



Εισαγωγή στον διαβήτη

Αρχές περίθαλψης στον χειρουργικό ασθενή με διαβήτη

Peter Sheehan (MD)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιατρική και χειρουργική αντιμετώπιση διαταραχών στα πόδια σε ασθενείς με διαβήτη θα πρέπει να έχει ως βάση την πλήρη κατανόηση των επιπλοκών και των μεταβολικών επιπτώσεων του σακχαρώδους διαβήτη. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στον ασθενή που υποβάλλεται σε χειρουργική διαδικασία. Ο επιπολασμός του διαβήτη αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς παγκοσμίως και οι χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με διαβήτη είναι περισσότερο συχνές. Οι επιπλοκές στα πόδια είναι ήδη μία βασική αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο στον διαβήτη και συνιστούν έναν δυσανάλογα υψηλό αριθμό ημερών παραμονής στο νοσοκομείο λόγω του υψηλού αριθμού χειρουργικών διαδικασιών και παρατεταμένης διάρκειας παραμονής.

Με την πρόοδο των χειρουργικών τεχνικών και της αναισθησίας οι χειρουργικές επεμβάσεις έχουν γίνει πιο ασφαλείς για τους ασθενείς με διαβήτη. Ωστόσο, οι ασθενείς με διαβήτη αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για περιεγχειρητικές επιπλοκές, όπως λοίμωξη και έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ). Αυτές μπορούν να αποφευχθούν ή να ελαχιστοποιηθούν με σωστή πρόβλεψη και επίγνωση της ιατρικής κατάστασης του ασθενή. Παρά την αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας που έχει παρατηρηθεί στους χειρουργικούς ασθενείς με διαβήτη, δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτές οδηγίες για τα πολλά κλινικά ζητήματα που παρουσιάζονται κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Ο σκοπός αυτού του κεφαλαίου είναι να παρουσιαστούν σύγχρονες έννοιες στην αξιολόγηση και αντιμετώπιση του χειρουργικού ασθενή με διαβήτη, καθώς και την παθοφυσιολογική βάση των εννοιών αυτών. Επίσης θα παρουσιαστεί μια γενική επισκόπηση του σακχαρώδους διαβήτη και των επιπλοκών του, κατανοώντας ότι άλλες πηγές παρέχουν πιο λεπτομερείς ανασκοπήσεις, κάτι που θα ήταν πέραν των σκοπών του κεφαλαίου αυτού.

ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ

Επιδημιολογία

Τις τελευταίες δεκαετίες παρουσιάστηκε μια ανησυχητική αύξηση στον επιπολασμό του διαβήτη, ιδιαίτερα του διαβήτη τύπου II. Στην καλά μελετημένη πόλη του Framingham, Massachusetts, ο επιπολασμός έχει αυξηθεί από 0,9% το 1958 στο 3% το 1995¹. Πρόσφατα το Centers for Diabetes Control παρουσίασε την εκτίμηση ότι στις ΗΠΑ ο επιπολασμός του διαγνωσμένου διαβήτη βρισκόταν στο 7,3% το 2001 συγκριτικά με μία παρόμοια μελέτη το 1990 η οποία ανέφερε 4,9%, που αντιπροσωπεύει σχεδόν 48% αύξηση μέσα σε μία δεκαετία². Το πιο ενοχλητικό ήταν η κατά 76% αύξηση του επιπολασμού στην ηλικιακή ομάδα των 30-39. Επιπλέον, υπάρχει σχεδόν εξίσου μεγάλη ομάδα στον πληθυσμό που δεν έχει διαγνωστεί. Η εκτίμηση προέρχεται από τις μελέτες II και III της National Health and Nutrition Examination Survey (HANES), από παρακολούθηση πληθυσμών σε μεγάλη κλίμακα, στην οποία μόνο το 50% των ατόμων που βρέθηκαν να έχουν διαβήτη είχαν προηγουμένως διαγνωστεί³.

Ο αυξημένος επιπολασμός του διαβήτη στις Ηνωμένες Πολιτείες συσχετίζεται με τους αυξανόμενους ρυθμούς παχυσαρκίας, που στις μέρες μας πλήττει πάνω από το 20% των ενήλικων Αμερικανών. Ο επιπολασμός του διαγνωσμένου διαβήτη επίσης αυξάνεται με την ηλικία, επηρεάζοντας πάνω από 10% από αυτούς πάνω από 65 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Επίσης υπεραντιπροσωπεύεται ελαφρώς στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες. Κάποιες εθνικότητες έχουν 2 έως 5 φορές αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη. Η υψηλότερη συχνότητα εντοπίζεται στη φυλή των αυτόχθονων Αμερικανών, ακολουθούμενη από τους ισπανόφωνους, τους αφροαμερικανούς, τους Ασιάτες και τη φυλή των Νήσων του Ειρηνικού. Ο κίνδυνος για διαβήτη σε όλες τις ομάδες σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας και, πιο συγκεκριμένα, με την αύξηση της αναλογίας μέσης-ισχίου, μιας μέτρησης της κεντρικής υπερλίπωσης.

Σε παγκόσμια κλίμακα τα ποσοστά του διαγνωσμένου διαβήτη αυξάνονται, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι αυτόχθονες κάτοικοι της Αμερικής και της Πολυνησίας είναι αυτοί με τον υψηλότερο κίνδυνο. Η φυλή Pima στην Αριζόνα έχει τον υψηλότερο επιπολασμό διαβήτη τύπου II στον κόσμο, επηρεάζοντας σχεδόν 50% από όλους τους ενήλικες. Η ασιατική φυλή και η αφρικανική φυλή εμφανίζουν ενδιάμεσο κίνδυνο. Άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής στην πραγματικότητα βρίσκονται ανάμεσα σε εκείνους με τον χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη⁴. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι μπορεί να ευθύνονται αλλαγές στον τρόπο ζωής που παρουσιάστηκαν με την εκβιομηχάνιση και την οικονομική ανάπτυξη. Υψηλότερος επιπολασμός του διαβήτη επίσης εντοπίζεται σε κατοίκους των πόλεων, συγκριτικά με όμοιους τους στην

ύπαιθρο. Οι οφθαλμοφανείς παράγοντες που συμβάλλουν ιδιαίτερα είναι η περισσότερο άφθονη και πλούσια διατροφή, ο καθιστικός τρόπος ζωής και τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας.

Μια ενιαία θεωρία που συνδέει τη γενετική προδιάθεση του διαβήτη τύπου II η οποία φαίνεται σε ορισμένες εθνικές ομάδες με τον υψηλότερο επιπολασμό παχυσαρκίας, είναι αυτή του «φειδωλού φαινότυπου»⁵. Σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση που αρχικά προτάθηκε από τον Neel το 1962, αυτές οι εθνικές ομάδες υψηλού κινδύνου, κυρίως αυτόχθονων πληθυσμών, έχουν προσαρμοστεί μέσα από τις χιλιετίες για να επιβιώνουν σε συνθήκες έλλειψης και επεισοδιακού «εορτασμού ή λιμού». Ως αποτέλεσμα της φυσικής επιλογής έχουν αναπτύξει έναν βαθμό μεταβολικής επάρκειας ή «φειδωλότητας» που επιτρέπει την αποθήκευση θερμίδων που εισέρχονται στο στομάχι ως λίπος με μικρότερη δαπάνη ενέργειας ή σπατάλης. Αυτό, επομένως, προδιαθέτει για μεγαλύτερη τάση προς παχυσαρκία, ιδιαίτερα κεντρικού τύπου, όταν το άτομο βρεθεί σε περιβάλλον πληθώρας και πλούσιου φαγητού. Με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας παρουσιάζεται με τη σειρά της η αντίσταση στην ινσουλίνη και μεγαλύτερος κίνδυνος για διαβήτη τύπου II.

Σήμερα περίπου το 1% του πληθυσμού της Κίνας έχει διαβήτη, αλλά ο επιπολασμός αυξάνεται, ιδιαίτερα σε αστικές περιοχές. Πράγματι, ο επιπολασμός του διαβήτη είναι περίπου 4% στο Πεκίνο. Υπολογίζεται ότι εάν η χώρα αυτή υιοθετήσει έναν περισσότερο εκβιομηχανισμένο δυτικό τρόπο ζωής, ο επιπολασμός θα αυξηθεί στο 8-10%. Αυτό από μόνο του θα προκαλούσε τον διπλασιασμό σχεδόν του παγκόσμιου πληθυσμού διαβητικών. Παρόμοιες προβολές προτείνονται επίσης για τους Νοτιοασιάτες. Είναι ξεκάθαρο ότι στις μέρες μας βρισκόμαστε μπροστά σε μια πανδημία του διαβήτη που θα αποτελέσει ακόμη μεγαλύτερο και με μεγαλύτερη συχνότητα ιατρικό θέμα. Η δεκαετία του περιστασιακού διαβήτη έχει παραχωρήσει τη θέση της στον διαβήτη επιπολασμού. Αυτό προμηνύει ένα νέο κύμα χρόνιων διαβητικών επιπλοκών που θα παρουσιαστούν κατά την επόμενη δεκαετία.

Διάγνωση

Το 1997 μία επιτροπή ειδικών του American Diabetes Association (ADA) τροποποίησε τα διαγνωστικά κριτήρια για τον σακχαρώδη διαβήτη⁶. Έως τότε η διάγνωση γινόταν με στάνταρ τα κριτήρια των Fajans-Conn. Υπό αυτόν τον ορισμό ένα άτομο διαγιγνώσκονταν με διαβήτη, όταν ίσχυαν τα ακόλουθα: 1) σημεία και συμπτώματα του διαβήτη (πολυουρία, πολυδιψία κτλ.) με γλυκουρία ή τυχαία γλυκόζη αίματος πάνω από 200 mg%, 2) γλυκόζη αίματος νηστείας μεγαλύτερη από 140 mg% σε δύο ξεχωριστές περιστάσεις ή 3) μετά από κατάποση 75 g γλυκόζης, γλυκόζη αίματος 2 ωρών και ενδιάμεση γλυκόζη αίματος μεγαλύτερη από

200 mg%. Το πρόβλημα με τη χρήση των κριτηρίων αυτών ήταν η έλλειψη ευαισθησίας στην τιμή της γλυκόζης αίματος νηστείας στην προσπάθεια διάγνωσης του διαβήτη σε σύγκριση με τη δοκιμασία ανεκτικότητας στη γλυκόζη 2 ωρών. Επιπλέον, η επιδημιολογική μελέτη του Wisconsin για τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και δεδομένα από την HANES III υπέδειξαν ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια σχετιζόταν με γλυκόζη αίματος νηστείας ακόμη και στα 120 mg%⁷. Το συμπέρασμα ήταν ότι η χρήση μικρότερης διαγνωστικής τιμής θα βελτίωνε τη συσχέτιση με την εμφάνιση και τον επιπολασμό μικροαγγειακών επιπλοκών, δηλαδή αμφιβληστροειδοπάθειας, και θα αύξανε την ευαισθησία συσχετίζοντας αποτελέσματα παρόμοια με την ανεκτικότητα της από του στόματος γλυκόζης. Επομένως, τα κατά γενική συναίνεση κριτήρια των ειδικών του ADA για τη διάγνωση του διαβήτη είναι τα παρακάτω:

1. Συμπτώματα και τυχαία γλυκόζη αίματος πάνω από 200 mg%
2. Γλυκόζη αίματος νηστείας μεγαλύτερη από 126 mg% (7 mmol/dL) σε δύο ξεχωριστές περιστάσεις
3. Γλυκόζη αίματος 2 ωρών μεγαλύτερη από 200 mg% μετά από κατάποση 75 g γλυκόζης.

Επομένως, τα νέα κριτήρια προωθούν τη γλυκόζη αίματος νηστείας ως αποτελεσματική και αξιόπιστη μέτρηση στη διάγνωση του διαβήτη.

Πιο πρόσφατα, ο ADA όρισε ως «φυσιολογική» γλυκόζη αίματος τη γλυκόζη που είναι μικρότερη από 100 mg%. Άτομα με τιμές νηστείας μεταξύ του φυσιολογικού (< 100 mg%) και διαβήτη (> 126 mg%) θα ταξινομούνταν ως έχοντες «προδιαβήτη». Ενώ προηγουμένως ονομαζόταν ως φθίνουσα ανεκτικότητα στη γλυκόζη (IGT), ο όρος «προδιαβήτη» υπογραμμίζει την προοδευτική φύση αυτής της μεταβολικής πάθησης και το υψηλό ποσοστό μετατροπής της σε διαβήτη τύπου II και στις επιπλοκές του.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η ταξινόμηση του διαβήτη έχει επίσης ορολογία που έχει αναθεωρηθεί. Ο διαβήτης τύπου I αναφέρεται στην καταστροφή β-κυττάρων και απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης, που παλαιότερα ονομαζόταν «νεανικός» ή «ινσουλινοεξαρτώμενος» διαβήτης. Είναι μια χρόνια αυτοάνοση πάθηση που επηρεάζει τα β-κύτταρα στο πάγκρεας. Ο τυπικός ασθενής είναι ένα παιδί 12 χρονών που παρουσιάζεται με διαβητική κετοξέωση (DKA). Φυσικά, όμως, μπορεί να παρουσιαστεί και σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με λιγότερο δραματική, ύπουλη εισβολή. Στη μελέτη United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) πολλοί ενήλικες ασθενείς είχαν στοιχεία αυτοάνοσης των κυττάρων στις νησίδες, ιδιαίτερα οι νεότερες, λιγότερο παχύσαρκες υποομάδες⁸.

Περισσότεροι από το 90% των ανθρώπων με διαβήτη έχουν διαβήτη τύπου II, που τυπικά επηρεάζει μεγαλύτερης ηλικίας πληθυσμό και σχετίζεται με οικογε-

νειακό ιστορικό διαβήτη, όπως επίσης με παχυσαρκία και καθιστικό τρόπο ζωής. Στο παρελθόν ο διαβήτης τύπου II αναφερόταν ως «ενηλικίου έναρξης» και «μη ινσουλινοεξαρτώμενος» διαβήτης. Αυτή η ορολογία είναι λιγότερο ακριβής εξαιτίας του ότι πολλοί από αυτούς τους ασθενείς έχουν την ινσουλίνη ως θεραπεία τους, ενώ υπάρχει πλέον μια όλο και αυξανόμενη εμφάνιση της ασθένειας στον νεότερο πληθυσμό, ακόμη και σε παιδικές ηλικίες. Όπως θα συζητηθεί παρακάτω, ο διαβήτης τύπου II χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και απόλυτη ή σχετική βλάβη στην έκκριση ινσουλίνης. Στις μέρες μας προσεγγίζει παγκοσμίως επιδημικά ποσοστά εμφάνισης.

Δευτερεύοντα αίτια του διαβήτη δεν είναι συχνά, αλλά θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, ιδιαίτερα εάν η αντιμετώπιση του ασθενή είναι ασυνήθιστη ή προβληματική. Παθήσεις του παγκρέατος οδηγούν σε έλλειψη ινσουλίνης και διαβήτη, αλλά επίσης σχετίζονται με σημαντική ευαισθησία στην ινσουλίνη λόγω εξωκρινούς ανεπάρκειας, ελλιπούς απορρόφησης και έλλειψης γλυκογόνου. Οι ενδοκρινικές διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν υπεργλυκαιμία που μπορεί να είναι αναστρέψιμη και συνήθως αναγνωρίζονται από τα ίδια τους τα στίγματα. Αυτά περιλαμβάνουν την πάθηση Cushing, ακρομεγαλία και υπερθυρεοειδισμό. Επίσης, υπάρχουν σπάνιες κληρονομικές και επίκτητες διαταραχές ακραίας αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυτές συνήθως σχετίζονται με δερματοπάθεια δερματοπτυχών και μελανίζουσα ακάνθωση.

Τέλος, μία όλο και πιο συχνή εκδήλωση του διαβήτη παρατηρείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σακχαρώδης διαβήτης εγκυμοσύνης. Αυτός συχνά εμφανίζεται στο τρίτο τρίμηνο και μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια του εμβρύου, μακροσωμία και δυσμορφία του εμβρύου, ιδιαίτερα σε ατέλειες των νεύρων και της καρδιάς. Η υπεργλυκαιμία τυπικά υποχωρεί μετά τον τοκετό, κάτι που εμπλέκει κάποιους παράγοντες που σχετίζονται με τον πλακούντα ως κεντρικούς για την παθογένεση. Ωστόσο, οι γυναίκες αυτές έχουν φαινοτυπικά αντίσταση στην ινσουλίνη και βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης διαβήτη, με συχνότητα πάνω από 30% στα 10 χρόνια μετά τον τοκετό.

Παθογένεση του διαβήτη

Διαβήτης τύπου I

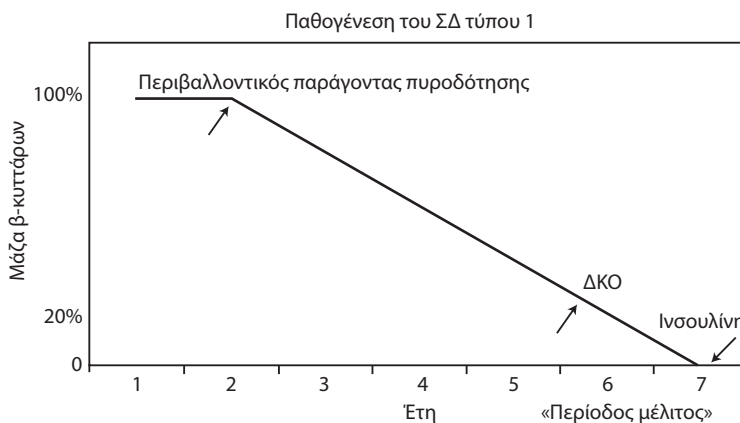
Πολλές μελέτες τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν εκτιμήσει τον χαρακτηρισμό του διαβήτη τύπου I ως χρόνια αυτοάνοση πάθηση⁹. Τα γνωστά παθολογικά ευρήματα «ινσουλίτιδα», που καταδεικνύουν λεμφοκυτταρική διήθηση των νησίδων του παγκρέατος με απώλεια των β-κυττάρων που περιέχουν ινσουλίνη, υποδεικνύει κυτταρο-μεσολαβούμενη ανοσοποιητική ενεργοποίηση. Επιπλέον, το 90% των ατόμων κατά την εκδήλωση διαβήτη τύπου I έχουν αυτοαντισώματα

ενάντια στα κύτταρα των νησίδων και της ινσουλίνης. Αυτά περιλαμβάνουν αντισώματα κυττάρων των νησίδων, αυτοαντισώματα ινσουλίνης και αντισώματα δικαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος. Το εάν αυτά τα αντισώματα είναι αιτία ή αποτέλεσμα της καταστροφής των β-κυττάρων δεν είναι ξεκάθαρο, αλλά υπηρετούν ως επικουρικά δεδομένα την αυτοάνοση φύση αυτής της διαταραχής.

Είναι σημαντικό ότι η παρουσία των αυτοαντισωμάτων μπορεί να καταδειχτεί χρόνια πριν από τη διάγνωση του διαβήτη τύπου I, υπογραμμίζοντας τη χρόνια, σιωπηλή φύση της ανάπτυξής του. Αυτό διαψεύδει τη γνωστή, συχνά δραματική κλινική εκδήλωση οξείας διαβητικής κετοξέωσης σε ένα νεαρό άτομο. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι ορισμένοι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς που φαίνεται να έχουν διαβήτη τύπου II μπορεί στην πραγματικότητα να έχουν διαβήτη τύπου I, όπως υποδεικνύεται από την κατάδειξη των περιφερόμενων αντισωμάτων των κυττάρων των νησίδων και των αντισωμάτων δικαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος. Αυτοί οι ασθενείς τείνουν να είναι πιο άπαχοι και νεότερης ηλικίας κατά την εκδήλωση της νόσου και προχωρούν ραγδαία προς την ανάγκη για θεραπεία με ινσουλίνη μέσα σε 2 ή 3 χρόνια⁸. Η υποβόσκουσα αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων μπορεί επίσης να ανακοπεί. Τα ίδια αυτά αυτοαντισώματα είναι επίσης σε μεγάλο βαθμό προγνωστικά της μελλοντικής ανάπτυξης διαβήτη τύπου I και λειτουργούν ως μηχανισμός επισκόπησης σε μελέτες που σχεδιάστηκαν για την πρόληψη της έναρξης της υπεργλυκαιμίας με τροποποίηση του ανοσοποιητικού¹⁰.

Ο διαβήτης τύπου I ακολουθεί εθνική και γεωγραφική διαφοροποίηση. Η υψηλότερη εμφάνιση σε αντίθεση με τον διαβήτη τύπου I εντοπίζεται σε σκανδιναβικούς και βόρειους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Ο πρόωρης έναρξης διαβήτης τύπου I σχετίζεται με συγκεκριμένους φαινότυπους ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) στο χρωμόσωμα 6 που είναι υπεύθυνο για δεύτερης τάξης συμπλέγματα ιστοσυμβατότητας, δηλαδή τα DR3, DR4 και DR3/DR4. Άλλα γονίδια στο παρακείμενο σημείο DQ μπορεί να παρέχουν αυξημένο κίνδυνο ή προστασία από κλινικό διαβήτη τύπου I¹¹. Επειδή τα ποσοστά συνταύτισης σε δίδυμους με ταυτόσημο HLA είναι μικρότερα από 50% και ποσοστό μικρότερο από το 15% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών έχουν συγγενή πρώτου βαθμού που έχει προσβληθεί, έχουν εμπλακεί περιβαλλοντικοί παράγοντες στην παθογένεση του διαβήτη τύπου I. Πιθανές περιβαλλοντικές πυροδοτήσεις περιλαμβάνουν ιούς (παρωτίτιδα, Coxsackie's B και ερυθρά) και διατροφικές ουσίες (αλβουμίνη και γλουτένη του αγελαδινού γάλακτος)¹².

Το σύγχρονο μοντέλο της παθογένεσης είναι ότι κάποιος περιβαλλοντικός παράγοντας πυροδοτεί την αυτοάνοση απάντηση εναντίον του παγκρέατος οδηγώντας με το πέρασμα του χρόνου σε προοδευτική απώλεια της μάζας των β-



1.1 Σχήμα της ανάπτυξης του διαβήτη τύπου Ι σε μοντέλο ατόμου. Μετά την ενεργοποίηση από περιβαλλοντικό παράγοντα πυροδότησης η αυτοάνοση επίθεση εναντίον των παγκρεατικών β-κυττάρων οδηγεί στην προοδευτική απώλεια της μάζας των β-κυττάρων μέσα σε μερικά χρόνια. Η κλινική εκδήλωση συχνά γίνεται με ΔΚΟ, όταν η μάζα των β-κυττάρων πλησιάζει το 20% του αρχικού της περιεχομένου. Μέσα στα επόμενα 1 ή 2 χρόνια η αυτοάνοση επίθεση επιμένει οδηγώντας στην πλήρη απώλεια της μάζας των β-κυττάρων και σε πραγματική εξάρτηση από την ινσουλίνη. Η «περίοδος μέλιτος» είναι ο όρος για αυτόν τον παροδικό χρόνο, όταν απαιτείται χρήση μικρής ποσότητας ή καθόλου ινσουλίνης (βιβλιογρ. αναφορά 9).

κυττάρων και σε βλάβη στην έκκριση ινσουλίνης (Σχ. 1.1). Όταν υπάρχει απώλεια 80-90% της μάζας των β-κυττάρων, μπορεί να αναπτυχθεί υπεργλυκαιμία νηστείας. Εάν επίσης συνυπάρχει μια βαριά ασθένεια, ιδιαίτερα μια ιογενής λοίμωξη, η αρχική εκδήλωση μπορεί να είναι κορυφούμενη διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ). Πράγματι, το 20% των ασθενών με διαβήτη τύπου Ι εμφανίζουν ΔΚΟ. Μετά τη σταθεροποίηση η λειτουργία των β-κυττάρων μπορεί να βελτιωθεί και για ένα διάστημα ο ασθενής απαιτεί λίγη ή και καθόλου εξωγενή ινσουλίνη. Αυτό είναι γνωστό ως «περίοδος μέλιτος» του διαβήτη τύπου Ι. Ωστόσο, μήνες ή χρόνια αργότερα η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων είναι πλήρης. Δεν υπάρχει πλέον ενδογενής έκκριση ινσουλίνης και ο ασθενής καθίσταται «ινσουλινοεξαρτώμενος».

Διαβήτης τύπου II

Η παθογένεση του διαβήτη τύπου II μπορεί να κατανοηθεί καλύτερα ως ετερογενής, έχοντας και γενετικές και περιβαλλοντικές αιτίες. Παρόλο που ο διαβήτης τύπου II τυπικά εμφανίζεται αργότερα στη ζωή από ό,τι ο διαβήτης τύπου Ι, έχει παρατηρηθεί αυξανόμενη συχνότητα σε νεότερα άτομα. Αυτό εξηγείται καλύτερα από τη σχέση του διαβήτη τύπου II με την παχυσαρκία, η οποία έχει πλέον

μεγαλύτερη διάδοση στον ίδιο πληθυσμό ηλικίας κάτω των 30 ετών. Η αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη στις Ηνωμένες Πολιτείες που καταγράφηκε πρόσφατα συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την ταυτόχρονη αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας. Πράγματι, σχεδόν το 90% των ασθενών που εμφανίζουν διαβήτη τύπου II είναι υπέρβαροι. Όπως θα συζητηθεί παρακάτω, η αυξημένη παχυσαρκία οδηγεί στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη σε αυτά τα άτομα, προκαλώντας ανάγκες ινσουλίνης που υπερβαίνουν την ικανότητα έκκρισης του παγκρέατος. Μια συνήθης κλινική παρατήρηση είναι ότι η εκδήλωση του διαβήτη τύπου II σημειώνεται συχνά την ίδια χρονική περίοδο με το μέγιστο βάρος στη διάρκεια ζωής του ατόμου.

Η ισχυρή γενετική βάση στην αιτιολογία του διαβήτη τύπου II τεκμηριώνεται μέσω ορισμένων παρατηρήσεων. Συνήθως υπάρχει οικογενειακό ιστορικό διαβήτη στα άτομα που προσβάλλονται, συνήθως εμπλέκοντας συγγενή πρώτου βαθμού. Πράγματι, τα ποσοστά συνταύτισης στους ομόζυγους δίδυμους πλησιάζουν το 100%. Η συνάθροιση του διαβήτη σε ορισμένες εθνικές και φυλετικές ομάδες, ιδιαίτερα στους αυτόχθονες Αμερικανούς και σε άλλα αυτόχθονα άτομα, υπογραμμίζει την κληρονομική του φύση.

Μια ανησυχητική παρατήρηση είναι η νέα αύξηση της εμφάνισης του διαβήτη τύπου II στην παιδική ηλικία στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτό παρατηρείται, όταν η ισχυρή έκφραση και των δύο κύριων παραγόντων κινδύνου, δηλαδή η γενετική προδιάθεση και η παχυσαρκία, προσβάλλουν ένα νέο άτομο. Σήμερα ο διαβήτης τύπου II στην παιδική ηλικία είναι πιο συχνός σε μέλη εθνικών πληθυσμών υψηλού κινδύνου στις Ηνωμένες Πολιτείες, και συγκεκριμένα στους αυτόχθονες Αμερικανούς, Ισπανούς και Αφροαμερικανούς¹⁴. Επομένως, η νεαρή ηλικία δεν διαχωρίζει πλέον τον διαβήτη τύπου I από τον διαβήτη τύπου II. Στην πραγματικότητα υπολογίζεται ότι το 50% των παιδιών με διαβήτη πάσχουν από διαβήτη τύπου II και θα πρέπει πλέον να αντιμετωπιστεί αυτό το νέο κοινωνικό πρόβλημα υγείας.

Αντίσταση στην ινσουλίνη

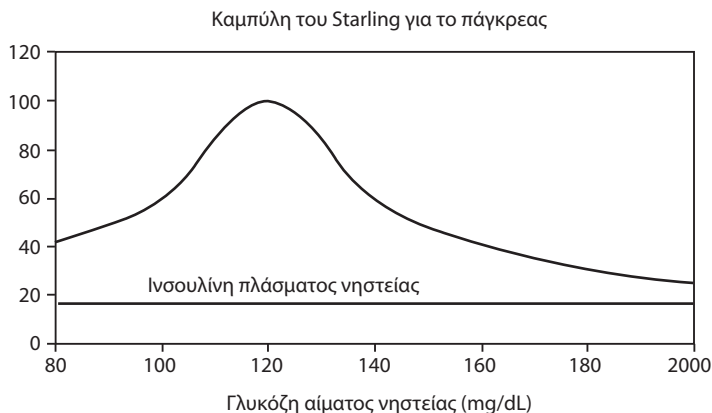
Παρόλο που ο διαβήτης τύπου II είναι αδιάψευστα μια γενετική διαταραχή, η ακριβής φύση της κληρονομούμενης ατέλειας δεν είναι ξεκάθαρη και είναι πιθανώς σύνθετη και πολυπαραγοντική. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο πλέον πιθανός κληρονομικός παράγοντας. Κατ' αρχάς παρατηρείται σχεδόν σε όλα τα νεοδιαγνωσθέντα άτομα με διαβήτη τύπου II. Επιπλέον, αναστρέφεται μόνο μερικώς με τη θεραπεία. Τέλος, μελέτες σε άπαχους, μη διαβητικούς συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με διαβήτη τύπου II και σε ασθενείς με βλάβη στην ανεκτικότητα στη γλυκόζη έχουν καταγράψει μια κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη σε αυτές τις «προδιαβητικές» παθήσεις¹⁴.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ποσοτοποιηθεί με τον πλέον ακριβή τρόπο με τη χρήση της ευγλυκαιμικής υπερινσουλινεμικής περιοριστικής μελέτης¹⁵. Σε αυτή τη διαδικασία σε ένα άτομο χορηγείται ενδοφλέβια ινσουλίνη υψηλής συγκέντρωσης με αποτέλεσμα τα επίπεδα πλάσματος να είναι περίπου 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Για την προστασία ενάντια στην υπογλυκαιμία στο άτομο επίσης χορηγείται διαφοροποιούμενου ποσού ενδοφλέβια γλυκόζη με ρυθμό που διατηρεί την ευγλυκαιμία. Η ποσότητα της γλυκόζης που εγχύεται ενδοφλέβια αντικατοπτρίζει ποσοτικά την ευαισθησία του ατόμου στην ινσουλίνη: όσο μικρότερη η έγχυση τόσο περισσότερο ευαίσθητος είναι στην ινσουλίνη, όσο υψηλότερη η έγχυση τόσο μεγαλύτερη η αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτες σε άτομα με διαβήτη τύπου II έχουν επιβεβαιώσει την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα στην ομάδα ελέγχου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη επίσης ανευρίσκεται σε αυτούς με IGT, υποδεικνύοντας ότι προηγείται της ανάπτυξης του διαβήτη τύπου II. Μελέτες ατόμων με διαβήτη που χρησιμοποίησαν διαδικασίες εξαγωγής γλυκόζης από διάφορα όργανα, έχουν εντοπίσει το σημείο αντίστασης στην ινσουλίνη κατά κύριο λόγο στο επίπεδο της πρόσληψης από τους σκελετικούς μυς. Αυτό είναι εννοιολογικά σημαντικό, εάν αναλογιστούμε τη σημασία της άσκησης στην πρόληψη και θεραπεία του διαβήτη τύπου II. Επομένως, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι θεμελιώδης στην παθογένεση του διαβήτη τύπου II και μπορεί να είναι ο κύριος κληρονομικός παράγοντας.

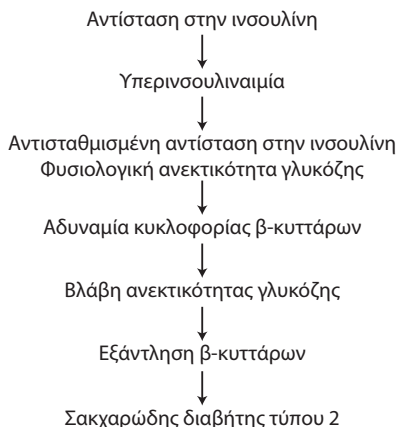
Έκκριση ινσουλίνης

Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι όλες οι καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη δεν έχουν ως αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία. Αυτό υποδεικνύει ότι μια απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων, είτε σχετική είτε απόλυτη, είναι επίσης προαπαιτούμενη για την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου II. Μεγάλο μέρος της βλάβης στην έκκριση ινσουλίνης είναι μάλλον επίκτητο, καθώς η απώλεια των β-κυττάρων στον διαβήτη τύπου II είναι περίπου 20-40%. Μέρος της ατέλειας μπορεί να εξηγηθεί μέσω της έννοιας της «τοξικότητας της γλυκόζης», όπου η υπεργλυκαιμία καθαυτή μπορεί να βλάψει την έκκριση ινσουλίνης και τη δράση της ινσουλίνης και επομένως να αποβεί αίτιο και επακόλουθο του μη αντισταθμισμένου διαβήτη. Το έλλειμμα στην έκκριση της ινσουλίνης είναι μερικώς αναστρέψιμο και μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά με διόρθωση της υπεργλυκαιμίας. Αυτό επίσης υπογραμμίζει το γεγονός ότι οι λειτουργικές και όχι οι ενδογενείς κυτταρικές ανωμαλίες στα β-κύτταρα εξηγούν τη βλάβη στην έκκριση ινσουλίνης που σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου II.

Η σημασία των ελλειμμάτων στην έκκριση ινσουλίνης κατανοείται καλύτερα μέσω της «καμπύλης του Starling» που προτάθηκε από τον DeFronzo¹⁶ (Σχ. 1.2). Το μοντέλο προήλθε από μία μετα-ανάλυση διασταυρωμένων μελετών στην



1.2 Διασταυρωμένα δεδομένα από δοκιμασία αντοχής στη στοματική γλυκόζη σε τέσσερις διαφορετικές ομάδες: φυσιολογική γλυκόζη αίματος νηστείας, βλάβη στην αντοχή στη γλυκόζη (IGT), διαβήτη τύπου 2 και μη ελεγχόμενος διαβήτης τύπου 2. Η καμπύλη ταιριάζει καλύτερα για να δώσει έμφαση στην αντισταθμιστική αύξηση και επακόλουθη μείωση στην έκκριση ινσουλίνης που παρατηρείται στο IGT και τον διαβήτη. Είναι ένα μοντέλο για την πρόοδο προς τον διαβήτη τύπου 2 που παρατηρείται σε ευρείες μελέτες.



1.3 Πρόσδος προς τον διαβήτη τύπου 2 (βιβλιογρ. αναφορά 17).

έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση σε κατάποση γλυκόζης διά του στόματος σε τέσσερις διαφορετικές κλινικές ομάδες: φυσιολογική γλυκόζη νηστείας, IGT, διαβήτη και μη ελεγχόμενος διαβήτης. Η αντισταθμιστική αύξηση στην έκκριση ινσουλίνης που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με IGT εξαφανίστηκε στην ομάδα με διαβήτη. Σε αυτούς με μη ελεγχόμενο διαβήτη η έκκριση ινσουλίνης είχε ση-

μαντική βλάβη. Παρόλο που προέρχεται από διασταυρωμένα δεδομένα, το μοντέλο αυτό προτείνει έναν μηχανισμό παρατήρησης της μεταστροφής ατόμων με IGT σε διαβήτη τύπου II. Πράγματι, στη φυλή Pima, μία γραμμική μελέτη «μεταστραφέντων ατόμων» από IGT σε διαβήτη τύπου II αποκάλυψε πως η έλλειψη της αντισταθμιστικής αύξησης στην έκκριση ινσουλίνης σε ανθεκτικά άτομα ήταν προγνωστική της ανάπτυξης του διαβήτη¹⁷ (Σχ. 1.3).

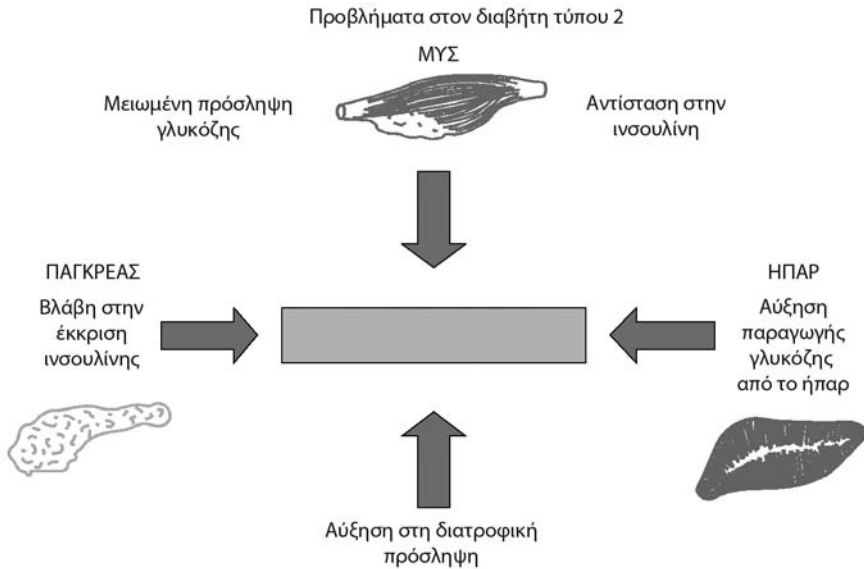
Προτείνεται ένα απλοποιημένο μοντέλο της παθογένεσης του διαβήτη τύπου II¹⁸. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει πρωταρχικό ρόλο στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου II και είναι κληρονομούμενη σε ορισμένες οικογένειες και εθνικές ομάδες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αντισταθμιστική αύξηση της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως παχυσαρκία και καθιστικός τρόπος ζωής, επιπροστίθενται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, προκαλώντας αυξημένες μεταβολικές επιβαρύνσεις. Μέσω μιας αντισταθμιστικής αύξησης στην έκκριση ινσουλίνης το άτομο μπορεί να διατηρεί φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ή να προοδεύει προς μια κατάσταση βλάβης στην ανεκτικότητα στη γλυκόζη, προδιαβήτη. Ωστόσο, σε βάθος χρόνου, η αντιστάθμιση β-κυττάρων αποτυγχάνει. Η ελλειμματική έκκριση ινσουλίνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα γενετικά προκαθορισμένων ορίων, από τη γήρανση, από «εξουθένωση β-κυττάρων» λόγω γήρανσης ή από «τοξικότητα γλυκόζης» διαλείπουσας υπεργλυκαιμίας. Στη συνέχεια μια σημαντική μείωση στη λειτουργία των β-κυττάρων οδηγεί στη μετατροπή σε υπεργλυκαιμία νηστείας και σε ανοιχτό διαβήτη τύπου II, όπως φαίνεται στους «προοδεύοντες» της φυλής Pima.

Μεταβολικές ανωμαλίες του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II

Η σωστή αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη απαιτεί μια βασική κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της υπεργλυκαιμίας. Για λόγους συντομίας η συζήτηση θα επικεντρωθεί στον διαβήτη τύπου II, διότι ο διαβήτης τύπου I έχει σχετικά λιγότερο σύνθετη παθοφυσιολογία και συναντάται λιγότερο συχνά. Όπως ορίζονται από τους DeFronzo και Ferraninì, τρεις μεταβολικές ανωμαλίες (Σχ. 1.4) που έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II οδηγούν στην ανάπτυξη και διατήρηση της υπεργλυκαιμίας:

1. Αντίσταση στην ινσουλίνη
2. Βλάβη στην έκκριση ινσουλίνης και
3. Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

Σε κατάσταση νηστείας η φυσιολογική γλυκόζη στο αίμα διατηρείται από την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης, κυρίως από το ήπαρ με κάποια συμβολή από τους νεφρούς. Ο ρυθμός ηπατικής παραγωγής γλυκόζης είναι περίπου 2 mg/kg ανά λεπτό ή 125 g καθημερινά σε ένα μέσο άτομο. Ο σκοπός αυτής της ενδογε-



1.4 Προβλήματα στον διαβήτη τύπου 2.

νούς παραγωγής γλυκόζης είναι να παρέχει καύσιμα για τον εγκέφαλο και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτή η ηπατική παραγωγή απαρτίζει το μεγαλύτερο μέρος της γλυκόζης αίματος νηστείας που συχνά μετριέται κλινικά.

Με την κατάποση γλυκόζης διά του στόματος συγκεκριμένα γεγονότα θα πρέπει να συμβούν με συντονισμένο τρόπο, ώστε να διασφαλίσουν τη διατήρηση φυσιολογικής ανεκτικότητας στη γλυκόζη. Αρχικά διεγείρεται η έκκριση ινσουλίνης. Στη συνέχεια η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης αποτρέπει την υπεργλυκαιμία μέσω καταστολής της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης (κυρίως στο ήπαρ) και διεγείροντας την πρόσληψη γλυκόζης και τη μεταφορά στους περιφερικούς ιστούς (κυρίες στους μυς).

Σε κατάσταση νηστείας υπάρχει αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

Στον διαβήτη τύπου II υπάρχουν αρκετά ελλείμματα στη φυσιολογική ρύθμιση της γλυκόζης αίματος. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II, παρά την αυξημένη περιβάλλουσα συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος, ο αυξημένος ρυθμός παραγωγής γλυκόζης αποτελεί στοιχείο αντίστασης στην ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος και δεν είναι δυνατό να κατασταλεί παρά μόνο με υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης. Δεύτερον, η απάντηση έκκρισης ινσουλίνης στη στοματική γλυκόζη διαταράσσεται αρχικά σε πρόωρο διαβήτη τύπου II με απώλεια ταχείας ή «πρώτης φάσης» αποδέσμευσης ινσουλίνης και επομένως με ένα σχετικό ή απόλυτο έλλειμμα στην ολική έκκριση, όπως συζητήθηκε στο μοντέλο «καμπύ-

Πίνακας 1.1. Κλινικά χαρακτηριστικά

	Τύπου 1	Τύπου 2
Ηλικία < 30 ετών	Ναι	Όχι
Κέτωση	Ναι	Όχι
Παχυσαρκία	Όχι	Ναι (90%)
Οικογενειακό ιστορικό	Πιθανό	Σύνηθες
Εθνικές ομάδες	Ευρωπαίοι	Αυτόχθονα άτομα
Ομοζυγωτικοί δίδυμοι	40%	90%
HLA τύπος	DR3/4	Κανένας
Αυτοαντισώματα	90%	10%
Επιπλοκές	Μίκρο-	Μάκρο-
Κύριο έλλειμμα	↓ Έκκρισης ινσουλίνης	↑ Αντίστασης ινσουλίνης
Παθογένεση	Αυτοάνοση	Ετερογενής

λης του Starling» της έκκρισης ινσουλίνης. Τρίτον, η μυϊκή πρόσληψη γλυκόζης, ως απάντηση στη στοματική γλυκόζη ή ενδογενή ινσουλίνη, μειώνεται και είναι πράγματι το κύριο σημείο αντίστασης στην ινσουλίνη στον διαβήτη τύπου II. Το πλέον πρόωρο πρόβλημα αποτελεί η μη οξειδωτική μυϊκή πρόσληψη γλυκόζης και η αποθήκευση ως γλυκογόνο.

Αυτά τα γεγονότα αλληλεπιδρούν και έχουν ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας. Σύμφωνα με την έννοια της «τοξικότητας της γλυκόζης», στη συνέχεια η υπεργλυκαιμία με τη σειρά της επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και εξασθενεί περαιτέρω την έκκριση ινσουλίνης. Η έναρξη του φαύλου κύκλου της τοξικότητας της γλυκόζης συμβάλλει στην προοδευτική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης και δράσης ινσουλίνης που χαρακτηρίζουν τον διαβήτη τύπου II και παρέχει ένα μοντέλο για την ερμηνεία των «εν δυνάμει» ατόμων, τα οποία μετατρέπονται από άτομα με βλάβη στην ανεκτικότητα στη γλυκόζη σε άτομα με διαβήτη τύπου II¹⁹. Στην αντιμετώπιση του μη ελεγχόμενου διαβήτη η θεραπεία της υπεργλυκαιμίας μπορεί να διακόψει τον φαύλο κύκλο της τοξικότητας της γλυκόζης και να έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση στην έκκριση της ινσουλίνης και στη δράση της ινσουλίνης.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου I και II συνοψίζονται στον Πίνακα 1.1.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ)

Η ΔΚΟ είναι μια ιατρικά επείγουσα κατάσταση σε ασθενείς με διαβήτη με συχνότητα 4-8 ανά χίλια χρόνια ασθενών²¹. Επηρεάζει σχεδόν εξολοκλήρου ασθενείς

με διαβήτη τύπου I, με περίπου το 25% να εκδηλώνει κλινικά τη ΔΚΟ κατά την περίοδο έναρξης του διαβήτη, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II με βαριά συνυπάρχουσα πάθηση. Οι ασθενείς συχνά χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ η συχνότητα θνησιμότητας είναι 2-5%.

Η παθογένεση της ΔΚΟ είναι η απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης ενόψει αφύσικα υψηλών συγκεντρώσεων αντιρρυθμιστικών ορμονών, συνήθως στο πλαίσιο μιας συνυπάρχουσας ασθένειας. Οι ορμόνες που εμπλέκονται σχετίζονται με την επινεφριδιοσυμπαθητική ενεργοποίηση, ιδιαίτερα κορτιζόλη και επινεφρίνη, όπως επίσης και γλυκαγόνου, αυξητικής ορμόνης και θυροξίνης. Η υποβόσκουσα ασθένεια είναι συνήθως λοίμωξη, τυπικά ιογενούς αιτιολογίας. Άλλοι παράγοντες πρόκλησης περιλαμβάνουν το χειρουργείο, το έμφραγμα μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την πνευμονική εμβολή, την εγκυμοσύνη και παράλειψη στη θεραπεία με ινσουλίνη.

Η μεταβολική κατάσταση των αυξημένων αντιρρυθμιστικών ορμονών σε συνθήκες έλλειψης ή απουσίας ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την αξιοσημείωτη αύξηση στην παραγωγή γλυκόζης κυρίως από το ήπαρ. Αυτό οδηγεί στην πολυουρία, στην απώλεια ελεύθερου ύδατος και εντέλει στην αφυδάτωση. Προκαλείται βλάβη στην πρόσληψη γλυκόζης στους μυς και οι αλλαγές στη μιτοχονδριακή οξειδωση των λιπαρών οξέων οδηγούν στην υπερβολική παραγωγή κετονών – ισχυρών οργανικών οξέων. Η συστηματική οξείδωση οδηγεί σε ανορεξία, κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο, συμβάλλοντας περαιτέρω στην αφυδάτωση. Η αναπνευστική αντιστάθμιση στη μεταβολική οξείδωση είναι συχνά η βαθιά, εργώδης αναπνοή τύπου Kussmaul. Η θεραπεία είναι επείγουσα και αποτελείται από εντατική αναπλήρωση υγρών και ηλεκτρολυτών, όπως επίσης και υψηλές δόσεις ινσουλίνης (0,1 U/kg/hour) για παρεμπόδιση παραγωγής κετονών. Η ΔΚΟ μπορεί να προληφθεί με την πρώιμη αναγνώριση: το πιο σημαντικό είναι να αντιμετωπιστεί η αφυδάτωση και να προσαρμοστεί —αλλά όχι να παραμεληθεί— η θεραπεία με ινσουλίνη κατά τη διάρκεια ασθένειας ή χειρουργείου.

Υπερωσμωτικό υπεργλυκαιμικό μη κετονικό σύνδρομο

Το Υπερωσμωτικό Υπεργλυκαιμικό Μη Κετονικό Σύνδρομο (ΥΥΜΚΣ) είναι μια οξεία επιπλοκή που κυρίως εντοπίζεται σε μεγαλύτερους ασθενείς με διαβήτη τύπου II. Οδηγεί σε πιο σοβαρή υπεργλυκαιμία και αφυδάτωση από ό,τι στη ΔΚΟ και σε μικρότερου βαθμού απ' ό,τι η έλλειψη κέτωσης²¹. Σε αντίθεση με τη ΔΚΟ που προκαλείται από ιογενή λοίμωξη, πρόκειται συνήθως για υποβόσκουσα βακτηριακή λοίμωξη, τυπικά της αναπνευστικής και ουροποιητικής οδού, που έχει ως αποτέλεσμα την εγκατάσταση του ΥΥΜΚΣ. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί πολυουρία και αυξημένη απώλεια υγρών. Οι ασθενείς που προσβάλλονται έχουν συχνά υποβόσκουσα νεφροπάθεια ή λαμβάνουν διουρητικά, κάτι που περαιτέ-

ρω περιορίζει την ικανότητα ουρικής συγκέντρωσης για πρόληψη απώλειας ελεύθερου ύδατος. Η παρουσία πεπερασμένης συγκέντρωσης ινσουλίνης στον ασθενή με διαβήτη τύπου II αποτρέπει την ανάπτυξη κετοξέωσης, αλλά επιτρέπει την πρόοδο υπεργλυκαιμίας και αυξημένης αφυδάτωσης. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν με αξιοσημείωτη υπεργλυκαιμία, συχνά > 700 mg%, μετά από ασθένεια διάρκειας ημερών έως εβδομάδων. Είναι συχνές οι νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως κρίσεις ή κώμα. Το έλλειμμα υγρών είναι συχνά 6-10 λίτρα και οι απώλειες καλίου μπορεί να αγγίζουν τα 400 meq. Η συχνότητα θνησιμότητας κυμαίνεται από 10-50%, συνήθως ως αποτέλεσμα νευρολογικών επιπτώσεων ή συνυπάρχουσας βακτηριακής λοίμωξης και σηπτικής κατάστασης.

Σε αντίθεση με τη ΔΚΟ, στη θεραπεία του ΥΜΚΣ θα πρέπει να δίνεται έμφαση στην αναπλήρωση παρά στη χορήγηση ινσουλίνης. Οι ασθενείς χρειάζονται σταδιακή ενυδάτωση (περίπου 50% της εκτιμώμενης απώλειας υγρών αντικαθίσταται στις πρώτες 24 ώρες) για πρόληψη πρόκλησης εγκεφαλικού οιδήματος. Η αναπλήρωση του καλίου θα πρέπει να είναι συνακόλουθη της χορήγησης ινσουλίνης, καθώς η πρόσληψη γλυκόζης και καλίου στους μυς μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία και καρδιακές αρρυθμίες. Ένας σχολαστικός έλεγχος για παρουσία βακτηριακής λοίμωξης, καθώς επίσης και η εμπειρική συστηματική θεραπεία με αντιβιοτικά, μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα του ΥΜΚΣ από τις σχετιζόμενες σηπτικές καταστάσεις. Με την εισαγωγή της κατ' οίκον παρακολούθησης της γλυκόζης και της εκπαίδευσης του ασθενή, το ΥΜΚΣ θα πρέπει να προλαμβάνεται σε μεγάλο ποσοστό και η εμφάνιση θα πρέπει να μειωθεί από τη σημερινή συχνότητα των 0,6 ανά χίλια χρόνια ασθενή²². Πράγματι, τώρα πλέον συνήθως εντοπίζεται μόνο σε ασθενείς που προηγουμένως δεν διαγνώστηκαν με διαβήτη και δεν είχαν τη γνώση για αναγνώριση των συμπτωμάτων.

Υπογλυκαιμία

Παρόλο που είναι σπάνια επικίνδυνη για τη ζωή, η υπογλυκαιμία είναι μια οξεία επιπλοκή των φαρμακολογικών θεραπειών του διαβήτη. Μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή της νοητικής κατάστασης, κρίσεις και κώμα, εάν διατηρηθεί και παραταθεί. Τα περισσότερα επεισόδια είναι ήπια έως μέτρια. Τα αίτια σχετίζονται με πείσση ινσουλίνης που είναι απόλυτη (από εξωγενή ινσουλίνη ή στοματικά υποβοηθήματα έκκρισης) ή σχετική (από άσκηση, αλκοόλ ή έλλειψη τροφής). Τα αρχικά συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της αντιρρύθμισης της γλυκόζης και της επινεφριδιοσυμπαθητικής ενεργοποίησης —συγκεκριμένα επινεφρίνης— που εμφανίζονται σε συγκέντρωση γλυκόζης 55-70 mg%. Η επινεφρίνη ευθύνεται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως τρόμος, ταχυκαρδία, εφίδρωση, πείνα και ευερεθιστότητα, που συνοδεύονται με σημεία ωχρότητας. Η νευρογλυκοπενία συνήθως παρουσιάζεται σε συγκεντρώσεις γλυκόζης < 55 mg%. Αυτό συχνά

οδηγεί στη σύγχυση και αλλοίωση του νοητικού επιπέδου. Ένα βαρύ επεισόδιο υπογλυκαιμίας είναι αυτό που απαιτεί βοήθεια από άλλο άτομο, για να διορθωθεί. Κλινικής σημασίας είναι η παρατήρηση ότι ασθενείς με συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας μπορεί να μην εμφανίσουν τα πρώιμα αντιρρυθμιστικά «προειδοποιητικά» συμπτώματα και να αναπτύξουν σποραδικά βαριά επεισόδια με νευρογλυκοπενία και νοητικές αλλοιώσεις. Αυτή η «υπογλυκαιμική έλλειψη συνείδησης» συχνά παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν εντατική θεραπεία ινσουλίνης. Η σχολαστική πρόληψη υπογλυκαιμικών επεισοδίων μπορεί να οδηγήσει στην αποκατάσταση της πρόωρης αντιρρυθμιστικής απάντησης²³.

Η θεραπεία της υπογλυκαιμίας θα πρέπει να είναι άμεση αλλά όχι υπερβολική, καθώς η υπερβολική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε αξιοσημείωτη υπεργλυκαιμία. Η αύξηση των εξωγενών αντιρρυθμιστικών ορμονών μπορεί να προκαλέσει μια αρνητική έκβαση στη θεραπεία από χαμηλού σακχάρου αίματος σε υπερβολικά υψηλού σακχάρου αίματος. Ο «κανόνας των 15» είναι ένα εύκολα απομνημονεύσιμο θεραπευτικό σχήμα: 15 g γλυκόζης διά του στόματος και επανεξέταση σε 15 λεπτά. Αυτό μετατρέπεται σε 3 ταμπλέτες γλυκόζης ή 4 ουγγιές αναψυκτικού ή χυμού. Για ένα βαρύ επεισόδιο στο οποίο προσβάλλεται η συνείδηση του ασθενή, θα πρέπει να χορηγηθεί γλυκαγόνη (1 mg) παρεντερικά και όχι παρακινδυνευμένη εισπνοή με βεβιασμένη στοματική θεραπεία.

Χρόνιες επιπλοκές

Παθογένεση μικροαγγειακών επιπλοκών

Δεν έχει ακόμη βρεθεί μια γενική παραδοχή για την παθογένεση των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη και μια ανασκόπηση των πιθανών υποψήφιων μηχανισμών είναι πέρα από τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου. Επιδημιολογικές μελέτες, ιδιαίτερα για την αμφιβληστροειδοπάθεια, έχουν εμπλέξει σε σημαντικό βαθμό την υπεργλυκαιμία ως αιτιολογικό παράγοντα. Η αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να συσχετιστεί με τη διάρκεια και τον βαθμό της υπεργλυκαιμίας, κάτι που υποδεικνύει μια σχέση δόσης-απάντησης. Ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ελλιπώς ελεγχόμενο διαβήτη και σε αυτούς με διαβήτη μεγαλύτερης διάρκειας. Αντίθετα, η επίτευξη σχολαστικού γλυκαιμικού ελέγχου και σχεδόν φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μπορεί να προλάβει ή να καθυστερήσει την ανάπτυξη των επιπλοκών²⁴. Οι θεωρίες που ενσωματώνουν την υπεργλυκαιμία στο παράδειγμά τους για μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνουν την υπόθεση του υπερφιλτραρίσματος²⁵, αυξημένη δραστηριότητα της οδού polyol-sorbitol²⁶, συσσώρευση προχωρημένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης²⁷, ενεργοποίηση κυτοκινών μέσω του υποδοχέα για συσσώρευση προχωρημένων τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης²⁸ και ενεργο-

ποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C²⁹. Αυτά είναι προς το παρόν πεδία έντονης επιστημονικής έρευνας. Πρόσφατα ο Brownlee³⁰ πρότεινε μια «ενοποιητική υπόθεση», που ενσωματώνει ορισμένες από αυτές τις υποθέσεις με κοινό μηχανισμό έναρξης της υπογλυκαιμίας και αυξημένης μιτοχονδριακής οξειδωτικής επιβάρυνσης. Η συζήτηση για μικροαγγειακές επιπλοκές θα περιοριστεί στην αμφιβληστροειδοπάθεια και τη νεφροπάθεια. Η διαβητική νεφροπάθεια που περιλαμβάνει στοιχεία τόσο μικροαγγειακής όσο και μακροαγγειακής αιτιολογίας αποτελεί αντικείμενο πιο σχολαστικής συζήτησης (βλ. Κεφ. 6).

Αμφιβληστροειδοπάθεια

Παρόλο που σχεδόν το 80% των ασθενών με διαβήτη θα έχουν κάποια αμφιβληστροειδοπάθεια κατά τη διάρκεια της ζωής τους, οι περισσότεροι θα περιοριστούν σε μια παρασκηνιακή ασθένεια που εμπεριέχει μικρό κίνδυνο για απώλεια όρασης και τύφλωση. Ευρήματα βυθοσκοπικής εξέτασης περιλαμβάνουν μικροανευρύσματα, μικρές αιμορραγίες «σημείου και κηλίδας», αμφιβληστροειδικές ισχαιμικές κακώσεις (κηλίδες βαμβακιού) και εξιδρώματα που αποτελούνται από λιπίδια (σκληρά) και πρωτεΐνες πλάσματος (μαλακά). Η παρασκηνιακή αμφιβληστροειδοπάθεια είναι μια εκδήλωση ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς λόγω απώλειας τριχοειδών και έκπτωσης και αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών στα μακρομόρια. Οπτικές διαταραχές και θολότητα είναι αποτέλεσμα οιδήματος στην ωχρά κηλίδα. Αυτό μπορεί να εμφανιστεί, εάν η περιοχή της κεντρικής όρασης της ωχράς κηλίδας επηρεάζεται από υπερβολική τριχοειδική διαρροή. Το οίδημα ωχράς κηλίδας μπορεί να χρειάζεται θεραπεία με laser φωτοπηξία για μείωση του τοπικού οιδήματος, που οδηγεί στη βελτίωση της οξύτητας κατά τους επόμενους μήνες.

Μετά από 20 χρόνια διαβήτη τύπου Ι ο επιπολασμός της επεκτεινόμενης αμφιβληστροειδοπάθειας είναι περίπου 20%³¹. Έχει προταθεί η υπόθεση ότι ως απάντηση στην ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς και στην έκπτωση των τριχοειδών υπάρχει αυξημένη παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων. Αυτά οδηγούν σε νεοαγγειοποίηση του αμφιβληστροειδούς, ιδιαίτερα γύρω από τα πιο κεντρικά αγγεία που εκπορεύονται από τον οπτικό δίσκο. Ένας πιθανός υποψήφιος αγγειογενετικός παράγοντας είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο οποίος έχει βρεθεί να υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις στην υαλοειδή κοιλότητα ασθενών με αμφιβληστροειδοπάθεια³².

Οι απορρυθμισμένες διαδικασίες νεοαγγειοποίησης δημιουργούν αγγεία που επεκτείνονται έξω από το επίπεδο του αμφιβληστροειδούς μέσα στην υαλοειδή κοιλότητα και είναι χαρακτηριστικό της επεκτεινόμενης αμφιβληστροειδοπάθειας. Αυτά τα ευπαθή αγγεία μπορεί να αιμορραγούν αυθόρμητα, αρχικά προ-

καλώντας υαλοειδή αιμορραγία και οξεία θολότητα στην όραση. Με το πέρασμα του χρόνου προκαλείται θρόμβωση και ανάκληση που μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και απώλεια όρασης. Ως απόδειξη της σημασίας του VEGF στην πρόοδο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, πρώιμα δεδομένα που χρησιμοποίησαν είτε ένα αντίσωμα ή έναν αναστολέα του VEGF έχουν δείξει κάποια πρώιμη κλινική επιτυχία στην σταθεροποίηση της πάθησης³³.

Για πάνω από 30 χρόνια η επεκτεινόμενη αμφιβληστροειδοπάθεια θεραπεύεται επιτυχώς με παν-αμφιβληστροειδική laser φωτοπηξία. Σε αυτή τη διαδικασία προκαλούνται πολλαπλά εγκαύματα laser στις περιφερικές, ισχαιμικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς. Μετά τη θεραπεία υπάρχει υποστροφή των πιο κεντρικών νεοαγγειακών αγγείων πιθανώς ως αποτέλεσμα της εξάλειψης της παραγωγής αγγειογενετικών παραγόντων, κυττάρων που υποβλήθηκαν σε φωτοπηξία. Έως ότου παρατηρηθεί ενεργητική αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, καθιστώντας τον κλινικό έλεγχο και την πρόληψη στοιχεία ύψιστης σημασίας. Οι ασθενείς γενικά θα πρέπει να ξεκινήσουν ετήσιες εξετάσεις ματιών μέσα σε 3 έως 5 χρόνια από τη διάγνωση. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου II θα πρέπει να εξετάζονται την περίοδο της διάγνωσης³⁴. Η πρόληψη και έλλειψη προόδου μπορεί να επιτευχθεί μέσω στενού ελέγχου της γλυκόζης, όπως αναφέρεται στη μελέτη του διαβητικού ελέγχου και των επιπλοκών (DCCT)³⁵. Η DCCT επίσης έδειξε με κομψότητα ότι ο κίνδυνος για αμφιβληστροειδοπάθεια αυξάνεται με κάθε σταδιακή αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C). Επιπλέον, σφιχτός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα με αναστολείς ενζύμου μετατροπών αγγειοτενσίνης (ACE), έχει βρεθεί να έχει κάποια αποτελεσματικότητα.

Νεφροπάθεια

Η νεφροπάθεια εξακολουθεί να είναι μια πολύ συχνή επιπλοκή του διαβήτη, με συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια της ζωής της τάξης του 30-50%. Περίπου το 40% των περιπτώσεων νεφροπάθειας τελικού σταδίου στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι λόγω της διαβητικής νεφροπάθειας. Ευτυχώς, η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας έχει οδηγήσει στη βελτίωση του κλινικού ελέγχου και στον εντοπισμό πρόωρης νεφροπάθειας, ενώ η παρεμβατική θεραπεία με αναστολείς ACE έχει βελτιώσει την έκβαση για το άτομο και για ολόκληρο τον πληθυσμό με διαβήτη.

Η παθογένεση της νεφροπάθειας κατανοείται καλύτερα μέσω της αιμοδυναμικής υπόθεσης, όπως προτάθηκε από τον Brenner³⁶. Κατά την περίοδο έναρξης της υπεργλυκαιμίας ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) αυξάνεται σε πάνω από 140 ml ανά λεπτό σε άτομα μέσω διαστάσεων. Με αυτή την υπερδιήθηση