φανερώθηκε μια υπεροχή των γυναικών, τόσο στην εκδήλωση κατάθλιψης, όσο και άγχους, καθώς και μια υπεροχή της ηλικιακής ομάδας 40-49 στην εκδήλωση των εν λόγω διαταραχών, σε σχέση με τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Αξίζει να σημειωθεί εξίσου ότι τα ποσοστά, τόσο του άγχους, όσο και της κατάθλιψης, βρίσκονται στο μέγιστο σημείο τα πρώτα 5 χρόνια της ασθένειας και μετά παρατηρείται μια σταδιακή εξασθένηση μέχρι την ηλικία των 30 ετών.

Στην συνέχεια, θα αναλυθούν οι ακόλουθοι δύο τρόποι αντιμετώπισης του άγχους, οι οποίοι αποτέλεσαν εξίσου ξεχωριστές συνθήκες στα πλαίσια της αυτοαναφοράς που θα ακολουθήσει.

### 2.5.1 Αντικαταθλιπτικά και αντιμετώπιση του άγχους

Παρόλο που υπάρχει μια διαδεδομένη πεποίθηση ότι το άγχος και η καταθλιπτική νεύρωση είναι διαφορετικές διαταραχές, κάτι που είχε ενισχυθεί περαιτέρω από την παρουσία διαφορετικών φαρμάκων στο εμπόριο για την αντιμετώπισή τους, εντούτοις είναι καλά τεκμηριωμένο μέσα από έρευνες, ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι εξίσου αποτελεσματικά και ως αγχολυτικά. Ο λόγος της ύπαρξης ομοιότητας ανάμεσα στις δύο διαταραχές (άγχος-κατάθλιψη), ενδεχομένως να οφείλεται, τόσο στην απώλεια της αποτελεσματικότητας των συστημάτων ανταμοιβής που συνυπάρχει, όσο και στον αμοιβαίο ανταγωνισμό που λαμβάνει χώρα ανάμεσα στην σεροτονίνη (5HT) και στις κατεχολαμίνες. Η ικανότητα ορισμένων αντικαταθλιπτικών, να ανταγωνίζονται την επαναπρόσληψη σεροτονίνης (5HT<sub>2</sub>), είναι γεγονός που σχετίζεται με την αγχολυτική τους δράση (Deakin, 1988).

Οι επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), έχουν αντικαταστήσει τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, λόγω της ασφάλειας που παρέχουν σε περίπτωση υπερβολικής δόσης. Έχει επιβεβαιωθεί μέσα από διπλές τυφλές μελέτες ότι τα (SSRIs) είναι εξίσου αποτελεσματικά, τόσο στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης, όσο και των διαταραχών του άγχους, Ables και Baughman (2003). Η αναστολή επαναπρόσληψης της σεροτονίνης παρουσιάζεται αμέσως μετά την χορήγηση της δόσης των 20mg του αντικαταθλιπτικού Ladose (Φλουοξετίνη), αλλά η πλήρης αντικαταθλιπτική του δράση γίνεται αντιληπτή μετά από 3 με 6 εβδομάδες (Wenthur, Bennett, & Lindsley, 2013). Αξίζει να σημειωθεί πως το «Ladose», όπως παρουσιάζεται με το εμπορικό του όνομα στην Ευρώπη το εν λόγω αντικαταθλιπτικό, είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Papas, Chaldezos, Atta-Politou, & Koupparis, 2010)

## 2.5.2 Προοδευτική μυϊκή χαλάρωση

Η προοδευτική μυϊκή χαλάρωση είναι μια συμπεριφοριστική τεχνική που αποσκοπεί στη μείωση του στρες (Jablon, Naliboff, Gilmore, & Rosenthal, 1997). Η εν λόγω τεχνική αποτελεί αναμφίβολα πεδίο αντιπαράθεσης για την αποτελεσματικότητα που έχει στη ρύθμιση, τόσο του διαβήτη τύπου 1, όσο και του διαβήτη τύπου 2. Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε, παρουσιάζονται οι παρακάτω έρευνες σχετικά με την μυϊκή χαλάρωση σε διαβητικούς ασθενείς.

Οι ερευνητές Feinglos, Hastedt, και Surwit (1987), στην έρευνα που διεξήγαγαν σε 10 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που παρουσίαζαν «κακή» ρύθμιση του σακχάρου τους στο αίμα, δεν βρήκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα, τόσο στην εντατική υποβολή μυϊκής χαλάρωσης που υπέστησαν οι ασθενείς στο πλαίσιο του νοσοκομείου, όσο και στα αποτελέσματα αυτής μετά από διάρκεια 6 εβδομάδων εφαρμογής των τεχνικών χαλάρωσης που ακολούθησε ο καθένας από αυτούς στο σπίτι του. Αντιθέτως, οι ίδιοι ερευνητές Surwit και Feinglos (1983), είχαν εντοπίσει σε προγενέστερη έρευνα που είχαν διεξάγει σε 12 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, στατιστικώς σημαντικές διαφορές ( $p=0.001$ ), στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα τους.

Συνεχίζοντας οι ερευνητές Jablon, Naliboff, Gilmore, και Rosenthal (1997), σε έρευνα που διεξήγαγαν σε 20 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, δεν βρήκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην ανεκτικότητα της γλυκόζης. Έρευνα για να μελετήσουν την αλληλεπίδραση της προοδευτικής μυϊκής χαλάρωσης, διεξαγόμενη δύο φορές την μέρα, με την ανάλογη ρύθμιση του σακχάρου στο αίμα σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και σε συνδυασμό με τα επίπεδα του άγχους, πραγματοποίησαν εξίσου και οι Lammers, Naliboff, και Straatmeyer (1984). Στους 4 διαβητικούς ασθενείς που πραγματοποιήθηκε η έρευνα τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση, τόσο του άγχους ( $p<0.001$ ) με το ερωτηματολόγιο του STAI (Spielberger, Gorsuch and Lushene, 1970), όσο και του σακχάρου στο αίμα ( $p<0.05$ ). Στην εν λόγω έρευνα εντοπίστηκαν ατομικές διαφορές, καθώς οι δύο από τους 4 δεν παρουσίασαν αξιολογες μεταβολές πριν και μετά την εφαρμογή της μυϊκής χαλάρωσης. Οι εν λόγω

ερευνητές προτείνουν αναμφίβολα την μυϊκή χαλάρωση, ως ένα τρόπο για τον καλύτερο έλεγχο του διαβήτη.

Οι Guthrie, Sargentb, Speelman, και Parks (1990) πραγματοποίησαν μια διαφορετική έρευνα, καθώς παρείχαν σε γονείς Διαβητικών παιδιών εκπαίδευση, πάνω σε τεχνικές χαλάρωσης ενισχυόμενες από την βιοανάδραση της θερμοκρασίας τους, έχοντας ως απώτερο σκοπό να εντοπίσουν διαφορές στη ρύθμιση του σακχάρου των παιδιών τους που έπασχαν από διαβήτη τύπου 1, μέσω της καθημερινής αλληλεπίδρασης που είχαν. Επιλέχθηκαν 20 οικογένειες με έντονο άγχος και αφού χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες, πραγματοποιήθηκε εκπαίδευση 10 εβδομάδων σε τεχνικές χαλάρωσης στους γονείς της πειραματικής ομάδας. Παρόλο που δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην πειραματική ομάδα και την ομάδα ελέγχου στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κατά το χρονικό διάστημα των 3 μηνών που διήρκησε το πείραμα, αντ' αυτού βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στο επίπεδο της HbA1c ( $P < 0.045$ ) της πειραματικής ομάδας πριν και μετά την εφαρμογή της χαλάρωσης των γονέων. Αν και δεν μπορούν να αποτυπωθούν σίγουρα τυχόν θετικά αποτελέσματα της εν λόγω τεχνικής στη διαχείριση του διαβήτη, δίνεται ιδιαίτερη προσοχή από τους ερευνητές στη σχέση γονέων/παιδιών και στα υψηλά επίπεδα του άγχους που δημιουργούνται μέσα από αυτή τη σχέση σε αλληλεπίδραση με τον διαβήτη.

Μείωση στα επίπεδα της ινσουλίνης που χρειάστηκαν διαβητικοί ασθενείς μέσω της χαλάρωσης, πραγματοποίησαν οι Fowler, Budzynski, και VandenBergh (1976) και οι Seeburg και DeBoer (1981). Αρχικά, οι Fowler, Budzynski και Vandenbergh (1976) πραγματοποίησαν σε μια διαβητική ασθενή τεχνικές χαλάρωσης δύο φορές τη μέρα, του μετωπιαίου μυ. Χρησιμοποιήθηκε εξίσου μια φορητή συσκευή ηλεκτρο-μυογραφήματος, ώστε να μπορεί να λαμβάνει η ασθενής ανατροφοδότηση για το αποτέλεσμα της χαλάρωσης που πραγματοποιούσε. Κατά το διάστημα των 6 μηνών που πραγματοποιήθηκε το πείραμα, παρατηρήθηκε μείωση 43 μονάδων ινσουλίνης σε σχέση με την αρχική της κατάσταση, καταφέροντας να λαμβάνει ημερησίως 59 μονάδες. Ακολούθως και οι Budzynski και Vandenbergh (1976) πραγματοποιώντας την ίδια τεχνική χαλάρωσης στους μετωπιαίους μυς σε έναν νεαρό διαβητικό ασθενή και κατάφεραν να μειώσουν την δόση της ινσουλίνης

στη διάρκεια των 8 εβδομάδων από τις 22 με 24 μονάδες, στις 18 με 19 μονάδες ημερησίως.

Μέσα από την ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε, εντοπίστηκαν διαφορές στα ευρήματα, τόσο μεταξύ των άρθρων, όσο και μεταξύ των ατόμων που συμμετείχαν στις ίδιες έρευνες. Αυτό ίσως είναι αποτέλεσμα, τόσο λεπτομερειών στην χρήση της μυϊκής χαλάρωσης, όπως μπορεί να είναι οι φορές εξάσκησης την μέρα, όσο και της εμπιστοσύνης των υποκειμένων που υπόκεινται σε αυτήν. Δεν πρέπει να παραληφθεί το γεγονός, ότι η χαλάρωση είναι μια αυτό-προκαλούμενη αλλαγή στην συνείδηση, που για να απέλθει πρέπει να επιτευχθεί πλήρης εξάλειψη όλων των περισπασμών και της σωματικής δραστηριότητας (Benson, 1983).

### **3.1 Εισαγωγή**

Σε αυτό το κομμάτι της πτυχιακής θα παρουσιαστούν τα δεδομένα από μια αυτοαναφορά που ολοκληρώθηκε σε διάστημα ενός χρόνου, προσπαθώντας να εντοπίσω την συνδιακύμανση και την συμμεταβολή του άγχους και της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος. Έχω διαγνωσθεί με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 από το '98 σε ηλικία 7 ετών και τα τελευταία 9 χρόνια τουλάχιστον, έχω αναλάβει εξ ολοκλήρου την ρύθμισή του. Έχω παρατηρήσει σε πολλές περιπτώσεις, ότι σε καταστάσεις αυξημένου άγχους δημιουργείται αποσταθεροποίηση της γλυκόζης, παρουσιάζοντας πολλά επεισόδια υπεργλυκαιμίας και αντίστοιχα υπογλυκαιμίας. Από την ως τώρα παράθεση πληροφοριών που έχει πραγματοποιηθεί, έχουν γίνει κατανοητοί οι τρόποι με τους οποίους το άγχος μπορεί να επηρεάσει την γλυκόζη στο πλάσμα του αίματος, σε έναν διαβητικό ασθενή, καθώς και οι μακροχρόνιες επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν από την ανεπαρκή ρύθμιση της ασθένειας. Παρόλο που η επίδραση του άγχους και του κανονιστικού συστήματος Υ.Υ.Ε. σε συνδυασμό με τις άμεσες επιπτώσεις που προκύπτουν στο Διαβήτη, είναι δύσκολο να μελετηθεί Björntorp και Rosmond (1999), μέσα από αυτή την αυτοαναφορά, γίνεται μια προσπάθεια να αποτυπωθούν οι άμεσες συνέπειες που έχει το άγχος και η ακόλουθη μείωσή αυτού στην ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος. Στην εν λόγω αναφορά γίνεται μια προσπάθεια να μετρηθούν οι ελάχιστες απαραίτητες μονάδες ινσουλίνης που χρειάζεται ο οργανισμός, ώστε το επίπεδο του σακχάρου να κυμαίνεται στο ιδανικό επίπεδο 90–130 mg/dl πριν τα γεύματα και λιγότερο από 180 mg/dl, δύο ώρες μετά από αυτά (Touchette, 2005, p.39).

Η παρουσίαση αυτής της αυτοαναφοράς, αφορά την ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος με την ινσουλίνη η οποία χορηγείται εξωγενώς, τόσο στην συνθήκη ελέγχου, όσο στις ακόλουθες 3 πειραματικές. Τις επιμέρους 3 πειραματικές συνθήκες αποτελούν η παραμονή-κατασκήνωση σε ένα μέρος ηρεμίας μακριά από το άγχος της πόλης, έχοντας ως απώτερο σκοπό να μειωθεί το άγχος που προκαλείται από το αστικό περιβάλλον (Rule & Nesdale, 1976; Björntorp, 2000). Ακολούθως η χρήση

αντικαταθλιπτικών χαπιών, η οποία και αποτέλεσε την 2<sup>η</sup> πειραματική συνθήκη, λόγω της επαγόμενης μείωσης του άγχους που συνάδει με την χρήση τους (Ables & Baughman, 2003). Την τελευταία συνθήκη αποτέλεσε η εφαρμογή της προοδευτικής μουσικής χαλάρωσης, ως ένας άλλος τρόπος μείωσης του καθημερινού άγχους (Jablon, Naliboff, Gilmore, & Rosenthal, 1997). Όλες οι πειραματικές συνθήκες, εκτός της πρώτης, ολοκληρώθηκαν στο ίδιο περιβάλλον που ολοκληρώθηκε και η συνθήκη ελέγχου με την οποία παρατίθεται η σύγκριση των αποτελεσμάτων.

### 3.2 Υποθέσεις

Οι υποθέσεις που διατυπώθηκαν και προσπάθησαν να ερευνηθούν μέσα από το εν λόγω πείραμα είναι οι ακόλουθες:

- 1) Η ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος-χορήγηση ανάλογης ποσότητας ινσουλίνης επηρεάζεται από το επίπεδο του άγχους κατάστασης που βιώνει ο οργανισμός.
- 2) Η απομάκρυνση από το άγχος του αστικού περιβάλλοντος συνεπάγεται με αντίστοιχη μείωση του άγχους κατάστασης και ακολούθως με χορήγηση μικρότερης ποσότητας ινσουλίνης.
- 3) Η λήψη αντικαταθλιπτικών χαπιών (Ladose) συνεπάγεται με μείωση του άγχους κατάστασης που βιώνει ο οργανισμός και αντίστοιχη μείωση της καθημερινής ποσότητας ινσουλίνης.
- 4) Η εφαρμογή της προοδευτικής μουσικής χαλάρωσης ακολουθείται από αντίστοιχη μείωση του άγχους κατάστασης και ακολούθως χορήγηση χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης.

### 3.3 Μεθοδολογία

Εκτός της δόσης της ινσουλίνης μετρήθηκε και το καθημερινό «άγχος κατάστασης» σε κάθε πειραματική συνθήκη, όπως και στην συνθήκη ελέγχου. Για την μέτρηση του άγχους χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα αυτοεκτίμησης του άγχους του Spielberg (1984), State – Trait Anxiety Inventory (STAI). Η κλίμακα αυτή



αποτελείται από είκοσι ερωτήσεις που αναφέρονται στο άγχος που δημιουργείται από μια κατάσταση, (πχ. αισθάνομαι ήρεμος, αισθάνομαι ασφαλής, αισθάνομαι νευρικότητα) και προσπαθούν να προσδιορίσουν ποσοτικά το άγχος εκείνης της στιγμής. Το εύρος των απαντήσεων είναι από 1 (καθόλου), έως 4 (πάρα πολύ) και βαθμολογείται με βάση την κλίμακα αθροιστικών μετρήσεων «Likert». Το συνολικό εύρος μέσα στο οποίο μπορεί να κυμανθεί η βαθμολογία είναι από 20 μέχρι 80 μονάδες. Όσο μεγαλύτερο είναι το συνολικό σκορ, τόσο μεγαλύτερο είναι και το άγχος που υπάρχει. Το συνολικό σκορ προκύπτει, αφού αντιστρέψουμε την βαθμολογία των «θετικών» ερωτήσεων και στην συνέχεια την αθροίσουμε με αυτή των υπόλοιπων. Με την αντιστροφή που θα πραγματοποιηθεί στις «θετικές» ερωτήσεις (πχ. Αισθάνομαι ασφαλής), θα πρέπει να αποδοθούν οι βαθμοί 4,3,2,1 στο «καθόλου». «κάπως», «μέτρια», «πάρα πολύ», αντίστοιχα. Δηλαδή εάν έχει βαθμολογηθεί η ερώτηση «αισθάνομαι ασφαλής» με 4, υποδηλώνοντας με αυτή την απάντηση «πάρα πολύ», όταν θα υπολογιστεί το συνολικό αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου, αυτή η ερώτηση θα βαθμολογηθεί με το αντίστοιχο 1. Το άγχος της κάθε μέρας υπολογίστηκε από τον μέσο όρο των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από δύο ερωτηματολόγια αυτό-αξιολόγησης για το άγχος, τα οποία συμπληρώθηκαν σε κάθε συνθήκη το μεσημέρι, πριν το μεσημεριανό φαγητό και το βράδυ αντίστοιχα πριν από το βραδινό.

Για την επιτυχή διεκπεραίωση της αυτοαναφοράς, χρησιμοποιήθηκε στρατηγική πολλαπλών ενέσεων με πολλές μικρές δόσεις, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή ρύθμιση στην γλυκόζη του αίματος με την μικρότερη δυνατή ποσότητα ινσουλίνης. Οι χαμηλές δόσεις ινσουλίνης επιτρέπουν καλύτερο και πιο ασφαλή έλεγχο, χωρίς να σημειώνεται διαφορά στην ευαισθησία που έχει ο οργανισμός στην απόκριση της ινσουλίνης, González-Ortiz, Martínez-Abundis, και Pascoe-González (1999). Οι ενέσεις ινσουλίνης χορηγούνταν με κυκλική περιστροφή στα διαφορετικά προκαθορισμένα σημεία, ώστε να τηρηθούν οι προδιαγραφές σωστής χορήγησης και να συντελεστεί η μέγιστη δυνατή απορρόφηση της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης (Frida, Hirschb, Gasparc, Hicksd, Kreugele, Lierschf, et al., 2010). Αξίζει να σημειωθεί πως ανάμεσα στις πειραματικές συνθήκες υπήρξε χρονικό διάστημα 2 με 3 μηνών, γεγονός που επιτρέπει τον υπολογισμό της κάθε μιας από αυτές τις συνθήκες ως ανεξάρτητες συνθήκες αντίστοιχα.

Σε όλες τις πειραματικές συνθήκες εφαρμόστηκαν καθοριστικές μεταβλητές ελέγχου, ώστε να μην υπάρξει αλλοίωση των αποτελεσμάτων. Κομβικής σημασίας και αντίστοιχα μεταβλητές ελέγχου για την έγκυρη αξιολόγηση των δόσεων ημερήσιας ινσουλίνης αποτέλεσε η σταθερή και συγκεκριμένη ποσότητα φαγητού, τόσο σε ποιότητα, όσο και σε ποσότητα που λαμβάνονταν σε καθημερινή βάση. Δεν υπήρξε επιπλέον χρήση προϊόντων καπνού, καφεΐνης και αλκοόλ αντίστοιχα σε καμία συνθήκη. Είναι γνωστό ότι το αλκοόλ επηρεάζει, μειώνοντας την γλυκόζη στο αίμα, ασκώντας επίδραση, τόσο στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης, όσο και της γλυκονεογένεσης που συντελείται στο ήπαρ (Plougmann, Hejlesen, Turner, Kerr, & Cavan, 2003). Εντοπίζεται εξίσου μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος μετά αντίστοιχη πρόσληψη καφεΐνης (Greer, Hudson, Ross, & Graham, 2001). Το κάπνισμα επηρεάζει την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μακροπρόθεσμα, αποσταθεροποιώντας το επίπεδο της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, προάγοντας αντίσταση της ινσουλίνης (Gunton, Davies, Wilmshurst, Fulcher, & McElduff, 2002), ως εκ τούτου αποτέλεσε αναμφίβολα παράγοντα που έπρεπε να αποτελέσει μεταβλητή ελέγχου. Το καθημερινό πρόγραμμα άσκησης αποτέλεσε ακολούθως μια ακόμα μεταβλητή ελέγχου, καθώς επηρεάζει άμεσα την ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος (American Diabetes Association, 2004; Melling, Gris , Hasilo, Fier, Milne, Karmazynd, et al., 2013). Το καθημερινό πρόγραμμα συμπεριελάμβανε περπάτημα σε μια προκαθορισμένη διαδρομή δύο φορές την μέρα. Στην πρώτη πειραματική συνθήκη το προκαθορισμένο ημερήσιο περπάτημα αντικαταστάθηκε με μια διαδρομή ανάλογης απόστασης στα πλαίσια όπου και πραγματοποιήθηκε η εν λόγω συνθήκη.

Κατά την διάρκεια των μηνών που πραγματοποιήθηκε το πείραμα, αλλά και των τελευταίων χρόνων συνολικά, ακολούθω το σύστημα ινσουλίνης Glargine/aspart. Η ινσουλίνη aspart είναι γνωστή με το εμπορικό όνομα «NovoRapid FlexPen» και έχει διάρκεια 3 με 5 ωρών. Η Glargine είναι ακολούθως μια ινσουλίνη βραδείας δράσεως η οποία έχει διάρκεια 24 ωρών. Η ημερήσια δόση της Glargine, η οποία είναι γνωστή με το εμπορικό όνομα «Lantus SoloStar», παρέμεινε σταθερή στις 30 units/ml σε κάθε μέρα, σε όλες τις συνθήκες. Η δόση της ινσουλίνης που υπολογίστηκε σε όλες ανεξαρτήτως τις συνθήκες, ήταν αυτή της NovoRapid, η οποία χρησιμοποιήθηκε, ώστε να αντιμετωπιστεί και να ρυθμιστεί άμεσα η υπεργλυκαιμία, επαναφέροντας τις σωστές τιμές γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος.

Η διατροφή που ακολουθήθηκε ήταν σταθερή κάθε μέρα σε όλες τις συνθήκες και συμπεριελάμβανε: *το πρωί* (8:00-9:00) 60g καθαρής πρωτεΐνης, 2 φρυγανιές, 1 κουταλιά πίτουρο βρόμης και 1 κουταλιά ελαιόλαδο αντίστοιχα. Στις (10:00-11:00) το πρόγραμμα περιελάμβανε την κατανάλωση ενός μικρού μήλου. Το *μεσημέρι* (13:00-14:00) το πρόγραμμα περιελάμβανε 30 mg αντίστοιχης καθαρής πρωτεΐνης, μια κουταλιά ελαιόλαδο και ένα φακελάκι ρύζι 125 gr. Το *απόγευμα* (17:00-18:00) καταναλώνονταν μια φρυγανιά και το *βράδυ* (19:00-20:00) μια μερίδα μακαρόνια 100 gr. Ακολούθως στις (22:00-23:00) υπήρχε η κατανάλωση εξίσου μια φρυγανιάς. Το πρόγραμμα αυτό δεν άφηνε μεγάλα κενά ανάμεσα στα γεύματα, ώστε να αποφευχθεί η παραγωγή γλυκόζης από τον οργανισμό λόγω παρατεταμένης νηστείας (Aronoff, Berkowitz, Shreiner, & Want, 2004).

Κατά την *πειραματική συνθήκη 1*, που αποτελούνταν από την παραμονή σε ένα μέρος μακριά από το άγχος του αστικού περιβάλλοντος (Against City Anxiety), επιλέχθηκε γι αυτό τον σκοπό η κατασκίνωση στην Γαύδο. Όπως και στην συνθήκη ελέγχου, η διατροφή άρχισε μερικές μέρες πιο πριν, ώστε να προλάβει να προσαρμοστεί ο οργανισμός στα νέα δεδομένα. Αυτή η συνθήκη συνδυάστηκε παράλληλα με θαλασσοθεραπεία γεγονός που βοήθησε περαιτέρω στην μείωση του άγχους (Kröger, Smythe, Spencer, Hasse, Panske, Chiuchiarelli, et al., 2011).

Κατά την *πειραματική συνθήκη 2*, είχε προηγηθεί η χρήση αντικαταθλιπτικών χαπιών, μια φορά την μέρα για 5 εβδομάδες πριν αρχίσουν οι μετρήσεις, ώστε να έχει επέλθει η πλήρης αντικαταθλιπτική τους δράση. Τα αντικαταθλιπτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα Ladose σε χάπι των 20mg. Αυτή η συνθήκη πραγματοποιήθηκε στο ίδιο περιβάλλον (αστικό) με την συνθήκη ελέγχου.

Για την διεξαγωγή της *πειραματικής συνθήκης 3*, εφαρμόστηκε η προοδευτική μυϊκή χαλάρωση, η οποία βασίζεται στο πρότυπο του Jacobson το οποίο περιλαμβάνει σύσφιξη και μετά χαλάρωση του επιλεγμένου μυός, Conrad και Roth (2007). Η εν λόγω μυϊκή χαλάρωση αποτυπώνεται αναλυτικά (p.107) μέσα από τους Lehrer, Woolfolk, και Sime (2007) και περιλαμβάνει την χαλάρωση 16 διαφορετικών μυϊκών ομάδων δύο φορές στη σειρά, ώστε να ολοκληρωθεί ο κύκλος της χαλάρωσης. Η προοδευτική μυϊκή χαλάρωση εφαρμόζονταν δυο φορές την μέρα, μια το πρωί και μια το βράδυ αντίστοιχα. Η συνολική διάρκεια που διαρκούσε η

εφαρμογή της μυϊκής χαλάρωσης, η οποία συμπεριελάμβανε δυο φορές στη σειρά την μυϊκή χαλάρωση των εν λόγω περιοχών, ήταν 30 λεπτά. Για την εφαρμογή της ηχογραφήθηκαν οι οδηγίες από τον επιβλέποντα καθηγητή της πτυχιακής, Ι.Ν. Νέστορος, η οποίες και εφαρμόστηκαν 2 φορές την μέρα, καθ' όλη την διάρκεια της 3<sup>ης</sup> πειραματικής συνθήκης. Πριν αρχίσουν οι μετρήσεις της ινσουλίνης, είχε πραγματοποιηθεί εξάσκηση και εκπαίδευση στην εφαρμογή της εν λόγω τεχνικής.

### 3.4 Αποτελέσματα

Όλες οι πειραματικές υποθέσεις που ερευνήθηκαν επαληθεύτηκαν. Τα εν λόγω αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με πολλά άρθρα από την βιβλιογραφία που ανασκοπήθηκε. Η συμφωνία έγκειται τόσο στην αλληλεπίδραση του άγχους με την αναμφίβολη αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, όσο και στην παράλληλη μείωση των μονάδων ινσουλίνης. Το εν λόγω γεγονός μπορεί να επιτευχθεί μέσω της μείωσης του άγχους κατάστασης, όπως και μελετήθηκε.

Πιο αναλυτικά, βρέθηκε μέσα από το εν λόγω πείραμα, επαληθεύοντας την 1<sup>η</sup> πειραματική υπόθεση, πως «η ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος- χορήγηση ανάλογης ποσότητας ινσουλίνης επηρεάζεται από το επίπεδο του άγχους κατάστασης που βιώνει ο οργανισμός», γεγονός που προήλθε από τις διαφορετικές συνθήκες άγχους που βιώθηκαν. Οι προαναφερθέντες πειραματικοί σχεδιασμοί μείωσης του άγχους είχαν επίπτωση στην απαιτούμενη δόση ινσουλίνης που χορηγήθηκε σε κάθε μία από αυτές τις συνθήκες. Επαληθεύτηκε ακολούθως η 2<sup>η</sup> πειραματική υπόθεση, πως «Η απομάκρυνση από το άγχος του αστικού περιβάλλοντος συνεπάγεται με αντίστοιχη μείωση του άγχους κατάστασης και ακολούθως με χορήγηση μικρότερης ποσότητας ινσουλίνης», όπως αποδείχθηκε μέσα από την πειραματική συνθήκη A.C.A. Ακολούθως, επίδραση στην δόση της ινσουλίνης και στα επίπεδα του άγχους είχε η λήψη αντικαταθλιπτικών χαπιών, γεγονός που επαληθεύει την 3<sup>η</sup> πειραματική υπόθεση «Η λήψη αντικαταθλιπτικών χαπιών (Ladose) συνεπάγεται με μείωση του άγχους κατάστασης που βιώνει ο οργανισμός και αντίστοιχη μείωση της καθημερινής ποσότητας ινσουλίνης». Σε αυτό το πείραμα, που ολοκληρώθηκε μέσα από τα

δεδομένα της αυτοαναφοράς που συνέλεξα, επαληθεύτηκε και η 4<sup>η</sup> πειραματική υπόθεση που είχε διατυπωθεί αρχικά και προσπάθησα να ερευνήσω, δηλαδή ότι «Η εφαρμογή της προοδευτικής μυϊκής χαλάρωσης ακολουθείται από αντίστοιχη μείωση του άγχους κατάστασης και ακολούθως χρήση χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης».

### 3.4.1 Συνθήκη ελέγχου.

Η συνθήκη ελέγχου ολοκληρώθηκε μετά από 18 μέρες. Από αυτές τις μέρες, αφαιρέθηκαν τέσσερις, στις οποίες έγινε επιπλέον χρήση σκευασμάτων, εκτός του καθημερινού προκαθορισμένου προγράμματος φαγητού, καθώς σημειώθηκε υπογλυκαιμία που έπρεπε να αντιμετωπιστεί. Η υπογλυκαιμία ήταν αποτέλεσμα λάθους χειρισμού, δηλαδή περισσότερης ποσότητας ινσουλίνης, οπότε οι συγκεκριμένες μέρες δεν μπορούσαν να υπολογιστούν στην συνολική καταμέτρηση των μονάδων ινσουλίνης.

Ο μέσος όρος ινσουλίνης που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή την συνθήκη ήταν 35.8 units/ml ανά μέρα, από την ινσουλίνη NovoRapid FlexPen, όπως αποτυπώνεται αναλυτικά και στον πίνακα 1.1. Συνολικά η ποσότητα ινσουλίνης που χορηγήθηκε κατά μέσο όρο σε αυτή την συνθήκη αντιστοιχεί σε 0.62 units/kg, αφού υπολογιστούν και οι 30 μονάδες σταθερής δόσης της Lantus που χορηγούνταν κάθε μέρα.

Αντίστοιχα, ο μέσος όρος του άγχους, όπως μετρήθηκε από τα ερωτηματολόγια του Spielberger (1984), *State – Trait Anxiety Inventory (STAI)*, κυμαίνονταν στις 52 μονάδες. Το άγχος που παρουσιάζεται, βρέθηκε αφού υπολογίστηκε ο μέσος όρος της κάθε μέρας από τα δύο ερωτηματολόγια που συμπληρώνονταν το μεσημέρι και το βράδυ αντίστοιχα. Το άγχος της κάθε μέρας, όπως εντοπίστηκε στην συνθήκη ελέγχου, αποτυπώνεται αναλυτικά στον πίνακα 1.2.

### 3.4.2 Πειραματική συνθήκη 1, A.C.A (Against City Anxiety).

Αυτή η συνθήκη ολοκληρώθηκε μετά από 10 ημέρες παραμονής σε ένα περιβάλλον μακριά από την πόλη. Ο μέσος όρος ινσουλίνης που χρησιμοποιήθηκε αυτές τις μέρες, ανέρχονταν στις 29 μονάδες NovoRapid ημερησίως, δηλαδή χρησιμοποιήθηκαν 6.8 μονάδες λιγότερες από όσο χρειάστηκε να χορηγηθούν στην συνθήκη ελέγχου. Οι συνολική ποσότητα ινσουλίνης που χορηγήθηκε σε αυτή την συνθήκη αντιστοιχεί σε 0.60 units/kg. Η ημερήσια διακύμανση χορήγησης της ινσουλίνης, αποτυπώνεται αναλυτικά στον *πίνακα 2.1*.

Το άγχος, όπως μετρήθηκε από τα ανάλογα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν, ανέρχονταν στις 34 μονάδες. Το άγχος σε αυτή τη συνθήκη, είναι σε μεγάλο βαθμό μειωμένο κατά 18 μονάδες, σε σχέση με τη συνθήκη ελέγχου (52). Στον *πίνακα 2.2* αποτυπώνεται η ημερήσια διακύμανση του άγχους αναλυτικά.

### 3.4.3 Πειραματική συνθήκη 2, Ladose.

Αυτή η συνθήκη ολοκληρώθηκε σε 12 μέρες και μετρήθηκε ο μέσος όρος ινσουλίνης που χορηγήθηκε, καθώς και το άγχος όπως μετρήθηκε από τα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς. Σε αυτή την συνθήκη χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 29 μονάδες, NovoRapid την ημέρα, δηλαδή 6.8 μονάδες λιγότερο από ότι είχε χορηγηθεί στην συνθήκη ελέγχου (35.8). Στον *πίνακα 3.1* παρουσιάζεται αναλυτικά η ημερήσια διακύμανση της χορήγησης της ινσουλίνης. Σε αυτή την συνθήκη, όπως και στην προηγούμενη της A.C.A. χορηγήθηκε συνολικά 0.60 units/kg.

Το άγχος αντίστοιχα, κυμάνθηκε στις 36 μονάδες, δηλαδή εντοπίστηκε κατά 16 μονάδες λιγότερο από την συνθήκη ελέγχου στην οποία κυμάνθηκε στις 52 μονάδες ημερησίως. Η καθημερινή διακύμανση παρουσιάζετε αναλυτικά στον *πίνακα 3.2*. Αξίζει να επισημανθεί ότι αυτή η συνθήκη, όπως και η επόμενη της προοδευτικής μυϊκής χαλάρωσης, ολοκληρώθηκαν εξ ολοκλήρου στο ίδιο περιβάλλον που ολοκληρώθηκε και η συνθήκη ελέγχου, λαμβάνοντας αντίστοιχο

βαθμό άγχους από την ζωή στο αστικό περιβάλλον, πριν αντιμετωπιστεί με τους αντίστοιχους τρόπους παρέμβασης.

#### **3.4.4 Πειραματική συνθήκη 3, προοδευτική μυϊκή χαλάρωση.**

Αυτή η συνθήκη αποδείχθηκε η πλέον αποτελεσματική όσον αφορά την μείωση της χορηγούμενης συνολικής δόσης ινσουλίνης, όπως απαιτήθηκε από τον οργανισμό. Ο μέσος όρος ημερήσιας χορήγησης ινσουλίνης κυμάνθηκε στις 24 μονάδες NovoRapid. Οι μονάδες ινσουλίνης ήταν λιγότερες κατά 11.8 από ότι απαιτήθηκαν στην συνθήκη ελέγχου. Εν κατακλείδι σε αυτή την συνθήκη χορηγήθηκαν συνολικά 0.54 units/kg. Αποτυπώνεται αναλυτικά η καθημερινή χορήγηση ινσουλίνης στον *πίνακα 4.1* που ακολουθεί.

Τα επίπεδα του άγχους δεν κατέβηκαν στα πλέον χαμηλά, ακολουθώντας την ανάλογη μείωση στην ινσουλίνη όπως επετεύχθη στην εν λόγω συνθήκη, καθώς όπως μετρήθηκε με τα αντίστοιχα ερωτηματολόγια, εντοπίστηκε να κυμαίνεται στις 36 μονάδες. Το άγχος σε αυτή τη συνθήκη ήταν κατά δύο μονάδες υψηλότερο από αυτό που εντοπίστηκε στην συνθήκη A.C.A και κατά 16 μονάδες χαμηλότερο αντίστοιχα από το άγχος που εντοπίστηκε στην συνθήκη ελέγχου στην οποία κυμαίνονταν στις 52 μονάδες. Στον *πίνακα 4.2* αποτυπώνεται αναλυτικά η ημερήσια διακύμανση του άγχους. Εν κατακλείδι, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι σε αυτή τη συνθήκη η οποία ολοκληρώθηκε μετά από 15 μέρες καθημερινής εξάσκησης της προοδευτικής μυϊκής χαλάρωσης, εντοπίστηκε ο χαμηλότερος μέσος όρος ανάγκης για ινσουλίνη από τον οργανισμό.

### 3.4.5 Ανάλυση των τελευταίων 5 ημερών συνολικά από κάθε συνθήκη.

Πραγματοποιώντας συνολικά την ανάλυση των τελευταίων 5 ημερών από κάθε συνθήκη μπορούν να αποτυπωθούν με πιο ευκρινή τρόπο τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα τις κάθε μεθόδου, τόσο στην μείωση του άγχους, όσο και στις ακόλουθες ανάγκες του οργανισμού για ινσουλίνη. Σε αυτή την ανάλυση προχώρησα μετά την έντονη διακύμανση που παρατηρήθηκε στην αρχή όλων ανεξαρτήτως των συνθηκών, τόσο στο άγχος, όσο και στις ανάγκες του οργανισμού για ινσουλίνη. Ο μέσος όρος *ινσουλίνης* που χορηγήθηκε σε κάθε συνθήκη αντίστοιχα τις τελευταίες 5 ημέρες είναι: στην συνθήκη ελέγχου 37 μονάδες, στην συνθήκη που πραγματοποιήθηκε μακριά από το άγχος της πόλης 29 μονάδες, στην συνθήκη που χορηγήθηκαν τα αντικαταθλιπτικά *Ladose* 27 μονάδες και στην συνθήκη που εφαρμόστηκε η προοδευτική μυϊκή χαλάρωση, οι απαιτούμενες μονάδες ινσουλίνης κατέβηκαν στις 22. Πραγματοποιώντας την εν λόγω ανάλυση γίνεται φανερή η υπεροχή της προοδευτικής μυϊκής χαλάρωσης, ως τρόπος για την μείωση της απαιτούμενης ινσουλίνης από τον οργανισμό, -15 μονάδες από την συνθήκη ελέγχου, κάτι που ενδεχομένως να οφείλεται στην αντίστοιχη μείωση του άγχους που επιτεύχθηκε, εφαρμόζοντας την συγκεκριμένη τεχνική.

Το άγχος, όπως αποτυπώθηκε στα ερωτηματολόγια, υφίσταται μεγάλες μεταβολές ανάλογα με τη συνθήκη που επικρατεί. Αναλυτικότερα, τις τελευταίες 5 ημέρες της συνθήκης ελέγχου βρέθηκε άγχος 49 μονάδων. Στην συνθήκη που πραγματοποιήθηκε απομονώνοντας το άγχος της πόλης A.C.A, ο μέσος όρος κυμαινόταν στις 33 μονάδες, -16 από την συνθήκη ελέγχου, αποτελώντας αντίστοιχα και τον πιο χαμηλό μέσο όρο από όλες τις συνθήκες. Ακολούθως, με την λήψη αντικαταθλιπτικών και περνώντας στην επόμενη συνθήκη, το άγχος υποχώρησε στις 35 μονάδες και με την εφαρμογή της προοδευτικής μυϊκής χαλάρωσης, το άγχος κυμάνθηκε κατά μέσο όρο τις τελευταίες 5 ημέρες στις 38 μονάδες. Τα αποτελέσματα του μέσου όρου των τελευταίων 5 ημερών από κάθε συνθήκη για την ινσουλίνη και το άγχος αποτυπώνονται αναλυτικά στους πίνακες 6.1 και 6.2, αντίστοιχα.



### 3.5 Συζήτηση

Παρά τους μεθοδολογικούς περιορισμούς που εντοπίζονται σε αυτή την εργασία, η επίδραση του άγχους στην γλυκόζη του αίματος και ως εκ τούτου στις μονάδες ινσουλίνης που απαιτούνται, θεωρώ ότι είναι αδιαμφισβήτητη και αποτυπώνεται επαρκώς μέσα από αυτή την εργασία. Η εν λόγω επίδραση μπορεί να γίνει εύκολα κατανοητή και μέσα από τις επί μέρους αναλύσεις των παραπάνω συνθηκών. Στην πειραματική συνθήκη A.C.A, όπως αποτυπώνεται και από τους πίνακες 2.1 & 2.2, εστιάζοντας στην 6<sup>η</sup> μέρα, υπάρχει μια κατακόρυφη αύξηση στην δόση της ινσουλίνης από τις 27 μονάδες που είχαν χορηγηθεί την 5<sup>η</sup> μέρα, στις 36, όπως χορηγήθηκαν το επόμενο 24ωρο. Το εν λόγω γεγονός συνδέεται αδιαμφισβήτητα σε μεγάλο βαθμό με την αύξηση του ανάλογου μεγέθους του άγχους, από τις 34 μονάδες στις 43, όπως εντοπίστηκε μέσα από την χρήση των ανάλογων ερωτηματολογίων. Η συνθήκη αυτή είναι μια συνθήκη την οποία αισθάνθηκα ότι θα μπορούσε να είχε αποδώσει καλύτερα, όσον αφορά την δόση της ινσουλίνης. Η εν λόγω άποψη στηρίζεται στην ριζική, αν και ευχάριστη, αλλαγή της καθημερινής μου ρουτίνας, κάτι που με επηρέασε αναμφίβολα αν και δεν αποτυπώθηκε κάτι ανάλογο στα ερωτηματολόγια του άγχους που συμπληρώθηκαν. Ίσως επηρέασε σε κάποιο βαθμό η αυξημένη σε σχέση με τις άλλες συνθήκες θερμοκρασία, λόγω της καλοκαιρινής περιόδου κατά την οποία πραγματοποιήθηκε η εν λόγω συνθήκη.

Το πρόγραμμα του καθημερινού φαγητού αποτέλεσε αναμφίβολα εμπόδιο στην μεγαλύτερη χρονική διάρκεια όλων των συνθηκών. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα καθημερινού φαγητού ήταν προσαρμοσμένο στις συνθήκες που επικρατούσαν μακριά από το αστικό περιβάλλον, όπου και επέλεξα να παραμείνω στην 1<sup>η</sup> πειραματική συνθήκη προσπαθώντας να περιορίσω το άγχος της πόλης.

Στα πλαίσια της ενίσχυσης της αντικειμενικότητας των αποτελεσμάτων που συλλέχθηκαν πρέπει να συνυπολογιστεί τόσο ο μέσος όρος γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος από τις συνολικές μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν και καταγράφηκαν σε κάθε συνθήκη, όσο και από την ερμηνεία των ερωτηματολογίων που χρησιμοποιήθηκαν. Η ερμηνεία πραγματοποιήθηκε εξ ολοκλήρου στο τέλος όλων των συνθηκών, μη έχοντας γνώση κατά τη διάρκειά τους. Κατά τη διάρκεια των συνθηκών πραγματοποιούσα συχνούς ελέγχους στη γλυκόζη του αίματος, με τον ίδιο

μετρητή *One Touch ultra*, αρμόδιο για αυτό τον σκοπό. Προσπαθούσα βάσει της προηγούμενης εμπειρίας μου, αλλά και τις ανάλογης θεωρίας για την σωστή διαχείριση του Διαβήτη, να ισορροπήσω την γλυκόζη στο πλάσμα του αίματός μου στα επιθυμητά όρια 80-120 mg/dl αίματος. Στο τέλος, βγάζοντας τους μέσους όρους από την γλυκόζη του αίματος, όσες φορές ελέγχθηκε σε κάθε συνθήκη, παρουσιάζονται τα ακόλουθα συνολικά αποτελέσματα τιμών σε κάθε συνθήκη. Στην συνθήκη ελέγχου ο μέσος όρος τιμών ανέρχονταν στο 171 mg/dl αίματος. Στην συνθήκη A.C.A., ο μέσος όρος ήταν της τάξεως των 181 mg/dl αίματος. Αντίστοιχα στην συνθήκη με τα αντικαταθλιπτικά ανέρχονταν στα 151 mg/dl αίματος και κατά την διάρκεια της προοδευτικής μυϊκής χαλάρωσης η γλυκόζη στο πλάσμα του αίματος ανέρχονταν στα 140 mg/dl αίματος. Τα εν λόγω δεδομένα δεν αντιπροσωπεύουν τη συνολική εικόνα που είχε η ρύθμιση του διαβήτη σε αυτές τις συνθήκες, καθώς αποτελούν μεμονωμένες στιγμές ελέγχου. Ωστόσο, γίνεται αντιληπτή η επίδραση του συστήματος που εφαρμόστηκε, δηλαδή των συχνών μικρών σε δόσεις ενέσεων, ώστε να επέλθει η καλύτερη δυνατή ρύθμιση με την μικρότερη δυνατή δόση ινσουλίνης, αποτρέποντας τις καταστάσεις υπογλυκαιμίας που τυχόν θα αλλοίωναν τα αποτελέσματα.

### 3.6 Επίλογος

Μέσα από αυτές τις συνθήκες που εφαρμόστηκαν, υπό την επίδραση των εν λόγω μεταβλητών ελέγχου που αναφερθήκαν παραπάνω, γίνεται αντιληπτή μια άμεση σχέση ανάμεσα στη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1, σε συνάρτηση με το άγχος κατάστασης που βιώνει ο οργανισμός. Τα αποτελέσματα που βρέθηκαν στο εν λόγω πείραμα επιβεβαιώνουν και επαληθεύουν το μεγαλύτερο μέρος της θεωρίας που ανασκοπήθηκε. Επιβεβαιώθηκε ο κομβικός ρόλος του άγχους στην ρύθμιση του Σακχαρώδους Διαβήτη, καθώς και η αποτελεσματικότητα των συνθηκών μείωσής του που επιλέχθηκαν.

### 3.7 Προτάσεις

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια ασθένεια στην οποία έχει καταλυτική επίδραση το άγχος. Οι Διαβητικοί, ιδίως αυτοί οι οποίοι έχουν υψηλή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη  $> 8$ , δηλαδή έχουν κακή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, θα πρέπει να υπόκεινται στην πλειονότητά τους, εκτός από την θεραπεία σε ινσουλίνη που θα έχει καθοριστεί από τον γιατρό τους και σε κάποιου είδους ψυχοθεραπεία, η οποία αναμφίβολα μειώνει το άγχος (de Godoy & de Godoy, 2003), ή σε κάποια άλλη τεχνική (πχ. προοδευτική μυϊκή χαλάρωση από έναν ειδικό), έχοντας ως απώτερο σκοπό την μείωση του άγχους που βιώνουν, καθώς είναι καλά εδραιωμένος ο ρόλος που έχει στην ρύθμιση της γλυκόζης του αίματός τους. Με αυτόν τον τρόπο θα αποφευχθούν, τόσο μακροπρόθεσμες επιπλοκές από την εν λόγω ασθένεια, όσο και τυχόν ανεπιθύμητες υπογλυκαιμίες, λόγω της ενδοκρινικής σταθερότητας που θα επέλθει, κάτι που θα έχει άμεση επίδραση και στην σταθεροποίηση της γλυκόζης του αίματος. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί μέσα από του οδηγούς για τον Διαβήτη, όπως συντάσσονται από την American Diabetic Association, ο ρόλος του άγχους στην διακύμανση της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, καθώς και να τροποποιηθεί η ανάλογη παρότρυνση για εκπαίδευση των διαβητικών στην αντιστοίχιση των μονάδων ινσουλίνης με την αναμενόμενη πρόσληψη υδατανθράκων, αφού πρώτα συνυπολογιστεί η αναμενόμενη δραστηριότητα, όπως προτείνεται στους ασθενείς (ADA, 2013). Μια τέτοια αντιστοίχιση είναι ελλείπεις και ίσως επικίνδυνη, καθώς έχει αποδειχτεί και από το εν λόγω πείραμα, αλλά και μέσα από την βιβλιογραφική επισκόπηση, ότι οι αναμενόμενη πρόσληψη υδατανθράκων δεν αποτελεί τον μόνο παράγοντα ρύθμισης της δόσης της ινσουλίνης. Μια απλή αντιστοίχιση των μονάδων ινσουλίνης με την διατροφική αξία του φαγητού, συνυπολογίζοντας μόνο το επίπεδο άσκησης όπως ουσιαστικά προτείνεται, μπορεί να αποβεί μοιραία, έχοντας ανεπιθύμητα αποτελέσματα για τον ασθενή. Η αντιμετώπιση του άγχους στα πλαίσια της επαρκούς ρύθμισης των Διαβητικών ασθενών πρέπει να λάβει εξίσου κυρίαρχη θέση στην αντιμετώπιση της ασθένειας.

#### 4 Βιβλιογραφία

Ables, Z.A., & Baughman, L.O. (2003). Antidepressants: Update on new agents and indications. *American family physician*, 67, 547-554.

Adameova, A., Abdellatif, Y., & Dhalla, S.N. (2009). Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 87, 493-514.

Ali, K.M., Bullard, M.K.K., Saaddine, B.J., Cowie, C.C., Imperatore, G., & Gregg, W.E. (2013). Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *The new England Journal of Medicine*, 368, 1613-1624.

American Diabetes Association. (2005). Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*, 27, 558-562.

American Diabetes Association. (2008). Nutrition recommendations and interventions for diabetes, A position statement of the American diabetes association. *Diabetes Care*, 31, s61-78.

American Diabetes Association. (2013). Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*, 36, s4-10.

American Medical Association. (2001). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285, 2486-2497.

Andersson, J. (2011). *Adipose tissue as an active organ: Blood flow regulation and tissue-specific glucocorticoid metabolism*. Sweden: Print & Media.

Anderson, J.R., Freedland, E.K., Clouse, E.R., & Lustman, J.P. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care*, 24, 1069–1078.

Aronoff, L.S., Berkowitz, K., Shreiner B., & Want, L. (2004). Glucose metabolism and regulation: Beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum*, *17*, 183-190.

Atkinson, A.M., Eisenbarth, S.G., & Michels, W.A. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, *383*, 69-82.

Benson, H. (1983). The relaxation response: its subjective and objective historical precedents and physiology. *Trends in Neurosciences*, *6*, 281-284.

Björntorp, P. (1997). Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*, *13*, 795-803.

Björntorp, P. (2000). Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities?. *Obesity Reviews*, *2*, 73–86.

Björntorp, P., Jounge, D.K., Sjöström, L., & Sullivan, L. (1970). The effect of physical training on insulin production in obesity. *Metabolism*, *19*, 631- 638.

Björntorp, P., & Rosmond, R. (1999). Visceral obesity and diabetes. *Drugs*, *58*, 75-82.

Blaustein, P.M., Kao, P.Y.J., & Matteson, R.D. (2012). *Cellular Physiology and Neurophysiology*, 2<sup>nd</sup> Edition. United States of America: Mosby.

Bliss, M. (1993). The history of insulin. *Diabetes Care*, *16*, 4-7.

Bondy, K.H., Bloom, L.W., Whitmer, S.V., & Farrar, W.B. (1949). Studies of the role of the liver in human carbohydrate metabolism by the venous catheter technic. ii. Patients with diabetic ketosis, before and after the administration of insulin. *The Journal of clinical investigation*, *28*, 1126-1133.

Borchers, T.A., Uibo, R., & Gershwin, M.E. (2010). The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmunity Reviews*, *9*, A355–365.

Buschard, K. (2011). What causes type 1 diabetes? Lessons from animal models. *Apmis Supplement*, 132, 1-19.

Buschard, K., Buch, I., Mølsted-Pedersen, L., Hougaard, P., & Kuhl, C. (1987). Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. *British Medical Journal*, 294, 275-279.

Cattel, B.R., & Scheier, H.I. (1961). *The Meaning and Measurement of Neuroticism and Anxiety*. United States of America: The Ronald Press Company.

Chang, M-S., Sved, F.A., Zigmond J.M., & Austin, C.M. (2000). Increased transcription of the tyrosine hydroxylase gene in individual locus coeruleus neurons following footshock stress. *Neuroscience*, 101, 131–139.

Chawdhury, S.A., Dodson, J.E., Dodson, G.G., Reynolds, D.C., Tolley, P.S., Blundell, T.L., Cleasby, A., Pitts, E.J., Tickle, J.I., & Wood, P.S. (1983). The crystal structures of three non-pancreatic human insulins. *Diabetologia*, 25, 460-464.

Chrousos, P.G., & W. Gold, W.P. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267, 1244-1252.

Conrad, A., & Roth, T.W. (2007). Muscle relaxation therapy for anxiety disorders: It works but how?. *Journal of Anxiety Disorders*, 21, 243–264.

Christensen, J.N. (1979). Catecholamines and diabetes mellitus. *Diabetologia*, 16, 211-224.

Darnaud, C. (1964). *Le Diabete* (μτφ. Κ. Λαππα). Αθήνα: Ζαχαρόπουλος.

Davidson, B.M., Peters, L.A., & Schriger, L.D. (1995). An alternative approach to the diagnosis of diabetes with a review of the literature. *Diabetes Care*, 18, 1065-1071.

Deakin, W.F.J. (1988). 5HT<sub>2</sub> receptors, depression and anxiety. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 29, 819-820.

Delamater, M.A., Jacobson, M.A., Anderson, B., Cox, D., Fisher, L., Lustman, P., Rubin, R., & Wysocki, T. (2001). Psychosocial therapies in diabetes report of the psychosocial therapies working group. *Diabetes Care*, 24, 1286–1292.

Delitala, G., Tomasi, P., Viridis, R. (1987) Prolactin growth hormone and thyrotropin-thyroid hormone secretion during stress states in man. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1, 391-414.

Dunger, B.D., Cheetham, D.T., & Crowne, C.E. (1995). Insulin-like growth factors (igfs) and igf-i treatment in the adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 44, 119-123.

Feinglos, N.M., Hastedt, P., & Surwit, S.R. (1987). Effects of relaxation therapy on patients with type i diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 10, 72-75.

Filippi, M.B., Abraham, A.M., Yue, Y.T.J., & Lam, T.K.T. (2013). Insulin and glucagon signaling in the central nervous system. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 14, 365-375.

Flier, S.J., Underhill, H.L., & Roith, L.D. (1997). Insulin-like growth factors. *The New England Journal of Medicine*, 336, 633-640.

Fowler, E.J., Budzynski, H.T., & VandenBergh, L.R. (1976). Effects of an emg biofeedback relaxation program on the control of diabetes 1. A case study. *Biofeedback and Self-Regulation*, 1, 105-112.

Frida, A., Hirschb, L., Gasparc, R., Hicksd, D., Kreugele, G., Lierschf, L., Letondeur, C. Sauvanet, J.P., Tubiana-Rufi, N., Strauss, K. (2010). New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 36, s3-18.

Gale, M.A.E., & Gillespie, M.K. (2001). Diabetes and gender. *Diabetologia*, 44, 3-15.

Gavard, A.J., Lustman, J.P., & Clouse, E.R. (1993). Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care*, *16*, 1167-1178.

de Godoy, V.D., & de Godoy, F.R. (2003). A randomized controlled trial of the effect of psychotherapy on anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *84*, 1154-1157.

Gomez-Perez, J.F., Aguilar-Salinas, A.C., Almeda-Valdes, P., Cuevas-Ramos, D., Garber, L.I. & Rull, A.J. (2010). HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position article. *Archives of Medical Research*, *41*, 302-308.

Gonen, B., & Rubenstein, H.A. (1978). Haemoglobin A1 and diabetes mellitus. *Diabetologia*, *15*, 1-8.

González-Ortiz, M., Martínez-Abundis E., & Pascoe-González, S. (1999). Comparison between usual and low doses of insulin in the assessment of insulin sensitivity with a short insulin tolerance test in obese women. *Archives of Medical Research*, *30*, 385–387.

Greer, F., Hudson, R., Ross, R., & Graham, T. (2001). Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes*, *50*, 2349–2354.

Grundy, M.C, Brewer, H.B., Cleeman, I.J., Smith, C.S., & Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome report of the national heart, lung, and blood institute/American heart association conference on scientific issues related to definition. *Journal of the American Heart Association*, *27*, 433-438.

Gunton, E.J., Davies, L., Wilmshurst, E., Fulcher, G., & McElduff, A. (2002). Cigarette smoking affects glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*, *24*, 796-797.

Guthrie, W.D., Sargentb, L., Speelman D., & Parks, L. (1990). Effects of parental relaxation training on glycosylated hemoglobin of children with diabetes. *Patient Education and Counseling*, *16*, 241-253.



Hyttinen, V., Kaprio, J., Kinnunen, L., Koskenvuo, M., & Tuomilehto, J. (2003). Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs. A nationwide follow-up study. *Diabetes*, *52*, 1052-1055.

Jablon, L.S., Naliboff, D.B., Gilmore, L.S., & Rosenthal, J.M. (1997). Effects of relaxation training on glucose tolerance and diabetic control in type ii diabetes. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *22*, 155-169.

Jiang, G., & Zhang, B.B. (2003). Glucagon and regulation of glucose metabolism. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, *284*, e671-678.

John, W.G. (2003). Haemoglobin A<sub>1c</sub>: Analysis and standardization. *Clinical Chemistry and laboratory medicine*, *41*, 1199-1212.

John, W.G. (2012). Global standardisation of haemoglobin A<sub>1c</sub> using metrological principles. *Clinical Biochemistry*, *45*, 1048-1050.

Joshi, R.S., Parikh, M.R., & Das, K.A. (2007). Insulin-history, biochemistry, physiology and pharmacology. *The Journal of the Association of Physicians of India*, *55*, 19-25.

Juruena, F.M., Clearea, J.A., & Pariante, M.C. (2004). The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *26*, 189-201.

Kakleas, K., Kandyla, B., Karayianni, C., & Karavanaki, K. (2009). Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*, *35*, 339-350.

Kitabchi, E.A., Umpierrez, E.G., Murphy, B.M., Barrett, J.E., Kreisberg, A.R., Malone, I.J., & Wall, M.B. (2001). Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*, *24*, 131-153.

Knip, M., & Siljander, H. (2008). Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmunity Reviews*, *7*, 550-557.

Krüger, C., Smythe, W.J., Spencer, D.J., Hasse, S., Panske, A., Chiuchiarelli, G., & Schallreuter, U.K. (2011). Significant immediate and long-term improvement in quality of life and disease coping in patients with vitiligo after group climatotherapy at the dead Sea. *Acta Derm Venereol*, 91, 152–159.

Kurtzhals, P., Schäffer, L., Sørensen, A., Kristensen, C., Jonassen, I., Schmid, C., & Trüb, T. (2000). Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*, 49, 999-1005.

Lammers, A.C., Naliboff D.B., & Straatmeyer, J.A. (1984). The effects of progressive relaxation on stress and diabetic control. *Behaviour research and therapy*, 22, 641-650.

Langan, J.S., Deary, J.I., Hepburn, A.D., & Frier, M.B. (1991). Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia*, 34, 337-344.

Lehrer, M.P., Woolfolk, L.R., & Sime E.W. (2007). Principles and Practice of Stress Management, 3<sup>rd</sup> Edition. In Bernstein, A.D., Carlson, R.C., & Schmidt, E.J. (Eds), *Progressive Relaxation Abbreviated Methods*, (pp. 88-122). United States of America: The Guilford Press.

Leon, S.B., Alanis, Y.A., Sanchez, N.E., Ornelas-Tellez, F., & Ruiz-Velazquez, E. (2012). Inverse optimal neural control of blood glucose level for type 1 diabetes mellitus patients. *Journal of the Franklin Institute*, 349, 1851-1870.

Li, C., Hsieh, M.C., & Chang, S.J. (2013). Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Current opinion in rheumatology*, 25, 210-216.

Lloyd, C., Smith, J., & Weinger, K. (2005). Stress and diabetes: A review of the links. *Diabetes Spectrum*, 18, 121-128.

Mantzoros, S.C. (2006). Obesity and Diabetes. In Sanoudou, D., & Mantzoros, S.C. (Eds), *Genetics of Obesity and Diabetes*, (pp. 39-67). United States of America: Humana Press.

Marfaing, P., Ktorza, A., Berthault, M.F., Predine, J., Picon, L., & Penicaud, L.. (1991). Effects of counterregulatory hormones on insulin-induced glucose utilization by individual tissues in rats. *Diabete et Metabolisme*, 17, 55–60.

McGill, M., Molyneaux, L., Twigg M.S., & Yue, K.D. (2008). The metabolic syndrome in type 1 diabetes: Does it exist and does it matter?. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 22, 18-23.

Melling, C.W.J., Gris , K.N., Hasilo, C.P., Fier, B., Milne, K.J., Karmazynd, M., & Noble, E.G. (2013). Model of poorly controlled type 1 diabetes mellitus and its treatment with aerobic exercise training. *Diabetes and Metabolism*, 39, 226-235.

Miller, L.W., & Baxter, D.J. (1980). Recombinant DNA - A new source of insulin. *Diabetologia*, 18, 431-436.

Miller, J., Winter, E.W., & Schatz, A.D. (2004). Diabetes, type 1. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 1, 666-670.

Molina, E.P. (2010). *Endocrine physiology*, 3<sup>rd</sup>. Edition. United States: McGraw-Hill.

Nestoros, N.J. (1981). Anxiety as a state of diminished gabaergic neurotransmission resulting from too frequent recruitment of gabaergic neurons: A neurophysiological model. *Progress in Neuro-psychopharmacology*, 5, 591-594.

Nestoros, N.J. (1984). Gabaergic mechanisms and anxiety: An overview and a new neurophysiological model. *Canadian Journal of Psychiatry*, 29, 520-529.

Newmark, S.C. (1972). Stability of state and trait anxiety. *Psychological Reports*, 30, 196-198.

Palmiere, C., del Mar Lesta, M., Sabatasso, S., Lobrinus, A.J., Augsburger, M., & Werner, D. (2013). Unconsciousness and sedation as precipitating factors of diabetic ketoacidosis. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 20, 830-835.

Papas, S.E., Chaldezos, N.C., Atta-Politou, J., & Koupparis, A.M. (2010). Construction of a fluoxetine ion chemical sensor and its application for the determination of pKa value of fluoxetine conjugated acid, complexation study with  $\beta$ -cyclodextrin and formulations assay. *Analytical Letters*, 43, 2171–2183

Peckett, J.A., Wright, C.D., & Riddell, C.M. (2011). The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism: clinical and experimental*, 60, 1500-1510.

Peyrot, M., & Rubin, R.R. (1997). Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care*, 20, 585-590.

Pharm, M.A.S., Ghosh, B., Al-Dhubiab, E.B., & Nair, B.A. (2013). Understanding type 1 diabetes: Etiology and models. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, 269-276.

Pinel, J.P.J. (2011). *Biopsychology*, 8<sup>th</sup> Edition. United States of America: Allyn & Bacon.

Plougmann, S., Hejlesen, O., Turner, B., Kerr, B., & Cavan, D. (2003). The effect of alcohol on blood glucose in type 1 diabetes/metabolic modelling and integration in a decision support system. *Journal of Medical Informatics*, 70, 337-344.

Pozzilli, P. (1998). Prevention of insulin-dependent diabetes mellitus 1998. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 14, 69-84.

Pundir, S.C., & Chawla, S. (2014). Determination of glycated hemoglobin with special emphasis on biosensing methods. *Analytical Biochemistry*, 444, 47-56.

Quiroz, G., & R. Femat, R. (2007). On hyperglycemic glucose basal levels in type 1 diabetes mellitus from dynamic analysis. *Mathematical Biosciences*, 210, 554–575.

Ranawana, V., & Kaur, B. (2013). Role of proteins in insulin secretion and glycemic control. *Advances in Food and Nutrition Research*, 70, 1-47.

Reaven, M.G., Thompson, W.L., Nahum, D., & Haskins, E. (1990). Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older niddm patients. *Diabetes Care*, *13*, 16-21.

Rule G.B., & Nesdale, R.A. (1976). Emotional arousal and aggressive behavior. *Psychological Bulletin*, *83*, 851-863.

Rutanen, M.E. (2000). Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium. Effect of intrauterine levonorgestrel delivery. *Human Reproduction*, *15*, 173-181.

Saudek, D.C., Herman, H.W., Sacks, B.D., Bergenstal, M.R., Edelman, D., & Davidson, B.M. (2008). A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and Medicine*, *93*, 2447–2453.

Seeburg, N.K., & DeBoer, F.K. (1981). Effects of emg biofeedback on diabetes. *Biofeedback and Self-Regulation*, *5*, 289-293.

Schade, S.D., & Eaton, R.H. (1977). The controversy concerning counterregulatory hormone secretion a hypothesis for the prevention of diabetic ketoacidosis?. *Diabetes*, *26*, 596-599.

Smith, M.S., & Vale, W.W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in clinical neuroscience*, *8*, 383-395.

Snieder, H., Sawtell, A.P., Ross, L., Walker, J., Spector, D.T., & Leslie, G.D.R. (2001). HbA<sub>1c</sub> levels are genetically determined even in type 1 diabetes. Evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes*, *50*, 2858–2863.

Steck, K.A., & Rewers, J.M. (2011). Genetics of type 1 diabetes. *Clinical Chemistry*, *57*, 176–185.

Surwit, S.R., & Feinglos, N.M. (1983). The effects of relaxation on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care*, *6*, 176-179.

Takano, A., Haruta, T., Iwata, M., Usui, I., Uno, T., Kawahara, J., Ueno, E., Sasaoka, T., & Kobayashi, M. (2001). Growth hormone induces cellular insulin resistance by uncoupling phosphatidylinositol 3-Kinase and its downstream signals in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, *50*, 1891-1900.

The DIAMOND Project Group. (2006). Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic Medicine*, *23*, 857–866.

Thorn, M.L., Forsblom, C., Fagerudd, J., Thomas, C.M., Pettersson-Fernholm, K., Saraheimo, M., (...), Groop, P.H. (2008). Metabolic syndrome in type 1 diabetes. Association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*, *28*, 2019-2024.

Touchette, N. (2005). *American Diabetes Association Complete Guide to Diabetes*, 4<sup>th</sup> Edition, Completely Revised. United States of America: Port City Press.

Vincenta, M., & Nobécourt, E. (2013). Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: A review of the current evidence from clinical studies. *Diabetes & Metabolism*, *39*, 299-305.

Wass, H.A.J. (1983). Growth hormone neuroregulation and the clinical relevance of somatostatin. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, *12*, 695-724.

Weinstein, P.S., Paquin, T., Pritsker, A., & Haber, S.A. (1995). Glucocorticoid-induced insulin resistance: Dexamethasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin- and non-insulin-related stimuli. *Diabetes*, *44*, 441- 445.

Wenthur, J.C., Bennett, R.M., & Lindsley, W.C. (2013). Classics in chemical neuroscience: Fluoxetine (prozac). *ACS chemical neuroscience*, *5*, 14-23.

Wild, D., von Maltzahn, R., Brohan, E., Christensen, T., Clauson, P., & Gonder-Frederick, L. (2007). A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Education and Counseling*, *68*, 10–15.

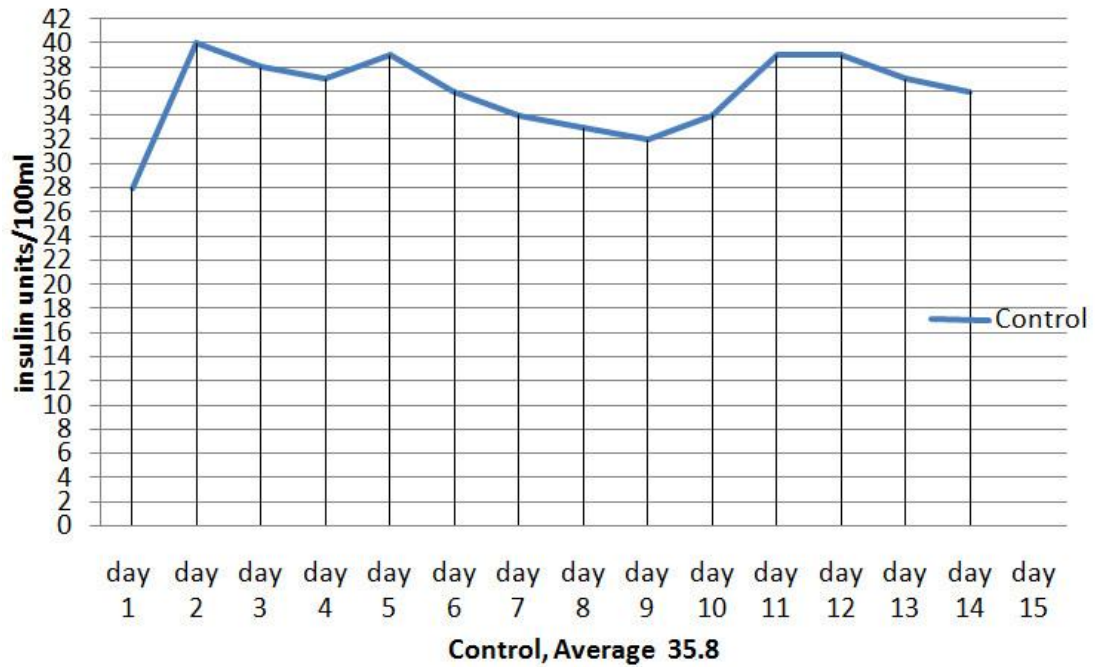
Yoon, J.C., Puigserver, P., Chen, G., Donovan, J., Wu, Z., Rhee, J., (...), Spiegelman, M.B. (2001). Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature*, *413*, 131-140.

Zhang, P., Zhang, X., Brown, J., Vistisen, D., Sicree, R., Shaw, J., & Nichols, G. (2010). Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Search and Clinical Practice*, *87*, 293-301.

## 5 Παραρτήματα/Πίνακες

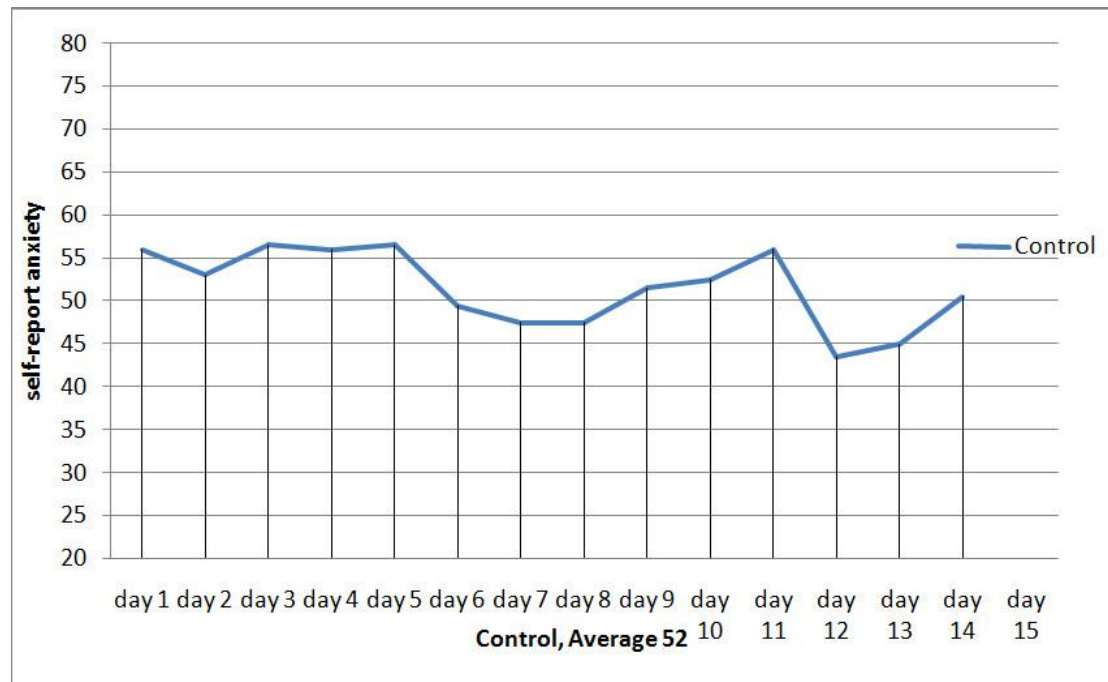
### Συνθήκη ελέγχου (ινσουλίνη)

Πίνακας 1.1



### Συνθήκη ελέγχου (άγχος)

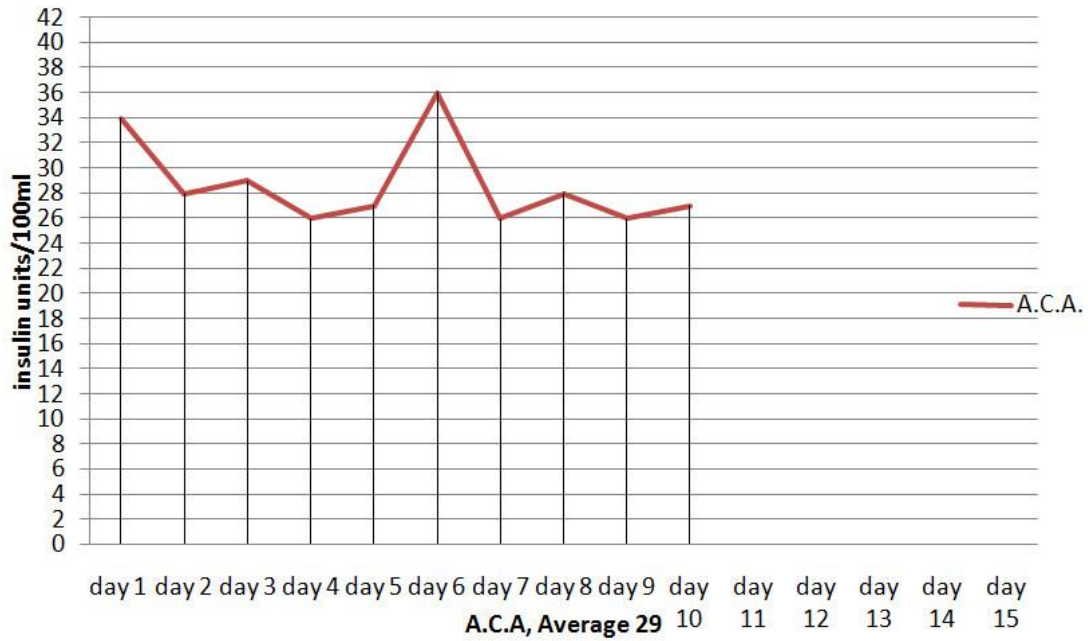
Πίνακας 1.2





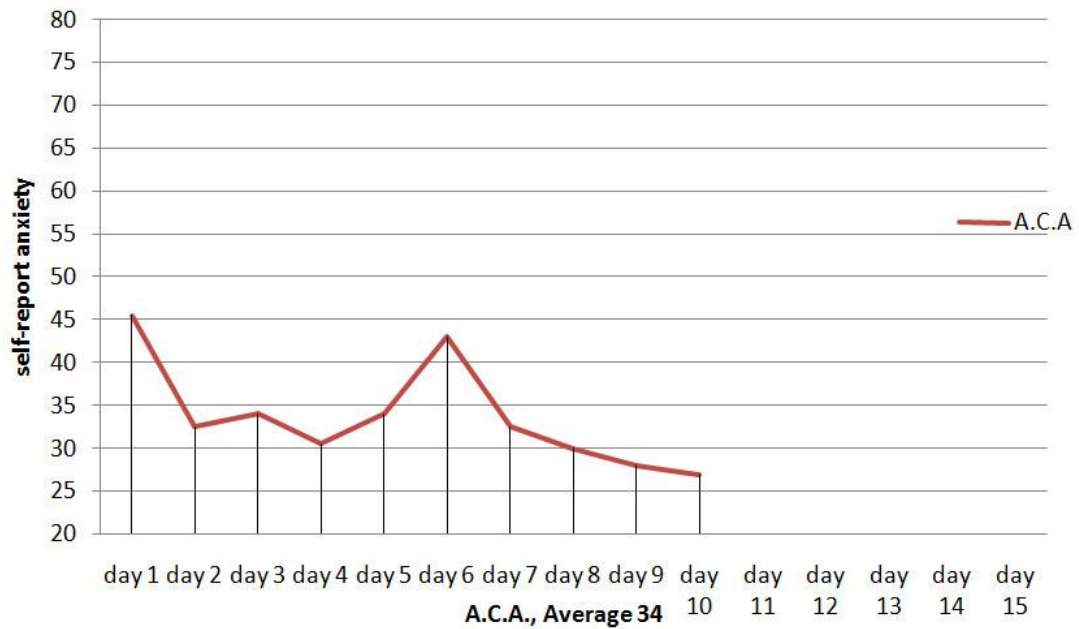
### Πειραματική συνθήκη 1, A.C.A. (ινσουλίνη)

Πίνακας 2.1



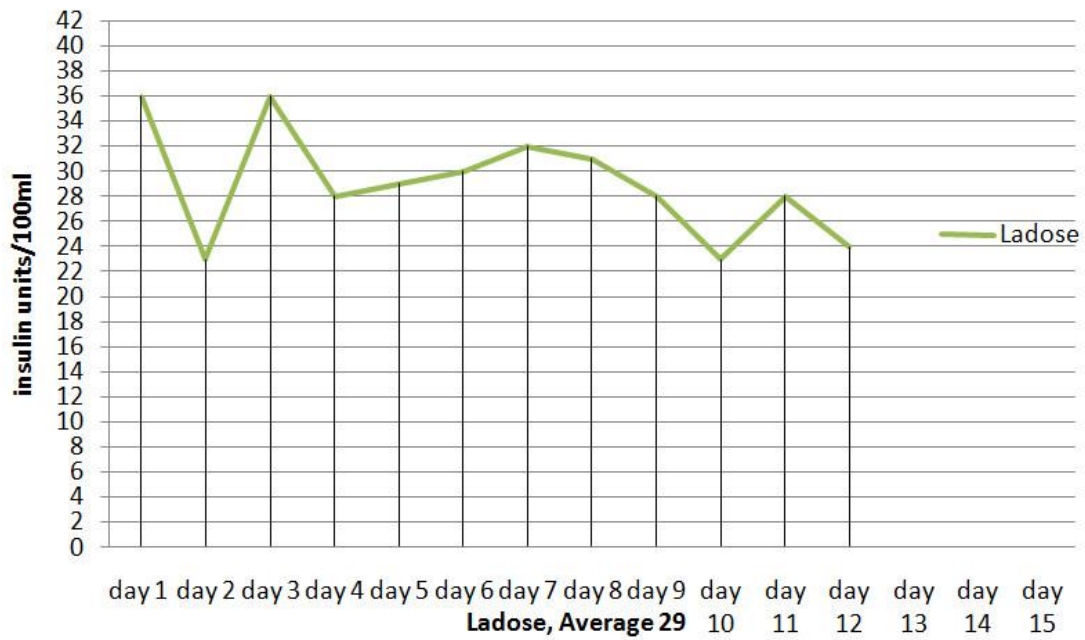
### Πειραματική συνθήκη 1, A.C.A. (άγχος)

Πίνακας 2.2



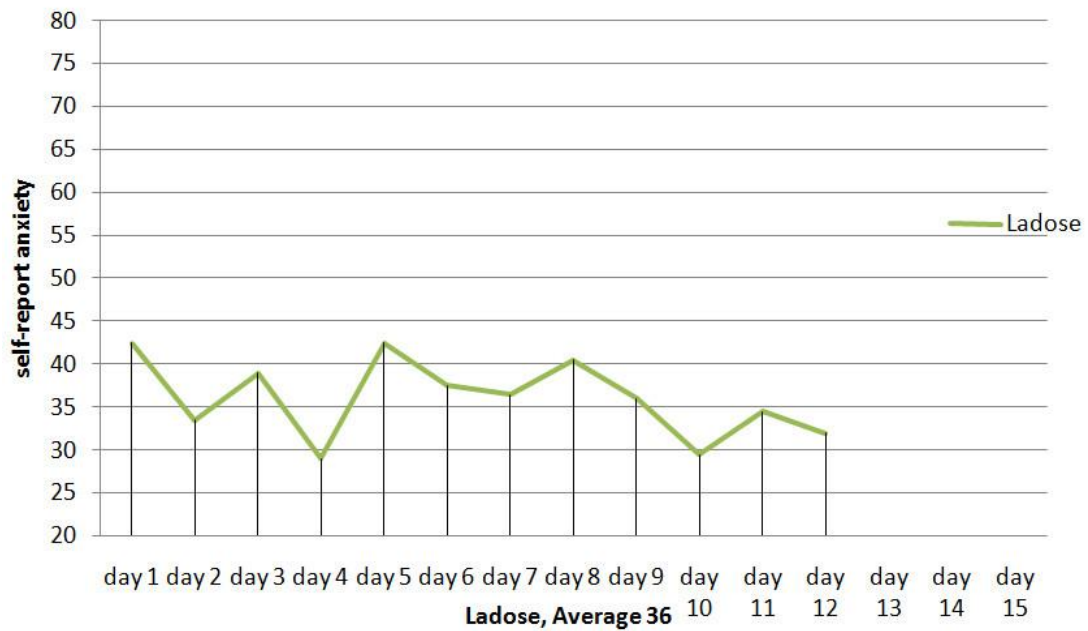
### Πειραματική συνθήκη 2, Ladose (ινσουλίνη)

Πίνακας 3.1



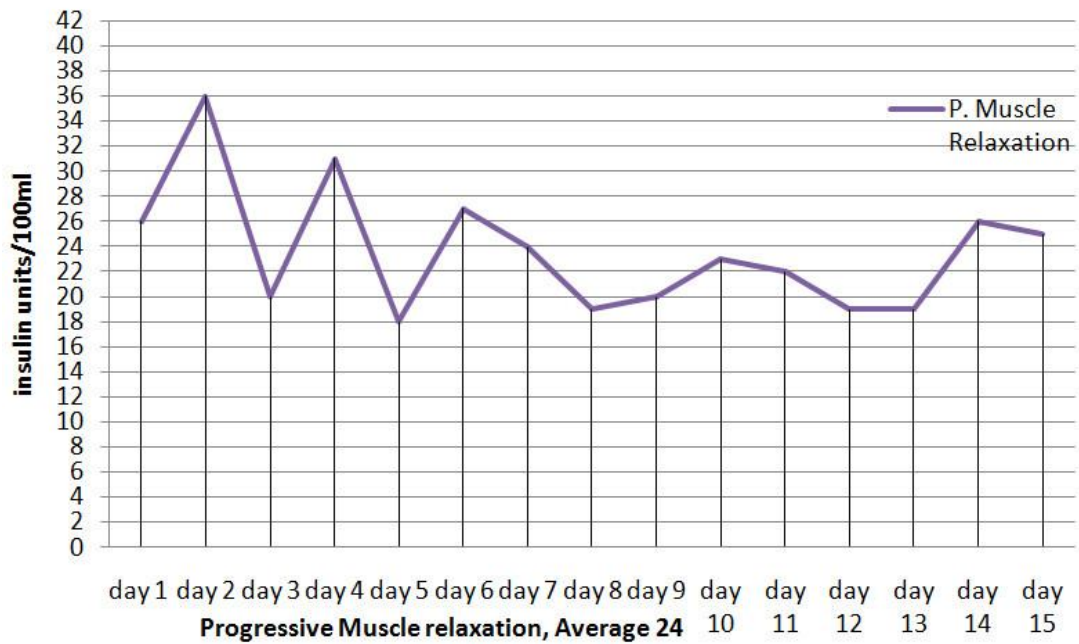
### Πειραματική συνθήκη 2, Ladose (άγχος)

Πίνακας 3.2



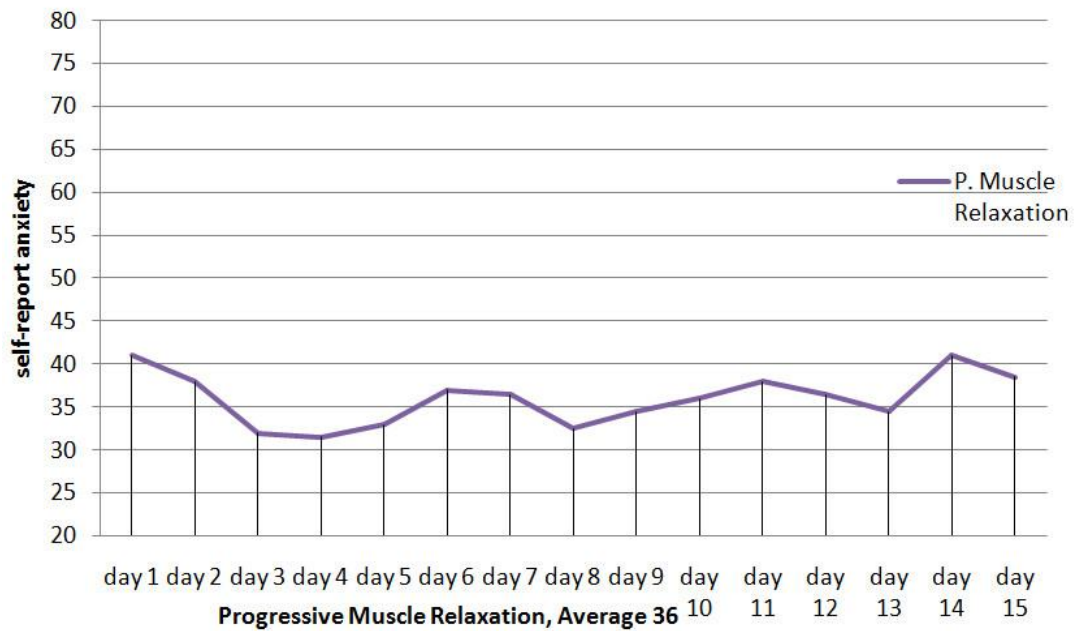
### Πειραματική συνθήκη 3, Προοδευτική μυϊκή χαλάρωση (ινσουλίνη)

Πίνακας 4.1



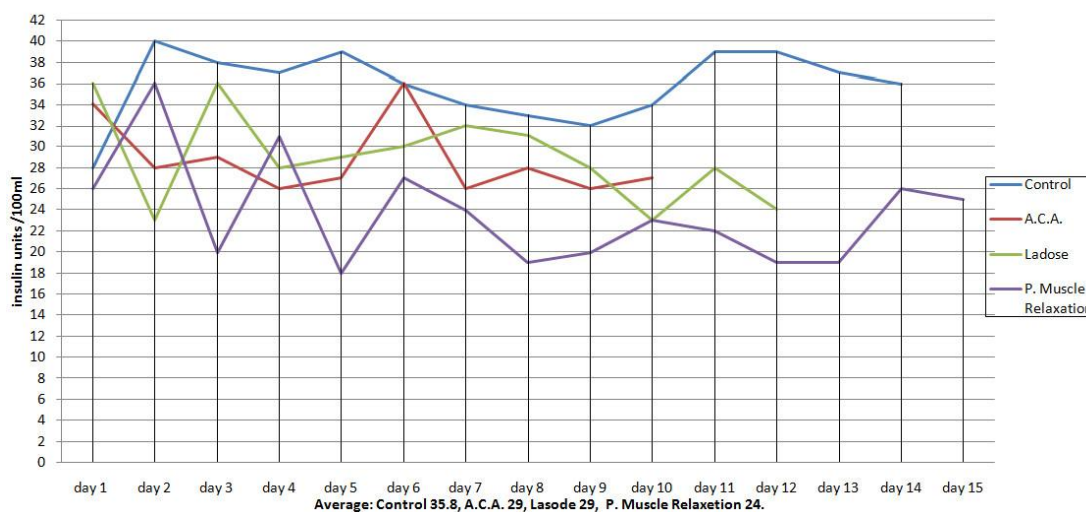
### Πειραματική συνθήκη 3, Προοδευτική μυϊκή χαλάρωση (άγχος)

Πίνακας 4.2



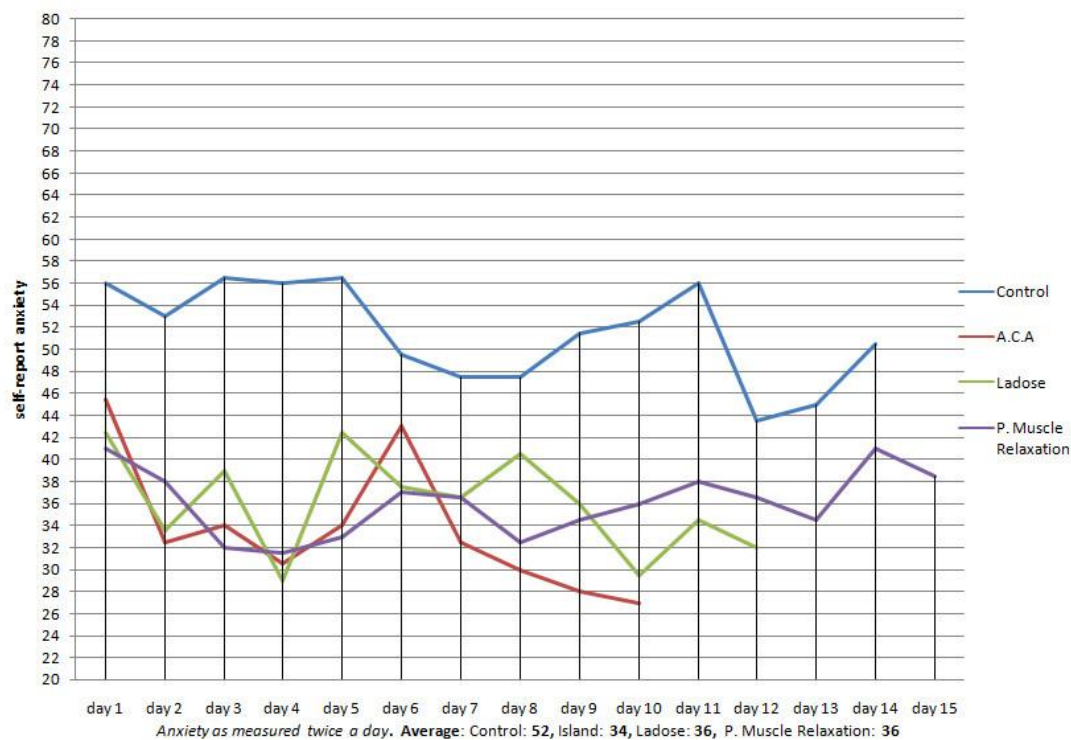
## Συγκεντρωτικά ινσουλίνης 5.1

Σε αυτό την πίνακα παρουσιάζονται ταυτόχρονα όλα τα αποτελέσματα από την ημερήσια χορήγηση ινσουλίνης σε όλες τις συνθήκες.



## Συγκεντρωτικά άγχους 5.2

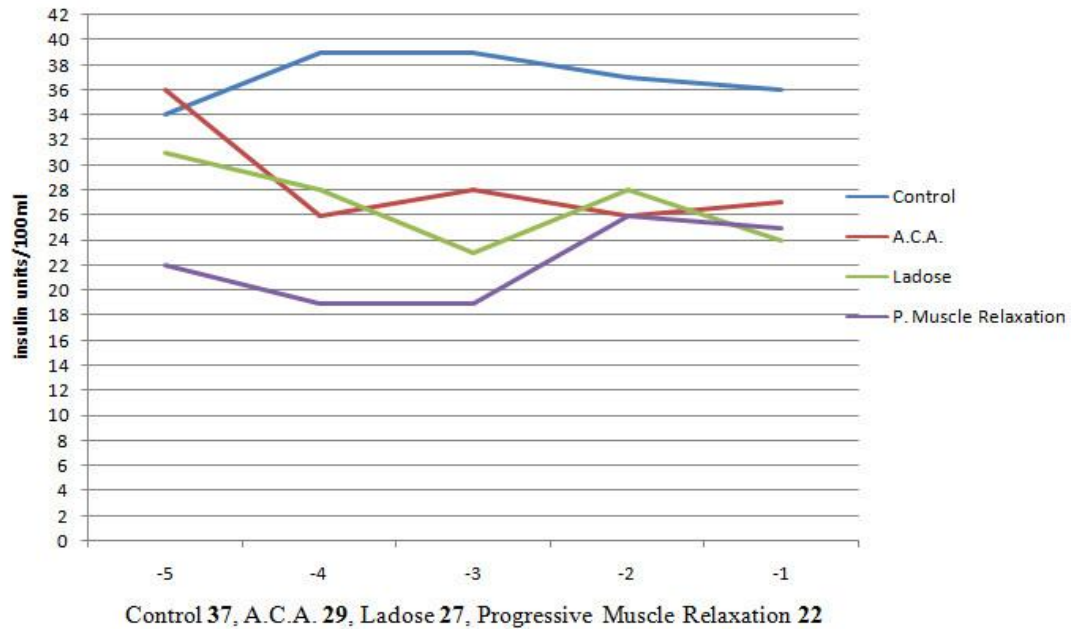
Σε αυτό την πίνακα παρουσιάζονται ταυτόχρονα από όλες τις συνθήκες, τα αποτελέσματα από την χρήση των ερωτηματολογίων αυτοαναφοράς για το άγχος.



**Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των 5 τελευταίων ημερών από κάθε συνθήκη (ινσουλίνη)**

Πίνακας

6.1



**Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των 5 τελευταίων ημερών από κάθε συνθήκη (άγχος)**

Πίνακας 6.2

