



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ/
ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος: «Οξειδωτικό στρες σε διαβητικούς ασθενείς-μέτρηση
επιπέδων αντιοξειδωτικών και οξειδωτικών παραγόντων στον ορό
ασθενών με διάφορους τύπους σακχαρώδη διαβήτη»

GRADUATE THESIS

English title: "Oxidative stress in diabetic patients - measurement of levels of
antioxidant and oxidizing agents in the serum of patients with different types
of diabetes mellitus"



Όνόματα φοιτητριών/Name of Students: Μαστρογιαννάκου Ελένη, Πιτσινή

Ασημένια/ Mastrogiannakou Eleni, Pitsini Asimenia

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ/ SUPERVISOR: Παπαλέξης Πέτρος/ Papalexis Petros

Αθήνα/Athens, 2024



University of West Attica
Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences/ Sector of Medical Laboratories

GRADUATE THESIS

English title: “Oxidative stress in diabetic patients - measurement of levels of antioxidant and oxidizing agents in the serum of patients with different types of diabetes mellitus”

Mastrogiannakou Eleni, Pitsini Asimena

FIRST SUPERVISOR:

PETROS PAPALEXIS

SECOND SUPERVISOR:

MARIA TRAPALI

THIRD SUPERVISOR

CHRISTINA FOUNTZOULA

ATHENS, 2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ημερομηνία εξέτασης: **Δευτέρα, 26/02/2024**

1) 1^{ος} Εξεταστής-Επιβλέπων Καθηγητής:

Παπαλέξης Πέτρος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

2) 2^{ος} Εξεταστής:

Τράπαλη Μαρία, Λέκτορας Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

3) 3^{ος} Εξεταστής:

Φούντζουλα Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι κάτωθι υπογεγραμμένες Μαστρογιαννάκου Ελένη του Παναγιώτη με αριθμό μητρώου 20678181 και Ασημένια Πιτσινή του Ανδρέα με αριθμό μητρώου 20678258 φοιτήτριες του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών και τομέα Ιατρικών Εργαστηρίων , δηλώνουν υπεύθυνα ότι:

«Είμαστε συγγραφείς αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχαμε για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες κάναμε χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνουμε ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μας, όσο και του Ιδρύματος.

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

Η Δηλούσα

Μαστρογιαννάκου Ελένη



Η Δηλούσα

Ασημένια Πιτσινή



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε ιδιαίτερα τον Επιβλέποντα Καθηγητή μας, κ. Πέτρο Παπαλέξη, για την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξη κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της ερευνητικής διπλωματικής εργασίας, καθώς επίσης και το προσωπικό του Ενδοκρινολογικού Τμήματος της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Λαϊκό» και ιδιαίτερα την Επιστημονικά Υπεύθυνη του Τμήματος, Αν. Καθηγήτρια κ. Άννα Αγγελούση, το Διαβητολογικό Κέντρο του ΓΝΑ «Λαϊκό» και το διευθυντή του Διαβητολογικού Κέντρου, Καθηγητή κ. Νικόλαο Τεντολούρη, χωρίς τη συνεισφορά των οποίων, δεν θα ήταν εφικτή η υλοποίηση της παρούσας εργασίας.

Επιπλέον, δεν μπορούμε παρά να εκφράσουμε τις θερμές μας ευχαριστίες, στην καθηγήτρια κ. Μαρία Τράπαλη, για την μεγάλη συμβολή και συνεχή καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια των πειραματικών διαδικασιών, καθώς και στην καθηγήτρια κ. Χριστίνα Φούντζουλα ως μέλος της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στη στατιστικολόγο κ. Μαρία Νίκη Φούρκα για τη λεπτομερή στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης μας!!

Τέλος, οφείλουμε να ευχαριστήσουμε τις οικογένειες και τους φίλους μας για την αμέριστη στήριξή τους καθόλη τη διάρκεια των σπουδών μας, στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής!!!

Μαστρογιαννάκου Ελένη/ Πιτσινή Ασημένια

Φεβρουάριος, 2024

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο της εργασίας αποτελεί η μελέτη δεικτών οξειδωτικού στρες και των επιπέδων ολικών αντιοξειδωτικών σε ασθενείς με διαγνωσμένο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (συμπεριλαμβανόμενου του late onset autoimmune-diabetes LADA), τύπου 2 και η συσχέτιση με διάφορους βιοχημικούς δείκτες, όπως είναι: τα επίπεδα ινσουλίνης, CRP, C-πεπτιδίου, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

Η συνεχής αύξηση του επιπολασμού του Σακχαρώδη Διαβήτη καθιστά επιτακτική την ανάγκη για την καλύτερη κατανόηση και την πιο αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Η διαταραχή της ισορροπίας οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών παραγόντων δημιουργεί μια κατάσταση γνωστή ως οξειδωτικό στρες. Υπάρχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ αντιοξειδωτικών και οξειδωτικών, όπως οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες ρυθμίζουν τη δημιουργία του οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες λαμβάνει χώρα σε ένα κυτταρικό σύστημα, όταν η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου αυξάνεται και υπερνικά την αντιοξειδωτική ικανότητα και την άμυνα του ανθρωπίνου οργανισμού. Καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση και ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη φέρει το οξειδωτικό στρες, το οποίο φαίνεται να συμβάλλει στην εκδήλωση των σχετικών επιπλοκών του. Έτσι, η ισορροπία μεταξύ των ελευθέρων ριζών και των αντιοξειδωτικών καθίσταται κρίσιμη για τη διασφάλιση της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού.

Για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης, πραγματοποιήθηκε συλλογή δείγματος αίματος ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη του Εξωτερικού Ενδοκρινολογικού Ιατρείου, της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Λαϊκό», τηρώντας όλες τις απαραίτητες προϋποθέσεις. Το πειραματικό μέρος διεξήχθη στο Ερευνητικό Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας και Κοσμητολογίας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής (ChemBiochemCosm), όπου εφαρμόστηκε η μέτρηση των επιπέδων της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του ορού (FRAP) και η μέτρηση TBARS, για τον προσδιορισμό της μαλονδιαλδεΰδης (MDA) και κατ' επέκταση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (δείκτης οξειδωτικού στρες).

Λέξεις-κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, LADA, οξειδωτικό στρες, ελεύθερες ρίζες, αντιοξειδωτικά, δείκτες οξειδωτικού στρες, MDA, FRAP, HbA1c .

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate oxidative stress markers in patients with diagnosed type 1 Diabetes Mellitus (including late onset autoimmune-diabetes LADA), type 2 Diabetes Mellitus and its correlation with various biochemical stress markers such as insulin, CRP, C-peptide, glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels.

The escalating prevalence of Diabetes Mellitus necessitates a better understanding and more effective management. Impairment in the oxidant/antioxidant equilibrium creates a condition known as oxidative stress. There is a complex interaction between antioxidants and oxidants such as reactive oxygen species, which modulates the generation of oxidative stress. Oxidative stress takes place in a cellular system when the generation of reactive oxygen species increases and overwhelms the human body's antioxidant capacity and defenses. A crucial role in the onset and development of diabetes has oxidative stress, which appears to contribute to the development of its related complications. Therefore, maintaining a balance between free radicals and antioxidants is critical for ensuring normal body functions.

To conduct this study, blood samples collected from individuals diagnosed with diabetes mellitus at the Outpatient Endocrinology Unit of the First Department of Internal Medicine of the General Hospital of Athens "Laiko", meeting all the necessary requirements. The experimental part was carried out in the Research Laboratory of Chemistry, Biochemistry and Cosmetology of the Department of Biomedical Sciences, University of West Attica (ChemBiochemCosm), where the total serum antioxidant capacity (FRAP) and TBARS, to determine malondialdehyde (MDA) and lipid peroxidation (oxidative stress marker), were measured.

Keywords: Diabetes Mellitus type 1, Diabetes Mellitus type 2, LADA, oxidative stress, free radicals, antioxidants, oxidative stress markers, MDA, FRAP, HbA1c.

Πίνακας περιεχομένων

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ.....	3
Δήλωση συγγραφέων προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
Κεφάλαιο 1^ο: Σακχαρώδης διαβήτης	11
1.1 Ορισμός σακχαρώδη διαβήτη-Ταξινόμηση	11
1.1.1 Γενικά.....	11
1.1.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1.....	11
1.1.3 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....	27
1.1.4 Συμπληρωματικοί τύποι διαβήτη	38
1.2 Σύγκριση Τύπων Διαβήτη.....	50
Κεφάλαιο 2^ο: Οξειδωτικό στρες και σακχαρώδης διαβήτης	52
2.1 Εισαγωγή	52
2.2 Μοριακά μονοπάτια που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες στον σακχαρώδη διαβήτη.....	52
2.2.1 Οξειδωτικό στρες και επιπλοκές διαβήτη.....	57
2.3 Οξειδωτικό στρες και καταστροφή β-κυττάρων νησιδίων Langerhans.....	58
2.4 Οξειδωτικό στρες και υπεργλυκαιμία.....	61
2.4.1 Διαφορετικές επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες σε υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία.....	63
2.5 Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS)	64
2.5.1 Εισαγωγή	64
2.5.2 Ορισμός	64
2.5.3 Παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου	65
2.5.4 Ιδιότητες ριζών	66
2.6 Ενζυμικά και μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά.....	70
2.6.1 Εισαγωγή	70
2.6.2 Ορισμός	70
2.6.3 Μηχανισμός δράσης αντιοξειδωτικών	70
2.6.4 Κατηγορίες αντιοξειδωτικών.....	72
2.7 Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες στο σακχαρώδη διαβήτη.....	80
Κεφάλαιο 3^ο: Πειραματικό μέρος.....	86

3.1	Τίτλος Μελέτης.....	86
3.2	Σκοπός πειράματος	86
3.3	Μεθοδολογία-Υλικό-Ασθενείς	86
3.3.1	Μεθοδολογία	86
3.3.2	Σχεδιασμός πληθυσμού μελέτης	87
3.4	Μεθοδολογία Πειραμάτων	87
3.4.1	Δείκτης αντιοξειδωτικής ικανότητας (FRAP)- Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα ορού	87
Κεφάλαιο 4^ο: Αποτελέσματα.....		94
Κεφάλαιο 5^ο: Συζήτηση-Συμπεράσματα		112
Βιβλιογραφία		116

Αρίθμηση εικόνων και πινάκων

Εικόνα 1.	Παθογένεση ΣΔτ1	14
Εικόνα 2.	Ανοσολογία διαβήτη τύπου 1	16
Εικόνα 3.	Σύμπλεγμα HLA	17
Εικόνα 4.	Επιδημιολογία ΣΔτ2	28
Εικόνα 5.	Επιπλοκές ΣΔτ2.....	34
Εικόνα 6.	Θεραπεία διαβήτη τύπου 2.....	35
Εικόνα 7.	Επιπλοκές διαβήτη κύησης σε μητέρα και έμβρυο	39
Εικόνα 8.	Έλεγχος για διαβήτη κύησης	41
Εικόνα 9.	Διαγνωστικός αλγόριθμος για ΣΔ τύπου LADA	45
Εικόνα 10.	Μοριακά μονοπάτια που σχετίζονται με οξειδωτικό στρες στο ΣΔ.....	57
Εικόνα 11.	Καταστροφή β-κυττάρων	61
Εικόνα 12.	Θετικές και αρνητικές επιδράσεις ROS/RNS.....	68
Εικόνα 13.	Κύριοι μηχανισμοί δράσης αντιοξειδωτικών	71
Εικόνα 14.	Μηχανισμός αντιοξειδωτικής προστασίας	78
Εικόνα 15.	Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες στο διαβήτη	85
Εικόνα 16.	Θηκόγραμμα τιμών FRAP για κάθε τύπο διαβήτη.....	101
Εικόνα 17.	Θηκόγραμμα τιμών TBA/MDA για κάθε τύπο διαβήτη.....	102
Εικόνα 18.	Θηκόγραμμα τιμών BMI για κάθε τύπο διαβήτη.....	102
Εικόνα 19.	Θηκόγραμμα τιμών C-πεπτιδίου για κάθε τύπο διαβήτη.....	103
Εικόνα 20.	Θηκόγραμμα τιμών FRAP για κάθε κατηγορία βάρους.....	104
Εικόνα 21.	Θηκόγραμμα τιμών TBA/MDA για κάθε κατηγορία βάρους.....	105
Εικόνα 22.	Θηκόγραμμα τιμών HbA1c για κάθε τύπο διαβήτη.....	105
Πίνακας 1.	Εξέλιξη του διαβήτη τύπου 1.....	23
Πίνακας 2.	Κατηγορίες ινσουλίνης	25
Πίνακας 3.	Κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων	37
Πίνακας 4.	Υπότυποι MODY	50
Πίνακας 5.	Σύγκριση τύπων διαβήτη	51

Πίνακας 6. Σύγκριση κλινικοδημογραφικών παραγόντων ανά ομάδα πληθυσμού της μελέτης.....	94
Πίνακας 7. Σύγκριση βιοχημικών παραμέτρων ανά ομάδα πληθυσμού της μελέτης	96
Πίνακας 8. Σύγκριση αντιοξειδωτικών/οξειδωτικών παραγόντων ανά ομάδα πληθυσμού της μελέτης.....	97
Πίνακας 9. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος (FRAP).....	100
Πίνακας 10. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς το δείκτη οξειδωτικού στρες (TBA/MDA)	100
Πίνακας 11. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς το βιοχημικό δείκτη CRP	100
Πίνακας 12 Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).....	100
Πίνακας 13. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς το δείκτη του C-πεπτιδίου	100
Πίνακας 14. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς το δείκτη μάζας σώματος (BMI).....	100

Κεφάλαιο 1^ο: Σακχαρώδης διαβήτης

1.1 Ορισμός σακχαρώδη διαβήτη-Ταξινόμηση

1.1.1 Γενικά

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης θεωρείται μια από τις πιο συχνές χρόνιες ασθένειες παγκοσμίως και έχει χαρακτηριστεί ως μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, αποτελώντας μια παγκόσμια πρόκληση για την υγεία στον 21^ο αιώνα (Felipe Arroyave, 2020). Έχει αναφερθεί ότι ο επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη θα αυξηθεί από 6% σε πάνω από 10% την επόμενη δεκαετία. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2000 συνολικά 171 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλες τις ηλικιακές ομάδες παγκοσμίως (2,8% του παγκόσμιου πληθυσμού) έχουν προσβληθεί από σακχαρώδη διαβήτη και ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε 366 εκατομμύρια (4,4% του παγκόσμιου πληθυσμού) έως το 2030, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για την καλύτερη κατανόηση και πιο αποτελεσματική αντιμετώπισή του (Sarah Wild, 2004). **Ο Σακχαρώδης Διαβήτης ορίζεται γενικά ως το μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών και οφείλεται στην πλήρη ή μερική έλλειψη της ινσουλίνης ή σε διαταραχή της βιολογικής της δράσης** (Φερτάκης Αριστομένης, 2009). Κύρια έκφραση της διαταραχής αυτής αποτελούν τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2023).

1.1.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) αντιπροσωπεύει το 5-10% όλων των διαγνωσμένων περιπτώσεων διαβήτη και εμφανίζει υπεργλυκαιμία ως χαρακτηριστικό του (Stavroula A Paschou N. P.-M., 2017). Αποτελεί μια αυτοάνοση διαταραχή που ταλαιπωρεί εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και αναπτύσσεται ως συνέπεια ενός συνδυασμού γενετικής προδιάθεσης, σε μεγάλο βαθμό άγνωστων περιβαλλοντικών παραγόντων και στοχαστικών συμβάντων (Sarah Wild, 2004), (Donovan A. McGrowder, 2013). Μόλις διαγνωστεί, απαιτείται θεραπεία με ινσουλίνη εφ' όρου ζωής και η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών, που σχετίζονται με την νόσο, είναι αυξημένη. Την τελευταία δεκαετία σημειώθηκαν τεράστιες πρόοδοι ως προς την αποσαφήνιση των αιτιών και της θεραπείας της νόσου (Jeffrey A Bluestone, 2010).

1.1.2.1 Ορισμός-ταξινόμηση

Ο ΣΔτ1 χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans στο πάγκρεας και από ινσουλινοεξάρτηση. Παλαιότερα χρησιμοποιούταν ο όρος νεανικός διαβήτης ή ινσουλινοεξαρτώμενος, όμως δεν υφίσταται πλέον, καθώς ο ΣΔτ1 μπορεί να εμφανισθεί όχι σπάνια στην ενήλικη ζωή ενώ υπάρχουν κι άλλες μορφές διαβήτη που απαιτούν συχνά θεραπεία με ινσουλίνη (Donovan A. McGrowder, 2013). Συγκεκριμένα παρατηρείται σε ηλικίες μικρότερες των 30 ετών, ιδίως σε παιδιά και εφήβους, με την μέγιστη επίπτωση να εμφανίζεται σε ηλικίες μεταξύ 6-14 ετών (Ivor J. Benjamin, 2016).

Ο συγκεκριμένος τύπος διαβήτη προκύπτει από αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα, CD4+ και CD8+ T-κύτταρα και μακροφάγα που διεισδύουν στις νησίδες (Gillespie, 2006) και που καταστρέφουν έπειτα τα β-κύτταρα του παγκρέατος, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης, και μπορεί να εμφανιστεί νωρίς στη ζωή, αλλά μπορεί να επηρεάσει άτομα σχεδόν σε οποιαδήποτε ηλικία (Adebola Matthew Giwa, 2020). Ως αποτέλεσμα, τα άτομα με ΣΔτ1 εμφανίζουν ελάχιστη έως και μηδενική παραγωγή ινσουλίνης, η οποία είναι απαραίτητη για την ρύθμιση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα (Gillespie, 2006). Η διαδικασία της αυτοάνοσης καταστροφής λαμβάνει χώρα σε γενετικά ευαίσθητα άτομα υπό την ενεργοποίηση ενός ή περισσοτέρων περιβαλλοντικών παραγόντων και συνήθως εξελίσσεται σε περίοδο πολλών μηνών έως ετών, κατά την οποία οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και ευγλυκαιμικοί, αλλά θετικοί για σχετικά αυτοαντισώματα. Η συμπτωματική υπεργλυκαιμία εμφανίζεται μετά από μια μακρά λανθάνουσα περίοδο, η οποία αντανακλά το μεγάλο ποσοστό των β-κυττάρων που πρέπει να καταστραφούν προτού γίνει εμφανής ο διαβήτης (Stavroula A Paschou, 2017). Γενετικοί και ακόμη απροσδιόριστοι περιβαλλοντικοί παράγοντες δρουν μαζί για να επισπεύσουν την ασθένεια. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔτ1 εξελίσσουν σοβαρή ανεπάρκεια ινσουλίνης έπειτα από αρκετές βδομάδες έως μήνες μετά την πρωτοεμφάνιση της νόσου (Ivor J. Benjamin, 2016). Επιπλέον, στον ΣΔτ1 το οξειδωτικό στρες μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου, όπως θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο (Piganelli M. M., 2011).

Ο διαβήτης τύπου 1 διαχωρίζεται σε 1α όταν είναι υπεύθυνοι για την καταστροφή των β-κυττάρων αυτοάνοσοι μηχανισμοί, ενώ σε 1β εάν δεν υπάρχουν στοιχεία αυτοανοσίας και

η παθογένεια σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται ιδιοπαθής και αντιστοιχεί σε ένα ποσοστό προσβεβλημένων ασθενών μικρότερο από 10%. Στην πλειοψηφία των ασθενών που νοσούν από ΣΔτ1 κυριαρχεί ο αυτοάνοσος τύπος (Donovan A. McGrowder, 2013).

1.1.2.2 Παθογένεση

Τα β-κύτταρα λειτουργούν ως εξαιρετικά ακριβείς «θερμοστάτες» γλυκόζης, που ανιχνεύουν τη γλυκόζη και απελευθερώνουν ινσουλίνη για να διατηρήσουν τα φυσιολογικά της επίπεδα σε ένα σχετικά στενό εύρος. Αποτελούν επομένως πολύ περισσότερα από ένα απλό εργοστάσιο παραγωγής ινσουλίνης (Jeffrey A Bluestone, 2010). Όταν αυτά τα κύτταρα καταστραφούν, οι ασθενείς με ΣΔτ1 χάνουν τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε οξείες καταστάσεις (όπως, για παράδειγμα, κετοξέωση και σοβαρή υπογλυκαιμία), αλλά και σε δευτερεύουσες επιπλοκές (συμπεριλαμβανόμενης της καρδιακής νόσου, της τύφλωσης και της νεφρικής ανεπάρκειας), (David M. Maahs, 2006).

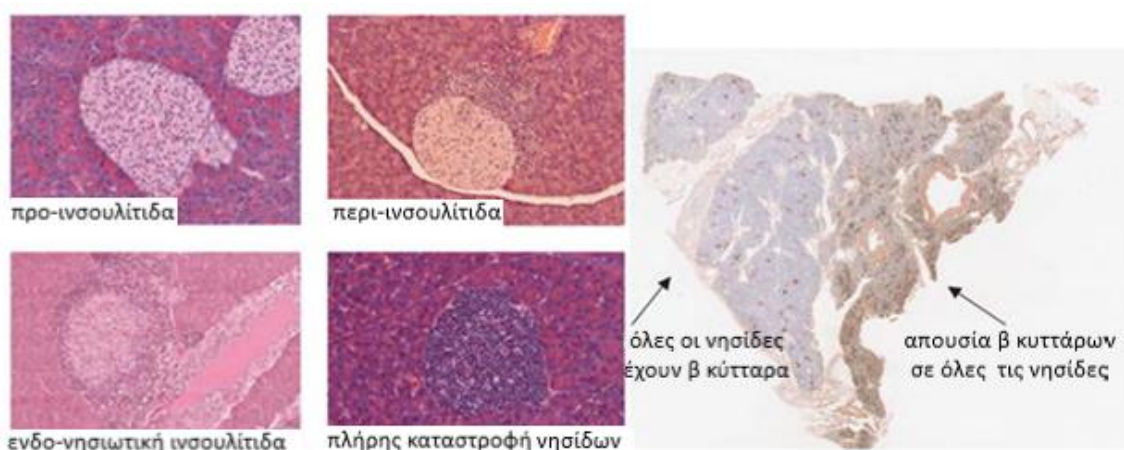
Ο διαβήτης τύπου 1 αναπτύσσεται εξαιτίας ενός συνδυασμού γενετικής προδιάθεσης, σε μεγάλο βαθμό άγνωστων περιβαλλοντικών παραγόντων και στοχαστικών συμβάντων (Satarupa Acharjee M Pharm, 2013). Η συχνότητά του, μάλιστα, έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δυο δεκαετίες, για πολλούς λόγους συμπεριλαμβανομένης της υγιεινής του πληθυσμού, της έκθεσης στον ήλιο και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, που θα αναλυθούν παρακάτω, ιδίως σε παιδιά κάτω των 5 ετών. Άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών προσβάλλονται συχνότερα, ωστόσο παρατηρείται αντίστοιχος αριθμός ενηλίκων άνω των 18 ετών που εμφανίζουν την νόσο, αν και η επίπτωση στους ηλικιωμένους τυγχάνει λιγότερης ερευνητικής προσοχής (Jeffrey A Bluestone, 2010).

Προκειμένου να κατανοήσει κανείς τη βάση του ΣΔτ1, πρέπει να αντιληφθεί τα γεγονότα που οδηγούν στην ανάπτυξη αυτής της αυτοάνοσης νόσου. Μέχρι στιγμής, τα αίτια πρόκλησης διαβήτη έχουν κατηγοριοποιηθεί σε 3 κύριες κατηγορίες:

1. γενετική προδιάθεση/κληρονομικοί παράγοντες,
2. ιογενείς λοιμώξεις και
3. περιβαλλοντικοί παράγοντες (Satarupa Acharjee M Pharm, 2013).

1.1.2.2.1 Γενετικό υπόβαθρο νόσου

Είναι γνωστό πως ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 είναι μια αυτοάνοση διαταραχή στην οποία εμπλέκεται η αναγνώριση με την μεσολάβηση του ανοσοποιητικού συστήματος β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans με τα αυτοαντιδραστικά T κύτταρα. Αυτό οδηγεί στη συνέχεια στην απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των ενεργών ειδών οξυγόνου, με αποτέλεσμα την καταστροφή των β-κυττάρων και ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης (Adebola Matthew Giwa, 2020). Η απώλεια μάζας των β-κυττάρων ως



Εικόνα 1. Παθογένεση ΣΔτ1 (Jeffrey A Bluestone, 2010)

αποτέλεσμα της ενεργοποίησης προαποπτωτικών γεγονότων σηματοδότησης αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως αιτιολογικό στάδιο στην ανάπτυξη του ΣΔτ1 (Gillespie, 2006). Κατά την δεκαετία των τελευταίων 25 ετών, έχουν χρησιμοποιηθεί δυο βασικά ζωικά μοντέλα διαβήτη τύπου 1, ο αμιγής Biobreeding (BB) και ο μη παχύσαρκος διαβητικός ποντικός (NOD), για την μελέτη της γενετικής, της παθοφυσιολογίας και των περιβαλλοντικών επιπτώσεων στην αυθόρμητη μορφή αυτής της ασθένειας (Jeffrey A Bluestone, 2010). Η χρήση αυτών των μοντέλων τρωκτικών στηρίζεται στις πολλές κοινές πτυχές που φέρουν με την ανθρώπινη ασθένεια, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων ομοιοτήτων στους γενετικούς τόπους ευαισθησίας, στην επίδραση του περιβάλλοντος και την παθογένεια της νόσου (John A. Todd, 2001). Μελέτες σε NOD ποντίκια έδειξαν πως η ασθένεια εμφανίζεται ως συνέπεια της διάσπασης της ανοσολογικής ρύθμισης, με αποτέλεσμα την επέκταση των αυτοαντιδραστικών CD4+ και CD8+ T κυττάρων, των Β-λεμφοκυττάρων, που παράγουν αυτοαντισώματα, και την ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που συνεργάζονται για να καταστρέψουν τα β-κύτταρα, που παράγουν ινσουλίνη. Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με μελέτες που αφορούσαν τον ανθρώπινο διαβήτη τύπου 1 (Teresa P. DiLorenzo, 2005). Τα αυτοαντιδραστικά CD4+ T κύτταρα διεγείρουν τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC), συμπεριλαμβανομένων των

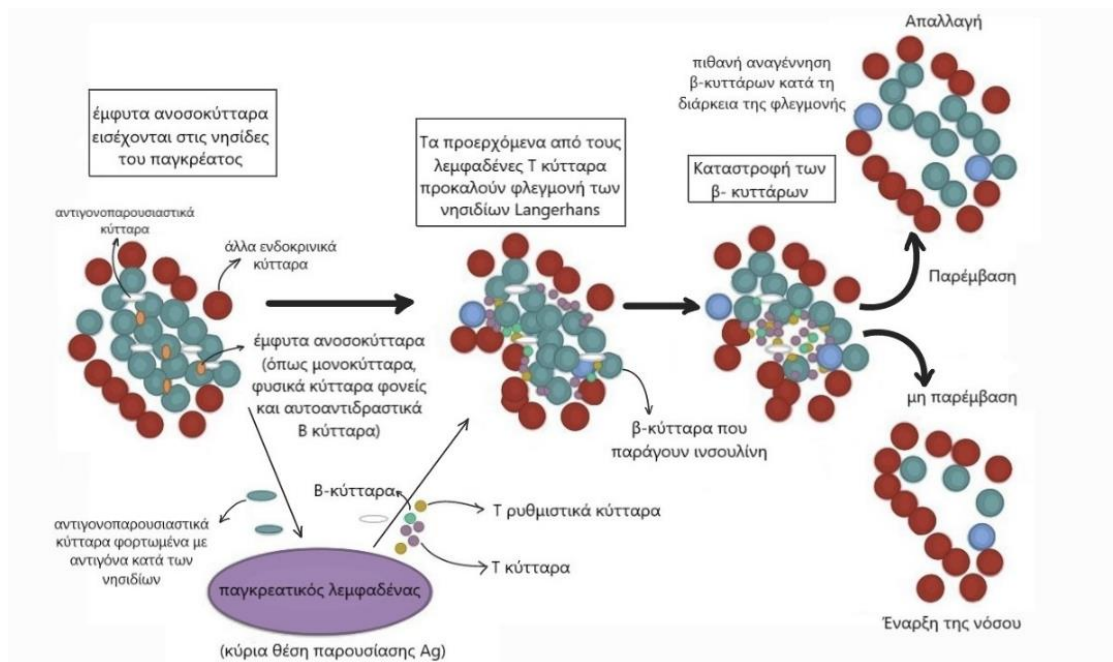
β-κυττάρων που παράγουν αυτοαντισώματα υψηλής συγγένειας. Τα αυτοαντιδραστικά CD4+ T κύτταρα βοηθούν επίσης τα διαβητογόνα CD8+ κύτταρα να αποκτήσουν κυτταρολυτική δράση και να επιτεθούν στα β-κύττατα μέσω της απελευθέρωσης κυτοκινών (συμπεριλαμβανόμενων των TNF-α και IFN-γ). Οι απελευθερωμένες κυτοκίνες διεγείρουν επίσης τα μακροφάγα και άλλα έμφυτα ανοσοκύτταρα που βλάπτουν στην συνέχεια περαιτέρω τα β-κύτταρα (R.L. Nussbaum, 2011).

Επιπλέον, έχει σημειωθεί πως από τους 26 τόπους που εντοπίστηκαν, μέσω της μελέτης της συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα του ανθρώπινου διαβήτη τύπου 1, τουλάχιστον 6 τόποι μοιράζονται μεταξύ του μοντέλου ποντικού NOD και των ανθρώπων που διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔτ1 και σχετίζονται με τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού. Ακόμα, υπάρχουν συντριπτικά στοιχεία, τόσο στη νόσο NOD του ποντικού, όσο και στον άνθρωπο ότι τα αυτοαντιδραστικά T κύτταρα παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην έναρξη και εξέλιξη της νόσου (Jeffrey A Bluestone, 2010).

Τα T κύτταρα πιθανώς ενεργοποιούνται στους λεμφαδένες που παροχετεύουν το πάγκρεας ως αποτέλεσμα της υψηλής ανακύκλωσης των β-κυττάρων στις νησίδες που οδηγεί σε παρουσίαση αντιγόνου. Σε NOD ποντίκια και στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΣΔτ1 έχουν ταυτοποιηθεί T κύτταρα που αντιδρούν με αντιγόνα νησιδίων, τόσο στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης I όσο και τάξης II (D. V. Serreze, 1998). Τα μόρια MHC των κατηγοριών I και II έχουν προταθεί ότι αντιπροσωπεύουν τόσο την θετική όσο και την αρνητική επιλογή των αυτοαντιδραστικών T κυττάρων λόγω της δημιουργίας της αύλακας δέσμευσης για τα αντιγόνα που παρουσιάζονται στα T λεμφοκύτταρα, δηλαδή τους τελικούς τελεστές της νόσου (Peilin Zheng, 2018). Σε πολλές περιπτώσεις, έχει αποδειχτεί πως αυτά τα T κύτταρα αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα νησιδίων παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται από αυτοαντισώματα, όπως η ινσουλίνη, και η αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος (GAD). Στην πραγματικότητα, αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα παρατηρούνται σε πολύ νεαρά NOD ποντίκια και συχνά βρίσκονται στο αίμα ευαίσθητων ατόμων πριν από την έναρξη της νόσου (Jeffrey A Bluestone, 2010).

Άτομα με γενετική προδιάθεση της νόσου εμφανίζουν μια χρόνια ανοσολογική διαδικασία χαμηλού βαθμού με τα γεγονότα έναρξης να περιλαμβάνουν την διήθηση έμφυτων ανοσοκυττάρων, όπως τα μονοκύτταρα, τα κύτταρα NK (φυσικοί φονείς), και τα αυτοαντιδραστικά B κύτταρα, στις παγκρεατικές νησίδες (Petros Vafiadis, 1997). Έπειτα ακολουθεί η κυτταρική διήθηση των νησίδων και η ανομοιόμορφη φλεγμονή τους. Η διαδικασία αυτή στοχεύει συγκεκριμένα τα ινσουλινοπαραγωγά β-κύτταρα, ενώ άλλα

ενδοκρινικά κύτταρα μέσα στην νησίδα δεν επηρεάζονται. Στους λεμφαδένες συνεχίζονται ο κύκλος παρουσίασης αντιγόνου, η ενεργοποίηση ανοσοκυττάρων και η αδειοδότηση των T κυττάρων με αποτέλεσμα την απώλεια β-κυττάρων με την πάροδο του χρόνου. Παράλληλα, υπάρχουν στοιχεία για μια προσπάθεια αναγέννησης των β-κυττάρων στην μέση της φλεγμονής της νησίδας (Greig P. Lennon, 2009). Τα ρυθμιστικά T κύτταρα πιθανόν να σταματήσουν την διαδικασία αυτή στα αρχικά και τελευταία στάδιά της, αλλά δεν είναι σε θέση να συγκρατήσουν την ενισχυμένη διαδικασία στα τελευταία στάδια, παρόλο τον αυξημένο αριθμό τους. Καθώς μειώνεται σταδιακά ο αριθμός των β-κυττάρων, μπορεί να



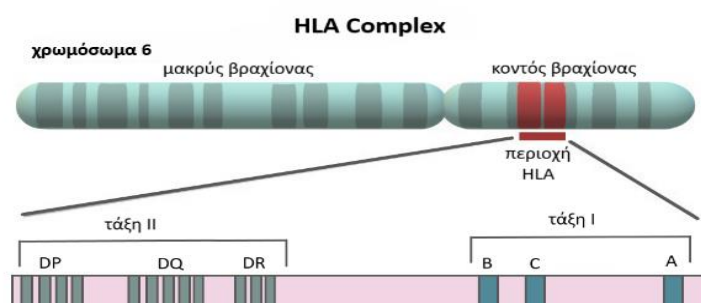
Εικόνα 2. Ανοσολογία διαβήτη τύπου 1 (Jeffrey A Bluestone, 2010)

γίνει ανίχνευση υπογλυκαιμίας (Jeffrey A Bluestone, 2010).

Οποιαδήποτε βλάβη στα β-κύτταρα μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση των T κυττάρων έναντι των αυτοαντιγόνων του ανθρώπινου συστήματος. Εν συντομία, τα κατεστραμμένα β-κύτταρα υφίστανται απόπτωση, η οποία οδηγεί σε παραγωγή αυτοαντιγόνων πεπτιδίων (Jeffrey A Bluestone, 2010). Στους παγκρεατικούς λεμφαδένες, αυτό το πεπτίδιο παρουσιάζεται στα δενδριτικά κύτταρα που παρουσιάζουν το αντιγόνο. Τα φυσικά T κύτταρα που έρχονται σε επαφή με αυτά τα αντιγόνα αποτυγχάνουν να το αναγνωρίσουν ως αυτο-πρωτεΐνη και διαφοροποιούνται για να αναγνωρίσουν τις πρωτεΐνες αυτές ως ξένα αντιγόνα. Ένα κλάσμα διαφοροποιημένων T κυττάρων παραμένει ως κύτταρα μνήμης, ενώ το άλλο συμμετέχει στην ενεργό θανάτωση (κυτταροτοξικά T-κύτταρα), που οδηγεί σε ΣΔτ1 (Peilin Zheng, 2018).

HLA γονίδια

Όπως και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα που συσχετίζονται με όργανα, ο ΣΔτ1 έχει συσχετιστεί με τα αντιγόνα ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HLA). Το HLA στο χρωμόσωμα 6 ήταν ο πρώτος τόπος που αποδείχτηκε ότι σχετίζεται με την νόσο από μελέτες υποψηφίων γονιδίων και θεωρείται ότι συμβάλλει περίπου στο ήμισυ της οικογενειακής βάσης του διαβήτη τύπου 1 (Gillespie, 2006). Δύο χρωμοσωμικές περιοχές στο ανθρώπινο γονιδίωμα έχουν προκύψει με σταθερές και σημαντικές ενδείξεις συσχέτισης με ΣΔτ1.



Εικόνα 3. Σύμπλεγμα HLA

(<https://medlineplus.gov/genetics/condition/type-1-diabetes/>)

Αυτά είναι το HLA στο κοντό σκέλος του χρωμοσώματος 6 (θέση 6p21) και η περιοχή του γονιδίου της ινσουλίνης στο χρωμόσωμα 11 (θέση 11p15) (Peilin Zheng, 2018).

Τα γονίδια HLA ομαδοποιούνται σε τρεις κατηγορίες (τάξεις I, II, III). Στον ΣΔτ1 τα γονίδια κατηγορίας II είναι ύψιστης σημασίας και μπορούν να χωριστούν σε τρεις υποκατηγορίες. Συγκεκριμένα είναι τα HLA-DP, HLA-DQ και HLA-DR (Gillespie, 2006). Ο γενετικός τόπος MHC αποτελεί έναν κύριο γενετικό παράγοντα στον ΣΔτ1, το οποίο φαίνεται και από το 95% περίπου όλων των ασθενών με αυτόν τον τύπο διαβήτη όπου είναι ετερόζυγο για συγκεκριμένα αλληλόμορφα, τα HLA-DR3 ή HLA-DR4, στο γενετικό τόπο HLA της τάξης II του MHC. Τα DR3 και DR4 έπειτα μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δέκα ή και περισσότερα αλληλόμορφα, όπως έχουν καθοριστεί σε επίπεδο αλληλουχίας DNA, που εντοπίζονται σε έναν γενετικό τόπο, ο οποίος ονομάζεται DRB1 (R.L. Nussbaum, 2011).

Μελέτες έχουν δείξει πως ορισμένες παραλλαγές των γονιδίων HLA-DQ και HLA-DR (συγκεκριμένα HLA-DQA1, DQB1 και DRB1) εμπλέκονται κυρίως στην γενετική προδιάθεση για ΣΔτ1 (Patrick Concannon, 2009), εκ των οποίων ο τόπος HLA-DQ αποτελεί τον

ισχυρότερο υποψήφιο ευαισθησίας (Henry Erlich, 2014). Ειδικότερα τα γονίδια HLA-DR και HLA-DQ ευθύνονται για το 40-50% περίπου του κινδύνου για νόσο. Όμως, δύο συνδυασμοί γονιδίων HLA έχουν ιδιαίτερη σημασία HLA, τα DR4-DQ8 και DR3-DQ2 που υπάρχουν στο 90% των παιδιών με διαβήτη τύπου 1. Ενώ, ένας τρίτος απλότυπος, ο DR15-DQ6 βρίσκεται σε λιγότερο από το 1% των παιδιών με ΣΔτ1 και θεωρείται προστατευτικός. Ακόμα, ο γονότυπος που συνδυάζει τους δυο απλότυπους ευαισθησίας (DR4-DQ8/DR3-DQ2) συνεισφέρει στον μεγαλύτερο κίνδυνο της νόσου και εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά στα οποία αναπτύσσεται η νόσος πολύ νωρίς στην ζωή. Εκτιμάται πως οι συγγενείς πρώτου βαθμού αυτών των παιδιών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΔτ1 (Jeffrey A Bluestone, 2010).

Αξίζει να αναφερθεί ότι το γονίδιο DQB1 κωδικοποιεί τη β-αλυσίδα, μια εκ των αλυσιδών που διμερίζονται για να σχηματιστεί η πρωτεΐνη DQ της τάξης II και συγκεκριμένα μελέτες έχουν αποδείξει ότι η παρουσία ασπαρτικού οξέος στην θέση 57 της β αλυσίδας έχει άμεσο συσχετισμό με την ανθεκτικότητα στον ΣΔτ1, ενώ άλλα αμινοξέα στην αντίστοιχη θέση όπως η αλανίνη και η βαλίνη έχουν να κάνουν με αυξημένη προδιάθεση. Έτσι, το 90% περίπου των ασθενών είναι ομόζυγοι ως προς τα αλληλόμορφα DQB1 που δεν κωδικοποιούν το ασπαρτικό οξύ στην συγκεκριμένη θέση (R.L. Nussbaum, 2011).

Η περιοχή του γονιδίου της ινσουλίνης στο χρωμόσωμα 11 (θέση 11p15) είναι ο δεύτερος πιο σημαντικός παράγοντας γενετικής ευαισθησίας που έχει εντοπιστεί για τον ΣΔτ1 συνεισφέροντας στο 10% της γενετικής του ευαισθησίας. Μελέτες σε ανθρώπους και ποντίκια έχουν δείξει την παρουσία ινσουλίνης ως αυτοαντιγόνο μαζί με αντισώματα ινσουλίνης στο αρχικό στάδιο του διαβήτη (Graeme I. Bell, 1984). Ακόμα, ένα αλληλόμορφο γονίδιο για έναν αρνητικό ρυθμιστή της ενεργοποίησης των T-κυττάρων, το CTLA-4, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q33, θεωρείται ότι είναι ο τρίτος τύπος ευαισθησίας για τον ΣΔτ1 και έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα της συχνότητας των ρυθμιστικών T κυττάρων (Tom L. Van Belle, 2011).

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που υποστηρίζουν την ύπαρξη γενετικής βάσης στον ΣΔτ1 και συγκεκριμένα έχει υπολογιστεί πως η συμπτωτικότητα μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων είναι περίπου 40%, πολύ μεγαλύτερη δηλαδή συγκριτικά με τους διζυγωτικούς διδύμους (R.L. Nussbaum, 2011). Έχει παρατηρηθεί μάλιστα, αυξημένη επίπτωση μεταξύ μελών των οικογενειών των πασχόντων, περίπου το 5% των αδελφών, 6% των απογόνων διαβητικού πατέρα και 25% διαβητικής μητέρας (Ivor J. Benjamin, 2016).

Υπάρχουν όμως και σπάνιες μονογενείς μορφές, όπου ο αυτοάνοσος διαβήτης φαίνεται να προκαλείται από μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο. Τέτοιες μορφές μεταλλάξεων συνοδεύονται από πολλαπλές άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις λόγω διαταραχής των κοινών ρυθμιστικών οδών, όπως το σύνδρομο IPEX (Tom L. Van Belle, 2011).

1.1.2.2.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Μελέτες σε άτομα που ανήκουν στην ίδια εθνοτική ομάδα, αλλά σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, όπως είναι η Φινλανδία με την Εσθονία, έχουν παρουσιάσει διαφορετικό επιπολασμό διαβήτη, με την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔτ1 στην Εσθονία να είναι μόνο το ένα τρίτο αυτής στη Φινλανδία (Peilin Zheng, 2018).

Μεταξύ άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων, η έκθεση σε αντιγονικές ουσίες νωρίς στην ζωή θεωρείται πως συμβάλλει επίσης στην ανάπτυξη της νόσου. Συγκεκριμένα, η διατροφή αποτελεί έναν ακόμη περιβαλλοντικό παράγοντα που επηρεάζει την ευαισθησία στην νόσο. Ορισμένα συστατικά, όπως η αλβουμίνη ορού βοοειδών, η β-καζεΐνη και η γλουτένη εμπλέκονται ως αιτιολογικοί παράγοντες του ΣΔτ1. Τέλος, η βιταμίνη D πιστεύεται πως φέρει προστατευτικές ιδιότητες έναντι του ΣΔτ1 και η ανεπάρκειά της μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νόσου (Elke Gülden, 2015). Επίσης, η λειτουργική κατάσταση των β-κυττάρων παίζει ρόλο στην παθογένεση του ΣΔτ1 και η πρόσληψη τροφής με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη προκαλεί αύξηση της ζήτησης ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να αναγκάζει το β-κύτταρο να παράγει περισσότερη ινσουλίνη, γεγονός που επιταχύνει την καταστροφή του. Αυτή η παρατήρηση ενέπνευσε την υπόθεση ότι η αύξηση βάρους στους νέους μπορεί να επιταχύνει την ανάπτυξη ΣΔτ1 (Satarupa Acharjee M Pharm, 2013).

Πρόσφατα, αποκαλύφθηκε ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου στην παθογένεση του ΣΔτ1 υποδεικνύοντας έντονα ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να αποτελεί έναν κεντρικό κόμβο παραγόντων πυροδότησης του ΣΔτ1 (Elke Gülden, 2015). Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας αλλάζει πριν από την έναρξη της νόσου, συμπεριλαμβανόμενης της μειωμένης μικροβιακής ποικιλομορφίας και των αυξημένων βακτηριοειδών σε άτομα με προδιαβήτη τύπου 1 (Peilin Zheng, 2018). Συγκεκριμένα, η αφθονία του *B. dorei* στους βακτηριοειδείς είναι αυξημένη και μπορεί να είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη ΣΔτ1 στην Φινλανδία (Elke Gülden, 2015). Αυτά τα στελέχη είναι ανθεκτικά στα κοινά αντιβιοτικά και συσχετίζονται με δίαιτες πλούσιες σε πρωτεΐνες και λιπαρά. Ωστόσο, ένα σημαντικό ζήτημα είναι ότι η σύνθεση των μικροβίων του εντέρου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από περιβαλλοντικούς παράγοντες (όπως γεωγραφική θέση, διατροφικές συνήθειες).

Επομένως, τα ευρήματα που προέκυψαν στην Φινλανδία ενδέχεται να μην μπορούν να εφαρμοστούν σε άλλες γεωγραφικές τοποθεσίες (Peilin Zheng, 2018). Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια πιστεύεται πως η κατάχρηση αντιβιοτικών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΣΔτ1, αλλά ο ακριβής ρόλος της εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενος (Elke Gülden, 2015).

1.1.2.2.3 Ιογενείς λοιμώξεις

Μια από τις εξέχουσες θεωρίες προτείνει ότι ο ΣΔτ1 συμβαίνει όταν οι γενετικά ευαίσθητοι ξενιστές εκτίθενται σε ισχυρούς μη γενετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις (Satarupa Acharjee M Pharm, 2013). Μάλιστα, ορισμένες έρευνες έχουν δείξει συσχέτιση του διαβήτη τύπου 1 με ορισμένους τύπους εντεροϊικών λοιμώξεων. Συγκεκριμένα, ο ιός Coxsackie B4 περιέχει μια πρωτεΐνη (P2C), η οποία ομοιάζει με το ένζυμο GAD (αποκαρβοξυλάση γλουταμινικού οξέος), που υπάρχει στα νησίδια Langerhans (R. Varela-Calvino, 2000). Έτσι, η P2C λαμβάνεται λανθασμένα ως αυτό-μόριο και δεν προσβάλλεται από τα Τ λεμφοκύτταρα. Κανονικά τα Τ λεμφοκύτταρα στοχεύουν τις πρωτεΐνες φακέλου του ιού, αλλά η πολλαπλασιαστική απόκριση των Τ κυττάρων, μειώνεται σημαντικά σε ασθενείς με ΣΔτ1, οδηγώντας σε καταστροφή των β-κυττάρων (Peilin Zheng, 2018). Είναι καλά τεκμηριωμένο πως η είσοδος των ιικών πρωτεϊνών σε ένα βιολογικό σύστημα μπορεί να ξεκινήσει έναν καταρράκτη σηματοδότησης, ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση ορισμένων γονιδίων κυτοκίνης. Μόλις το κυτταροτοξικό Τ λεμφοκύτταρο πολλαπλασιαστεί και διαφοροποιηθεί σε ενεργοποιημένο τελεστικό κύτταρο, μπορεί να προκαλέσει λύση του μολυσμένου από ιό κύτταρο (Satarupa Acharjee M Pharm, 2013). Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι οι ιοί, ειδικά οι εντεροϊοί, όπως ο Coxsackie B, μπορεί να επιταχύνουν την εξέλιξη της νόσου, πιθανόν προκαλώντας άμεσα ινσουλίτιδα ή ενεργοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω μοριακής μίμησης αυτοαντιγόνων των νησιδίων (Peilin Zheng, 2018).

1.1.2.3 Επιδημιολογία Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Ο ΣΔτ1 είναι μια από τις πιο διαδεδομένες χρόνιες ασθένειες που διαγιγνώσκονται στην παιδική ηλικία και επηρεάζει 2 εκατομμύρια ανθρώπους στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική, αποτελώντας το 5-10% των περιπτώσεων με διαβήτη στις Η.Π.Α και εμφανίζεται μάλιστα με επικράτηση 1 στα 300 παιδιά, με αυξανόμενη επίπτωση 2-5% ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο (Adebola Matthew Giwa, 2020). Ακόμα, αποτελεί τον συχνότερο υπότυπο Σακχαρώδη διαβήτη στην παιδική ηλικία αγγίζοντας το 70% των περιπτώσεων (Inor J.

Benjamin, 2016). Ένας αυξανόμενος αριθμός μικρών παιδιών επηρεάζεται από τον ΣΔτ1 με το 15-20% των νέων διαγνώσεων να εμφανίζονται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Πρόκειται για ανησυχητικό νούμερο και ο λόγος για την αυξημένη συχνότητα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι άγνωστος (Randi Streisand, 2015).

Επιδημιολογικά, η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔτ1 αυξάνεται με ρυθμό 3-5% ετησίως. Αν και το φύλο είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας σε μια ποικιλία αυτοάνοσων νοσημάτων, με τις γυναίκες να εμφανίζονται πιο ευάλωτες από τους άνδρες, στον επιπολασμό του ΣΔτ1 δεν παρουσιάζεται διαφορά μεταξύ των φύλων (Peilin Zheng, 2018). Μελέτες έχουν δείξει υψηλότερη συχνότητα της νόσου μεταξύ των συγγενών ασθενών με ΣΔτ1 (6% σε αδέρφια έναντι 0,4% στον γενικό πληθυσμό), υπογραμμίζοντας τον ρόλο των γενετικών παραγόντων ως αιτία ΣΔτ1 (Peilin Zheng, 2018).

Υπάρχει μια αξιοσημείωτη γεωγραφική διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης, με ένα παιδί στην Φινλανδία να έχει περίπου 400 φορές περισσότερες πιθανότητες από ένα παιδί στη Βενεζουέλα να αποκτήσει τη νόσο. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της Φινλανδίας, όπου ο εμβολιασμός έχει εξαλείψει αποτελεσματικά την ερυθρά, παρ' όλα αυτά εξακολουθεί να έχει μια από τις υψηλότερες περιπτώσεις ΣΔτ1 (Peilin Zheng, 2018).

1.1.2.4 Διάγνωση

Η έναρξη έκδηλου ΣΔτ1 ακολουθεί μια προκλινική φάση ποικίλης διάρκειας κατά την διάρκεια της οποίας υπάρχει ειδική καταστροφή των β-κυττάρων που προκαλείται κυρίως από ανοσιακούς μηχανισμούς της κυτταρικής ανοσίας (κυρίως CD8+ T λεμφοκύτταρα), (Gillespie, 2006). Πιστεύεται πως τα αυτοαντισώματα παράγονται κατά κύριο λόγο σε απάντηση στην έκθεση των β-κυττάρων των νησιδίων και δεν αποτελούν τα ίδια μεσολαβητές της καταστροφικής διεργασίας (Daniel F. Sheehy, 2019). Συνεπώς, η εύρεση αυτοαντισωμάτων αποτελεί τον πιο ευαίσθητο και χρήσιμο τρόπο να αναγνωριστεί η προκλινική νόσος σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο, όπως συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔτ1 (Ivor J. Benjamin, 2016). Οι δοκιμές αυτοαντισωμάτων των κυττάρων της νησίδας καθιστούν δυνατό τον ακριβή εντοπισμό ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο μελλοντικής νόσου (Gillespie, 2006).

Σε ασθενείς με ανεξέλεγκτη αύξηση της γλυκόζης που συνοδεύεται από κετοξέωση, και ιδιαίτερα αν είναι νέοι και όχι παχύσαρκοι, η διάγνωση ΣΔτ1 είναι άκρως πιθανή και μπορεί να επιβεβαιωθεί είτε με μέτρηση αυτοαντισωμάτων, εκ των οποίων τα τρία κύρια

αυτοαντιγόνα που ταυτοποιήθηκαν ήταν η αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος (GAD 65), ένα μόριο πρωτεϊνικής φωσφατάσης τυροσίνης (IA-2) και η ινσουλίνη, είτε και από την κλινική πορεία που υποδεικνύει συνεχή ανάγκη ινσουλίνης για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας (Jeffrey A Bluestone, 2010). Μελέτες που αφορούσαν συγγενείς πρώτου βαθμού έδωσαν πληροφορίες για την πιθανή χρησιμότητα των αντισωμάτων των κυττάρων νησίδων ως προγνωστικών μελλοντικής νόσου, αλλά ο προσδιορισμός ανοσοφθορισμού αποδείχθηκε δύσκολο να τυποποιηθεί. Διεθνή εργαστήρια για την τυποποίηση των αναλύσεων για αντισώματα κατά GAD, IA-2 και ινσουλίνη ήταν πιο επιτυχημένα, και είναι πλέον σαφές ότι περίπου το 90% των ατόμων με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔτ1 έχουν αυτοαντισώματα για τουλάχιστον ένα από τα τρία αυτά αντιγόνα (Daniel F. Sheehy, 2019). Ωστόσο, υπάρχει μια διακύμανση στο πρότυπο χυμικής ανοσίας, καθώς τα αυτοαντισώματα ινσουλίνης είναι πιο διαδεδομένα στα μικρά παιδιά, τα αντισώματα IA-2 συχνά μειώνονται μετά την διάγνωση, ενώ τα αντισώματα GADA τείνουν να επιμένουν. Στην προ-διαβητική φάση τα αυτοαντισώματα των νησίδων ήταν πιο χρήσιμα. Φαίνεται να είναι ήδη παρόντα στις περισσότερες περιπτώσεις μελλοντικού διαβήτη μέχρι την ηλικία των 5 ετών. Αυτό υποδηλώνει ότι η αυτοάνοση διαδικασία συμβαίνει υποκλινικά για πολλά χρόνια στην πλειονότητα των ασθενών και ότι τα κλινικά συμπτώματα δεν εμφανίζονται μέχρι έως ότου το 80% των β-κυττάρων να έχει καταστραφεί (Peilin Zheng, 2018).

Οι παρατηρήσεις ότι η παρουσία δύο ή περισσότερων αυτοαντισωμάτων σε άτομα του γενικού πληθυσμού είναι εξαιρετικά προγνωστική για μελλοντική νόσο και ότι οι πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει ότι άτομα που έχουν αντισώματα IA-2 διατρέχουν πολύ υψηλό κίνδυνο, έχουν ανοίξει το δρόμο για στρατηγικές παρέμβασης για την καθυστέρηση ή την επιβράδυνση της αυτοάνοσης διαδικασίας (Daniel F. Sheehy, 2019). Ο εντοπισμός των κατάλληλων παραγόντων για την αναστροφή ή την καθυστέρηση της αυτοάνοσης διαδικασίας σε άτομα που διαπιστώθηκε ότι έχουν δύο ή περισσότερα αυτοαντισώματα κυττάρων νησίδων είναι ένας από τους κύριους στόχους έρευνας για τον διαβήτη (Jeffrey A Bluestone, 2010).

Στην κλινική πράξη, τα αυτοαντισώματα των κυττάρων νησίδων, συμπεριλαμβανομένων των αυτοαντισωμάτων κατά της ινσουλίνης (IAA), του GADA, της IA-2A και του αντισώματος μεταφορέα ψευδαργύρου 8 (ZnT8A) χρησιμοποιούνται για την διάγνωση του ΣΔτ1 και για τον εντοπισμό ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (Peilin Zheng, 2018). Τα επίπεδα του C-πεπτιδίου νηστείας μπορούν να μετρηθούν αργότερα στην πορεία της νόσου για να επιβεβαιώσουν την ανεξέλεγκτη ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Το C-πεπτίδιο αποτελεί ένα κλάσμα του πρόδρομου μορίου ινσουλίνης, την προΐνσουλίνη, το οποίο

αποκόπτεται κατά την σύνθεση της ινσουλίνης και εκκρίνεται σε αναλογία με την ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης, ωστόσο απουσιάζει από τα ενέσιμα σκευάσματα εξωγενούς ινσουλίνης (Daniel F. Sheehy, 2019).

Πίνακας 1. Εξέλιξη του διαβήτη τύπου 1 (Emily K. Sims, 2022), (Phuong-Thu Pham, 2022)

Στάδιο 1: Φυσιολογική γλυκόζη αίματος	Στάδιο 2: Μη φυσιολογική γλυκόζη αίματος (Προδιαβήτης)	Στάδιο 3 : Κλινική Διάγνωση	Στάδιο 4: >Καθιερωμένος ΣΔτ1
≥ 2 αυτοαντισώματα	≥ 2 αυτοαντισώματα και δυσγλυκαιμία (επίπεδο γλυκόζης νηστείας 100-125 mg/dL ή γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών μετά το γεύμα > 140 και <200 mg/dL ή μια ενδιάμεση τιμή γλυκόζης στα 30, 60 ή 90 min >200 mg/dL κατά τη διάρκεια τεστ ανοχής στη γλυκόζη). HbA1c 5,7-6,4% ή αύξηση 10% σε άτομα με πολλαπλά αυτοαντισώματα .	Βασίζεται στα κριτήρια ADA (HbA1c ≥ 6,5%, γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dL , τεστ ανοχής γλυκόζης 2 ωρών ≥ 200 mg/dL, τυχαία μέτρηση γλυκόζης > 200 mg/dL.	
Άτομα που έχουν αναπτύξει μια ευρεία αυτοάνοση απάντηση έναντι αυτοαντιγόνων πολλαπλών νησίδων που θα προχωρήσει τελικά σε κλινική ασθένεια.	Κυτταρική δυσλειτουργία καθορισμένη με βάση την δυσγλυκαιμία μπορεί να εντοπιστεί με δοκιμές, όπως το τεστ ανοχής της γλυκόζης, από του στόματος).	Κατά τη στιγμή της διάγνωσης υπάρχει ακόμα απόθεμα β-κυττάρων με κλινική σημασία.	Η λειτουργία των β-κυττάρων συνεχίζει να μειώνεται με το χρόνο μετά τη διάγνωση.

1.1.2.5 Θεραπεία-πρόληψη

Η υψηλή θνησιμότητα που σχετίζεται με τις επιπλοκές του ΣΔτ1 και η αυξανόμενη συχνότητά του στην παιδική ηλικία τονίζουν τη σημασία των θεραπευτικών στρατηγικών για την πρόληψη αυτής της χρόνιας διαταραχής (Piganelli M. M., 2011). Ορισμένα γονίδια έχουν σχετικά μικρό ατομικό αντίκτυπο στην ευαισθησία σε ασθένειες, αλλά θα μπορούσαν ωστόσο να παρέχουν περισσότερες ενδείξεις για μελλοντικές προληπτικές θεραπείες. Τα

γονίδια για το μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης (ICAM) και η βιταμίνη D είναι υποψήφια. Ορισμένες επιδημιολογικές παρατηρήσεις υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο της βιταμίνης D στον ΣΔτ1 (Carolyn M. Fronczak, 2003). Η λήψη βιταμίνης D από την μητέρα κατά την εγκυμοσύνη και οι υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων της νωρίς στην ζωή έχουν αποδειχθεί ότι προστατεύουν τους απογόνους από την αυτοάνοση καταστροφή των νησιδίων, ενώ τα παιδιά με διάγνωση ραχίτιδας τον πρώτο χρόνο της ζωής τους έχουν τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο για ΣΔτ1 αργότερα στην ζωή. Απαιτούνται ωστόσο περαιτέρω μελέτες ασφάλειας των δόσεων βιταμίνης D κατά την εγκυμοσύνη (Chantal Mathieu, 2005).

Οι δοκιμές αυτοαντισωμάτων κυττάρων νησιδίων καθιστούν δυνατό τον ακριβή εντοπισμό ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο μελλοντικής νόσου. Αν και δεν υπάρχει τρέχουσα «θεραπεία», τα πρόσφατα γενετικά δεδομένα και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δοκιμών υποδεικνύουν τα T κύτταρα ως στόχο για προληπτικές στρατηγικές (Daniel F. Sheehy, 2019). Ένας άλλος δυναμικά εφικτός στόχος είναι η επαγωγή ανοχής στις πρωτεΐνες των β-κυττάρων όπως η ινσουλίνη, που δεν αναγνωρίζονται κατάλληλα. Άλλες στρατηγικές περιλαμβάνουν αντικατάσταση β-κυττάρων, αλλά επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα κύτταρα δότη. Αυτό μπορεί να ξεπεραστεί καθώς ξετυλίγονται οι διαδικασίες που ελέγχουν τη διαφοροποίηση παγκρεατικών και μη παγκρεατικών προγόνων καθώς και ο αναδιπλασιασμός των υφιστάμενων β-κυττάρων των νησίδων (Gillespie, 2006).

Οι στρατηγικές πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου για αυτοαντισώματα κυττάρων των νησιδίων μπορούν να βοηθηθούν από στρατηγικές προσυμπτωματικού ελέγχου HLA, καθώς το 90% των ατόμων στους οποίους θα αναπτυχθεί αργότερα ΣΔτ1 είναι θετικοί για έναν ή και τους δυο απλότυπους ευαισθησίας HLA (DR3-DQ2 και DR4-DQ8) και αρνητικό για τον προστατευτικό απλότυπο (DR2-DQ6) (Jeffrey A Bluestone, 2010).

Απαιτούνται μεγάλες μελέτες ωστόσο για την αντιμετώπιση του ρόλου των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ευαισθησία του ΣΔτ1. Μια διεθνή κοινοπραξία, οι Περιβαλλοντικοί Καθοριστές του Διαβήτη στους Νέους (TEDY), έχει συσταθεί προκειμένου να παρακολουθήσει αρκετές χιλιάδες μωρά με γονότυπους HLA υψηλού κινδύνου από την γέννηση μέχρι την εφηβεία για τον εντοπισμό μολυσματικών παραγόντων, διατροφικών ή άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων που πυροδοτούν την αυτοανοσία των νησιδίων σε γενετικά ευαίσθητα άτομα, καθιστώντας την πολλά υποσχόμενη για την διερεύνηση των γνώσεών μας αναφορικά με την παθογένεση της νόσου (Donovan A. McGrowder, 2013).

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Η θεραπεία υποκατάστασης ινσουλίνης αποτελεί σήμερα την θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής για την θεραπεία του ΣΔτ1. Η χρήση εξωγενούς ινσουλίνης ως θεραπεία για την νόσο περιγράφηκε πρώτη φορά από τους Banting και Best το 1921, οι οποίοι χρησιμοποίησαν ακατέργαστα εκχυλίσματα ζωικού παγκρέατος για να επιτύχουν δράσεις μείωσης της γλυκόζης (Varun Pathak, 2019). Λίγο αργότερα, το 1922, εμπορεύτηκαν ακατέργαστα παρασκευάσματα ινσουλίνης ζωικής προέλευσης για κλινική χρήση. Ωστόσο, προέκυψαν προβλήματα που σχετιζονταν με την φαρμακοκινητική της ινσουλίνης, κυρίως λόγω της απορρόφησης της ινσουλίνης. Ακόμα, αναφέρθηκε αναποτελεσματική δράση της χορηγούμενης ινσουλίνης, η οποία οδηγούσε σε ασυνεπή αποτελέσματα μείωσης της γλυκόζης, είτε σε παρατεταμένες περιόδους υπογλυκαιμίας. Αυτά παρέμειναν εμπόδια για την επίτευξη μακροχρόνιου γλυκαιμικού ελέγχου και για την πρόληψη των διαβητικών επιπλοκών (Neises, 2003). Έκτοτε, έχουν εμφανιστεί πολλά ανθρωποποιημένα ανάλογα ινσουλίνης, που όχι μόνο μιμούνται τις βιολογικές δράσεις της ενδογενούς ινσουλίνης, αλλά έχουν επίσης βελτιώσει το φαρμακοκινητικό προφίλ. Παρ' όλα αυτά, οι κλινικές γνώσεις των τελευταίων δεκαετιών έχουν αναδείξει τους περιορισμούς της θεραπείας υποκατάστασης ινσουλίνης, ιδίως την αποτυχία των σκευασμάτων ινσουλίνης να αναπαράγουν πλήρως τις βιολογικές δράσεις της ενδογενούς ινσουλίνης (Varun Pathak, 2019).

Πίνακας 2. Κατηγορίες ινσουλίνης (Varun Pathak, 2019)

Κατάλογος διαφόρων κατηγοριών ινσουλίνης που διατίθενται στο συνταγολόγιο του Εθνικού Συστήματος Υγείας			
ΤΥΠΟΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΧΡΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗΣ	ΔΟΣΗ
Ταχείας δράσης	Ινσουλίνη aspart (Novorapid), lispro (Humalog), glulisine (Apidra)	Συνήθως 4-20 min μετά την υποδόρια έγχυση, με αιχμή στα 20-30 min	3 φορές την ημέρα έως 15 min πριν από την πρόσληψη τροφής.
Βραχείας δράσης	Actrapid (Novo Nordisk), Humulin S (Lilly), Insuman Rapid (Aventis)	Αρχίζει από 30 min μετά την υποδόρια ένεση με μέγιστη δράση που φτάνει τις 2-4 ώρες	3 φορές την ημέρα, 30 min πριν από την πρόσληψη τροφής.
Μακράς δράσης	Lantus (Aventis), Levemir (Novo Nordisk), Tresiba (Novo Nordisk)	Πέραν των 24 ωρών και έως 36 ώρες	1 φορά ημερησίως υποδόρια, συνήθως την ίδια ώρα καθημερινά με ελάχιστο διάστημα 8 ωρών

			μεταξύ διαδοχικών δόσεων.
Ενδιάμεσης δράσης	Insulatard (Novo Nordisk), Insuman Basal (Aventis)	Κορυφαία έναρξη από 4-6 h, με διάρκεια δράσης έως 14-16 h	1 ή 2 φορές ημερησίως, υποδόρια.

Το σημερινό θεραπευτικό σχήμα για τον ΣΔτ1 επικεντρώνεται στο συνδυασμό εντατικών διαιτητικών θεραπειών σε συνδυασμό με την δια βίου χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης, είτε με πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις, είτε με αντλίες ινσουλίνης (Hsin-Chieh Yeh, 2012). Επιπλέον, έχει σημειωθεί πρόοδος στην ανάπτυξη γενετικά τροποποιημένων αναλόγων ινσουλίνης (όπως aspart και lispro), οι οποίες είναι ταχείας και μακράς δράσης. Αυτά παρέχουν έναν πιο φυσιολογικό γλυκομεταβολικό έλεγχο σε σύγκριση με τις παραδοσιακές ινσουλίνες (Varun Pathak, 2019). Η τρέχουσα ινσουλινοκεντρική θεραπευτική προσέγγιση καθιστά τον ασθενή με ΣΔτ1 ευάλωτο σε σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας, ισόβια εξάρτηση από εξωγενή ινσουλίνη, αντίσταση στην ινσουλίνη, ήπια παχυσαρκία και ψυχιατρικές καταστάσεις. Τέτοιες παρατηρήσεις υπογραμμίζουν την σημασία της ανάπτυξης εναλλακτικών στρατηγικών για την αποκατάσταση του γλυκαιμικού ελέγχου και την πλήρη ανεξαρτησία από την ινσουλίνη (Kalra, 2017).

Η ευρεία χρήση συσκευών αυτοελέγχου για την μέτρηση της γλυκόζης του αίματος και της HbA1c έχει ενισχύσει την θεραπευτική εφαρμογή των εμπορικών σκευασμάτων ινσουλίνης (Varun Pathak, 2019). Ωστόσο, ακόμη και αυτά τα σκευάσματα εξαρτώνται από συστήματα χορήγησης, όπως σύριγγες, αντλίες έγχυσης ινσουλίνης ενισχυμένες με αισθητήρες γλυκόζης και στυλό (Kalra, 2017).

Άλλες μελέτες εξετάζουν στρατηγικές κατά των T-κυττάρων. Οι περισσότερες μελέτες ρυθμιστικών T κυττάρων έχουν επικεντρωθεί σε ένα υποσύνολο φυσικών κυττάρων CD4+ που έχουν την ικανότητα να ελέγχουν τα αυτοαντιδρώντα T-κύτταρα, και η εξάντλησή τους οδηγεί σε αυτοανοσία. Οι στρατηγικές που στοχεύουν τη δράση των ρυθμιστικών T κυττάρων in vivo προσφέρουν μια από τις πιο ελκυστικές επιλογές για θεραπεία του ΣΔτ1 και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (Gillespie, 2006).

Η μεταμόσχευση παγκρέατος έχει επίσης αποτελέσει μια επιτυχημένη θεραπευτική προσέγγιση για πολλά χρόνια. Ωστόσο, όπως συμβαίνει με όλες τις μεταμοσχεύσεις ολόκληρων οργάνων, απαιτείται δια βίου ανοσοκαταστολή και τα όργανα του δότη είναι ελλιπή (James Shapiro, 2000). Μια εναλλακτική στρατηγική, η έγχυση νησίδων δότη στο ήπαρ, αν και λιγότερο επεμβατική, βρέθηκε να είναι αποτελεσματική σύμφωνα με το «πρωτόκολλο Edmont» με ποσοστό επιτυχία 80% σε 1 έτος και 20% σε 5 χρόνια (Ricordi, 2003).

1.1.3 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

1.1.3.1 Εισαγωγή

Ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή τύπου 2 (ΣΔτ2) ή διαβήτης ενηλικών είναι η πιο κοινή μορφή σακχαρώδη διαβήτη, η οποία αντιπροσωπεύει το 90% έως 95% όλων των διαβητικών ασθενών (Yanling Wu, 2014). Ο επιπολασμός και η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) αυξάνονται ραγδαία παγκοσμίως (Laakso, 2019). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περίπου 220 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Frans Rouwer, 2010). Είναι ο τύπος διαβήτη που συνδέεται με τις κυριότερες διαβητικές επιπλοκές (Φερτάκης Αριστομένης, 2009). Είναι πιθανό να προκαλέσει τύφλωση, νεφρική ανεπάρκεια και περιφερική νευροπάθεια και σχετίζεται με πρόωρο θάνατο (MacKinnon, 1999).

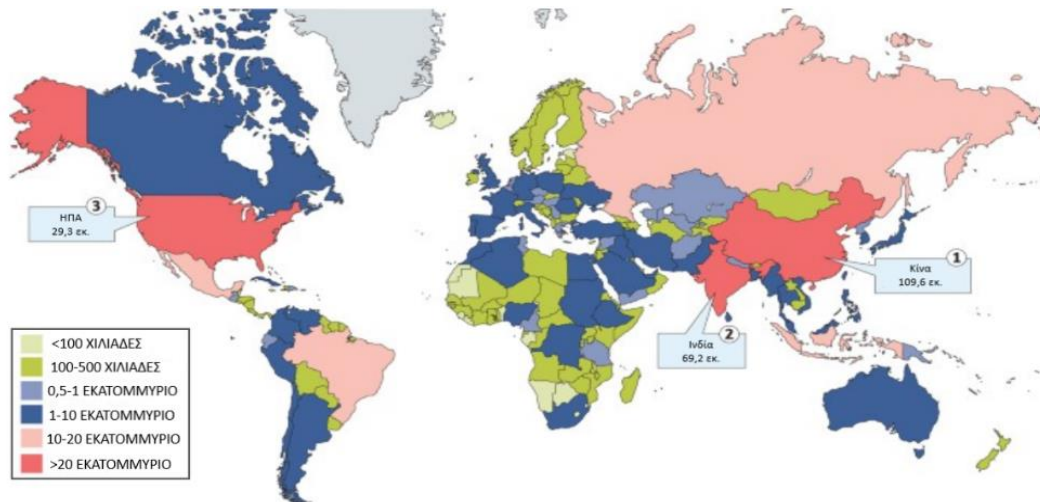
1.1.3.2 Επιδημιολογία

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η συχνότητα εμφάνισης και ο επιπολασμός του ΣΔτ2 βρέθηκαν να ποικίλλουν ευρέως ανάλογα με την εθνικότητα και τη γεωγραφική περιοχή, με τους Ιάπωνες, τους Ισπανόφωνους και τους Ιθαγενείς Αμερικανούς να φέρουν υψηλότερο κίνδυνο (Unai Galicia-Garcia, 2020). Η Ασία είναι μια κύρια περιοχή της ταχέως αναδυόμενης παγκόσμιας επιδημίας ΣΔτ2, με την Κίνα και την Ινδία να είναι τα δύο κορυφαία επίκεντρα (Yan Zheng, 2017).

Πρόσφατες στατιστικές αναλύσεις αποκαλύπτουν ότι ο διαβήτης τύπου 2 παρουσιάζει αρκετά να επιδημιολογικά χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα:

- ο αριθμός ασθενών ανεβαίνει σταθερά, στις ανεπτυγμένες χώρες, όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες και η Ιαπωνία
- αποτελεί κρίσιμο ζήτημα και ο ρυθμός αύξησης στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι ανυψηχτικός

- προβλέπεται ότι θα δεν θα σταματήσει να σημειώνει άνοδο και στα επόμενα είκοσι χρόνια, με ποσοστό πιο μεγάλο από το 70% των ασθενών να εμφανίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες, ιδιαίτερα στις ηλικίες 45-64 ετών (Yanfen Liu, 2020).



Εικόνα 4. Επιδημιολογία ΣΔτ2

(<https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.151>)

Μέχρι τώρα, επτά από τις δέκα κορυφαίες χώρες με τον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με ΣΔ είναι χώρες με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα, συμπεριλαμβανομένης της Ινδίας, της Κίνας, της Ρωσίας, της Βραζιλίας, του Πακιστάν, της Ινδονησίας και του Μπαγκλαντές. Επιπροσθέτως, αν η μεγάλη ηλικία είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔτ2, τα αυξανόμενα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας έχουν ως αποτέλεσμα να εμφανίζεται πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους, γεγονός που τον καθιστά αναδυόμενο σοβαρό πρόβλημα της Δημόσιας Υγείας (Yanling Wu, 2014). Κρίσιμο είναι πως υπάρχει η εκτίμηση ότι ο αριθμός των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 θα αυξηθεί από 450 εκατομμύρια το 2016 σε 642 εκατομμύρια το 2040 (Yanfen Liu, 2020).

1.1.3.3 Συμπτώματα

Κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 είναι η παχυσαρκία και το αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους κυρίως κατανενημένο στην κοιλιακή χώρα. (Unai Galicia-Garcia, 2020). Τα συχνότερα συμπτώματα που αναφέρονται είναι αυξημένη δίψα, αυξημένη ούρηση, κόπωση και μειωμένη ενέργειας, ενώ είναι εμφανίζεται επίσης επιρρέπεια σε βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις και δυσκολία στην επούλωση πληγών. Ένα μέρος από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αναφέρουν αίσθημα

μουδιάσματος ή μυρμήγκιασμα στα άκρα του σώματος ή ακόμα και θολή όραση. Η υπεργλυκαιμία που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς μπορεί να είναι μέτρια και ενδεχομένως να εξελιχθεί σε σοβαρή κατάσταση κετοξέωσης, λόγω μολύνσεων ή υψηλού επιπέδου στρες.

Τα κύρια συμπτώματα που παρατηρούνται συνοπτικά είναι:

- Αυξημένη ούρηση, περισσότερο από το συνηθισμένο
- Αίσθημα μεγάλης δίψας
- Αίσθημα πείνας ακόμα και ύστερα το φαγητό
- Αίσθημα κούρασης
- Θολή όραση
- Συχνές λοιμώξεις ή ασυνέχειες του δέρματος αργής επούλωσης
- Μυρμήγκιασμα, πόνος ή μούδιασμα στα χέρια ή τα πόδια (Rajeev Goyal, Type 2 Diabetes, 2023).

1.1.3.4 Παθογένεια

Οι ακριβείς αιτίες του ΣΔτ2 δεν είναι ακόμη σαφείς (Frans Rouwer, 2010). Ο εντοπισμός των ατόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη έχει μεγάλη σημασία, καθώς οι έγκαιρες παρεμβάσεις μπορεί να καθυστερήσουν ή ακόμα και να αποτρέψουν την ανάπτυξη της νόσου σε πλήρη βαθμό (Laakso, 2019).

Δύο κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί χαρακτηρίζουν τον ΣΔτ2:

- η αντίσταση στην ινσουλίνη, ειδικά στους σκελετικούς μύες και το ήπαρ,
- η ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας (Laakso, 2019).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης παραμένουν οι βασικοί παθολογικοί μηχανισμοί του ΣΔτ2, αλλά τουλάχιστον έξι άλλες παθοφυσιολογικές ανωμαλίες συμβάλλουν στη δυσλειτουργία του μεταβολισμού της γλυκόζης (Ralph A DeFronzo, 2015). Ωστόσο, δεν υπάρχει πλήρη εξήγηση για όλες τις οδούς που προκαλούν ασθένειες, καθώς ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια πολύπλοκη διαταραχή που προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος.

Υπάρχει μεγάλος όγκος αναφορών πως ο κίνδυνος του διαβήτη τύπου 2 επηρεάζεται έντονα από γενετικούς παράγοντες (Laakso, 2019). Είναι μια ετερογενής μεταβολική διαταραχή που ορίζεται από την παρουσία υπεργλυκαιμίας, η οποία προκύπτει από συνδυασμό αντοχής στη δράση της ινσουλίνης και ανεπαρκούς αντισταθμιστικής απόκρισης έκκρισης ινσουλίνης. Με τον ΣΔτ2, οι ασθενείς δεν μπορούν να μεταβολίσουν υδατάνθρακες, πρωτεΐνες ή λιπίδια λόγω ακατάλληλης παραγωγής ινσουλίνης, ρυθμιστή γλυκόζης αίματος ή αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυξημένοι ρυθμοί ηπατικής παραγωγής γλυκόζης έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη εμφανούς υπεργλυκαιμίας, ιδιαίτερα υπεργλυκαιμίας νηστείας (Rajeev Goyal, Type 2 Diabetes, 2023).

Εξαιρώντας τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου για ΣΔτ2, επίκτητοι ή περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Πρωτίστως μεταξύ αυτών είναι η παχυσαρκία (Ouassila Aouacheri, 2015). Εξαιτίας αυτού, είναι σπουδαίο να καταγράφονται το ύψος, βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Ο συγκεκριμένος τύπος διαβήτη διαγιγνώσκεται συχνότερα σε χαμηλότερη ηλικία και BMI στους άνδρες. Ωστόσο, ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου, που είναι η παχυσαρκία, είναι πιο συχνός στις γυναίκες. Γενικά, παρατηρούνται μεγάλες διαφορές αναλογίας φύλων μεταξύ των χωρών. Οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στην προδιάθεση, την ανάπτυξη και την κλινική παρουσίαση επηρεάζονται από τις διαφορές στη βιολογία, τον πολιτισμό, τον τρόπο ζωής, το περιβάλλον και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση επηρεάζουν (Rajeev Goyal, Type 2 Diabetes, 2023).

Οι γενετικές επιδράσεις και οι επιγενετικοί μηχανισμοί, οι διατροφικοί παράγοντες και ο καθιστικός τρόπος ζωής επηρεάζουν διαφορετικά τον κίνδυνο και τις επιπλοκές και στα δύο φύλα. Επιπλέον, οι ορμόνες φύλου έχουν μεγάλη επίδραση στον ενεργειακό μεταβολισμό, τη σύνθεση του σώματος, την αγγειακή λειτουργία και τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Έτσι, οι ενδοκρινικές ανισορροπίες σχετίζονται με δυσμενή καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά, που παρατηρούνται σε γυναίκες με περίσσεια ανδρογόνων ή άνδρες με υπογοναδισμό (Laakso, 2019).

Τόσο οι βιολογικοί, όσο και οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για τις διαφορές φύλου στον κίνδυνο και την έκβαση του διαβήτη (Alexandra Kautzky-Willer, 2016). Το ψυχολογικό στρες είναι κοινό σε πολλές σωματικές ασθένειες και αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Έχει αναφερθεί ότι το άγχος παίζει ρόλο στην αιτιολογία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, τόσο ως προγνωστικός παράγοντας νέας εμφάνισης ΣΔτ2, όσο και ως προγνωστικός

παράγοντας σε άτομα με υπάρχοντα ΣΔτ2 (Ruth A Hackett, 2017). Από τον 17ο αιώνα, έχει προταθεί ότι το συναισθηματικό στρες παίζει ρόλο στην αιτιολογία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Μέχρι στιγμής, μελέτες έχουν επικεντρωθεί κυρίως στην κατάθλιψη ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξή του. Ωστόσο, το χρόνιο συναισθηματικό στρες είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα διαχρονικών μελετών δείχνουν ότι όχι μόνο η κατάθλιψη αλλά και το γενικό συναισθηματικό στρες και άγχος, τα προβλήματα ύπνου, ο θυμός και η εχθρότητα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 (Frans Pouwer, 2010).

Έχει επίσης αποδειχθεί ότι στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 συμβάλλει η ανεπάρκεια των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει σε συνδυασμό με την αντίσταση στη ινσουλίνη (Simon J. Dunmore, 2012).

Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και ο προηγούμενος Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ) σε άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία αυξάνει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2. Ο διαβήτης τύπου 2 παρατηρείται συχνότερα σε άτομα ηλικίας άνω των 45 ετών. Ωστόσο, παρατηρείται όλο και περισσότερο σε παιδιά, εφήβους και νεότερους ενήλικες λόγω των αυξανόμενων επιπέδων παχυσαρκίας, σωματικής αδράνειας και ενεργειακά πυκνής διατροφής (Rajeev Goyal, 2023).

Η πλειονότητα από τους ασθενείς με ΣΔτ2 είναι παχύσαρκοι ή έχουν υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους, κατανεμημένο κυρίως στην κοιλιακή περιοχή. Αυτός ο λιπώδης ιστός προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω διαφόρων φλεγμονωδών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων και της δυσλειτουργίας της αντιποκίνης (Ouassila Aouacheri, 2015). Τα εξελισσόμενα δεδομένα υποδηλώνουν ένα ρόλο για τη δυσλειτουργία της αδιποκίνης, τη φλεγμονή, την ανώμαλη βιολογία της ινκρετίνης με μειωμένες ινκρετίνες, όπως το πεπτίδιο-1 τύπου γλυκαγόνης (GLP-1) ή την αντίσταση στην ινκρετίνη, την υπεργλυκαγοναιμία, την αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης και τις ανωμαλίες στη μικροχλωρίδα του εντέρου (Rajeev Goyal, 2023).

1.1.3.4.1 Διαβήτης τύπου 2 και Υπεργλυκαιμία

Ο ΣΔτ2 χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, η οποία προκύπτει από τον συνδυασμό δύο παραγόντων: της αντοχής στη δράση της ινσουλίνης και της έλλειψης επαρκούς απόκρισης του οργανισμού στην έκκριση της ινσουλίνης. Στον διαβήτη τύπου 2, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν προβλήματα με τη μεταβολή των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων λόγω της μη επαρκούς παραγωγής ινσουλίνης, του διαταραγμένου ρυθμιστή της γλυκόζης

στο αίμα ή της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η ινσουλίνη ευθύνεται για τη βοήθεια των κυττάρων να αξιοποιούν τη γλυκόζη ως πρωταρχική πηγή ενέργειας. Οι αυξημένοι ρυθμοί ηπατικής παραγωγής γλυκόζης οδηγούν σε εμφανή υπεργλυκαιμία, ειδικά κατά τη διάρκεια της νηστείας (Ouassila Aouacheri, 2015). Αξιοσημείωτο είναι ότι είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες (Andriy Cherkas, 2020). Η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη του ΣΔτ2 και της καρδιαγγειακής νόσου, η οποία σχετίζεται με αυξημένο οξειδωτικό στρες, (Yan SF, 2003), μαζί με τις επακόλουθες χρόνιες υποκλινικές φλεγμονώδεις διεργασίες που είναι εμφανείς με την αναπτυσσόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη (Haffner, 2003).

1.1.3.4.2 Διαβήτης τύπου 2 και Υπογλυκαιμία

Η υπογλυκαιμία είναι συχνή στα άτομα με Διαβήτη τύπου 1 λόγω της θεραπείας με ινσουλίνη. Παρόλα αυτά, η υπογλυκαιμία συμβαίνει λιγότερο συχνά στα άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Ωστόσο, λόγω του μεγαλύτερου αριθμού ατόμων με ΣΔτ2 και της χρήσης υπογλυκαιμικών φαρμάκων (όπως σουλφονουριές, γλινίδες, ινσουλίνη), η ιατρογενής υπογλυκαιμία είναι πιο συχνή στον ΣΔτ2. Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας στον ΣΔτ2 είναι παρόμοια με αυτή του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1), ειδικά όταν οι ασθενείς με ΣΔ πλησιάζουν το στάδιο της ινσουλινοπενίας. Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας αυξάνεται ιδιαίτερα με την αύξηση της διάρκειας της ινσουλινοθεραπείας. Αντίθετα, τα υπόλοιπα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη δεν προκαλούν υπογλυκαιμία. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας αυξάνεται μόνο όταν αυτά τα φάρμακα συνδυάζονται με ινσουλίνη ή ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2023).

1.1.3.4.3 Διαβήτης τύπου 2 και εντερική μικροχλωρίδα

Διαταραχές της σύνθεσης και της λειτουργίας της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι συνδεδεμένες με μεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του ΣΔτ2. Είναι σημαντικό ότι πολλοί παράγοντες που είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στον κίνδυνο διαβήτη τύπου 2, όπως η διατροφή και η ηλικία, έχουν επίσης συσχετιστεί με αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου που περιπλέκουν την ερμηνεία των σχετικών μελετών. Ωστόσο, με βάση τα στοιχεία που υπάρχουν, εικάζεται ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να μεσολαβήσει ή να ρυθμίσει την επίδραση των παραγόντων του τρόπου ζωής που προκαλούν την ανάπτυξη ΣΔτ2 (Kristine H Allin, 2015). Η

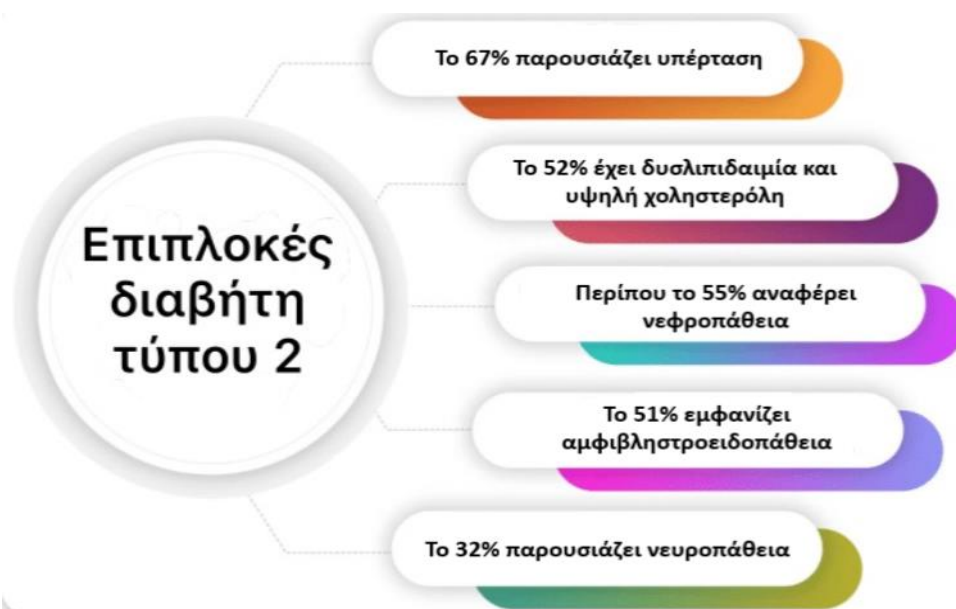
διατροφή αποτελεί μια πτυχή του περιβάλλοντος που επηρεάζει άμεσα τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Αυτή η επίδραση συμβαίνει γιατί οι αλλαγές στη σύνθεση της μικροβιακής κοινότητας μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη, φλεγμονές και διαταραχές στα αγγεία και το μεταβολισμό. Νεότερα στοιχεία δείχνουν ότι η αλλαγή στην εντερική χλωρίδα είναι κρίσιμη για την πρόληψη και τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (Rajeev Goyal, Type 2 Diabetes, 2023).

Η κοινότητα της μικροχλωρίδας στο έντερο επηρεάζεται από διάφορες διαιτητικές επιλογές, καθώς ορισμένες δίαιτες πλούσιες σε υδατάνθρακες και απλά σάκχαρα οδηγούν σε αυξημένο αριθμό των Firmicutes και των Proteobacteria, αντιπαραθέτοντας έτσι δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένα λιπαρά και ζωικές πρωτεΐνες ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των Bacteroidetes και των ακτινοβακτηρίων (Yanfeng Liu, 2020). Η αυξημένη εμφάνιση του ΣΔτ2 σε όλο τον κόσμο συνδέεται με τις ταχείες αλλαγές στο περιβάλλον, που έχουν αρνητική επίδραση στους παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη (Rajeev Goyal, Type 2 Diabetes, 2023).

Επιπλέον, η μεταβολή της εντερικής μικροχλωρίδας είναι συνδεδεμένη με τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα, το σωματικό βάρος, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και τη μείωση των φλεγμονωδών κυτοκινών. Συνολικά, η εντερική μικροχλωρίδα φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού και της υγείας του ανθρώπου. Περισσότερη έρευνα στον τομέα αυτό θα διασαφηνίσει ακόμα περαιτέρω τον ρόλο της εντερικής μικροχλωρίδας στην υγεία μας και να ανοίξει νέους δρόμους θεραπευτικής παρέμβασης για τον διαβήτη τύπου 2 (Yanfeng Liu, 2020).

1.1.3.5 Επιπλοκές

Οι ασθενείς με ΣΔτ2 δεν έρχονται αντιμέτωποι μόνο με μια χρόνια ασθένεια , αλλά διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, περιφερική αγγειακή νόσο, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια (Frans Rouwer, 2010). Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί κύριο λόγο για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, τύφλωσης, νεφρικής ανεπάρκειας και ακρωτηριασμού των κάτω άκρων. Οι οξείες επιπλοκές περιλαμβάνουν υπογλυκαιμία, διαβητική κετοξέωση, υπεργλυκαιμική υπερωσμωτική κατάσταση και υπεργλυκαιμικό διαβητικό κώμα. Χρόνιες μικροαγγειακές επιπλοκές αποτελούν η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια και η αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ χρόνιες μακροαγγειακές επιπλοκές είναι η στεφανιαία νόσος, η περιφερική αρτηριακή νόσος και η εγκεφαλοαγγειακή νόσος (Rajeev Goyal, 2023).



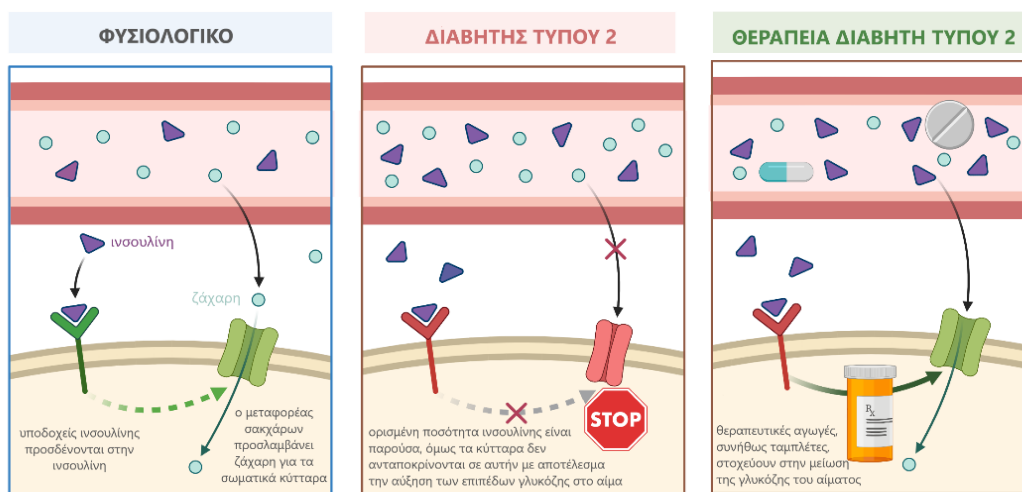
Εικόνα 5. Επιπλοκές ΣΔτ2

(<https://goodrichoptical.com/new-study-reveals-serious-long-term-complications-youth-onset-type-two-diabetes/>)

Για την αποκλειστική απόρριψη της αμφιβληστροειδοπάθειας, οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν από οφθαλμίατρο. Είναι κρίσιμο να ελέγχονται όλοι οι παλμοί τους για την ανίχνευση περιφερικής αρτηριακής νόσου. Επιπροσθέτως, η νευροπάθεια πρέπει να εξετάζεται διεξοδικά μέσω φυσικής εξέτασης και ανάλυσης ιστορικού. (Rajeev Goyal, 2023).

Εκτιμάται ότι κάθε χρόνο 1,4 έως 4,7% των μεσήλικων ατόμων με διαβήτη έχουν καρδιαγγειακή νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχουν τουλάχιστον μία επιπλοκή και οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς (Yan Zheng, 2017). Επίσης μια πληθώρα μελετών αποκάλυψε ότι ο διαβήτης τύπου 2 είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αγγειακή άνοια και

νόσο του Alzheimer. Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του ΣΔτ2 και της γνωστικής εξασθένησης είναι ένα σημαντικό πεδίο έρευνας που αναζητά την κατανόηση των διασυνδέσεων μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων. Έχουν διεξαχθεί έρευνες που εστιασμένες σε ποικίλους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη σχέση αυτή, όπως η παρουσία αλληλόμορφου απολιποπρωτεΐνης, η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, το οξειδωτικό στρες, οι μακροαγγειακοί μηχανισμοί, η προχωρημένη γλυκοζυλίωση, η φλεγμονή και η αντίσταση στην ινσουλίνη (Hilla Mills, 2022). Οι μελέτες αυτές προσπαθούν να εξετάσουν τον τρόπο με τον οποίο αυτοί οι παράγοντες μπορούν να συνδέονται με τη γνωστική λειτουργία και την εξασθένηση σε ασθενείς με ΣΔτ2. Αυτή η προσέγγιση πιθανώς να βοηθήσει στον προσδιορισμό των μηχανισμών που ενδέχεται να συμβάλουν στην ανάπτυξη γνωστικών προβλημάτων σε ασθενείς με ΣΔτ2. Όσον αφορά τις μελέτες που εστιάζουν στην περιφερική νευροπάθεια και τη σχέση της με τη γνωστική λειτουργία, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι επιπτώσεις της νευροπάθειας στη γνωστική λειτουργία μπορεί να είναι πολύπλοκες και να εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες (Frans Rouwer, 2010). Η έρευνα σε αυτό το πεδίο εξακολουθεί να είναι σε εξέλιξη, και περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για την κατανόηση των συσχετίσεων μεταξύ του ΣΔτ2 και της γνωστικής εξασθένησης. Οι πολυπλοκότητες της νόσου και οι πολλοί πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτήν τη σχέση καθιστούν την έρευνα σε αυτό το πεδίο σημαντική και προκλητική (Hilla Mills, 2022).



Εικόνα 6. Θεραπεία διαβήτη τύπου 2

(<https://www.yourhormones.info/endocrine-conditions/diabetes-mellitus/>)

1.1.3.6 Πρόληψη και Θεραπεία

Ο ΣΔτ2 είναι απότοκο συνδυασμού και αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, εκ των οποίων οι περιβαλλοντικοί είναι τροποποιήσιμοι και σ' αυτούς στοχεύουν τα μέτρα πρόληψης. Για την πρόληψη υπάρχουν δύο προσεγγίσεις: η πληθυσμιακή (εφαρμογή πρόληψης σε ολόκληρο τον πληθυσμό) και η στοχευμένη, βάσει του βαθμού κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ2 (MacKinnon, 1999).

Η πρώτη προσέγγιση εστιάζει στην αλλαγή του τρόπου ζωής ολόκληρου του πληθυσμού, ενώ η δεύτερη είναι στοχευμένη στα άτομα με αποδεδειγμένα υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 (π.χ. άτομα με προδιαβήτη, παχυσαρκία, θετικό οικογενειακό ιστορικό), (Oguntibeju, 2019). Αντίθετα, η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στις κατηγορίες υψηλού κινδύνου είναι καλά τεκμηριωμένη, ιδιαίτερα για την κατηγορία των ατόμων με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023). Ωστόσο, πλέον υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι όχι μόνο μπορεί να προληφθεί ο διαβήτης τύπου 2, αλλά ότι μπορεί να θεραπευτεί (Pierce, 2013). Οι πολλαπλές παθογενετικές διαταραχές που υπάρχουν στον ΣΔτ2 δείχνουν ότι απαιτούνται πολλαπλοί αντιδιαβητικοί παράγοντες, που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό, για τη διατήρηση της νορμογλυκαιμίας. Η θεραπεία πρέπει όχι μόνο να είναι αποτελεσματική και ασφαλής, αλλά και να βελτιώνει την ποιότητα ζωής (Ralph A DeFronzo, 2015). Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα προγράμματα αλλαγής τρόπου ζωής μπορούν να έχουν μακροχρόνιες επιπτώσεις στην πρόληψη ή την καθυστέρηση της ανάπτυξης του σακχαρώδους διαβήτη, ακόμα και αφού ολοκληρωθεί το πρόγραμμα. Τέλος, λόγω της σχέσης μεταξύ αυξημένου κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη σε καπνιστές (και σε εκείνους που παύουν το κάπνισμα, για τα επόμενα 5-7 έτη), συνιστάται ειδική προσοχή και εστίαση σε υγιεινοδιαιτητικά μέτρα για αυτήν την ομάδα του πληθυσμού (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023).

Αξιοσημείωτο είναι ότι εκτός από αυτά τα προγράμματα έχουν γίνει και δοκιμές με φάρμακα για την πρόληψη του ΣΔτ2. Έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές με διάφορες κατηγορίες φαρμάκων για την πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη, και αυτές έχουν παρουσιάσει σημαντικά αποτελέσματα (Pierce, 2013). Ωστόσο, κανένα από αυτά τα φάρμακα δεν έχει εγκριθεί για χρήση στην πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη. Ο λόγος είναι ότι δεν διατηρούν τη δράση τους μετά τη διακοπή τους και έχουν παρενέργειες που δεν θεωρούνται ευνοϊκές σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και το κόστος. Ορισμένες επιστημονικές εταιρείες προτείνουν τη χρήση της μετφορμίνης για την πρόληψη προϋπάρχοντος διαβήτη (IFG, IGT ή HbA1c 5,7-6,4%), ειδικά σε άτομα με BMI >35 kg/m² και ηλικία <60 ετών, ή σε γυναίκες που εμφάνισαν διαβήτη κατά την κύηση, ιδιαίτερα αν

υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη (Oguntibeju, 2019). Η σύσταση αυτή βασίζεται στα ευνοϊκά αποτελέσματα από τη μετφορμίνη σε άτομα με τα παραπάνω χαρακτηριστικά, όπως παρουσιάστηκαν στην αμερικανική μελέτη πρόληψης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Diabetes Prevention Program - DPP). Ωστόσο, παρά τα ευνοϊκά αποτελέσματα, το φάρμακο δεν έχει επισήμως εγκριθεί για αυτήν τη χρήση και, ως εκ τούτου, δεν συμπεριλαμβάνεται στις θεραπευτικές συστάσεις (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023). Υπάρχουν διάφορα φαρμακευτικά σχήματα θεραπείας, είτε με μεμονωμένες δραστικές ουσίες είτε σε συνδυασμό, που αναφέρονται ως αντιδιαβητικές αγωγές. Σε αυτά τα φάρμακα συμπεριλαμβάνονται η μετφορμίνη, οι σουλφονουλουρίες, οι αναστολείς DPP-4 και τα μιμητικά GLP-1 (American Diabetes Association, 2013).

Πίνακας 3. Κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων (American Diabetes Association, 2013)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ					
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	Διγουανίδια (Μετφορμίνη)	Σουλφονουλουρίες (Γλιβενκλαμίδη, Γλικλαζίδη MR, Γλιμεπιρίδη)	Αναστολείς DPP-4 (Βιλνταγλιπτίνη Σαξαγλιπτίνη)	Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης (Ακαρβόζη)	Μιμητικά GLP-1 (Εξενατίδη Λιραγλουτίδη)
ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	Μεγάλη εμπειρία	Μεγάλη εμπειρία	Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες	Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες
	Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες	Μείωση κινδύνου εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας	Βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας	Ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος	Μείωση του σωματικού βάρους
	Δεν υπάρχει επίδραση στο σωματικό βάρος		Δεν υπάρχει επίδραση στο σωματικό βάρος		

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	Γαστρεντερικές διαταραχές	Υπογλυκαιμίες	Γαστρεντερικές διαταραχές	Παγκρεατίτιδα	Γαστρεντερικές διαταραχές
	Σπάνια γαλακτική οξέωση	Αυξημένο σωματικό βάρος			Ενέσιμα
	Ανεπάρκεια βιταμίνης B12	Μικρή διατηρησιμότητα	Συχνή δοσολογία	Παγκρεατίτιδα	Απαίτηση εκπαίδευσης
	Δεν συνίστανται σε διάφορες παθήσεις	Πιθανώς μείωση της ισχαιμικής προπόνησης στο μυοκάρδιο			Παγκρεατίτιδα

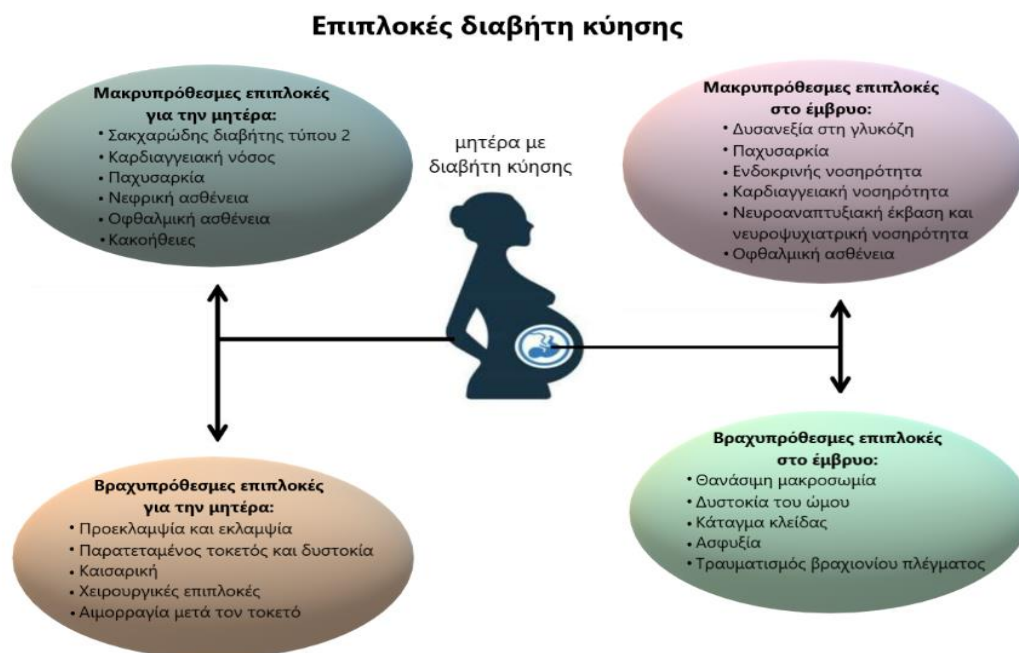
1.1.4 Συμπληρωματικοί τύποι διαβήτη

1.1.4.1 Διαβήτης κύησης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ) είναι μια παθολογική κατάσταση που εμφανίζεται ως υπεργλυκαιμία κατά την εγκυμοσύνη, όπου παρατηρείται υπερβολική συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα που παρουσιάζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Ines Mrizak, 2014). Η εμφάνιση ΣΔ σε γυναίκες κατά τη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου, αφού αποκλεισθεί η διάγνωση ΣΔτ1, ή ΣΔτ2, αναφέρεται ως Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης, αντιθέτως κύηση σε γυναίκες με ΣΔτ1 ή ΣΔτ2 αναφέρεται ως κύηση επί προϋπάρχοντος ΣΔ (Jürgen Harreiter, 2023). Όταν οι γυναίκες διαγιγνώσκονται με ΣΔΚ, θα πρέπει να υποβάλλονται σε δια βίου έλεγχο τουλάχιστον κάθε τρία χρόνια. Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), αποτελεί περίπου το 7% όλων των κυήσεων (Rajeev Goyal, 2023).

1.1.4.1.1 Επιπλοκές

Ο διαβήτης κύησης πιθανώς να έχει σπουδαίες επιπτώσεις, τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί. Όσον αφορά τη μητέρα, μπορεί να παρουσιαστεί υπέρταση και προεκλαμψία, να αυξηθεί ο κίνδυνος για ανάγκη καισαρικής τομής και άλλες χειρουργικές παρεμβάσεις, ακόμα και να δυσχερευθεί η υγεία της μητέρας μετά τη γέννηση, αυξάνοντας τον κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στο μέλλον (Katana Kc, 2015). Αναφορικά με το έμβryo, μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του βάρους και μεγέθους (μακροσωμία), με αποτέλεσμα να αυξηθεί ο κίνδυνος επιπλοκών κατά τη γέννηση.



Εικόνα 7. Επιπλοκές διαβήτη κύησης σε μητέρα και έμβryo (<https://www.ijogr.org/html-article/16517>)

Επιπλέον, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών και να προκύψουν προβλήματα υγείας μετά τη γέννηση, όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσκολίας και επακόλουθη παιδική και εφηβική παχυσαρκία (Edward Araujo Júnior, 2017).

Μακροσωμία Εμβρύου

Ο ΣΔΚ είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για την υπερανάπτυξη του εμβρύου, που ονομάζεται μακροσωμία, η οποία επηρεάζεται από τη μητρική υπεργλυκαιμία και την ενδοκρινική κατάσταση μέσω της κυκλοφορίας του πλακούντα (ο πλακούντας είναι ένα σημαντικό ενδοκρινικό όργανο καθώς, κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης εγκυμοσύνης, παράγει πολυάριθμες ορμόνες που μπορούν να προωθήσουν την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη και επηρεάζει το έμβryo διεγείροντας την παραγωγή IGF-1 και ινσουλίνης) (Oussama Grissa, 2010). Αυτή η παθολογική κατάσταση συνδέεται με δυσμενείς μητρικές και βρεφικές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένων υψηλότερων ποσοστών αιμορραγίας μετά

τον τοκετό στις μητέρες, περινεϊκών ρήξεων και αυξημένου κινδύνου για καισαρική τομή (Edward Araujo Júnior, 2017). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που προκαλούν την μακροσωμία είναι ακόμα σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι (Min Shang, 2018).

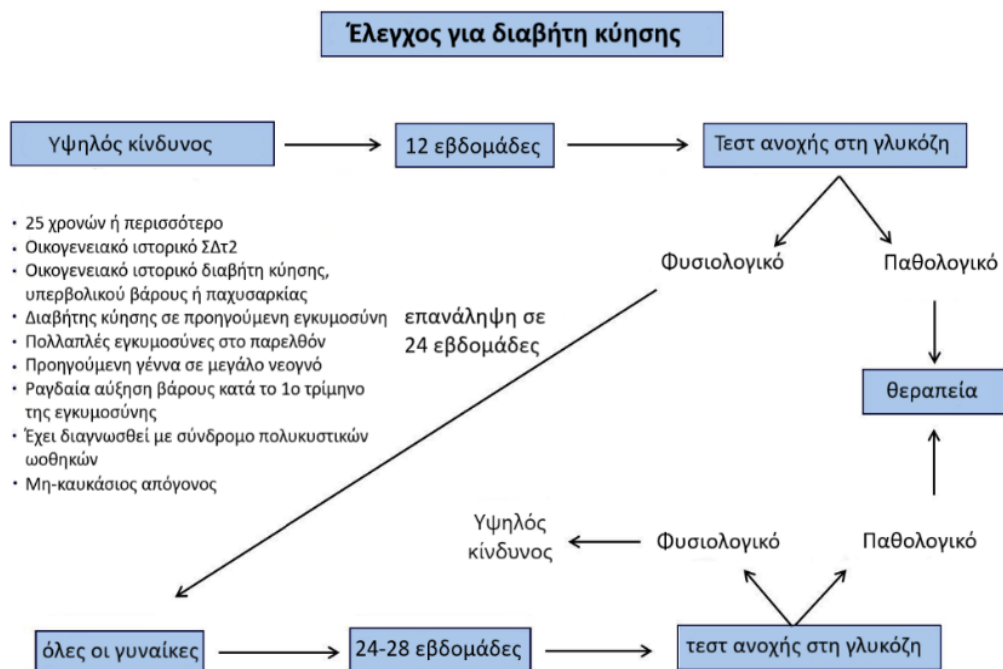
Η μακροσωμία έχει οριστεί ως βάρος γέννησης άνω των 4 kg είτε ως βάρος που βρίσκεται πάνω από το 95^ο ποσοστημόριο. Σε αυτές τις περιπτώσεις μακροσωμίας τα βρέφη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμβρυϊκή ασφυξία, δυστοκία ώμου, τραύμα γέννησης και νεογνική υπογλυκαιμία. Επιπροσθέτως, τα βρέφη που πάσχουν από μακροσωμία είναι πιο επιρρεπή στη εμφάνιση παχυσαρκίας, διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων στη ζωή τους μετέπειτα. Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η ανάπτυξη του εμβρύου διέπεται από αλληλεπιδράσεις γενετικών, διατροφικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Έχει αποδειχθεί ότι ο μεταβολισμός των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών αλλά και η αντιοξειδωτική κατάσταση μεταβάλλεται στα μακροσωμικά βρέφη και τις γυναίκες με ΣΔΚ. Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων έχει επίσης προταθεί στη μακροσωμία (Kamana Kc, 2015).

1.1.4.1.2 Πρόληψη-Θεραπεία

Η εμφάνιση διαβήτη κύησης αποτελεί μια σοβαρή και συχνή επιπλοκή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2023) Οι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτής της μορφής διαβήτη είναι ποικίλοι. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες είναι ηλικία άνω των 25 ετών. Η αύξηση της ηλικίας προκαλεί κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔΚ, καθώς η λειτουργία του οργανισμού μπορεί να επηρεαστεί από την γήρανση. Επιπροσθέτως, η ύπαρξη ιστορικού ΣΔτ2 και το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ. (Edward Araujo Júnior, 2017) Η έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση του συγκεκριμένου διαβήτη είναι σημαντική για την πρόληψη πιθανών επιπτώσεων τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί. Η παρακολούθηση και ο έλεγχος του σακχάρου στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σημαντικά μέτρα για την αποτροπή πιθανών επιπτώσεων (Rajeev Goyal, 2023).

Όσο αφορά την πρόληψη αυτού του τύπου διαβήτη, έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές σε ορισμένα φάρμακα. Μερικές επιστημονικές εταιρείες προτείνουν τη χορήγηση μετφορμίνης για την πρόληψη της εξέλιξης του προδιαβήτη σε ΣΔ (IFG, IGT ή HbA1c 5,7-6,4%), ιδιαίτερα σε άτομα με BMI >35 kg/m² και ηλικία <60 ετών ή σε γυναίκες που εμφάνισαν ΣΔΚ (ιδιαίτερα αν υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ). Η σύσταση αυτή οφείλεται στα ευνοϊκά ευρήματα της μετφορμίνης σε άτομα με παραπάνω

χαρακτηριστικά στην αμερικανική μελέτη πρόληψης του ΣΔτ2.



Εικόνα 8. Έλεγχος για διαβήτη κύησης (Edward Araujo Júnior, 2017)

Εντούτοις, δεν υπάρχει επίσημη έγκριση για τη συγκεκριμένη χρήση του φαρμάκου και ως εκ τούτου δεν περιλαμβάνεται στις θεραπευτικές συστάσεις (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023).

Ένας σημαντικός παράγοντας για την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του παιδιού είναι η αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γλυκαιμικός έλεγχος κατά την εγκυμοσύνη περιέχουν τους στόχους:

1. Γλυκόζη νηστείας και προγευματική: **70-95 mg/dL**
2. Γλυκόζη 1 ώρα μετά το γεύμα: **100-140 mg/dL**
3. Γλυκόζη 2 ώρες μετά το γεύμα: **100-120 mg/dL**

Αυτοί οι στόχοι προσπαθούν να επιτευχθούν με την προϋπόθεση ότι δεν δημιουργούνται σημαντικά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Σκοπός είναι επίσης η HbA1c (μέτρο μακροπρόθεσμου ελέγχου του σακχάρου στο αίμα) να είναι κάτω από 6,0%. Η παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα πρέπει να γίνεται πιο συχνά, κατά προτίμηση σε εξειδικευμένο κέντρο ανά μία έως δύο εβδομάδες, για να διασφαλιστεί ο καλός έλεγχος του σακχάρου και η πρόληψη επιπλοκών (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023).

Επιπλέον, η διαιτητική παρέμβαση αποτελεί σημαντικό κομμάτι της αντιμετώπισης του σακχαρώδους διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη. Η διατροφή πρέπει να προσαρμοστεί για να καλύπτει τις ειδικές ανάγκες της εγκύου και να διατηρεί τον γλυκαιμικό έλεγχο (Kamana Kc, 2015).

Στο θεραπευτικό σχήμα προστίθεται η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία όταν δεν επιτυγχάνονται οι γλυκαιμικοί στόχοι ή εμφανίζονται σημεία μακροσωμίας στο υπερηχογράφημα του εμβρύου. Η φαρμακευτική θεραπεία για τον σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να είναι προσεκτική και προσαρμοσμένη στις ιδιαίτερες ανάγκες της εγκύου και του εμβρύου. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την προτίμηση συγκεκριμένου σχήματος ινσουλινοθεραπείας, αλλά αυτό καθορίζεται από τα επίπεδα γλυκόζης στον αυτοέλεγχο. Σε γενικές γραμμές, χρησιμοποιούνται σκευάσματα ινσουλίνης που είναι εγκριμένα για χρήση κατά την κύηση (Lynn R Mack, 2016).

Οι στόχοι για το σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης περιλαμβάνουν την αποφυγή οποιουδήποτε αντιδιαβητικού φαρμάκου εκτός από την ινσουλίνη (Alfadhli, 2015). Μπορεί να γίνει χρήση συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με χρήση αντλίας. Επίσης, συνιστάται η λήψη ασπιρίνης (60-150 mg/ημερησίως) σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 από το τέλος του πρώτου τριμήνου και μέχρι την 28η εβδομάδα κύησης, για τη μείωση του κινδύνου προεκλαμψίας. Η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα 110-135/85 mm Hg είναι σημαντική σε περιπτώσεις υπέρτασης. Τέλος, ανάλογα με την κλινική κατάσταση της εγκύου, υπάρχει δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν συγκεκριμένα αντιυπερτασικά φάρμακα. Όλες αυτές οι παρεμβάσεις και οι ενέργειες έχουν ως σκοπό την επίτευξη βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου και την πρόληψη επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023).

1.1.4.2 Διαβήτης Τύπου LADA

1.1.4.2.1 Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου LADA ή λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης ενηλίκων αντιπροσωπεύει το 2-12% όλων περιπτώσεων. Πρόκειται για έναν τύπο διαβήτη που ξεκινά στην ενήλικη ζωή και σταδιακά επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου (Angus G. Jones, 2021). Όπως ο διαβήτης τύπου 1, έτσι και ο LADA προκύπτει όταν το πάγκρεας σταματήσει να παράγει ινσουλίνη. Αλλά σε αντίθεση με τον διαβήτη τύπου 1, στον LADA, η διαδικασία συμβαίνει αργά. Έτσι, τα άτομα που έχουν LADA συχνά δεν χρειάζεται να πάρουν ινσουλίνη αμέσως (Zhiguang Zhou, 2013).

Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι ο LADA είναι μια μορφή διαβήτη τύπου 1 που αναπτύσσεται πολύ πιο αργά στους ενήλικες. Για αυτό και χρησιμοποιείται πολλές φορές ο όρος « διαβήτη τύπου 1,5» καθώς συνδυάζει χαρακτηριστικά και των δύο τύπων διαβήτη (S Fourlanos, 2005).

1.1.4.2.2 Διάγνωση

Κάποια από τα βασικά χαρακτηριστικά του LADA περιλαμβάνουν την εμφάνιση σε ηλικίες άνω των 30 ενώ παράλληλα υπάρχει συσχετισμός με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού αυτοανοσίας καθώς και μη απαίτηση ινσουλίνης κατά την έναρξή του (Angus G. Jones, 2021). Το γεγονός ότι τα συμπτώματα συνήθως ξεκινούν σε ηλικία άνω των 30 διαφοροποιεί τον LADA σε σχέση με τον τύπο 1 όπου το μέγιστο ηλικιακό όριο εμφάνισης είναι 30. Εξαιτίας αυτού, και επειδή το πάγκρεας εξακολουθεί να παράγει λίγη ινσουλίνη, πολλοί άνθρωποι με LADA διαγιγνώσκονται αρχικά με ΣΔτ2 κατά λάθος. Ωστόσο συγκριτικά με ασθενείς που πάσχουν από ΣΔτ2, τείνουν να παρουσιάζουν την ασθένεια σε μικρότερη ηλικία, έχοντας λιγότερες πιθανότητες να είναι υπέρβαροι, και επιπλέον παρουσιάζουν και δείκτες αυτοανοσίας στο πλάσμα τους (Zhiguang Zhou, 2013).

Κύρια διαγνωστικά κριτήρια για τον LADA αποτελούν η παρουσία αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με διαβήτη και η απουσία απαιτήσεων ινσουλίνης για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διάγνωση (M. Hernández, 2022). Ο GADA αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη και είναι θετικός για τον LADA ωστόσο υπάρχουν και άλλα αυτοαντισώματα λιγότερο συχνά όπως ICA, ZnT8A κ.ά. Μάλιστα, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα απέδειξε πως οι ασθενείς που ήταν θετικοί ως προς το αντίσωμα GADA είναι και θετικοί ως προς LADA, και συγκριτικά με τον αρνητικό σε GADA διαβήτη τύπου 2, οι ασθενείς με LADA φαίνεται να είναι πιο αδύνατοι με χαμηλότερα επίπεδα C-πεπτιδίου νηστείας και μειωμένο μεταβολικό σύνδρομο (Raffaella Buzzetti, 2020). Οι ασθενείς με υψηλούς τίτλους GADA διαφέρουν φαινοτυπικά από εκείνους με χαμηλούς τίτλους, ενώ μόνο μια υψηλότερη τιμή HDL διακρίνει τους τελευταίους από αυτούς με διαβήτη τύπου 2. Ακόμη, οι ευπαθείς σε διαβήτη απλότυποι HLA ήταν πιο συχνοί στον LADA, ακόμα και σε άτομα με χαμηλό τίτλο GADA (Zhiguang Zhou, 2013).

Έχει αποδειχθεί πως τα άτομα με LADA έχουν ξεχωριστό μεταβολικό προφίλ συγκριτικά με ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και 2, ως προς το γενετικό υπόβαθρο, την αυτοάνοση

απόκριση, τον ρυθμό μείωσης της λειτουργίας των νησίδων και τα κλινικά μεταβολικά χαρακτηριστικά (Jingyi Hu, 2022). Συγκεκριμένα, παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις C-πεπτιδίου από τα άτομα με ΣΔτ1, καθώς τα επίπεδα του C-πεπτιδίου μειώνονται πιο αργά από ότι στον τύπο 1 αλλά και πιο γρήγορα από ό,τι στους ασθενείς με ΣΔτ2 και επομένως αυτός ο δείκτης μπορεί να αξιοποιηθεί για την σταδιοποίηση ασθενών με LADA σύμφωνα με την υπολειπόμενη λειτουργία των β-κυττάρων και την πρόδό τους προς την απαίτηση σε ινσουλίνη (Raffaella Buzzetti, 2020). Αναφορικά με τον ΣΔτ2, ο LADA εμφανίζει χαμηλότερη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου, αφού παρατηρείται μειωμένο HOMA-IR, BMI, χαμηλότερη αρτηριακή πίεση και φυσιολογική HDL, όσον αφορά όμως τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα δεν παρατηρούνται διαφορές (Zhiguang Zhou, 2013).

Επιπλέον υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις που συσχετίζουν τον LADA με ένα γενετικό υπόβαθρο που διαφέρει σε σχέση με τον ΣΔτ1 και ΣΔτ2, με εξασθενημένη επίδραση βασικών απλότυπων HLA που σχετίζονται με τον διαβήτη σε σύγκριση με τον ΣΔτ1 και παρατηρείται επίσης και αυξημένη παρουσία πολυμορφισμών RPN22, INS συγκριτικά με ΣΔτ2. Τα αποτελέσματα μιας έρευνας έδειξαν πως υπάρχουν γενετικές διαφορές μεταξύ ΣΔτ1 και LADA σε όλα τα γονίδια που αναλύθηκαν (HLA, RPN22) αλλά μόνο σε ασθενείς με ΣΔτ1 που έχουν διαγνωστεί πριν από την ηλικία των 30 (Zhiguang Zhou, 2013). Καθώς δε βρέθηκαν εξίσου σημαντικές διαφορές σε ασθενείς που διαγνώστηκαν μετά την ηλικία των 30. Ισχύει και στην περίπτωση του LADA ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να ευνοήσουν την πρόωγη έναρξη σε εκείνους τους ασθενείς με χαμηλότερο γενετικό κίνδυνο όταν εκτίθενται σε ιογενείς λοιμώξεις, διατροφικές πρακτικές είτε αυξημένο BMI. Στο πλαίσιο αυτό, ο LADA φαίνεται να αποτελεί μια από τις μορφές αυτοάνοσου διαβήτη χαμηλότερου κινδύνου, που κάνει την εμφάνισή του σε μεταγενέστερη ηλικία (M. Hernández, 2022).

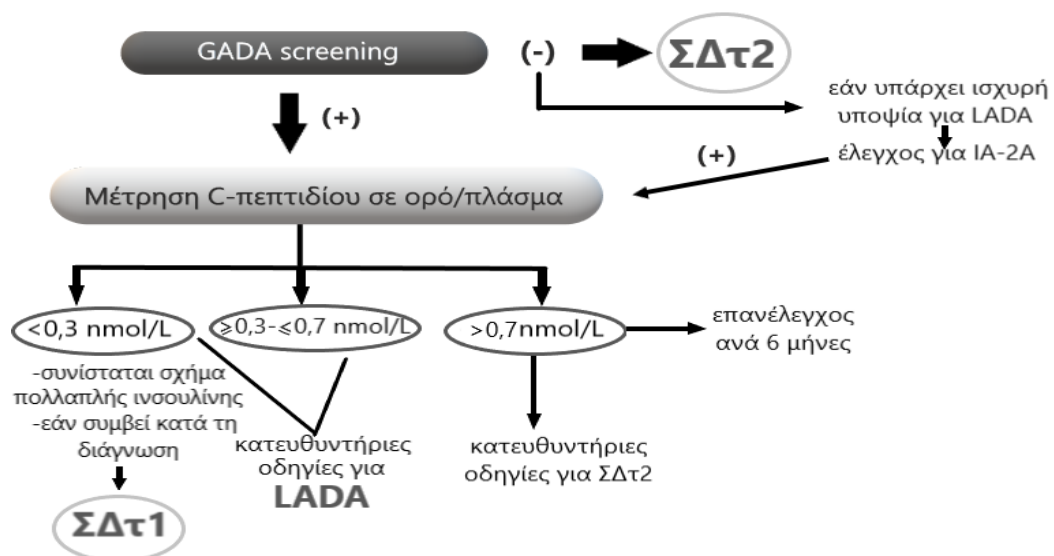
1.1.4.2.3 Αντιμετώπιση-Θεραπεία

Εξ' ορισμού, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου LADA έχουν λειτουργικά β-κύτταρα κατά τη διάγνωση, υποδεικνύοντας ότι είναι επιτακτική η εφαρμογή θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν στη βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου αλλά και στη διατήρηση της ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης (William J. Marshall, 2011). Αρχικά, το LADA μπορεί να αντιμετωπιστεί με αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η τακτική άσκηση, η απώλεια βάρους, η λήψη υγιεινών διατροφικών επιλογών και η διακοπή του καπνίσματος. Ωστόσο, καθώς το σώμα χάνει σιγά σιγά την ικανότητά του να παράγει ινσουλίνη, οι περισσότεροι άνθρωποι με LADA χρειάζονται τελικά εμβόλια ινσουλίνης. Η εξέλιξη της νόσου και η ανταπόκριση στο

φάρμακο των ασθενών με LADA σχετίζονται στενά με το επίπεδο αυτοανοσίας των νησιδίων (Raffaella Buzzetti, 2020).

Δεδομένου ότι στην πλειονότητα των ασθενών με LADA γίνεται λανθασμένη κλινική διάγνωση στην αρχή με τον ΣΔτ2, η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει τη μετφορμίνη, η οποία υπάρχουν ενδείξεις πως μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη στον ΣΔτ1 (Melanie Cree-Green, 2019), ακόμα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση βάρους, επιπέδων LDL και σε κίνδυνο μετεξέλιξης σε αθηροσκλήρωση (Rachel Livingstone, 2017). Υπάρχουν όμως περιορισμένα στοιχεία που υποστηρίζουν αυτή τη χρήση θεραπείας για τον LADA. Αναφορικά με την θεραπεία με ινσουλίνη, είναι απαραίτητη σε κάθε περίπτωση μη ανιχνεύσιμου πεπτιδίου C και φαίνεται να είναι αποτελεσματική και ασφαλής για ασθενείς με LADA, ωστόσο παραμένει ακόμα το ερώτημα εάν θα πρέπει να χορηγηθεί σε πρώιμα στάδια της ασθένειας. Πολλά υποσχόμενη έχει αποδειχθεί όμως η θεραπεία με αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) καθώς φαίνεται πως αυτή η κατηγορία υπογλυκαιμικών παραγόντων μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο και να διατηρήσει τη λειτουργία των β-κυττάρων με καλό προφίλ ασφάλειας (Raffaella Buzzetti, 2020).

Η μέτρηση των επιπέδων του C-πεπτιδίου συνιστάται ως υποκατάστατο για την έκκριση ινσουλίνης σε ασθενείς θετικούς για αυτοαντισώματα που σχετίζονται με κύτταρα νησιδίων. Κατά την δειγματοληψία θα πρέπει να γίνεται ταυτόχρονη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να διασφαλιστεί πως βρίσκεται μεταξύ 80-180 mg/dL (Rachel Livingstone, 2017). Το C-πεπτίδιο μπορεί να μετρηθεί σε δείγματα που συλλέγονται σε νηστεία, σε τυχαία χρονικά σημεία είτε μεταγευματικά. Εάν τα επίπεδα C-πεπτιδίου



Εικόνα 9. Διαγνωστικός αλγόριθμος για ΣΔ τύπου LADA

(<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/69/10/2037/16062/Management-of-Latent-Autoimmune-Diabetes-in-Adults>)

είναι μικρότερα από 0,3 ημολ/L συνιστάται ένα σχήμα πολλαπλής ινσουλίνης. Εάν αυτό συμβεί κατά τη διάγνωση, τότε οι ασθενείς θεωρούνται πως έχουν ΣΔτ1 και έπειτα ακολουθούνται οι εγκεκριμένες οδηγίες για τον ΣΔτ1. Στην περίπτωση που τα επίπεδα κυμαίνονται από $\geq 0,3$ και $\leq 0,7$ ημολ/L συνιστάται ένας τροποποιημένος αλγόριθμος της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA)/ Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) για το ΣΔτ2 (Raffaella Buzzetti, 2020).

Η τροποποίηση συνίσταται ώστε να αποφευχθεί η χρήση υπογλυκαιμικών φαρμάκων που μπορεί να επιδεινώσουν την λειτουργία των β-κυττάρων. Για επίπεδα C-πεπτιδίου $> 0,7$ ημολ/L προτείνεται η χρήση ενός ελαφρώς τροποποιημένου αλγόριθμου ADA/EASD για το ΣΔτ2, με την κύρια διαφορά ότι οι ασθενείς με LADA πρέπει να παρακολουθούνται με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του C-πεπτιδίου εάν υπάρχει επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης (William J. Marshall, 2011).

Είναι πολύ σημαντικό γενικά να καθοριστούν τα θεμελιώδη χαρακτηριστικά της νόσου προτού αποφασιστεί η θεραπευτική οδός. Η μετφορμίνη, όπως αναφέρθηκε και πριν συνιστάται σε ασθενείς θετικούς ως προς GADA που δεν μπορούν να «ελεγχθούν» με δίαιτα. Υπάρχει βέβαια η δυνατότητα προσθήκης άλλων υπογλυκαιμικών παραγόντων όπως θεραπεία με βάση την ινκρετίνη (DPP-4i), TZD (θειαζολιδινεδιόνες) και τους αναστολείς SGLT2, που μπορεί να επιφέρει θετικά αποτελέσματα, όπως απώλεια βάρους, και καρδιαγγειακή/ νεφρική προστασία (Raffaella Buzzetti, 2020).

1.1.4.2 MODY

1.1.4.3.1 Εισαγωγή

Μονογονιδιακός τύπος διαβήτη προκαλείται από μια μόνο γενετική μετάλλαξη σε ένα αυτοσωματικό κυρίαρχο γονίδιο. Περίπου το 1 έως 5% όλων των περιπτώσεων διαβήτη οφείλονται σε μονογονιδιακό διαβήτη (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2023). Υποκατηγορίες του μονογονιδιακού διαβήτη αποτελούν ο νεογνικός σακχαρώδης διαβήτης, όταν εμφανίζεται σε νεογνά κάτω των 6 μηνών, και ο διαβήτης κατά την έναρξη της ωρίμανσης των νέων (MODY), που συνήθως παρουσιάζεται σε ηλικίες κάτω των 25 ετών και αποτελεί μια οικογενή διαταραχή (Rajeev Goyal, 2023). Ο MODY είναι μια κυρίαρχη μορφή μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη, που αντιθέτως με άλλους τύπους κληρονομείται και ευθύνεται για το 1-4% των περιπτώσεων ΣΔ (B M Shields, 2010). Σήμερα ο όρος MODY χρησιμοποιείται για την περιγραφή μιας ομάδας κλινικά ετερογενών μορφών δυσλειτουργίας των β-κυττάρων που ορίζονται σε επίπεδο μοριακής γενετικής από μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια (Laura S. Hoffman, 2022).

Ο MODY συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως διαβήτης τύπου 1 ή τύπου 2. Η κλασική τριάδα που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν ήταν η διάγνωση κάτω των 25 ετών, ένα οικογενειακό ιστορικό διαβήτη με αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα και ελάχιστη / καθόλου απαίτηση για ινσουλίνη. Ωστόσο, αρκετά μονογονιδιακά γονίδια διαβήτη και άλλα συναφή κλινικά χαρακτηριστικά, σε συνδυασμό με την αυξημένη ευαισθητοποίηση και τα αυξανόμενα επίπεδα διαβήτη τύπου 2, σημαίνουν ότι αυτή η τριάδα δεν είναι τόσο σημαντική σήμερα για την επιλογή ατόμων που μπορούν να επωφεληθούν από γενετικές εξετάσεις (Francesca Harrington, 2023). Εκτιμάται πλέον ότι το 6,5% των παιδιών με διαβήτη, που είναι αρνητικά σε αντισώματα, έχουν κάποια μορφή του MODY. Καθώς ο αριθμός των διαγνώσεων MODY αυξάνεται, η συχνότητα της πάθησης μπορεί να αυξηθεί. Παρόλο το γεγονός ότι ο MODY έχει κυρίως αναλυθεί στους Καυκάσιους πληθυσμούς, έχει επίσης αναφερθεί σε άλλες φυλές, όπως οι Ινδιάνοι της Ασίας στη Νότια Αφρική (Laura S. Hoffman, 2022).

1.1.4.3.2 Διαχωρισμός Διαβήτη τύπου MODY

Γενετικές μελέτες έχουν δείξει πως ο MODY δεν είναι μια ενιαία γενετική οντότητα, αλλά οφείλεται σε πολλές αιτίες (Stefan S Fajans, 2011). Υπάρχουν τώρα τουλάχιστον 14 διαφορετικές γνωστές μεταλλάξεις MODY, όπως οι GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B και PAX4 (B M Shields, 2010). Τα διαφορετικά γονίδια ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία έναρξης, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την παρουσία εξωπαγκρεατικών εκδηλώσεων. Οι πιο συχνές γονιδιακές μεταλλάξεις είναι οι εξής:

HNF4A (MODY 1)

Η γονιδιακή μετάλλαξη στον πυρηνικό παράγοντα 4 α των ηπατοκυττάρων HNF4A (MODY 1) είναι λιγότερο συχνή από την HNF1A ή GCK, και αντιπροσωπεύει το 5% έως 10% των περιπτώσεων MODY. Οι ασθενείς με μετάλλαξη HNF4A μπορεί να έχουν μειωμένα επίπεδα HDL και επομένως μοιάζουν περισσότερο με ΣΔτ2. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς έχουν υψηλότερο βάρος γέννησης και υψηλότερο επίπεδο μακροσωμίας. Μπορεί ακόμα να εμφανίσουν παροδική νεογνική υπογλυκαιμία. Επιπλέον στο 15% των περιπτώσεων που έχουν ιστορικό νεογνικής υπογλυκαιμίας παρατηρείται εμφάνιση διαβήτη αργότερα στη ζωή (Mustafa Tosur, 2022). Ασθενείς με διαβήτη και ισχυρό οικογενειακό ιστορικό νεογνικής υπογλυκαιμίας θα πρέπει εξετάζονται για HNF4A. Έχει παρόμοια κλινική εικόνα και ανταπόκριση στη θεραπεία με το HNF1A-MODY (Laura S. Hoffman, 2022).

HNF1A (MODY 3)

Είναι η πιο κοινή μορφή MODY που οδηγεί σε οικογενή συμπτωματικό διαβήτη. Προκαλείται από μια ετερόζυγη παθολογική παραλλαγή στο HNF1A, η οποία κωδικοποιεί έναν παράγοντα μεταγραφής (δηλαδή, πυρηνικό παράγοντα ηπατοκυττάρων 1α), σημαντικό για τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία του παγκρέατος και αντιπροσωπεύει το 30% έως 60% του MODY (Mustafa Tosur, 2022).

Το HNF1A-MODY εμφανίζεται συνήθως κατά την εφηβεία ή τη νεαρή ενήλικη ζωή με αρχική μεταγευματική υπεργλυκαιμία ακολουθούμενη από υπεργλυκαιμία νηστείας. Η διάγνωση του HNF1A γίνεται συνήθως μεταξύ των ηλικιών 21 έως 26. Το 63% των φορέων αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) μέχρι την ηλικία των 25 ετών, το 79% μέχρι την ηλικία των 35 ετών και το 96% μέχρι την ηλικία των 35 ετών (Laura S. Hoffman, 2022).

Επειδή το HNF1A είναι σημαντικό για την έκφραση του SGLT2, κρίσιμο για την επαναρόφηση των νεφρικών σωληναρίων, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν μεταγευματική γλυκοζουρία ακόμη και πριν από σημαντική υπεργλυκαιμία. Η γονιδιακή μετάλλαξη στον πυρηνικό παράγοντα ηπατοκυττάρων 1-άλφα-HNF1A (MODY 3) δρα αναστέλλοντας τα βασικά βήματα της μεταφοράς γλυκόζης και του μεταβολισμού καθώς και του μιτοχονδριακού μεταβολισμού στα παγκρεατικά βήτα κύτταρα. Το HNF1A βρίσκεται στο ήπαρ, τα νεφρά και το έντερο, καθώς και στον παγκρεατικό ιστό. Υπάρχει προοδευτική δυσλειτουργία β-κυττάρων. Αυτοί οι ασθενείς έχουν μειωμένο νεφρικό ουδό για γλυκοζουρία.

GCK (MODY 2)

Η γλυκοκινάση (GCK) είναι ένα ένζυμο που επιτρέπει στα παγκρεατικά β-κύτταρα και τα ηπατοκύτταρα να ανταποκρίνονται στα επίπεδα γλυκόζης. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις στη γλυκοκινάση (MODY 2) αντιπροσωπεύουν το 30% έως 60% των περιπτώσεων MODY. Σε τέτοιες καταστάσεις, το όριο γλυκόζης για την έκκριση ινσουλίνης μηδενίζεται, οδηγώντας σε υψηλότερο επίπεδο γλυκόζης νηστείας. Ο έλεγχος ανοχής γλυκόζης από το στόμα αποκαλύπτει ήπια αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης. Οι ασθενείς με μετάλλαξη GCK εμφανίζουν συνήθως ήπια και μη προοδευτική υπεργλυκαιμία, η οποία γενικά δεν είναι συμπτωματική. Η HbA1c σε αυτούς τους ασθενείς είναι συνήθως μικρότερη από 8% και ο κίνδυνος μικροαγγειακών (και πιθανώς μακροαγγειακών) επιπλοκών είναι χαμηλός (Laura S. Hoffman, 2022).

PDX1 (MODY 4)

Ένα ελάττωμα στο IPF1 (παράγοντας προώθησης γονιδίων ινσουλίνης 1) προκαλεί μια άλλη μορφή MODY. Το PDX1 είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που επηρεάζει την ανάπτυξη του παγκρέατος και την έκφραση γονιδίων ινσουλίνης (Laura S. Hoffman, 2022).

HNF1B (MODY 5)

Η γονιδιακή μετάλλαξη στον πυρηνικό παράγοντα 1β των ηπατοκυττάρων (HNF1B) αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων MODY. Συνδέεται με μια μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν πρώιμο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Αυτή η μετάλλαξη μπορεί να επηρεάσει τη γονιδιακή ρύθμιση στο ήπαρ, τα νεφρά, τα έντερα, τους πνεύμονες ή τις ωοθήκες. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ανωμαλίες όπως νεφρικές κύστεις, δυσπλασίες της νεφρικής οδού ή υποπλαστική σπειραματοκυστική νεφρική νόσο. Οι ασθενείς με HNF1B γενικά δεν ανταποκρίνονται στα από του στόματος φάρμακα και θα χρειαστούν θεραπεία με ινσουλίνη (Mustafa Tosur, 2022).

NEUROD1 (MODY 6)

Το NEUROD1 είναι μια μετάλλαξη σε έναν παράγοντα μεταγραφής βασικής έλικας βρόχου που επηρεάζει την ανάπτυξη του παγκρέατος και των νευρώνων. Οι περισσότεροι ασθενείς θα χρειαστούν θεραπεία με ινσουλίνη (Laura S. Hoffman, 2022).

Πίνακας 4. Υπότυποι MODY (Mustafa Tosur, 2022)

Υπότυπος MODY	Επηρεαζόμενο γονίδιο	Επηρεαζόμενη πρωτεΐνη	Επιπολασμός στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη
MODY1	HND4A	Ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας 4α	Ασυνήθιστος (5%)
MODY2	GCK	Γλυκοκινάση	Συνήθης (35%)
MODY3	TCF1	Ηπατικός πυρηνικός παράγοντας 1α	Ο πιο συνήθης (58%)
MODY4	IPF1	Παράγοντας προαγωγής της ινσουλίνης 1	Ασυνήθιστος
MODY5	TCF2	Ηπατικός πυρηνικός παράγοντας 1β	Ασυνήθιστος
MODY6	NEUROD1	Νευρογενής διαφοροποιητικός παράγοντας 1	Πολύ σπάνιος

1.1.4.3.3 Διάγνωση MODY

Οι υποψίες για MODY βασίζονται σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως είναι η διάγνωση πριν από την ηλικία των 25 ετών, η ήπια μορφή υπεργλυκαιμία χωρίς τάση για κετοξέωση (απουσία κετονουρίας), η όχι σημαντική παχυσαρκία ή/και αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, το οικογενειακό ιστορικό με παρουσία ΣΔτ2 σε τουλάχιστον δύο κάθετες γενεές, με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο κληρονομικότητας, και η εμφάνιση ήπιας υπεργλυκαιμίας σε γυναίκες με ΣΔΚ συμπεριλαμβάνονται στα χαρακτηριστικά του MODY. Ακόμη, η απουσία αυτοαντισωμάτων για ΣΔτ1, γλυκοζουρία που δεν συμβαδίζει με την ήπια υπεργλυκαιμία και η συνύπαρξη νεφρικών κύστων ή άλλων διαταραχών του ουροποιογεννητικού συστήματος οδηγούν στην διάγνωση του συγκεκριμένου τύπου διαβήτη. Η τελική και οριστική διάγνωση του MODY γίνεται με μοριακό γενετικό έλεγχο σε ειδικά κέντρα που ασχολούνται με τη διαγνωστική αξιολόγηση του συγκεκριμένου διαβητικού υποτύπου. Η παλιά κλινική ταξινόμηση του MODY έχει αντικατασταθεί από μοριακή γενετική διάγνωση, η οποία είναι χρησιμότερη στην κλινική αντιμετώπιση (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023).

1.2 Σύγκριση Τύπων Διαβήτη

Οι δύο κύριοι τύποι διαβήτη, ΣΔτ1 και ΣΔτ2 λόγω διαφορετικής αιτιοπαθογένειας και διαφορετικού παθολογοανατομικού υποστρώματος αντιπροσωπεύουν μάλλον 2 διαφορετικές οντότητες. Μια από τις πιο βασικές διαφορές είναι ότι το παθολογοανατομικό υπόστρωμα του μη ινσουλοεξαρτώμενου διαβήτη σε αντίθεση με τον τύπο 1 χαρακτηρίζεται από το ότι η μάζα των β κυττάρων στα νησιά του Langerhans είναι φυσιολογική ενώ αυτή των α κυττάρων αυξημένη. Η παθογένεση του ΣΔτ1 φαίνεται να διαφέρει από αυτή του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όπου τόσο η αντίσταση στην ινσουλίνη, όσο και η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα παίζουν συνεργιστικό ρόλο (Bart O. Roep, 2020).

Σχετικά με τον διαβήτη τύπου LADA, κάποια από τα βασικά χαρακτηριστικά του περιλαμβάνουν την εμφάνιση σε ηλικίες άνω των 30 ενώ παράλληλα υπάρχει συσχετισμός με την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού αυτοανοσίας καθώς και μη απαίτηση ινσουλίνης κατά την έναρξή του. Το γεγονός ότι τα συμπτώματα συνήθως ξεκινούν σε ηλικία άνω των 30 διαφοροποιεί τον LADA σε σχέση με τον τύπο 1 όπου το μέγιστο ηλικιακό όριο εμφάνισης είναι 30. Εξαιτίας αυτού, και επειδή το πάγκρεας εξακολουθεί να παράγει λίγη ινσουλίνη, πολλοί άνθρωποι με LADA διαγιγνώσκονται αρχικά με διαβήτη τύπου 2 κατά

λάθος. Ωστόσο συγκριτικά με ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη τύπου 2 , τείνουν να παρουσιάζουν την ασθένεια σε μικρότερη ηλικία, έχοντας λιγότερες πιθανότητες να είναι υπέρβαροι, και επιπλέον παρουσιάζουν και δείκτες αυτοανοσίας στο πλάσμα τους (William J. Marshall, 2011). Επιπλέον άτομα με LADA, παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις C-πεπτιδίου από τα άτομα με ΣΔτ1, καθώς τα επίπεδα του C-πεπτιδίου μειώνονται πιο αργά από ότι στον τύπο 1 αλλά και πιο γρήγορα από ό,τι στους ασθενείς με ΣΔτ2 (Raffaella Buzzetti, 2020). Ακόμα, ο GADA αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη και είναι θετικός για τον LADA ωστόσο υπάρχουν και άλλα αυτοαντισώματα λιγότερο συχνά όπως ICA, ZnT8A κ.ά. (Zhiguang Zhou, 2013).

Πίνακας 5. Σύγκριση τύπων διαβήτη (Φερτάκης Αριστομένης, 2009), (Paolo Pozzilli, 2018)

Διαφορές τύπων διαβήτη			
Χαρακτηριστικά	Ινσουλινοεξαρτώμενος (τύπος I)	Ενδιάμεσος διαβήτης (τύπος LADA)	Μη ινσουλινοεξαρτώμενος (τύπος II)
Ηλικία εμφάνισης	<30 ετών	>30 ετών	>45 ετών
Οικογενής επίπτωση	Όχι ή μικρή	Όχι ή μικρή	Μεγάλη
HLA ευαισθησία	Σημαντικά αυξημένη	Αυξημένη	Ελαφρώς αυξημένη
Ανασολογικά ευρήματα	Κατά 85 % αντιπαγκρεατικά αντισώματα (anti-GAD, -IA- 2, ZnT8)	Ναι (anti-GAD κυρίως)	Όχι
Επίπεδα C-πεπτιδίου κατά τη διάγνωση	Μη ανιχνεύσιμα	Χαμηλά αλλά παραμένουν ανιχνεύσιμα	Φυσιολογικά προς αυξημένα
Ινσουλινοαντίσταση	Απουσία	Ελαφρώς αυξημένη	Αυξημένη
Λειτουργία β-κυττάρων	Καμία	Μειωμένη	Αυξημένη προς φυσιολογική
Βάρος σώματος	Φυσιολογικό ή Λεπτό	Φυσιολογικό	Συνήθως παχυσαρκία
Μεταβολικά χαρακτηριστικά	Τάση για οξέωση	Όχι τάση για οξέωση	Όχι τάση για οξέωση
Ποσοστό μακροχρόνιων επιπλοκών κατά τη διάγνωση	Χαμηλό	Χαμηλό	Υψηλό
Θεραπεία	Ινσουλίνη (εξωγενής)	Ινσουλίνη ή αντιδιαβητική	Δίαιτα-αντιδιαβητική

Κεφάλαιο 2^ο: Οξειδωτικό στρες και σακχαρώδης διαβήτης

2.1 Εισαγωγή

Το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος και οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές, ωστόσο έχει συνδεθεί ευρέως με την συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην εμφάνιση και ανάπτυξη του διαβήτη αλλά και των σχετικών επιπλοκών του φαίνεται να είναι τόσο κρίσιμος όσο και καθοριστικός (Betteridge, 2000).

Εμφάνιση οξειδωτικού στρες παρατηρείται όταν υπάρχει κάποια διαταραχή στην οξειδοαναγωγική ισορροπία του κυττάρου, δηλαδή όταν ο ρυθμός παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου (δηλαδή ελεύθερων ριζών) υπερβαίνει τα αντιοξειδωτικά αμυντικά συστήματα με αποτέλεσμα τις τοξικές επιδράσεις των ελεύθερων ριζών, προκαλώντας έτσι βλάβη στις μεμβράνες και στα ζωτικά βιομόρια, όπως είναι το DNA, οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια (Habib Yaribeygi, 2020). Έχει αποδειχθεί, πως το οξειδωτικό στρες απειλεί την ομαλή λειτουργία των δύο βασικών μηχανισμών στον οργανισμό κατά την διάρκεια του διαβήτη, που είναι η έκκριση και η δράση της ινσουλίνης (Ighodaro, 2018).

2.2 Μοριακά μονοπάτια που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες στον σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει αρνητικά τα περισσότερα μεταβολικά μονοπάτια και συμβάλλοντας παράλληλα στην παθοφυσιολογία των διαβητικών επιπλοκών. Τα μοριακά μονοπάτια που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες στον διαβήτη μπορούν να εμπλακούν τόσο στον μεταβολισμό της γλυκόζης όσο και στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Το γεγονός αυτό παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με διαβήτη (Habib Yaribeygi, 2020).

1. Οξείδωση γλυκόζης (Γλυκόλυση)

Είναι εξαιρετικά σημαντικό για την γλυκόζη να οξειδώνεται στα κύτταρα του σώματος. Η αρχική διαδικασία με την οποία συμβαίνει αυτό ονομάζεται γλυκόλυση και πρόκειται για ένα μονοπάτι που καταλύεται από ένζυμα και αποτελεί το πρώτο μεταξύ άλλων οδών αντίδρασης, όπως του κύκλου Krebs και της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, όπου εμπλέκονται συλλογικά στην δημιουργία ATP από την γλυκόζη (Ighodaro O. M., 2018). Η

γλυκολυτική οδός ξεκινά με τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης από εξοκινάση ή γλυκοκινάση σε γλυκόζη-6-P και στη συνέχεια σε φρουκτόζη-6-P, μέσω της δράσης της φωσφογλυκοϊσομεράσης. Η γλυκόζη-6-P μπορεί να διοχετευτεί έπειτα στην οδό φωσφορικής πεντόζης για την δημιουργία NADPH από NADP+ για κυτταρικές συνθετικές αντιδράσεις, αλλιώς συνεχίζει στο γλυκολυτικό μονοπάτι για να παράγει Γλυκεραλδεΰδη-3-P (GAP), η οποία φωσφορυλιώνεται από την αφυδρογονάση 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης (GAPDH) και το προκύπτον προϊόν διασπάται περαιτέρω μέσω πολλών σταδίων αντίδρασης για την παραγωγή του τελικού προϊόντος της γλυκολυτικής αντίδρασης, το πυροσταφυλικό, το οποίο όταν αποκαρβοξυλιωθεί συνδυάζεται με το συνένζυμο A για να ξεκινήσει ο κύκλος Krebs στη μιτοχονδριακή μήτρα (Nicholas J. Kruger, 2003). Τα ενδιάμεσα αυτής της δεύτερης οδού (κύκλος Krebs), κυρίως το μειωμένο NADH και FADH₂, στη συνέχεια οξειδώνονται για δημιουργήσουν μια βαθμίδα συγκέντρωσης πρωτονίων για τη σύνθεση ATP στην εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου, μέσω μιας διαδικασίας γνωστής και ως αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (Ighodaro O. M., 2018).

Υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες, οι κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανόμενης της οξείδωσης της γλυκόζης, έχουν ως αποτέλεσμα τη μιτοχονδριακή παραγωγή ρίζας ανιόντος υπεροξειδίου (O₂[•]), ωστόσο στο επίπεδο που μπορεί να ανταπεξέλθει το πλέγμα αντιοξειδωτικής άμυνας του σώματος. Όμως σε υπεργλυκαιμικές καταστάσεις υπάρχει υπερβολική παραγωγή ριζών ανιόντος υπεροξειδίου η οποία καταστέλλει τα αντιοξειδωτικά συστήματα του σώματος για να προκαλέσει οξειδωτικό στρες και προκαλεί βλάβη στο πυρηνικό DNA καθώς και σε άλλα βιομόρια (Robertson, 2004).

Ως αποτέλεσμα της βλάβης του DNA, ενεργοποιείται ένα ένζυμο επιδιόρθωσης του DNA, η πολύ-ADP-ριβόζη πολυμεράση-1 (PARP-1). Αυτό το ένζυμο αναστέλλει το GAPDH με αποτέλεσμα να υπάρχει αύξηση των επιπέδων GAP και άλλων γλυκολυτικών ενδιάμεσων προϊόντων, όπως Γλυκόζη-6-P και Φρουκτόζη-6-P καθώς και της γλυκόζης. Ωστόσο, η συσσώρευση αυτών των μορίων στο κύτταρο διεγείρει άλλες προοξειδωτικές οδούς, όπως μονοπάτια AGE και PKC λόγω αυξημένου επιπέδου GAP. Η συσσώρευση του GAP όμως μπορεί να προκαλέσει αυτοοξείδωση του μορίου οδηγώντας σε παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂) που προάγει περαιτέρω το οξειδωτικό στρες. Ομοίως μπορεί να επέλθει αυτοοξείδωση γλυκόζης με αποτέλεσμα να προκληθεί συσσώρευση γλυκόζης στα κύτταρα. Αυτό συνήθως έχει ως αποτέλεσμα τη σύζευξη γλυοξάλης (πρόδρομος για τα AGEs) η οποία συμβάλλει πάντα στο κυτταρικό οξειδωτικό στρες (Chung, 2003).

2. Μονοπάτι προηγμένης γλυκοζυλίωσης τελικών προϊόντων (AGEs)

Ενώσεις όπως η καρβοξυμεθυλοσίνη, η πεντοσιδίνη ή τα παράγωγα της μεθυλογλυοξάλης είναι μεταξύ των καλύτερα χαρακτηρισμένων ενώσεων AGE, που χρησιμοποιούνται σήμερα ως δείκτες στον ΣΔτ2 (H. Vlassara, 2014). Τα AGEs μπορούν να συνδεθούν με διαφορετικούς υποδοχείς, όπως ο υποδοχέας για τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοποίησης (RAGE) (Ighodaro O. , 2018). Η σχέση μεταξύ AGE-RAGE και οξειδωτικού στρες έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση διαφόρων καταρρακτών μεταγωγής σήματος και μεταγενέστερων μονοπατιών, όπως η ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK), η κινάση που ρυθμίζεται από το εξωκυττάριο σήμα (ERK1/2) και ο Πυρηνικός Παράγοντας-Κάππα Β(NF-κΒ). Τα τελικά προϊόντα AGEs παρατηρούνται τόσο σε ενδοκυτταρικά διαμερίσματα όσο και στην εξωκυτταρική μήτρα. Τόσο οι ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες, όσο και οι εξωκυτταρικές πρωτεΐνες τροποποιούνται αρνητικά σε AGEs με αλλοιωμένες λειτουργίες όταν οι ομάδες που περιέχουν αμινοξέα για συστατικά τους αλληλεπιδράσουν με πρόδρομες ουσίες AGE (μειώνοντας τους υδατάνθρακες), όπως είναι η γλυοξάλη, η μεθυλγλυοξάλη και η δεοξυγλυκοζόνη (Ryoji Nagai, 2013). Αφού σχηματιστούν τα AGEs , μπορούν να συνδεθούν με διαφορετικούς υποδοχείς AGE (όπως AGE R1, AGE-R2, AGE-R3 και RAGE) είτε να αλληλεπιδράσουν με συστατικά της εξωκυτταρικής μήτρας προωθώντας όμως έτσι την δημιουργία ROS και ευνοώντας έτσι το οξειδωτικό στρες. Η σύνδεση AGEs-υποδοχέα διευκολύνει το οξειδωτικό στρες και διεγείρει επίσης άλλες οδούς προοξειδωτικού στρες, όπως οι οδοί PKC (Ighodaro, 2018).

3. Οδός ενεργοποίησης PKC

Η πρωτεϊνική κινάση C (PKC) ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τις δραστηριότητες άλλων πρωτεϊνών μέσω της διαδικασίας της φωσφορυλίωσης σε έναν καταρράκτη αντιδράσεων. Αυτό το ένζυμο αποτελεί βασικό στοιχείο στις οδούς κυτταρικής σηματοδότησης που περιλαμβάνουν την διακυλυγλυκερόλη (DAG), τη φωσφακτιδυλική σερίνη και το ασβέστιο. Η συσσώρευση γλυκεραλδεΐδης-3-P λόγω αναστολής της GAPDH σε υπεργλυκαιμική κατάσταση οδηγεί σε αυξημένο επίπεδο DHA-3-P (διυδροξυακετόνης-3-P) (Anabela P. Rolo, 2006). Το DHA-3-P στην συνέχεια ανάγεται σε γλυκερόλη-3P η οποία με την σειρά της συνδυάζεται με λιπαρά οξέα οδηγώντας έτσι σε *de novo* σύνθεση DAG. Αυξημένα κυτταρικά επίπεδα DAG φαίνεται να ρυθμίζουν την οδό/ισομορφές της PKC, η οποία όπως έχει αναφερθεί διεγείρεται και από την αλληλεπίδραση των AGEs με τους εξωκυτταρικούς υποδοχείς τους (RAGE). Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί πως αυξημένες δραστηριότητες της οδού PKC διεγείρουν ένζυμα που παράγουν ROS όπως είναι οι οξειδάσες NADPH και τα λιποοξυγόνα που συμβάλλουν όλα μαζί στην επιδείνωση του κυτταρικού οξειδωτικού περιβάλλοντος (T. Inoguchi, 2000).

Οι PKC μπορούν να ενεργοποιηθούν από οξειδωτικά όπως το H_2O_2 και το μιτοχονδριακό υπεροξείδιο. Διαθέτουν ελεύθερα κατάλοιπα κυστεΐνης και σουλφυδρυλίων στις ρυθμιστικές και καταλυτικές περιοχές που είναι ευαίσθητα σε οξειδωτική τροποποίηση (P. Geraldes, 2010). Η ενεργοποίηση της PKC συμβάλλει στην επαγωγή της έκφρασης του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), της έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), της ενεργοποίησης του NF- κB και της ρύθμισης και ενεργοποίησης διαφόρων NADPH-εξαρτώμενων οξειδασών, οδηγώντας σε αυξημένες ROS, οξειδωτικό στρες και φλεγμονή (Oguntibeju, 2019).

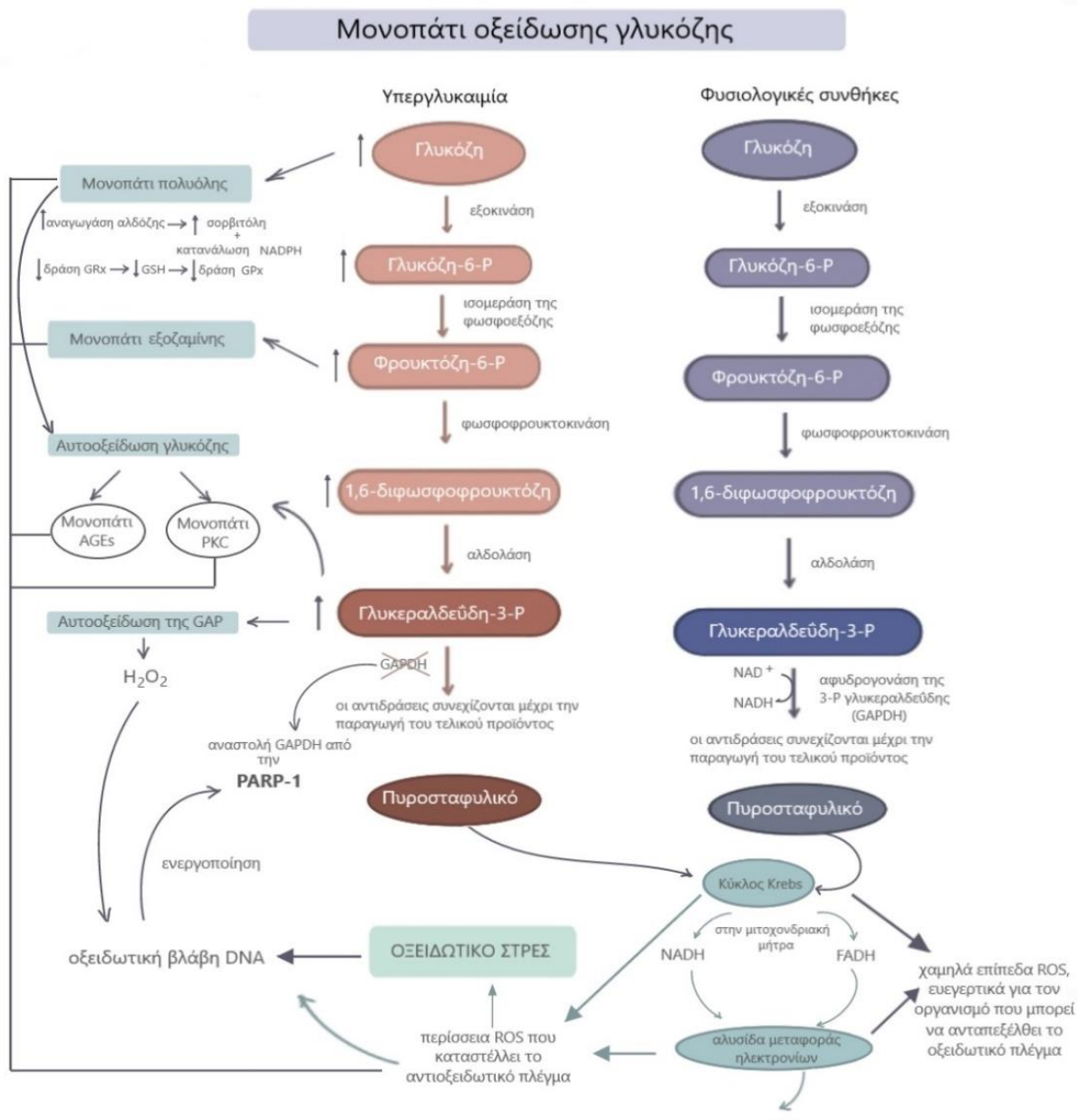
4. Μονοπάτι εξοζαμίνης

Η οδός της εξοζαμίνης έχει αναφερθεί πως εμπλέκεται στο μεταβολισμό, της προερχόμενης από την γλυκόλυση, φρουκτόζης-6-P. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την δραστηριότητα της GFAT (αμιδοτρανσφεράσης γλυκοζαμίνης-φρουκτόζης), που μεταβολίζει την φρουκτόζη-6-P σε γλυκοζαμίνη-6-P (Schleicher E.D., 2000). Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι κάτω από τα φυσιολογικά, πολύ μικρή ποσότητα φρουκτόζης-6-P διοχετεύεται από την γλυκόλυση στο μονοπάτι της εξοζαμίνης. Ως εκ τούτου, η δραστηριότητα της οδού και της GFAT είναι σχετικά χαμηλή και φυσιολογική. Ωστόσο στην περίπτωση υπεργλυκαιμικής κατάστασης, υπερβολική ποσότητα φρουκτόζης-6-P διοχετεύεται στο μονοπάτι της εξοζαμίνης με αποτέλεσμα η δραστηριότητα της GFAT να αυξάνεται, κάτι το οποίο σχετίζεται με τις αλλοιώσεις στην γονιδιακή έκφραση μεταγραφικών παραγόντων όπως των TGF- α και TGF- β (αυξητικών παραγόντων α και β) που αναστέλλουν την μιτογένεση των μεσαγγειακών κυττάρων και ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό της μήτρας του κολλαγόνου και την πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Όλα αυτά συντελούν στον τοξικό και προοξειδωτικό ρόλο της οδού αυτής στο διαβήτη, αλλά και στις σχετικές επιπλοκές του, ιδιαίτερα την νεφροπάθεια. Εν τω μεταξύ, η γλυκοζαμίνη-6-P μπορεί να αναστείλει τη δραστηριότητα της θειορεδοξίνης και να διεγείρει την υπερπαραγωγή ROS στα μιτοχόνδρια, επιδεινώνοντας περαιτέρω το οξειδωτικό στρες (Q. Kang, 2020).

5. Μονοπάτι πολυόλης

Αποτελεί ένα πολύ μικρό μονοπάτι για τον μεταβολισμό της γλυκόζης στα κύτταρα. Αυτό προκύπτει εξαιτίας της εξαιρετικά μικρής συγγένειας της αναγωγής της αλδόζης με την γλυκόζη. Το ένζυμο αυτό καταλύει την αναγωγή της γλυκόζης σε μια πολυαλκοόλη γνωστή και ως σορβιτόλη χρησιμοποιώντας NADPH. Σε υπεργλυκαιμικές συνθήκες, μια μεγάλη ποσότητα του μορίου αυτού διοχετεύεται στο μονοπάτι της πολυόλης, με αποτέλεσμα τον ενισχυμένο σχηματισμό σορβιτόλης και την υπερβολική κατανάλωση NADPH. Αυτό, όπως

είναι γνωστό, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση του κυτταρικού οξειδωαναγωγικού κύκλου, που περιλαμβάνει τις δραστηριότητες της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx) και της αναγωγάσης της γλουταθειόνης (GRx), όπου χρησιμοποιείται το μόριο NADPH ως συμπράγοντας για την διατήρηση της γλουταθειόνης (GSH) (Ighodaro, 2018). Η GSH αποτελεί ένα ενδογενές αντιοξειδωτικό που δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες στην ενεργή τους μορφή. Με την μείωση της κυτταρικής συγκέντρωσης της GSH μειώνεται και η αντιοξειδωτική δράση του GPx. Η υπερβολική κατανάλωση NADPH λόγω αυξημένης δραστηριότητας της αναγωγάσης της αλδόζης στο μονοπάτι πολυόλης μειώνει σταθερά το επίπεδο της ενδοκυτταρικής γλουταθειόνης και GPx. Κατά συνέπεια, καταστέλλει το αντιοξειδωτικό αμυντικό πλέγμα και ενισχύει την ευαισθησία των βιομορίων σε οξειδωτική βλάβη μέσω οξειδωτικού στρες (Takeshi Nishikawa, 2000).



Εικόνα 10. Μοριακά μονοπάτια που σχετίζονται με οξειδωτικό στρες στο ΣΔ

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218357895>)

2.2.1 Οξειδωτικό στρες και επιπλοκές διαβήτη

Ένας από τους κύριους μηχανισμούς για την ανάπτυξη επιπλοκών του διαβήτη είναι μέσω του οξειδωτικού στρες (Habib Yaribeygi, 2020). Το οξειδωτικό στρες έχει καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των διαφόρων επιπλοκών του διαβήτη μέσω της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, της βλάβης του DNA αλλά και της δυσλειτουργίας του μιτοχονδρίου. Επιπλέον, συμμετέχει στενά σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, ΧΑΠ, ΧΝΝ (Habib Yaribeygi, 2020). Πιστεύεται πως το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη και

ιδιαίτερα στον τύπο 2 , καθώς το οξειδωτικό στρες φαίνεται να έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεση του συγκεκριμένου τύπου και τις επιπλοκές του (Ouassila Aouacheri S. S., 2015).

Το οξειδωτικό στρες στον σακχαρώδη διαβήτη δρα ως μεσολαβητής της αντίστασης στην ινσουλίνη και η εξέλιξή του σε δυσανεξία στη γλυκόζη και εγκατάσταση του ΣΔ, ευνοώντας στη συνέχεια την εμφάνιση αθηροσκληρωτικών επιπλοκών, ενδεχομένως συμβάλλει στην αύξηση αρκετών μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη (Suziy de M Bandeira, 2012).

Τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει ένα ενδιαφέρον για τις φλεγμονώδεις διεργασίες ως ένα πιθανό αίτιο αθηροσκλήρωσης. Το γεγονός ότι ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα παράγουν έντονα οξειδωτικά κατά την διάρκεια της φαγοκυττάρωσης, προτείνει τον ρόλο τους στη καρδιαγγειακή νόσο και σε αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη (Lipinski, 2001). Άλλωστε, τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα διαβητικών ασθενών παράγουν σημαντικά περισσότερο υπεροξείδιο του υδρογόνου (Dr. Asako Watanabe, 1993).

2.3 Οξειδωτικό στρες και καταστροφή β-κυττάρων νησιδίων Langerhans

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και τα είδη αζώτου επηρεάζει σημαντικά την λειτουργία των β-κυττάρων, μέσω αρκετών μοριακών μηχανισμών (Drews G., 2010), καθώς μπορεί να μειώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και να βλάψει τα β-κύτταρα στο πάγκρεας, παίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στην παθολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Habib Yaribeygi, 2020). Παρατηρείται σημαντική μείωση της παραγωγής ινσουλίνης, βλάβη στην ένταξη των κυστιδίων προΐνσουλίνης στην πλασματική μεμβράνη και μείωση της εξωκυττάρωσής τους, ως απόκριση στη γλυκόζη, στην κυκλοφορία (Gerber P. A., 2017). Μπορεί επίσης να προκαλέσει αποπτωτικές διεργασίες στα παγκρεατικά κύτταρα που οδηγούν σε θάνατο και απώλεια των β-κυττάρων (Robertson R. P., 2007).

Σε συνθήκες σοβαρού οξειδωτικού στρες, μπορεί να προκληθεί κυτταρική βλάβη με μειωμένη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων, η οποία, λόγω της χαμηλής έκφρασης των αντιοξειδωτικών ενζύμων, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου (RONS), (Natsuki Eguchi, 2021). Τα δραστικά είδη οξυγόνου που παράγονται από το οξειδωτικό στρες μπορούν να διεισδύσουν μέσω των κυτταρικών μεμβρανών και να προκαλέσουν βλάβη στα β-κύτταρα του παγκρέατος (Donovan A. McGrowder, 2013). Από

την άλλη, τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου που παράγονται από ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορούν να προκαλέσουν μιτοχονδριακή βλάβη δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος και διαταραχή της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Μιτοχονδριακά και δραστικά είδη οξυγόνου που προέρχονται από οξειδία του αζώτου (NOx) έχουν εμπλακεί στην καταστροφή των β-κυττάρων και στη συνέχεια στον ΣΔτ1 (Piganelli M. M., 2011). Επιπλέον, αυξημένη γλυκόζη μπορεί να προκαλέσει ταχεία επαγωγή του κύκλου του Krebs στα μιτοχόνδρια των β-κυττάρων, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου. Το υπεροξειδίο που διαρρέει από τα μιτοχόνδρια μπορεί να συμβάλει στο σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου που μπορεί να παίζει ρόλο στην αποσύνδεση του μεταβολισμού της γλυκόζης από την έκκριση ινσουλίνης (Habib Yaribeygi, 2020).

Είναι γνωστό ότι τα β-κύτταρα έχουν σχετικά χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων που σχετίζονται με την αποτοξίνωση από τις ελεύθερες ρίζες και τη ρύθμιση του οξειδοαναγωγικού στρες, όπως GPx (υπεροξειδάση της γλουταθειόνης), CAT (καταλάση), TR (θειορεδοξίνη) και σε μικρότερο πλαίσιο υπεροξειδάση δισμουτάσης (SOD), (Newsholme Philip, 2016). Καθώς τα β-κύτταρα του παγκρέατος εκφράζουν σχετικά χαμηλά επίπεδα LDH, ανακυκλώνουν κυρίως το NAD⁺ μέσω της έκφρασης και της δραστηριότητας υψηλών επιπέδων μιτοχονδριακών οξειδοαναγωγικών αγωγών (NADH/NADPH), όπως το πυροσταφυλικό/μηλικό και το πυροσταφυλικό/κιτρικό (Philip Newsholme, 2014). Συνέπεια των περιορισμένων συστημάτων αναγνώρισης είναι ότι κατά την διέγερση των μιτοχονδριακών συστημάτων Ca⁺² και NOx, οι συγκεντρώσεις ROS στα β-κύτταρα μπορεί να αυξηθούν γρήγορα και έτσι να φτάσουν εύκολα σε βλαπτικά επίπεδα (Newsholme P., 2007).

Ενώ η υπερβολική παραγωγή NO[•] μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες, έναν βασικό μηχανισμό που οδηγεί σε θάνατο των β-κυττάρων, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι φυσιολογικές ποσότητες NO, που παράγονται από την οξειδοαναγωγικά διαμορφωμένη και ρυθμιζόμενη από τον NF-κB, επαγωγική οδό συνθάσης νιτρικού οξειδίου 2 (iNOS), χρησιμεύουν ως σημαντικός παράγοντας σύζευξης στα κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη. Πράγματι, το NO[•] έχει αναφερθεί ότι αποτελεί φυσιολογικό ρυθμιστή της έκκρισης ινσουλίνης στα β-κύτταρα (Mauricio S Krause, 2011).

Επιπροσθέτως, η φλεγμονή σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών, όπως IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, νέκρωση όγκων παράγοντα α (TNF-α) και την ιντερφερόνη γ (IFN-γ), που παράγονται από ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα στη νησίδα (Vinicius Fernandes Cruzat, 2015). Μελέτες έχουν δείξει ότι η IL-1β μόνη της ή σε συνδυασμό με τον TNF-α και την IFN-

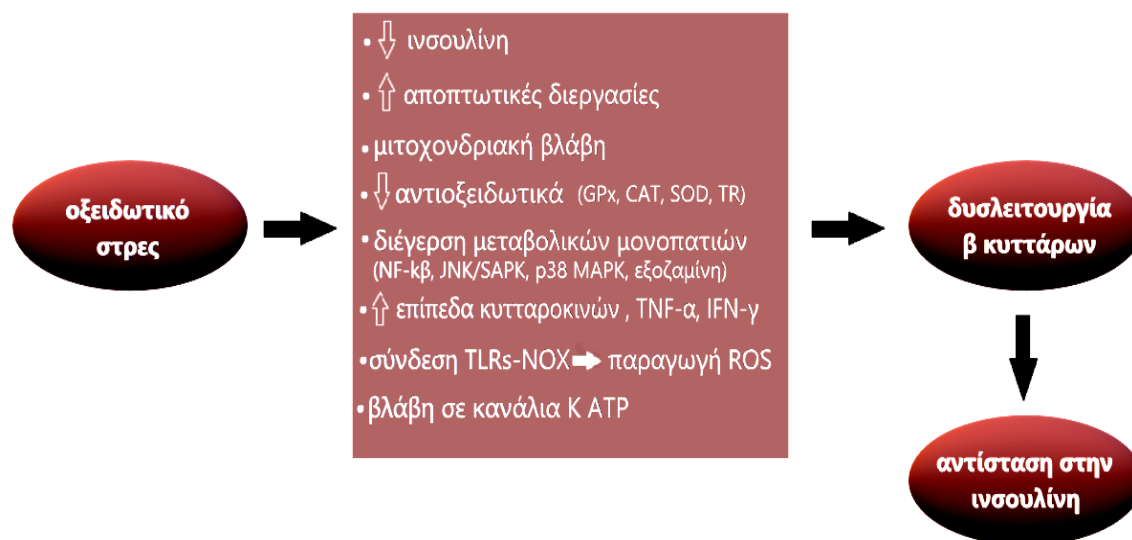
γ, είναι ισχυροί καταστολείς της έκκρισης ινσουλίνης σε τόσο σε ανθρώπινα νησίδια όσο και σε νησίδια αρουραίων, προάγοντας τη δυσλειτουργία και τον θάνατο των β-κυττάρων (Eizirik, 2013).

Είναι σημαντικό ότι η NOS ασκεί επίσης προαποπτωτική δράση στα β-κύτταρα μέσω της ενεργοποίησης της οδού JNK (J Størling, 2005). Ο συνδυασμός του O_2 και NO^* , η παραγωγή ONOO- μπορεί να συμβάλει σε περαιτέρω οξειδωτικό στρες, προωθώντας την υπεροξείδωση των λιπιδίων και τον σχηματισμό υδροϋπεροξειδίου των λιπιδίων (LOOH), την παραγωγή αλδεϋδών, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το ER στρες. Το ONOO- μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο DNA, προωθώντας το σχηματισμό μονόκλωνων σπασιμάτων DNA, οδηγώντας σε απόπτωση και θάνατο (Kevin Noel Keane, 2015). Συνολικά, η υπερβολική, ανεξέλεγκτη παραγωγή ROS σε συνδυασμό με φλεγμονώδεις αντιδράσεις όπως περιγράφεται παραπάνω μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία και θάνατο των β-κυττάρων (Philip Newsholme, 2016).

Στην περίπτωση του διαβήτη, οι υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) μπορούν να ενεργοποιηθούν από φλεγμονώδη ερεθίσματα τόσο από το έμφυτο όσο και από το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς και από την παρουσία λιπαρών οξέων από δυσλιπιδαιμικές καταστάσεις, οδηγώντας συνολικά σε προφλεγμονώδη ενεργοποίηση του NF-κB (Newsholme Philip, 2016). Μόλις ενεργοποιηθεί, ο NF-κB μετατοπίζεται στον πυρήνα και ενεργοποιεί τη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων που σχετίζονται με προφλεγμονώδεις αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένου του ίδιου του μονοπατιού NF-κB, του γονιδίου της πρωτογενούς απόκρισης της μυελικής διαφοροποίησης 88 (MyD88) και της οικογένειας της κινάσης που σχετίζεται με τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), (IRAK). Σύμφωνα με μελέτες τα δυο τελευταία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον ΣΔτ1, ιδίως με τη διαμεσολάβηση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης των δενδριτικών κυττάρων, συμβάλλοντας στην απώλεια της ομοιόστασης, τη βλάβη του ιστού και την εμφάνιση του διαβήτη (Li Wen, 2008).

Τελικά, τα β-κύτταρα αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη μεταξύ άλλων παραγόντων (συμπεριλαμβανομένης της γλυκοτοξικότητας, της λιποτοξικότητας και του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου) και ακολουθεί υπεργλυκαιμία (Newsholme Philip, 2016).

Σε συνθήκες στρες, η πρόσληψη ασβεστίου από τα μιτοχόνδρια είναι υπεύθυνη για την αυξημένη διαπερατότητα των μιτοχονδρίων που προηγείται της απελευθέρωσης προ-αποπτωτικών παραγόντων (όπως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και το κυτόχρωμα C.



Εικόνα 11. Καταστροφή β-κυττάρων (Newsholme Philip, 2016)

Μια σειρά προαποπτωτικών παραγόντων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στο οξειδωτικό στρες και μπορούν να ενεργοποιήσουν την αποπτωτική διαδικασία στα παγκρεατικά κύτταρα. Επιπλέον, η υπερφόρτωση ειδών ελεύθερων ριζών έχει αρνητική επίδραση στις μεταβολικές οδούς στα β-κύτταρα και βλάπτει τα κανάλια K-ATP προκαλώντας σε έκκριση ινσουλίνης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις (Bart O. Roep, 2020).

2.4 Οξειδωτικό στρες και υπεργλυκαιμία

Η υπεργλυκαιμία, δηλαδή η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, είναι ένα χαρακτηριστικό κοινό για πολλές μορφές διαβήτη (Ferdinando Giacco, 2010), που μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους ιστούς του οργανισμού μέσω ποικίλων μηχανισμών:

- 1) αυξημένη ροή γλυκόζης και άλλων σακχάρων μέσω της οδού πολυόλης.
- 2) αυξημένος ενδοκυτταρικός σχηματισμός τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης.
- 3) αυξημένη έκφραση του υποδοχέα για τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και των συνδετήρων ενεργοποίησής του.
- 4) ενεργοποίηση των ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C.
- 5) υπερδραστηριότητα της οδού της εξοζαμίνης.

Έχει αποδειχθεί ότι αυτοί οι μηχανισμοί ενεργοποιούνται από ένα μόνο συμβάν, την μιτοχονδριακή υπερπαραγωγή ROS (Ouassila Aouacheri, 2015).

Η χρόνια παρατεταμένη υπεργλυκαιμία είναι γνωστό ότι οδηγεί σε μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές που εμφανίζονται μέσω διαφόρων μηχανισμών, εκ των οποίων το οξειδωτικό στρες και οι φλεγμονώδεις μεταβολές μέσω του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος έχουν αυξήσει το ενδιαφέρον για την ιατρική διάγνωση (Brownlee, 2014). Η υπεργλυκαιμία έχει σημειωθεί ότι προάγει το οξειδωτικό στρες μέσω της de novo δημιουργίας ελεύθερων ριζών και καταστολή των συστημάτων αντιοξειδωτικής άμυνας. Σε χρόνιες υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, η παραγωγή ROS διαιωνίζεται και ως εκ τούτου, τα ενζυμικά και μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά καταστέλλονται σοβαρά σε διάφορους ιστούς, γεγονός που επιδεινώνει περαιτέρω το οξειδωτικό στρες (Ighodaro, 2018).

Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS), ως αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας, είναι γνωστό ότι προκαλούν βλάβες στα νουκλεϊκά οξέα, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες, με το βαθμό ή την έκταση της βλάβης να σχετίζεται με τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας (Al-Aubaidy HA, 2010).

Στον ΣΔτ2, η υπερπαραγωγή ROS μπορεί να συμβεί μέσω της αυξημένης ροής του μονοπατιού των πολυολών, του συνεχούς σχηματισμού τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοποίησης (AGEs), της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και του μονοπατιού της εξαμίνης (Brownlee, 2014). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μόνο ένα μικρό ποσοστό της γλυκόζης κατευθύνεται στην οδό της πολυόλης. Η γλυκόλυση είναι η κύρια οδός διάσπασης της γλυκόζης για την παραγωγή ATP. Ωστόσο, σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας, η περίσσεια της γλυκόζης μπορεί να εκτραπεί στην οδό των πολυολών από το ένζυμο αναγωγή της αλδόζης που καταλύει την αναγωγή της γλυκόζης σε πολυαλκοόλη (γνωστή ως σορβιτόλη) χρησιμοποιώντας το ανηγμένο φωσφορικό δινουκλεοτιδικό αδενικό νικοτιναμίδιο (NADPH) και παράγοντας NADP+ (Ighodaro O. , 2018). Υπό συνθήκες υπεργλυκαιμίας, η υπερβολική ενεργοποίηση της πολυολικής οδού οδηγεί σε εξάντληση του NAD+ και συσσώρευση NADH, υπερφορτώνοντας τα μιτοχόνδρια και οδηγώντας σε παραγωγή ROS (J. Song, 2019). Εκτός αυτού, η υπεργλυκαιμία προκαλεί αυξημένη κατανάλωση NADPH, η οποία αναστέλλει την ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), μια ουσιαστική άμυνα κατά των ROS (D. Zephy, 2015).

Η χρόνια υπεργλυκαιμία επάγει επίσης το σχηματισμό μεθυλογλυοξάλης και προάγει το σχηματισμό AGEs, μιας ομάδας ετερογενών ενώσεων που αποτελούν σταθερή πηγή ROS (K. Nowotny, 2015). Κατά συνέπεια, τα διάφορα μονοπάτια προάγουν την παραγωγή ROS, επιταχύνοντας το οξειδωτικό στρες και την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών στους

διαβητικούς ασθενείς (P. Yang, 2019). Ομοίως, η υπεργλυκαιμία αυξάνει την περιεκτικότητα σε διακυλογλυκερόλη (DAG), η οποία ενεργοποιεί την PKC (Brownlee, 2014).

Ως εκ τούτου, η συνεχής παραγωγή οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία, σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια ή την υπερφόρτωση των αντιοξειδωτικών αποκρίσεων, δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο που περιλαμβάνει τη δημιουργία οξειδωτικού στρες, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εξασθένηση των μεταβολικών λειτουργιών (Jessica E.B.F., 2021).

2.4.1 Διαφορετικές επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες σε υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες και ότι η σοβαρότητα του διαβήτη συσχετίζεται με τα επίπεδα συσσώρευσης προϊόντων υπεροξείδωσης λιπιδίων, οξειδωτικά τροποποιημένων πρωτεϊνών και προηγμένων προϊόντων γλυκοζυλίωσης. Επομένως, η ίδια η γλυκόζη αναγνωρίζεται από πολλούς προ-οξειδωτικούς παράγοντες. Βραχυπρόθεσμα υψηλότερα από τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης (πάνω από 10,0 mM) προκαλούν κάποιο βαθμό βλάβης λόγω αυξημένου ρυθμού μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών, αλλά συνήθως δεν είναι απειλητικά για τη ζωή εάν η γλυκόζη στο αίμα δεν υπερβαίνει τα 20,0 mM, και σχετίζονται με διαβητική κετοξέωση λόγω ανεπάρκειας ινσουλίνης (Andriy Cherkas, 2020).

Από την άλλη οι χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα (2,5 mM και χαμηλότερες) μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή εγκεφαλική βλάβη και ενδεχομένως θάνατο μέσα σε χρονικές περιόδους τόσο σύντομες όσο 5-6 ώρες (Camandola Simonetta, 2017), καθώς εγκέφαλος και ιδιαίτερα οι νευρώνες είναι οι πιο ευαίσθητοι στη στέρση γλυκόζης. Αντιθέτως, άλλοι ιστοί και κύτταρα παρουσιάζουν μεγάλη απόκλιση στην αντίσταση στην υπογλυκαιμία που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη λειτουργία, τις ιδιαιτερότητες, τη ροή του αίματος και την ικανότητά τους να αποθηκεύουν γλυκόζη με τη μορφή γλυκογόνου (Wasserman, 2009).

2.5 Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS)

2.5.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει ένα μεγάλο ενδιαφέρον ως προς τον τομέα της χημείας των ελεύθερων ριζών. Συγκεκριμένα, οι ελεύθερες ρίζες δραστικών ειδών οξυγόνου και δραστικών ειδών αζώτου παράγονται από το σώμα μας μέσω διαφόρων ενδογενών συστημάτων αλλά και μέσω της έκθεσης σε διάφορες φυσιοχημικές συνθήκες ή παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι οι ατμοσφαιρικοί ρύποι ή ο καπνός από τσιγάρο (Esra Birben, 2012). Μια ισορροπία μεταξύ των ελευθέρων ριζών και των αντιοξειδωτικών είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού (V. Lobo, 2010).

2.5.2 Ορισμός

Οι ελεύθερες ρίζες είναι ενεργά βιομόρια που δημιουργούνται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια μεταβολικών οδών ή και από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Φαίνεται πως έχουν φυσιολογικούς ρόλους σε πολλά μοριακά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της κυτταρικής σηματοδότησης, του σχηματισμού μνήμης, της άμυνας έναντι παθογόνων εισβολέων, των αλληλεπιδράσεων των κυττάρων μεταξύ τους, την ανάπτυξη των κυττάρων, ακόμα και των αποπτωτικών διεργασιών και της γήρανσης (Bókkon, 2012).

Οι ελεύθερες ρίζες είναι εκ φύσεως ασταθή μόρια και προσδιορίζονται ως οποιαδήποτε χημικά είδη που περιλαμβάνουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια (Plamena R. Angelova, 2018). Ασύζευκτα ηλεκτρόνια αυξάνουν την χημική αντιδραστικότητα ενός ατόμου ή μορίου. Κοινά παραδείγματα αποτελούν οι ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$), ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-), μεταβατικά μέταλλα (όπως Fe και Cu), νιτρικό οξύ (NO^+) και υπεροξυνιτρώδες (ONOO^-), (Philip Newsholme, 2016).

Το πιο ισχυρό οξειδωτικό που είναι γνωστό φαίνεται να είναι η ρίζα υδροξυλίου και έχει εξαιρετικά μικρό χρόνο ημιζωής, που αντιδράει στο σημείο του σχηματισμού της μέσω της ικανότητας να επιτίθεται στα περισσότερα βιολογικά μόρια, το οποίο οδηγεί στη διάδοση αλυσιδωτών αντιδράσεων ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Halliwell, 1994).

Υπεροξείδιο σχηματίζεται όταν το O_2 αποδέχεται ένα ηλεκτρόνιο και δεν είναι από μόνο του ιδιαίτερα δραστικό. Μπορεί να λειτουργήσει ως ένας αδύναμος οξειδωτικός παράγοντας, όμως είναι πολύ ισχυρότερος ως ένας αναγωγικός παράγοντας συμπλόκων σιδήρου όπως το κυτόχρωμα C. Είναι πιθανόν να είναι πιο σημαντικό ως πηγή ριζών υδροξυλίου και

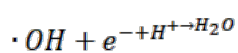
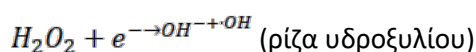
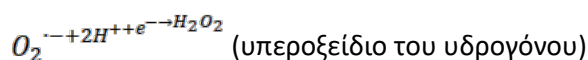
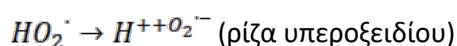
υπεροξειδίου του υδρογόνου. Ένα παράδειγμα μιας φυσιολογικής ρίζας αποτελεί το νιτρικό οξύ, και είναι σημαντικού ενδιαφέροντος μέσω του ρόλου του ως μεσολαβητής του αγγειακού τόνου (Betteridge, 2000).

2.5.3 Παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου

Ελεύθερες ρίζες σχηματίζονται σε μεγάλες ποσότητες ως αναπόφευκτο υποπροϊόν πολλών βιοχημικών διαδικασιών και σε μερικές περιπτώσεις σκοπίμως, όπως σε ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα (Betteridge, 2000).

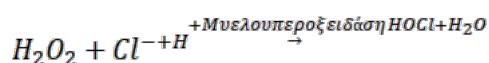
Ενδογενείς πηγές ROS:

(α) Αναγωγή του μοριακού οξυγόνου κατά την αερόβια αναπνοή δίνοντας ρίζες υπεροξειδίου και υδροξυλίου



(Halliwell, 1994) (Esra Birben, 2012)

(β) παραγωγή υπεροξειδίου και υποχλωρικού οξέος (HOCl), ενός ισχυρού οξειδωτικού, από ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα (παραγωγή νιτρικού οξέος από αγγειακό ενδοθήλιο και άλλα κύτταρα).



Η αντίδραση του H₂O₂ με HOCl που παράγει O₂, προκαλεί επίθεση στους διπλούς δεσμούς. (Habib Yaribeygi, 2020)

(γ) Υποπροϊόντα χημείας όπως η οξειδωση κατεχολαμινών και (δ) ενεργοποίηση αραχιδονικού οξέος προκαλούν καταρράκτη παραγωγής ηλεκτρονίων, το οποίο μπορεί να αναγάγει το μοριακό οξυγόνο σε υπεροξείδιο.

Τις πιο σημαντικές πηγές παραγωγής ROS αποτελούν η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στο σύστημα μιτοχονδρίων, υπεροξεισωμάτων και κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, διάφορα ένζυμα μπορούν να επιταχύνουν την παραγωγή ROS όπως οι κυκλοοξυγενάσες, η οξειδάση της ξανθίνης, οι μη συζευγμένες συνθάσες μονοξειδίου του αζώτου (NOS) και οξειδάσες NADPH, ακόμα και φάρμακα, βαρέα μέταλλα αλλά και η υπεριώδης ακτινοβολία συμβάλλουν σε υπερπαραγωγή ROS (Tangvarasittichai, 2015).

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, μια βασική εξελικτική συνέπεια στις αλλαγές στον μεταβολισμό, είναι η ικανότητα να αξιοποιούν την ενέργεια με την μορφή ATP από ένζυμα των μεταβολικών οδών που παράγουν ενέργεια μέσω αντιδράσεων που οδηγούν στην τελική μείωση του μοριακού οξυγόνου (O₂). Ακόμα, η λειτουργία των αμφιβολικών μεταβολικών οδών, όπως είναι ο κύκλος του TCA (τρικαρβοξυλικό οξύ) και η αναπνευστική αλυσίδα που σχετίζεται με την εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, συντελεί στην δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και οδηγεί στην σύνθεση ελεύθερων ριζών (Philip Newsholme, 2016).

Αντίδραση ρίζας με μη ρίζα (δηλαδή όλα τα πιθανά βιολογικά μακρομόρια, λιπίδια, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα και υδατάνθρακες) παράγει μια αλυσιδωτή αντίδραση ελεύθερων ριζών με τον σχηματισμό νέων ριζών, οι οποίες με την σειρά τους μπορούν να αντιδράσουν με περαιτέρω μακρομόρια.

Εξωγενείς πηγές ROS

Επιπλέον, ελεύθερες ρίζες μπορεί να παράγονται στο σώμα ως απάντηση σε εξωτερική ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία από το περιβάλλον, όπως ακτίνες γ που μπορούν να διαχωρίζουν το H₂O για να παράγουν ρίζες υδροξυλίου (Sies H., 1995) και αποκτούνται άμεσα ως οξειδωτικοί ρύποι όπως το όζον και το διοξείδιο του αζώτου (Betteridge, 2000).

2.5.4 Ιδιότητες ριζών

Αναφορικά με τις ιδιότητες των ελεύθερων ριζών, οι δραστικές αυτές ρίζες, όπως είναι η ρίζα υδροξυλίου, έχουν την ικανότητα να αποσπούν ένα άτομο H από μια μεθυλομάδα (-CH₂-) από λιπαρά οξέα, αφήνοντας πίσω ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στον άνθρακα (-CH·). Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι ιδιαίτερα επιρρεπή σε επίθεση ελεύθερων ριζών λόγω της παρουσίας ενός διπλού δεσμού που αποδυναμώνει τον δεσμό άνθρακα-υδρογόνο στο γειτονικό άτομο C. Η υπολειπόμενη ρίζα με επίκεντρο τον άνθρακα υφίσταται μοριακή αναδιάταξη με αποτέλεσμα συζευγμένο διένιο, το οποίο μπορεί να συνδυαστεί με οξυγόνο σχηματίζοντας ρίζα υπεροξυλίου (Betteridge, 2000). Αυτό από μόνο του μπορεί να αποσπάσει ένα περαιτέρω άτομο H και να ξεκινήσει μια αλυσιδωτή αντίδραση η οποία συνεχίζεται μέχρι να τελειώσει το υπόστρωμα, αλλιώς αν ένα αντιοξειδωτικό, όπως η βιταμίνη E τη διασπάσει.

Άλλωστε οι τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες (βιταμίνη E) καθώς και το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) και τα καροτενοειδή αντιδρούν με ελεύθερες ρίζες, κυρίως ρίζες υπεροξυλίου

και με μοριακό οξυγόνο, το οποίο είναι η βάση για τη λειτουργία τους ως αντιοξειδωτικά (Sies H., 1995).

Τα περισσότερα βιολογικά κύτταρα παρουσιάζουν έναν εγγενή αμυντικό μηχανισμό ο οποίος περιλαμβάνει διάφορα ένζυμα, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση (CAT) και η γλουταθειόνη (GLT), τα οποία παρέχουν προστασία στα κύτταρα έναντι των ελεύθερων ριζών (Habib Yaribeygi, 2020).

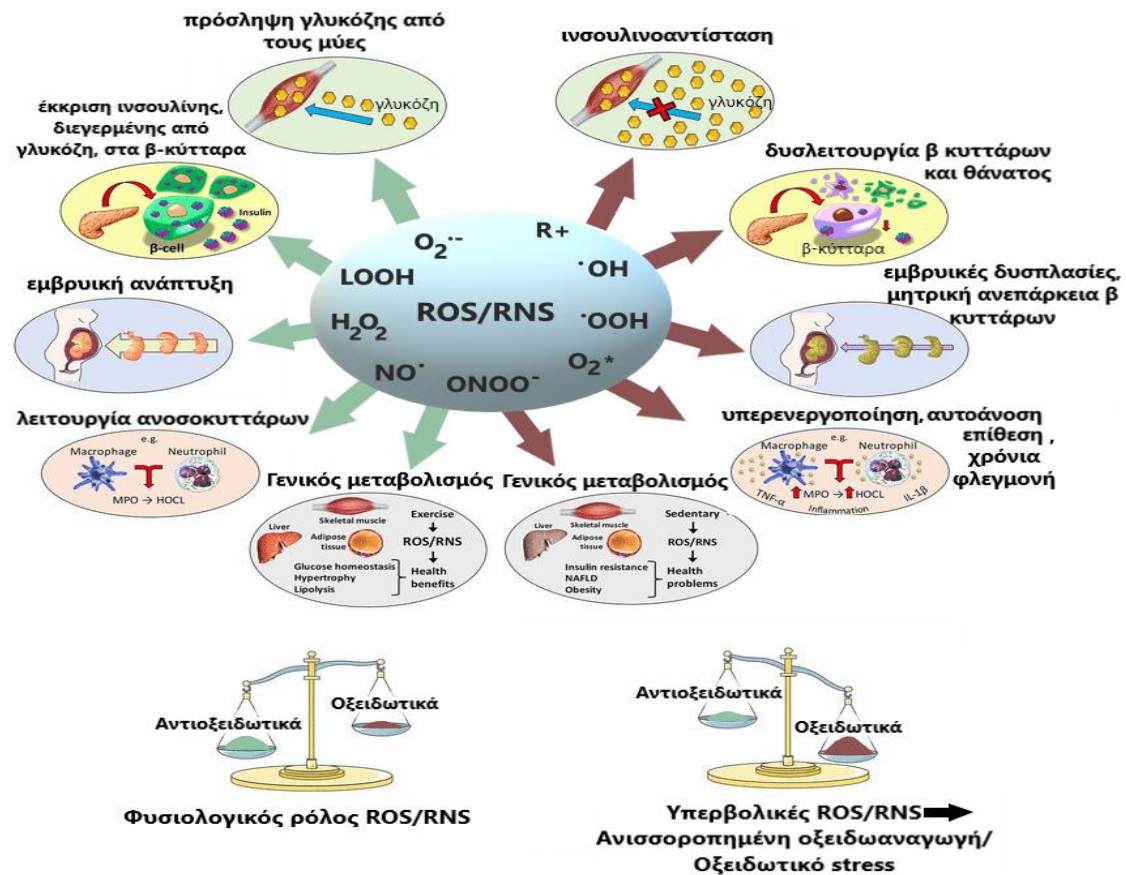
Όταν η παραγωγή των ελεύθερων ριζών αυξάνεται πάνω από το φυσιολογικό εύρος, υπερνικά τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς των κυττάρων και οδηγεί σε οξειδωτικό στρες (Plamena R. Angelona, 2018). Το οξειδωτικό στρες, που ορίζεται ως υπερβολικός σχηματισμός ή / και ανεπαρκής απομάκρυνση πολύ δραστικών μορίων όπως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και τα αντιδραστικά είδη αζώτου (RNS), αυξάνεται στον διαβήτη όταν η παραγωγή ελεύθερων ριζών υπερβαίνει την ικανότητα του σώματος να τα εξουδετερώσει και συχνά αυξάνεται μέσω δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων, και της μειωμένης αντιοξειδωτικής άμυνας (Ouassila Aouacheri, 2015). Γενικά είναι γνωστό ότι σε διαβητικούς ασθενείς παρατηρείται αύξηση των ελεύθερων ριζών, ωστόσο το επίπεδο των αντιοξειδωτικών έχει αναφερθεί ότι μειώνεται, αυξάνεται ή παραμένει το ίδιο (Akram T Kharroubi 1, 2015).

Επιπλέον, οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να βλάψουν έμμεσα τα κύτταρα ενεργοποιώντας μια ποικιλία ευαίσθητων στο στρες ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης, όπως η NF-κB (πυρηνικός παράγοντας κάπα b), p38 MAPK, JNK/SAPK, μονοπάτι εξοζαμίνης, PKC, AGE/RAGE και σύνθεση σορβιτόλης (Joseph L Evans, 2003).

Ακόμα, οι μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης βοηθούν την αυξημένη παραγωγή ROS (Israel Perez-Torres, 2021), τα οποία μόρια ROS με τη σειρά τους προκαλούν βλάβη στα κυτταρικά μακρομόρια όπως λιπίδια, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και νουκλεϊκά οξέα και μπορούν να τροποποιήσουν τις λειτουργίες τους (Helmut Sies, 2017).

Αναφορικά με το ΣΔτ2, οι ROS/RNS έχουν σημαντικούς λειτουργικούς και δυσλειτουργικούς ρόλους σε κυτταρικό επίπεδο, ιδίως σε ιστούς που το επιδεινώνουν, όπως τα παγκρεατικά νησίδια, οι μύες, το λίπος και το ήπαρ (Philip Newsholme, 2016). Ωστόσο, οι ασθενείς με αυτόν τον τύπο διατρέχουν επίσης τον κίνδυνο να αναπτύξουν και άλλες μορφές νοσημάτων που σχετίζονται με το μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, της μυοκαρδιοπάθειας και της στεφανιαίας νόσου (Brahm Kumar Tiwari, 2013).

Είναι εξαιρετικά δύσκολο να μετρηθούν οι μεταβολές στα επίπεδα ROS/RNS στο



Εικόνα 12. Θετικές και αρνητικές επιδράσεις ROS/RNS

(https://www.researchgate.net/figure/Dual-involvement-of-ROS-RNS-in-physiology-and-disease-ROS-such-as-H2O2-and-O-2-are_fig1_311545057)

περιβάλλον, καθώς τα αντιδραστικά είδη έχουν εξαιρετικά σύντομο χρόνο ημιζωής στα βιολογικά υγρά, τα κύτταρα και τους ιστούς.

Επιπλέον υπάρχουν αναφορές ότι υψηλά επίπεδα ROS στον τύπο 2 σακχαρώδη διαβήτη συμβάλλουν σε υπερπηκτική κατάσταση (Habib Yaribeygi, 2020).

Διάφορες γραμμές στοιχείων υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το $\cdot\text{NO}$ είναι ζωτικής σημασίας για την κατάλληλη λήψη γλυκόζης και την μεταφορά της σε απόκριση στη συστολή. Επιπλέον, η διέγερση των κινητικών νεύρων αυξάνει τη μυϊκή απελευθέρωση $\cdot\text{NO}$ (T. W. Balon, 1994).

Ελεύθερες ρίζες, όπως H_2O_2 και $\text{O}_2\cdot^-$, είναι σημαντικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη διαδικασία της μεταγωγής σήματος στα κύτταρα, ιδίως στο β-κύτταρα και τους σκελετικούς μύες, που εμπλέκονται στη σύνθεση και τη δράση της ινσουλίνης, αντίστοιχα. Στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, οι ROS/RNS είναι σημαντικές για τη δημιουργία HOCL

μέσω της MPO, συμβάλλοντας στην καταστροφή των παθογόνων μικροοργανισμών (Ouassila Aouacheri, 2015).

Οι ROS διαδραματίζουν λειτουργικό ρόλο στην εγκυμοσύνη και απαιτείται για την εμφύτευση, τον τοκετό και τις κατάλληλες διαδικασίες ανάπτυξης πλακούντα-εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων των αγγείωση, αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας μήτρας και κατάλληλη κυτταρική σηματοδότηση με ταυτόχρονη απόπτωση. Ωστόσο, μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής απομάκρυνσης ROS/RNS και της ικανότητας του βιολογικού συστήματος να αποτοξινώνει εύκολα τα αντιδραστικά είδη και τα ενδιάμεσα προϊόντα, ή ακόμη και την επιδιόρθωση της προκύπτουσας βλάβης, θεωρείται επιζήμια και μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες (Habib Yaribeygi, 2020).

2.6 Ενζυμικά και μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά

2.6.1 Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η υπερβολική παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) μπορεί να οδηγήσει σε υπεροξείδωση των λιπιδίων της μεμβράνης, γλυκοποίηση/οξειδωση/νιτροποίηση πρωτεϊνών, αδρανοποίηση ενζύμων, μετάλλαξη και βλάβη του DNA αλλά και σε άλλες αλλοιώσεις στα υποσκληρίδια συστατικά (Finkel, 2003). Όταν η παραγωγή ελεύθερων ριζών υπερβαίνει το επίπεδο με το οποίο μπορούν να ανταπεξέλθουν οι φυσικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί άμυνας του οργανισμού, αυτό σημαίνει ότι τα αντιοξειδωτικά έχουν εξουδετερωθεί από τις ελεύθερες ρίζες (O. M. Ighodaro, 2018). Η ελαττωματική επιδιόρθωση των βλαβών μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες, και κατά συνέπεια σε διάφορες ασθένειες, εκ των οποίων και διαβήτη.

Είναι όμως επίσης γνωστό πως οι ζωντανοί οργανισμοί (σε όλα τα επίπεδα πολυπλοκότητας) ανέπτυξαν αντιοξειδωτικά μόρια και πρωτεΐνες για την πρόληψη ή την επιδιόρθωση οξειδωτικών βλαβών (Francesca Ricci, 2017). Έτσι, η αναζήτηση αποτελεσματικών, μη τοξικών φυσικών ενώσεων με αντιοξειδωτική δράση έχει ενταθεί τα τελευταία χρόνια (V. Lobo, 2010).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναδείξει τα διατροφικά οφέλη και τα οφέλη των αντιοξειδωτικών για την υγεία, καθώς και την αντίστροφη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ αυτών και των ελεύθερων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες ή τα αντιδραστικά είδη μέσω του οξειδωτικού στρες έχουν προφανώς ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση και την εξέλιξη διάφορων παθήσεων υγείας, όπως η αθηροσκλήρωση, ο διαβήτης, ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές, οι καρδιαγγειακές διαταραχές και άλλες χρόνιες παθήσεις.

Το οξειδωτικό στρες είναι ένα κυτταρικό φαινόμενο ή κατάσταση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της φυσιολογικής ανισορροπίας μεταξύ των επιπέδων των αντιοξειδωτικών και των οξειδωτικών (ελεύθερες ρίζες ή αντιδραστικά είδη) υπέρ των οξειδωτικών (O. M. Ighodaro, 2018).

Η συμβολή των εξωγενών αντιοξειδωτικών στην ανθρώπινη ευεξία έχει επίσης δημοσιοποιηθεί. Στην πραγματικότητα, έχει προταθεί πως η μειωμένη έκθεση στις ελεύθερες ρίζες και η αυξημένη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε αντιοξειδωτικά ή συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών ενισχύει τις δυνατότητες του οργανισμού να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με τις ελεύθερες ρίζες (V. Lobo, 2010).

2.6.2 Ορισμός

Ένα αντιοξειδωτικό είναι ένα μόριο αρκετά σταθερό ώστε να προσφέρει ένα ηλεκτρόνιο σε μια ανεξέλεγκτη ελεύθερη ρίζα και να την εξουδετερώσει, μειώνοντας έτσι την ικανότητά της να προκαλεί βλάβες. Αυτά τα αντιοξειδωτικά καθυστερούν ή αναστέλλουν την κυτταρική βλάβη κυρίως μέσω της ιδιότητας καθαρισμού των ελεύθερων ριζών (O. M. Ighodaro, 2018).

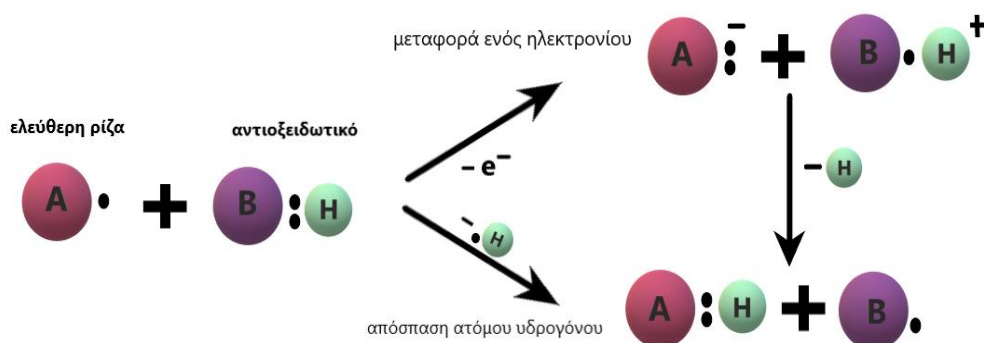
Τα χαμηλού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικά μπορούν να αλληλεπιδράσουν με ασφάλεια με τις ελεύθερες ρίζες και να τερματίσουν την αλυσιδωτή αντίδραση πριν καταστραφούν ζωτικά μόρια (V. Lobo, 2010). Ορισμένα εκ των οποίων, συμπεριλαμβανομένης της γλουταθειόνης και του ουρικού οξέος, παράγονται κατά την διάρκεια του φυσιολογικού μεταβολισμού στο σώμα (Honglian Shi a, 1999). Παρόλο που υπάρχουν διάφορα συστήματα ενζύμων μέσα στο σώμα που απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες, τα κύρια μικροαντιοξειδωτικά (βιταμίνες) είναι η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη), η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) και το β-καροτένιο. Ωστόσο, το σώμα δεν μπορεί να παρασκευάσει αυτά τα μικροθρεπτικά συστατικά, επομένως πρέπει να παρέχονται από την διατροφή (O. M. Ighodaro, 2018).

2.6.3 Μηχανισμός δράσης αντιοξειδωτικών

Για τα αντιοξειδωτικά έχουν προταθεί δύο βασικοί μηχανισμοί δράσης, ο πρώτος εκ των οποίων είναι ένας μηχανισμός διάσπασης της αλυσίδας, με τον οποίο το πρωτογενές αντιοξειδωτικό δίνει ένα ηλεκτρόνιο στην ελεύθερη ρίζα που υπάρχει στα συστήματα. Οι

ελεύθερες ρίζες είναι ασταθή μόρια με ασύζευκτα ηλεκτρόνια που μπορούν να βλάψουν τα υγιή κύτταρα «κλέβοντας» ηλεκτρόνια από αυτά (Philip Newsholme, 2016). Τα αντιοξειδωτικά είναι μόρια που είναι αρκετά σταθερά από την άλλη ώστε να δωρίζουν ηλεκτρόνια στις ελεύθερες ρίζες χωρίς να γίνονται τα ίδια επιβλαβή (O. M. Ighodaro, 2018). Ο δευτέρος μηχανισμός περιλαμβάνει την απομάκρυνση των εκκινητών ROS/αντιδραστικών ειδών αζώτου (δευτερογενή αντιοξειδωτικά) με την απόσβεση του καταλύτη που εκκινεί την αλυσίδα (Catherine A. Rice-Evans, 1993). Τα αντιοξειδωτικά μπορεί να ασκούν την επίδρασή τους στα βιολογικά συστήματα με διαφορετικούς μηχανισμούς, όπως η δωρεά ηλεκτρονίων, η χηλική σύνδεση ιόντων μετάλλων, τα συν-αντιοξειδωτικά ή η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (V. Lobo, 2010).

Η πρώτη γραμμή άμυνας είναι τα προληπτικά αντιοξειδωτικά, τα οποία καταστέλλουν το σχηματισμό ελεύθερων ριζών (Iwona Mironczuk-Chodakowska, 2017). Αν και ο ακριβής μηχανισμός και ο τύπος σχηματισμού των ριζών in vivo δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί καλά, οι επαγόμενες από τα μέταλλα αποσυνθέσεις των υδροϋπεροξειδίων και του



Εικόνα 13. Κύριοι μηχανισμοί δράσης αντιοξειδωτικών (Azhari Siddeeg, 2020)

υπεροξειδίου του υδρογόνου πρέπει να είναι μία από τις σημαντικές πηγές. Για την καταστολή αυτών των αντιδράσεων, ορισμένα αντιοξειδωτικά ανάγουν εκ των προτέρων τα υδροϋπεροξειδία και το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε αλκοόλες και νερό, αντίστοιχα, χωρίς τη δημιουργία ελεύθερων ριζών και ορισμένες πρωτεΐνες δεσμεύουν ιόντα μετάλλων (V. Lobo, 2010).

Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx), η τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GST), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης του υδροϋπεροξειδίου των φωσφολιπιδίων (PHGPX) και η υπεροξειδάση είναι γνωστό ότι διασπούν τα υδροϋπεροξειδία των λιπιδίων σε αντίστοιχες αλκοόλες. Η PHGPX είναι μοναδική στο ότι μπορεί να αναγάγει τα

υδροϋπεροξειδία των φωσφολιπιδίων που είναι ενσωματωμένα στις βιομεμβράνες. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η καταλάση ανάγουν το υπεροξειδίο του υδρογόνου σε νερό (Santovito, 2021).

Η δεύτερη γραμμή άμυνας περιλαμβάνει μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά που απομακρύνουν τις ενεργές ρίζες για να καταστείλουν την έναρξη της αλυσίδας και/ή να διακόψουν τις αντιδράσεις διάδοσης της αλυσίδας (Iwona Mironczuk-Chodakowska, 2017). Είναι γνωστά διάφορα ενδογενή αντιοξειδωτικά που δεσμεύουν ρίζες ορισμένα εκ των οποίων είναι υδρόφιλα και άλλα λιπόφιλα. Η βιταμίνη C, το ουρικό οξύ, η χολερυθρίνη, η αλβουμίνη και οι θειόλες είναι υδρόφιλα αντιοξειδωτικά που δεσμεύουν ρίζες, ενώ η βιταμίνη E και η ουβικινόλη είναι λιπόφιλα αντιοξειδωτικά που δεσμεύουν ρίζες. Η βιταμίνη E είναι αποδεκτή ως το πιο ισχυρό λιπόφιλο αντιοξειδωτικό που δεσμεύει ρίζες (V. Lobo, 2010).

Τέλος, η τρίτη γραμμή άμυνας είναι τα επισκευαστικά και de novo αντιοξειδωτικά. Τα πρωτεολυτικά ένζυμα, οι πρωτεϊνάσες, οι πρωτεάσες και οι πεπτιδάσες, που υπάρχουν στο κυτταρόλυμα και στα μιτοχόνδρια των κυττάρων των θηλαστικών, αναγνωρίζουν, αποδομούν και απομακρύνουν τις οξειδωτικά τροποποιημένες πρωτεΐνες και αποτρέπουν τη συσσώρευση οξειδωμένων πρωτεϊνών (V. Lobo, 2010). Αυτός ο τρόπος προστασίας περιλαμβάνει ενζυμικά αντιοξειδωτικά που μπορούν να επιδιορθώσουν το κατεστραμμένο DNA και πρωτεΐνες, να καταπολεμήσουν τα οξειδωμένα λιπίδια και να σταματήσουν την αλυσίδα πολλαπλασιασμού των ριζών λιπιδίων υπεροξυλίου (Meltem Muftuoglu, 2014).

2.6.4 Κατηγορίες αντιοξειδωτικών

Οι αερόβιοι οργανισμοί διαθέτουν ολοκληρωμένα αντιοξειδωτικά συστήματα, τα οποία περιλαμβάνουν ενζυμικά και μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά που είναι αποτελεσματικά στην παρεμπόδιση των επιβλαβών επιδράσεων των ROS (Esra Birben, 2012). Ενώ τα ενζυμικά αντιοξειδωτικά λειτουργούν μετατρέποντας οξειδωμένα μεταβολικά προϊόντα σε μια διαδικασία πολλών βημάτων σε υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και στη συνέχεια σε νερό χρησιμοποιώντας συμπαραγόντες, όπως το Fe^{2+} και τον Cu^{2+} , τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά αναχαιτίζουν και τερματίζουν τις αλυσιδωτές αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών (Ziad Moussa, 2019).

2.6.4.1 ENZYMIKA

Τα κύτταρα προστατεύονται από το οξειδωτικό στρες μέσω ενός αλληλεπιδρώντος δικτύου αντιοξειδωτικών ενζύμων (Sies, 1997). Το υπεροξειδίο που απελευθερώνεται από διεργασίες όπως η οξειδωτική φωσφορυλίωση μετατρέπεται πρώτα σε υπεροξειδίο του υδρογόνου και στη συνέχεια ανάγεται περαιτέρω για να δώσει νερό. Αυτό το μονοπάτι αποτοξίνωσης είναι αποτέλεσμα πολλαπλών ενζύμων, με τις υπεροξειδικές δισμουτάσες να καταλύουν το πρώτο βήμα και στη συνέχεια οι καταλάσες και διάφορες υπεροξειδάσες να απομακρύνουν το υπεροξειδίο του υδρογόνου (Y S Ho, 1998).

Στην κατηγορία των ενζυμικών αντιοξειδωτικών ανήκουν:

- α-διοξυγενάση
- υπεροξειδάση του ασκορβικού
- δεϋδροασκορβικές αναγωγάσες
- **καταλάση (CAT)**
- **υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx)**
- αναγωγή της γλουταθειόνης
- S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης(GST)
- οξειδάση NADPH
- υπεροξυρεδοξίνη
- **δισμουτάση υπεροξειδίου (SOD)**

(Santovito, 2021).

Οι CAT, GPx και SOD συνδέονται λειτουργικά μεταξύ τους διότι το προϊόν της αντίδρασης που καταλύεται από την SOD, το H_2O_2 , είναι το υπόστρωμα τόσο της CAT, όσο και της GPx (O. M. Ighodaro, 2018).

SOD: Δεδομένου ότι το υπεροξειδίο είναι η κύρια παραγόμενη ελεύθερη ρίζα από ποικίλες πηγές, η αποσύνθεση από την δισμουτάση του υπεροξειδίου είναι κυρίαρχης σημασίας για κάθε κύτταρο (Esra Birben, 2012). Μάλιστα, αποτελεί ένα από τα κυριότερα ενζυμικά αντιοξειδωτικά της πρώτης γραμμής της αντιοξειδωτικής άμυνας (Iwona Mironczuk-Chodakowska, 2017). Οι δισμουτάσες του υπεροξειδίου είναι μια κατηγορία στενά συνδεδεμένων ενζύμων που καταλύουν τη διάσπαση του ανιόντος του υπεροξειδίου σε οξυγόνο και υπεροξειδίο του υδρογόνου (Igor N Zelko, 2002). Επιπλέον, τα ένζυμα SOD είναι παρόντα σχεδόν σε όλα τα αερόβια κύτταρα και στα εξωκυτταρικά υγρά (Felicity Johnson, 2005). Και οι 3 μορφές της SOD, δηλαδή η CuZn-SOD, η Mn-SOD και η EC-SOD, εκφράζονται ευρέως στον ανθρώπινο πνεύμονα. Η Mn-SOD εντοπίζεται στη μήτρα των μιτοχονδρίων, ενώ η EC-SOD εντοπίζεται κυρίως στην εξωκυττάρια μήτρα, ιδίως σε περιοχές που περιέχουν μεγάλες ποσότητες ινών κολλαγόνου τύπου I και γύρω από τα πνευμονικά και συστηματικά αγγεία. Έχει επίσης ανιχνευθεί στο βρογχικό επιθήλιο, στο κυψελιδικό επιθήλιο και στα κυψελιδικά μακροφάγα (Crabo, 2003).

CAT: Η καταλάση είναι ένα κοινό ένζυμο που βρίσκεται σχεδόν σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, οι οποίοι εκτίθενται στο οξυγόνο, όπου λειτουργεί καταλυτικά στη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο (P. Chelikani, 2004). Το υπεροξειδίο του υδρογόνου είναι ένα επιβλαβές παραπροϊόν πολλών φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών, έτσι για να αποφευχθεί η βλάβη, πρέπει να μετατραπεί γρήγορα σε άλλες, λιγότερο επικίνδυνες ουσίες. Για το σκοπό αυτό, η καταλάση χρησιμοποιείται συχνά από τα κύτταρα για να καταλύσει γρήγορα τη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε λιγότερο αντιδραστικά αέρια μόρια οξυγόνου και νερού. Ακόμα, όλα τα γνωστά ζώα χρησιμοποιούν την καταλάση σε κάθε όργανο, με ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις στο ήπαρ (Gian Franco Gaetani, 1996). Το H_2O_2 που παράγεται από τη δράση των SOD ή τη δράση οξειδασών, όπως η οξειδάση της ξανθίνης, ανάγεται σε νερό από την καταλάση και την GSH-Px. Η αποικοδόμηση του H_2O_2 επιτυγχάνεται μέσω της μετατροπής μεταξύ 2 διαμορφώσεων της καταλάσης-φερικοκαταλάσης (σίδηρος συντονισμένος με το νερό) και της ένωσης I (σίδηρος συμπλοκοποιημένος με ένα άτομο οξυγόνου). Η καταλάση δεσμεύει επίσης το NADPH ως αναγωγικό ισοδύναμο για να αποτρέψει την οξειδωτική αδρανοποίηση του ενζύμου (σχηματισμός της ένωσης II) από το H_2O_2 καθώς αυτό ανάγεται σε νερό (Henry N. Kirkman, 1999).

Συστήματα γλουταθειόνης: Το σύστημα της γλουταθειόνης περιλαμβάνει τη γλουταθειόνη, την αναγωγάση της γλουταθειόνης, τις υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης και τις S-τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (V. Lobo, 2010). Το σύστημα αυτό συναντάται στα ζώα, τα φυτά και τους μικροοργανισμούς. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης είναι ένα ένζυμο που περιέχει τέσσερις σεληνιο-κοπαράγοντες και καταλύει τη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου και των οργανικών υδροϋπεροξειδίων. Υπάρχουν τουλάχιστον τέσσερα διαφορετικά ισoenζυμα υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης στα ζώα (Brigelius-Flohé, 1999). Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης-1 είναι η πιο άφθονη και είναι ένας πολύ αποτελεσματικός αποδέκτης του υπεροξειδίου του υδρογόνου, ενώ η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης-4 είναι πιο δραστική με τα υδροϋπεροξείδια των λιπιδίων. Οι S-τρανσφεράσες της γλουταθειόνης παρουσιάζουν υψηλή δραστηριότητα με τα υπεροξείδια των λιπιδίων. Τα ένζυμα αυτά βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα στο ήπαρ και χρησιμεύουν επίσης στον μεταβολισμό της αποτοξίνωσης (John D. Hayes, 2005).

2.6.4.2 ΜΗ ENZYMIKA

Στην κατηγορία των μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών ανήκουν μικρού μοριακού βάρους ενώσεις, όπως:

- **ασκορβικό οξύ(Βιταμίνη C)**
- **ουρικό οξύ**
- **γλουταθειόνη (GSH)**
- **μελατονίνη**
- **μυκοθειόλη**
- **ρετινόλη (Βιταμίνη A)**
- Χολερυθρίνη
- Τρανσφερίνη
- πολυφαινόλες
- **Αλβουμίνη**
- συνένζυμο Q10
- β-καροτενοειδή
- **α-τοκοφερόλες (Βιταμίνη E)**
- Φερριτίνη
- Μυοσφαιρίνη
- Ουβικινόλη

(Santovito, 2021).

Ασκορβικό οξύ: Το ασκορβικό οξύ ή "βιταμίνη C" είναι ένας μονοσακχαρίτης αντιοξειδωτικό που βρίσκεται τόσο στα ζώα όσο και στα φυτά. Καθώς δεν μπορεί να συντεθεί στον άνθρωπο και πρέπει να λαμβάνεται από τη διατροφή. Τα περισσότερα άλλα ζώα είναι σε θέση να παράγουν αυτή την ένωση στο σώμα τους και δεν την χρειάζονται στη διατροφή τους. Στα κύτταρα, διατηρείται στην ανηγμένη μορφή του μέσω αντίδρασης με τη γλουταθειόνη, η οποία μπορεί να καταλύεται από την πρωτεϊνική δισουλφιδική ισομεράση και τις γλουταρεδοξίνες (Meister, 1994). Η υδατοδιαλυτή βιταμίνη C παρέχει ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια αντιοξειδωτική ικανότητα σε υδατική φάση, κυρίως μέσω της απομάκρυνσης των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, καθώς λειτουργεί ως αναγωγικός παράγοντας και μπορεί να μειώσει και έτσι να εξουδετερώσει τις ROS, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (Sebastian J. Padayatty, 2003). Εκτός από τις άμεσες αντιοξειδωτικές του επιδράσεις, το ασκορβικό οξύ είναι επίσης υπόστρωμα για το αντιοξειδωτικό ένζυμο ασκορβική υπεροξειδάση, μια λειτουργία που είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αντοχή των φυτών στο στρες (V. Lobo, 2010). Επιπλέον, μετατρέπει τις ελεύθερες ρίζες βιταμίνης E πίσω σε βιταμίνη E (Esra Birben, 2012).

Γλουταθειόνη (GSH): είναι ένα πεπτίδιο που περιέχει κυστεΐνη και απαντάται στις περισσότερες μορφές αερόβιας ζωής. Δεν απαιτείται από τη διατροφή και, αντίθετα, συντίθεται στα κύτταρα από τα αμινοξέα που την αποτελούν. Η γλουταθειόνη έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, καθώς η ομάδαθειόλης στο τμήμα κυστεΐνης της είναι αναγωγικός παράγοντας και μπορεί να οξειδωθεί και να αναχθεί αντιστρεπτά. Στα κύτταρα, η γλουταθειόνη διατηρείται στην ανηγμένη μορφή από το ένζυμο αναγωγάση της γλουταθειόνης και με τη σειρά της μειώνει άλλους μεταβολίτες και ενζυμικά συστήματα, καθώς και αντιδρά άμεσα με οξειδωτικά (Meister, Glutathione Metabolism and Its Selective Modification, 1988). Λόγω της υψηλής συγκέντρωσής της και του κεντρικού της ρόλου στη

διατήρηση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του κυττάρου, η γλουταθειόνη είναι ένα από τα σημαντικότερα κυτταρικά αντιοξειδωτικά (Y S Ho, 1998). Σε ορισμένους οργανισμούς, η γλουταθειόνη αντικαθίσταται από άλλες θειόλες, όπως από τη μυκοθειόλη στους ακτινομύκητες ή από την τρυπανοθειόνη στους κινητοπλάστες (V. Lobo, 2010). Η GSH παρουσιάζει τα αντιοξειδωτικά της αποτελέσματα με διάφορους τρόπους (Roberta Masella, 2005). Αρχικά, αποτοξινώνει το υπεροξειδίο του υδρογόνου και τα υπεροξειδία των λιπιδίων μέσω της δράσης της GSH-Px. Η GSH «δίνει» το ηλεκτρόνιό της στο H_2O_2 για να το αναγάγει σε H_2O και O_2 . Έπειτα, η GSSG ανάγεται και πάλι σε GSH από την αναγωγή GSH που χρησιμοποιεί το NAD(P)H ως δότη ηλεκτρονίων. Οι GSH-Pxs είναι επίσης σημαντικές για την προστασία της κυτταρικής μεμβράνης από την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Τέλος, ανηγμένη γλουταθειόνη δίνει πρωτόνια στα λιπίδια της μεμβράνης και τα προστατεύει από οξειδωτικές επιθέσεις (Esra Birben, 2012).

Αξίζει να αναφερθεί πως η GSH αποτελεί συμπράγοντα για διάφορα αποτοξινωτικά ένζυμα, όπως η GSH-Px και η τρανσφεράση. Έχει ρόλο στη μετατροπή των βιταμινών C και E πίσω στις ενεργές μορφές τους. Η GSH προστατεύει τα κύτταρα από την απόπτωση αλληλεπιδρώντας με προαποπτωτικά και αντιαποπτωτικά σηματοδοτικά μονοπάτια. Επίσης, ρυθμίζει και ενεργοποιεί διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες, όπως τον NF-κB (Roberta Masella, 2005).

Μελατονίνη: επίσης γνωστή χημικά ως N-ακετυλο-5-μεθοξυτρυπταμίνη, (Erika Nassar, 2007) είναι μια φυσική ορμόνη που απαντάται στα ζώα και σε ορισμένους άλλους ζωντανούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των φυκών (Rosamaria Caniato, 2003). Η μελατονίνη είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που μπορεί εύκολα να διασχίσει τις κυτταρικές μεμβράνες και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (R. J. Reiter, 1997). Σε αντίθεση με άλλα αντιοξειδωτικά, η μελατονίνη δεν υφίσταται οξειδοαναγωγικούς κύκλους, δηλαδή την ικανότητα ενός μορίου να υφίσταται επαναλαμβανόμενες αναγωγές και οξειδώσεις. Η μελατονίνη, αφού οξειδωθεί, δεν μπορεί να αναχθεί στην προηγούμενη κατάστασή της, επειδή σχηματίζει διάφορα σταθερά τελικά προϊόντα κατά την αντίδρασή της με τις ελεύθερες ρίζες. Ως εκ τούτου, έχει αναφερθεί ως τελικό (ή αυτοκτονικό) αντιοξειδωτικό (D X Tan, 2000).

Τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες (βιταμίνη E): Η βιταμίνη E είναι η συλλογική ονομασία για ένα σύνολο οκτώ συγγενικών τοκοφερόλων και τοκοτριενολών, οι οποίες είναι λιποδιαλυτές βιταμίνες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, (V. Lobo, 2010) και αποτελεί την κύρια άμυνα έναντι της βλάβης της μεμβράνης που προκαλείται από οξειδωτικά (Esra

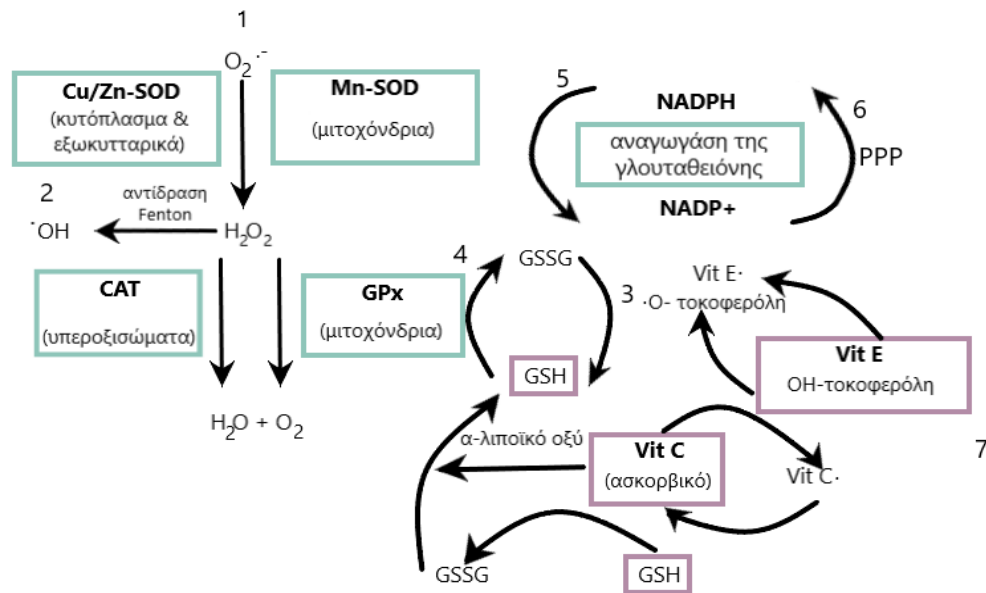
Birben, 2012). Από αυτές, η α-τοκοφερόλη έχει μελετηθεί περισσότερο, καθώς έχει την υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα, με τον οργανισμό να απορροφά και να μεταβολίζει κατά προτίμηση αυτή τη μορφή (R Brigelius-Flohé, 1999). Έχει υποστηριχθεί ότι η μορφή α-τοκοφερόλης είναι το σημαντικότερο λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό και ότι προστατεύει τις μεμβράνες από την οξείδωση, αντιδρώντας με τις λιπιδικές ρίζες που παράγονται στην αλυσιδωτή αντίδραση υπεροξείδωσης των λιπιδίων (Atkinson, 2007). Η βιταμίνη Ε δίνει ηλεκτρόνιο στη ρίζα υπεροξυλίου, η οποία παράγεται κατά τη διάρκεια της υπεροξείδωσης των λιπιδίων (Esra Birben, 2012).

Καροτενοειδή (β-καροτένιο): Τα καροτενοειδή είναι χρωστικές ουσίες που βρίσκονται στα φυτά. Κατά κύριο λόγο, το β-καροτένιο έχει βρεθεί ότι αντιδρά με ρίζες υπεροξυλίου ($\text{ROO}\cdot$), υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$) και υπεροξειδίου ($\text{O}_2\cdot^-$) (Ali El-Agamey, 2004). Τα καροτενοειδή εμφανίζουν τα αντιοξειδωτικά τους αποτελέσματα σε χαμηλή μερική πίεση οξυγόνου, αλλά μπορεί να έχουν προ-οξειδωτικά αποτελέσματα σε υψηλότερες συγκεντρώσεις οξυγόνου (Catherine A. Rice-Evans J. S., 2009). Τόσο τα καροτενοειδή όσο και τα ρετινοϊκά οξέα (RA) είναι ικανά να ρυθμίζουν τους παράγοντες μεταγραφής. Το β-καροτένιο αναστέλλει την επαγόμενη από οξειδωτικό παράγοντα ενεργοποίηση του NF-κΒ και την παραγωγή ιντερλευκίνης (IL)-6 και παράγοντα νέκρωσης όγκων-α. Τα καροτενοειδή επηρεάζουν επίσης την απόπτωση των κυττάρων (Esra Birben, 2012).

Ουρικό οξύ: αντιπροσωπεύει περίπου το ήμισυ της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος. Στην πραγματικότητα, το ουρικό οξύ μπορεί να έχει υποκαταστήσει το ασκορβικό στην ανθρώπινη εξέλιξη. Ωστόσο, όπως και το ασκορβικό, το ουρικό οξύ μπορεί επίσης να μεσολαβήσει στην παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου (V. Lobo, 2010).

Τα πρώτα ενδογενή αντιοξειδωτικά που περιγράφηκαν ήταν οι πρωτεΐνες δέσμησης μετάλλων (Metal-Binding proteins), δηλαδή εξωκυτταρικές και ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες, όπως φερριτίνη, τρανσφερίνη και αλβουμίνη, μυσφαιρίνη αντίστοιχα (Iwona Mironczuk-Chodakowska, 2017). Οι MBPs είναι οι κύριοι συντελεστές της αντιοξειδωτικής ικανότητας. Οι αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες περιλαμβάνουν την ικανότητά τους να δεσμεύουν ιόντα μετάλλων. Αυτά τα ελεύθερα οξειδοαναγωγικά δραστικά ιόντα μετάλλων μετάπτωσης (Cu^{2+} και Fe^{2+}) μπορεί να είναι εξαιρετικά προ-οξειδωτικά, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να αντιδράσουν με υπεροξείδιο του υδρογόνου και να καταλύσουν το σχηματισμό αντιδραστικών ειδών (ROS) στην αντίδραση Fenton (Myriam Taverna, 2013).

Με τη σειρά της, η αλβουμίνη (ALB) είναι μια πολυλειτουργική αντιοξειδωτική πρωτεΐνη, η οποία δεσμεύει οξειδοαναγωγικά μέταλλα (Fe II και Cu II) και μπορεί επίσης να ενεργεί ως πραγματικός απορροφητής αντιδρώντας με ρίζες υδροξυλίου (Jean-Luc Plantier, 2016). Η



Εικόνα 14. Μηχανισμός αντιοξειδωτικής προστασίας (Esra Birben, 2012)

μυοσφαιρίνη (MB) είναι μια άλλη MBP, η οποία είναι κυρίως ένας αποτελεσματικός καθαριστής NO (Ulrike Kreutzer, 2004).

Τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά, όπως οι πολυφαινόλες, το ασκορβικό οξύ, η βιταμίνη A, το α-λιποϊκό οξύ, η θειορεδοξίνη, η γλουταθειόνη, η μελατονίνη, το συνένζυμο Q, τα β-καροτενοειδή, οι α-τοκοφερόλες, καθώς και τα ενζυμικά αντιοξειδωτικά, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση, οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης, οι αναγωγάσες της γλουταθειόνης και οι τρανσφεράσες της γλουταθειόνης, έχουν διερευνηθεί ευρέως για την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών που οφείλονται σε οξειδωτικές βλάβες (Serge Herchberg, 2004).

Ο μηχανισμός αντιοξειδωτικής προστασίας του οργανισμού περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. Ρίζα υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$) σχηματίζεται με αναγωγή του οξυγόνου με ένα ηλεκτρόνιο. Σε μια αντίδραση που καταλύεται από τη δισμουτάση του υπεροξειδίου (Cu/Zn-SOD ή Mn-SOD), η ρίζα υπεροξειδίου δεσμεύει ένα ηλεκτρόνιο, το οποίο οδηγεί στο σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2). Στην περαιτέρω αναγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο συμμετέχουν δύο ένζυμα η καταλάση (CAT) και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx).

2. Στην αντίδραση του Fenton, η οποία καταλύεται από μέταλλα μετάπτωσης, το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) μετατρέπεται σε ρίζα υδροξυλίου (HO^\bullet), η οποία συμμετέχει περαιτέρω στις αλυσιδωτές αντιδράσεις ελεύθερων ριζών.

3. Η ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), λόγω της παρουσίας της θειολικής ομάδας της κυστεΐνης αντιδρά με τις ελεύθερες ρίζες των πρωτεϊνών ή άλλων μακρομορίων, επαναφέροντάς τες στην ανηγμένη μορφή.

4. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) ανάγεται από την ανηγμένη γλουταθειόνη κατά την αντίδραση που καταλύεται από το υπεροξείδιο της γλουταθειόνης. Η προκύπτουσα οξειδωμένη γλουταθειόνη οξειδώνει τις θειόλες των πρωτεϊνών.

5. Το δισουλφίδιο της γλουταθειόνης ανάγεται από την αναγωγή της γλουταθειόνης χρησιμοποιώντας υδρογόνο του NADPH, το οποίο οξειδώνεται σε $NADP^+$.

6. Το NADPH παράγεται στην πρώτη οξειδωτική φάση της οδού της φωσφορικής πεντόζης (PPP). Στη φάση αυτή, η φωσφορική γλυκόζη-6 αφυδρογονώνεται από τη φωσφορική γλυκόζη-6 αφυδρογονάση σε 5-φωσφορική ριβουλόζη και ταυτόχρονα δύο μόρια $NADP^+$ ανάγονται σε NADPH.

7. Η βιταμίνη C και το α -λιποϊκό οξύ υποστηρίζουν την αναγέννηση της GSSG πίσω σε GSH. Η βιταμίνη E, από την άλλη, απομακρύνει τα υπεροξείδια των λιπιδίων και τερματίζει την οξειδωτική αλυσίδα αντίδρασης ως δότης υδρογόνου. Η μη οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης E μπορεί να ανακυκλωθεί πίσω από τη βιταμίνη C και τη γλουταθειόνη (Esra Birben, 2012).

2.7 Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες στον σακχαρώδη διαβήτη

Οι βιοδείκτες οξειδωτικού στρες στον διαβήτη αποτελούν σημαντικά εργαλεία στην αξιολόγηση της παθολογίας και της προόδου της νόσου. Η μέτρηση αυτών των βιοδεικτών μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την σοβαρότητα του οξειδωτικού στρες στον διαβήτη και την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ακόμα, μέσω των μετρήσεων αυτών, είναι δυνατόν να διαπιστωθεί η εξέλιξη της νόσου αλλά και να προβλεφθεί ο κίνδυνος επιπλοκών έτσι ώστε να διαμορφωθούν κατάλληλα οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για την διαχείριση του διαβήτη (Soni, 2019).

Κατηγορίες τέτοιων ουσιών αποτελούν οι εξής:

1. Πρωτεΐνες

Οι ROS αντιδρούν με ορισμένα αμινοξέα *in vitro*, παράγοντας οτιδήποτε από τροποποιημένες, μετουσιωμένες και μη λειτουργικές πρωτεΐνες που περαιτέρω μπορεί να είναι υπεύθυνες για το οξειδωτικό στρες (Maritim A.C., 2003). Η διαβητική υπεργλυκαιμία, μέσω της διαδικασίας παραγωγής ελεύθερων ριζών, προκαλεί γλυκοποίηση των πρωτεϊνών και οξειδωτικό εκφυλισμό. Ο βαθμός αυτής της πρωτεϊνικής γλυκοποίησης εκτιμάται με τη χρήση ορισμένων βιοδεικτών, όπως τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και φρουκτοζαμίνης. Στο αίμα, η αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1c) μπορεί να θεωρηθεί ως βιοδείκτης για την παρουσία και τη σοβαρότητα της υπεργλυκαιμίας, που υποδηλώνει διαβήτη ή προδιαβήτη (Timothy J. Lyons, 2012). Η αλλοίωση της λειτουργίας και της δομής των αντιοξειδωτικών πρωτεϊνικών ενζύμων μπορεί επίσης να οφείλεται στη μη ενζυματική γλυκοποίηση, έτσι ώστε να επηρεάζεται η αποτοξίνωση των ελεύθερων ριζών ενισχύοντας το οξειδωτικό στρες στο διαβήτη (Ullah Asmat, 2016).

Τα προϊόντα προηγμένης πρωτεΐνης οξείδωσης (AOPPs) είναι ο πρόσφατα διερευνημένος δείκτης οξείδωσης πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια του οξειδωτικού στρες, ο οποίος αντιπροσωπεύει τη συνολική κατάσταση της πρωτεΐνης στο κύτταρο/ιστό (Véronique Witko-Sarsat, 1996). Τα AOPP γνωστά ως προφλεγμονώδεις και προοξειδωτικές ενώσεις που συσσωρεύονται σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση του επιπολασμού της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και των επακόλουθων καρδιαγγειακών παθήσεων. Στο χρόνιο οξειδωτικό στρες, τα AOPPs σχηματίζονται από αντιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών του πλάσματος και των χλωριωμένων οξειδωτικών. Έχει παρατηρηθεί ότι περιέχουν άφθονες διτυροσίνες που επιτρέπουν τη διασύνδεση, δισουλφιδικές γέφυρες και καρβονυλικές ομάδες και σχηματίζονται κυρίως από χλωριωμένα οξειδωτικά, υποχλωρικό οξύ και χλωραμίνες που προκύπτουν από τη δραστηριότητα της μυελοϋπεροξειδάσης (Lekarski, 2010). Τα αυξημένα επίπεδά τους αναφέρονται κατά τη διάρκεια του ΣΔτ2. Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει ότι τα AOPPs και οι δείκτες οξειδωτικού στρες αυξάνονται σε ενήλικα άτομα με ΣΔτ2 με και χωρίς μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές (Pelclova D., 2017).

2. Ένζυμα

- Καταλάση (CAT)

Η καταλάση είναι ρυθμιστής του μεταβολισμού του υπεροξειδίου του υδρογόνου που μπορεί, σε υπερβολική ποσότητα, να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στα λιπίδια, το RNA και το DNA. Η CAT μετατρέπει καταλυτικά το H₂O₂ σε νερό και οξυγόνο και έτσι το εξουδετερώνει. Σε περίπτωση ανεπάρκειας της καταλάσης, τα β-κύτταρα του παγκρέατος

που περιέχουν μεγάλη ποσότητα μιτοχονδρίων, υφίστανται οξειδωτικό στρες παράγοντας υπερβολικές ROS που οδηγούν σε δυσλειτουργία τους και τελικά σε διαβήτη. Κατά τη διερεύνηση των λειτουργικών αλλαγών που προκαλούνται από την υπεργλυκαιμία, η παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου, το υπεροξείδιο, η πόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης και τα αποτυπώματα γονιδιακής έκφρασης σχετικών ενζύμων σε ενδοθηλιακά κύτταρα υποδηλώνουν ότι η υπεργλυκαιμία αύξησε την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου και μείωσε την έκφραση του γονιδίου της CAT (Maritim A.C., 2003).

- Γλουταθειόνη

Ο διαβήτης μεταβάλλει τη δραστηριότητα των ενζύμων υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και αναγωγή της γλουταθειόνης. Τα ένζυμα αυτά βρίσκονται στο κύτταρο που μεταβολίζει το υπεροξείδιο σε νερό και μετατρέπει το δισουλφίδιο της γλουταθειόνης πίσω στη γλουταθειόνη. Οποιαδήποτε μεταβολή στα επίπεδά τους θα καταστήσει τα κύτταρα επιρρεπή στο οξειδωτικό στρες και συνεπώς στον κυτταρικό τραυματισμό (McLennan, 1991).

- Δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD)

Η δισμουτάση του υπεροξειδίου παρέχει άμυνα πρώτης γραμμής κατά της κυτταρικής βλάβης που προκαλείται από ROS, καταλύοντας την αναλογία του υπεροξειδίου, της πρωταρχικής ROS στο μεταβολισμό του οξυγόνου, προς το μοριακό οξυγόνο και το υπεροξείδιο (Maritim A.C., 2003). Επιπλέον, άλλες έρευνες έχουν καταδείξει ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις των υπεροξειδωμένων λιπιδίων και της γλουταθειόνης (GPx) συνυπάρχουν με μειωμένη δραστηριότητα του υπεροξειδίου (SOD) σε ασθενείς με ΣΔτ2 (Gunawardena H.P., 2019).

3. Λιπίδια

Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί διαταραχές στο λιπιδικό προφίλ του οργανισμού καθιστώντας τα κύτταρα πιο ευαίσθητα στην υπεροξειδωση των λιπιδίων (Patricia Pérez-Matute, 2009). Αξιοσημείωτο είναι ότι υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία που επιβεβαιώνουν τη στενή σχέση μεταξύ της διαταραγμένης γλυκαιμικής ρύθμισης, της εντεινόμενης παραγωγής προϊόντων οξείδωσης των λιπιδίων και της επιδείνωσης της μεταβολικής υγείας σε ασθενείς με διαβήτη (Davì G.A., 2005). Πράγματι, έχει παρατηρηθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης αντιοξειδωτικής δραστηριότητας μέσα στα κύτταρα και των υψηλών επιπέδων υπεροξειδίου των λιπιδίων σε ασθενείς με διαβήτη (Kesavulu M.M., 2001).

Γενικά, τα λιπίδια αποτελούν αναμφίβολα την πιο σημαντική κατηγορία βιολογικών μορίων, και είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν καίριο ρόλο σε πολλές κυτταρικές διεργασίες, όπως η σύντηξη και η διάσπαση των κυτταρικών μεμβρανών, η ενδοκυττάρωση, η διακίνηση πρωτεϊνών, και οι λειτουργίες των πρωτεϊνών (van Meer G., 2008).

Τα λιπίδια, όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα τύπου ωμέγα-3 (PUFAs), τα γλυκολιπίδια, η χοληστερόλη και οι εστέρες της, είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στην οξειδωση, η οποία αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό συνδεδεμένο με μεταβολικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Gianazza E., 2019). Συνεπώς, η υπεροξειδωση των λιπιδίων θεωρείται κύριος παθολογικός μηχανισμός που σχετίζεται με την οξειδωτική βλάβη των κυτταρικών δομών και την εμφάνιση τοξικών διαδικασιών που συμβάλλουν στον κυτταρικό θάνατο (Ramana K.V., 2019).

Ένας κρίσιμος βιοδείκτης του οξειδωτικού στρες είναι η υπεροξειδωση των λιπιδίων, η οποία αναφέρεται στην αποσύνθεση των λιπιδίων, προκαλώντας καταστροφική ζημία στις κυτταρικές μεμβράνες, που οδηγεί σε πρόωρο κύκλο και θάνατο των κυττάρων. Το υψηλό οξειδωτικό στρες και η υπεροξειδωση των λιπιδίων φαίνεται να είναι συνδεδεμένοι με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων και τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, συμβάλλοντας στον ΣΔτ2. Επιπλέον, η υπεροξειδωση των λιπιδίων σχετίζεται με μακροπρόθεσμες μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπτώσεις στον οργανισμό, οι οποίες σχετίζονται με καρδιαγγειακές επιπλοκές και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (Gaschler M.M., 2017).

Βιοδείκτες υπεροξειδωσης λιπιδίων

Έχουν καθιερωθεί και εφαρμοστεί σε βιολογικά δείγματα βιοδείκτες της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (Caro A.A. C. A., 2005). Η **μαλονδιαλδεΐδη (MDA)** σχηματίζεται ως αποτέλεσμα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση των υπεροξειδίων των λιπιδίων μετά από αντίδραση με θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η MDA και η 4-υδροξυ-2-νοενάλη (4-HNE) έχουν εκτενώς μελετηθεί και χαρακτηριστεί ως αξιόπιστοι δείκτες της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (Mas-Bargues C., 2005).

- **Μαλονδιαλδεΐδη (MDA)**

Ως σημαντικός βιοδείκτης της υπεροξειδωσης των λιπιδίων η μαλονδιαλδεΐδη είναι ένα από τα κύρια παραπροϊόντα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων που σχετίζεται με την

ανάπτυξη πολλών χρόνιων ασθενειών. Η μαλονδιαλδεΐδη σχηματίζεται τόσο από την ενζυματική όσο και από τη μη ενζυματική λιπιδική υπεροξείδωση των PUFA, όπως το αραχιδονικό οξύ και το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ, με διάσπαση των διπλών δεσμών του και απελευθέρωση της δις-αλδεΐδης μαλονδεΐδης. Αυτό το αντιδραστικό μόριο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ο πρωταρχικός δείκτης της συνολικής υπεροξείδωσης των λιπιδίων (Del Rio D., 2005). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, γενικά μπορούν να σχηματιστούν αντιδραστικά είδη οξυγόνου, συμπεριλαμβανομένης της MDA, αλλά απομακρύνονται εύκολα από τα ενδοκυτταρικά αντιοξειδωτικά που είναι απαραίτητα για μια αποτελεσματική βιολογική διαδικασία. Ωστόσο, τα αυξημένα επίπεδα MDA έχουν συσχετιστεί με φλεγμονή και κυτταρική βλάβη, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών και χρόνιων ηπατικών παθήσεων (Holvoet P., 1995). Επιπλέον, έχουν συνδεθεί με την παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη, της γήρανσης και άλλων νευροεκφυλιστικών ασθενειών (Muthuraman A., 2019).

- 4-υδροξυνοενάλη (HNE)

Η 4-υδροξυνοενάλη (HNE) είναι ένα άλλο ποσοτικά σημαντικότερο παραπροϊόν της υπεροξείδωσης των λιπιδίων που είναι ιδιαίτερα τοξικό και έχει μεταλλαξιγόνο χαρακτήρα. Η αντιδραστική αυτή αλδεΐδη δρα τόσο ως σηματοδοτικό μόριο όσο και ως προϊόν κυτταροτοξικότητας της λιπιδικής υπεροξείδωσης, που παράγεται κυρίως υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες και μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες συνέπειες (Chapple S.J., 2013).

Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα της 4-HNE μπορούν να προκαλέσουν τις βλαβερές επιδράσεις της εν μέρει ενεργοποιώντας ένα προφλεγμονώδες μονοπάτι που μπορεί να διαμορφώνεται μέσω του NF-κΒ, και των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από τον PPAR (Υποδοχέας ενεργοποιούμενος από πολλαπλασιαστή-περοξισώματος), οδηγώντας στην καταστροφή άλλων μηχανισμών επιβίωσης των κυττάρων που περιλαμβάνουν την αυτοφαγία, την απόπτωση και τη νέκρωση (Huang Y., 2012). Σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις, η 4-HNE παίζει επίσης ρόλο στον γλυκαιμικό έλεγχο ενεργοποιώντας τον ενεργοποιημένο από τον πολλαπλασιαστή υπεροξισώματος υποδοχέα δ, αυξάνοντας έτσι την έκκριση ινσουλίνης από τα β παγκρεατικά κύτταρα (Milkovic L., 2015).

- TBA-TBARS

Σημαντικά υψηλότερες τιμές των αντιδραστικών στο θειοβαρβιτουρικό οξύ ουσιών (TBARS) στα ερυθρά αιμοσφαίρια καθώς και στον ορό και μειωμένες αντιοξειδωτικές ενζυμικές δραστηριότητες των ερυθροκυττάρων έχουν αναφερθεί σε διαβητική κατάσταση (Brahm

Kumar Tiwari, 2013). Τα TBARS εκφράζονται σαν ισοδύναμα της μαλονδιαλδεΐδης, η οποία σχηματίζει μια ένωση με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBA) με αναλογία μαλονδιαλδεΐδης προς θειοβαρβιτουρικό οξύ 1/2. Αυτά τα προϊόντα υπεροξειδωσής των λιπιδίων εμπλέκονται στην οξειδωτική ζημία των κυττάρων, του DNA, και των πρωτεϊνών. Επιπλέον, μπορούν να επηρεάσουν τα μονοπάτια σηματοδότησης που σχετίζονται με τον οξειδωτικό καταρράκτη, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη και τη σοβαρότητα πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της παθοφυσιολογίας του ΣΔτ2. Πράγματι, η υπεροξειδωσής των λιπιδίων έχει σημαντική συσχέτιση με την ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, η οποία είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΣΔτ2 (Martín-Timón I., 2014).

4. AGEs

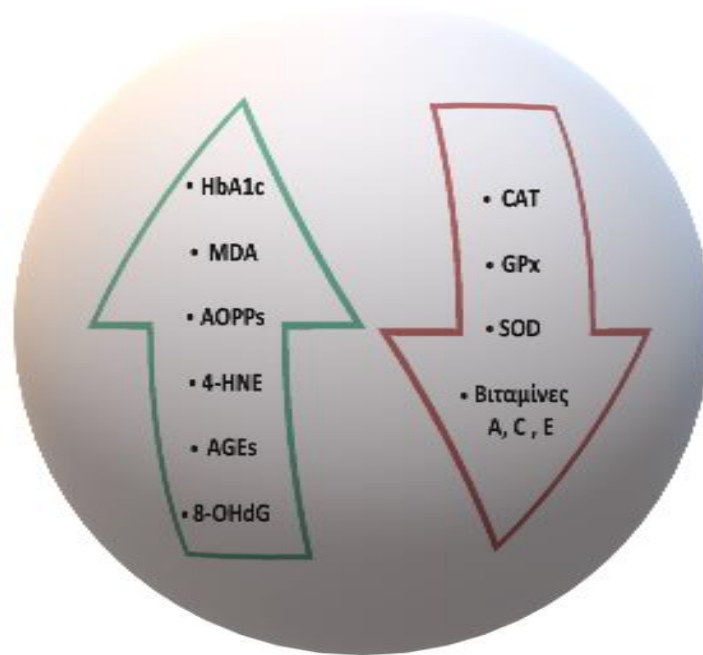
Πέρα από τα προϊόντα υπεροξειδωσής των λιπιδίων, οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να αντιδράσουν με τις πρωτεΐνες και να οδηγήσουν στο σχηματισμό τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοποίησης (AGEs). Όπως και η υπεροξειδωσής των λιπιδίων, τα AGEs είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στην προώθηση της οξειδωτικής βλάβης επιδεινώνοντας τις επιπλοκές του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της αμφιβληστροειδοπάθειας, της νεφροπάθειας, της νευροπάθειας και της καρδιαγγειακής βλάβης (Singh V.P., 2014). Ο αντίκτυπος των AGEs στην πρόκληση κυτταρικής βλάβης στους ασθενείς έχει συζητηθεί στο παρελθόν. (Moldogazieva N.T., 2019)

5. Βιταμίνες

Οι βιταμίνες είναι πολύ σημαντικό μέρος του βιολογικού συστήματος, καθώς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες βιοχημικές διεργασίες. Μεταξύ αυτών, οι βιταμίνες A, C και E δρουν ως αντιοξειδωτικά αποτοξινώνοντας τις ελεύθερες ρίζες. Οποιαδήποτε μεταβολή στα επίπεδά τους αποτελεί σημαντικό βιοδείκτη οξειδωτικού στρες. Αυτές οι βιταμίνες προάγουν επίσης την τοξικότητα παράγοντας προ-οξειδωτικά σε ορισμένες συνθήκες (Esra Birben, 2012).

6. 8-OHdG

Η 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG), στο πυρηνικό και μιτοχονδριακό DNA, είναι μια από τις κυρίαρχες μορφές αλλοιώσεων αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), που συνήθως χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες για το οξειδωτικό στρες (Soqrat Omari Shekaftik, 2021).



Εικόνα 15. Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες στο διαβήτη
(<https://www.hindawi.com/journals/jbm/2013/378790/>)

Κεφάλαιο 3^ο: Πειραματικό μέρος

3.1 Τίτλος Μελέτης

«Οξειδωτικό στρες σε διαβητικούς ασθενείς-μέτρηση επιπέδων αντιοξειδωτικών και οξειδωτικών παραγόντων στον ορό ασθενών με διάφορους τύπους σακχαρώδη διαβήτη».

3.2 Σκοπός πειράματος

Σκοπός της έρευνας που διεξήχθη είναι να μελετηθούν ο δείκτης οξειδωτικού στρες, όπως η μαλονδιαλεδεΐδη (MDA) και η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος (FRAP) σε ασθενείς με διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (συμπεριλαμβανόμενου και του late onset autoimmune-diabetes LADA), τύπου 2 και να τους συσχετίσει με τα επίπεδα ινσουλίνης, C-πεπτιδίου, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), αλλά και άλλων βιοχημικών δεικτών στρες, όπως η highly sensitive C-reactive protein (CRP).

3.3 Μεθοδολογία-Υλικό-Ασθενείς

3.3.1 Μεθοδολογία

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, η οποία εγκρίθηκε κατόπιν υποβολής του αναλυτικού ερευνητικού πρωτοκόλλου της μελέτης μας με Αριθμό εγκρίσεως Επιστημονικού Συμβουλίου του ΓΝΑ «Λαϊκό» Αρ. Πρωτ./Ε.Σ.: 548, πραγματοποιήθηκε συλλογή δείγματος αίματος ασθενών με ΣΔ τύπου 1 ή 2 του Εξωτερικού Ενδοκρινολογικού Ιατρείου, της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Λαϊκό» και του Διαβητολογικού Κέντρου του ΓΝΑ «Λαϊκό», κατόπιν ενημέρωσης και γραπτής συναίνεσης κάθε συμμετέχοντα.

Κάθε δείγμα φυγοκεντρήθηκε στις 3.000 στροφές για 10 λεπτά και έπειτα πραγματοποιήθηκε συλλογή του ορού κάθε ασθενούς. Όλα τα δείγματα φυλάσσονταν στην κατάψυξη (-20° C) του Ερευνητικού Εργαστηρίου Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, στο Αιγάλεω. Τα στοιχεία των ασθενών επεξεργάστηκαν τηρώντας πλήρως το ιατρικό απόρρητο και κωδικοποιήθηκαν καταλλήλως. Στα δείγματα πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις του MDA και

FRAP. Οι αναλύσεις των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων στον ορό αίματος πραγματοποιήθηκαν στο Ερευνητικό Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας (ChemBiochemCosm) του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

3.3.2 Σχεδιασμός πληθυσμού μελέτης

Για την αποτελεσματική εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων της παρούσας μελέτης, λήφθηκαν n=10-15 δείγματα ορού αίματος, από υγιείς, μη διαβητικούς εθελοντές με φυσιολογική καμπύλη σακχάρου ή/ και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb1Ac), οι οποίοι αποτελούν την ομάδα υγιών μαρτύρων (control group), n=20-40 δείγματα ασθενών με διαβήτη τύπου 2, n=30 δείγματα ασθενών με διαβήτη τύπου1 ή τύπου LADA. Ως ομάδα ελέγχου «αρνητικοί μάρτυρες (negative control)», ορίστηκαν άντρες και γυναίκες με επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c <5,5%, με επίπεδα γλυκόζης νηστείας <100 mg/dl και με επίπεδα του γενικού δείκτη φλεγμονής CRP <5,0 mg/L, (δηλαδή στα φυσιολογικά επίπεδα CRP). Τα άτομα που συμμετέχουν σε αυτή την μελέτη, είναι άντρες και γυναίκες, άνω των 18 ετών, που έχουν πρώτα ενημερωθεί για τους σκοπούς της μελέτης μας και έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης της έρευνας.

3.4 Μεθοδολογία Πειραμάτων

3.4.1 Δείκτης αντιοξειδωτικής ικανότητας (FRAP)- Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα ορού

Για να μετρήσουμε τα επίπεδα της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του ορού, πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ικανότητας αναγωγής του συμπλόκου Fe^{3+} -TPTZ σε Fe^{2+} -TPTZ από τα αντιοξειδωτικά του ορού. Σε χαμηλό pH η αναγωγή του συμπλόκου τρισθενούς σιδήρου-τριπυριδυλοτριαζίνη σε σύμπλοκο δισθενούς σιδήρου-TPTZ (Fe^{+2} -TPTZ) (φέρει έντονο μπλε χρώμα) μπορεί να μετρηθεί από την αλλαγή που προκύπτει στην απορρόφηση σε μήκος κύματος (λ) 593 nm. Συμπερασματικά, η αλλαγή στην απορρόφηση είναι αυτή που σχετίζεται άμεσα με τη «συνολική» αναγωγική ικανότητα των αντιοξειδωτικών (ως δότες ηλεκτρονίων), αντιοξειδωτικών που υπάρχουν στο μίγμα της αντίδρασης.

3.4.1.1 Υλικά

- Επωαστικός κλίβανος WTCbinder
- Αποστειρωμένα ποτήρια
- Αναλυτικός ζυγός KERN ABJ-NM/ABS-N
- Πιπέτες 2:20, 20:200 , 100:1000 μL
- Στατό
- Φωτόμετρο Ultrospect 2100 pro
- Δοκιμαστικοί Σωλήνες
- Κυψελίδες
- Eppendorf

3.4.1.2 Αντιδραστήρια

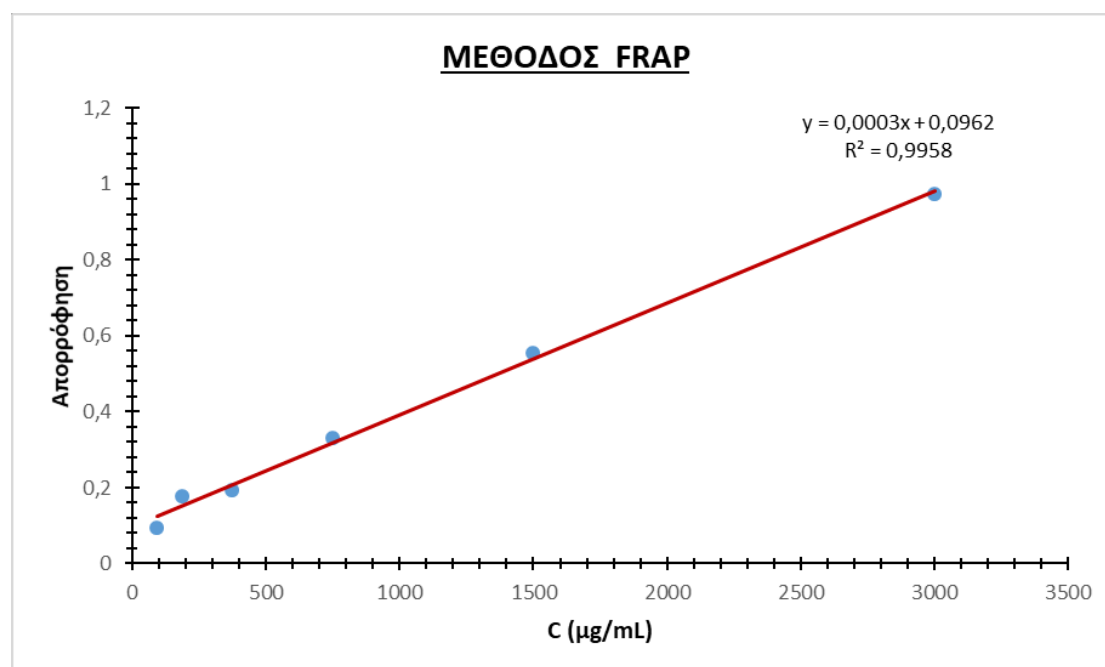
- Διάλυμα οξικού οξέος 300 mM pH 3,6
3,1 gr τριένυδρου οξικού νατρίου ($\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$) διαλύονται σε 16 mL οξικό οξύ (CH_3COOH) και ογκομετρούνται σε τελικό όγκο 1L με dH_2O
 - Stock διάλυμα TPTZ (10x) 100 mM (0,312 gr σε $V_{\text{τελικό}}$ 10mL)
(M.B. 312.34)
HCl 37% (M.B. 36.46) 1M
Για να φτιαχτεί TPTZ 10x (100mM)-HCl (400mM) τελικού όγκου 10 mL:
σε 0,312 gr TPTZ έγινε προσθήκη 6,1 mL dH_2O και έπειτα 3,9 mL HCl 1M.
 - Stock $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (M.B. 270,30) 200mM (10x)
0,54 gr σε 10 mL dH_2O
 - Για το αντιδραστήριο FRAP (1x) :
Αραίωση 1:10 στο stock διάλυμα TPTZ και στο διάλυμα FeCl_3 και έπειτα ανάμιξη οξικού οξέος με τα παραπάνω σε αναλογία 10:1:1 αντίστοιχα (κάθε φορά η ανάμιξη γινόταν αυθημερόν)
 - Οροί αίματος
- Για την πρότυπη καμπύλη:
- Χρήση $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 3mM όπου ζυγίστηκαν 17 mg σε 20 mL H_2O

3.4.1.3 Πειραματική Διαδικασία

Για την πρότυπη καμπύλη:

- Πραγματοποιήθηκαν διαδοχικές αραιώσεις 1:2 του FeSO_4 ξεκινώντας από 3000 μM έως 93,75 μM .
- Τοποθετήθηκαν σε δοκιμαστικούς σωλήνες :
40 μL FeSO_4 από κάθε αραιώση με προσθήκη 1,2 mL του αντιδραστηρίου FRAP, και σε έναν άλλον δοκιμαστικό σωλήνα 40 μL νερού με ίδια ποσότητα αντιδραστηρίου FRAP (τυφλό διάλυμα).
- Επώαστηκαν οι δοκιμαστικοί σωλήνες στον επωαστικό κλίβανο στους 37°C για 4 λεπτά.
- Ύστερα φωτομετρήθηκαν σε 593 nm αφού πρώτα μηδενίστηκε το φωτόμετρο με το τυφλό.

Με την παραπάνω διαδικασία, δημιουργήθηκε η ακόλουθη πρότυπη καμπύλη:



Για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης των ορών των ασθενών:

- πραγματοποιήθηκε η ίδια πειραματική πορεία με την διαφορά ότι σε 1,2 mL αντιδραστηρίου FRAP προστέθηκαν 40 μL ορού.
- Με βάση την εξίσωση που προέκυψε από την πρότυπη καμπύλη υπολογίστηκε και η συγκέντρωση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας κάθε ορού.

3.4.2 Δείκτης οξειδωτικού στρες TBA

Το οξειδωτικό στρες στο κυτταρικό περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό άκρως ενεργών και ασταθών υπεροξειδίων των λιπιδίων από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA). Προϊόν της διάσπασης αυτών των ασταθών μορίων είναι η μαλονδιαλδεΐδη (MDA). Η μαλονδιαλδεΐδη μπορεί να προσδιοριστεί μέσω της αντίδρασής της με το θειοβαρβιτουρικό οξύ. Έτσι, τα TBARS εκφράζονται σαν ισοδύναμα της μαλονδιαλδεΐδης, η οποία σχηματίζει μία ένωση με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBA) με αναλογία μαλονδιαλδεΐδης προς θειοβαρβιτουρικό οξύ 1/2. Η μέτρηση της μαλονδιαλδεΐδης είναι μία φωτομετρική μέθοδος για τον προσδιορισμό του βαθμού υπεροξείδωσης των λιπιδίων.

3.4.2.3 Υλικά

- | | |
|---|---|
| • Επωαστικός κλίβανος WTCbinder | • Αποστειρωμένα ποτήρια |
| • Αναλυτικός ζυγός KERN ABJ-NM/ABS-N | • Πιπέτες 2:20, 20:200, 100:1000 μL |
| • Στατό | • Φωτόμετρο Ultrospect 2100 pro |
| • Γυάλινοι δοκιμαστικοί Σωλήνες | • Κυψελίδες |
| • Eppendorf | • Φυγόκεντρος ECONOSPIN Sorvall Instruments |
| • Παγοκύστεις | • Πεχάμετρο |
| • Ποτήρι ζέσεως | • Μαγνητάκι |
| • Θερμαινόμενος αναδευτήρας VELP SCIENTIFICA AREX DIGITAL PRO | • Parafilm |

3.4.2.4 Αντιδραστήρια

- Tris-HCl 200 mM (pH 7,4)

M.B. (Tris): 121,14

M.B. (HCl): 36,46 (stock 37%) [10,1 N]

Για την δημιουργία \approx 100 mL του Tris-HCl buffer:

- 25 mL Tris (200 mM), όπου ζυγίστηκαν 0,61 g και διαλύθηκαν σε 25 mL νερού
- 42 mL HCl (0,1 N), όπου έγινε διάλυση 0,42 mL του stock 37% HCl (10,1 N) σε 42 mL νερού.
- Στη συνέχεια, σε ένα ποτήρι ζέσεως τοποθετούνται τα 25 mL από το Tris και γίνεται αργή προσθήκη των 42 mL του HCl και μετά προσθήκη H₂O ως τα 100 mL.
- Έλεγχος του pH αν βρίσκεται στο 7,4.

- Διάλυμα Na₂SO₄ (2 M) – TBA (55 mM)

M.B. (TBA): 144,1

M.B. (Na₂SO₄): 142,04

Για παρασκευή 10 mL διαλύματος:

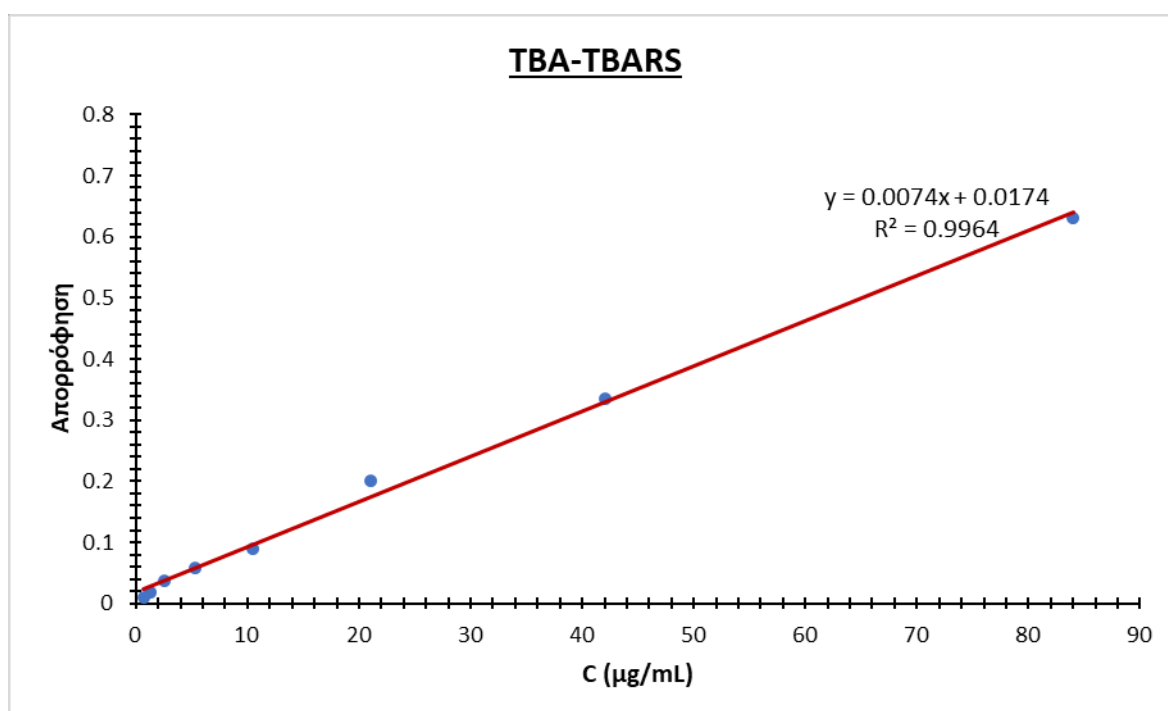
- Ζυγίστηκαν 2.84 g Na₂SO₄ και 0.08 g θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBA)
 - Μεταφορά σε ένα ποτήρι ζέσεως και προσθήκη 10 mL H₂O
 - Θέρμανση και ανάδευση με μαγνητάκι μέχρι να διαλυθούν τα συστατικά πλήρως.
- TCA 35%:
 - Ζύγιση 35 g TCA και διάλυση σε απεσταγμένο H₂O ώστε ο τελικός όγκος να φτάσει τα 100 mL H₂O (σε θερμοκρασία δωματίου).
 - TCA 70%:
 - 70 g TCA διαλύθηκαν σε απεσταγμένο H₂O ώστε ο τελικός όγκος να φτάσει τα 100 mL H₂O (σε θερμοκρασία δωματίου).

3.4.2.5 Πειραματική Διαδικασία:

Για την πρότυπη καμπύλη:

- 1) Πραγματοποιήθηκαν 8 διαδοχικές αραιώσεις 1:2 σε αρχικό διάλυμα MDA ξεκινώντας από 83,5 $\mu\text{g/mL}$ έως 0,65 $\mu\text{g/mL}$.
- 2) Σε δοκιμαστικούς σωλήνες πραγματοποιήθηκε προσθήκη 50 μL MDA κάθε αραιώσης (και 50 μL dH_2O για το τυφλό)
- 3) Προσθήκη 250 μL TCA 35% και 250 μL Tris-HCl και ανάδευση
- 4) Επώαση για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου
- 5) Προσθήκη 500 μL Na_2SO_4 – TBA και επώαση στους 95 $^\circ\text{C}$ για 45 min στον επωαστικό κλίβανο
- 6) Μεταφορά των σωλήνων σε νερό με πάγο και τους αφήνουμε να κρυώσουν για 5 min
- 7) Προσθήκη 500 μL TCA 70% και ανάδευση
- 8) Φυγοκέντρηση στα 3000 rpm για 6 min
- 9) Μεταφορά με πιπέτα 900 μL από το υπερκείμενο σε κυψελίδα και μέτρηση της απορρόφησης στα 530 nm

Με την παραπάνω διαδικασία, δημιουργήθηκε η ακόλουθη πρότυπη καμπύλη:



Για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του TBA στους ορούς των ασθενών:

- πραγματοποιήθηκε η ίδια πειραματική πορεία με την διαφορά ότι σε δοκιμαστικούς σωλήνες πραγματοποιήθηκε προσθήκη 50 μL ορού
- Με βάση την εξίσωση που προέκυψε από την πρότυπη καμπύλη, υπολογίστηκε και η συγκέντρωση TBARS κάθε ορού.

Κεφάλαιο 4^ο: Αποτελέσματα

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων και τα διαγράμματα, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο R, έκδοση 4.2.0.

Ως ομάδα ελέγχου «αρνητικοί μάρτυρες (negative control)», ορίστηκαν άντρες και γυναίκες με επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c <5,5%, με επίπεδα γλυκόζης νηστείας <100 mg/dl και με επίπεδα του γενικού δείκτη φλεγμονής CRP <5,0 mg/L (δηλαδή στα φυσιολογικά επίπεδα CRP).

Στην ομάδα πληθυσμού 1 ανήκουν οι ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή άλλο αυτοάνοσο τύπο σακχαρώδη διαβήτη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου Lada, στην ομάδα πληθυσμού 2 ανήκουν οι ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Πίνακας 6. Σύγκριση κλινικοδημογραφικών παραγόντων ανά ομάδα πληθυσμού της μελέτης

Κλινικοδημογραφικοί παράγοντες	Αυτοάνοσος σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔΤ1, Lada, αυτοάνοσος) ➤ 21 άτομα	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ➤ 31 άτομα	Αρνητικοί μάρτυρες (negative control) ➤ 14 άτομα
Φύλο (Άντρες-Γυναίκες)	10 άντρες – 11 γυναίκες	15 άντρες– 16 γυναίκες	3 άντρες – 11 γυναίκες
Ηλικία (mean ±SD)	43.4 (±15.6)	62.7 (±12.7)	28.4 (± 9.5)
Έτη διαβήτη (από τη διάγνωση)	16.2 (±15.8)	8.5 (±7.6)	-
BMI (mean ±SD)	24.8 (±5.1)	30.2 (±4.5)	22.2 (±2.3)
Υπέρταση	1 (2%)	18 (28.5%)	-
Υπερλιπιδαιμία (Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων)	2 (10%)	13 (44.8%)	1 (7.1%)
Χρήση αλκοόλ	-	2 (6.9%)	-
Κάπνισμα	5 (25%)	5 (17.2%)	1 (7.1%)

Εμμηνόπαυση	4 (20%)	14 (48.2%)	-
Διαβητικές οφθαλμολογικές επιπλοκές	5 (25%)	3 (10.3%)	-
Διαβητική νεφροπάθεια	-	-	-
Διαβητική νευροπάθεια	4 (20%)	-	-
Διαβητική αγγειοπάθεια κάτω άκρων	2 (10%)	1 (3.4%)	-
Φαρμακευτική αντιδιαβητική αγωγή (πλήθος/ ποσοστό)			-
0 ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ, αντλία ινσουλίνης	3 (16.6%)	-	-
1 ΒΡΑΔΕΙΑΣ (ΜΑΚΡΑΣ) ΔΡΑΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	7 (38.8%)	2 (7.4%)	-
2 ΒΡΑΔΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ + ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ	4 (22.2%)	4 (14.8%)	-
3 ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ	1 (5.6%)	12 (44.4%)	-
4 ΕΝΕΣΙΜΗ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	1 (5.6%)	3 (11.1%)	-
5 ΕΝΕΣΙΜΗ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ + ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ	-	3 (11.1%)	-
6 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΤΑΧΕΙΑΣ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΒΡΑΔΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ	-	4 (14.8%)	-

Πίνακας 7. Σύγκριση βιοχημικών παραμέτρων ανά ομάδα πληθυσμού της μελέτης

Βιοχημικές παράμετροι	Αυτοάνοσος σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔΤ1, Lada, αυτοάνοσος)	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	Αρνητικοί μάρτυρες (negative control)
(Διάμεση τιμή, median \pmSD)	Διάμεση τιμή (median) \pm SD (τυπική απόκλιση)	Διάμεση τιμή (median) \pm SD (τυπική απόκλιση)	Διάμεση τιμή (median) \pm SD (τυπική απόκλιση)
Πρόσφατη τιμή γλυκόζης νηστείας (Φ.Τ. 70-110 mg/dl)	152.2 (\pm 66.3)	125.9 (\pm 44.5)	95 (\pm 13.1)
HbA1c % (Φ.Τ. 4,8-6,0)	8.3 (\pm 1.8)	6.9 (\pm 1.8)	5.2 (\pm 0.2)
Total CHOL (Φ.Τ. 140-200 mg/dl)	156.1 (\pm 30.5)	164.6 (\pm 37.8)	160.3 (\pm 26.4)
HDL (Φ.Τ. 4-60 mg/dl)	59.3 (\pm 16.2)	50 (\pm 14.9)	57.6 (\pm 11.5)
LDL (Φ.Τ. <100 mg/dl)	75.3 (\pm 26.9)	92.5 (\pm 40.1)	86.7 (\pm 21.4)
Τριγλυκερίδια (Φ.Τ. 50-150 mg/dl)	88.5 (\pm 70.8)	147.5 (\pm 69.4)	83 (\pm 48.5)
Ουρικό οξύ (Φ.Τ. 3,4-7,0 mg/dl)	4 (\pm 0.95)	4.6 (\pm 1.1)	4.2 (\pm 0.99)

CRP (Φ.Τ. 0,0-5,0 mg/L)	0.96 (±0.7)	1.1 (±0.97)	1 (±0.8)
Ινσουλίνη (Φ.Τ.: 5-20 µU/ml)	13.6 (±14.9)	16 (±17.8)	18.5 (±11.5)
C-πεπτιδιο (Φ.Τ.: 0,8 - 4,4 ng/ml)	0.28 (±0.5)	1.99 (±0.5)	3.62 (±2.5)
Anti-GAD	8 (40%)	-	-
Anti-IA2	4 (20%)	-	-
Anti-ZnT8	2 (10%)	-	-
Anti-IAA	1 (5.6%)	-	-

Πίνακας 8. Σύγκριση αντιοξειδωτικών/οξειδωτικών παραγόντων ανά ομάδα πληθυσμού της μελέτης

Αντιοξειδωτικοί/ οξειδωτικοί παραγόντες (median ±SD)	1) Αυτοάνοσος σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔΤ1, Lada, αυτοάνοσος) Group 1	2) Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 Group 2	3) Αρνητικοί μάρτυρες (negative control) Group Control
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος (FRAP) (Τιμές αναφοράς: 611,7-959,5 µM)	684.5 (±157.9)	776.8 (±304.6)	848.5 (±129.5)
Δείκτης οξειδωτικού	3.32 (±1.7)	6.02 (±8.2)	3.8 (±2.8)

στρες TBA /MDA (Τιμές αναφοράς: 0,45 - 6,19 µg/mL MDA)			
---	--	--	--

Πραγματοποιήθηκε μη παραμετρικός έλεγχος διαφοράς διαμέσων Kruskal wallis και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος για κανένα συνδυασμό των τριών ομάδων (p -value > 0,5, εικόνα 16). Χρησιμοποιώντας τον ίδιο μη παραμετρικό έλεγχο βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή του δείκτη οξειδωτικού στρες των αρνητικών μαρτύρων και των ασθενών με ΣΔΤ2 (p -value = 0,047, εικόνα 17), καθώς και μεταξύ των ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2 (p -value = 0,047, εικόνα 17).

Πραγματοποιήθηκε μη παραμετρικός έλεγχος διαφοράς διαμέσων Kruskal wallis και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή CRP για κανένα συνδυασμό των τριών ομάδων (p -value > 0,5). Χρησιμοποιώντας τον ίδιο μη παραμετρικό έλεγχο βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή HbA1c μεταξύ όλων των ομάδων (p -value < 0,05, εικόνα 22).

Επιπλέον, ο ίδιος έλεγχος έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή του BMI μεταξύ των αρνητικών μαρτύρων και των ΣΔΤ2 (p -value < 0,001, εικόνα 18) και στη διάμεση τιμή του BMI μεταξύ των ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2 (p -value < 0,001, εικόνα 18). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή του BMI μεταξύ των αρνητικών μαρτύρων και των ΣΔΤ1.

Τέλος, ο έλεγχος έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του C-πεπτιδίου μεταξύ των αρνητικών μαρτύρων και ΣΔΤ1 (p -value = 0.021, εικόνα 19) αλλά και μεταξύ των ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2 (p -value = 0.021, εικόνα 19).

Οι παρακάτω πίνακες δείχνουν τις τιμές των p -values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων. Στατιστικά σημαντικές θεωρούνται οι τιμές p -value: < 0.05.

Πίνακας 9. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος (FRAP)

Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος (FRAP)	ΣΔΤ1	ΣΔΤ2	Αρνητικοί μάρτυρες
ΣΔΤ1	-		
ΣΔΤ2	0,88	-	
Αρνητικοί μάρτυρες	0,18	0,54	-

Πίνακας 10. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς το δείκτη οξειδωτικού στρες (TBA/MDA)

Δείκτης οξειδωτικού στρες (TBA/MDA)	ΣΔΤ1	ΣΔΤ2	Αρνητικοί μάρτυρες
ΣΔΤ1	-		
ΣΔΤ2	0,047	-	
Αρνητικοί μάρτυρες	0,92	0,047	-

Πίνακας 11. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς το βιοχημικό δείκτη CRP

CRP	ΣΔΤ1	ΣΔΤ2	Αρνητικοί μάρτυρες
ΣΔΤ1	-		
ΣΔΤ2	0,94	-	
Αρνητικοί μάρτυρες	0,94	0,94	-

Πίνακας 12 Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)

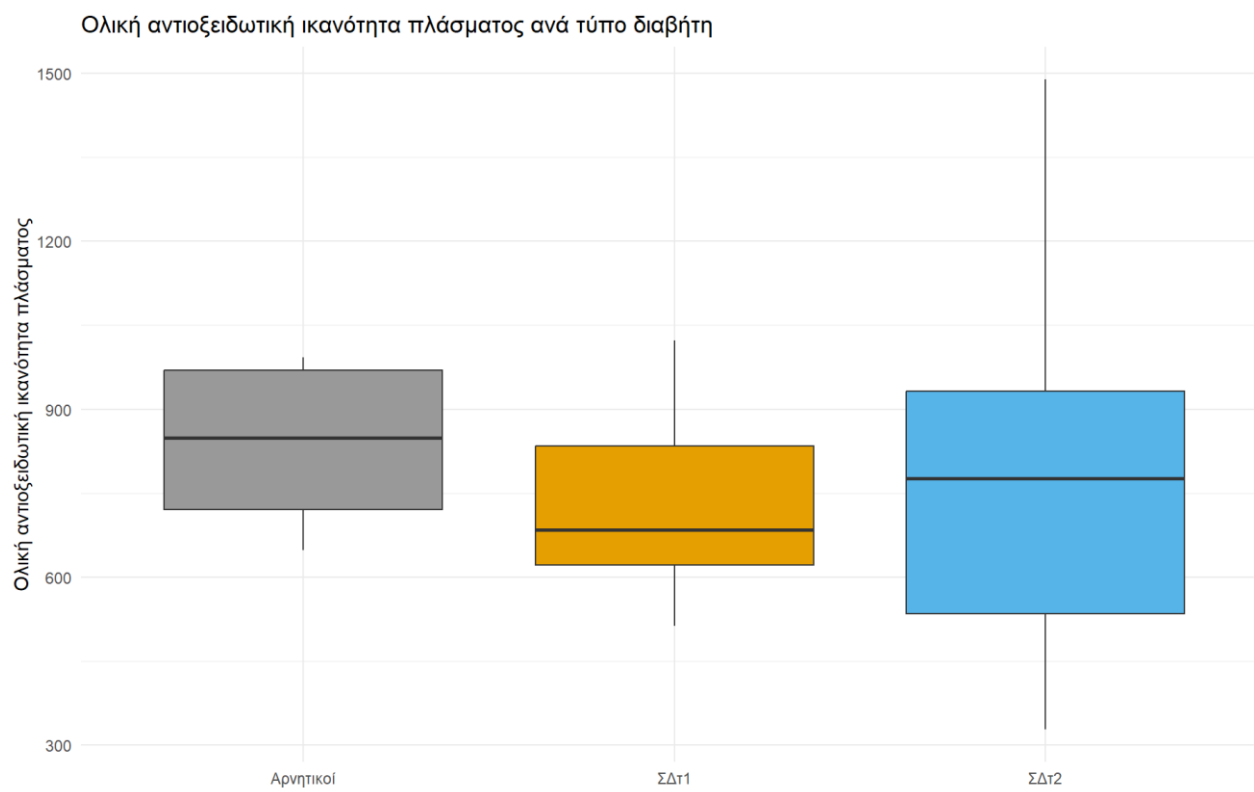
HbA1c	ΣΔΤ1	ΣΔΤ2	Αρνητικοί μάρτυρες
ΣΔΤ1	-		
ΣΔΤ2	0,0014	-	
Αρνητικοί μάρτυρες	<0,001	<0,001	-

Πίνακας 13. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς το δείκτη του C-πεπτιδίου

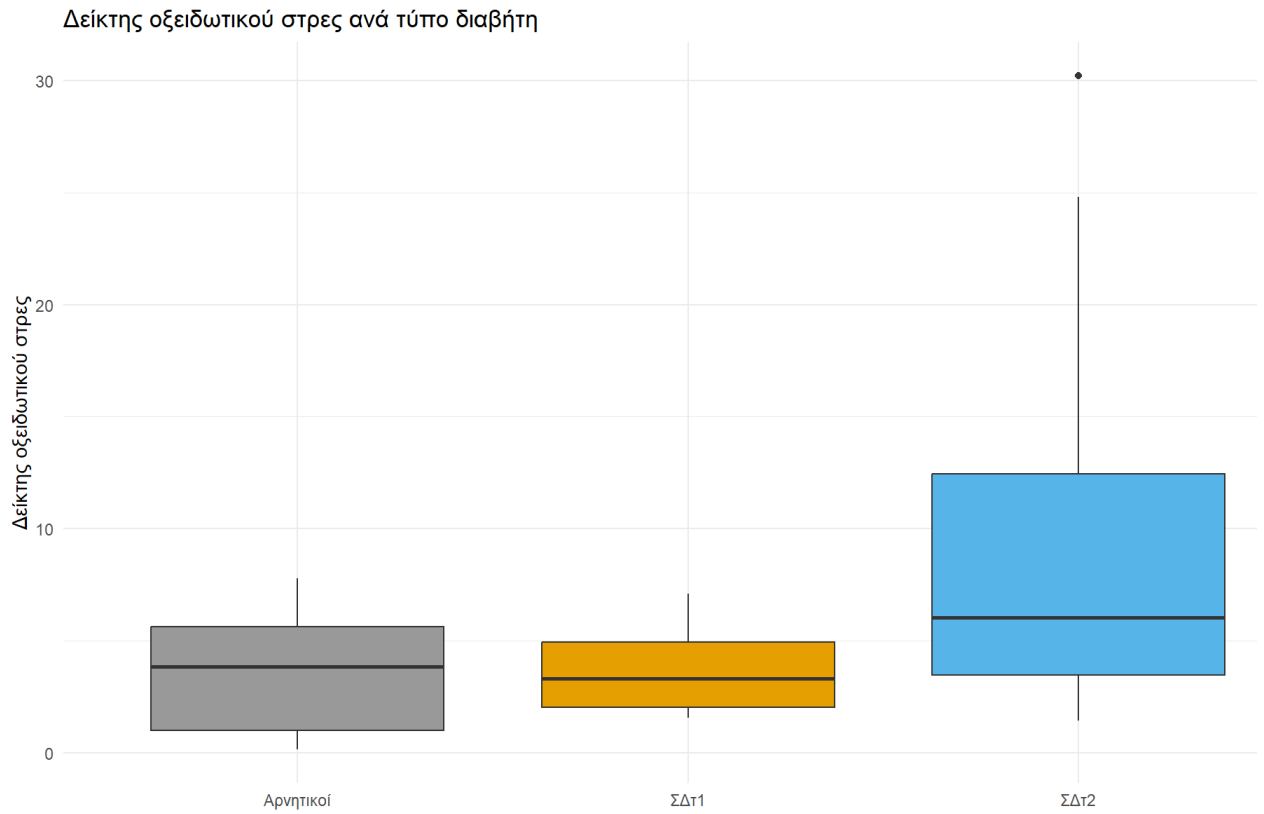
C-πεπτίδιο	ΣΔΤ1	ΣΔΤ2	Αρνητικοί μάρτυρες
ΣΔΤ1	-		
ΣΔΤ2	0,021	-	
Αρνητικοί μάρτυρες	0,021	0,7	-

Πίνακας 14. Τιμές των p-values των ελέγχων διαφοράς διαμέσων, μεταξύ των ομάδων ελέγχου ως προς το δείκτη μάζας σώματος (BMI)

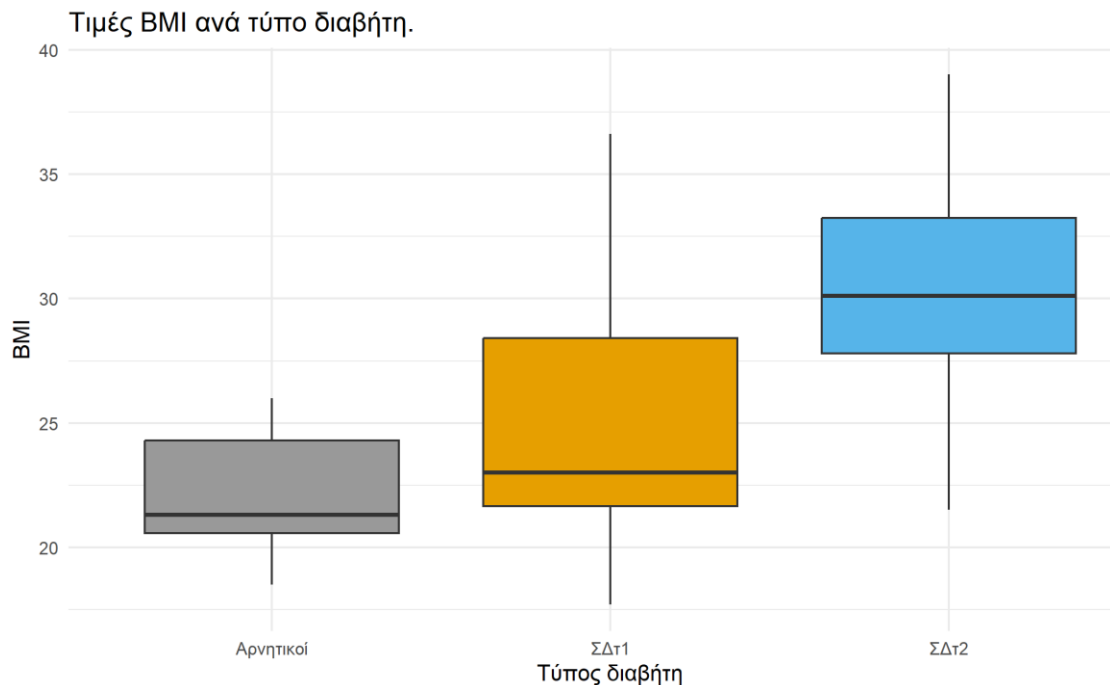
BMI	ΣΔΤ1	ΣΔΤ2	Αρνητικοί μάρτυρες
ΣΔΤ1	-		
ΣΔΤ2	<0.001	-	
Αρνητικοί μάρτυρες	0,135	<0,001	-



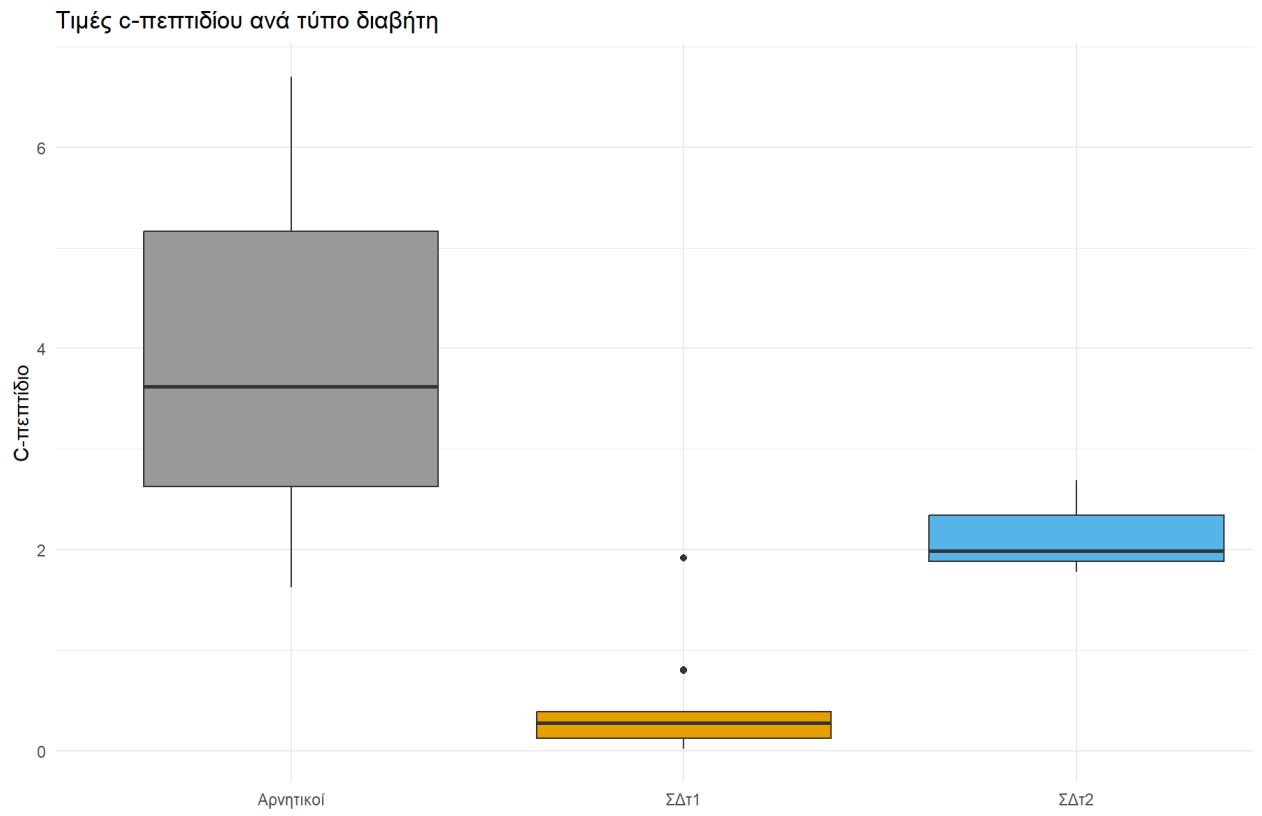
Εικόνα 16. Θηκόγραμμα τιμών FRAP για κάθε τύπο διαβήτη.



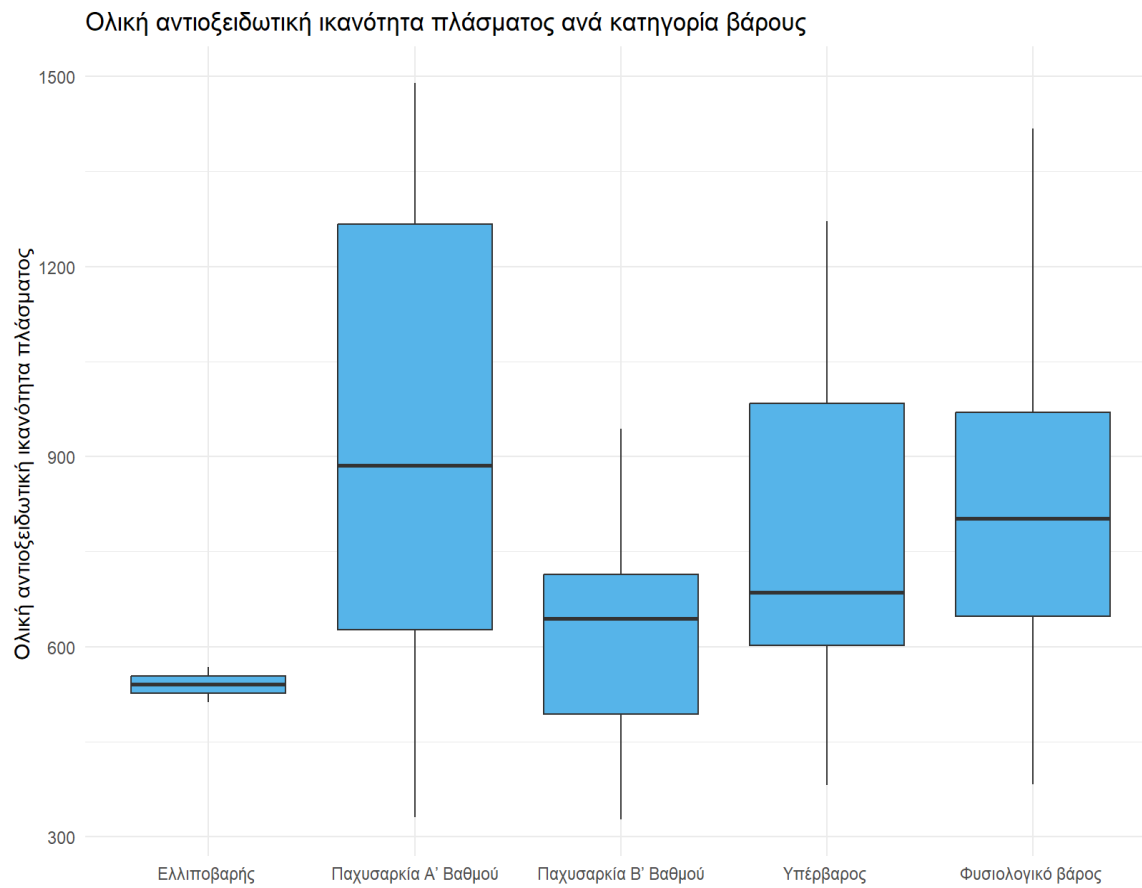
Εικόνα 17. Θηκόγραμμα τιμών TBA/MDA για κάθε τύπο διαβήτη.



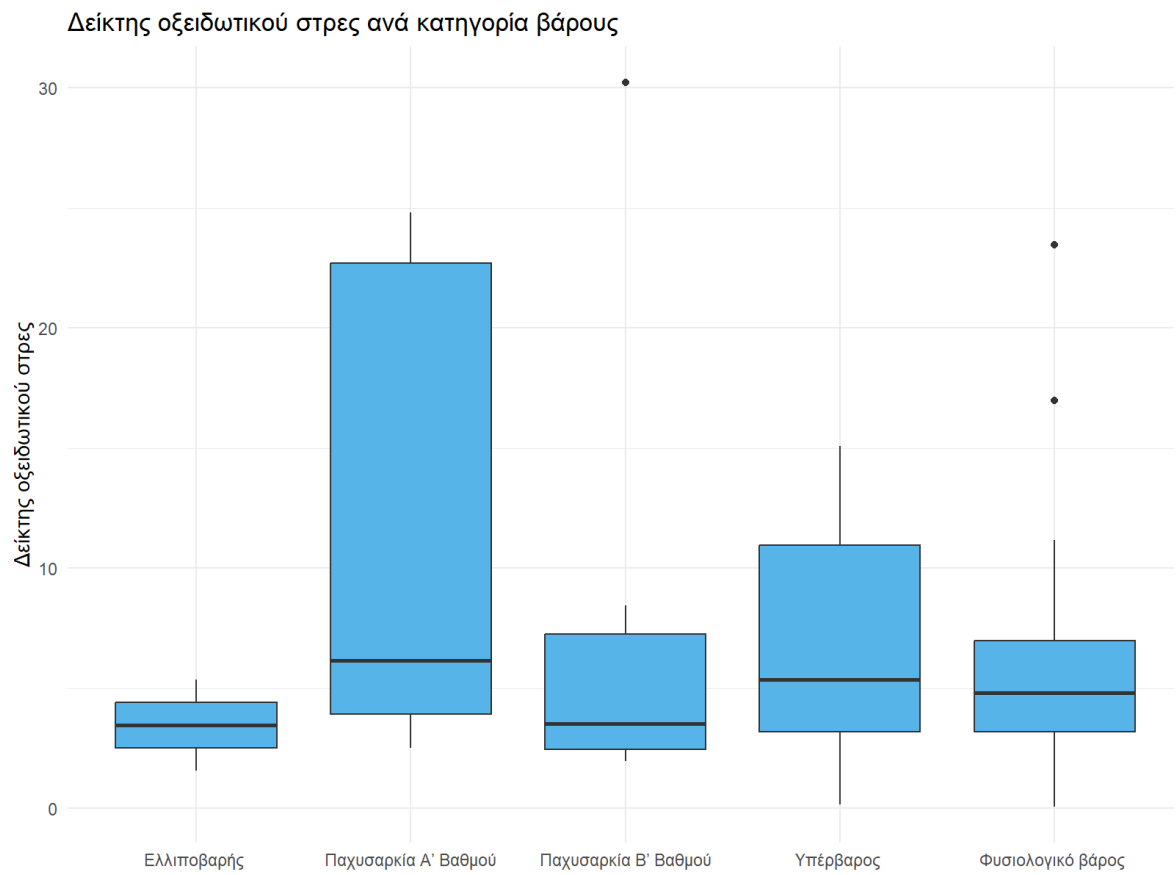
Εικόνα 18. Θηκόγραμμα τιμών BMI για κάθε τύπο διαβήτη.



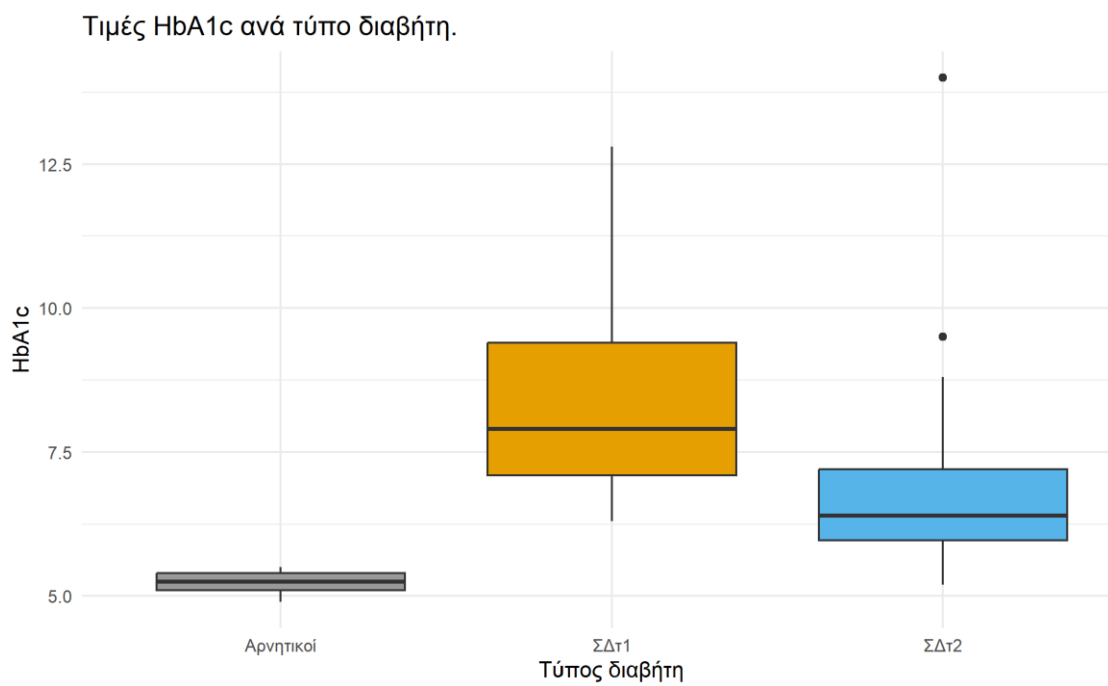
Εικόνα 19. Θηκόγραμμα τιμών C-πεπτιδίου για κάθε τύπο διαβήτη.



Εικόνα 20. Θηκόγραμμα τιμών FRAP για κάθε κατηγορία βάρους.



Εικόνα 21. Θηκόγραμμα τιμών TBA/MDA για κάθε κατηγορία βάρους.



Εικόνα 22. Θηκόγραμμα τιμών HbA1c για κάθε τύπο διαβήτη.

Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση στατιστικής γραμμικής συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών HbA1c με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος μεταξύ των ομάδων πληθυσμού της μελέτης, της HbA1c με το δείκτη οξειδωτικού στρες (MDA) μεταξύ των ομάδων πληθυσμού της μελέτης μας και αντιστοίχως για το C-πεπτίδιο, με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος R, υπολογίζοντας το δείκτη συσχέτισης ρ (Correlation index, corr).

Η μόνη περίπτωση όπου υπάρχει γραμμική συσχέτιση είναι στις μεταβλητές HbA1c ~ FRAP για τους ασθενείς με ΣΔΤ1.

Ο συντελεστής γραμμικής συσχέτισης (corr στα πινακάκια που ακολουθούν) παίρνει τιμές από -1 έως 1. Το μηδέν (0) σημαίνει πως ΔΕΝ υπάρχει γραμμική συσχέτιση, ενώ όσο πιο κοντά πάμε στα -1 και 1, τόσο πιο ισχυρή γραμμική συσχέτιση θα έχουμε, αρνητική για -1 και θετική για 1.

Αρνητική (κοντά στο -1) σημαίνει πως οι μεταβλητές είναι αντιστρόφως ανάλογες, ενώ θετική υποδηλώνει ανάλογες μεταβλητές. Για να ισχυριστούμε πως υπάρχει γραμμική συσχέτιση θέλουμε τιμές $\text{corr} > 0.5$ ή $\text{corr} < -0.5$, αλλά παράλληλα θέλουμε και $p\text{-value} < 0.05$, ώστε να θεωρούνται τα αποτελέσματα και στατιστικά σημαντικά. Στην περίπτωση της μελέτης μας βγήκαν αρκετές συσχετίσεις με τις επιθυμητές τιμές, αλλά αυτό δεν ήταν αρκετό, αφού οι έλεγχοι παρουσίασαν πολύ μεγάλες τιμές στο $p\text{-value}$ και έτσι δεν παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα.

Από το στατιστικό έλεγχο του Pearson, προέκυψε η ύπαρξη θετικής γραμμικής συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών HbA1c και FRAP για τους ασθενείς με ΣΔΤ1 ($\rho = 0.6$, $p\text{-value} = 0.018$).

Ακολουθούν οι στατιστικές συσχετίσεις με το στατιστικό έλεγχο: Pearson's product-moment correlation που πραγματοποιήθηκαν:

➤ C-πεπτίδιο ~ FRAP ~ ΣΔΤ1

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = 0.16105, df = 9, p-value = 0.8756
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.5644200  0.6331209
sample estimates:
 cor
0.05360454
```

➤ C-πεπτίδιο ~ FRAP ~ ΣΔΤ2

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = -1.1641, df = 1, p-value = 0.4518
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
sample estimates:
      cor
-0.7585424
```

➤ C-πεπτίδιο ~ FRAP ~ Αρνητικοί μάρτυρες

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = 1.3236, df = 1, p-value = 0.4119
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
sample estimates:
      cor
0.7978877
```

➤ **HbA1c ~ FRAP ~ ΣΔΤ1**

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = 2.7018, df = 13, p-value = 0.01813
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 0.1261563 0.8506273
sample estimates:
      cor
0.5996657
```

➤ HbA1c ~ FRAP ~ ΣΔΤ2

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = 0.60262, df = 26, p-value = 0.552
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
95 percent confidence interval:
-0.2674192 0.4698699
sample estimates:
      cor
0.1173672
```

➤ HbA1c ~ FRAP ~ Αρνητικοί μάρτυρες

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = -0.35368, df = 10, p-value = 0.7309
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.6439737  0.4942806
sample estimates:
      cor
-0.111151
```

➤ HbA1c ~ TBA ~ ΣΔΤ1

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = 0.46328, df = 9, p-value = 0.6542
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.4923300  0.6893796
sample estimates:
      cor
0.1526189
```

➤ HbA1c ~ TBA ~ ΣΔΤ2

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = -0.83298, df = 25, p-value = 0.4127
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.5123496  0.2300493
sample estimates:
      cor
-0.1643308
```

➤ HbA1c ~ TBA ~ Αρνητικοί μάρτυρες

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = -0.57041, df = 8, p-value = 0.5841
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.7357381  0.4933435
sample estimates:
      cor
-0.1976896
```

➤ C-πεπτίδιο ~ TBA ~ ΣΔΤ1

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = 0.68255, df = 5, p-value = 0.5252
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.5910575  0.8566644
sample estimates:
      cor
0.2919459
```

➤ C-πεπτίδιο ~ TBA ~ ΣΔΤ2

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = -0.062133, df = 1, p-value = 0.9605
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
sample estimates:
      cor
-0.06201297
```

➤ C-πεπτίδιο ~ TBA ~ Αρνητικοί μάρτυρες

Pearson's product-moment correlation

```
data: x and y
t = -0.7487, df = 1, p-value = 0.5909
alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0
sample estimates:
      cor
-0.5993343
```

Περίληψη των αποτελεσμάτων της έρευνάς μας, όπως υπεβλήθη στο 51^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, 10-13 Απριλίου 2024, Ζάππειο Μέγαρο, Αθήνα:

“ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Π. Παπαλέξης^{1,2}, Μ. Τράπαλη², Σ.Π. Λόντου^{3,4}, Α. Καράμπελα¹, Α. Πιτσινή², Ε.Μαστρογιαννάκου², Β.Σιαμpanοπούλου¹, Α.Α. Λαφιωνιάτης¹, Π. Καρκαλούσος², Ν. Τεντολούρης⁴, Α. Αγγελούση¹

¹Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα,

²Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας (ChemBiochemCosm), Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αιγάλεω, Αθήνα,

³Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα,

⁴Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα.

Σκοπός: Η μελέτη του οξειδωτικού στρες μέσω του βαθμού υπεροξειδωσης των λιπιδίων από την αντίδραση του θειοβαρβιτουρικού οξέος με τη μαλονδιαλδεϋδη (MDA), καθώς και της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος (FRAP) σε ασθενείς με διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1 και 2 και η συσχέτιση με τα επίπεδα C-πεπτιδίου, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).

Μέθοδοι: Συλλέχθηκε ορός αίματος από 66 άτομα. Συγκρίθηκαν τρεις ομάδες: η ομάδα 1 (n=21) με ΣΔ τύπου 1, η ομάδα 2 (n=31) με ΣΔ τύπου 2 και η ομάδα 3 (n=14) αρνητικοί μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας, αντίστοιχου φύλου και δείκτη μάζας σώματος (BMI). Η ομάδα αρνητικού ελέγχου ορίστηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Ένωσης του 2022. Η μέτρηση του δείκτη MDA βασίστηκε σε φωτομετρική μέθοδο για τον προσδιορισμό του βαθμού υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Η απορρόφηση μετρήθηκε σε μήκος κύματος 530 nm. Τα ολικά επίπεδα FRAP μετρήθηκαν μέσω της ικανότητας μείωσης του συμπλόκου Fe 3+ -TPTZ σε Fe 2+TPTZ, από τα αντιοξειδωτικά του πλάσματος.

Η απορρόφηση μετρήθηκε φασματοφωτομετρικά σε μήκος κύματος 593 nm. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα R, έκδοση 4.2.0. Όλες οι ποσοτικές παράμετροι παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές \pm τυπική απόκλιση (SD).

Αποτελέσματα: Συγκρίνοντας τις 3 ομάδες πληθυσμού της μελέτης μας (ομάδα 1 vs. ομάδα 2 vs. ομάδα 3), τα επίπεδα HbA1c ήταν σημαντικά πιο αυξημένα στην ομάδα 1 συγκριτικά με την ομάδα 2 και την ομάδα 3 ($8,3 \pm 1,8$ έναντι $6,9 \pm 1,8$ έναντι $5,2 \pm 0,2$, με $p = 0,0014$ και $p = <0,001$, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα του C-πεπτιδίου ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα 1 από την ομάδα 2 και την ομάδα 3 (0.1 ± 1.3 vs. 2.2 ± 0.5 vs. 3.9 ± 2.6 με $p = 0.021$ και $p = 0.021$, αντίστοιχα). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα CRP. Η διάμεση τιμή του δείκτη TBA/MDA των ασθενών με ΣΔΤ1 βρέθηκε σημαντικά πιο χαμηλή έναντι των ασθενών με ΣΔΤ2 (3.32 ± 1.7 έναντι 6.02 ± 8.2 , $p = 0,047$), αλλά και μεταξύ των ασθενών με ΣΔΤ2 έναντι των αρνητικών μαρτύρων (6.02 ± 8.2 έναντι 3.8 ± 2.8 , $p = 0,047$). Η διάμεση τιμή του FRAP ήταν υψηλότερη στην ομάδα 3, σε σύγκριση με την ομάδα 1 και 2, χωρίς να παρατηρείται σημαντική διαφορά (684.5 ± 157.9 vs. 776.8 ± 304.6 vs. 848.5 ± 129.5 , για τις ομάδες 1, 2 και 3 αντίστοιχα, $p = >0,5$).

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς της ομάδας 1 παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε σύγκριση με τους αρνητικούς μάρτυρες, αλλά και τους ΣΔΤ2. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των ολικών αντιοξειδωτικών (FRAP), το οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί στους παράγοντες κινδύνου των αρνητικών μαρτύρων (κάπνισμα, διατροφικές συνήθειες).”

Κεφάλαιο 5^ο: Συζήτηση-Συμπεράσματα

Μετά τη λεπτομερή ανάλυση των κλινικοδημογραφικών στοιχείων προκύπτουν τα εξής επισημανθέντα συμπεράσματα. Όσον αφορά την ηλικία, παρατηρήθηκε ότι **οι ασθενείς με ΣΔτ2 ανήκαν σε υψηλότερες ηλικιακές ομάδες, γεγονός που συσχετίζεται με τη γνωστή ηλικία εκδήλωσης του συγκεκριμένου τύπου διαβήτη, η οποία κατά κανόνα είναι άνω των 45 ετών. Αντίστοιχα, στην περίπτωση του ΣΔτ1, η ηλικία εμφάνισης ορίζεται κάτω των 30 ετών, ενώ για το διαβήτη τύπου LADA άνω των 30, γεγονός που εξηγεί το μέσο όρο ηλικίας στα 43,4 έτη.** Σε αυτό το ποσοστό, συμπεριλαμβάνονται άτομα που νοσούν από ΣΔΤ1 από παιδική ηλικία, όπως επιβεβαιώνεται από το μέσο όρο ετών διαβήτη από τη διάγνωσή τους (16,2 έτη).

Σχετικά με το BMI, **άτομα με ΣΔτ1 και αρνητικοί μάρτυρες βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά όρια (18,5-25 kg/m²), ενώ άτομα με ΣΔτ2 ανήκουν στην κατηγορία των υπέρβαρων 2^{ου} βαθμού (30-35 kg/m²).** Γνωρίζοντας ότι η παχυσαρκία σχετίζεται στενά με την εκδήλωση του ΣΔΤ2 δικαιολογείται το υψηλό BMI της συγκεκριμένης ομάδας. Σχετικά με τα επίπεδα χοληστερόλης παρότι κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα, παρατηρείται μια μικρή αύξηση στους διαβητικούς με ΣΔΤ2, το οποίο και δικαιολογείται εξαιτίας του αυξημένου BMI της συγκεκριμένης ομάδας, επομένως και της αυξημένης λιπώδους μάζας των ασθενών αυτών.

Στην περίπτωση του ΣΔτ1, το σημερινό θεραπευτικό σχήμα εκλογής περιλαμβάνει ένα συνδυασμό εντατικών διαιτητικών θεραπειών με δια βίου χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης, είτε με πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις βραδείας και ταχείας δράσης ινσουλίνης, είτε με αντλίες ινσουλίνης (Hsin-Chieh Yeh, 2012). Ωστόσο, η μη ορθή τήρηση των δόσεων και η μακροχρόνια χορήγηση ινσουλίνης πιθανότατα οδηγούν σε σοβαρές επιπλοκές (Neises, 2003). Δεδομένου ότι ο ΣΔτ1 εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία (< 30 ετών) , οι ασθενείς είναι πειθαρχημένοι και ακολουθούν ορθά τις οδηγίες, ωστόσο στην πορεία της ζωής τους γίνονται πιο ασυνεπείς. **Αυτό πιθανόν να εξηγεί το υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών στους ασθενείς με ΣΔτ1, συγκριτικά με τους ασθενείς ΣΔτ2 της μελέτης μας.** Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι τα επίπεδα ινσουλίνης, όπως φαίνεται στον πίνακα 6, στους διαβητικούς τύπου 1 είναι σχετικά χαμηλότερα από τα εκείνα των αρνητικών μαρτύρων, το οποίο είναι αναμενόμενο καθώς τα άτομα με ΣΔτ1 χαρακτηρίζονται από αρκετά μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης ή πλήρη ανεπάρκεια στην παραγωγή ινσουλίνης.

Η θεραπεία εκλογής για τον ΣΔτ2 είναι η αντιδιαβητική αγωγή, συνδυαστικά με ειδική διατροφή, όπως φαίνεται στον πίνακα 5., το οποίο συνάδει με τη θεραπεία που ακολουθήθηκε από τους ασθενείς με ΣΔτ2 που συμμετείχαν στην έρευνα.

Αναφορικά με τις τιμές του C-πεπτιδίου, παρόλο που βρίσκονται εντός του εύρους των φυσιολογικών ορίων, υπάρχει μια ξεκάθαρη διακύμανση μεταξύ διαβητικών τύπου 1 και 2, το οποίο συνάδει με αναφορές που υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα του C-πεπτιδίου μειώνονται πιο γρήγορα σε ασθενείς τύπου 1, από ότι σε ασθενείς με ΣΔτ2 (Raffaella Buzzetti, 2020).

Το κάπνισμα οδηγεί σε εξωγενή παραγωγή ROS και έτσι μπορεί να συντελέσει στη δημιουργία οξειδωτικού στρες, όπως παρουσιάζεται από βιβλιογραφικά δεδομένα (Esra Birben, 2012). Στον πίνακα 6, **παρατηρείται πως ένα ποσοστό διαβητικών ασθενών (25% με ΣΔτ1 και 17,2% με ΣΔτ2 αντίστοιχα) καπνίζουν.** Αυτό πιθανότατα συνέβαλε σε ένα βαθμό στο συμπέρασμα πως οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν υψηλό οξειδωτικό στρες.

Με βάση τη βιβλιογραφία (Φερτάκης Αριστομένης, 2009, Paolo Pozzilli, 2018) στο ΣΔΤ2, οι επιπλοκές είναι πιο συνηθείς και σε σοβαρές μορφές, ωστόσο από τα αποτελέσματα προκύπτει η εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών κυρίως σε ασθενείς με ΣΔτ1. Βάσει των διαγνωστικών κριτηρίων που έχει θεσπίσει η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), τιμές HbA1c $\geq 6,5\%$ παρουσιάζονται σε διαβητικούς τύπου 1. Αυτό εξηγεί την υψηλή τιμή (8,3%) που παρουσιάζεται στον πίνακα 7.

Ο δείκτης CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένας ευαίσθητος γενικός δείκτης φλεγμονής στο σώμα. Η μέτρησή του σε όλα τα δείγματα έχει δείξει πως οι τιμές είναι εντός των φυσιολογικών ορίων, σύμφωνα με τον Πίνακα 7. Αυτές οι μετρήσεις, δείχνουν πως δεν υπάρχει ενεργός φλεγμονή στον οργανισμό των ασθενών της μελέτης. **Εύρημα, το οποίο υποδηλώνει πως οι μετρήσεις και οι βιοχημικοί παράγοντες που εξετάστηκαν δεν επηρεάζονται σημαντικά από παράγοντες, σχετιζόμενους με φλεγμονώδεις καταστάσεις.**

Οι μετρήσεις των αντισωμάτων σχετίζονται με τους αυτοάνοσους τύπους του σακχαρώδους διαβήτη και συγκεκριμένα το ΣΔΤ1 και το διαβήτη τύπου LADA. Αυτά τα αντισώματα συνδέονται με την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ινσουλίνης. Και στις δύο περιπτώσεις, η παρουσία αυτών των αντισωμάτων σχετίζεται με τη μείωση της παραγωγής ινσουλίνης καταλήγοντας σε χαμηλά επίπεδα αυτής της ορμόνης. Επομένως, τα σχετικά ευρήματα είναι αναμενόμενα, **με τα**

Anti-GAD αντισώματα να επικρατούν, γεγονός που δικαιολογείται καθώς στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνονται και οι ασθενείς με LADA, για τους οποίους αποτελεί κύριο διαγνωστικό κριτήριο (M. Hernández, 2022).

Από το στατιστικό έλεγχο του Pearson, προέκυψε η ύπαρξη θετικής γραμμικής συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών HbA1c και FRAP για τους ασθενείς με ΣΔτ1 ($\rho = 0.6$, $p\text{-value}=0.018$). Παρατηρώντας τον Πίνακα 10, η διάμεση τιμή του δείκτη οξειδωτικού στρες (TBA/MDA) είναι πολύ πιο υψηλή στους ασθενείς με ΣΔτ2 (6.02 ± 8.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) συγκριτικά με τους αρνητικούς μάρτυρες (3.8 ± 2.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) ξεπερνώντας τις τιμές αναφοράς (0,45-6,19 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Σε συνδυασμό με τις τιμές $p\text{-values}$ των ελέγχων διαφοράς διαμέσων τιμών που προέκυψαν, επιβεβαιώνεται η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ΣΔτ2 και των αρνητικών μαρτύρων ($p\text{-value} = 0,047$). Παρότι στην περίπτωση του ΣΔτ1 δεν υπήρξε αντίστοιχη σημαντικότητα σε σχέση με τους αρνητικούς ($p\text{-value} = 0,92$) παρατηρείται διαφορά στην τιμή του δείκτη οξειδωτικού στρες με τους ασθενείς με ΣΔτ1 να παρουσιάζει τα χαμηλότερα επίπεδα, εντός των τιμών αναφοράς (3.32 ± 1.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$), προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά και μεταξύ των επιπέδων (TBA/MDA) ανάμεσα σε ασθενείς ΣΔτ1 και ασθενείς με ΣΔτ2 ($p\text{-value} = 0,047$). Οι συννοσηρότητες των ασθενών με ΣΔτ2, 28.5% με υπέρταση και 45% των ασθενών με υπερλιπιδαιμία (αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων) ενισχύουν το οξειδωτικό στρες, που προέκυψε στα αποτελέσματά μας. Τα ευρήματά μας σχετικά με το δείκτη του οξειδωτικού στρες συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης των Mahboob M, Rahman MF, Grover P. 2005, στην οποία βρέθηκε ότι τα επίπεδα οξειδωτικού στρες (TBARS) στον ορό ήταν αυξημένα, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στη δραστηριότητα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Συμπερασματικά, αποδεικνύεται η επίδραση του οξειδωτικού στρες στο σακχαρώδη διαβήτη, το οποίο όπως είναι γνωστό και από τις βιβλιογραφικές αναφορές συνδέεται με τη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ και αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τις σχετικές επιπλοκές της νόσου (Ighodaro O., 2018).

Ως προς την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος, δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερη στατιστική σημαντικότητα, μεταξύ των ομάδων της έρευνάς μας, προέκυψε όμως σαφής διαφοροποίηση των επιπέδων ολικών αντιοξειδωτικών (FRAP), με τους ασθενείς με ΣΔτ1 να έχουν τα χαμηλότερα επίπεδα FRAP, συγκριτικά με τους ασθενείς ΣΔτ2 και τους αρνητικούς μάρτυρες, εύρημα που πιθανώς σχετίζεται με τη διάμεση τιμή του BMI τους, με τη λιπώδη μάζα, αλλά και με τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων αυτής της ομάδας. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί πως δεν πραγματοποιήθηκε έλεγχος των

διατροφικών συνηθειών των ασθενών και των αρνητικών μαρτύρων, ούτε εφαρμόστηκε συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο (είτε με τη λήψη κάποιου διατροφικού αντιοξειδωτικού συμπληρώματος ή τη λήψη βιταμινούχου σκευάσματος) σε χρονικό διάστημα μηνών προκειμένου να έχουμε μια αντικειμενικότερη εκτίμηση της συγκέντρωσης των αντιοξειδωτικών παραγόντων στον ορό των ασθενών.

Άλλωστε όπως γίνεται γνωστό και από τη βιβλιογραφία, η αυξημένη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε αντιοξειδωτικά ή η πρόσληψη συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών παραγόντων ελαχιστοποιούν τους κινδύνους που σχετίζονται με τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (O. M. Ighodaro, 2018). Στην κατηγορία των αντιοξειδωτικών περιλαμβάνονται οι βιταμίνες A, C και E. Μια πιθανή εκτίμηση είναι πως ο πληθυσμός των διαβητικών ασθενών που χρησιμοποιήθηκε, καταναλώνει τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά, με αποτέλεσμα να διατηρεί τη συγκέντρωσή τους σε φυσιολογικά πλαίσια, με τους αρνητικούς-υγείς μάρτυρες φυσικά να υπερτερούν σε επίπεδα FRAP: 848.5 ± 129.5 μM , συγκριτικά με τους διαβητικούς ασθενείς. Από το θηκόγραμμα με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος ανα κατηγορία βάρους (εικόνα 20) παρατηρούμε πως τα ελλιποβαρή άτομα έχουν ιδιαίτερα μειωμένα επίπεδα ολικών αντιοξειδωτικών, το οποίο δικαιολογείται λόγω του μειωμένου σωματικού τους βάρους και πιθανώς να εξηγείται από την υπόθεση ότι δε λαμβάνουν τα απαραίτητα θρεπτικά αντιοξειδωτικά συστατικά, από τις διατροφικές και κοινωνικές τους συνήθειες, αλλά και από τη σωματική τους δραστηριότητα.

Συνοψίζοντας, οι ασθενείς με ΣΔτ1 παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε σύγκριση με τους αρνητικούς μάρτυρες, αλλά και τους ΣΔτ2. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των ολικών αντιοξειδωτικών (FRAP), το οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί στους παράγοντες κινδύνου των αρνητικών μαρτύρων (κάπνισμα, διατροφικές συνήθειες, πιθανή καθιστική ζωή, σωματική δραστηριότητα κ.ά.).

Στις μελλοντικές προοπτικές της έρευνάς μας, θα μπορούσαν να μελετηθούν και τα επίπεδα των βιταμινών E, A και C, η μελέτη να επεκταθεί σε μεγαλύτερο δείγμα του πληθυσμού, με κλινικοδημογραφικά και πειραματικά δεδομένα που θα ακολουθούν μεγαλύτερη μεθοδολογική αυστηρότητα, τα οποία θα ενισχύσουν τα ευρήματα και την αντικειμενικότητα της έρευνάς μας, μειώνοντας τα πιθανά bias.

Βιβλιογραφία

1. C. Maritim, R. A. (2003, Φεβρουάριος 26). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *JOURNAL OF BIOCHEMICAL AND MOLECULAR TOXICOLOGY*.
2. Grindel, B. G. (2016). Oxidative stress, DNA Damage and DNA repair in female patients with diabetes mellitus type 2. *PLoS One*.
3. K. Cardozo, P. P. (2003, Φεβρουάριος 12). IL-1 β and IFN- γ induce the expression of diverse chemokines and IL-15 in human and rat pancreatic islet cells, and in islets from pre-diabetic NOD mice. *SPRINGER LINK*.
4. Adebola Matthew Giwa, R. A. (2020, Ιανουάριος 15). Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *NIH*.
5. Akram T Kharroubi 1, H. M. (2015). Total Antioxidant Status in Type 2 Diabetic Patients in Palestine.
6. Al-Aubaidy HA, J. H. (2010). 8-Hydroxy-2-deoxy-guanosine identifies oxidative DNA damage in a rural prediabetes cohort. *Redox Rep*.
7. Alexandra Kautzky-Willer, c. a. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus.
8. Alexey E. Alekseev, S. R. (2010, Ιανουάριος 6). Sarcolemmal ATP-Sensitive K⁺ Channels Control Energy Expenditure Determining Body Weight. *ScienceDirect*, σσ. 58-69.
9. Alfadhli, E. M. (2015, Απρίλιος). Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*.
10. Ali El-Agamey, G. M. (2004, Οκτώβριος 1). Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, σσ. 37-48.
11. American Diabetes Association. (2013). Summary of revisions for the 2013 clinical practice recommendations. *Diabetes Care*.
12. Anabela P. Rolo, C. M. (2006, Απρίλιος 15). Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *ELSEVIER*, σσ. 167-178.
13. Andriy Cherkas, S. H. (2020). Glucose as a Major Antioxidant: When, What for and Why It Fails?
14. Angus G. Jones, T. J. (2021, Ιούνιος 18). Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *American Diabetes Association*.
15. Atkinson, M. G. (2007, Μάρτιος 31). Vitamin E, Antioxidant and Nothing More. *Pubmed*.
16. Ayala A., M. M. (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of
17. Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Med. Cell. Longev*.
18. B M Shields, S. H. (2010). Maturity-onset diabetes of the young (MODY):how many cases do we miss?
19. Frei, R. S. (1988, Δεκέμβριος 1). Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*.
20. Ballatori N, K. S. (2009). Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem*.
21. Bandeira SDM, d. F. (2013). Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*.
22. Bart O. Roep, S. T. (2020, Δεκέμβριος 8). Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *nature reviews endocrinology*.
23. Betteridge, D. J. (2000, Φεβρουάριος). What is Oxidative stress? *ELSEVIER*.
24. Bókkon, I. (2012, Δεκέμβριος). Recognition of Functional Roles of Free Radicals. *Pubmed*.
25. Brahm Kumar Tiwari, K. B. (2013, Δεκέμβριος 17). Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. *Journal of Biomarkers*.
26. Brigelius-Flohé, R. (1999, Νοέμβριος). Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *ELSEVIER*, σσ. 951-965.
27. Brownlee, M. (2014). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*.
28. Buse, M. (2006). Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab*.
29. Ionescu-Tirgoviste, P. G. (2018, Οκτώβριος-Δεκέμβριος). A COMMENTARY ON CLASSIFICATION OF DIABETES: LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA) OR INTERMEDIARY DIABETES MELLITUS (IDM)? *Acta Endocrinologica*.
30. Camandola Simonetta, M. M. (2017, Ιούνιο 1). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J*.
31. Caro A.A., C. A. (2005). Role of cytochrome P450 in phospholipase A2- and arachidonic

- acid-mediated cytotoxicity. *Free Radic. Biol. Med.*
32. Carolyn M. Fronczak, A. E. (2003, Δεκέμβριος 1). In Utero Dietary Exposures and Risk of Islet Autoimmunity in Children. *American Diabetes Association*.
 33. Catherine A. Rice-Evans, A. T. (1993, Ιούλιος). Current status of antioxidant therapy. *ELSEVIER*, σσ. 77-96.
 34. Catherine A. Rice-Evans, J. S. (2009, Ιούλιος 7). Why do we expect Carotenoids to be antioxidants in vivo? *Free Radical Research*.
 35. Cerf, M. E. (2020, Νοέμβριος 4). Developmental programming and glucolipotoxicity: insights on beta cell inflammation and diabetes. *Metabolites*.
 36. Ceriello, A. (1997). Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabetic Med.*
 37. Chantal Mathieu, K. B. (2005, Αύγουστος). Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends in Endocrinology & Metabolism*.
 38. Chapple S.J., C. X. (2013). Effects of 4-hydroxynonenal on vascular endothelial and smooth muscle cell redox signaling and function in health and disease. *Redox Biol.*
 39. Cheng J., W. F.-G. (2011). The cytotoxic mechanism of malondialdehyde and protective effect of carnosine via protein cross-linking/mitochondrial dysfunction/reactive oxygen species/MAPK pathway in neurons. *Eur. J. Pharmacol.*
 40. Chung, S. S. (2003, Αύγουστος). Contribution of Polyol. *Journal of the American Society of Nephrology*.
 41. Crapo, V. L. (2003, Μάρτιος 24). Superoxide Dismutases in the Lung and Human Lung Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
 42. D X Tan, L. C. (2000, Μάιος-Αύγουστος). Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Pubmed*.
 43. V. Serreze, S. A. (1998, Οκτώβριος). B lymphocytes are critical antigen-presenting cells for the initiation of T cell-mediated autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *Pubmed*.
 44. Zephy, J. A. (2015). Type 2 diabetes mellitus: role of melatonin and oxidative stress. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*
 45. Dalleau S., B. M. (2013). Cell death and diseases related to oxidative stress: 4-hydroxynonenal (HNE) in the balance. *Cell Death Differ.*
 46. Daniel F. Sheehy, S. P. (2019, Ιανουάριος 4). Targeting Type 1 Diabetes: Selective Approaches for New Therapies. *ACS Publications*.
 47. Davì G.A., F. A. (2005). Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid. Redox Signal.*
 48. David M. Maahs, M. R. (2006, Οκτώβριος 1). Mortality and Renal Disease in Type 1 Diabetes Mellitus-Progress Made, More to Be Done. *JCEM*.
 49. Décio L. Eizirik, M. L. (2009, Απρίλιος). The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *nature reviews endocrinology*.
 50. Décio L. Eizirik, M. S. (2012, Μάρτιος 8). The Human Pancreatic Islet Transcriptome: Expression of Candidate Genes for Type 1 Diabetes and the Impact of Pro-Inflammatory Cytokines. *PLOS GENETICS*.
 51. Del Rio D., S. A. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*
 52. Donovan A. McGrowder, L. A.-J. (2013, Φεβρουάριος 27). Biochemical Evaluation of Oxidative Stress in Type 1 Diabetes. *IntechOpen*.
 53. Dr N. Katsilambros, K. A. (1993). Evidence for an Increase in the Prevalence of Known Diabetes in a Sample of an Urban Population in Greece.
 54. Dr. Asako Watanabe, Y. T.-I. (1993). Production of hydrogen peroxide by neutrophilic polymorphonuclear leukocytes in patients with diabetic nephropathy. *Wiley Online Library*.
 55. Drews G., K.-D. P. (2010). Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*.
 56. Bigagli, L. R. (2012). Lipid and protein oxidation products, antioxidant status and vascular complications in poorly controlled type 2 diabetes. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.*
 57. Edward Araujo Júnior, A. B. (2017, Ιανουάριος). Macrosomia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.
 58. Eizirik, I. S. (2013, Σεπτέμβριος 4). Candidate genes for type 1 diabetes modulate pancreatic islet inflammation and β -cell apoptosis. *DIABETES OBESITY AND METABOLISM*.
 59. Elke Gulden, F. S. (2015, Αύγουστος). The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clinical Immunology*, σσ. 143-153.
 60. Emily K. Sims, R. E. (2022, Απρίλιος). Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*.

61. Erika Nassar, C. M. (2007, Οκτώβριος 23). Effects of a single dose of N-Acetyl-5-methoxytryptamine (Melatonin) and resistance exercise on the growth hormone/IGF-1 axis in young males and females. *Pubmed*.
62. Esra Birben, U. M. (2012). Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, σσ. 9-19.
63. Piarulli, G. S. (2009, Απρίλιος 29). Relationship between glyco-oxidation, antioxidant status and microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*.
64. Fabrice Moore, N. N. (2011, Ιανουάριος). STAT1 is a master regulator of pancreatic {beta}-cell apoptosis and islet inflammation. *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, σσ. 929-941.
65. Felicity Johnson, C. G. (2005, Αύγουστος-Οκτώβριος). Superoxide dismutases and their impact upon human health. *ELSEVIER*, σσ. 340-352.
66. Felipe Arroyave, D. M. (2020, Νοέμβριος 18). Diabetes Mellitus Is a Chronic Disease that Can Benefit from Therapy with Induced Pluripotent Stem Cells. *Pubmed*.
67. Ferdinando Giacco, M. B. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*.
68. Finkel, T. (2003, Απρίλιος). Oxidant signals and oxidative stress. *ELSEVIER*, σσ. 247-254.
69. Francesca Harrington, M. G. (2023). Monogenic diabetes in New Zealand - An audit based revision of the monogenic diabetes genetic testing pathway in New Zealand.
70. Francesca Ricci, F. M. (2017, Μάρτιος 6). The Anti-Oxidant Defense System of the Marine Polar Ciliate *Euplotes nobilii*: Characterization of the MsrB Gene Family. *Pubmed*.
71. Frans C. Schuit, P. H. (2001, Ιανουάριος 1). Glucose Sensing in Pancreatic β -Cells: A Model for the Study of Other Glucose-Regulated Cells in Gut, Pancreas, and Hypothalamus. *American Diabetes Association*.
72. Frans Pouwer, N. K. (2010). Does emotional stress cause type 2 diabetes mellitus? A review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium.
73. Feutren, R. A. (1986, Ιούλιος 19). CYCLOSPORIN INCREASES THE RATE AND LENGTH OF REMISSIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES OF RECENT ONSET. *THE LANCET*.
74. Gale, E. A. (2004, Μάρτιος 20). European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *THE LANCET*.
75. Gaschler M.M., S. B. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*
76. Gerber P. A., R. G. (2017). The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*.
77. German, J. B. (1999). Food Processing and Lipid Oxidation. Στο *Advances in Experimental Medicine and Biology*.
78. Gian Franco Gaetani, A. M. (1996, Φεβρουάριος 15). Predominant Role of Catalase in the Disposal of Hydrogen Peroxide Within Human Erythrocytes. *American Society of Hematology*, σσ. 1595-1599.
79. Gianazza E., B. M. (2019). Lipoxidation in cardiovascular diseases. *Redox Biol*.
80. Gillespie, K. M. (2006, Ιούλιος 18). Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *PubMed*, σσ. 165-170.
81. Graeme I. Bell, S. H. (1984, Φεβρουάριος 1). A Polymorphic Locus Near the Human Insulin Gene Is Associated with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *American Diabetes Association*.
82. Greig P. Lennon, M. B. (2009, Οκτώβριος 8). T cell islet accumulation in type 1 diabetes is a tightly-regulated, cell-autonomous event. *Pubmed*.
83. Group, D. P.-T. (2002, Μάιος 30). Effects of Insulin in Relatives of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*.
84. Gunawardena H.P., S. R. (2019). Poor Glycaemic Control Is Associated with Increased Lipid Peroxidation and Glutathione Peroxidase Activity in Type 2 Diabetes Patients. *Oxidative Med. Cell. Longev.*
85. Vlassara, J. U. (2014). Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: Cause, effect, or both? *Curr. Diab. Rep.*
86. Habib Yaribeygi, T. S. (2020, Μάρτιος 9). Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Hindawi*.
87. Haffner, S. (2003). Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin*.
88. Halliwell, B. (1994, Σεπτέμβριος 10). Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *THE LANCET*, σσ. 721-724.
89. Hatice Pasaoglu, B. S. (2004, Ιούλιος). Lipid Peroxidation and Resistance to Oxidation in

- Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*.
90. Helmut Sies, C. B. (2017, Απρίλιος 24). Oxidative Stress. *Annual Reviews Further*.
 91. Henry Erlich, A. M. (2014, Ιούλιος 18). HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk. *Pubmed*.
 92. Henry N. Kirkman, M. R. (1999, Μάιος). Mechanisms of Protection of Catalase by NADPH KINETICS AND STOICHIOMETRY. *Journal of Biological Chemistry*.
 93. Hermann Esterbauer, R. J. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, σσ. 81-128.
 94. Hilla Mills, R. A. (2022). Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Carbohydrate Metabolism in Relation to T2DM from Endocrinology, Neurophysiology, Molecular Biology, and Biochemistry Perspectives.
 95. Holvoet P., P. G. (1995). Malondialdehyde-modified low density lipoproteins in patients with atherosclerotic disease. *J. Clin. Investig.*
 96. Honglian Shi a, N. N. (1999, Αύγουστος). Comparative study on dynamics of antioxidative action of α -tocopheryl hydroquinone, ubiquinol, and α -tocopherol against lipid peroxidation. *ELSEVIER*, σσ. 334-346.
 97. Hsin-Chieh Yeh, T. T. (2012, Σεπτέμβριος 4). Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*.
 98. Huang Y., L. W. (2012). Anti-oxidative stress regulator NF-E2-related factor 2 mediates the adaptive induction of antioxidant and detoxifying enzymes by lipid peroxidation metabolite 4-hydroxynonenal. *Cell Biosci.*
 99. Ighodaro, O. M. (2018, Αύγουστος 17). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *ELSEVIER*.
 100. Igor N Zelko, T. J. (2002, Αύγουστος 1). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *ELSEVIER*, σσ. 337-349.
 101. Ines Mrizak, O. G. (2014). Placental infiltration of inflammatory markers in gestational diabetic women.
 102. Israel Perez-Torres, V. C.-T. (2021, Φεβρουάριος 11). Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *MDPI*.
 103. Ivor J. Benjamin, R. C. (2016). Στο *Cecil Βασική Παθολογία*.
 104. Iwona Mironczuk-Chodakowska, A. M. (2017, Αύγουστος 17). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *ELSEVIER*.
 105. J Størling, J. B. (2005, Αύγουστος 25). Nitric oxide contributes to cytokine-induced apoptosis in pancreatic beta cells via potentiation of JNK activity and inhibition of Akt. *SPRINGER LINK*.
 106. Song, X. Y. (2019). Role of pseudohypoxia in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Hypoxia*.
 107. J.D. Massaro, C. P.-H.-F. (2019). Post-transcriptional markers associated with clinical complications in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Mol. Cell. Endocrinol.*
 108. James Shapiro, J. R. (2000, Ιούλιος 27). Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *The New England Journal of Medicine*.
 109. Jean-Luc Plantier, V. D. (2016, Ιούλιος). Comparison of antioxidant properties of different therapeutic albumin preparations. *Biologicals*, σσ. 226-233.
 110. Jeffrey A Bluestone, K. H. (2010, ΑΠΡΙΛΙΟΣ 1). Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *nature*.
 111. Jelinek HF, A.-A. H. (2014). Glutathione sulfide redox imbalance in early impaired fasting glucose. *Cardiol Angiol.*
 112. Jessica E.B.F. Lima a, N. C.-H. (2021). Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia.
 113. Jingyi Hu, R. Z. (2022, Ιούλιος 21). Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Frontiers in Endocrinology*.
 114. John A. Todd, L. S. (2001, Σεπτέμβριος). Genetic Protection from the Inflammatory Disease Type 1 Diabetes in Humans and Animal Models. *Immunity*, σσ. 387-395.
 115. John D. Hayes, J. U. (2005, Σεπτέμβριος). GLUTATHIONE TRANSFERASES. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*.
 116. John M. Wentworth, N. G. (2018, Αύγουστος 30). Beta cell function in type 1 diabetes determined from clinical and fasting biochemical variables. *SpringerLink*.
 117. Joseph L Evans, I. D. (2003, Ιανουάριος 1). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *American Diabetes Association*.

118. Jürgen Harreiter, M. R. (2023). Diabetes mellitus – definition, classification, diagnosis, screening and prevention (2023 update).
119. Nowotny, T. J. (2015). Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*.
120. Rehman, M. A. (2017). Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked? *J. Cell. Biochem*.
121. Kalra, G. P. (2017, Νοέμβριος 14). A Review of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Is There a Place for Adjunctive Metformin? *SPRINGER LINK*.
122. Kamana Kc, S. S. (2015, Ιούνιος). Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*.
123. Kesavulu M.M., R. B. (2001). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.*
124. Kevin Noel Keane, V. F. (2015, Ιούλιος 14). Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction. *Hindawi*.
125. Knight, J. (1998, Νοέμβριος 1). Free radicals: their history and current status in aging and disease. *Annals of Clinical & Laboratory Science*.
126. Kristine H Allin, T. N. (2015). Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus.
127. Laakso, M. (2019). Biomarkers for type 2 diabetes.
128. Laura S. Hoffman, T. J. (2022). Maturity Onset Diabetes in the Young.
129. Lekarski, P. M. (2010, Φεβρουάριος 1). Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property. *Europe PMC*.
130. Li Wen, R. E. (2008, Σεπτέμβριος 21). Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *nature*.
131. Lipinski, B. (2001, Ιανουάριος 24). Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *Elsevier*.
132. Lorente L.M., M. M.-G.-R.-V. (2013). Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Crit. Care*.
133. Lynn R Mack, P. G. (2016, Ιούνιος). Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am*.
134. Hernández, Y. N.-M. (2022, Αύγουστος 10). Genetics: Is LADA just late onset type 1 diabetes? *Frontiers in Endocrinology*.
135. Lytrivi, A.-L. C. (2020). Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipototoxicity in type 2 diabetes. *J. Mol. Biol*.
136. M. Stumvoll, B. G. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*.
137. MacKinnon, M. (1999, Νοέμβριος). Type 2 diabetes. *Nurs Stand*.
138. Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. *Singapore Med J*. 2005 Jul; 46(7):322-4. PMID: 15968442.
139. Martín-Timón I., S.-C. C.-G.-G. (2014). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? . *World J. Diabetes*.
140. Mas-Bargues C., E. C. (2005). Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Arch. Biochem. Biophys*.
141. Mauricio S Krause, N. H. (2011, Οκτώβριος). L-Arginine is essential for pancreatic β -cell functional integrity, metabolism and defense from inflammatory challenge. *Journal of Endocrinology*.
142. McLennan, S. V. (1991, Μάρτιος 1). Changes in Hepatic Glutathione Metabolism in Diabetes. *American Diabetes Association*.
143. Meister, A. (1988). Glutathione Metabolism and Its Selective Modification. *The Journal of Biological Chemistry*.
144. Meister, A. (1994, Απρίλιος). Glutathione-Ascorbic Acid Antioxidant System in Animals. *The Journal of Biological Chemistry*.
145. Melanie Cree-Green, B. C. (2019, Αύγουστος 8). Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth With Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, σσ. 3265-3278.
146. Meltem Muftuoglu, M. P.-P. (2014, Ιούλιος). Formation and repair of oxidative damage in the mitochondrial DNA. *ELSEVIER*, σσ. 164-181.
147. Milkovic L., C. G. (2015). Overview on major lipid peroxidation bioactive factor 4-hydroxynonenal as pluripotent growth-regulating factor. . *Free. Radic. Res*.
148. Min Shang, Z. W. (2018). Increased placental IGF-1/mTOR activity in macrosomia born to women with gestational diabetes.

149. Moldogazieva N.T., M. I. (2019). Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative Med. Cell. Longev.*
150. Monaghan, R. S. (2015, Σεπτέμβριος 1). Young Children with Type 1 Diabetes: Challenges, Research, and Future Directions. *PubMed.*
151. Mustafa Tosur, L. H. (2022). Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY).
152. Muthuraman A., R. N. (2019). Role of Lipid Peroxidation Process in Neurodegenerative Disorders. *Neurodegener. Disord.*
153. Myriam Taverna, A.-L. M.-P. (2013, Φεβρουάριος 15). Specific antioxidant properties of human serum albumin. *SPRINGER NATURE.*
154. Natsuki Eguchi, N. D. (2021, Φεβρουάριος 22). The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. *Pubmed.*
155. Neises, B. R. (2003, Ιούλιος 21). 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Library.*
156. Newsholme Philip, C. V. (2016). Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *PORTLAND PRESS.*
157. Nicholas J. Kruger, A. v. (2003, Ιούνιος 3). The oxidative pentose phosphate pathway structure and organisation. *Elsevier*, σσ. 236-246.
158. M. Ighodaro, O. A. (2018, Δεκέμβριος 4). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *ELSEVIER.*
159. Oguntibeju, O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.*
160. Ouassila Aouacheri, S. S. (2015). The Investigation of the Oxidative Stress-Related Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus.
161. Oussama Grissa, A. Y. (2010). Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia.
162. Chelikani, I. F. (2004, Ιανουάριος). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS).*
163. Gerald, G. K. (2010). Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ. Res.*
164. P. Newsholme, E. P. (2007, Αύγουστος 7). Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *The Physiological Society.*
165. P. Yang, J. F. (2019). Advanced glycation end products: potential mechanism and therapeutic target in cardiovascular complications under diabetes. *Oxid. Med. Cell. Longev.*
166. Paolo Pozzilli, S. P. (2018, Ιούνιος 21). Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM.*
167. Patricia Pérez-Matute, M. A. (2009, Δεκέμβριος). Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Current Opinion in Pharmacology*, σσ. 771-779.
168. Patrick Concannon, S. S. (2009, Απρίλιος 16). Genetics of Type 1A Diabetes. *The New England Journal of Medicine.*
169. Peilin Zheng, Z. L. (2018, Ιούλιος 17). Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Pubmed.*
170. Pelclova D., Z. V. (2017). Markers of lipid oxidative damage in the exhaled breath condensate of nano TiO₂ production workers. *Nanotoxicology.*
171. Petros Vafiadis, S. T. (1997, Μάρτιος 1). Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *nature genetics.*
172. Philip Newsholme, V. C. (2014, Ιούνιος). Nutrient regulation of insulin secretion and action. *Journal of Endocrinology.*
173. Philip Newsholme, V. F. (2016). Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Portland Press Biochemical Journal.*
174. Phuong-Thu Pham, M. S. (2022, Ιούλιος 13). Diabetes Mellitus After Solid Organ Transplantation. *Endotex.*
175. Pierce, M. (2013). Type 2 diabetes: prevention and cure?
176. Piganelli, M. M. (2011, Μάιος 18). Oxidative Stress and Redox Modulation Potential in Type 1 Diabetes. *Journal of Immunology Research.*
177. Plamena R. Angelova, A. Y. (2018, Ιανουάριος 1). Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS PRESS.*
178. Kang, C. Y. (2020). Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms,

- pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.*
179. R. Brigelius-Flohé, M. G. (1999, Ιούλιος). Vitamin E: function and metabolism. *Pubmed.*
 180. J. Reiter, R. C.-S. (1997). Melatonin in Relation to Cellular Antioxidative Defense Mechanisms. *Thieme.*
 181. R. Paul Robertson, J. H. (2003, Μάρτιος 1). Glucose Toxicity in β -Cells: Type 2 Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and the Glutathione Connection. *American Diabetes Association.*
 182. R. Varela-Calvino, G. S. (2000, Αύγουστος 15). T-Cell reactivity to the P2C nonstructural protein of a diabetogenic strain of coxsackievirus B4. *ELSEVIER.*
 183. R.L. Nussbaum, R. M. (2011). *Ιατρική Γενετική*. Broken Hill Publishers.
 184. Rachel Livingstone, J. G. (2017, Αύγουστος 2). A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. *Springer Link.*
 185. Raffaella Buzzetti, T. T. (2020, Αύγουστος 26). Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *American Diabetes Association.*
 186. Rajeev Goyal, I. J. (2023). Type 2 Diabetes.
 187. Ralph A DeFronzo, E. F. (2015). Type 2 diabetes mellitus.
 188. Ramana K.V., S. S. (2019). Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease. *Oxidative Med. Cell. Longev.*
 189. Randi Streisand, M. M. (2015, Σεπτέμβριος 1). Young children with type 1 diabetes: challenges, research, and future directions. *PubMed.*
 190. Ricordi, C. (2003, Ιούλιος 1). Lilly Lecture 2002: Islet Transplantation: A Brave New World. *American Diabetes Association.*
 191. Roberta Masella, R. D. (2005, Οκτώβριος). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, σσ. 557-586.
 192. Robertson R. P., H. J. (2007). Pancreatic islet β -cell and oxidative stress: the importance of glutathione peroxidase. *FEBS Letters.*
 193. Robertson, R. P. (2004, Οκτώβριος 8). Chronic Oxidative Stress as a Central Mechanism for Glucose Toxicity in Pancreatic Islet Beta Cells in Diabetes. *Journal of Biological Chemistry.*
 194. Rosamaria Caniato, R. F. (2003). Melatonin in Plants. Στο *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism* (σσ. 593-597).
 195. Ruth A Hackett, A. S. (2017). Type 2 diabetes mellitus and psychological stress - a modifiable risk factor.
 196. Ryoji Nagai, J.-i. S.-i. (2013, Μάρτιος 17). Inhibition of AGEs formation by natural products. *SpringerLink.*
 197. S Fourlanos, F. D. (2005, Σεπτέμβριος 29). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *SpringerLink.*
 198. Samukelisiwe C. Shabalala, R. J.-M. (2022). Detrimental Effects of Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes: Exploring the Neutralizing Influence of Antioxidants. *Antioxidants (Basel).*
 199. Santovito, P. I. (2021, Απρίλιος 9). Enzymatic and Non-Enzymatic Molecules with Antioxidant Function. *antioxidants.*
 200. Sarah Wild, G. R. (2004, Μάιος 1). Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *American Diabetes Association.*
 201. Satarupa Acharjee M Pharm, B. G.-D. (2013, Αύγουστος). Understanding Type 1 Diabetes: Etiology and Models. *ELSEVIER*, σσ. 269-276.
 202. Schleicher E.D., W. C. (2000, Σεπτέμβριος). Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Scopus.*
 203. Sebastian J. Padayatty, A. K. (2003). Vitamin C an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *Journal of the American College of Nutrition.*
 204. Serge Herchberg, P. P. (2004, Νοέμβριος 22). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals. *JAMA Internal Medicine.*
 205. Sies H., S. W. (1995, Δεκέμβριος). Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *The American Journal Of Clinical Nutrition.*
 206. Sies, H. (1997, Μάρτιος 1). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *The Physiological Society.*
 207. Simon J. Dunmore, J. E. (2012). The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes .
 208. Singh V.P., B. A. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol. Korean J. Physiol. Pharmacol. .*
 209. Soni, R. G. (2019, Ιανουάριος 9). An Overview on Inflammatory Biomarkers for Diabetes Mellitus. *Madridge Journal of Diabetes.*
 210. Soqrat Omari Shekaftik, N. N. (2021, Ιούνιος 25). 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative DNA damage induced by occupational exposure to nanomaterials: a

- systematic review. *Taylor & Francis Online*, σσ. 850-864.
211. Stavroula A Paschou, N. P.-M. (2017, Νοέμβριος 30). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Pubmed*.
212. Stefan S Fajans, G. I. (2011). MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making.
213. Straub, S. G. (2002, Νοέμβριος). Glucose-stimulated signaling pathways in biphasic insulin secretion. *Scopus*.
214. Suzy de M Bandeira, G. d. (2012). Characterization of Blood Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Increase in Lipid Peroxidation and SOD Activity.
215. T Inoguchi, P. L. (2000, Νοέμβριος 1). High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *American diabetes Associaton*.
216. W. Balon, a. J. (1994, Δεκέμβριος 1). Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *JOURNALS*.
217. Takeshi Nishikawa, D. E. (2000, Απρίλιος 13). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways oof hyperglycaemic damage. *nature*.
218. Tangvarasittichai, S. (2015, Απρίλιος 15). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *Pubmed*.
219. Teresa P. DiLorenzo, D. V. (2005, Μάρτιος 16). The good turned ugly: immunopathogenic basis for diabetogenic CD8+ T cells in NOD mice. *WILEY*.
220. Timothy J. Lyons, A. B. (2012, Φεβρουάριος). Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1c, vascular and tissue markers. *Translational Research* .
221. Tom L. Van Belle, K. T. (2011, Ιανουάριος). Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. *PHYSIOLOGICAL REVIEWS*.
222. Toroser D, S. R. (2007). Age-associated perturbations in glutathione synthesis in mouse liver. *Biochem J*.
223. Ullah Asmat, K. A. (2016, Σεπτέμβριος). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Pubmed*.
224. Ulrike Kreutzer, a. T. (2004, Μάρτιος 1). Role of myoglobin as a scavenger of cellular NO in myocardium. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*.
225. Unai Galicia-Garcia, A. B.-V. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.
226. Lobo, A. P. (2010, Ιούλιος). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health . *Pubmed*.
227. van Meer G., V. D. (2008). Membrane lipids: Where they are and how they behave. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*.
228. Varun Pathak, N. M. (2019, Μάιος 3). Therapies for Type 1 Diabetes: Current Scenario and Future Perspectives. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*.
229. Véronique Witko-Sarsat, M. F. (1996, Μάιος). Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International*, σσ. 1304-1313.
230. Vinicius Fernandes Cruzat, K. N. (2015, Μάρτιος). Alanyl-glutamine improves pancreatic β -cell function following ex vivo inflammatory challenge. *Journal of Endocrinology*.
231. Wasserman, D. H. (2009, Ιανουάριος 1). Four grams of glucose. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
232. William J. Marshall, S. K. (2011). *Κλινική Χημεία*. Broken Hills Publishers.
233. Wu G, F. Y.-Z. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*.
234. Y S Ho, J. L. (1998, Οκτώβριος). The nature of antioxidant defense mechanisms: a lesson from transgenic studies. *Pubmed*.
235. Yan SF, R. R. (2003). Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond.
236. Yan Zheng, S. H. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications.
237. Yan, L. (2018). Redox imbalance stress in diabetes mellitus: role of the polyol pathway. *Anim. Model. Exp. Med*.
238. Yanfen Liu, X. L. (2020). Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges.
239. Yanling Wu, Y. D. (2014). Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention.
240. Zhiguang Zhou, Y. X. (2013, Ιανουάριος 17). Frequency, Immunogenetics, and Clinical Characteristics of Latent Autoimmune Diabetes in China (LADA China Study). *American Diabetes Association*.

241. Ziad Moussa, Z. M. (2019, Ιούλιος 16). Nonenzymatic Exogenous and Endogenous Antioxidants. *IntechOpen*.

242. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. (2023). *Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη*.

243. Φερτάκης Αριστομένης, Β. Κ. (2009). *Παθολογική Φυσιολογία*.