



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»**  
**ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: «ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ & ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: «ΕΙΛΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗ ΕΙΛΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**  
**ΤΥΠΟΥ II»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΑΚΡΙΒΟΥ ΜΑΡΙΑ**

**ΑΘΗΝΑ 2024**



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA**  
**FACULTY OF HEALTH & CARING SCIENCES**  
**NURSING DEPARTMENT**

**POSTGRADUATE PROGRAM**  
**«CHRONIC DISEASE MANAGEMENT»**  
**SPECIALTY: EDUCATION AND DIABETES CARE»**

**MASTER'S THESIS**

**SUBJECT: «SPECIFIC AND NON-SPECIFIC IMMUNITY IN TYPE 2  
DIABETES MELLITUS».**

**POSTGRADUATE STUDENT: AKRIVOU MARIA**

**ATHENS 2024**

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

*Βλάχου Ευγενία, Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, ΠΑ.Δ.Α.( Επιβλέπουσα Καθηγήτρια )*

Υπογραφή: .....

*Δούσης Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, ΠΑ.Δ.Α, Μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής*

Υπογραφή: .....

*Δρακοπούλου Μαριάννα, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, ΠΑ.Δ.Α, Μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής*

Υπογραφή: .....

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη, Ακρίβου Μαρία, με αριθμό μητρώου 20003, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων» και Ειδίκευσης «Εκπαίδευση και Φροντίδα στο Διαβήτη», του Τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολο τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 12 μήνες και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλούσα



ΑΚΡΙΒΟΥ ΜΑΡΙΑ

*Βλάχου Ευγενία Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, ΠΑ.Δ.Α. (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)*

Υπογραφή: .....

## ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «**Διαχείριση χρόνιων νοσημάτων**» με κατεύθυνση «**Εκπαίδευση και Φροντίδα στο Σακχαρώδη Διαβήτη**», του τμήματος Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας (Σ.Ε.Υ.Π.) του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του τμήματος Νοσηλευτικής.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

All rights reserved.

Copyright © Ακρίβου Μαρία, 2024

## ΔΗΛΩΣΗ – ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

Βεβαιώνω ότι, η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα προσωπικής μελέτης και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Τις δημοσιευμένες βιβλιογραφικές πηγές τις παραθέτω στο κεφάλαιο με τη λίστα της βιβλιογραφίας, του παρόντος εκπονήματος.

Όνομ/μο:



ΑΚΡΙΒΟΥ ΜΑΡΙΑ

*...Αφιερώνεται,  
στη Σταυρίνα και στην Αλεξάνδρα...*

## *Ευχαριστίες*

*Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς αλληλεπιδράσεων με διάφορα άτομα, καθένα από τα οποία έπαιξε ένα σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της. Αξίζει λοιπόν, να αφιερώσω την παρούσα σελίδα για να ευχαριστήσω ειλικρινά τα άτομα αυτά για την βοήθεια που μου προσέφεραν.*

*Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας :*

*Και πρώτα απ' όλα, στην επιβλέπουσα καθηγήτρια της διπλωματικής μου εργασίας και Επισημονικά Υπεύθυνη της Ειδίκευσης: «Εκπαίδευση και Φροντίδα στο Διαβήτη» του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διαχείριση Χρόνιων Νοσημάτων», κυρία Βλάχου Ευγενία για τη συνεχή καθοδήγηση, για το αμείωτο ενδιαφέρον, την αμέριστη υποστήριξη, τις ουσιαστικές συμβουλές, καθώς επίσης και την αδιάκοπη συμπαράσταση και ενθάρρυνση που μου παρείχε όλο αυτό το χρονικό διάστημα.*

*Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές της τριμελούς επιτροπής, κύριο Ζούση Ευάγγελο και κυρία Δρακοπούλου Μαριάννα.*

*Επιπρόσθετα, να ευχαριστήσω θερμά, την Διευθύντρια μου, κυρία Αικατερίνη Χαρανά γιατί από την πρώτη στιγμή πίστεψε σε μένα και με στήριξε καθώς και στις συναδέλφους-φίλες, Βασιλική Σούλια και Άννα Μίχτη, για την συνεχή υποστήριξη και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, όποτε τη χρειαζόμου.*

*Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στο σύζυγο μου και στην οικογένειά μου, για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόηση τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.*



## **Περιεχόμενα**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ.....	3
ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	4
ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ.....	5
ΔΗΛΩΣΗ – ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ.....	6
Εισαγωγή.....	11
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>13</b>
1. Το ανοσοποιητικό σύστημα.....	13
1.1 Μη ειδική ανοσία.....	15
1.2 Ειδική ανοσία.....	18
1.2.1 Παθητική και ενεργητική ανοσοποίηση στην επίκτητη–ειδική ανοσία...20	
2. Φλεγμονή .....	21
3. Ανοσοανεπάρκεια .....	21
4. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) .....	22
4.1 Παράγοντες που προκαλούν τον ΣΔ2 .....	23
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>25</b>
5. Η σύνδεση του ΣΔ2 με το ανοσοποιητικό σύστημα .....	25
5.1 Ανοσοποιητική διέγερση στον ΣΔ2 .....	26
5.2 ΣΔ2 και λοιμώξεις .....	28
5.3 Ασθένειες που σχετίζονται με τη μη ειδική ανοσία και το ΣΔ2 .....	32
5.4 ΣΔ2 και COVID-19 .....	36
5.5 ΣΔ2, παχυσαρκία και COVID-19 .....	39

6. Εμβολιασμός ατόμων με ΣΔ2 .....	40
6.1 Εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β .....	42
6.2 Εμβολιασμός για τον πνευμονιόκοκκο .....	42
6.3 Εμβολιασμός για τη γρίπη .....	43
6.4 Εμβολιασμός για τον Έρπητα Ζωστήρα .....	44
6.5 Εμβολιασμός για τον COVID-19 .....	45
6.6 Εμβολιασμός για την πρόληψη της φυματίωσης .....	46
7. Η συμβολή του νοσηλευτή στα μέτρα ενίσχυσης της εμβολιαστικής κάλυψης των ατόμων με ΣΔ 2 .....	47
8. Συμπεράσματα .....	50
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	52
ABSTRACT .....	54
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	55

## Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι ένα σημαντικό πρόβλημα για τον πληθυσμό παγκοσμίως. Αυτή η μεταβολική νόσος χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, λόγω της ανεπαρκούς παραγωγής ινσουλίνης από το πάγκρεας. Μια φλεγμονώδης απόκριση εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της ανοσολογικής απόκρισης στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα με παρουσία φλεγμονωδών μεσολαβητών που παράγονται από λιποκύτταρα και μακροφάγα στον λιπώδη ιστό. Ωστόσο, η χαμηλή και χρόνια φλεγμονή βλάπτει τα Βήτα κύτταρα του παγκρέατος και οδηγεί σε ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης, η οποία οδηγεί σε υπεργλυκαιμία. Η υπεργλυκαιμία στον διαβήτη θεωρείται ότι προκαλεί δυσλειτουργία της ανοσολογικής απόκρισης, η οποία αποτυγχάνει να ελέγξει την εξάπλωση των εισβολέων παθογόνων σε διαβητικά άτομα. Ως εκ τούτου, τα άτομα με διαβήτη είναι γνωστό ότι είναι πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις (Berbudi et al, 2020).

Παραδοσιακά, ο ΣΔ τύπου 2 θεωρείται καθαρά μεταβολικό σύνδρομο σε αντίθεση με τον ΣΔ τύπου 1 που είναι αποτέλεσμα μιας αυτοάνοσης διαταραχής σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η παχυσαρκία και η έλλειψη άσκησης, είναι κλασικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για τον ΣΔ τύπου 2, αλλά έως πρόσφατα δεν είχαν συνδεθεί με την παθογένεια του ΣΔ τύπου 1. Ωστόσο, η συχνότητα και των δύο τύπων αυξάνει, και αυτή η αύξηση φαίνεται να ακολουθεί παράλληλη πορεία με την αλλαγή του τρόπου ζωής, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχουν κοινά στοιχεία στην παθογένεια και όχι μόνο στην τελική κλινική εκδήλωση των δύο τύπων. Έτσι, η παχυσαρκία (και η λιποτοξικότητα) έχει ενοχοποιηθεί για την αύξηση της συχνότητας (ή την πιο πρόωμη εκδήλωση) του ΣΔ τύπου 1 αλλά και του ΣΔ τύπου 2 καθώς έχει συνδεθεί με ανοσολογικές διαταραχές (Pickup J. C, 2004).

Γενικά, μια καλύτερη ρύθμιση του ΣΔ οδηγεί σε βελτίωση κυτταρικών λειτουργιών καθώς και της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού. Επιπλέον, ορισμένοι μικροοργανισμοί γίνονται πιο μολυσματικοί σε περιβάλλον με υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκόζη. Ένας άλλος μηχανισμός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο επιπολασμό λοιμώξεων σε διαβητικούς ασθενείς είναι η αυξημένη προσκόλληση των μικροοργανισμών στα διαβητικά κύτταρα σε σύγκριση με τα μη

διαβητικά κύτταρα. Ενδεχομένως η υδατανθρακική σύνθεση του υποδοχέα να παίζει ρόλο σε αυτό το φαινόμενο (Geerlings and Hoepelman, 1999).

Η ικανότητα ενός οργανισμού να αμύνεται ενάντια σε κάποιον εξωτερικό βλαπτικό παράγοντα και να μην υφίσταται τις συνέπειές του, ονομάζεται ανοσία, ένας όρος που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1910 και διακρίνεται: Στη μη ειδική, που ονομάζεται και φυσική ή έμφυτη και στην ειδική ή επίκτητη. Η *μη ειδική ανοσία* υπάρχει από τη γέννηση του οργανισμού και δεν εξελίσσεται. Περιλαμβάνει τους φυσιολογικούς φραγμούς του δέρματος και των βλεννογόνων που αποτρέπουν την είσοδο λοιμογόνων παραγόντων στον οργανισμό, καθώς και μηχανισμούς άμυνας, που ενεργοποιούνται αμέσως μετά την επίδραση βλαπτικού ερεθίσματος. Οι μηχανισμοί αυτοί δεν διακρίνουν τους διάφορους λοιμογόνους παράγοντες μεμονωμένα, αλλά αντιλαμβάνονται τις διαφορές που δημιουργεί η παρουσία ξένου παράγοντα μέσα στον οργανισμό. Αντίθετα, η *ειδική ανοσία* εμφανίζεται και εξελίσσεται μετά την επαφή με το βλαπτικό παράγοντα και αναπτύσσεται αργά, αρκετές μέρες ή εβδομάδες αργότερα. Τα δύο προαναφερθέντα είδη ανοσίας συνεργάζονται στενά μεταξύ τους (Moutschen et al, 1992).

Η καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο εμφανίζονται δυσλειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε νέες θεραπείες και προλήψεις για μολυσματικές ασθένειες και συννοσηρότητες ΣΔ τύπου 2, βελτιώνοντας έτσι το αποτέλεσμα της θεραπείας μολυσματικών ασθενειών καθώς και της ποιότητας ζωής τους.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Το ανοσοποιητικό σύστημα

Το ανοσοποιητικό σύστημα εκτελεί μια σημαντική λειτουργία, προστατεύει το σώμα από επικίνδυνες ουσίες, παθογόνα και κυτταρικές αλλοιώσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ασθένεια. Αποτελείται από μια ποικιλία οργάνων, κυττάρων και πρωτεϊνών. Η ύπαρξη του ανοσοποιητικού συστήματος εφόσον λειτουργεί σωστά δεν παρουσιάζει σημάδια διαβήτη. Τα μικρόβια που δεν έχουν εκτεθεί ποτέ στην άμυνα του οργανισμού στο παρελθόν είναι επίσης πιθανό να οδηγήσουν σε νόσηση. Ορισμένα βακτήρια οδηγούν σε ασθένεια μόνο σε επαφή για πρώτη φορά μαζί τους. Οι κύριες λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η καταπολέμηση μικροοργανισμών που προκαλούν ασθένειες (παθογόνα) όπως βακτήρια, ιοί, παράσιτα και μύκητες (Brandes et al., 2019).

Ενεργοποιεί ένα ευρύ φάσμα ξένων οντοτήτων που το σώμα δεν αναγνωρίζει ως δικές του. Αυτές οι χημικές ουσίες, γνωστές στην επιστημονική κοινότητα, οι πρωτεΐνες στις εξωτερικές μεμβράνες των μικροβίων, των μυκήτων και των ιών είναι γνωστές ως αντιγόνα. Το ανοσοποιητικό σύστημα διέρχεται από μια αλυσίδα αποκρίσεων όταν τα αντιγόνα συνδέονται με τους υποδοχείς τους στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Όταν το ανθρώπινο σώμα συναντά για πρώτη φορά ένα παθογόνο μικρόβιο, συχνά αποθηκεύει πληροφορίες σχετικά με την ασθένεια και τον τρόπο καταπολέμησής της. Θα είναι σε θέση να αποκρούσει το μικρόβιο μόλις έρθει ξανά σε επαφή μαζί του. Είναι ασυνήθιστο για το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτίθεται στα κύτταρα λόγω τέτοιων πρωτεϊνών. Μερικές φορές το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να επιτεθεί σε υγιή κύτταρα επειδή πιστεύει ότι είναι επιβλαβείς εισβολείς. Στη συνέχεια, συνεχίζει η απόπτωση των υγιών κυττάρων του σώματος. Μια αυτοάνοση απόκριση περιγράφει αυτό το φαινόμενο (Menche, 2016).

Χωρίζεται στο έμφυτο (μη ειδικό) σύστημα και στο προσαρμοστικό (ειδικό) σύστημα. Και τα δύο αυτά συστήματα συνεργάζονται όταν ένα βακτήριο ή άλλη δυνητικά επιβλαβής ουσία δημιουργεί μια ανοσολογική απόκριση. Το μη ειδικό ανοσοποιητικό σύστημα, ή έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, προστατεύει τον οργανισμό από επιβλαβή μικρόβια και τοξίνες. Προκειμένου να το καταπολεμήσει, το ανοσοποιητικό σύστημα αναπτύσσει κύτταρα όπως φυσικά κύτταρα δολοφόνους και

φαγοκύτταρα. Η κύρια δουλειά του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος είναι να εξουδετερώνει τις επιβλαβείς χημικές ουσίες και τα παθογόνα που εισέρχονται στο σώμα μέσω του δέρματος ή του πεπτικού συστήματος. Τα αντισώματα, τα οποία παράγονται από το προσαρμοστικό (ειδικό) ανοσοποιητικό σύστημα, χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση των ιών που το σώμα έχει προηγουμένως αντιμετωπίσει και νικήσει. Αυτό εννοούμε όταν μιλάμε για μια «συγκεκριμένη» ή «μαθημένη» ανοσολογική απάντηση. Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα μαθαίνει και εξελίσσεται συνεχώς, επιτρέποντάς του να καταπολεμά μικρόβια και ιούς που ποικίλλουν με την πάροδο του χρόνου.

Είναι ένα πολύπλοκο σύνολο οργάνων, κυττάρων και μορίων που συνεργάζονται για να προστατεύσουν το σώμα από επιβλαβείς παράγοντες. Η μη ειδική ανοσία υπάρχει από τη γέννηση και δεν αναπτύσσεται, ενώ ειδική ανοσία εμφανίζεται και αναπτύσσεται μετά από επαφή με τον επιβλαβή παράγοντα. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν λοιμώξεις πιο συχνά από τους μη διαβητικούς (Daryabor et al, 2019). Η διαδικασία λοίμωξης σε διαβητικούς ασθενείς περιπλέκεται περαιτέρω από την ανοσοανεπάρκεια, την αυξημένη προσκόλληση μικροοργανισμών στα διαβητικά κύτταρα, την παρουσία μικρο- και μακροαγγειακής νόσου ή νευροπάθειας και μεγάλο αριθμό ιατρικών παρεμβάσεων. Η καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο το ανοσοποιητικό σύστημα δυσλειτουργεί κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε νέες θεραπείες και προληπτικά μέτρα για μολυσματικές ασθένειες και συννοσηρότητες τύπου 2 ΣΔ (Daryabor et al, 2019; Moutschen et al, 1992 ; Zhou et al., 2018).

Εκτός από τους δομικούς και χημικούς φραγμούς, το ανοσοποιητικό σύστημα έχει δύο κύριες γραμμές άμυνας έναντι των λοιμώξεων. Αυτές είναι η ειδική και η μη ειδική ανοσία. Η ειδική ανοσία είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού ενάντια στις εισβάλλουσες λοιμώξεις. Αυτή είναι μια ταχεία ανοσοαπόκριση που εμφανίζεται μέσα σε λίγα λεπτά ή ώρες από την πρόκληση και δεν έχει ανοσολογική μνήμη. Από την άλλη πλευρά, η μη ειδική ανοσία είναι αντιγονοεξαρτώμενη και αντιγονοειδική. Έχει χωρητικότητα μνήμης που επιτρέπει στον ξενιστή να αναπτύξει μια πιο γρήγορη και αποτελεσματική ανοσολογική απόκριση σε μελλοντικές εκθέσεις σε αντιγόνα. Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα και τα έμφυτα αντίστοιχά του λειτουργούν παράλληλα, και ελαττώματα σε κάθε σύστημα μπορεί να οδηγήσουν σε ασθένειες ή

καταστάσεις όπως φλεγμονή, αυτοάνοσα νοσήματα, διαταραχές ανοσοανεπάρκειας και αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Marshall et al., 2018).

Πιο συγκεκριμένα, το ανοσοποιητικό σύστημα είναι μια ομάδα κυττάρων, ουσιών και διεργασιών που συνεργάζονται για να προστατεύσουν το δέρμα, την αναπνευστική οδό, το πεπτικό σύστημα και άλλα όργανα από εξωτερικά αντιγόνα, όπως μικροοργανισμούς (οργανισμοί όπως βακτήρια, μύκητες και παράσιτα), ιούς, καρκινικά κύτταρα και δηλητήρια. Εκτός από τα ανατομικά και χημικά εμπόδια που μας προστατεύουν από τη μόλυνση, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να χωριστεί σε δύο «γραμμές άμυνας»: την έμφυτη ανοσία και την προσαρμοστική ανοσία.

Η έμφυτη ανοσία (μη ειδική ανοσία) είναι η πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στις εισβολείς ασθένειες. Είναι ένας ανεξάρτητος από αντιγόνο (μη ειδικός) αμυντικός μηχανισμός που χρησιμοποιείται από τον ξενιστή αμέσως ή εντός ωρών από την έκθεση σε ένα αντιγόνο. Επειδή η έμφυτη ανοσοαπόκριση στερείται ανοσολογικής μνήμης, το σώμα δεν μπορεί να εντοπίσει ή να «θυμηθεί» το ίδιο παθογόνο αν εκτεθεί ξανά στο ίδιο παθογόνο στο μέλλον. Η προσαρμοστική ανοσία (ειδική ανοσία), από την άλλη πλευρά, είναι αντιγονοεξαρτώμενη και αντιγονοειδική, με μια περίοδο υστέρησης μεταξύ της έκθεσης στο αντιγόνο και της μέγιστης απόκρισης. Η δυνατότητα για μνήμη επιτρέπει στον ξενιστή να αναπτύξει μια πιο γρήγορη και αποτελεσματική ανοσολογική απόκριση σε μελλοντικές εκθέσεις σε αντιγόνα, χαρακτηριστικό της προσαρμοστικής ανοσίας (Marshall et al., 2018).

### **1.1 Μη ειδική ανοσία**

Η μη ειδική ανοσία έχει τέσσερις τύπους προστατευτικών φραγμών: ανατομικούς (δέρμα και βλεννογόνους), φυσιολογικούς (θερμοκρασία, χαμηλό pH και χημικούς μεσολαβητές), ενδοκυτταρικούς και φαγοκυτταρικούς και φλεγμονώδεις. Τα κύτταρα και οι μηχανισμοί που είναι κρίσιμοι για την επιτυχία της έμφυτης ανοσίας σε ιούς που παρακάμπτουν τους ανατομικούς φραγμούς έχουν λάβει μεγάλη προσοχή (Shirakawa et al, 2016).

Η ταχεία στρατολόγηση των ανοσοκυττάρων σε θέσεις μόλυνσης και φλεγμονής μέσω της παραγωγής κυτοκινών και χημειοκινών (μικρές πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη διακυτταρική επικοινωνία και στρατολόγηση) είναι μια βασική λειτουργία της έμφυτης ανοσίας. Κατά τη διάρκεια της έμφυτης ανοσίας, η παραγωγή κυτοκίνης κινητοποιεί πολλαπλά αμυντικά συστήματα σε όλο το σώμα, διεγείροντας επίσης τις τοπικές κυτταρικές αποκρίσεις σε μόλυνση ή τραυματισμό. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF), η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι βασικές φλεγμονώδεις κυτοκίνες που παράγονται κατά την πρόιμη απόκριση στη βακτηριακή μόλυνση (IL-6). Αυτές οι κυτοκίνες απαιτούνται για την έναρξη της κυτταρικής στρατολόγησης και της τοπικής φλεγμονής που απαιτείται για την εξάλειψη των παθογόνων. Συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη πυρετού. Η απορρύθμιση της φλεγμονώδους παραγωγής κυτοκίνης συνδέεται συχνά με φλεγμονώδεις ή αυτοάνοσες ασθένειες, καθιστώντας τις πιθανούς θεραπευτικούς στόχους (Notarangelo, 2010).

Το σύστημα του συμπληρώματος είναι ένας μεταβολικός καταρράκτης που εντοπίζει και καταπίνει βακτήρια και άλλα παθογόνα. Καθιστά τα παθογόνα ευαίσθητα στη φαγοκυττάρωση, τη διαδικασία με την οποία τα κύτταρα του ανοσοποιητικού καταπίνουν μικροοργανισμούς και εξαλείφουν τα κυτταρικά υπολείμματα, και επίσης καταστρέφει άμεσα ορισμένα παθογόνα και μολυσμένα κύτταρα. Η φαγοκυτταρική λειτουργία της έμφυτης ανοσοαπόκρισης βοηθά στην απομάκρυνση των νεκρών κυττάρων ή των συμπλεγμάτων αντισωμάτων, καθώς και στην απομάκρυνση ξένων ουσιών που υπάρχουν σε όργανα, ιστούς, αίμα και λέμφο. Μπορεί επίσης να διεγείρει την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση κινητοποιώντας και ενεργοποιώντας τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen Presenting Cell, APC) (Notarangelo, 2010).

Τα φαγοκύτταρα (μακροφάγα και ουδετερόφιλα), τα δενδριτικά κύτταρα, τα μαστοκύτταρα, τα βασεόφιλα, τα ηωσινόφιλα, τα φυσικά κύτταρα φονείς (Natural Killers, NK) και τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα συμμετέχουν στην έμφυτη ανοσολογική απόκριση. Τα φαγοκύτταρα υποδιαιρούνται περαιτέρω σε δύο τύπους κυττάρων: ουδετερόφιλα και μακροφάγα. Και οι δύο τύποι κυττάρων εξυπηρετούν τον ίδιο σκοπό: καταβροχθίζουν (φαγοκυττάρουν) μικροοργανισμούς και τους καταστρέφουν. Εκτός από τις φαγοκυτταρικές τους ιδιότητες, τα ουδετερόφιλα έχουν κόκκους και ενζυμικές οδούς που βοηθούν στην απομάκρυνση των επιβλαβών



βακτηρίων. Σε αντίθεση με τα ουδετερόφιλα, τα οποία είναι βραχύβια κύτταρα, τα μακροφάγα είναι κύτταρα μεγάλης διάρκειας που εμπλέκονται στην παρουσίαση αντιγόνων στα T κύτταρα και στη φαγοκυττάρωση (Notarangelo, 2010). Τα δενδριτικά κύτταρα φαγοκυτταρώνονται και λειτουργούν ως APC, πυροδοτώντας προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις και λειτουργούν ως βασικοί αγγελιοφόροι μεταξύ της έμφυτης και της προσαρμοστικής ανοσίας (Shirakawa et al, 2016).

Τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα μοιράζονται πολλές ομοιότητες και τα δύο παίζουν σημαντικό ρόλο στην πυροδότηση οξέων φλεγμονωδών αποκρίσεων όπως αυτές που βρίσκονται στις αλλεργίες και το άσθμα. Τα μαστοκύτταρα διαδραματίζουν επίσης κρίσιμο ρόλο ως «κύτταρα φρουρού» του ανοσοποιητικού συστήματος που παράγουν κυτοκίνες νωρίς σε μόλυνση ή τραυματισμό. Τα βασεόφιλα βρίσκονται στην κυκλοφορία, σε αντίθεση με τα μαστοκύτταρα, τα οποία βρίσκονται στον συνδετικό ιστό γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία και είναι ιδιαίτερα άφθονα κοντά στις επιφάνειες των βλεννογόνων. Τα ηωσινόφιλα παίζουν σημαντικό ρόλο στην καταστροφή των παρασίτων, τα οποία συχνά είναι πολύ μεγάλα για να καταποθούν και ρυθμίζουν τις οδούς αλλεργίας και άσθματος. Τα φυσικά κύτταρα φονιάς (NK) είναι σημαντικά για την απόρριψη όγκων και τη θανάτωση κυττάρων που έχουν μολυνθεί από ιούς μέσω της απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Τα κύτταρα NK είναι επίσης πηγή μιας άλλης κυτοκίνης, της ιντερφερόνης- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), η οποία βοηθά στην κινητοποίηση των APC και στην ανάπτυξη αποτελεσματικής αντιϊκής ανοσίας. Τα T λεμφοκύτταρα παράγουν κυτοκίνες όπως IL-4, IFN- $\alpha$  και IL-17 (Notarangelo, 2010; Marshall et al., 2018; Shirakawa et al, 2016).

## 1.2 Ειδική ανοσία

Η λειτουργία του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος συμβάλλει στην ανάπτυξη προσαρμοστικής ανοσίας (ειδική ανοσία), η οποία είναι κρίσιμη όταν η έμφυτη μη ειδική ανοσία αποτυγχάνει να εξαλείψει επιτυχώς τα παθογόνα. Οι κύριες λειτουργίες της προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης είναι οι εξής:

- αναγνώριση ειδικών «μη εαυτών» αντιγόνων που τα διακρίνουν από τα «αυτό-» αντιγόνα.
- δημιουργία ανοσολογικών δραστικών μονοπατιών ειδικών για παθογόνα που εξαλείφουν συγκεκριμένα παθογόνα ή κύτταρα μολυσμένα από παθογόνο.
- ανάπτυξη μιας ανοσολογικής μνήμης που μπορεί να εξαλείψει γρήγορα ένα συγκεκριμένο παθογόνο σε περίπτωση επακόλουθων λοιμώξεων.

Ο ακρογωνιαίος λίθος του επιτυχημένου εμβολιασμού κατά των μολυσματικών ασθενειών είναι η προσαρμοστική ανοσοαπόκριση. Το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από αντιγονοειδικά T-κύτταρα, τα οποία πολλαπλασιάζονται ως απόκριση στη διέγερση APC και B κύτταρα, τα οποία να παράγουν αντισώματα (Schroeder, Cavacini, 2010; Daryabor et al, 2019).

Ενώ η φυσική ανοσία μπορεί να καταπολεμήσει λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις όταν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί παρουσιάζουν μεγαλύτερη λοιμογόνο ικανότητα ή διαφύγουν από τον μηχανισμό της φυσικής ανοσίας ενεργοποιείται η ειδική ανοσία. Σε αυτή συνυπάρχουν κυτταρικοί και χημικοί μηχανισμοί οι οποίοι είναι εξειδικευμένοι για το συγκεκριμένο παθογόνο, κάτι που δε συμβαίνει με τους μηχανισμούς της μη ειδικής φυσικής ανοσίας οι οποίοι έχουν στόχο ευρείες κατηγορίες παθογόνων.

Τα χαρακτηριστικά της ειδικής - επίκτητης ανοσίας είναι τα εξής:

1. Συνυπάρχουν κυτταρικοί και χημικοί μηχανισμοί οι οποίοι επάγονται από την εισβολή του παθογόνου (προσαρμογή). Το σύστημα της ειδικής ανοσίας είναι πολύ στενά συνδεδεμένο με το σύστημα της μη ειδικής ανοσίας (φυσική ανοσία), το οποίο είναι απαραίτητο για την αρχική αναγνώριση του παθογόνου.

2. Η επίκτητη ανοσία έχει ανοσολογική μνήμη και η απάντηση της επίκτητης ανοσίας σε επαναλαμβανόμενη έκθεση με τον ίδιο μικροοργανισμό είναι πιο έντονη και έχει όλο και πιο αυξημένη ειδικότητα

3. Τα κύτταρα της ειδικής ανοσίας είναι τα Β και Τ λεμφοκύτταρα. Η αναγνώριση του παθογόνου γίνεται με ειδικούς υποδοχείς στα Β (υποδοχέας Β κυττάρων - BCR) και Τ λεμφοκύτταρα (υποδοχέας Τ κυττάρων - TCR). Οι υποδοχείς αυτοί σε μεγάλο βαθμό ποικίλουν και εμφανίζουν υψηλού βαθμού ειδικότητα στην ταυτοποίηση των αντιγόνων των μικροοργανισμών.

Τα Τ κύτταρα αναπτύσσονται από αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα στο μυελό των οστών και μεταναστεύουν για να ωριμάσουν στον θύμο αδένα. Οι υποδοχείς Τ κυττάρων είναι μια ποικιλόμορφη ομάδα υποδοχέων που δεσμεύουν αντιγόνο που εκφράζονται στη μεμβράνη αυτών των κυττάρων (TCR). Η κλωνική ανάπτυξη κυτταροτοξικών Τ κυττάρων παράγει κύτταρα που απελευθερώνουν χημικές ουσίες που προκαλούν το θάνατο των κυττάρων-στόχων. Όταν η μόλυνση εκκαθαριστεί, τα περισσότερα κύτταρα πεθαίνουν και καθαρίζονται από τα φαγοκύτταρα. Ωστόσο, ένα κλάσμα αυτών των κυττάρων διατηρούνται ως κύτταρα μνήμης που μπορούν γρήγορα να εξελιχθούν σε κύτταρα τελεστές όταν εκ νέου εκτεθούν στο ίδιο αντιγόνο (Schroeder, Cavacini, 2010; Daryabor et al, 2019).

Τα Β κύτταρα αναπτύσσονται από αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα στο μυελό των οστών και αφήνουν τον μυελό των οστών με ειδικούς υποδοχείς δέσμευσης αντιγόνου στις μεμβράνες τους (Makowski et al, 2020). Ο κύριος σκοπός των Β κυττάρων είναι να παράγουν αντισώματα έναντι ξένων αντιγόνων. Τα Β κύτταρα πολλαπλασιάζονται και εξελίσσονται σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα ή Β κύτταρα μνήμης όταν ενεργοποιούνται από εξωτερικά αντιγόνα που περιέχουν ειδικούς υποδοχείς αντιγόνου. Τα κύτταρα Β μνήμης όταν εκτεθούν εκ νέου σε αντιγόνα, θα ανταποκριθούν γρήγορα δημιουργώντας αντισώματα και καταστρέφοντάς τα. Από την άλλη πλευρά, τα πλασματοκύτταρα είναι βραχύβια και ενώ συχνά υφίστανται απόπτωση εάν αφαιρεθούν τα ερεθίσματα που πυροδοτούν την ανοσολογική απόκριση, παράγουν μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων που διεισδύουν στο αίμα και τους ιστούς και παρέχουν καλή άμυνα έναντι της μόλυνσης (Bonilla, Oettgen, 2010).

4. Ο χημικός μηχανισμός της ειδικής ανοσίας αφορά στα αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες), τα οποία είναι γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες αναγνωρίζουν αντιγόνα. Τα αντισώματα εξουδετερώνουν τα παθογόνα ή τα ωθούν, συνήθως μέσω της οψωνινοποίησης, να καταστραφούν είτε από δραστικά κύτταρα (κυτταροκτόνα T λεμφοκύτταρα, φαγοκύτταρα) ή από το συμπλήρωμα.

### **1.2.1 Παθητική και ενεργητική ανοσοποίηση στην επίκτητη – ειδική ανοσία**

Η παθητική ή ενεργητική ανοσοποίηση χρησιμοποιείται για την επίτευξη επίκτητης ανοσίας. Η παθητική ανοσοποίηση είναι η μετάδοση της ενεργητικής χημικής ανοσίας από το ένα άτομο στο άλλο με τη μορφή «έτοιμων» αντισωμάτων. Μπορεί να συμβεί αυθόρμητα μέσω της διαπλακουντιακής μεταφοράς μητρικών αντισωμάτων στο αναπτυσσόμενο έμβρυο ή μπορεί να δημιουργηθεί τεχνητά με ένεση σε λήπτη με εξωγενή αντισώματα που δημιουργούνται συχνά για το σκοπό αυτό και στρέφονται κατά μιας συγκεκριμένης ασθένειας ή τοξίνης. Όταν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος μόλυνσης και ανεπαρκής χρόνος για το σώμα να δημιουργήσει τη δική του ανοσοαπόκριση, ο τελευταίος χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων χρόνιων ή ανοσοκατασταλτικών διαταραχών. Η ενεργός ανοσοποίηση είναι η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι ενός συγκεκριμένου αντιγόνου ή ασθένειας μετά από έκθεση σε αντιγόνο. Μπορεί να αποκτηθεί με αυθόρμητη μόλυνση με μικροοργανισμούς ή με ενοφθαλμισμό με εξασθενημένα παθογόνα, αδρανοποιημένους οργανισμούς ή συγκεκριμένες πρωτεΐνες ή υδατάνθρακες που είναι γνωστό ότι ενισχύουν την ανοσία. Ο αποτελεσματικός ενεργός εμβολιασμός απαιτεί συχνά τη χρήση "επικουρικών" που ενισχύουν την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να ανταποκρίνεται σε εγχύσεις αντιγόνου (Marshall et al., 2018).

## **2. Φλεγμονή**

Οι ανοσοπαθολογικές πτυχές συχνά περιλαμβάνουν ανεπαρκώς ελεγχόμενες φλεγμονώδεις αποκρίσεις και βλάβη ιστού που προκύπτει από φλεγμονή. Οι ελλείψεις στην ανοσολογική ρύθμιση σχετίζονται με μια ποικιλία χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωρίαση, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και το άσθμα. Η φλεγμονή χαρακτηρίζεται από θερμότητα, ερυθρότητα, πρήξιμο και δυσφορία. Η φλεγμονή μπορεί να είναι η φυσική απάντηση του ξενιστή στη μόλυνση και μια απαραίτητη διαδικασία για την απαλλαγή του σώματος από τα μικρόβια ή μπορεί να γίνει ανεξέλεγκτη και να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονώδη νόσο. Η υπερπαραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (όπως TNF, IL-1 και IL-6) και η έλξη φλεγμονωδών κυττάρων (όπως τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα) μέσω της λειτουργίας των χημειοκινών είναι σημαντικοί οδηγοί της φλεγμονώδους διαδικασίας. Οι αλλαγές στην αγγειακή διαπερατότητα και την ευαισθησία στον πόνο προκαλούνται από πρόσθετους μεσολαβητές που απελευθερώνονται από στρατολογημένα και ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Turvey, Broide, 2010; Marshall et al., 2018).

## **3. Ανοσοανεπάρκεια**

Η ανοσοανεπάρκεια είναι μια κατάσταση κατά την οποία η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να καταπολεμά τις μολυσματικές ασθένειες εξασθενεί ή απουσιάζει εντελώς. Οι διαταραχές ανοσοανεπάρκειας μπορεί να προκληθούν από ένα πρωτογενές γενετικό ελάττωμα το οποίο μπορεί να επηρεάσει είτε την έμφυτη είτε την επίκτητη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος αναστέλλοντας συγκεκριμένα κύτταρα ή μονοπάτια του ανοσοποιητικού συστήματος ή μπορεί να προκληθεί από δευτερεύουσα αιτία. δευτερογενής ανοσοανεπάρκεια), όπως ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις, υποσιτισμός, αυτοάνοση ή θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Ορισμένες διαταραχές, όπως η λευχαιμία και το πολλαπλό μυέλωμα, μπορούν επίσης να επηρεάσουν άμεσα ή έμμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ανοσοανεπάρκεια είναι επίσης ένα καθοριστικό χαρακτηριστικό του AIDS, το οποίο προκαλείται από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ο HIV επιτίθεται άμεσα στα T<sub>H</sub> κύτταρα και έμμεσα καταστέλλει άλλες αποκρίσεις του ανοσοποιητικού συστήματος (Notarangelo, 2010; Turvey, Broide, 2010).

#### 4. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια από τις πιο κοινές μεταβολικές ασθένειες στον κόσμο, η ανάπτυξη της οποίας προκαλείται κυρίως από τον συνδυασμό δύο κύριων παραγόντων: την ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης από τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος και την αδυναμία των ευαίσθητων στην ινσουλίνη ιστών να ανταποκρίνονται στην ινσουλίνη. Η απελευθέρωση και η δράση της ινσουλίνης πρέπει να ανταποκρίνονται με ακρίβεια στις μεταβολικές απαιτήσεις. Επομένως, οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη σύνθεση και απελευθέρωση ινσουλίνης, καθώς και η απόκριση της ινσουλίνης στους ιστούς, πρέπει να ρυθμίζονται αυστηρά. Έτσι, ελαττώματα σε οποιονδήποτε από τους σχετικούς μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολικές ανισορροπίες που συμβάλλουν στην παθογένεση του ΣΔ2.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ανησυχητικές τιμές, προμηνύοντας ένα ανησυχητικό μέλλον για τις προβλέψεις για ΣΔ2. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation - IDF), ο διαβήτης σκότωσε 4,2 εκατομμύρια ανθρώπους το 2019 και επηρέασε 463 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 20 έως 79 ετών, αριθμός που θα μπορούσε να ανέλθει στα 700 εκατομμύρια μέχρι το 2045. Ο διαβήτης είναι η υποκείμενη αιτία του κόστους υγειονομικής περίθαλψης τουλάχιστον 720 δισεκατομμυρίων δολαρίων το 2019. Πάνω από το 90% των περιπτώσεων διαβήτη είναι ΣΔ2, μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, αντίσταση στην ινσουλίνη των ιστών (Insulin Resistance - IR) και ανεπαρκείς αντισταθμιστικές αποκρίσεις στην έκκριση ινσουλίνης.

Η εξέλιξη της νόσου κατακλύζει την έκκριση ινσουλίνης για τη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία. Το κύριο χαρακτηριστικό των ασθενών με ΣΔ2 είναι η παχυσαρκία ή το υψηλό ποσοστό σωματικού λίπους, κυρίως στην κοιλιακή χώρα. Σε αυτό το πλαίσιο, ο λιπώδης ιστός προάγει το IR μέσω διαφόρων φλεγμονωδών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free fatty acids - FFA). Οι κύριοι παράγοντες της επιδημίας ΣΔ2 είναι η παγκόσμια παχυσαρκία, ο καθιστικός

τρόπος ζωής, οι δίαιτες με πολλές θερμίδες και η γήρανση του πληθυσμού, τα οποία έχουν τετραπλασιάσει τη συχνότητα και τον επιπολασμό του ΣΔ2

Τα όργανα που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του ΣΔ2 περιλαμβάνουν το πάγκρεας (βήτα και άλφα κύτταρα), το ήπαρ, τους σκελετικούς μύες, τους νεφρούς, τον εγκέφαλο, το λεπτό έντερο και τον λιπώδη ιστό. Τα εξελισσόμενα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η απορρύθμιση των λιποκινών, η φλεγμονή και η μικροχλωρίδα του εντέρου, η ανοσολογική απορρύθμιση και η φλεγμονή έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί παθοφυσιολογικοί παράγοντες. Η επιδημιολογία του ΣΔ2 επηρεάζεται τόσο από τη γενετική όσο και από το περιβάλλον. Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο μετά την έκθεση σε περιβάλλοντα που χαρακτηρίζονται από καθιστική συμπεριφορά και υψηλή θερμιδική πρόσληψη (Galicía et al. 2020).

#### **4.1 Παράγοντες που προκαλούν τον ΣΔ2**

Ο διαβήτης τύπου 2 - η πιο κοινή μορφή διαβήτη - προκαλείται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων του τρόπου ζωής και των γονιδίων. Τα άτομα που είναι σωματικά ανενεργά και υπέρβαρα ή παχύσαρκα έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2. Το υπερβολικό βάρος μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη, κάτι που είναι κοινό σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Η θέση του σωματικού λίπους παίζει επίσης ρόλο. Το υπερβολικό λίπος στην κοιλιά έχει συνδεθεί με αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου 2 και παθήσεις της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων.

Ο διαβήτης τύπου 2 συνήθως ξεκινά με αντίσταση στην ινσουλίνη, μια κατάσταση κατά την οποία τα κύτταρα των μυών, του ήπατος και του λίπους δεν χρησιμοποιούν καλά την ινσουλίνη. Ως αποτέλεσμα, το σώμα χρειάζεται περισσότερη ινσουλίνη για να βοηθήσει τη γλυκόζη να εισέλθει στα κύτταρα. Στην αρχή, το πάγκρεας παράγει περισσότερη ινσουλίνη για να ανταποκριθεί στην πρόσθετη ζήτηση. Με την πάροδο του χρόνου, το πάγκρεας δεν μπορεί να παράγει αρκετή ινσουλίνη και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνονται (Fernández-Real, Pickup, 2012; NIDDK, 2016).

Η ηλικία, η αδράνεια και η παχυσαρκία είναι παράγοντες κινδύνου για διαβήτη τύπου 2, αλλά τα γονίδια ενός ατόμου μπορούν επίσης να παίξουν ρόλο. Όσον αφορά τους γενετικούς καθοριστικούς παράγοντες, έχουν συνδεθεί με διαβητικά γονίδια που μπορεί να μειώσουν την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη ή και στο να συμβάλλουν σε ανεπαρκή έκκριση αυτής για την αντιστάθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος (όπως γονίδια κυτοκίνης) έχουν συνδεθεί με την αιτιολογία προβλημάτων χρόνιων ασθενειών. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν επίσης να επηρεάσουν εάν κάποιος θα αναπτύξει διαβήτη τύπου 2. Οι πιθανότητες κληρονομικότητας της νόσου είναι οι εξής: η ύπαρξη ενός γονέα με διαβήτη τύπου 2 αυξάνει τις πιθανότητες κάποιου να εμφανίσει τη νόσο κατά 40% (Medical news, 2022; Fernández-Real, Pickup, 2012).



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση της ειδικής και της μη ειδικής ανοσίας με τον ΣΔ2.

**Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων Pubmed και Scopus και περιλαμβάνει τυχαιοποιημένες μελέτες, άρθρα και επιστημονικά συγγράμματα στην Ελληνική και στην Αγγλική γλώσσα χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά: διαβήτη τύπου II, ειδική ανοσία, μη ειδική ανοσία, ανοσολογική απόκριση, εμβολιασμός, Type II diabetes, adaptive and innate immunity, immune response, vaccination.

### 5. Η σύνδεση του ΣΔ2 με το ανοσοποιητικό σύστημα

Οι ασθενείς με ΣΔ τείνουν να είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις, αλλά το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται επίσης να είναι σε κίνδυνο. Τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος παράγουν και εκκρίνουν ινσουλίνη στην κυκλοφορία του αίματος ως απόκριση σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μετά από ένα γεύμα. Η ινσουλίνη και οι υποδοχείς ινσουλίνης συνδέονται με τις κυτταρικές μεμβράνες, με αποτέλεσμα οι μεταφορείς γλυκόζης να μετατοπίζονται κατά μήκος της μεμβράνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα κύτταρα και τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (Alberti, 1998; Marshall et al, 2018).

Η υπεργλυκαιμία προκαλείται από ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας, ελαττωματική δραστηριότητα ινσουλίνης ή και τα δύο (IDF Diabetes Atlas, 2013). Αυτό σχετίζεται με μακροχρόνιο τραυματισμό και ανεπάρκεια οργάνων και ιστών. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)- στον λιπώδη ιστό των παχύσαρκων τρωκτικών (Hotamisligil, 1993· Marshall, Warrington, Watson, 2018). Η ιντερλευκίνη (IL)-6, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου και οι πρόσθετοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές βρέθηκαν να είναι αυξημένες στο πλάσμα των παχύσαρκων τρωκτικών (Kershaw, 2004; Halberg, 2008).

Η εισροή ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκόζης σε παχύσαρκα άτομα αναστέλλει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης (Rui, 2001; Marshall, Warrington, Watson, 2018). Η υπερτριγλυκεριδαιμία που σχετίζεται με την παχυσαρκία προκαλεί αύξηση των λιπαρών οξέων στους ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς και προάγει τη γλυκονεογένεση στα ηπατοκύτταρα και την απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ. Η διασταύρωση μεταξύ παθογόνων T κυττάρων και μακροφάγων σε παχύσαρκο λιπώδη ιστό επιδεινώνει τη φλεγμονή του λιπώδους ιστού και την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη. Ως απόκριση στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη, τα παγκρεατικά κύτταρα αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναιμία (Chawla, 2011; Berbudi, 2016).

Αντίθετα, η χρόνια αυξανόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε εξάντληση των κυττάρων και ανεπάρκεια ινσουλίνης με την πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, η συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων και φλεγμονωδών μεσολαβητών προκαλεί κυτταρικό θάνατο, οδηγώντας σε μακροχρόνια υπεργλυκαιμία και ΣΔ2 (Hotamisligil, 2006; Marshall, Warrington, Watson, 2018).

### **5.1 Ανοσοποιητική διέγερση στον ΣΔ2**

Η συμμετοχή της ανοσοποιητικής διέγερσης στην παθοφυσιολογία εμφάνιση του ΣΔ2, σχετίζεται με τον λιπώδη ιστό. Όπως και όλοι οι άλλοι φυσιολογικοί ιστοί στο σώμα μας, κατοικείται από έναν αριθμό μακροφάγων και λεμφοκυττάρων (T και B), τα οποία σχηματίζουν μια γραμμή προστασίας του ιστού. Ωστόσο, όταν αυξάνεται ο λιπώδης ιστός, αυξάνεται και ο αριθμός των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων που τον διεισδύουν, και αυτά τα κύτταρα ενεργοποιούνται περισσότερο με ταχύτερο ρυθμό, ακόμη και απουσία οποιασδήποτε επιβλαβούς αιτίας (Wu et al, 2007; Rocha et al, 2008).

Η παχυσαρκία προκαλεί αύξηση της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων του αίματος (γλυκοτοξικότητα και λιποτοξικότητα, αντίστοιχα), θέτοντας τα λιποκύτταρα, τα κύτταρα και τα κύτταρα στο ήπαρ και τον υποθάλαμο σε συνεχή κατάσταση στρες, πυροδοτώντας έμφυτη και επίκτητη ανοσία. Τα λιποκύτταρα παράγουν λιποκίνες οξειάς φάσης και κυτοκίνες όπως IL-1, IL-6 και TNF-, οι οποίες ενεργοποιούν B και T κύτταρα καθώς και μακροφάγους. Ως αποτέλεσμα αυτής της διέγερσης, τα κύτταρα

καθίστανται πιο ευαίσθητα στην απόπτωση που προκαλείται από T λεμφοκύτταρα (Maedler, 2001; Maedler, 2002; Bonilla, Oettgen, 2010).

Το TNF- είναι ιδιαίτερα σημαντικό γιατί προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του υποδοχέα και κυτταρικό θάνατο των βήτα κύτταρων (Igoillo-Esteve et al, 2010). Ο TNF- απελευθερώνεται σε σημαντικές ποσότητες από το σπλαχνικό λίπος, υπονοώντας μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της αύξησης βάρους, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του διαβήτη. Υπάρχουν δύο μέθοδοι που μπορεί να χρησιμοποιήσει το ανοσοποιητικό για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Τα αυτοαντιγόνα κυττάρων, τα οποία δεν εκτέθηκαν ποτέ στα T λεμφοκύτταρα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης και ως εκ τούτου δεν έχουν κεντρική ανοχή, αποκαλύπτονται και τα ενεργοποιούν. Ως αποτέλεσμα, εάν κάποια αυτοαντιδραστικά T λεμφοκύτταρα απέφευγαν την απόπτωση κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, είναι πολύ πιθανό να ενεργοποιηθούν όταν αντιλαμβάνονται τα αυτοαντιγόνα των κυττάρων ως ξένα κατά την ενήλικη ζωή (Kamradt, 2001; Brooks-Worrell, Palmer, 2012).

Εναλλακτικά, η απόπτωση των κυττάρων που ενισχύεται από τη γλυκοτοξικότητα διαφέρει από τον κανονικό προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, με αποτέλεσμα «μη φυσιολογικό» κυτταρικό θάνατο που ενεργοποιεί τα T λεμφοκύτταρα και, ως αποτέλεσμα, ειδική ανοσία, μέσω αυτοαντιγόνων. Το τελικό αποτέλεσμα του γλυκογόνου και της λιποτοξικότητας είναι η αύξηση της απόπτωσης στα κύτταρα.

Οι ακόλουθες παρατηρήσεις χαρακτηρίζουν ιδιαίτερα τη φλεγμονή στα νησίδια του παγκρέατος. Αυξάνεται η παρουσία μακροφάγων στις νησίδες των ασθενών με ΣΔ2. Το κλάσμα των νησίδων που περιέχουν τουλάχιστον 5 κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος κυμαίνεται από 0,6 τις εκατό έως 5,6 τις εκατό. Σε αντίθεση με τον ΣΔ1, ο ΣΔ2 καταστρέφει τα κύτταρα με διαφορετικό μηχανισμό και έτσι έχει διαφορετικό ρυθμό. Η αύξηση του αριθμού των λευκών συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2. Τα T κύτταρα είναι μια κρίσιμη σύνδεση μεταξύ της φλεγμονώδους και ειδικής ανοσολογικής απόκρισης (Ehses et al, 2007; Richardson et al, 2009; Igoillo-Esteve et al, 2010).

Οι Brooks-Worrell et al το 2014, ανέπτυξαν μια μέθοδο για τη μέτρηση της διέγερσης των αντιγόνων που παραβρίσκονται στα νησίδα του παγκρέατος από Τ κύτταρα οδήγησαν στην ανακάλυψη της παρουσίας αυτοαντιδραστικών Τ κυττάρων σε ασθενείς με λανθάνον αυτοάνοσο διαβήτη σε ενήλικες (LADA - Latent Autoimmune Diabetes of Adults). Μια άλλη σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτοανοσίας και ΣΔ2 είναι ότι η παρουσία των Τ κυττάρων συνδέεται με πιο σοβαρή κυτταρική βλάβη και χαμηλότερα υπολείμματα έκκρισης ινσουλίνης, ενθαρρύνοντας τη διήθηση τόσο των μακροφάγων όσο και των Τ κυττάρων στο φλεγμονώδες πάγκρεας, και τη παραγωγή κυτοκινών.

Όλα τα προαναφερθέντα υποστηρίζουν μια ανώμαλη παρουσίαση αντιγόνων στον λιπώδη ιστό στην παχυσαρκία (η οποία θεωρείται ως αναπόσπαστο στοιχείο του ΣΔ2) η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ειδική ανοσολογική ενεργοποίηση, μέσω των Τ κυττάρων. Εκτός από τα αυτοαντιδραστικά Τ κύτταρα, η παχυσαρκία συνδέεται με απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, χημειοκινών και λιποκινών, οι οποίες προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα και λεμφοκύτταρα. Η αύξησή των φλεγμονωδών κυττάρων και των λεμφοκυττάρων στην παχυσαρκία και το ΣΔ2 οφείλεται πιθανότατα σε μια σύνδεση μεταξύ της φλεγμονής και του θανάτου των κυττάρων στα νησίδα του παγκρέατος λόγω αυτοανοσίας. Επιπλέον, τα παχύσαρκα ποντίκια και οι άνθρωποι έχουν χαμηλότερα επίπεδα ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων στο σπλαχνικό τους λίπος (Poggi M, 2009).

## 5.2 ΣΔ2 και λοιμώξεις

Όσον αφορά τις διαβητικές λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για τους κλινικούς ιατρούς λόγω των μοναδικών χαρακτηριστικών τους. Όπως έχει αποδειχθεί εμπειρικά, οι διαβητικοί είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις και αυτό το φαινόμενο φαίνεται να έχει διπλό χαρακτήρα. Αυτοί οι ασθενείς, ειδικότερα, τείνουν να είναι πιο επιρρεπείς σε κοινές ασθένειες όπως η πνευμονιοκοκκική πνευμονία ή η πνευμονική φυματίωση από τον γενικό πληθυσμό, με δυσοίωνα πρόγνωση λόγω του υψηλότερου κινδύνου επακόλουθων. Οι σπανιότερες λοιμώξεις όπως η ρινοφαρυγγική βλεννογονίτιδα και η κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα, από την άλλη πλευρά, εντοπίζονται ουσιαστικά αποκλειστικά σε διαβητικούς ασθενείς (Λούπα, 2005; Ferlita et al., 2019).

Η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη ενθαρρύνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, καθώς και το οξειδωτικό στρες και την ενεργοποίηση των μορίων προσκόλλησης, τα οποία συμβάλλουν στη φλεγμονή των ιστών. Τα άτομα με διαβήτη μπορεί να είναι πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις και να έχουν χειρότερα αποτελέσματα λόγω μιας φλεγμονώδους διαδικασίας. Η υπεργλυκαιμία έχει συσχετιστεί με μια σειρά από δυσλειτουργίες στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η πολλαπλασιαστική απόκριση των λεμφοκυττάρων σε διαφορετικά ερεθίσματα, καθώς και η δραστηριότητα των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των ουδετερόφιλων, έχει αποδειχθεί ότι είναι μειωμένη σε άτομα με κακώς ελεγχόμενο διαβήτη (Hussain et al, 2020).

Έρευνες *in vitro* έχουν δείξει ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης ενισχύουν τη μόλυνση από τον ιό της γρίπης και τον πολλαπλασιασμό στα πνευμονικά επιθηλιακά κύτταρα, υπονοώντας ότι η υπεργλυκαιμία μπορεί να επιταχύνει την αναπαραγωγή του ιού *in vivo*. Σε ζωικά μοντέλα, δομικές αλλοιώσεις του πνεύμονα όπως η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και η κατάρρευση του κυψελιδικού επιθηλίου έχουν συνδεθεί με τον διαβήτη. Ο ολικός βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα (Forced Vital Capacity - FVC) και ο ταχέως εκπνευστικός όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced expiratory volume - FEV1) μειώνονται σημαντικά σε ασθενείς με διαβήτη, γεγονός που συνδέεται με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα (Hussain et al, 2020).

Υπάρχει μια σειρά από έμφυτες ανοσολογικές ασθένειες που θέτουν τα άτομα με διαβήτη σε υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης. Ενώ η χημική ανοσία φαίνεται να είναι φυσιολογική, οι διαβητικοί ασθενείς έχουν εξασθενημένη φαγοκυττάρωση ουδετερόφιλων, μακροφάγων και μονοκυττάρων, καθώς και αλλοιωμένη χημειοταξία ουδετερόφιλων και βακτηριοκτόνο δράση. Έχουν επίσης εξασθενημένη έμφυτη κυτταρική ανοσία. Καθώς η συνολική θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα συνεχίζει να μειώνεται μεταξύ των ατόμων με διαβήτη, η πνευμονία έχει αναδειχθεί ως η κύρια αιτία θανάτου, με μια ποικιλία λοιμώξεων να παίζουν ρόλο. Τα μέχρι στιγμής ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι ο κίνδυνος μόλυνσης COVID19 και σοβαρής ασθένειας είναι υψηλότερος (Ma& Holt, 2020).

Πρόσφατα επιστημονικά αποτελέσματα φαίνεται να υποστηρίζουν αυτές τις κρίσιμες κλινικές ανακαλύψεις, καθώς ο διαβήτης συνδέεται με την αποτυχία του ανοσοποιητικού συστήματος και οι χρόνιες συνέπειές του, όπως η αγγειοπάθεια και η νευροπάθεια, επιτρέπουν την είσοδο και τον πολλαπλασιασμό των παθογόνων. Μικροοργανισμοί όπως ο μύκητας *Candida spp.* και τα βακτήρια *Staphylococcus spp.* αποικίζουν το δέρμα και τους βλεννογόνους, που είναι ένας σημαντικός παράγοντας. Η υπεργλυκαιμία βλάπτει την ανοσολογική απόκριση προκαλώντας χημειοταξία - προσκόλληση στο αγγειακό ενδοθήλιο - και οψωνισμό - δυσλειτουργία φαγοκυττάρωσης σε πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα στην περιφερική κυκλοφορία. Αλλάζει επίσης τη σύνθεση κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-1 και το TNF, οι οποίες βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα να ανταποκρίνεται σε επιβλαβή βακτήρια υπό κανονικές συνθήκες και υπάρχουν ενδείξεις ότι βλάπτεται η κυτταρική ανοσία (Λούπα, 2005; Ferlita et al., 2019).

Η σχέση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και έναρξης λοιμώξεων φαίνεται να είναι αμφίδρομη. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ευαισθησία σε λοιμώξεις συνδέεται με την κακή γλυκαιμική διαχείριση και τις μακροπρόθεσμες συνέπειες του διαβήτη. Η μόλυνση, από την άλλη πλευρά, προκαλεί απορρύθμιση του σακχάρου και συνδέεται με οξείες μεταβολικές ασθένειες όπως η διαβητική κετοξέωση και η μη κετωτική υπερωσμωτική υπεργλυκαιμία. Οι λοιμώξεις χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη καλύπτει τις κοινές λοιμώξεις, οι οποίες έχουν χειρότερη πρόγνωση και υψηλότερο κίνδυνο επιλοκών σε διαβητικά άτομα. Οι πιο σπάνιες λοιμώξεις που επηρεάζουν σχεδόν αποκλειστικά τα άτομα με διαβήτη εμπίπτουν στη δεύτερη κατηγορία. Λοιμώξεις που γίνονται όλο και πιο συχνές και έχουν κακή πρόγνωση είναι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος (οξεία κυστίτιδα, πυελονεφρίτιδα).

Καθώς προκύπτουν προβλήματα, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού που προκαλούνται από τον πνευμονιόκοκκο (*S. pneumoniae*) και τον ιό της γρίπης έχουν χειρότερη πρόγνωση. Η πνευμονία που προκαλείται από *Staphylococcus aureus* ή Gram-αρνητικά βακτήρια όπως η *Klebsiella pneumoniae* είναι επίσης διαδεδομένη (Ferlita et al., 2019) και επιδρά δυσμενώς στη νοσηρότητα και θνητότητα κατά τη διάρκεια επιδημιών γρίπης τριπλασιάζοντας τον κίνδυνο νοσηλείας και τετραπλασιάζοντας τη πιθανότητα για νοσηλεία στη ΜΕΘ όπως διαπιστώθηκε κατά την πανδημία H1N1 του 2009. Έχει βρεθεί 2-8 μεγαλύτερος φορές κίνδυνος νόσησης

από φυματίωση σε διαβητικούς και 4-14 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος αποτυχίας της αντιφυματικής αγωγής. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης της περιοδοντικής νόσου (Σαμαράς, 2019).

Μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων είναι ένα ακόμα μεγάλο κεφάλαιο σε συνδυασμό με την πάθηση του ΣΔ2. Τα άτομα με διαβήτη είναι πιο πιθανό να πάθουν λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος, ειδικά όσοι είναι νεότεροι, έχουν ιστορικό προηγούμενων λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων και έχουν κακώς ελεγχόμενη γλυκαιμία. Τα είδη *Candida* είναι τα πιο κοινά απομονωμένα στελέχη και μειώνουν το σάκχαρο στο αίμα αυξάνοντας την απέκκριση γλυκόζης στα ούρα. Οι γυναίκες με διαβήτη είναι πιο επιρρεπείς σε αιδιοκολπίτιδα εξαιτίας του αποικισμού του βλεννογόνου με *Candida*. Ουρολοιμώξεις όπως κυστίτιδα, πυελίτιδα ή πυελονεφρίτιδα είναι συχνότερες σε γυναίκες > 60 ετών και το 90% των περιπτώσεων παρατηρείται σε διαβητικούς. Η χολοκυστίτιδα παρατηρείται στο 35% των διαβητικών ασθενών (Carey et al, 2018).

Μια ακόμα ιογενής λοίμωξη που σχετίζεται με τον διαβήτη είναι ο ιός Hepatitis B and C. Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) και ο ιός της ηπατίτιδας B (HBV) είναι δύο σημαντικά ζητήματα δημόσιας υγείας στον κόσμο, που προκαλούν ηπατική αντιρρόπηση, κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC). Πριν από αρκετές δεκαετίες, προσφέρθηκαν στοιχεία για μια σχέση μεταξύ του HCV και του ΣΔ. Οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν 3,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να προσβληθούν από HCV λοίμωξη από τους μη διαβητικούς ασθενείς. Στην περίπτωση του HBV, ο διαβήτης πιθανόν να προκαλέσει λοίμωξη. Επιπλέον, ο διαβήτης έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα η λοίμωξη από HCV και HBV να έχει αρνητική έκβαση. Σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς με HCV, οι διαβητικοί ασθενείς με HCV είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Hepatocellular carcinoma - HCC). Η χρήση πολλών υπογλυκαιμικών φαρμάκων, όπως αποδεικνύεται, ενισχύει την πρόγνωση για αυτή τη μορφή καρκίνου (Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης, 2016).

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή έχει σημαντικό όφελος όσον αφορά την απώλεια βάρους, τον ελάχιστο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και τη μείωση των καρδιαγγειακών και νεφρικών επεισοδίων, οδηγώντας σε αύξηση της χρήσης τους για τη θεραπεία του ΣΔ2.

### **5.3 Ασθένειες που σχετίζονται με τη μη ειδική ανοσία και το ΣΔ2**

Η πνευμονική φυματίωση στα διαβητικά άτομα έχει το δικό της σύνολο χαρακτηριστικών. Η πιθανότητα να εξελιχθεί η λανθάνουσα φυματίωση σε ενεργό νόσο είναι μεγαλύτερη σε αυτές τις καταστάσεις και ο διαβήτης επιδεινώνει την πρόγνωση, ενώ οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αντιδιαβητικής και αντιφυματικής θεραπείας είναι συχνές, αυξάνοντας την πιθανότητα αποτυχίας της τελευταίας. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία και ο βακτηριακός αποικισμός της ουροδόχου κύστης φαίνεται να είναι περίπου τρεις φορές πιο συχνόι σε γυναίκες με διαβήτη από ό,τι σε μη διαβητικούς όταν πρόκειται για ουρολοιμώξεις.

Οι μυκητιάσεις του δέρματος και των βλεννογόνων είναι επίσης πολύ κοινές στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη. Λοιμώξεις που επηρεάζουν σχεδόν αποκλειστικά διαβητικούς ασθενείς είναι η εξωτερική κακοήθης ωτίτιδα, η βλεννομυκητίαση, ιδιαίτερα η ρινοδακρυϊκή βλεννομυκητίαση. Οι εμφυσηματικές ασθένειες όπως η εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα, η εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα και η εμφυσηματική κυστίτιδα εμφυσηματική χολοκυστίτιδα, εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα και εμφυσηματώδης κυστίτιδα εμφυσηματώδης γάγγραινα Fournier είναι ένας τύπος γάγγραινας. Η κυτταρίτιδα και η οστεομυελίτιδα είναι συχνές λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού (Pedicino et al., 2012).

Η *Pseudomonas Aeruginosa* (*Pseudomonas*) είναι η πιο κοινή αιτία κακοήθους εξωτερικής ωτίτιδας, η οποία είναι μια επεμβατική φλεγμονή του έξω ακουστικού πόρου με επακόλουθη επέκταση ιστού στη βάση του κρανίου. Μπορεί να προκαλέσει κρανιακή οστεομυελίτιδα, η οποία έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, 90% των ηλικιωμένων διαβητικών ασθενών, καθώς και παράλυση κρανιακών νεύρων, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλικό απόστημα και φλεβική θρόμβωση του εγκεφάλου, μεταξύ άλλων σημαντικών επιπλοκών. Η χειρουργική αφαίρεση νεκρού ιστού συνδυάζεται με συστηματική αντιβιοτική αγωγή ως μέρος της θεραπείας.



Τα Mucorales, σπόρια μούχλας, προκαλούν ρινοεγκεφαλοπάθεια. Τα παθογόνα αναπτύσσονται στην πλειονότητα των ατόμων με διαβήτη. Ο μύκητας εισβάλλει στα αιμοφόρα αγγεία του ρινικού βλεννογόνου, προκαλώντας θρόμβωση και ισχαιμική νέκρωση. Ο ουρανίσκος, οι σφηνοειδείς κόλποι, οι κόγχες των ματιών και ο εγκέφαλος είναι όλα κατεστραμμένα, με τάση να εξαπλώνονται στα ιγμόρεια και τις ρινικές οδούς. Η θρόμβωση των καρωτιδικών αρτηριών και των φλεβικών κόλπων μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα αγγειακής βλάβης, με σημαντικές επιπτώσεις συμπεριλαμβανομένων των νευρολογικών συμπτωμάτων. Χορηγούνται υψηλές δόσεις αμφοτερικίνης Β σε ασθενείς για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας και της κετοξέωσης ταυτόχρονα. Ταυτόχρονα γίνεται και χειρουργικός καθαρισμός των νεκρών ιστών. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι σημαντικό και κυμαίνεται από 50 έως 80 τοις εκατό (Pedicino et al., 2012).

Η εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα είναι μια οξεία βακτηριακή φλεγμονή που χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία και παρουσία αέρα στη χοληδόχο κύστη και τους περιβάλλοντες ιστούς, με συνέπεια τη γάγγραινα, τη ρήξη της κύστης που οδηγεί σε οξεία περιτονίτιδα ή το σχηματισμό περιχολυστικού αποστήματος. Εκτός από ένα αίσθημα μυρμηγκιάσματος στην κοιλιά στο δεξιό υποχόνδριο, η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με την οξεία χολοκυστίτιδα. Οι πέτρες στη χολή εντοπίζονται σχεδόν στις μισές περιπτώσεις. Η εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα είναι μια βακτηριακή λοίμωξη που προκαλεί νέκρωση των ιστών και δημιουργία αέρα στο νεφρικό παρέγχυμα και στο σωλήνα παροχέτευσης. Έχει ποσοστό θνησιμότητας 60% και μπορεί να χρειαστεί διαδερμική παροχέτευση ή ίσως νεφρεκτομή εκτός από τη θεραπεία με αντιβιοτικά. Η πνευματουρία και η μικρή αιματοουρία είναι συμπτώματα εμφυσηματώδους κυστίτιδας, μιας λοίμωξης της ουροδόχου κύστης που χαρακτηρίζεται από παραγωγή αέρα. Σε σύγκριση με την πυελονεφρίτιδα από εμφύσημα, η πρόγνωση είναι καλύτερη και η μόλυνση συνήθως ανταποκρίνεται σε αντιβιοτική θεραπεία (Μπαλτζής και σία, 2011).

Η νεκρωτική φλεγμονή είναι μια σημαντική ασθένεια των μαλακών ιστών, ιδιαίτερα των εν τω βάθει ιστών, που προκαλεί επιδείνωση της μυϊκής περιτονίας και του υποδόριου λίπους. Είναι είτε πολυμικροβιακό (Τύπου I) είτε μονομικροβιακό (Τύπος II). Ο διαβήτης, η ανοσοανεπάρκεια και η αγγειακή βλάβη είναι όλοι παράγοντες κινδύνου. Απαιτείται χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας και εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός. Το περίνεο και τα ανδρικά γεννητικά όργανα επηρεάζονται από τη γάγγραινα Fournier, έναν τύπο νεκρωτικής φλεγμονής.

Μετά από αυτό, η μόλυνση μπορεί να εξαπλωθεί στο όσχεο, το κοιλιακό τοίχωμα, τους μηρούς και τους γλουτούς, προκαλώντας νέκρωση του δέρματος και γάγγραινα. Τα αντιβιοτικά χορηγούνται σε συνδυασμό με σημαντικό χειρουργικό καθαρισμό (μπορεί να απαιτηθεί κυστοστομία, κολοστομία ή ορχεκτομή), αλλά η θνησιμότητα παραμένει υψηλή και κυμαίνεται μεταξύ 20 και 25%.

Οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα διαβητικής νευροπάθειας ή/και περιφερικής αρτηριακής νόσου των άκρων και μπορεί να επηρεάσουν τους μαλακούς ιστούς καθώς και τα υποκείμενα οστά, προκαλώντας οστεομυελίτιδα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γάγγραινας είναι σημαντικός και συχνά απαιτείται ακρωτηριασμός του άκρου.

Μια άλλη ασθένεια συσχετιζόμενη με τον διαβήτη τύπου 2 είναι ο ιός της Influenza A. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν μια αυτοπεριοριζόμενη λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό της γρίπης A (Influenza type A Virus - IAV), ο οποίος χαρακτηρίζεται από μυαλγία, πυρετό και ξηρό βήχα. Τα άτομα με διαβήτη, από την άλλη πλευρά, έχουν μια πιο σοβαρή μορφή της πάθησης με τριπλάσια πιθανότητα νοσηλείας και διπλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς (Jesus, Chaves-Reyes, 2021).

Ο IAV μολύνει περίπου το 15% του παγκόσμιου πληθυσμού κάθε χρόνο, αλλά ολόκληρη η παθοφυσιολογία του παραμένει ένα μυστήριο, ειδικά στους διαβητικούς. Η ένταση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από αυτό. Για να υποστηρίξουν αυτήν την ιδέα, οι Kohio και Adamson διαπίστωσαν ότι η αναπαραγωγή του IAV στα πνευμονικά επιθηλιακά κύτταρα επιταχύνθηκε παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης *in vitro*. Είναι αλήθεια ότι η κατανόησή μας για τις διαδικασίες που διέπουν τους παράγοντες ευαισθησίας για την ανάπτυξη ιογενών λοιμώξεων σε άτομα με διαβήτη είναι περιορισμένη. Ωστόσο, ένα *in vitro* και *in vivo* μοντέλο πνευμονικών επιθηλιακών-ενδοθηλιακών κυττάρων που εκτέθηκαν σε υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης (12 mM) αποκάλυψε υψηλότερη διαταραχή του φραγμού μετά τη μόλυνση των συγκαλλιευγόμενων κυττάρων με IAV, που είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο πνευμονικό οίδημα και προφλεγμονώδη απάντηση. Για νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις και διαβήτη, η διαχείριση της υπεργλυκαιμίας φαίνεται να είναι κρίσιμη (Kohio & Adamson, 2013).

Ακόμα μια ιογενής πάθηση που πρέπει να αναφερθεί σε σχέση με το διαβήτη είναι ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency – HIV). Τα άτομα με HIV είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν διαβήτη καθώς μεγαλώνουν, ακόμη και αν δεν είναι παχύσαρκα. Αρκετές ιδέες έχουν προσφερθεί σχετικά, όπως η επίδραση των αντιρετροϊκών φαρμάκων, η λιποδυστροφία, οι συν-λοιμώξεις και τα αυτοάνοσα. Ορισμένα αντιρετροϊκά φάρμακα, αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και μειώνουν την έκκριση ινσουλίνης σε ασθενείς με HIV. Ωστόσο, η λιποδυστροφία (δηλαδή, η ανώμαλη κατανομή του λίπους στο σώμα) είναι γνωστό ότι προκύπτει από μόλυνση ή/και θεραπεία με HIV, και αυτό με τη σειρά του αυξάνει τα επίπεδα TNF, το οποίο με τη σειρά του αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και, τελικά, τον διαβήτη. Η τρίτη θεωρία προτείνει ότι ο HCV εμπλέκεται επίσης στη σύνδεση HIV-διαβήτη. Σε αυτή την περίπτωση, τα αυξημένα επίπεδα TNF-στο εσωτερικό του ήπατος μπορεί να παίζουν ρόλο στην πρόκληση διαβήτη. Τελευταίο αλλά όχι λιγότερο σημαντικό, η αυτοάνοση θεωρία εξηγεί γιατί ορισμένοι ασθενείς με HIV αποκτούν αυτοάνοσο διαβήτη μετά από απώλεια βήτα κυττάρων (Jesus, Chaves-Reyes, 2021).

Τα παράσιτα και διαβήτης είναι ακόμα μια κατηγορία που μελετάται. Ο σακχαρώδης διαβήτης φαίνεται να επηρεάζει τη δερματική νόσο, με ασυνήθιστα φυτικές μείζονες βλάβες *Leishmania* να αναπτύσσονται σε διαβητικούς ασθενείς και ιδιαίτερα σοβαρές δερματικές βλάβες *Leishmania infantum* σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς, σύμφωνα με μελέτες περιπτώσεων (Tonioolo, 2019).

Διαβήτης και έρπης ζωστήρας είναι ακόμα μια υπόθεση. Οι ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2 διατρέχουν κίνδυνο για έρπη ζωστήρα, σύμφωνα με μεγάλη έρευνα. Σε άτομα με διαβήτη, η μεθερπητική νευραλγία είναι πιο σοβαρή και χρόνια και τα αγγειακά προβλήματα αυξάνουν τον κίνδυνο. Ο κίνδυνος προσβολής από έρπητα ζωστήρα (Herpes Zoster - HZ) αυξάνεται σημαντικά κατά τη χρήση στατινών.

Μειωμένη ευαισθησία σε επώδυνα ερεθίσματα και επαναλαμβανόμενα τραύματα, μειωμένη εφίδρωση, κατακράτηση ούρων και αλλαγές στη γαστρεντερική κινητικότητα και απορρόφηση αυξάνονται όλα από επιλοκές του διαβήτη όπως αγγειακή παθολογία και μειωμένη αιμάτωση, αισθητική νευροπάθεια και αυτόνομη νευροπάθεια. Η αυξημένη μάζα σώματος, η αφυδάτωση, οι επιφανειακές λοιμώξεις του δέρματος (ιδιαίτερα στις πτυχές του σώματος) και η μόλυνση των ελκών του

ποδιού είναι περαιτέρω προβλήματα που σχετίζονται με τον διαβήτη. Οι ενέσεις ινσουλίνης, ειδικά εάν χορηγούνται σε ακανόνιστη βάση, μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη της υποδόριας λοίμωξης. Οι ημιεπεμβατικές και επεμβατικές θεραπείες (όπως η βασική νοσοκομειακή περίθαλψη, η αιμοκάθαρση και η χειρουργική επέμβαση) μπορεί να αποτελέσουν κίνδυνο μόλυνσης για άτομα με διαβήτη (Tonjolo et al, 2019).

#### **5.4 ΣΔ2 και COVID-19**

Ο ιός SARS-CoV-2 που προκάλεσε την επιδημία της νόσου του κορωνοϊού (COVID-19) το 2019 στη Γουχάν της Κίνας, είναι ανενεργός για περισσότερο από ένα χρόνο. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου για σοβαρό COVID-19 και κακή έκβαση έχουν εντοπιστεί μέσω μελετών παρατήρησης και θεραπευτικών δοκιμών. Ένας τέτοιος παράγοντας κινδύνου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ). Ως μέρος του μεταβολικού συνδρόμου, έχει επιπολασμό 9,3%, καθιστώντας το μια από τις πιο συχνές χρόνιες διαταραχές παγκοσμίως. Σε σύγκριση με την υπέρταση, τα αρχικά δεδομένα από το κέντρο έδειξαν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν η δεύτερη πιο διαδεδομένη συννοσηρότητα.

Ο διαβήτης ευθύνονταν για τους τρεις πρώτους θανάτους από τον COVID-19 στο Χονγκ Κονγκ. Από τα 1099 κρούσματα COVID-19 που επαληθεύτηκαν από εργαστήρια στην Κίνα, το 16% θεωρήθηκαν σοβαρά. Ενώ το 16,1% των ατόμων με σοβαρή ασθένεια είχαν επίσης διαβήτη, μόλις το 5,7% από τους άλλους 926 ασθενείς με μέτρια νόσο είχαν. Ομοίως, το 24% των ατόμων με σοβαρή νόσο είχαν υπέρταση, σε σύγκριση με το 13% των ατόμων με ήπια νόσο, υποδεικνύοντας ότι τα άτομα με χρόνιες παθήσεις όπως ο διαβήτης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αρνητικών επιπτώσεων (Ma& Holt, 2020).

Ο διαβήτης συνδέεται με μια σειρά από μακροαγγειακά και μικροαγγειακά προβλήματα που έχουν αντίκτυπο στη συνολική επιβίωση του ασθενούς. Οι ηλικιωμένοι με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) είναι πιο πιθανό να νοσήσουν και να υποφέρουν πιο σοβαρά από λοιμώξεις, ιδιαίτερα από γρίπη και πνευμονία. Ωστόσο, τα δεδομένα είναι διχασμένα ως προς το εάν ο διαβήτης αυξάνει την ευαισθησία σε λοιμώξεις και έχει αντίκτυπο στα αποτελέσματα των λοιμώξεων ή εάν οι καρδιαγγειακές και νεφρικές συννοσηρότητες που συνήθως συνδέονται με τον

διαβήτη είναι οι βασικοί παράγοντες (Mayoclinic,2022). Η χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από τις μεταβολικές και αγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη αποδυναμώνει το ανοσοποιητικό σύστημα και κάνει πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις (Hussain et al, 2020)

Ένα από τα πιο σημαντικά πράγματα σχετικά με τον COVID-19 είναι ότι πρόκειται για μια ιογενή νόσο που μεταλλάσσεται και για την οποία το ερευνητικό πλαίσιο συνεχώς εξελίσσεται και διαφοροποιείται. Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και ανεξέλεγκτη γλυκαιμία, που έχουν μολυνθεί από μια μεγάλη ποικιλία ιών, όπως η πανδημία γρίπης Α (H1N1) του 2009, ο SARS-CoV και ο MERS-CoV, έχουν αναγνωριστεί ως κύριοι προγνωστικοί παράγοντες της σοβαρότητας και της θνησιμότητας. Πρόσφατες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Κίνα και την Ιταλία έδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι με χρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρές επιπλοκές από COVID-19 με συνέπεια την αυξημένη θνησιμότητα. Αν και όσοι πάσχουν από διαβήτη δεν είναι πιο επιρρεπείς στο να κολλήσουν COVID-19, εκείνοι που το κάνουν φαίνεται να έχουν μια πιο γρήγορη και σοβαρή πορεία της νόσου (Mayoclinic, 2022).

Τόσο ο διαβήτης τύπου 2 όσο και ο διαβήτης τύπου 1 τείνουν να έχουν προδιάθεση για σοβαρή νόσο, ωστόσο τα νεότερα άτομα με διαβήτη τύπου 1 μπορεί να έχουν καλύτερη πρόγνωση συνολικά. Τα επίπεδα φλεγμονής αυξάνονται σε άτομα με διαβήτη. Επομένως, η φλεγμονώδης κατάσταση επιδεινώνεται σημαντικά πιο γρήγορα με τον COVID-19. Δεύτερον, οι διαβητικοί μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για κυκλοφορικά προβλήματα. Είναι πιο πιθανό στους διαβητικούς ασθενείς να έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, να είχαν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή να έχουν κακή κυκλοφορία στα πόδια τους. Στη συνέχεια, ο COVID-19 μπορεί να δυσχεράνει τη ροή του αίματος με τα προβλήματα θρόμβωσης που δημιουργεί, κάτι που είναι σημαντικό καθώς αυξάνεται η δυσκολία με την κυκλοφορία του αίματος πέρα από τις προηγούμενες αγγειακές παθήσεις (Mayoclinic,2022).

Τα ερευνητικά δεδομένα είναι ακόμη σε εξέλιξη για τα άτομα με COVID-19 σε σχέση με το μεταβολισμό της γλυκόζης και την εμφάνιση σοβαρών διαβητικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της κετοξέωσης. Τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και η ανώμαλη μεταβλητότητα της γλυκόζης έχουν συνδεθεί με τη μόλυνση από SARS-CoV-2 σε διαβητικούς λόγω της παραγωγής υπεργλυκαιμικών ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των γλυκοκορτικοειδών και των κατεχολαμινών ως απόκριση στο στρες. Ωστόσο, μια αναδρομική έρευνα της Γουχάν έδειξε ότι πάνω από το 10% των ασθενών με ΣΔ2 και COVID-19 είχαν υπογλυκαιμία (3,9 mmol/L) τουλάχιστον μία φορά. Η αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα έχει συνδεθεί με την υπογλυκαιμία λόγω της ενεργοποίησης των προφλεγμονωδών μονοκυττάρων και της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, τίποτα δεν είναι γνωστό για το πώς λειτουργούν οι φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις αυτών των ατόμων ή εάν η υπεργλυκαιμία ή η υπογλυκαιμία επηρεάζει την παθογένεια του SARS-CoV-2 ή εάν ο ιός παρεμβαίνει στην έκκριση ινσουλίνης ή στη ρύθμιση της γλυκόζης (Hussain et al, 2020).

Ο διαβήτης, όπως η υπέρταση και η παχυσαρκία, είναι μια από τις πιο κοινές συννοσηρότητες στη Λομβαρδία της Ιταλίας και στη Νέα Υόρκη των ΗΠΑ. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν μειωμένη ανοσολογική απόκριση, καθιστώντας τους πιο ευάλωτους σε ιούς του αναπνευστικού, όπως το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS) και το Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο (SARS). Επομένως, δεν πρέπει να προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα άτομα αυτής της ομάδας είναι πιο πιθανό να μολυνθούν από τον COVID-19 (Prada-Medina et al, 2017).

Οι αναφερόμενες πιθανές μοριακές διεργασίες υποδηλώνουν ότι τα άτομα με διαβήτη μπορεί να είναι πιο ευάλωτα στον COVID-19. Αρχικά, ο διαβήτης βλάπτει την έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία μειώνοντας τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων και τη λειτουργία των T κυττάρων. Δεύτερον, τα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης-2 (ACE2) ήταν επίσης μεγαλύτερα σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Το ACE2 είναι ένα ένζυμο που συνδέει το εσωτερικό των κυττάρων με το εξωτερικό του μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Λόγω της υψηλής δεσμευτικής του συγγένειας, το ACE2 λειτουργεί ως υποδοχέας εισόδου για τον SARS-CoV-2 και εκφράζεται ευρέως στα ανθρώπινα κυψελιδικά κύτταρα του πνεύμονα, στα καρδιομυοκύτταρα, στο αγγειακό

ενδοθήλιο και σε άλλους ιστούς. Ως αποτέλεσμα, ο SARS-CoV-2 έχει υψηλή συγγένεια για την κυτταρική δέσμευση και την είσοδο του ιού, με αποτέλεσμα τη μειωμένη κάθαρση του ιού. Τρίτον, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης προάγουν άμεσα την αντιγραφή του SARS-CoV-2, με πιθανές θανατηφόρες συνέπειες λόγω της απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος και της φλεγμονώδους απόκρισης. Η δραστηριότητα των φυσικών κυττάρων φονέων (NK) σε κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα μπορεί να συσχετιστεί με τη στέρηση γλυκόζης. (Cuschieri & Grech, 2020).

Ο COVID-19 μπορεί να παίζει ρόλο στη δυσλειτουργία του γλυκαιμικού ελέγχου. Ως αποτέλεσμα, αυτά τα άτομα είναι πιο πιθανό να χρειαστούν νοσηλεία για θεραπεία με ινσουλίνη, προκειμένου να διατηρήσουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα τους υπό έλεγχο. Επιπλέον, εάν αυτά τα άτομα έχουν αναπνευστική δυσχέρεια, θα χρειαστούν μηχανικό αερισμό, ο οποίος αυξάνει την πιθανότητα πρόσληψης σωματιδίων του ιού. Ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέθηκε σε μεγάλο βαθμό με τη νοσηρότητα και τον θάνατο σε ασθενείς με COVID-19. Είναι σημαντικό να διερευνηθεί περαιτέρω η συσχέτιση του COVID-19 με τον ΣΔ2, των επιπλοκών και των τρόπων αντιμετώπισης των επιπλοκών αυτών, δεδομένου του υψηλού επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη και της βαριάς νόσησης και θνησιμότητας από COVID-19 (Cuschieri & Grech, 2020).

### **5.5 ΣΔ2, παχυσαρκία και COVID-19**

Η παχυσαρκία είναι μια κοινή συννοσηρότητα μεταξύ των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη. Τόσο το προσαρμοστικό όσο και το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα διακυβεύονται από την παχυσαρκία λόγω της ανάπτυξης χρόνιας συστημικής φλεγμονής και της παρουσίας υψηλών επιπέδων IL-6 και CRP. Η μόλυνση με COVID-19 θα επιδείνωσε τη φλεγμονώδη απόκριση σε άτομα με διαβήτη και παχυσαρκία, λόγω του γεγονότος ότι και οι δύο καταστάσεις προκαλούν καταγίδα κυτοκινών. Αυτή η απόκριση κυτοκίνης συμβάλλει επίσης στην αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία βλάπτει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η παχυσαρκία έχει επίσης συσχετιστεί με θρόμβωση και πήξη (Cuschieri & Grech, 2020).

Η μόλυνση από τον COVID-19 έχει επίσης συσχετιστεί με θρομβωτικές διεργασίες και προβλήματα πήξης. Επιπλέον, τα άτομα με διαβήτη που είχαν μολυνθεί με COVID-19 είχαν μεγαλύτερα επίπεδα D-dimer από τα άτομα που δεν είχαν διαβήτη. Επομένως, η παρουσία τόσο του διαβήτη όσο και της παχυσαρκίας θα επιδεινώσει την έκβαση μιας λοίμωξης SARS-CoV-2, αυξάνοντας τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων όπως τα εγκεφαλικά. Η πιθανή μείωση του ACE2 του SARS-CoV-2 μπορεί να συμβάλει στην υπέρταση μέσω αγγειοσύσπασης και διέγερσης με αλδοστερόνη. Η λοίμωξη από COVID-19 μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συνεπειών, κάτι που είναι ανησυχητικό δεδομένου ότι η υπέρταση είναι μια κοινή συννοσηρότητα του διαβήτη τύπου 2 (Feuerer et al 2009)).

## **6. Εμβολιασμός ατόμων με ΣΔ2**

Ο εμβολιασμός είναι μια από τις πιο επιτυχημένες και ωφέλιμες παρεμβάσεις για την υγεία, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, καθώς προλαμβάνει 2-3 εκατομμύρια θανάτους ετησίως σε άτομα όλων των ηλικιών που πάσχουν από ασθένειες που μπορούν να προληφθούν με τον εμβολιασμό. Όταν πρόκειται για ευάλωτες ομάδες του πληθυσμού, όπως οι ηλικιωμένοι, τα παιδιά και τα άτομα με χρόνιες υποκείμενες παθήσεις, αυτό γίνεται ακόμη πιο κρίσιμο. Ακολουθώντας παγκόσμια κριτήρια, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμού σχεδίασε πρόσφατα το Πρόγραμμα Εμβολιασμού Ενηλίκων, το οποίο περιλαμβάνει δώδεκα εμβόλια. Κάθε ένα από αυτά προτείνεται για συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη επιβαρυντικούς παράγοντες, χρόνιες παθήσεις και ιστορικό εμβολιασμού στο παρελθόν. Τα εμβόλια, εκτός από τα καλά ελεγχόμενα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και την τακτική άσκηση, αποτελούν σημαντικό μέρος της παρακολούθησης και της φροντίδας του διαβήτη για την παροχή υψηλότερης ποιότητας ζωής (Tonio et al, 2019).



Οργανισμοί όπως η Συμβουλευτική Επιτροπή για τις Πρακτικές Ανοσοποίησης, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, η Τεχνική Συμβουλευτική Ομάδα Ανοσοποίησης της Αυστραλίας, η Εθνική Συμβουλευτική Επιτροπή Ανοσοποίησης του Καναδά, η Γηριατρική Εταιρεία της Ινδίας και το Υπουργείο Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου έχουν εκδώσει εξειδικευμένες οδηγίες εμβολιασμού για τις ευπαθείς ομάδες. Η ηλικία, οι χρόνιες ασθένειες, η ανοσοκαταστολή, το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ και η εθνοτική ομάδα είναι μεταξύ των βασικών παραγόντων κινδύνου για μολυσματικές ασθένειες που λαμβάνονται υπόψη όταν γίνονται οι συστάσεις εμβολιασμού (Kesavadev et al, 2012; Libby et al., 2019).

Ο διαβήτης, είτε τύπου 1 είτε τύπου 2, είναι μια χρόνια πάθηση που επηρεάζει σχεδόν όλα τα συστήματα του σώματος και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σοβαρές λοιμώξεις. Ακόμη και όταν ελέγχεται καλά, μπορεί να επιβαρύνει την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να λειτουργεί, προκαλώντας τα άτομα αυτά να αρρωσταίνουν πιο συχνά και με μεγαλύτερη σοβαρότητα από ιογενείς και μικροβιακές λοιμώξεις (Makowski et al, 2020).

Αυξημένες δόσεις ανοσοποίησης, ενδοδερμική χορήγηση, διαφορετικοί τρόποι χορήγησης και συγχορήγηση με άλλα εμβόλια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των διαβητικών που δεν ανταποκρίνονται. Για τα άτομα με διαβήτη, το CDC συνιστά επί του παρόντος τους ακόλουθους εμβολιασμούς.

- εμβόλιο εποχικής γρίπης κάθε χρόνο,
- εμβόλια πνευμονιόκοκκου (13-δύναμα και 23-δύναμα),
- σειρά εμβολίων ηπατίτιδας Β,
- Εμβόλιο Tdap (τετάνου, διφθερίτιδας και κοκκύτη).
- Στους ενήλικες χορηγείται ο τριδύναμος εμβολιασμός Tdap ως πρώτη αναμνηστική δόση (διαθέσιμος στην Ελλάδα με την προσθήκη εμβολίου πολιομυελίτιδας) και στη συνέχεια συνεχίζεται με το εμβόλιο ενηλίκων, το οποίο θα πρέπει να χορηγείται DT φορές κάθε 10 χρόνια.
- Εμβόλιο ζωστήρα μετά την ηλικία των 50 ετών.
- Ηπατίτιδα Α, ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά, ανεμοβλογιά, ιοί θηλωμάτων, αιμόφιλος influenzae τύπου b και μηνιγγιτιδοκοκκικοί των ειδών ACWY και B μπορούν να χορηγηθούν όπως απαιτείται (Libby et al., 2019).

### 6.1 Εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β

Οι ασθενείς με διαβήτη τείνουν επίσης να έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό της ηπατίτιδας Β από τον γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, άτομα με διαβήτη τύπου 1 ή 2 έχουν δύο φορές αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα. Η πλειονότητα των αναφερόμενων περιπτώσεων ηπατίτιδας Β συνδέονται με συσκευές παρακολούθησης του σακχάρου στο αίμα και την κακή ή ακατάλληλη επαναχρησιμοποίησή τους από άτομο σε άτομο. Το εμβόλιο για την ηπατίτιδα Β συνιστάται για όλους τους παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών, σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες, ενώ η απόφαση για ασθενείς άνω των 60 ετών επαφίεται στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού. Υπάρχουν τρεις δόσεις του εμβολίου για την ηπατίτιδα Β. Η μη ανταπόκριση στο εμβόλιο του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι πιο πιθανή σε άτομα με χρόνιες ασθένειες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (Makowski et all, 2020).

### 6.2 Εμβολιασμός για τον πνευμονιόκοκκο

Η πνευμονιοκοκκική ασθένεια είναι μια άλλη διαδεδομένη και πιθανώς σοβαρή λοίμωξη μεταξύ των διαβητικών που μπορούν να προληφθούν με εμβόλιο. Το βακτήριο *Streptococcus pneumoniae*, συχνά γνωστό ως πνευμονιόκοκκος, προκαλεί μια σειρά από ασθένειες γνωστές ως «πνευμονιοκοκκική νόσος». Μερικές από αυτές είναι η βακτηραιμία, η μηνιγγίτιδα και η βακτηριαμική πνευμονία είναι όλες επεμβατικές ασθένειες. Το τελευταίο χαρακτηρίζεται από λοίμωξη των πνευμόνων και την παρουσία πνευμονιόκοκκου στην κυκλοφορία του αίματος, καθώς και υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις που δεν είναι επεμβατικές, όπως οξεία μέση ωτίτιδα, πνευμονία χωρίς βακτηραιμία και ιγμορίτιδα. Επηρεάζει τόσο μικρά παιδιά όσο και ενήλικες. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, σύμφωνα με επιδημιολογική έρευνα, είχαν 4,4 φορές και 1,2 φορές αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας λόγω πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, αντίστοιχα (Makowski et all, 2020).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τις πιθανότητες προσβολής και θανάτου από ένα ευρύ φάσμα μολυσματικών ασθενειών. Η πνευμονιοκοκκική νόσος (CAP και διηθητική πνευμονιοκοκκική νόσος) αποτελεί ανησυχία καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Ως αποτέλεσμα, η πνευμονιοκοκκική

ανοσοποίηση για διαβητικούς θα πρέπει να ξεκινά οποιαδήποτε εποχή του χρόνου. (Kesavadev et al, 2012). Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμού στη χώρα μας ενέταξε δύο εμβόλια για την προφύλαξη από πνευμονιοκοκκική νόσο, το συζευγμένο 13 – δύναμο αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV-13) και το 23 – δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPSV-23) στο βασικό πρόγραμμα εμβολιασμών για ενήλικες 18-64 ετών που είναι συνήθεις καπνιστές ή πάσχουν από χρόνια νοσήματα (διαβήτης, καρδιαγγειακές παθήσεις κ.λπ.) καθώς και όλων των άνω των 65 ετών. Συνιστάται να χορηγηθεί ετησίως μία μόνο δόση πρώτα από το συζευγμένο πνευμονιόκοκκο εμβόλιο 13 δραστηριότητας (PCV-13) και στη συνέχεια από το πνευμονιόκοκκου 23 δραστηριότητας (PPSV23). Ο χρόνος μεταξύ των δύο εμβολιασμών καθορίζεται από τα επίσημα πρότυπα του θεράποντος ιατρού. (Kesavadev et al, 2012 ; Libby et al., 2019).

### 6.3 Εμβολιασμός για τη γρίπη

Οι ασθενείς με διαβήτη, σύμφωνα με επίσημες μελέτες, έχουν έξι φορές περισσότερες πιθανότητες να αρρωστήσουν πολύ και να χρειαστούν θεραπεία γρίπης. Είναι από τα άτομα που πρέπει να εμβολιάζονται με το εμβόλιο της γρίπης τουλάχιστον μία φορά το χρόνο. Ο εμβολιασμός πρέπει να πραγματοποιείται μία φορά το χρόνο, μεταξύ των μηνών Οκτωβρίου και Νοεμβρίου. Χρειάζονται περίπου 2 εβδομάδες για να παράγει το σώμα προστατευτικά αντισώματα κατά της γρίπης μετά τον εμβολιασμό. Μόνο μία δόση εμβολιασμού απαιτείται για τα άτομα κάθε χρόνο. Η επαναλαμβανόμενη δόση του εμβολίου κατά της γρίπης έχει αποδειχθεί σε μελέτες ότι δεν έχει καμία επίδραση στην ανοσία.

Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για τη μείωση των επιπτώσεων της γρίπης, σύμφωνα με τις συστάσεις της Συμβουλευτικής Επιτροπής για τις Πρακτικές Εμβολιασμού (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP), είναι ο ετήσιος εμβολιασμός των ατόμων με διαβήτη, τόσο τύπου 1 όσο και τύπου 2 πριν από την έναρξη της περιόδου γρίπης. Οι επιπλοκές της εποχικής γρίπης είναι πιο συχνές για άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νοσηλεία και θάνατο. Ο ετήσιος επανεμβολιασμός είναι απαραίτητος λόγω αλλαγών στα κυκλοφορούντα στελέχη (αντιγονική μετατόπιση) και φθίνουσας ανοσίας.

Τα τρέχοντα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο εμβολιασμός κατά της εποχικής γρίπης σε ενήλικες και ηλικιωμένους με διαβήτη είναι αποτελεσματικός και ασφαλής. Όλα τα άτομα ηλικίας άνω των 6 μηνών που δεν έχουν αντενδείξεις για εμβολιασμό θα πρέπει να κάνουν το εμβόλιο της γρίπης. Οποιοσδήποτε ηλικίας άνω των έξι μηνών, ειδικά εκείνοι με καταστάσεις υψηλού κινδύνου, μπορούν να λάβουν το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης (Trivalent Inactivated Influenza Vaccines - TIV). Σε άτομα με υποκείμενες ιατρικές παθήσεις όπως χρόνιες πνευμονικές (συμπεριλαμβανομένου άσθματος), καρδιαγγειακές (εκτός από την υπέρταση) ή μεταβολικές (συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη) διαταραχές, που τα θέτουν σε υψηλότερο κίνδυνο για επιπλοκές γρίπης, αυτά τα άτομα θα πρέπει να λάβουν μόνο TIV και όχι το ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο κατά της γρίπης. Το TIV αποτελείται από αδρανοποιημένους ιούς που δεν μπορούν να προκαλέσουν γρίπη (Tonioio et al, 2019).

#### 6.4 Εμβολιασμός για τον Έρπητα Ζωστήρα

Μεταξύ 25% και 33% των ατόμων θα αποκτήσουν έρπητα ζωστήρα, σύμφωνα με εκτιμήσεις. Επίσης, όλοι οι ενήλικες άνω των 60 ετών, ανεξάρτητα από το αν έχουν νοσήσει από τον έρπητα ζωστήρα, πρέπει να κάνουν αυτό το εμβόλιο. Χορηγείται σε μία δόση και προστατεύει από την εμφάνιση τόσο του έρπητα όσο και της μεθερπητικής νευραλγίας. Η επανενεργοποίηση του ιού της ανεμευλογιάς- έρπης ζωστήρ (varicella-zoster virus – VZV) και η προκύπτουσα αιτία του έρπητα ζωστήρα βοηθούνται από τη διαδικασία γήρανσης και τη μείωση της άμυνας του οργανισμού. Μετά την ηλικία των 50 ετών η νόσος γίνεται πιο συχνή και μετά την ηλικία των 60 ετών γίνεται πιο σοβαρή. Τα εμβόλια είναι μια από τις ασφαλέστερες προσεγγίσεις για την πρόληψη αυτών των ασθενειών στα διαβητικά άτομα. Οι παρενέργειες του εμβολίου είναι συνήθως μικρές και υποχωρούν από μόνες τους. Οι σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις είναι εξαιρετικά ασυνήθιστες.

## 6.5 Εμβολιασμός για τον COVID-19

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ασθένειας ή θνησιμότητας από COVID-19 για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη. Επομένως, ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2 είναι περισσότερο απαραίτητος για την πρόληψη της εξάπλωσης και τη μείωση του πιθανότητας σοβαρής ασθένειας. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί αρκετά διαφορετικά εμβόλια που είναι όλα αποτελεσματικά στην πρόληψη τόσο της μόλυνσης από SARS-CoV-2 όσο και της σοβαρής COVID-19 επιπλοκές σε ενήλικες.

Η χρόνια φλεγμονή, η οποία σχετίζεται επίσης με τον ΣΔ και την παχυσαρκία, μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του ανοσοποιητικής ανταπόκρισης και θα μπορούσε να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Αυτή η μειωμένη ανοσοαπόκριση μπορεί επίσης να μειώσει την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά του COVID-19. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε μια εξασθενημένη απόκριση αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό κατά του COVID-19 σε άτομα με διαβήτη σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού μπορεί να είναι σχετικά χαμηλότερη σε άτομα με διαβήτη, αλλά εξακολουθεί να είναι υψηλή στις περισσότερες μελέτες. Αυτό δείχνει ότι ο εμβολιασμός είναι επίσης αποτελεσματικός σε άτομα με διαβήτη, αν και πρέπει να είναι διερευνηθεί εάν ο πρόσθετος εμβολιασμός μπορεί να αυξήσει επαρκώς την προστασία έναντι του COVID-19. Υψηλή αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε ιδιαίτερα σε μελέτες στις οποίες το πρωτόκολλο εμβολιασμού ολοκληρώθηκε. Σε όσες μελέτες αναφέρθηκε χαμηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού αποδίδεται σε παράγοντες όπως η περίοδος μελέτης κατά την οποία η παραλλαγή Omicron ήταν κυρίαρχη, η οποία είναι γνωστό ότι μειώνει την αποτελεσματικότητα (Van Den Berg, 2023).

## 6.6 Εμβολιασμός για την πρόληψη της φυματίωσης

Οι μολυσματικές ασθένειες μπορεί να διαταράξουν την ομοιόσταση της γλυκόζης και να απαιτήσουν ακριβή μεταβολική ρύθμιση, η οποία δεν πρέπει να αγνοηθεί. Ο παλιός εμβολιασμός κατά της φυματίωσης (Bacille Calmette-Guérin - BCG) επανεμφανίστηκε πρόσφατα ως πιθανή θεραπεία για τον ΣΔ1. Η αποτελεσματικότητα του BCG στην πρόληψη και τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών διερευνάται σε κλινικές δοκιμές. Το BCG πυροδοτεί μια απόκριση ξενιστή, εν μέρει υποβοηθούμενη από τον παράγοντα νέκρωσης όγκου, με στόχο την επιλεκτική θανάτωση των αυτοαντιδραστικών T κυττάρων. Τα προκαταρκτικά ευρήματα είναι ενθαρρυντικά. Το BCG θα πρέπει επίσης να εξετάζεται για την πρόληψη της φυματίωσης σε χώρες με υψηλά ποσοστά διαβήτη και φυματίωσης, όπως η Ινδία και η Κίνα (Tonio et al, 2019).

## **7. Η συμβολή του νοσηλευτή στα μέτρα ενίσχυσης της εμβολιαστικής κάλυψης των ατόμων με ΣΔ 2**

Η καρποφόρα διαχείριση και αντιμετώπιση του διαβήτη εξαρτάται κατά ένα μέρος από την παρουσία διεπιστημονικής διαβητολογικής ομάδας, μέλος της οποίας είναι και ο ειδικευμένος νοσηλευτής στο διαβήτη, με κύριο μέλημα-μέσα από συμβουλές και υποστήριξη-την αποδοχή, τη συμμόρφωση στη θεραπεία και την εκπαίδευση αυτοδιαχείρισης της νόσου (Diabetes Self-management Education). Οι ειδικευμένοι νοσηλευτές στο σακχαρώδη διαβήτη οφείλουν να έχουν επάρκεια γνώσεων, να παρέχουν αποτελεσματική, ισότιμη, ασφαλή, επικαιροποιημένη και επιστημονικά τεκμημιωμένη νοσηλευτική φροντίδα υγείας στα άτομα αυτά, ώστε να διευκρινίζουν και να αποσαφηνίζουν τις ωφέλειες και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμακευτικής αγωγής και ανοσοποίησης με απώτερο σκοπό τη βελτίωση και διατήρηση της ποιότητας ζωής των ατόμων σε υγιή επίπεδα. (Vlachou E, 2017)

Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι πολυσχιδής και δεν παραμένει μόνο στην θεραπευτική παρέμβαση και αντιμετώπιση με απώτερο σκοπό την περίθαλψη και την ίαση, αλλά συνίσταται ως επι το πλείστον στην εκπαίδευση των ατόμων και των οικογενειών τους βάσει των Διεθνών Κατευθυντήριων οδηγιών καθώς και σε ενέργειες που αφορούν την πρόληψη νοσημάτων και επιπλοκών, την διατήρηση και προαγωγή της υγείας, λαμβάνοντας μέρος με ενεργή δράση σε προληπτικά προγράμματα δημόσιας υγείας, όπως αυτό του εμβολιασμού (Vlachou E, 2017)

Η στενή παρακολούθηση των ατόμων με ΣΔ2, ιδιαίτερα εκείνων άνω των 65 ετών, η λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, η διατήρηση ενός μητρώου διαβήτη συστηματικής επιτήρησης και υπενθύμισης βοηθά στη βελτίωση αποδοχής του εμβολιασμού και στην επίτευξη των στόχων ανοσοποίησης .

Η ενημέρωση και η επιμόρφωση του νοσηλευτή συμμετέχοντας σε διάφορες εταιρίες και οργανώσεις και λαμβάνοντας μέρος σε επιστημονικά συνέδρια που αφορούν έρευνες και νέα δεδομένα σχετικά με την ανάγκη εμβολιασμού, καθώς και δραστηριότητες όπως τα εκπαιδευτικά πακέτα για τον εμβολιασμό, συμβάλλουν στον εμπλουτισμό των γνώσεων αναφορικά με τη σημασία του .

Ορισμένες στρατηγικές για αποτελεσματική ανοσοποίηση περιλαμβάνουν τη δημιουργία κλινικής μόνο για εμβόλια ως συμπληρωματική, τη διάθεση εμβολιασμού κατά τη διάρκεια επισκέψεων ρουτίνας στην κλινική και την αυστηρή τήρηση των οδηγιών της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρίας (ADA) και των συστάσεων της Συμβουλευτικής Επιτροπής για την Ανοσοποίηση (ACIP). Οι πάγιες οδηγίες για εμβολιασμό και ανοσοποίηση πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικά προκειμένου να αυξηθούν τα ποσοστά εμβολιασμού (Kesavadev et al, 2012).

Η συμβολή του νοσηλευτή στην ενίσχυση της εμβολιαστικής κάλυψης των ατόμων που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη είναι καθοριστική. Αποτελεί τον συνδετικό κρίκο στη σχέση μεταξύ του ιατρού και του ασθενή, διασφαλίζοντας εκτός από την ενημέρωση και την εκπαίδευση, την παροχή ατομικής στήριξης και προσαρμοσμένων συμβουλών, οι οποίες είναι παρεμβάσεις ζωτικής σημασίας. Η σχέση εμπιστοσύνης μεταξύ των ατόμων με διαβήτη και του νοσηλευτή χτίζεται και ενισχύεται καθημερινά. Ο νοσηλευτής μέσω υλοποίησης διάφορων δράσεων συμβάλλει στην προώθηση της ανοσοποίησης των ασθενών. Κάποιες από αυτές τις δράσεις είναι:

- Η χρήση εκπαιδευτικού υλικού προσαρμοσμένο στη μητρική γλώσσα και στις ανάγκες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη
- Συζητήσεις για τα οφέλη του εμβολιασμού στην πρόληψη σοβαρών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης και διαχείρισης της νόσου
- Κατανόηση φόβων και ανησυχιών σχετικά με τον εμβολιασμό και παροχή ψυχοκοινωνικής υποστήριξης, συμβουλών και πληροφοριών ενθαρρύνοντας την αποδοχή ανοσοποίησης
- Διεξαγωγή ατομικών συναντήσεων και αναφορά θετικών εμπειριών από εμβολιασμένους πάσχοντες
- Οργάνωση εκδηλώσεων και ενημερωτικών προγραμμάτων που αφορούν τον εμβολιασμό
- Συνεργασία με την τοπική κοινωνία, με ιατρούς και άλλο υγειονομικό προσωπικό για την προώθηση της ανοσοποίησης σε κλινικές και άλλους χώρους παροχής φροντίδας



- Ενημέρωση απο τις υγειονομικές υπηρεσίες για την παρακολούθηση των επιπέδων εμβολιασμού και σύσταση προτάσεων βελτίωσης όπου είναι απαραίτητο
- Παρακολούθηση, υποστήριξη και συμβουλές στους ασθενείς όσον αφορά τη λήψη επόμενης δόσης εμβολίου εάν χρειάζεται
- Διευκόλυνση στην συμμετοχή για τον εμβολιασμό και προσφορά ειδικής στήριξης σε ευάλωτες ομάδες με σακχαρώδη διαβήτη, όπως οι ηλικιωμένοι και οι πάσχοντες σοβαρών χρόνιων νοσημάτων
- Συμβολή στην αξιοποίηση των τεχνολογικών εργαλείων, όπως τα συστήματα ηλεκτρονικής υγείας για την παρακολούθηση και τον προγραμματισμό των εμβολιασμών
- Διαχείριση ή συνεργασία με συστήματα κλήσεων υπενθύμισης προκειμένου να ενημερώσει για την χρονική περίοδο της επόμενης δόσης εμβολίου.

Η χορήγηση ενός εμβολίου, καθώς και τα αρχεία των ανεπιθύμητων ενεργειών του επανεμβολιασμού ή μετά τον εμβολιασμό, τηρούνται όλα στο αρχείο με παροχή αποδείξεων για τη χορήγηση εμβολίου σε άτομα, παρέχοντας στον ασθενή κάρτα εμβολιασμού με πλήρεις πληροφορίες του εμβολίου. Έτσι οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας αξιολογούν τους ασθενείς που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από τους εμβολιασμούς και να εντοπίζουν αυτούς που αντενδείκνυνται για εμβολιασμό, χορηγούν εμβόλια και παρακολουθούν τους ασθενείς για ανεπιθύμητες ενέργειες. Για να παρέχεται η καλύτερη δυνατή φροντίδα, οι κατευθυντήριες γραμμές θα πρέπει να έχουν στρατηγική διασφάλισης ποιότητας (Kesavadev et al, 2012).

## 8. Συμπεράσματα

Η φλεγμονή στο περίπλοκο ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος είναι η βασική αιτία του σακχαρώδη διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία προκύπτει από μια φλεγμονώδη κατάσταση που επιδεινώνεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη που παράγεται από την αναστολή της σηματοδότησης της ινσουλίνης. Η αδυναμία του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι των εισβολέων παθογόνων είναι πιθανό να οφείλεται σε ανωμαλίες τόσο στην έμφυτη ανοσοαπόκριση (συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων) όσο και στην προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση (συμπεριλαμβανομένων των T κυττάρων) στους διαβητικούς.

Η κατανόηση των μηχανισμών υπεργλυκαιμίας που αποδυναμώνουν την άμυνα του ξενιστή έναντι των παθογόνων είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη καινοτόμων τεχνικών για τη θεραπεία λοιμώξεων σε διαβητικούς ασθενείς και ως εκ τούτου τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Επειδή υπάρχουν πολυάριθμες παραλληλίες στην κλινική εξέλιξη της παχυσαρκίας και του ΣΔ2, ο αλλοιωμένος πολλαπλασιασμός, η λειτουργία ή η διείσδυση της προσαρμοστικής ανοσίας και των συστατικών της έμφυτης ανοσίας είναι ζωτικής σημασίας για την πρόοδο του ΣΔ2.

Η ανάπτυξη καινοτόμων ανοσοθεραπευτικών μεθόδων για τη ρύθμιση της μεταβολικής φλεγμονής και της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να εξαρτηθεί από την αυξανόμενη γνώση μας για τους ρόλους που διαδραματίζει η έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του διαβήτη.

Η σχέση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και έναρξης λοιμώξεων φαίνεται να είναι αμφίδρομη. Η ευαισθησία σε λοιμώξεις συνδέεται με την κακή γλυκαιμική διαχείριση και τις μακροπρόθεσμες συνέπειες του διαβήτη. Η μόλυνση, από την άλλη πλευρά, προκαλεί απορρύθμιση του σακχάρου και συνδέεται με οξείες μεταβολικές ασθένειες όπως η διαβητική κετοξέωση και η μη κετωτική υπερωσμωτική υπεργλυκαιμία.

Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ασθενειών και επιπλοκών όταν μολυνθούν από ορισμένες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της γρίπης και της πνευμονίας. Τα εμβόλια παίζουν καθοριστικό ρόλο στην προστασία έναντι αυτών των λοιμώξεων, μειώνοντας την πιθανότητα επιπλοκών και νοσηλείων.

Ο ρόλος του νοσηλευτή σχεδιάζοντας και πραγματοποιώντας δράσεις που ενισχύουν την εμβολιαστική κάλυψη των ασθενών είναι επιβεβλημένος και διαδραματίζει καίριο ρόλο στην επιτυχή ανοσοποίησή τους.

Εν ολίγοις, η ταχεία παγκοσμιοποίηση, η ομαλοποίηση του καθιστικού τρόπου ζωής, τα αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας, ο διαβήτης και οι σχετικές συννοσηρότητες υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω ανάπτυξη σε αυτόν τον τομέα μελέτης. Για την πρόληψη, τη ρύθμιση, τη θεραπεία ή την αναστροφή της παθοφυσιολογίας και των δυσκολιών του ΣΔ2, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τις διαδικασίες που εμπλέκονται σε κάθε βήμα της ανάπτυξης του ΣΔ2 και των συνεπειών.

Απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον εντοπισμό των αιτιολογικών παραγόντων που ευθύνονται για συσχετίσεις μεταξύ διαφορετικών δημογραφικών υποσυνόλων και των αντίστοιχων μεταβλητών κινδύνου για ΣΔ2, όπως και των αυξημένων παραγόντων κινδύνου που αντιμετωπίζουν τα άτομα με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, αν και η έγκαιρη ανίχνευση του ΣΔ2 μέσω προσυμπτωματικού ελέγχου και εντατικής θεραπείας με επίκεντρο τον ασθενή βελτιώνει τα αποτελέσματα των ασθενών.

Καθώς η κατανόησή μας για την παθοφυσιολογία και τους υποκείμενους μηχανισμούς του ΣΔ2 αυξάνεται, είναι προφανές ότι απαιτείται περισσότερη έρευνα για την πλήρη κατανόηση των πολλών στοιχείων που εμπλέκονται στη διατήρηση υγιών επιπέδων γλυκόζης στο σώμα (ομοιόσταση γλυκόζης).

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) και η συννοσηρότητα από λοιμώξεις αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τον παγκόσμιο πληθυσμό και αυτό προκάλεσε ένα κύμα ενδιαφέροντος για τη διερεύνηση του τρόπου που συσχετίζεται ο ΣΔ2 και οι λοιμώξεις στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση της ειδικής και της μη ειδικής ανοσίας με τον ΣΔ2.

**Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων Pubmed και Scopus και περιλαμβάνει τυχαιοποιημένες μελέτες, άρθρα και επιστημονικά συγγράμματα στην Ελληνική και στην Αγγλική γλώσσα χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά: Διαβήτης τύπου II, ειδική ανοσία, μη ειδική ανοσία, ανοσολογική απόκριση, εμβολιασμός, Type II diabetes, adaptive and innate immunity, immune response, vaccination.

**Αποτελέσματα:** Η ανοσολογική απόκριση διακρίνεται στη μη ειδική ανοσία, η οποία υπάρχει το τη γέννηση και στην ειδική ανοσία, η οποία αναπτύσσεται μετά την επαφή με τον βλαπτικό παράγοντα. Ο ΣΔ2 φαίνεται να έχει αλληλένδετη σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς οι διαβητικοί ασθενείς τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερη ευπάθεια στις λοιμώξεις αλλά και η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει την απορρύθμιση της γλυκόζης και τη δημιουργία του ΣΔ μέσα από περίπλοκα ανοσολογικό μηχανισμό. Η χαμηλή και χρόνια φλεγμονή βλάπτει τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος και οδηγεί στην ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης, η οποία οδηγεί σε υπεργλυκαιμία. Από την άλλη η υπεργλυκαιμία του ΣΔ θεωρείται ότι προκαλεί δυσλειτουργία της ανοσολογικής απόκρισης, θέτοντας τα άτομα με διαβήτη πιο επιρρεπή στις λοιμώξεις. Ενδεικτικά, ο βακτηριακός αποικισμός της ουροδόχου κύστης βρέθηκε να είναι τρεις φορές πιο συχνός σε γυναίκες με ΣΔ από ότι σε μη διαβητικούς ασθενείς

**Συμπεράσματα:** Η κατανόηση των μηχανισμών υπεργλυκαιμίας που αποδυναμώνει την άμυνα του ξενιστή έναντι παθογόνων είναι κρίσιμη για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με διαβήτη. Καίριο ρόλο στην πρόληψη λοιμώξεων και την ανοσοποίηση διαδραματίζει η διεπιστημονική θεραπευτική ομάδα, και ιδιαίτερα ο νοσηλευτής με την οργάνωση και

πραγματοποίηση δράσεων που προάγουν την εμβολιαστική κάλυψη των ατόμων με ΣΔ2.

**Λέξεις κλειδιά:** Διαβήτης τύπου II, ειδική ανοσία, μη ειδική ανοσία, ανοσολογική απόκριση, εμβολιασμός, Type II diabetes, adaptive and innate immunity, immune response, vaccination

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Type 2 Diabetes Mellitus (T2D) and comorbidity from infections is a major problem for the global population and this has generated a wave of interest in investigating how T2D and infections are associated in this patient group.

**Aim:** The aim of the present study is to review the association of adaptive and innate immunity with T2DM.

**Methodology:** A bibliographic review was carried out through the electronic databases Pubmed and Scopus and includes randomized studies, articles and scientific writings in Greek and English with Key Words: Type II diabetes, adaptive and innate immunity, immune response, vaccination

**Results:** The immune response is divided into innate immunity, which is present at birth and adaptive immunity, which develops after contact with the harmful agent. T2DM appears to have an interrelated relationship with the immune system as - diabetic patients tend to show greater vulnerability to infections but also inflammation can cause glucose dysregulation and the creation of Diabetes Mellitus through a complex immune mechanism. Low and chronic inflammation damages pancreatic beta cells and leads to insufficient insulin production, which leads to hyperglycemia. On the other hand, the hyperglycemia of Diabetes Mellitus is thought to cause dysfunction of the immune response, making people with diabetes more susceptible to infections. Indicatively, bacterial colonization of the bladder was found to be three times more frequent in women with Diabetes Mellitus than in non-diabetic patients

**Conclusions:** Understanding the mechanisms of hyperglycemia that weakens the host defense against pathogens is critical for treatment efficacy and improving the quality of life of patients with diabetes. A key role in immunization and infection prevention is played by the interdisciplinary therapeutic team, and especially the nurse by organizing and carrying out activities that promote vaccination coverage of people with T2DM.

**Key words:** Type II diabetes, adaptive and innate immunity, immune response, vaccination

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γιαμαρέλλος – Μπουρμπούλης, Ε. (2016). *Οι διαβητικοί να προσέχουν τις λοιμώξεις*, Ελληνική Ομοσπονδία για το Διαβήτη (ΕΛΟΔΙ)
2. Λούπα, Χ., Βογιατζόγλου, Δ. (2005). Λοιμώξεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 18, 1: 28 – 35
3. Μπαλτζής, Δ, Κοτρώνης, Γ, Μυγιάκης, Σ. (2011). Σακχαρώδης διαβήτης και μη ειδικές λοιμώξεις. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 24, 4: 251-258
4. Σαμαράς Χ, Σιάρκος Ε, Γιατζόγλου Ι, Φασφαλή Δ, Κουρεντζή Κ, Αθανασίου Λ, Σπυράντης Α, Σοφρά Μ, Παπανικολάου Μ, Σπυροπούλου Ό, Κοτσίρη Ι, Ποταμούση Π. (2019). *Ασκληπειακά Χρονικά*, Ιούλιος 2019.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*; 15(7): 539-53.
6. Berbudi A., Surendar J., Ajendra J., Gondorf F., Schmidt D., Neumann A.L., Wardani A.P., Layland L.E., Hoffmann L.S., Pfeifer A., Hoerauf A., Hübner M.P. (2016). Filariasis infection or antigen administration improves glucose tolerance in diet-induced obese mice. *J. Innate Immun*;8(6):601–616. doi: 10.1159/000448401.
7. Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2020). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current diabetes reviews*, 16(5), 442–449. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
8. Bonilla FA, Oettgen HC. (2010). Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.*;125(Suppl 2):S33–40.
9. Brandes R, Lang F, Schmidt R. (2019). *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin: Springer.
10. Brooks-Worrell B, Palmer JP. (2012). Immunology in the Clinic Review Series; focus on metabolic diseases: development of islet autoimmune disease

in type 2 diabetes patients: potential sequelae of chronic inflammation. *Clin Exp Immunol*; 167: 40-6

11. Brooks-Worrell, B. M., Boyko, E. J., & Palmer, J. P. (2014). Impact of islet autoimmunity on the progressive  $\beta$ -cell functional decline in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 37(12), 3286–3293. <https://doi.org/10.2337/dc14-0961>
12. Carey IM, Critchley JA, Dewilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. (2018). Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care*. 41:513–21. doi: 10.2337/dc17-2131
13. Chawla A., Nguyen K.D., Goh Y.P.S. (2011). Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol*;11(11):738–749. doi: 10.1038/nri3071.
14. Cuschieri, S., & Grech, S. (2020). COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *Journal of diabetes and its complications*, 34(9), 107637. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107637>
15. Daryabor G, Kabelitz D, Kalantar K. (2019). An update on immune dysregulation in obesity-related insulin resistance. *Scand J Immunol*.89:12747. doi: 10.1111/sji.12747
16. Delamaire, M., Maugeudre, D., Moreno, M., Le Goff, M. C., Allanic, H., & Genetet, B. (1997). Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 14(1), 29–34. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)10969136\(199701\)14:1<29::AIDDIA300>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)10969136(199701)14:1<29::AIDDIA300>3.0.CO;2-V)
17. Ehses JA, Perren A, Eppler E. (2007). Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes*; 56: 2356-7
18. Ferlita, S.; Yegiazaryan, A.; Noori, N.; Lal, G.; Nguyen, T.; To, K. (2019). Venketaraman, V. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially Mycobacterium tuberculosis. *J. Clin. Med.* <https://doi.org/10.3390/jcm8122219>



19. Fernández-Real, J.M., Pickup, J.C. (2012). Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia* 55, 273–278 <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2387-y>
20. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D. (2009). Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*; 15: 930-9
21. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
22. Geerlings, S. E., & Hoepelman, A. I. (1999). Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS immunology and medical microbiology*, 26(3-4), 259–265. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x>
23. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. (2008). The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 37(3): 753-768, x-xi.
24. Hotamisligil G.S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*.;444(7121):860–867. doi: 10.1038/nature05485
25. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. ;259(5091):87–91. doi: 10.1126/science.7678183.
26. Hussain, A., Bhowmik, B. & do Vale Moreira, N. C. (2020). COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes research and clinical practice*, 162, 108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
27. Igoillo-Esteve M, Marselli L, Cunha DA. (2010). Palmitate induces a proinflammatory response in human pancreatic islets that mimics CCL2 expression by  $\beta$  cells in type 2 diabetes. *Diabetologia*; 53: 1395-1405.
28. International Diabetes Federation (2013). *IDF Diabetes Atlas*. 6th ed..
29. Itariu, BK, Stulnig, TM. (2014). Autoimmune Aspects of Type 2 Diabetes Mellitus – A Mini-Review, *Gerontology*; 60: 189-96.

30. Jesus, Chaves-Reyes, (2021). *Frontiers in public health* .Susceptibility for Some Infectious Diseases in Patients With Diabetes: The Key Role of Glycemia
31. Johnston A.M., Pirola L., Van Obberghen E. (2003). Molecular mechanisms of insulin receptor substrate protein-mediated modulation of insulin signalling. *FEBS Lett.*;546(1):32–36. doi: 10.1016/S0014-5793(03)00438-1.
32. Kamradt T, Mitchison NA. (2001). Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med*; 344: 655-64
33. Kershaw E.E., Flier J.S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab*;89(6):2548–2556. doi: 10.1210/jc.2004-0395
34. Kesavadev, J., Misra, A., Das, A. K., Saboo, B., Basu, D., Thomas, N., Joshi, S. R., Unnikrishnan, A. G., Shankar, A., Krishnan, G., Unnikrishnan, R., & Mohan, V. (2012). Suggested use of vaccines in diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16(6), 886–893. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.102982>
35. Kohio HP, Adamson AL. 2013. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: A mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology* 444:301–309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.026>
36. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS. (2019). Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 5:e56. doi: 10.1038/s41572-019-0106-z
37. Ma, R., & Holt, R. (2020). COVID-19 and diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 37(5), 723–725. <https://doi.org/10.1111/dme.14300>
38. Maedler K, Sergeev P, Ris F. (2002). Glucose-induced  $\beta$ -cell production of IL-1 $\beta$  contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*; 110: 85
39. Maedler K, Spinas GA, Lehmann R. (2001). Glucose induces  $\beta$ -cell apoptosis via upregulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes*; 50: 1683-90.

40. Makowski L, Chaib M, Rathmell JC.(2020). Immunometabolism: from basic mechanisms to translation. *Immunol Rev.* 295:5–14. doi: 10.1111/imr.12858
41. Marshall, J.S., Warrington, R., Watson, W. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
42. Mayo clinic (2022). *How does COVID-19 affect people with diabetes?*. Retrieved from: <https://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/coronavirus/multimedia/how-does-covid-19-affect-people-with-diabetes/vid-20510584>, accessed 23 June 2022
43. Medical news (2022). *Is type 2 diabetes genetic?* Retrieved from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/is-type-2-diabetes-genetic#prevention>, accessed 23 June 2022
44. Menche, N. (2017). *Biologie Anatomie Physiologie. München: Urban und Fischer/Elsevier. Klinisches Wörterbuch.* Berlin: De Gruyter
45. Moutschen, M. P., Scheen, A. J., & Lefebvre, P. J. (1992). Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete & metabolisme*, 18(3), 187–201.
46. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2016) *Symptoms & Causes of Diabetes*, Retrieved from: [Symptoms & Causes of Diabetes | NIDDK \(nih.gov\)](https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/symptoms-causes), accessed 23 June 2022
47. Notarangelo, LD. (2010). Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.*;125(Suppl 2):S182–94.
48. Pedicino, D., Giglio, A. F. , Galiffa, V. A. , Trotta, F., & Liuzzo, G. (2012). Type 2 Diabetes, Immunity and Cardiovascular Risk: A Complex Relationship. In (Ed.), *Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus. Intech Open.* <https://doi.org/10.5772/50611>

49. Pickup, J. C., & Crook, M. A. (1998). Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system?. *Diabetologia*, 41(10), 1241–1248. <https://doi.org/10.1007/s001250051058>
50. Poggi M, Jager J, Paulmyer-Lacroix O. (2009). The inflammatory receptor CD40 is expressed on human adipocytes: contribution to crosstalk between lymphocytes and adipocytes. *Diabetologia*; 52: 1152-63.
51. Prada-Medina C.A., Fukutani K.F., Pavan Kumar N., Gil-Santana L., Babu S., Lichtenstein F., West K., Sivakumar S., Menon P.A., Viswanathan V., Andrade B.B., Nakaya H.I., Kornfeld H. (2017). Systems immunology of diabetes-tuberculosis comorbidity reveals signatures of disease complications. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1999. doi: 10.1038/s41598-017-01767-4.
52. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ. (2009). Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1686-8
53. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G. (2008). Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res*; 103: 467-76
54. Rui L., Aguirre V., Kim J.K., Shulman G.I., Lee A., Corbould A., Dunaif A., White M.F. (2001). Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J. Clin. Invest.* 2001;107(2):181–189. doi: 10.1172/JCI10934.
55. Schroeder, HW, Cavacini, L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.*;125(Suppl 2):S41–52.
56. Shirakawa K., Yan X., Shinmura K. (2016). Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*;126(12):4626–4639. doi: 10.1172/JCI88606.
57. Toniolo, A., Cassani, G., Puggioni, A., Rossi, A., Colombo, A., Onodera, T., Ferrannini, E. (2019). The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology, *Reviews in Medical Microbiology*: January 2019 - Volume 30 - Issue 1 - p 1-17 doi: 10.1097/MRM.0000000000000155

58. Turvey SE, Broide DH. (2010). Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S24–32.
59. Vlachou E. The role of the Diabetes Specialist Nurse (DSN). *Hellenic Journal of Nursing* 2017, 56(1): 18-23
60. Wu H, Ghosh S, Perrard XD. (2007). T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 2007; 115: 1029-38
61. Zhou, T., Hu, Z., Yang, S., Sun, L., Yu, Z., & Wang, G. (2018). Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*, 7457269. <https://doi.org/10.1155/2018/7457269>
62. Van den Berg, J.M.; Remmelzwaal, S.; Blom, M.T.; van Hoek, B.A.C.E.; Swart, K.M.A.; Overbeek, J.A.; Burchell, G.L.; Herings, R.M.C.; Elders, P.J.M. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Adults with Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Vaccines* **2023**, 11, 24. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010024>