

Αγγειακές επιδράσεις του Σακχαρώδη Διαβήτη

Α. Μιχαλακόπουλος, Κ. Παπαθανασίου, Θ. Χατζημπαλής,
Δ. Αλμαλιώτης, Β. Καραμπατάκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) μπορεί να προκαλέσει ποικίλες αγγειακές επιπλοκές, άμεσα ή έμμεσα, μέσω πολύπλοκων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, οι οποίες αποτελούν τις σοβαρότερες εκδηλώσεις της νόσου. Οι επιπλοκές αυτές περιλαμβάνουν την δημιουργία αγγειακών βλαβών σε μακροσκοπικό και μικροσκοπικό επίπεδο. Στην πρώτη κατηγορία συγκαταλέγονται η Εγκεφαλική Αγγειακή Νόσος, η Καρδιαγγειακή Νόσος και η Περιφερική Αγγειακή Νόσος, ενώ στην δεύτερη κατατάσσονται επιπλοκές όπως η Διαβητική Νεφροπάθεια, Αμφιβληστροειδοπάθεια και Νευροπάθεια. Η αθηροσκλήρωση είναι ο κύριος μηχανισμός δημιουργίας των μακροαγγειακών επιπλοκών και ο κύριος παράγοντας για την μείωση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών με ΣΔ, ενώ η Διαβητική Νεφροπάθεια και Αμ-

φιβληστροειδοπάθεια είναι οι κυριότεροι παράγοντες που συμβάλλουν στη Νεφρική Νόσο τελικού σταδίου και στην τύφλωση, αντίστοιχα. Τις τελευταίες δεκαετίες, παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης του διαβήτη παγκοσμίως και σε συνδυασμό με την αύξητική τάση του παγκόσμιου πληθυσμού σταδιακά αυξάνεται και ο συνολικός αριθμός των ατόμων με διαβήτη. Έτσι, η θεραπεία και η διαχείριση των αγγειακών επιπλοκών του Σακχαρώδη Διαβήτη αποτελεί μια σύγχρονη πρόκληση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης ανά τον κόσμο.

ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η διαβητική μακροαγγειακή νόσος είναι ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο ο διαβήτης μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών καθώς η προσβολή σημαντικών οργάνων μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία ή και θάνατο. Οι συνήθεις εντοπίσεις της νόσου αφορούν καρδιαγγειακές, αγγειακές εγκεφαλικές και περιφερικές αρτηριακές βλάβες¹. Είναι ενδεικτικό ότι μια συγκεντρωτική μελέτη διαπίστωσε παγκοσμίως ένα συνολικό ποσοστό μακροαγγειακών επιπλοκών 32,2% μεταξύ 4.549.481 ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2)².

Εργαστήριο Πειραματικής Οφθαλμολογίας, Α.Π.Θ.

Corresponding author: D. Almaliotis
e-mail: almaliotis_diamantis@yahoo.gr

1. Αθηροσκλήρωση στα πλαίσια του Σακχαρώδη Διαβήτη

Σε ιστολογικό επίπεδο, οι αθηρωματικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με διαβήτη δεν διαφέρουν από τις αλλοιώσεις σε ασθενείς στους οποίους κάποιο άλλο χαρακτηριστικό, όπως η υπερχοληστερολαιμία ή το κάπνισμα, αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου. Η χοληστερόλη, ιδίως ο LDL τύπος, θεωρείται συνήθως ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση αθηροσκλήρωσης. Ωστόσο, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 στην πλειονότητά τους δεν εμφανίζουν την αναμενόμενη αυξημένη LDL, αλλά μια χαρακτηριστική δυσλιπιδαιμία με κυρίως υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, την χαμηλή HDL και τα μικρά, πυκνά σωματίδια LDL³. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, η απολιποπρωτεΐνη Β που περιέχει τα παραπάνω σωματίδια LDL συγκρατείται στον αρτηριακό έσω χιτώνα και στρατολογεί τοπικά μονοκύτταρα μακροφάγα, τα οποία προσλαμβάνουν τις λιποπρωτεΐνες και διαφοροποιούνται σε αφρώδη κύτταρα. Οι παραγόμενες από αυτά κυτταροκίνες και οι χημειοκίνες κινητοποιούν την περαιτέρω ανοσιακή απόκριση και στρατολογούν πρόσθετα ανοσοκύτταρα. Σε συνδυασμό με την αντίσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην ινσουλίνη, οι αλλαγές αυτές προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εκδηλώνεται κυρίως με αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης. Η επακόλουθη στρατολόγηση λευκοκυττάρων αθροιστικά με τον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων της πλάκας, αυξάνει τον αριθμό των λευκοκυττάρων στον έσω χιτώνα του προσβαλλόμενου αγγείου. Σε προχωρημένο στάδιο, η απόπτωση των μακροφάγων συμβάλλει στο σχηματισμό νεκρωτικού πυρήνα, ενώ η τοπική απελευθέρωση μεταλλοπρωτεασών και άλλων ενζύμων μπορεί να οδηγήσει σε διάσπαση του ινώδους καλύμματος και επακόλουθη ρήξη της πλάκας. Η έκθεση του νεκρωτικού πυρήνα στο κυκλοφορούν αίμα μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση, οδηγώντας στα απειλητικά για τη ζωή συμβάντα της αθηροσκλήρωσης, συμπεριλαμβανομένου του Οξέως Εμφράγματος του Μυοκαρδίου και του Εγκεφαλικού Επεισοδίου.

2. Αγγειακή Εγκεφαλική Νόσος

Η κύρια εκδήλωση της διαβητικής αγγειακής εγκεφαλικής νόσου είναι το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο. Εκτός από την αγγειακή νόσο στον εγκέφαλο, μπορεί επίσης να σχετίζεται με την ανεπαρκή αιμάτωση του εγκεφάλου που προκαλείται από στένωση των καρωτιδών. Η μελέτη INTERSTROKE, η οποία περιελάμβανε δεδομένα σχετικά με τα εγκεφαλικά επεισόδια από 32 χώρες, έδειξε ότι σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου στους διαβητικούς ασθενείς ήταν αυξημένος κατά 16%⁴. Ταυτοχρόνως, σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ασθενείς, οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν χειρότερη έκβαση του εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς ο διαβήτης μεσολαβεί τόσο στην αγγειακή νόσο όσο και στη νευροπάθεια, επιδεινώνοντας τις νευρολογικές συνέπειες⁵.

3. Καρδιαγγειακή Νόσος

Οι ασθενείς με διαβήτη είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε δευτεροπαθείς αγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με την καρδιά. Οι κύριες εκδηλώσεις είναι η Στεφανιαία Νόσος, το Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και ο Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος (ΑΚΘ). Σοβαρότερη απώτερη συνέπεια της νόσου, πέραν του ΑΚΘ, αποτελεί η καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με τον Beckman, εκτός από την αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, ο διαβήτης επιδεινώνει και τις συνέπειές της⁶. Μια έρευνα σχετικά με τις συχνά εμφανιζόμενες καρδιομεταβολικές παθήσεις έδειξε ότι ο διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε σταδιακή απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων μέσω μηχανισμών οξειδωσης ή στρες του ενδοπλάσματικού δικτύου. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με διαβήτη που εμφανίζουν ΟΕΜ (32,0 ανά 1.000 ανθρωποέτη) έχουν περισσότερες πιθανότητες να υποστούν καρδιαγγειακό θάνατο σε σχέση με εκείνους που εμφανίζουν ΟΕΜ χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΣΔ (16,8 ανά 1.000 ανθρωποέτη)^{7,8}. Ωστόσο, σε παγκόσμια κλίμακα, λόγω της βελτίωσης της ιατρικής περίθαλψης στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, ο κίνδυνος δια-

βητικής καρδιαγγειακής νόσου παρουσιάζει σταδιακή μείωση. Αυτό μπορεί να οφείλεται, εν μέρει, στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου των διαβητικών ασθενών, αλλά μπορεί επίσης να σχετίζεται με τη μείωση της επίπτωσης της ίδιας της καρδιαγγειακής νόσου⁹.

4. Περιφερική Αγγειακή Νόσος

Μια ακόμη σημαντική εμφάνιση της διαβητικής μακροαγγειακής νόσου αποτελεί η Περιφερική Αγγειακή Νόσος (ΠΑΝ). Η κύρια αιτία των παθολογικών μεταβολών είναι η αθηροσκλήρωση των μεγάλων αιμοφόρων αγγείων των κάτω άκρων, που οδηγεί σε διαταραχές της κυκλοφορίας του αίματος. Έτσι, οι ασθενείς με διαβήτη έχουν σχεδόν 1,71 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν περιφερική αγγειακή νόσο σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς¹⁰. Επίσης, ο διαβήτης αυξάνει έτι περαιτέρω τις συνέπειες της ΠΑΝ επειδή προσβάλλονται και πιο απομακρυσμένα αγγεία των άκρων, ενώ μπορεί να προκαλέσει σκλήρυνση του μέσου χιτώνα και να επιταχύνει την αρτηριοσκλήρωση μέσω μηχανισμών όπως το οξειδωτικό στρες, η βλάβη του γενετικού υλικού σε κυτταρικό επίπεδο και η αγγειακή βλάβη¹¹.

ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Εκτός από τις μακροαγγειακές βλάβες, οι μικροαγγειακές βλάβες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη παθογένεση μεταγενέστερων επιπλοκών και γι' αυτό δεν πρέπει να παραβλέπονται.

1. Διαβητική Νεφρική Νόσος

Ο διαβήτης είναι η κύρια αιτία της διαβητικής νεφροπάθειας και ο πληθυσμός των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου αποτελείται σε μεγάλο ποσοστό από διαβητικούς ασθενείς¹². Παρόμοιες με εκείνες της αμφιβληστροειδοπάθειας, οι ιστολογικές εκδηλώσεις της διαβητικής νεφροπάθειας περιλαμβάνουν κατά βάση

πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Ο σημαντικότερος πρώιμος κλινικός παράγοντας κινδύνου είναι η λευκωματουρία, η οποία προκαλείται από αιμοδυναμικές μεταβολές και από την εξασθένηση του σπειραματικού φραγμού διήθησης. Οι αλλαγές σε αυτόν τον φραγμό περιλαμβάνουν την πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης και την υποχώρηση των ποδίσκων των ποδοκυττάρων¹³. Τα προφλεγμονώδη σήματα από τα σπειραματικά κύτταρα και τα διηθητικά μακροφάγα που συσσωρεύονται τοπικά προκαλούν τον πολλαπλασιασμό της διάμεσης εξωκυττάριας ουσίας. Μπορεί να ακολουθήσει απόπτωση των ποδοκυττάρων και των σπειραματικών ενδοθηλιακών κυττάρων, με τη σπειραματοσκλήρυνση να αποτελεί την πιο προχωρημένη παθολογική αλλαγή. Ενδεικτικό της σοβαρότητας της επίπτωσης του ΣΔΤ2 στη νεφρική λειτουργία είναι ότι σε ορισμένες περιοχές, έως και το 7% των αρχικά διαγνωσμένων διαβητικών ασθενών εμφανίζουν Νεφροπάθεια τελικού σταδίου, ενώ μια έρευνα έδειξε ότι ο επιπολασμός της νεφρικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 έφτασε το 25% μετά από 10 επισκέψεις παρakoλούθησης^{14,15}.

2. Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια

Οι διαβητικοί ασθενείς που πάσχουν από αμφιβληστροειδοπάθεια αντιπροσωπεύουν το 30% του συνολικού πληθυσμού με τη νόσο, ενώ διατρέχουν και μεγάλο κίνδυνο τύφλωσης. Επί του παρόντος, η αμφιβληστροειδοπάθεια διακρίνεται συνήθως σε παραγωγική και μη παραγωγική. Η κύρια διαφορά μεταξύ των δύο είναι η εμφάνιση νεοαγγείωσης. Ωστόσο, και οι δύο τύποι αμφιβληστροειδοπάθειας συνοδεύονται από την καταστροφή των περικυττάρων του αμφιβληστροειδούς, με αποτέλεσμα τα αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδούς να χάνουν την ικανότητα να διατηρούν τη φυσιολογική αγγειακή τάση, να γίνονται ασταθή και εύαλωτα σε οξειδωτικές βλάβες, οδηγώντας τελικά στην καταστροφή του φραγμού του αμφιβληστροειδούς για την πρόκληση μικροαγγειοπάθειας⁹. Οι πρώτες

παθολογικές αλλαγές στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η μειωμένη περικυτταρική κάλυψη των τριχοειδών αγγείων του αμφιβληστροειδούς και η εμφάνιση των ακανθοειδών τριχοειδών που αντιπροσωπεύουν την απόπτωση των περικυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων¹⁶. Η απόπτωση των αγγειακών κυττάρων προκαλείται από τον ανώμαλο μεταβολισμό της γλυκόζης, την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών από την μικρογλοία του αμφιβληστροειδούς ή από λευκοκύτταρα που προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών. Τελικό αποτέλεσμα είναι η απώλεια της αντιαποπτωτικής σηματοδότησης που μεσολαβείται από τον αυξητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF)¹⁶. Η μειωμένη αιμάτωση και η ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς προκαλούν στη συνέχεια αύξηση της έκφρασης αγγειογενετικών μορίων, συμπεριλαμβανομένων του VEGF, της ερυθροποιητίνης και άλλων αγγειακών αυξητικών παραγόντων¹⁷. Αυτοί οι παράγοντες προάγουν την παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και οδηγούν σε αυξημένη αγγειακή διαρροή¹⁷. Από μια πιο αισιόδοξη σκοπιά, μελέτες από το 2000 έως το 2017 δείχνουν ότι η επίπτωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε πολλές περιοχές έχει μειωθεί σημαντικά, με τη μεγαλύτερη μείωση να φτάνει το εκπληκτικό ποσοστό του 91% (μεταβολή από 1,7% σε 0,16%). Αυτές οι πτωτικές τάσεις μπορούν σε μεγάλο βαθμό να αποδοθούν σε καλύτερα επίπεδα θεραπείας και στη χρήση αποτελεσματικότερων μέτρων φροντίδας¹⁸.

3. Διαβητική Νευροπάθεια

Η παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας σχετίζεται με τους μηχανισμούς της διαβητικής μικροαγγειακής νόσου. Λόγω της σκλήρυνσης και της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών αγγείων, η ροή των τριχοειδών που τρέφουν τα νεύρα μειώνεται και μαζί με τη βλάβη των περινευρικών κυττάρων οδηγεί σε μια συνεχή κατάσταση υποξίας και οξειδωτικού στρες. Αυτοί οι μηχανισμοί έχουν συνδυαστική δράση και από

κοινού οδηγούν σε καταστροφή του νευρικού ιστού^{19,20}. Αδρά, η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να διαιρεθεί σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία, η οποία είναι πιο συχνή, ονομάζεται τυπική διαβητική περιφερική νευροπάθεια (DPN), γνωστή και ως εξαρτώμενη από το μήκος αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια (DSPN). Η δεύτερη κατηγορία είναι η άτυπη DPN, που ονομάζεται επίσης πολυνευροπάθεια²¹. Οι παράγοντες κινδύνου που προκαλούνται από τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα μπορεί να είναι κλινικά πιο σημαντικοί στην τυπική DPN, ενώ η άτυπη DPN είναι σπανιότερη και έχει λιγότερο προβλέψιμη πορεία νόσου.²²

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(2):25-32.
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular Diabet* 2018; 17(1):83.
3. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 135:447-459. [PubMed: 11560458]
4. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet (London, England)* 2016; 388(10046):761-775.
5. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312(1):H1-H20.
6. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and

atherosclerosis. JAMA 2002; 287(19):2570-2581.

7. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA 2015; 314(1):52-60.

8. Ritchie RH, Abel ED. Basic mechanisms of diabetic heart disease. Circ Res 2020; 126(11):1501-1525.

9. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia 2019; 62(1):3-16.

10. Song P, Rudan D, Wang M, Chang X, Rudan I. National and subnational estimation of the prevalence of peripheral artery disease (PAD) in China: a systematic review and meta-analysis. J Global Health 2019; 9(1), article 010601.

11. Ho CY, Shanahan CM. Medial arterial calcification. Arteriosclero Thromb Vasc Biol 2016; 36(8):1475-1482.

12. Stewart JH, McCredie MRE, Williams SM. Geographic, ethnic, age-related and temporal variation in the incidence of end-stage renal disease in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998-2002. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 2006; 21(8):2178-2183.

13. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008; 4:444-452. [PubMed]: 18607402

14. Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population-based study. BMJ (Clinical research ed.) 2018; 360:5295.

15. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development

and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003; 63(1):225-232.

16. Hammes HP, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. Diabetes 2011; 60:9-16. [PubMed: 21193734]

17. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2012; 366:1227-1239. [PubMed: 22455417]

18. Groeneveld Y, Tavenier D, Blom JW, Polak BCP. Incidence of sight-threatening diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus and numbers needed to screen: a systematic review, Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2019; 36(10):1199-1208.

19. Nowicki M, Kosacka J, Serke H, Blüher M, Spänel-Borowski K. Altered sciatic nerve fiber morphology and endoneurial microvessels in mouse models relevant for obesity, peripheral diabetic polyneuropathy, and the metabolic syndrome. J Neuro Res 2012; 90(1):122-131.

20. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. "Diabetic neuropathy," Diabetic neuropathy. Nature reviews. Disease primers, 2019; 5(1):41.

21. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010; 33(10):2285-2293.

22. Beckman A, Creager MA. Vascular complications of diabetes. Circ Res 2016; 118(11):1771-1785.