

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

**ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΤΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ SURVEY OF AUTONOMIC
SYMPTOMS ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θεοδώρας Σέμεν

Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας

Επιβλέπων καθηγητής:

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΝΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ, 2018

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

**Μελέτη της εγκυρότητας του εργαλείου για τη νευροπάθεια
του αυτόνομου συστήματος στην ελληνική γλώσσα**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θεοδώρα Σέμεν

Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας

**Επιβλέπων καθηγητής: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΝΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ
ΔΙΑΒΗΤΗ Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΝΑΣ-ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΔΠΘ

ΜΕΛΟΣ: ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΚΑΖΑΚΟΣ-ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΤΕΙΘ

ΜΕΛΟΣ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΙΝΟΣ-ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΤΕΙΘ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ, 2018

copyright ©2018, Σέμεν Θεοδώρα

ALLRIGHTSRESERVED

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Εγκρίθηκε την

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ:.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	2
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
Α΄ ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	5
2.1. Σακχαρώδης Διαβήτης	5
2.1.1.Γενικά χαρακτηριστικά του ΣΔ	7
2.1.2.Ταξινόμηση του ΣΔ.....	8
2.1.2.1.ΣΔ Τύπου Ι	9
2.1.2.2. ΣΔ Τύπου ΙΙ	11
2.1.2.3. ΣΔ Κύησης.....	12
2.1.2.4. Άλλοι τύποι ΣΔ.....	13
2.1.3. Συμπτώματα του ΣΔ	14
2.1.4. Επιπλοκές	15
2.1.4.1. Οξείες επιπλοκές	17
2.1.4.2. Χρόνιες επιπλοκές	20
2.2. Διαβητική νευροπάθεια	23
2.2.1. Περιφερική νευροπάθεια.....	24
2.2.1.1. Ταξινόμηση.....	27
2.2.2. Νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος.....	29
2.2.2.1.Κλινικές μορφές	32
2.2.2.2. Ανατομία ΑΝΣ.....	34
2.2.2.2.1. Συμπαθητικό σύστημα	37
2.2.2.2.2. Παρασυμπαθητικό σύστημα.....	38
2.2.2.3. Φυσιολογία ΑΝΣ.....	40
2.2.2.4.Κλινικές εκδηλώσεις.....	42

2.2.2.4.1. Καρδιαγγειακό σύστημα	42
2.2.2.4.2. Ουροποιητικό σύστημα	48
2.2.2.4.3. Σύστημα Εφίδρωσης	51
2.2.2.4.4. Γαστρεντερικό σύστημα	52
2.2.2.4.5. Αναπνευστικό σύστημα	54
2.2.2.5. Διαγνωστικές δοκιμασίες	55
2.2.2.6. Θεραπευτικές μέθοδοι	62
Β' ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο ΜΕΛΕΤΗ ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	68
3.1. Σκοπός	68
3.2. Υλικό και μέθοδος	72
3.3. Αποτελέσματα	74
3.4. Συζήτηση	76
3.5. Συμπεράσματα- προτάσεις	77
ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	79
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	80
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΑ: ΑΓΓΛΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ SAS (SURVEY OF AUTONOMIC SYMPTOMS)	91
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΒ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ SAS -	92

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της εγκυρότητας του ερωτηματολογίου Survey of Autonomic Symptoms (SAS), μεταφρασμένου στην ελληνική γλώσσα, για την νευροπάθεια του αυτόνομου συστήματος σε διαβητικούς ασθενείς. Η απόδοση στην Ελληνική γλώσσα ακολούθησε συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για να διασφαλιστεί η εγκυρότητα της μετάφρασης και να διασφαλιστεί ότι αυτό θα παραμείνει απλό, σαφές, εύκολο στη χρήση και κατανοητό από τους Έλληνες ασθενείς, όπως και η αντίστοιχη αγγλική έκδοση, καθώς και εστιασμένο στην ακριβή αξιολόγηση των συμπτωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με διαβήτη. Το ερωτηματολόγιο στη συνέχεια μοιράστηκε σε ένα δείγμα 40 διαβητικών ασθενών, ώστε να αξιολογηθεί η εγκυρότητα του. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ελληνική έκδοση του SAS είναι εύκολη στη χρήση για τον ασθενή, ωστόσο απαιτούνται ενδεχόμενες τροποποιήσεις στα στοιχεία για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων του συστήματος εφίδρωσης, ώστε το εργαλείο να είναι περισσότερο κατανοητό από τους ασθενείς και για να διασφαλίζεται η εγκυρότητα των απαντήσεων. Τέλος, μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να αξιολογήσουν την εγκυρότητα και την αξιοπιστία της ελληνικής έκδοσης του ερωτηματολογίου SAS σε μεγαλύτερους πληθυσμούς και με τη χρήση στατιστικών μεθόδων.

Λέξεις ευρητηριασμού: αυτόνομη νευροπάθεια, εγκυρότητα, επιπλοκές, ερωτηματολόγιο SAS, νευροπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης.

ABSTRACT

This work aimed to study the validity of the Survey of Autonomic Symptoms (SAS), translated into Greek, for autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. The development of the Greek version of SAS followed specific guidelines, to ensure the validity of the translation and to make sure that it would remain simple, clear, easy to use and understandable by Greek patients, equally well as the corresponding English version. The Greek version also focused on accurate assessment of the symptoms of the autonomic nervous system in patients with diabetes. The questionnaire was delivered to 40 patients with diabetes mellitus, to assess its validity. Our results indicated that the Greek version of SAS is easy for the patient to complete. However, some changes in the phrasing of questions for the assessment of the symptoms of the sudomotor system are needed to increase understandability by patients and validity of their responses. Finally, future surveys could assess the validity and reliability of the Greek version of the SAS questionnaire in larger populations and using statistical methods.

Keywords: autonomic neuropathy, complications, diabetes mellitus, neuropathy, SAS questionnaire, tool, validity.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι διαβητικές νευροπάθειες είναι οι πιο διαδεδομένες χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη. Αυτή η ετερογενής ομάδα καταστάσεων, που μπορεί να επηρεάζουν το περιφερικό και αυτόνομο νευρικό σύστημα, παρουσιάζουν ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις κυρίως στο καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό και ουροποιογεννητικό σύστημα.. Η έγκαιρη αναγνώριση και η κατάλληλη αντιμετώπιση της νευροπάθειας στον ασθενή με διαβήτη είναι σημαντική για πολλούς λόγους. Πρώτον η διάγνωση της γίνεται σε μεγάλο βαθμό μέσω αποκλεισμού άλλων αιτιών νευροπάθειας. Οι διαβητικές νευροπάθειες μπορεί να είναι παρούσες σε ασθενείς με διαβήτη και μπορεί να θεραπεύονται με συγκεκριμένα μέτρα. Εκτιμάται ότι μέχρι και το 50% των διαβητικών ασθενών με περιφερική νευροπάθεια, μπορεί να μην παρουσιάζουν συμπτώματα. Ως εκ τούτου αν δεν αναγνωριστεί έγκαιρα η κατάσταση, και αν δεν ληφθούν προληπτικά ή θεραπευτικά μέτρα, τα συμπτώματα θα επιδεινωθούν. Ειδικότερα η αναγνώριση και η θεραπεία της αυτόνομης νευροπάθειας μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα, να μειώσει τα επακόλουθα αρνητικά αποτελέσματα και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών με διαβήτη.

Αν και η διάγνωση της αυτόνομης νευροπάθειας, γίνεται με τη χρήση μιας σειράς λειτουργικών δοκιμών, των οποίων η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα είναι αποδεδειγμένη, πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί και μια σειρά από κλίμακες (δείκτες, ερωτηματολόγια), για την αξιολόγηση της ύπαρξης και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ένα από αυτά είναι και το εργαλείο Survey of Autonomic Symptoms (SAS), το οποίο αναπτύχθηκε από τους Zilliox et al (2011) και σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση των αυτόνομων συμπτωμάτων σε άτομα με ήπια νευροπάθεια. Το εργαλείο είναι αρκετά σύντομο (περιλαμβάνει 11 ερωτήσεις για τις γυναίκες και 12 για τους άνδρες), και εύκολο στη

χρήση του, ενώ η εγκυρότητα και η αξιοπιστία του έχει αποδειχθεί και σε άλλες έρευνες. Ωστόσο μέχρι σήμερα το ερωτηματολόγιο SAS δεν χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική και την επιστημονική έρευνα. Επιπρόσθετα το εργαλείο αυτό δεν έχει μέχρι σήμερα αποδοθεί στην ελληνική γλώσσα.

Στο πλαίσιο της κάλυψης αυτού του ερευνητικού κενού, η παρούσα εργασία διερευνά την εγκυρότητα του εργαλείου SAS στην ελληνική γλώσσα. Σκοπός είναι η απόδοση στην ελληνική γλώσσα και η προκαταρκτική δοκιμή του σε ασθενείς με διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια. Η εργασία δομείται σε δύο βασικά μέρη, το θεωρητικό και το εμπειρικό. Το θεωρητικό μέρος αποτελεί μια ανασκόπηση σε θέματα όπως ο διαβήτης, η διάγνωση και η ταξινόμηση του, οι οξείες και χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη και ειδικότερα η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Για την κάλυψη του θέματος σε θεωρητικό επίπεδο πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας σε έγκυρες βάσεις επιστημονικών δεδομένων, όπως οι Pubmed, ScienceDirect και GoogleScholar.

Το εμπειρικό μέρος εστιάζει στην παρουσίαση του εργαλείου SAS στην αγγλική γλώσσα και του σκοπού της χρήσης του, καθώς και στη μελέτη της εγκυρότητας της ελληνικής έκδοσης. Αναλυτικά περιγράφεται η μεθοδολογία, το υλικό και οι ερευνητικές διαδικασίες που ακολουθήθηκαν για την απόδοση στην ελληνική γλώσσα και την μελέτη της εγκυρότητας του, μέσω της διανομής του σε ένα δείγμα 40 ασθενών με διαβήτη.

A' ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

2.1. Σακχαρώδης Διαβήτης

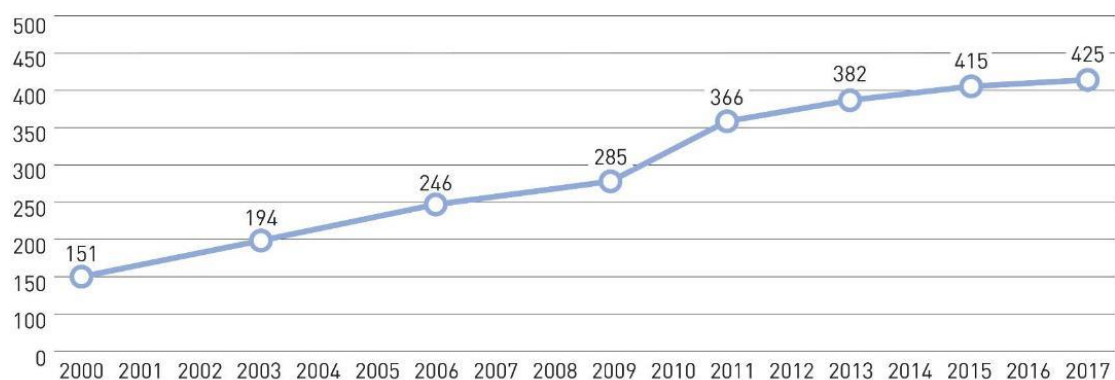
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο σακχαρώδης διαβήτης (Diabetes Mellitus) είναι *«μια χρόνια ασθένεια που προκαλείται από κληρονομική ή / και επίκτητη ανεπάρκεια στην παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας ή από την αναποτελεσματικότητα της παραγόμενης ινσουλίνης. Μια τέτοια ανεπάρκεια οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα, οι οποίες με τη σειρά τους βλάπτουν πολλά από τα συστήματα του σώματος, ιδιαίτερα τα αιμοφόρα αγγεία και τα νεύρα»* (WHO, 2006, σ. 5).

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ, από εδώ και στο εξής), είναι πιθανώς μία από τις παλαιότερες ασθένειες που είναι γνωστές στον άνθρωπο. Για πρώτη φορά αναφέρθηκε σε ένα αιγυπτιακό χειρόγραφο πριν από περίπου 3000 χρόνια, ενώ το 1936, έγινε σαφής διάκριση μεταξύ του ΣΔ τύπου 1 και του ΣΔ τύπου 2. Η προέλευση και η αιτιολογία του ΣΔ μπορεί να ποικίλει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των ασθενών, αλλά σχεδόν στις περισσότερες περιπτώσεις, περιλαμβάνει προβλήματα είτε στην έκκριση ινσουλίνης, είτε στην απόκριση, είτε και στα δύο, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν σε κάποια χρονική στιγμή κατά την εξέλιξη της νόσου (Baynes, 2015).

Ο ΣΔ είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και μια σημαντική αιτία πρόωρου θανάτου και αναπηρίας. Σύμφωνα με την τελευταία έρευνα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τον παγκόσμιο επιπολασμό του ΣΔ (2016), η οποία περιλαμβάνει δεδομένα για το 2012, το έτος αυτό καταγράφηκαν 1,5 εκ.

θάνατοι παγκοσμίως που προκλήθηκαν άμεσα από ΣΔ. Ο ΣΔ ήταν η όγδοη (8^η) κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των δύο φύλων και η πέμπτη (5^η) κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες για το ίδιο έτος (WHO, 2016). Τα υψηλότερα, από το κανονικό, επίπεδα σακχάρου στο αίμα (τα οποία ορίζονται ως η γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 7.0 mmol / L), είναι ένα σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών και άλλων ασθενειών, στις οποίες αποδόθηκαν περίπου 2,2 εκ. θάνατοι το 2012 (WHO, 2016).

Λίγες μη μεταδοτικές ασθένειες έχουν καταγράψει δραματικές αυξήσεις στον επιπολασμό, όπως ο ΣΔ, τις τελευταίες δεκαετίες. Συγκεκριμένα ο παγκόσμιος επιπολασμός έχει αυξηθεί δραματικά κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες από 4,7% το 1980 σε 8,5% το 2014, στον γενικό πληθυσμό (WHO, 2016). Το 2014, εκτιμήθηκε ότι σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 425 εκ. ενήλικες (20-79 ετών) ζούσαν με ΣΔ, όταν ο αριθμός αυτός ήταν 151 εκ. το 2000 (Διάγραμμα 1.1.) (IDF, 2017).



Διάγραμμα 1.1. Συνολικός αριθμός ενηλίκων (20-79 ετών) που ζουν με διαβήτη, 2000-2017

Πηγή: IDF, (2017)

Ο επιπολασμός του ΣΔ φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στη Νοτιοανατολική Ασία και τις περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού, αντιπροσωπεύοντας περίπου το ήμισυ των περιπτώσεων ΣΔ στον κόσμο (Πίνακας 1.1.).

Πίνακας 1.1. Παγκόσμια εκτιμώμενος επιπολασμός και αριθμός ατόμων που ζουν με ΣΔ (1980 και 2014)

Έτος/Περιφέρεια	Παγκόσμιος επιπολασμός ΣΔ (%)		Άτομα που ζουν με ΣΔ (εκ.)	
	1980	2014	1980	2014
Αφρικανική Περιφέρεια	3.1%	7.1%	4	25
Περιφέρειες Αμερικής	5%	8.3%	18	62
Περιφέρεια Ανατολικής	5.9%	13.7%	6	43
Ευρωπαϊκές Περιφέρειες	5.3%	7.3%	33	64
Περιφέρεια Νοτιοανατολικής	4.1%	8.6%	17	96
Περιφέρεια Δυτικού Ειρηνικού	4.4%	8.4%	29	131
Σύνολο	4.7%	8.5%	108	422

Πηγή: WHO, (2016)

Μελλοντικά ο αριθμός των ατόμων που ζουν με ΣΔ, σε παγκόσμιο επίπεδο, αναμένεται να αυξηθεί σε 592 εκ. άτομα, μέχρι το 2035 (Forouhi και Wareham, 2010) και σε 629 εκ. άτομα το 2045 (IDF, 2017).

2.1.1. Γενικά χαρακτηριστικά του ΣΔ

Πρακτικά, ο ΣΔ αποτελεί μια ομάδα μεταβολικών διαταραχών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (χρόνια υπεργλυκαιμία), τα οποία συνοδεύονται από βλάβη (άλλοτε

μεγαλύτερη και άλλοτε μικρότερη) στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών(Ozougwu etal, 2013). Η ανάπτυξη ΣΔ αποδίδεται, είτε στο γεγονός ότι το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη, είτε στα κύτταρα του σώματος, τα οποία δεν ανταποκρίνονται σωστά στην παραγόμενη ινσουλίνη (American Diabetes Association, 2014; Τσιάντου, κ.α., 2014).

Η ινσουλίνη είναι μια βασική ορμόνη που παράγεται στην τον αδένα του παγκρέατος και η βασική της λειτουργία έγκειται στη μεταφορά γλυκόζης, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, στα κύτταρα του σώματος όπου η γλυκόζη μετατρέπεται σε ενέργεια. Η έλλειψη ινσουλίνης ή η ελλιπής ικανότητα των κυττάρων να ανταποκριθούν στην ινσουλίνη, οδηγεί σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ή υπεργλυκαιμία, η οποία είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα του διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε διάφορα όργανα του σώματος, οδηγώντας στην εμφάνιση αδυναμιών και απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών, όπως είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η νευροπάθεια, η νεφροπάθεια και οι οφθαλμικές παθήσεις, οδηγώντας σε αμφιβληστροειδοπάθεια και τύφλωση (Skyleretal, 2016).

2.1.2. Ταξινόμηση του ΣΔ

Η ταξινόμηση και η διάγνωση του διαβήτη έχουν αποτελέσει αντικείμενο πολλών διαβουλεύσεων, συζητήσεων και αναθεωρήσεων για πολλές δεκαετίες, ωστόσο σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι διαβήτη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (ΣΔ1), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II(ΣΔ2) και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ). Υπάρχουν επίσης κάποιες λιγότερο συχνές μορφές διαβήτη που περιλαμβάνουν τον μονογονιδιακό διαβήτη και τον δευτεροπαθή διαβήτη (Baynest, 2015).

2.1.2.1.ΣΔ Τύπου I

Ο ΣΔ1, ο οποίος ονομάζεται επίσης και ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (insulin dependent diabetes mellitus - IDDM), είναι μια χρόνια αυτοάνοση ασθένεια η οποία προκαλείται από την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία παράγουν ινσουλίνη (Ozougwu et al, 2013). Η έναρξη της κλινικής νόσου αντιπροσωπεύει το τελικό στάδιο της καταστροφής των β-κυττάρων που οδηγεί σε ανάπτυξη ΣΔ1 (Baynest, 2015; ADA, 2018).

Ο ΣΔ1 προκαλείται από μια αυτοάνοση αντίδραση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στα β-κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη στο πάγκρεας. Ως αποτέλεσμα, ο οργανισμός δεν παράγει καθόλου ή παράγει πολύ μικρή ποσότητα ινσουλίνης (Atkinson, 2012; Atkinson et al, 2015).

Τα αίτια αυτής της καταστροφικής διεργασίας δεν είναι πλήρως κατανοητά μέχρι σήμερα, ωστόσο πιστεύεται ότι προκαλείται από έναν συνδυασμό γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Μεταξύ των γενετικών παραγόντων οι παραλλαγές του γονιδιώματος του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) προσδίδουν περίπου στο 50-60% του γενετικού κινδύνου, ενώ περίπου 50 επιπλέον γονίδια συμβάλλουν μεμονωμένα σε μικρότερες επιδράσεις (Skylere et al, 2016). Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν εντεροϊικές και άλλες λοιμώξεις και τη μεταβολή της εντερικής μικροβιομικής σύνθεσης, καθώς και την έκθεση σε κάποια θρεπτικά συστατικά (όπως η γλουτένη), τις χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D στον ορό και μια σειρά περιγεννητικών παραγόντων (Skylere et al, 2016).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με τους γενετικούς παράγοντες τόσο στην ενεργοποίηση της αυτό-άνοσης καταστροφής των β-κυττάρων όσο και στην επακόλουθη εξέλιξη του ΣΔ1. Αυτή η αλληλεπίδραση γονιδίου-

περιβάλλοντος υποστηρίζεται από το γεγονός ότι τα περισσότερα άτομα με απλότυπο HLA, δεν αναπτύσσουν τελικά ΣΔ1.Ως εκ τούτου ο χρονισμός της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ενεργοποίησης μπορεί επίσης να είναι κρίσιμος(Skyleretal, 2016).

Ο ΣΔ1 μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ωστόσο είναι περισσότερος κοινός μεταξύ παιδιών και εφήβων (Atkinson, 2012). Αν και η διάγνωση του ΣΔ1 γίνεται συχνά στην παιδική ηλικία, το 84% των ανθρώπων που ζουν με ΣΔ1 είναι ενήλικες. Ο ΣΔ1 επηρεάζει τους άνδρες και τις γυναίκες εξίσου και μειώνει το προσδόκιμο ζωής κατά 13 έτη περίπου. Μεταξύ όλων των περιστατικών με διαβήτη, τα άτομα με ΣΔ1 αντιπροσωπεύουν περίπου το 21%. Εκτιμάται ότι περίπου το 5-15% των ενηλίκων που έχουν διαγνωστεί με ΣΔ2 έχουν πραγματικά ΣΔ1 ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων (Skyleretal, 2016). Ως εκ τούτου η διάγνωση του ΣΔ1 είναι μερικές φορές δύσκολο να προσδιοριστεί και μπορεί να απαιτηθεί πρόσθετος έλεγχος για να γίνει διάκριση μεταξύ του ΣΔ1 και του ΣΔ2 ή και μεταξύ άλλων μορφών διαβήτη (ADA, 2018).

Ορισμένες μορφές ΣΔ1 δεν έχουν γνωστές αιτιολογίες και έτσι γίνεται λόγος για τον ιδιοπαθή ΣΔ. Αυτοί οι ασθενείς έχουν μόνιμη ινσουλινοπενία και είναι επιρρεπείς σε κετοξέωση, αλλά δεν έχουν ενδείξεις αυτοανοσίας των β-κυττάρων. Τα άτομα με αυτή τη μορφή ΣΔ πάσχουν από επεισοδιακή κετοξέωση και παρουσιάζουν διαφορετικούς βαθμούς ανεπάρκειας ινσουλίνης μεταξύ των επεισοδίων. Αυτή η μορφή διαβήτη είναι κληρονομική και δεν σχετίζεται με το γονίδιο HLA (ADA, 2018).

2.1.2.2. ΣΔ Τύπου II

Ο ΣΔ2, ο οποίος ονομάζεται επίσης και μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (non-insulin dependent diabetes mellitus- NIDDM), προκαλείται από τη μειωμένη ευαισθησία των ιστών-στόχων στην ινσουλίνη. Στον ΣΔ2 η υπεργλυκαιμία είναι το αποτέλεσμα της ανεπαρκούς παραγωγής ινσουλίνης και της ελλιπούς ικανότητας του οργανισμού να ανταποκριθεί πλήρως στην ινσουλίνη, μια κατάσταση που ονομάζεται «αντίσταση στην ινσουλίνη» (insulin resistance)(Baynest, 2015).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνά η κύρια μεταβολική ανωμαλία που οδηγεί στην ανάπτυξη ΣΔ2. Ο ΣΔ2 μπορεί να θεωρηθεί ως συνέπεια μιας σειράς παθοφυσιολογικών αλλαγών, καθεμία από τις οποίες καθιστά τον ασθενή ευάλωτο στην επακόλουθη διάσπαση της φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης. Στα περισσότερα άτομα, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η πρώτη από μια σειρά ανωμαλιών που οδηγούν στην ανάπτυξη του ΣΔ2. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αντισταθμίζεται από την αυξημένη έκκριση ινσουλίνης (υπερινσουλιναίμια), η οποία επιτρέπει στον μεταβολισμό της γλυκόζης να παραμείνει φυσιολογικός (Cersosimoetal., 2015).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα διατηρούνται σε ένα στενό εύρος, μέσω μιας αυστηρά ρυθμιζόμενης και δυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη (ιδιαίτερα στο συκώτι) και της έκκρισης ινσουλίνης. Στον ΣΔ2 αυτοί οι μηχανισμοί δυσλειτουργούν, με αποτέλεσμα την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης λόγω της δυσλειτουργίας των παγκρεατικών β-κυττάρων και την εξασθενημένη δράση της ινσουλίνης μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη(Ozougwu etal, 2013; Zaccardiatal, 2015)).

Ο ΣΔ2 είναι μια ετερογενής διαταραχή που προκαλείται από ένα συνδυασμό γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την εξασθενημένη έκκριση ινσουλίνης, την αντίσταση στην ινσουλίνη και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η παχυσαρκία, η κακή διατροφή, η έλλειψη άσκησης και το στρες καθώς και η γήρανση (Skylereetal, 2016).

Ο ΣΔ2 είναι ο συνηθέστερος τύπος διαβήτη, καθώς αντιπροσωπεύει περίπου το 90% όλων των περιπτώσεων ατόμων με διαβήτη. Παρατηρείται συχνότερα στους μεγαλύτερους ενήλικες, αλλά παρατηρείται όλο και περισσότερο σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες λόγω των αυξανόμενων επιπέδων παχυσαρκίας, σωματικής αδράνειας και κακής διατροφής (Ozougwu etal, 2013; Baynest, 2015).

2.1.2.3. ΣΔ Κύησης

Ο ΣΔ κύησης (gestationaldiabetes), ορίζεται ως οποιοσδήποτε βαθμός δυσανοχής στη γλυκόζη που ξεκινά ή διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά, κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (Heddersonetetal, 2010). Ο ΣΔ κύησης είναι το υψηλό σάκχαρο στο αίμα που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και συνήθως εξαφανίζεται μετά τον τοκετό, αν και σε κάποιες περιπτώσεις είναι πιθανό να παραμείνει, οδηγώντας σε ανάπτυξη ΣΔ2 (Bellamyetal, 2009).

Η υπεργλυκαιμία (υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα) που ανιχνεύεται αρχικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ταξινομείται, είτε ως ΣΔ κύησης, είτε ως υπεργλυκαιμία κατά την εγκυμοσύνη. Οι γυναίκες με ελαφρώς αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ταξινομούνται ως έχουσες ΣΔ κύησης και οι γυναίκες με σημαντικά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ταξινομούνται ως γυναίκες με υπεργλυκαιμία κατά την εγκυμοσύνη. Εκτιμάται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (75-

90%) των περιπτώσεων γυναικών με υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι γυναίκες με ΣΔ κύησης (Hodetal, 2015).

2.1.2.4. Άλλοι τύποι ΣΔ

Οι τύποι ΣΔ που προκαλούνται λόγω διαφόρων γνωστών αιτιολογιών ομαδοποιούνται σε μια κατηγορία που ονομάζεται «άλλοι ειδικοί τύποι» (Other Specific Types). Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται άτομα με (ADA, 2014):

- [1] άτομα με μονογενετικά ελαττώματα στη λειτουργία των β- κυττάρων, στα οποία ο αναπτυσσόμενος ΣΔ χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας σε νεαρή ηλικία, συνήθως πριν την ηλικία των 25 ετών. Ο ΣΔ στην περίπτωση αυτή καλείται και ως διαβήτης ωριμότητας σε νέους (maturity-onset diabetes of the young – MODY) και χαρακτηρίζονται από εξασθενημένη έκκριση ινσουλίνης με ελάχιστα ή καθόλου ελαττώματα στην δράση της ινσουλίνης.
- [2] άτομα με γενετικά ελαττώματα στη δράση της ινσουλίνης, στα οποία οι μεταβολικές ανωμαλίες σχετίζονται με μεταλλάξεις του υποδοχέα ινσουλίνης και μπορεί να κυμαίνονται από υπερινσουλιναιμία έως και μέτρια υπεργλυκαιμία έως σοβαρό διαβήτη.
- [3] άτομα με ασθένειες του εξωκρινικού παγκρέατος, δηλαδή άτομα με καταστάσεις που προκαλούν βλάβη στο πάγκρεας, οδηγώντας σε ανάπτυξη διαβήτη. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν παγκρεατίτιδα, τραύμα, λοίμωξη, παγκρεατεκτομή, παγκρεατικό καρκίνωμα και κυστική ίνωση.
- [4] άτομα με ενδοκρινοπάθειες, στις οποίες πολλές ορμόνες (π.χ. αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη, γλυκαγόνη, επινεφρίνη) ανταγωνίζονται τη δράση της

ινσουλίνης. Οι υπερβολικές ποσότητες αυτών των ορμονών σε κάποιες καταστάσεις (π.χ., ακρομεγαλία, σύνδρομο Cushing, φαιοχρωμοκύτωμα, κλπ.) μπορεί να προκαλέσουν διαβήτη.

[5] άτομα με δυσλειτουργία του παγκρέατος που προκαλείται από φάρμακα ή χημικά. Πολλά φάρμακα μπορεί να μειώσουν την έκκριση ινσουλίνης. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μην προκαλέσουν διαβήτη από μόνα τους, αλλά μπορεί να προκαλέσουν διαβήτη σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη.

[6] άτομα με δυσλειτουργία του παγκρέατος που προκαλείται από ιογενείς λοιμώξεις. Ορισμένοι ιοί οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την καταστροφή β-κυττάρων, είναι αυτοί της ερυθράς, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο αδενοϊός και ο ιός της παρωτίτιδας.

2.1.3. Συμπτώματα του ΣΔ

Τα περισσότερα από τα συμπτώματα είναι παρόμοια μεταξύ του ΣΔ1 και ΣΔ2, αλλά ποικίλουν στον βαθμό τους και αναπτύσσονται πιο γρήγορα στον ΣΔ1. Μερικά από τα συμπτώματα περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πολουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, κόπωση, δυσκοιλιότητα, κράμπες, θολή όραση και καντιντίαση (Baynest, 2015). Η πολυδιψία, η πολυφαγία και η πολουρία, αποτελούν την κλασσική τριάδα των συμπτωμάτων που συνδέονται με την εμφάνιση της νόσου, τα οποία μαζί με την εμφανή υπεργλυκαιμία παραμένουν τα βασικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά σε παιδιά και εφήβους και σε μικρότερο βαθμό σε ενήλικες. Η εμφάνιση του ΣΔ1 μπορεί να είναι πιο μεταβαλλόμενη στους ενήλικες, οι οποίοι μπορεί να μην παρουσιάζουν τα κλασσικά συμπτώματα που εμφανίζονται στα παιδιά (Atkinsonetal, 2014). Τα παιδιά και οι νέοι με διαβήτη εμφανίζουν σχεδόν πάντοτε συμπτώματα όπως αυτά που περιγράφονται παραπάνω, καθώς και μεταβολικές αλλαγές όπως η υπεργλυκαιμία

(υπερβολική γλυκόζη στο αίμα), η έντονη γλυκοζουρία (γλυκόζη στα ούρα) και η κετονουρία (υπερβολικά κετόνια στα ούρα). Μελέτες έχουν δείξει ότι στη διάγνωση περίπου το 25% των παιδιών και των νέων παρουσιάζουν επίσης διαβητική κετοξέωση, ενώ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών, το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2015). Οι ασθενείς με ΣΔ1 μπορεί επίσης να είναι ευαίσθητοι σε μικροαγγειακές επιπλοκές και μακροαγγειακές παθήσεις (Baynestetal, 2015).

Οι ασθενείς με ΣΔ2 μπορεί να παραμείνουν αδιάγνωστοι για πολλά χρόνια, επειδή η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται βαθμιαία και σε προγενέστερο στάδιο. Η εξασθένηση της ανάπτυξης και η ευαισθησία σε ορισμένες λοιμώξεις μπορεί επίσης να είναι χαρακτηριστικά της χρόνιας υπεργλυκαιμίας. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών (ADA, 2014).

2.1.4. Επιπλοκές

Ο διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος και η διαχείρισή του απαιτεί θεμελιώδης αλλαγές στον τρόπο ζωής των ασθενών. Ο βέλτιστος διαβητικός έλεγχος σε ασθενείς με ΣΔ1 απαιτεί συχνή αυτό-παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, γεγονός που επιτρέπει ορθολογικές προσαρμογές στις δόσεις ινσουλίνης. Οι στόχοι στη φροντίδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη είναι η εξάλειψη των συμπτωμάτων και η πρόληψη ή τουλάχιστον η επιβράδυνση της ανάπτυξης επιπλοκών. Οι ασθενείς με ΣΔ1 απαιτούν δια βίου θεραπεία ινσουλίνης. Οι περισσότεροι απαιτούν 2 ή περισσότερες ενέσεις ινσουλίνης ημερησίως, με τις δόσεις να ρυθμίζονται με βάση την αυτο-παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Οι επιλογές περιλαμβάνουν γευματικές ινσουλίνες όπου είναι ταχείας δράσης, βασικές ινσουλίνες

όπου είναι μέσης και μακράς δράσης και μίγματα ινσουλινών.(Chiang et al, 2014).Αντίστοιχα οι κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΔ2 είναι:1) ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης με εκπροσώπους την μετφορμίνη και πιογλιταζόνη 2)εκκριταγωγά της ινσουλίνης ,ουσίες που έχουν αυτή τη δράση είναι οι σουλφονουλουρίες και μη σουλφονουλουρικά εκκριταγωγά 3)ινκρετινικές θεραπείες εκπροσωπούνται από τις γλιπτίνες και τους GLP-1 αγωνιστές4)αναστολείς των α-γλυκοσιδάσων και τέλος τις γλιφλοζίνες (αναστολείς του συµµεταφορέα -2 νατρίου-γλυκόζης)(Inzucchi, et al, 2015).

Η αυτό-διαχείριση του διαβήτη απαιτεί επίσης θεμελιώδεις αλλαγές στα διατροφικά σχήματα και τις συμπεριφορές άσκησης. Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη θα πρέπει να έχουν ένα ολοκληρωμένο σχέδιο διατροφής. Δεδομένου ότι η παχυσαρκία είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη επιπλοκών, ιδίως στον ΣΔ2, ο έλεγχος της διατροφής είναι ζωτικής σημασίας. Μικρές απώλειες βάρους 5-10% έχουν συσχετιστεί με σημαντικές βελτιώσεις στους παράγοντες κινδύνου, όπως η ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (π.χ. μειωμένα επίπεδα HbA1c, μειωμένη αρτηριακή πίεση, αύξηση της HDL χοληστερόλης, μείωση των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα) σε ασθενείς με ΣΔ2. Η μείωση του κινδύνου ήταν ακόμη μεγαλύτερη με απώλειες 10-15% του σωματικού βάρους (Wing et al, 2011).

Η άσκηση είναι επίσης μια σημαντική πτυχή της διαχείρισης του διαβήτη, τόσο στον ΣΔ1, όσο και στον ΣΔ2. Οι ασθενείς ενθαρρύνονται να ασκούνται τακτικά. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ2 μπορούν να ωφεληθούν από την αυξημένη δραστηριότητα. Η αερόβια άσκηση βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη γλυκαιμία σε ορισμένους ασθενείς (Church et al, 2010).Δομημένη άσκηση διάρκειας μεγαλύτερης των 150 λεπτών την εβδομάδα έχει συνδεθεί με μεγαλύτερη μείωση HbA1c. Ωστόσο, η σωματική δραστηριότητα βοηθά

στη μείωση της HbA1c μόνο όταν συνδυάζεται με διαιτητικές τροποποιήσεις (Coldberg et al, 2010).

Η επιτυχία της μακροχρόνιας θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συμμόρφωση των ασθενών με το θεραπευτικό πρόγραμμα. Τα επίπεδα συμμόρφωσης με τη θεραπεία, μπορούν να καθορίσουν ή όχι την ανάπτυξη επιπλοκών σε ασθενείς με διαβήτη, δεδομένου ότι η εμφάνιση και η σοβαρότητα επιπλοκών σε άτομα με διαβήτη, είναι περισσότερη κοινή σε ασθενείς που δεν έχουν καλά ελεγχόμενα επίπεδα σακχάρου στο αίμα (Inzucchi et al, 2015).

Οι επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Οι παράγοντες κινδύνου για αυτές τις επιπλοκές, μπορεί είτε να είναι τροποποιήσιμοι, είτε όχι. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες είναι αυτοί που αναφέρθηκαν, ενώ οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, περιλαμβάνουν την ηλικία κατά την έναρξη του διαβήτη, τον τύπο του διαβήτη, το φύλο και γενετικούς παράγοντες. Ορισμένα γονίδια φαίνεται ότι παρέχουν προστασία έναντι διαβητικών επιπλοκών, όπως φαίνεται σε ένα υποσύνολο επιζώντων με ΣΔ1 χωρίς επιπλοκές (Sun et al, 2011).

2.1.4.1. Οξείες επιπλοκές

Οι οξείες επιπλοκές του διαβήτη συνίστανται στη διαβητική κετοξέωση (diabetic ketoacidosis-DKA), την υπεργλυκαιμική υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση (non-ketotic hyper-osmolar state – NKHS), τη γαλακτική οξέωση (lactic acidosis - LA) και την υπογλυκαιμία (Orban et al, 2017).

Η διαβητική κετοξέωση είναι μια οξεία και επικίνδυνη επιπλοκή η οποία απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα. Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης προκαλούν το ήπαρ να μετατρέψει λιπαρά οξέα σε κετονικά σώματα (διαδικασία που ονομάζεται κέτωση). Τα κετονικά σώματα είναι ενδιάμεσα υποστρώματα σε αυτή τη μεταβολική

αλληλουχία. Τα αυξημένα επίπεδα κετονικών σωμάτων στο αίμα μειώνουν το pH του αίματος, οδηγώντας σε διαβητική κετοξέωση. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αφυδάτωση, γρήγορη αναπνοή και σοβαρό κοιλιακό πόνο. Το επίπεδο συνείδησης είναι συνήθως φυσιολογικό μέχρι αργά στη διαδικασία, όταν ο λήθαργος μπορεί να προχωρήσει σε κώμα. Η κετοξέωση μπορεί εύκολα να γίνει αρκετά σοβαρή ώστε να προκαλέσει υπόταση, σοκ και θάνατο. Η έγκαιρη, σωστή θεραπεία συνήθως οδηγεί σε πλήρη ανάκτηση, αν και ο θάνατος μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή ή καθυστερημένη θεραπεία ή σε επιπλοκές (π.χ. εγκεφαλικό οίδημα) (Orban et al, 2017).

Η υπεργλυκαιμική υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση χαρακτηρίζεται από έντονη υπεργλυκαιμία, αυξημένη οσμωτικότητα και σοβαρή αφυδάτωση χωρίς σημαντική κέτωση ή κετοξέωση. Αποτελεί μία από τις πιο σοβαρές οξείες επιπλοκές του διαβήτη και σημαντική αιτία νοσηρότητας σε ασθενείς με διαβήτη (Umpierrez και Korytkowski, 2016). Τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την πολυουρία, την ορθοστατική υπόταση και ένα σύνολο νευρολογικών συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της αλλαγής της ψυχικής κατάστασης, του λήθαργου και πιθανώς του κώματος. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης και η ανεπαρκής πρόσληψη υγρών είναι οι βασικές αιτίες της υπεργλυκαιμικής υπερωσμωτικής μη κετωτικής κατάστασης. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης οδηγεί σε υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλεί οσμωτική διούρηση, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε εξάντληση του ενδοαγγειακού όγκου (Tripathi και Srivastava, 2006).

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί πίσω από την διαβητική κετοξέωση, αλλά και την υπεργλυκαιμική υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση είναι: 1)η μειωμένη αποτελεσματική δράση της κυκλοφορούσας ινσουλίνης, ως αποτέλεσμα της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης (στην διαβητική κετοξέωση) ή της

αναποτελεσματικής δράσης της ινσουλίνης (στην υπεργλυκαιμική υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση), 2) τα αυξημένα επίπεδα ρυθμιστικών ορμονών (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη), με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή ηπατικής γλυκόζης και μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και 3) οι ανωμαλίες αφυδάτωσης και ηλεκτρολυτών, λόγω της οσμωτικής διούρησης που προκαλείται από τη γλυκοζουρία. Η διαβητική κετοξέωση χαρακτηρίζεται επίσης από αυξημένη γλυκονεογένεση, λιπόλυση, κετογένεση και μειωμένη γλυκόλυση (Gosmanov, Gosmanova και Kitabchi, 2015). Ενώ η διαβητική κετοξέωση παρατηρείται κυρίως σε άτομα με ΣΔ1, η υπεργλυκαιμική υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση έχει μεγαλύτερα ποσοστά επικράτησης σε ασθενείς με ΣΔ2 και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς (Tripathi και Srivastava, 2006).

Τέλος η γαλακτική οξέωση είναι μια λιγότερο συχνή οξεία επιπλοκή του διαβήτη, η οποία ορίζεται ως μεταβολική οξέωση με μεγάλο κενό ανιόντων, χαμηλό pH αρτηριακού αίματος, σημαντική μείωση των επιπέδων των διττανθρακικών οξέων (HCO_3^-) και αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος. Το φυσιολογικό εύρος για το γαλακτικό οξύ στον ορό είναι από 0,4 έως 1,2 mmol / l. Η αύξηση του επιπέδου του γαλακτικού οξέος σε 2-5 mmol / l συνήθως δεν προκαλεί σημεία και συμπτώματα οξέωσης. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν όταν τα επίπεδα γαλακτικού οξέος υπερβούν τα 5 mmol / l (Krzymień και Karnafel, 2013). Η επιπλοκή μπορεί να εκδηλωθεί, παρουσία άλλων σοβαρών ιατρικών καταστάσεων, όπως η σηψαιμία, η υποξία και η καρδιακή ανεπάρκεια, και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σύγχυση, δυσκολία στην αναπνοή ή γρήγορη αναπνοή, εξάντληση ή κόπωση, μυϊκές κράμπες, σωματική αδυναμία, κοιλιακό άλγος, μείωση της όρεξης, πονοκέφαλο και γρήγορο καρδιακό ρυθμό (Chang, Sakaguchi και Dolin, 2016).

2.1.4.2. Χρόνιες επιπλοκές

Οι χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη επηρεάζουν πολλά συστήματα οργάνων στο ανθρώπινο σώμα και είναι υπεύθυνες για το μεγαλύτερο ποσοστό της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που καταγράφεται σε ασθενείς με διαβήτη. Παραδοσιακά οι χρόνιες επιπλοκές μπορούν να διαχωριστούν σε αγγειακές (vascular) και μη αγγειακές (nonvascular) επιπλοκές. Οι αγγειακές επιπλοκές υποδιαιρούνται περαιτέρω σε μικροαγγειακές (microvascular), οι οποίες περιλαμβάνουν την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νευροπάθεια και τη νεφροπάθεια και σε μακροαγγειακές (macrovascular), οι οποίες περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο, την περιφερική αγγειακή νόσο και την αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Οι μη αγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν προβλήματα όπως γαστροπάρεση, σεξουαλική δυσλειτουργία και μεταβολές/αλλοιώσεις του δέρματος (Tripathi και Srivastava, 2006; Paratheodorouetal, 2016).

Η

αμφιβληστροειδοπάθεια (retinopathy) είναι μια κοινή μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη, και ταξινομείται στην μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (nonproliferative diabetic retinopathy-NPDR)

και την πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

(proliferative diabetic retinopathy PDR). Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων, δηλαδή από νεοαγγείωση του αμφιβληστροειδούς. Η μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια διαιρείται περαιτέρω σε ήπια, μέτρια και σοβαρή, στάδια που μπορεί να περιλαμβάνουν ή όχι τη δημιουργία ωχρών κηλίδων στο μάτι (Tarretal, 2013). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και το 60% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 αναμένεται να έχουν κάποια μορφή

αμφιβληστροειδοπάθειας κατά την πρώτη δεκαετία μετά τη διάγνωση του διαβήτη(Lee,WongκαιSabanayagam, 2013). Τα νεοαναπτυσσόμενα αγγεία μπορεί να εμφανιστούν στο οπτικό νεύρο ή / και στην ωχρά κηλίδα και να διαρραγούν εύκολα, οδηγώντας σε αιμορραγία του υαλώδους, ίνωση και τελικά αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (Tarretal, 2013).

Η διαβητική νεφροπάθεια (nephropathy), χαρακτηρίζεται κλινικά από την παρουσία παθολογικών ποσοτήτων απέκκρισης λευκοματίνης ούρων, διαβητικών σπειραματικών βλαβών και μείωση της σπειραματικής διήθησης σε διαβητικούς ασθενείς (Kimκαι Park, 2017).Οι έρευνες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 μπορεί να αναπτύξουν περισσότερο πρόωρα διαβητική νεφροπάθεια σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ2 (Nazar, 2014). Αφού αναπτυχθεί διαβητική νεφροπάθεια, η νεφρική λειτουργία μειώνεται και ο ρυθμός μείωσης εξαρτάται από τον τύπο του διαβήτη, τη γενετική προδιάθεση, τον γλυκαιμικό έλεγχο και την αρτηριακή πίεση. Ειδικότερα η υπέρταση μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και τελικά την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας. Θεωρείται ότι η ανάπτυξη νεφροπάθειας συμβαίνει με παρόμοιο τρόπο και στους δύο τύπους διαβήτη (Nazar, 2014).

Επίσης περισσότερο από το ήμισυ όλων των ασθενών με διαβήτη μπορεί να αναπτύξουν κάποιο βαθμό νευροπάθειας, η οποία μπορεί να είναι πολυνευροπάθεια, μονονευροπάθεια ή / και αυτόνομη νευροπάθεια (Schreiberetal, 2015).Η νευροπάθεια γενικάείναι ένα σύνολο κλινικών συνδρόμων που επηρεάζουν διακεκριμένες περιοχές του νευρικού συστήματος, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό (Vinik,Maser καιZiegler, 2015).Για τη διαβητική νευροπάθεια γίνεται εκτενέστερη ανάλυση στις ενότητες που έπονται.

Οι ασθενείς με διαβήτη, έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μακροαγγειακών επιπλοκών, οι οποίες περιλαμβάνουν κυρίως αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της περιφερικής αγγειακής νόσου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της στεφανιαίας νόσου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Παρά το γεγονός ότι ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης μικροαγγειακών επιπλοκών στον σακχαρώδη διαβήτη, είναι πιθανό οι μακροαγγειακές επιπλοκές να μην επηρεάζονται ή ακόμη και να επιδεινώνονται από τη θεραπεία (Tripathi και Srivastava, 2006). Οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (20%), έναντι των μη διαβητικών ασθενών (3,5%), ενώ ο κίνδυνος αυτός είναι 45% στους διαβητικούς ασθενείς, έναντι 18,8% στους μη διαβητικούς, με προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν επίσης διπλάσιες πιθανότητες ανάπτυξης περιφερικής αρτηριακής νόσου, έναντι των μη διαβητικών (Huangetal, 2017).

Εκτός από τη στεφανιαία νόσο, η ανάπτυξη εγκεφαλοαγγειακής νόσου αυξάνεται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ είναι τριπλάσια αυξημένη για ανάπτυξη εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν επίσης αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (διαβητική καρδιομυοπάθεια). Η αιτιολογία αυτής της ανωμαλίας είναι πιθανώς πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει παράγοντες όπως η μυοκαρδιακή ισχαιμία από την αθηροσκλήρωση, την υπέρταση και τη δυσλειτουργία των κυττάρων του μυοκαρδιακού, δευτερογενώς σε χρόνια υπεργλυκαιμία (Huangetal, 2017; Shan, Li, Khamaisi και Qiang, 2014).

Η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταξύ διαφόρων άλλων παραγόντων, πιστεύεται ότι συμβάλλουν σημαντικά στις αθηροσκληρωτικές αλλαγές και στην παθογένεση των μακροαγγειακών επιπλοκών στον διαβήτη. Αν και οι δύο παρατηρούνται συνήθως σε διαβητικούς ασθενείς, η αντίσταση στην ινσουλίνη συνήθως αναπτύσσεται χρόνια πριν η υπεργλυκαιμία γίνει κλινικά σημαντική (Huangetal, 2017).

2.2. Διαβητική νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια είναι η πιο συχνή και δυσχερής επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη, με συνακόλουθα μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας, και με επακόλουθη οικονομική επιβάρυνση στη φροντίδα του διαβήτη. Είναι η πιο κοινή μορφή νευροπάθειας στις αναπτυγμένες χώρες του κόσμου και αν και ο ακριβής επιπολασμός δεν είναι γνωστός, οι αναφορές ποικίλουν από 10% έως 90% σε διαβητικούς ασθενείς, ανάλογα με τα κριτήρια και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της νευροπάθειας. Είναι μια επιπλοκή που είναι κοινή τόσο για τον ΣΔ1, όσο και για τον ΣΔ2, αλλά μπορεί επίσης να αναπτυχθεί και σε διάφορες μορφές επίκτητου διαβήτη. Η βασική νοσηρότητα που σχετίζεται με τη διαβητική νευροπάθεια είναι η εξέλκωση των ποδιών, ο πρόδρομος της γάγγραινας και η απώλεια των άκρων. Η διαβητική νευροπάθεια είναι υπεύθυνη σχεδόν για το 50-75% των ακρωτηριασμών των ποδιών που δεν προέρχονται από τραυματισμούς και γενικά αυξάνει τον κίνδυνο ακρωτηριασμού κατά 1,7 φορές (Viniketal, 2018).

Η υπεργλυκαιμία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας, ωστόσο υπάρχουν συνεισφέροντες παράγοντες. Στον ΣΔ2, η δυσλιπιδαιμία θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο. Οι αλλαγές στην σηματοδότηση της ινσουλίνης είναι επίσης σημαντικές. Στον ΣΔ1 τα επίπεδα της

ινσουλίνης, όσο και των C-πεπτιδίων μειώνονται, ενώ στον ΣΔ2 πιστεύεται ότι μειώνεται η ευαισθησία της νευρωνικής ινσουλίνης. Οι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται και με τους δύο τύπους διαβήτη προκαλούν βλάβη στο DNA, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, απόπτωση και απώλεια νευροτροφικής σηματοδότησης. Αυτή η βλάβη των κυττάρων μπορεί να συμβεί σε νευρώνες, νευρογλοιακά κύτταρα και αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς επίσης μπορεί να ενεργοποιήσει τα μακροφάγα κύτταρα, παράγοντες οι οποίοι στο σύνολο τους μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία των νεύρων και ανάπτυξη νευροπάθειας (Juster-Switlyk και Smith, 2016).

Η διαβητική νευροπάθεια υπάγεται σε τέσσερις βασικούς τύπους οι οποίοι είναι η περιφερική νευροπάθεια (peripheralneuropathy), η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (autonomicneuropathy) και η εγγύς νευροπάθεια (proximalneuropathy), οι οποίες συλλογικά αποκαλούνται πολυνευροπάθειες (polyneuropathy), επειδή επηρεάζουν πολλά νεύρα. Ακόμα ένας τύπος διαβητικής νευροπάθειας είναι και η μονονευροπάθεια (mononeuropathy), η οποία επηρεάζει έναν τύπο νεύρων, σε αντίθεση με τις προηγούμενες μορφές της πολυνευροπάθειας (Bansal, Kalita και Misra, 2006).

2.2.1. Περιφερική νευροπάθεια

Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια (diabeticperipheralneuropathy), συνίσταται στην παρουσία συμπτωμάτων ή / και σημείων δυσλειτουργίας του περιφερικού νευρικού συστήματος σε άτομα με διαβήτη, μετά τον αποκλεισμό άλλων αιτιών (Boulton, 2005). Οι Tesfaye et al(2010), έχει ορίσει την περιφερική νευροπάθεια, ως μια συμμετρική, αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια που αποδίδεται σε μεταβολικές και μικροαγγειακές μεταβολές και αλλοιώσεις που

προκύπτουν από τη χρόνια υπεργλυκαιμία και από τον συνακόλουθο καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, σχετικούς με τον διαβήτη.

Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια, αναπτύσσεται σε έως και το 10% των ασθενών με ΣΔ2. Μέχρι το 50% των ασθενών με χρόνια διαβητική περιφερική νευροπάθεια, μπορεί να μην παρουσιάσουν συμπτώματα, ενώ το 10% έως 20% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσει συμπτώματα αρκετά σοβαρά, ώστε να απαιτηθεί θεραπευτική επέμβαση (Pisano, 2014). Η νευροπάθεια δεν μπορεί να διαγνωσθεί χωρίς προσεκτική κλινική εξέταση και η απουσία συμπτωμάτων δεν εξομοιώνεται με την απουσία νευροπάθειας (Boulton, 2005).

Η περιφερική νευροπάθεια, που επίσης αναφέρεται ως αισθητικοκινητική νευροπάθεια (sensorimotor neuropathy), συνήθως επηρεάζει τα πόδια και τα χέρια. Τα πρώτα κλινικά συμπτώματα παρουσιάζονται αρχικά στα πόδια και μετέπειτα στα χέρια και περιλαμβάνουν κυρίως μούδιασμα, αίσθηση μυρμηγκιάσματος ή πόνο, ενώ άλλες δευτερεύουσες κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν υπερευαισθησία στον πόνο ή στη θερμοκρασία, αίσθηση καψίματος ή τραυματισμού, απώλεια ισορροπίας και συντονισμού και εξαιρετική ευαισθησία ακόμη και σε ένα ελαφρύ άγγιγμα (Pisano, 2014). Η περιφερική νευροπάθεια, ξεκινάει στα δάκτυλα των ποδιών και μετακινείται σταδιακά. Μόλις έχει εδραιωθεί καλά στα κάτω άκρα, επηρεάζει τα άνω άκρα, με απώλεια αισθήσεων. Τα συμπτώματα είναι γενικά περισσότερο έντονα, κατά τη διάρκεια της νύχτας και διαταράσσουν τον ύπνο. Η μυϊκή αδυναμία παρουσία συμπτωμάτων, τείνει να αναπτύσσεται αργότερα στην πορεία της νόσου. Η περιφερική νευροπάθεια, σχετίζεται επίσης με σημαντική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, της ευπάθειας στα κατάγματα ποδιού ή αστραγάλου, του έλκους και των ακρωτηριασμών κάτω άκρων (Singh, Kishore & Kaur, 2014).

Η παθογένεση της περιφερικής νευροπάθειας, έχει παραμείνει αντικείμενο έρευνας και αμφισβήτησης λόγω των πολυπαραγοντικών υποκείμενων αιτιών της και θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα διαφόρων βιοχημικών διαταραχών (Singh, Kishore & Kaur, 2014). Η υπεργλυκαιμία είναι ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της περιφερικής νευροπάθειας, μεταξύ των διαβητικών ασθενών. Άλλοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να περιλαμβάνουν την υπερλιπιδαιμία, την υπέρταση, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ, και την αύξηση του βάρους. Συνεπώς, είναι επιτακτική ανάγκη να παρακολουθείται και να διαχειρίζεται κατάλληλα τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος ώστε να αποφεύγεται η ανάπτυξη περιφερικής νευροπάθειας (Pisano, 2014).

Πιο αναλυτικά η χρόνια υπεργλυκαιμία φαίνεται να είναι ο κύριος παράγοντας στην έναρξη των διαφόρων μεταβολικών αλλαγών, πίσω από την ανάπτυξη της περιφερικής νευροπάθειας. Τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη και επιδεινώνουν την λειτουργία των ακυττάρων του παγκρέατος, όταν υπάρχει υπεργλυκαιμία. Οι ανεπάρκειες ινσουλίνης ή C πεπτιδίου ή και των δύο, συνεισφέρουν στην ανάπτυξη περιφερικής νευροπάθειας με σοβαρά συμπτώματα. Ο συνδυασμός της άμεσης αξονικής βλάβης λόγω των μεταβολικών επιπτώσεων της υπεργλυκαιμίας, της αντοχής στην ινσουλίνη, της τοξικής λιπώδους τάσης, της ενδοθηλιακής βλάβης και των μικροαγγειακών δυσλειτουργιών, οδηγεί σε ισχαιμία των νεύρων. Ο διαβήτης προκαλεί λειτουργικά ελλείμματα στο νιτρικό οξείδιο και αλλοιώσεις στον ενδοθηλιοπαραγόμενο παράγοντα χάλασης, με αποτέλεσμα την μικροαγγειακή αντιδραστικότητα και τη δομική μικροαγγειοπάθεια, παράγοντες που επιδεινώνουν τα συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας. Η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί επίσης αρκετές κύριες, καλώς χαρακτηρισμένες βιοχημικές οδούς που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της

οδού της πολυόλης, τα τελικά προϊόντα της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και τους υποδοχείς τους, την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C και της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιούμενης από μιτογόνο και την επαγωγή συνθάση νιτρικού οξειδίου (Singh, Kishore & Kaur, 2014).

Η υπεργλυκαιμία οδηγεί στην παραγωγή των τελικών προϊόντων της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, τα οποία βλάπτουν τα κύτταρα-στόχους με τρεις μηχανισμούς. Πρώτον, τα τελικά προϊόντα της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης τροποποιούν τις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες και δεύτερον, τροποποιούν τα συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, τα οποία αλληλεπιδρούν με μη φυσιολογικό τρόπο με τους υποδοχείς της θεμέλιας ουσίας στο κύτταρο. Τρίτον, οι πρωτεΐνες του πλάσματος τροποποιούνται από τα τελικά προϊόντα της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα, τα μικρογλοία και τα μακροφάγα, προκαλώντας παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (Singh, Kishore & Kaur, 2014).

2.2.1.1. Ταξινόμηση

Σύμφωνα με την ταξινόμηση που έχει προταθεί από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη, οι διαβητικές νευροπάθειες, ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες (Pop-Busui et al, 2017):

- [1] Διάχυτη νευροπάθεια (diffuse neuropathy), η οποία ταξινομείται περαιτέρω στην περιφερική συμμετρική νευροπάθεια (distalsymmetricalneuropathy) και την νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (autonomicneuropathy)
- [2] Μονονευροπάθεια (ασύμμετρες νευροπάθειες) (άτυπες μορφές νευροπάθειας)

[3] Συνδυασμούς, όπως ριζονευροπάθεια (radiculopathy) ή πολυριζονευροπάθεια (polyradiculopathy) (άτυπες μορφές νευροπάθειας)

Η περιφερική συμμετρική νευροπάθεια, είναι ο συνηθέστερος τύπος νευροπάθειας, ο οποίος απαντάται στο 75% των συνολικών περιπτώσεων διαβητικών ασθενών με νευροπάθεια. Μπορεί να είναι αισθητηριακή ή κινητική και μπορεί να περιλαμβάνει τις μικρές ή τις μεγάλες ίνες (νευράξονες) του περιφερικού νευρικού συστήματος, ή και τις δύο. Η αισθητηριακή δυσλειτουργία έχει κατανομή «γάντια-κάλτσας» και ακολουθεί το εξαρτώμενο από το μήκος μοντέλο (τα πιο μακρινά νεύρα επηρεάζονται πρώτα). Η περιφερική συμμετρική νευροπάθεια ταξινομείται περαιτέρω σε νευροπάθεια μεγάλων ινών (bigfiberneuropathy), νευροπάθεια μικρών ινών (smallfiberneuropathy) και μικτή νευροπάθεια (μικρών και μεγάλων ινών) (Bansal, Kalita και Misra, 2006).

Η νευροπάθεια των μεγάλων ινών χαρακτηρίζεται από ανώδυνη παραισθησία με ελλείμματα ή δόνηση, αισθήματα αφής και πίεσης και απώλεια των αντανακλαστικών του αστραγάλου, ενώ σε προχωρημένο στάδιο, μπορεί να εμφανιστεί αισθητική αταξία. Η νευροπάθεια των μεγάλων ινών έχει ως αποτέλεσμα επιβράδυνση της αγωγής των νεύρων, επιδείνωση της ποιότητας ζωής και περιορισμούς στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Η νευροπάθεια των μικρών ινών, από την άλλη χαρακτηρίζεται από πόνο, κάψιμο και επιδείνωση της αίσθησης πόνου και της θερμοκρασίας, κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες συχνά συνδέονται με την αυτόνομη νευροπάθεια (Bansal, Kalita και Misra, 2006; Nascimentoetal, 2016).

Ένας σημαντικός υπότυπος της περιφερικής συμμετρικής νευροπάθειας είναι και η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια (painfuldiabeticneuropathy). Περίπου το 10% των διαβητικών ασθενών παρουσιάζουν επίμονο πόνο, ο οποίος επιδεινώνεται κατά

τη διάρκεια της νύχτας και μπορεί να περιγραφεί ως κάψιμο, καρφίτσες και βελόνες, πόνος, τρύπημα, κράμπες, τσούξιμο, κρύο ή αλλοδυνία. Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν πρωτίστως νευροπάθεια των μικρών ινών που εκδηλώνεται με πόνο και παραισθησία νωρίς κατά τη διάρκεια του διαβήτη που μπορεί να σχετίζεται με την ινσουλινοθεραπεία (ινσουλινική νευρίτιδα). Μερικές φορές η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια συνδέεται με την απώλεια βάρους και την κατάθλιψη και χαρακτηρίζεται ως διαβητική νευροπαθητική καχεξία (diabetic neuropathic cachexia). Αυτό το σύνδρομο εμφανίζεται συνήθως στους άνδρες και μπορεί να συμβεί ανά πάσα στιγμή τόσο σε άτομα με ΣΔ1, όσο και σε άτομα με ΣΔ2 (Gibbons και Freeman, 2010; Tesfaye et al, 2010; Nascimento et al, 2016). Το pregabalin έχει καθιερωθεί ως ένα αποτελεσματικό φάρμακο για τους ασθενείς αυτούς, ενώ άλλες φαρμακολογικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν την βενλαφαζίνη, τη ντουλοξετίνη, τη αμιτριπτυλίνη, τη γκαμπαπεντίνη, το βαλπροϊκό οξύ, τα οπιοειδή (θειική μορφίνη, η τραμαδόλη και η ελεγχόμενη απελευθέρωση οξυκωδόνης) και την καψαϊκίνη (Briletal, 2011).

Η περιφερική συμμετρική νευροπάθεια είναι η σημαντικότερη αιτία του έλκους των ποδιών και αποτελεί επίσης προϋπόθεση για την ανάπτυξη της νευροαρθροπάθειας. Το έλκος των ποδιών αναγνωρίζεται ως μια σοβαρή επιπλοκή της περιφερικής συμμετρικής νευροπάθειας, που εμφανίζεται μεταγενέστερα, αυξάνοντας τον κίνδυνο ακρωτηριασμού και αποτελώντας σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας. Η περιφερική συμμετρική νευροπάθεια συμβάλλει σημαντικά στις πτώσεις και τα κατάγματα, μέσω της δυσλειτουργίας των μικρών και μεγάλων ινών, με απώλεια αισθήσεων, που τελικά οδηγεί σε αστάθεια, επαναλαμβανόμενα μικρά τραύματα, και αυξημένο κίνδυνο πτώσεων (Pop-Busui et al, 2017).

2.2.2. Νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια (diabetic autonomic neuropathy) ή η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, είναι μια σοβαρή και συνηθισμένη επιπλοκή του διαβήτη, η οποία αποτελεί μια από τις λιγότερο αναγνωρισμένες και κατανοητές επιπλοκές, παρά τις σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις της στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής σε άτομα με διαβήτη (Vikinet al, 2003). Αποτελεί μια διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη ρύθμιση του διαβήτη ή των μεταβολικών διαταραχών του προ-διαβήτη μετά τον αποκλεισμό άλλων αιτιών. Μπορεί να επηρεάσει το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό και το αναπνευστικό σύστημα, καθώς και τη λειτουργία της εφίδρωσης (Tesfaye et al, 2010).

Ο επιπολασμός της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος κυμαίνεται από 1% έως 90% σε ασθενείς με ΣΔ1 και από 20% έως 73% σε ασθενείς με ΣΔ2. Το μεγάλο εύρος ανάμεσα στις εκτιμήσεις επιπολασμού, μεταξύ των διαφορετικών ερευνών, αποδίδεται σε ασυνέπειες στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας, καθώς και σε μεγάλες διαφορές στις ομάδες ασθενών που περιλαμβάνονται στις έρευνες, ιδιαίτερα σε σχέση με τους παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο και η διάρκεια του διαβήτη. Μετά από εκτενείς αναλύσεις δημοσιευμένων δημοσιεύσεων, η Ομάδα Συντονιστικής Επιτροπής για τη Διαβητική Νευροπάθεια (Consensus Panel on Diabetic Neuropathy), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός της επιβεβαιωμένης καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας, της σημαντικότερης κλινικής μορφής της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, σε μια μη επιλεγμένη ομάδα ασθενών με ΣΔ1 και ΣΔ2 είναι περίπου 20%, αλλά μπορεί να φτάσει έως και 65 % με την αύξηση της ηλικίας και την αύξηση της διάρκειας του διαβήτη (Vučković-Rebrina et al, 2013).

Λόγω του μεγάλου εύρους των συμπτωμάτων, η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, συχνά περνά απαρατήρητη από τον ασθενή και τον γιατρό. Μπορεί να αναπτυχθεί μετά από ένα χρόνο από τη διάγνωση του ΣΔ. Η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια συσχετίζεται συνήθως με τη σοβαρότητα της σωματικής νευροπάθειας. Κυμαίνεται από την υποκλινική λειτουργική εξασθένηση των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών και των λειτουργιών του συστήματος εφίδρωσης, στη σοβαρή καρδιαγγειακή, γαστρεντερική ή ουρογεννητική δυσλειτουργία. Η ορθοστατική υπόταση, η ταχυκαρδία σε ανάπαυση και η μη ανταπόκριση του καρδιακού ρυθμού στην αναπνοή αποτελούν χαρακτηριστικά της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας (Winkler et al, 2000; Bansal, Kalitakai Misra, 2006).

Οι υποθέσεις που αφορούν την πολλαπλή αιτιολογία της αυτόνομης διαβητικής νευροπάθειας περιλαμβάνουν μια μεταβολική διαταραχή στις νευρικές ίνες, τη νευροαγγειακή ανεπάρκεια, την αυτοάνοση βλάβη και την ανεπάρκεια νευροσωμικών αυξητικών παραγόντων. Πολλοί και διαφορετικοί παράγοντες έχουν εμπλακεί σε αυτή την παθογόνο διαδικασία. Η υπεργλυκαιμική ενεργοποίηση της οδού της πολυόλης που οδηγεί σε συσσώρευση σορβιτόλης και πιθανές μεταβολές στην αναλογία NAD: NADH μπορεί να προκαλέσει άμεση νευρωνική βλάβη ή / και μειωμένη ροή αίματος των νεύρων. Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C προκαλεί αγγειοσυστολή και μειώνει τη ροή του αίματος στους νευρώνες. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες, με αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών, προκαλεί βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο και μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου. Εναλλακτικά, η περίσσεια παραγωγής νιτρικού οξειδίου μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό υπεροξυνιτρίτης και να καταστρέψει το ενδοθήλιο και τους νευρώνες, μια διαδικασία που αναφέρεται ως νιτροδωτικό στρες. Σε έναν υποπληθυσμό ατόμων με αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια, μπορεί επίσης να

εμπλέκονται ανοσοποιητικοί μηχανισμοί. Η μείωση των νευροτροφικών αυξητικών παραγόντων, η ανεπάρκεια των βασικών λιπαρών οξέων και ο σχηματισμός των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, οδηγούν επίσης σε μειωμένη ροή αίματος και υποξία νευρών με αλλοιωμένη νευρική λειτουργία. Το αποτέλεσμα αυτής της πολυπαραγοντικής διεργασίας μπορεί να είναι η ενεργοποίηση της πολύ-ADP-ριβοζυλίωσης, με αποτέλεσμα τη νέκρωση των κυττάρων και την ενεργοποίηση των γονιδίων που εμπλέκονται στη νευρωνική βλάβη (Viniketal, 2003).

2.2.2.1.Κλινικές μορφές

Η πιο μελετημένη και σημαντική κλινική μορφή της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας είναι η καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια (cardiovascular autonomic neuropathy) που ορίζεται ως η εξασθένηση του αυτόνομου ελέγχου του καρδιαγγειακού συστήματος σε ασθενείς με διαβήτη μετά από αποκλεισμό άλλων αιτιών (Verrottietal, 2014). Η παθογένεια της καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας είναι ακόμη ασαφής και πιθανώς πολυπαραγοντική. Μέχρι σήμερα δεν έχει εντοπιστεί καμία μορφή θεραπείας, η οποία να μπορεί να σταματήσει την εξέλιξη της ή να την αντιστρέψει αποτελεσματικά. Οι στρατηγικές πρόληψης βασίζονται σε αυστηρό έλεγχο γλυκόζης με εντατική θεραπεία ινσουλίνης, πολυπαραγοντική παρέμβαση και τροποποίηση του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της διακοπής του καπνίσματος, της απώλειας βάρους και της επαρκούς φυσικής άσκησης(Verrottietal, 2014).

Εκτός από την καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια, άλλες κλινικές μορφές περιλαμβάνουν τις γαστρεντερικές νευροπάθειες, τις ουρογεννητικές νευροπάθειες, τις νευροπάθειες του συστήματος εφίδρωσης και τις νευροπάθειες του αναπνευστικού συστήματος (Vučković-Rebrina et al, 2013).

Οι γαστρεντερικές νευροπάθειες μπορεί να επηρεάζουν οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού με εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν οισοφαγική δυσκινητικότητα, γαστροπάρεση (καθυστερημένη γαστρική κένωση), δυσκοιλιότητα, διάρροια και ακράτεια ούρων. Τα δεδομένα επικράτησης για τη γαστροπάρεση είναι περιορισμένα, ωστόσο σε μια πρόσφατη μελέτη, η συσσωρευμένη επίπτωση της γαστροπάρεσης σε διάστημα 10 ετών ήταν υψηλότερη στον ΣΔ1 (5%) από ό, τι στον ΣΔ2 (1%) (Locke et al, 2012). Η γαστροπάρεση μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη γλυκαιμική διαχείριση (π.χ. δόση ινσουλίνης ή άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες) και μπορεί να είναι αιτία μεταβλητότητας της γλυκόζης και ανεξήγητης υπογλυκαιμίας λόγω της διάστασης μεταξύ της απορρόφησης τροφής και των φαρμακοκινητικών προφίλ της ινσουλίνης και άλλων παραγόντων. Η γαστροπάρεση εντοπίζεται κυρίως σε ασθενείς με μακροχρόνιο διαβήτη (Tesfaye et al, 2010).

Οι ουρογεννητικές νευροπάθειες προκαλούν επιπλοκές στην λειτουργία της ουροδόχου κύστης και της στυτικής λειτουργίας. Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να οφείλονται σε αλλοιώσεις του εξωστήρα μυός, σε νευρωνική δυσλειτουργία και δυσλειτουργία του ουροθηλίου. Οι εκτιμήσεις για την επικράτηση της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης, ποικίλουν μεταξύ 43 έως 87%, σε ασθενείς με ΣΔ1 και σε 25% σε ασθενείς με ΣΔ2. Η διάρκεια του διαβήτη σχετίζεται σημαντικά με σοβαρή ακράτεια (Braffett et al, 2016; Pop-Busui et al, 2017). Ο επιπολασμός της στυτικής δυσλειτουργίας στους διαβητικούς άνδρες κυμαίνεται από 35% έως 90%, ανάλογα κυρίως με τις διάφορες εφαρμοζόμενες μεθόδους διάγνωσης (Tesfaye et al, 2010).

Οι διαταραχές στο σύστημα εφίδρωσης είναι επίσης κοινές στη διαβητική νευροπάθεια και εμφανίζονται σε έως και το 90% των ασθενών με ΣΔ1 και ΣΔ2. Η πιο συχνή διαταραχή περιλαμβάνει την απώλεια εφίδρωσης στα πόδια, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένη εφίδρωση στον κορμό (Pop-Busui et al, 2017).

2.2.2.2. Ανατομία ΑΝΣ

Το ανθρώπινο νευρικό σύστημα αποτελείται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (Central Nervous System–CNS) και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) (Peripheral Nervous System). Το ΚΝΣ αποτελείται από τον εγκέφαλο (που βρίσκεται στην κρανιακή κοιλότητα) και τον νωτιαίο μυελό (που βρίσκεται στην σπονδυλική κοιλότητα), τα οποία λειτουργούν ως τα κύρια κέντρα ελέγχου για όλες τις δραστηριότητες του σώματος. Το ΠΝΣ αποτελείται από νεύρα που προέρχονται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό (12 ζεύγη κρανιακών νεύρων και 31 ζεύγη νωτιαίων νεύρων) που χρησιμεύουν ως σύνδεσμοι μεταξύ του ΚΝΣ και του σώματος. Το ΠΝΣ μπορεί να υποδιαιρεθεί σε αισθητήρια νεύρα και κινητικά νεύρα. Τα αισθητήρια νεύρα στέλνουν νευρικούς παλμούς από το σώμα στο ΚΝΣ σε όργανα. Τα κινητικά νεύρα διαχωρίζονται στο σωματικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) που ρυθμίζει την εθελοντική συστολή των σκελετικών μυών και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) που ρυθμίζει τον ακούσιο έλεγχο των λείων, καρδιακών μυών και αδένων.

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) (autonomic nervous system - ANS) είναι ένα πολύπλοκο, πολύπλευρο νευρικό δίκτυο που διατηρεί την εσωτερική φυσιολογική ομοιόσταση. Το ΑΝΣ ρυθμίζει το εσωτερικό περιβάλλον του σώματος, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων όπως η θερμοκρασία του σώματος, η αρτηριακή πίεση και οι συγκεντρώσεις πολλών ουσιών. Το ΑΝΣ είναι επίσης υπεύθυνο για την κινητοποίηση των πόρων του σώματος κατά τη διάρκεια αγχωτικών καταστάσεων. Το ΑΝΣ ελέγχει τα κύτταρα των αδένων, τα καρδιακά μυϊκά κύτταρα και τα κύτταρα

των λείων μυών. Ο έλεγχος αυτού του νευρικού συστήματος είναι ακούσιος και η ρύθμιση γίνεται μέσω αυτόνομων αντανακλαστικών (Bankenahally και Kronnidi, 2016).

Τα αντανακλαστικά τόξα στο αυτόνομο νευρικό σύστημα περιλαμβάνουν αισθητήριες (προσαγωγές) νευρικές ίνες, το κέντρο πληροφόρησης, κινητικές ίνες και κύτταρα τελεστές. Οποιοδήποτε επίπεδο αυξημένης δραστηριότητας εντός του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τόσο τηδιέγερση όσο και την αναστολή των κυττάρων τελεστών, αν και είναι μόνο το κινητικό μέρος του αντανακλαστικού τόξου θεωρείται πραγματικά αυτόνομο (Wehrweinetal, 2011).

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα αποτελείται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια κρίσιμων καταστάσεων, ενώ το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα ενεργοποιείται ενώ το σώμα βρίσκεται σε ηρεμία, όπως κατά τη διάρκεια της πέψης των τροφών μετά το φαγητό (Wehrweinetal, 2011).

Μέσα στο σωματικό νευρικό σύστημα, η σύνδεση μεταξύ των κυττάρων των σκελετικών μυών και του ΚΝΣ αποτελείται από μία μόνο νευρική ίνα. Μέσα στο ΑΝΣ, τα εξαγόμενα σήματα μεταδίδονται από δύο νευρώνες μεταξύ του ΚΝΣ και των κυττάρων τελεστών. Ο πρώτος νευρώνας είναι ένας προγαγγλιακός νευρώνας με κυτταρικό σώμα στο ΚΝΣ (είτε το εγκεφαλικό στέλεχος, είτε στον νωτιαίο μυελό). Ο δεύτερος νευρώνας είναι ο μεταγαγγλιακός νευρώνας και συνδέει το κύτταρο τελεστή με τα αυτόνομα γάγγλια που βρίσκονται έξω από το ΚΝΣ (Wehrweinetal, 2011).

Τα αντανακλαστικά τόξα στο ΑΝΣ διατηρούν την ομοιόσταση μέσω μιας διαδικασίας αρνητικής ανάδρασης στην οποία ένα αισθητήριο κύτταρο μέσα στο ΠΝΣ λαμβάνει μια μέτρηση, για παράδειγμα τη θερμοκρασία του σώματος. Αυτή η

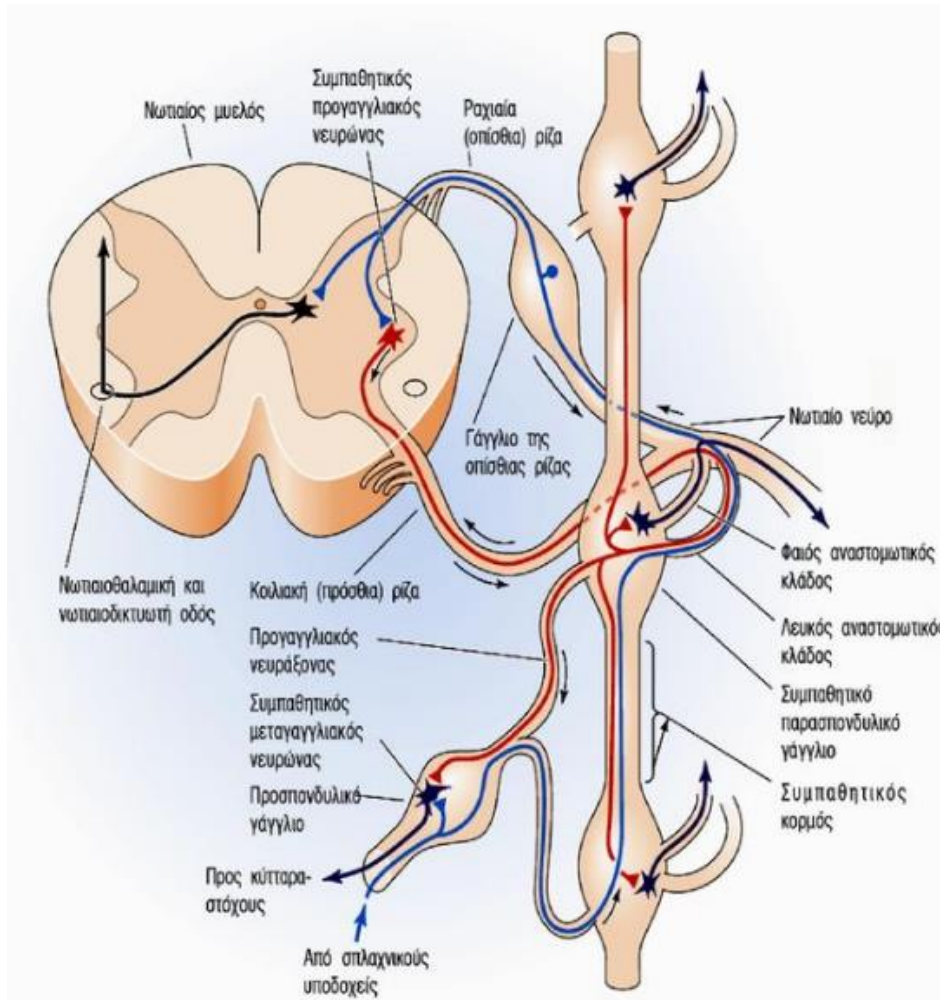
ένδειξη θερμοκρασίας μεταδίδεται έπειτα στο ΚΝΣ όπου συγκρίνεται με μία τιμή αναφοράς. Στη συνέχεια, το ΚΝΣ χρησιμοποιεί απαγωγές ίνες για να δημιουργήσει μια απόκριση από τα κύτταρα τελεστές, δεδομένης της σύγκρισης με την τιμή αναφοράς, και έτσι να ρυθμίσει το εσωτερικό περιβάλλον (Wehrweinetal, 2011).

Τόσο το συμπαθητικό όσο και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα χρησιμοποιούν διαφορετικές μορφές νευροδιαβιβαστών για τη διευκόλυνση των σημάτων τους. Οι προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές και συμπαθητικές ίνες χρησιμοποιούν ακετυλοχολίνη (ACh) ως μόριο των νευροδιαβιβαστών τους, που ονομάζονται χολινεργικοί ή μουσκαρινικοί νευρώνες. Οι μεταγαγγλιακές ίνες στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα επίσης απελευθερώνουν ACh ενώ σχεδόν όλες οι μεταγαγγλιακές ίνες στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη ως τον νευροδιαβιβαστή τους (υπάρχουν εξαιρέσεις σε αυτόν τον κανόνα, αλλά γενικά αυτοί είναι οι αναμενόμενοι νευροδιαβιβαστές). Οι νευρώνες που απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη καλούνται αδρενεργικοί (Wehrweinetal, 2011).

Τα περισσότερα όργανα του σώματος είναι υπό κάποια μορφή αυτόνομου ελέγχου και κατά συνέπεια λαμβάνουν νευρικές ίνες τόσο από το συμπαθητικό σύστημα, όσο και από το παρασυμπαθητικό, αν και υπάρχουν κάποιες εξαιρέσεις (για παράδειγμα, τα περισσότερα αιμοφόρα αγγεία λαμβάνουν νευρικές ίνες μόνο από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα). Στα όργανα όπου υπάρχει διπλή παροχή νευρικών ινών, τα δύο τμήματα του ΑΝΣ έχουν σχεδόν πάντοτε αντιτιθέμενα αποτελέσματα. Χρησιμοποιώντας την καρδιά ως παράδειγμα, η αυξημένη δραστηριότητα στο συμπαθητικό σύστημα οδηγεί σε αυξημένη καρδιακή δραστηριότητα όπως ο καρδιακός ρυθμός, ενώ η διέγερση των ινών του παρασυμπαθητικού συστήματος οδηγεί σε μειωμένη καρδιακή δραστηριότητα, διατηρώντας έτσι την ομοιόσταση στο σώμα(Wehrweinetal, 2011).

2.2.2.2.1. Συμπαθητικό σύστημα

Εκτός από τη στενή λειτουργική σχέση του με το ΚΝΣ, το ΑΝΣ και το ΚΝΣ μοιράζονται μια στενή ανατομική εγγύτητα. Στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, τα γάγγλια συγχωνεύονται για να σχηματίσουν τη συμπαθητική αλυσίδα, η οποία βρίσκεται δίπλα στην σπονδυλική στήλη σε όλο το μήκος της. Οι προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες έχουν κυτταρικά σώματα στη διαμεσοπλάγια στήλη του εγκεφαλικού φλοιού, στο εσωτερικό της σπονδυλικής στήλης, μεταξύ του πρώτου θωρακικού σπόνδυλου και του δεύτερου οσφυϊκού σπόνδυλου (T1 έως L2). Αυτές οι ίνες ξεκινούν από το νωτιαίο μυελό και διατρέχουν μια μικρή απόσταση στον πρωτογενή κοιλιακό κλάδο ενός μικτού νωτιαίου νεύρου (πρόσθια νευρική ρίζα) και διαπερνούν τα συμπαθητικά γάγγλια μέσω των λευκών αναστομωτικών κλάδων. Τα γάγγλια είναι κυρίως διατεταγμένα σε δύο παρασπονδύλιες αλυσίδες (οι συμπαθητικές γαγγλιακές αλυσίδες) οι οποίες βρίσκονται προσθιοπλάγια στα σπονδυλικά σώματα και εκτείνονται από τον αυχενικό έως τον ιερό χώρο. Στη συμπαθητική αλυσίδα οι ίνες συνάπτονται, δημιουργώντας τις μη μυελινωμένες μεταγαγγλιακές ίνες, οι οποίες διασυνδέονται με τα νωτιαία νεύρα, μέσω των γκρίζων αναστομωτικών κλάδων και μεταφέρονται στο όργανο τελεστή. Ορισμένες προγαγγλιακές ίνες ωστόσο ανεβαίνουν ή κατεβαίνουν σε άλλα επίπεδα της συμπαθητικής αλυσίδας πριν από την σύναψη. Γενικά, οι συμπαθητικές προγαγγλιακές ίνες είναι βραχείες, ενώ οι μεταγαγγλιακές ίνες τείνουν να είναι μακρύτερες (Benarroch, 2007).



Εικόνα 2.1. Συμπαθητικό σύστημα, ανατομία

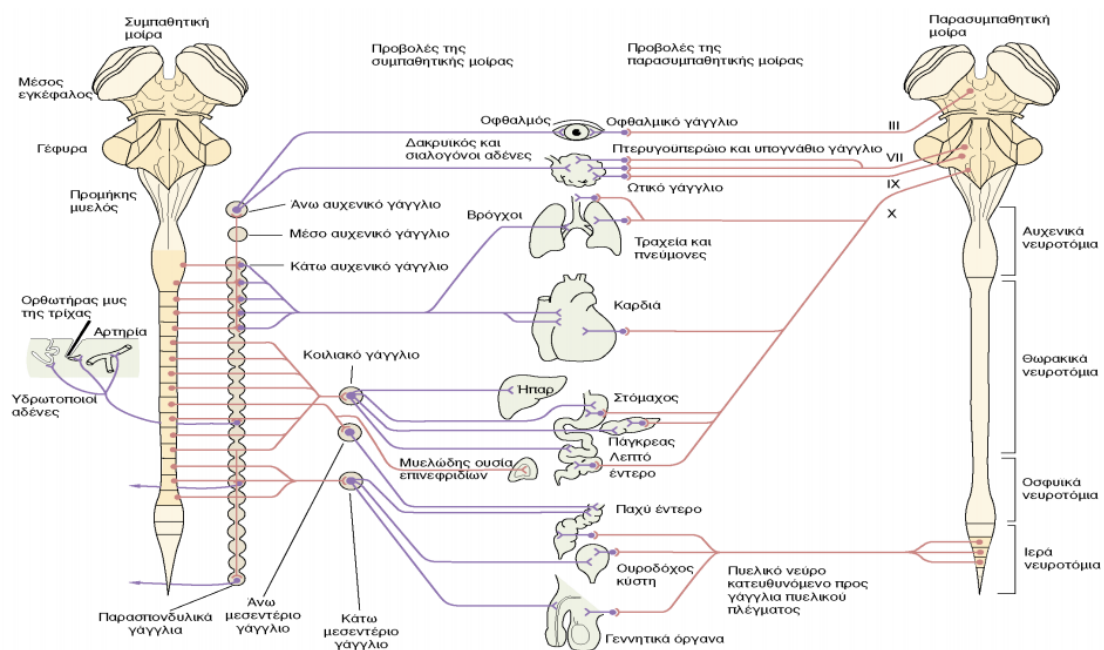
Πηγή: (Wehrwein et al, 2011)

2.2.2.2.2. Παρασυμπαθητικό σύστημα

Οι παρασυμπαθητικές προγαγγλιακές ίνες εξέρχονται από το ΚΝΣ στα κρανιακά και στα ιερά νεύρα. Οι κρανιακές ίνες προέρχονται από συγκεκριμένους μοριακούς πυρήνες των παρασυμπαθητικών κρανιακών νEURων του εγκεφάλου, τα οποία είναι το κρανιακό νEURο III (οφθαλμικό νEURο), το κρανιακό νEURο VII (νEURο του προσώπου), το κρανιακό νEURο IX (γλωσσοφαρυγγικό νEURο) και το κρανιακό νEURο X (πνευμονογαστρικό νEURο). Οι ίνες διατρέχουν εντός των κρανιακών νEURων προς τα γάγγλια, τα οποία βρίσκονται μακριά από το ΚΝΣ και κοντά στα όργανα-

στόχους. Τα γαγγλιακά κύτταρα μπορεί να είναι είτε καλά οργανωμένα (π.χ. μυεντερικό πλέγμα), είτε διάχυτα (π.χ. κύστη, αιμοφόρα αγγεία). Σε αντίθεση με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, οι προγαγγλιακές ίνες τείνουν να είναι μακρές, ενώ οι μεταγαγγλιακές ίνες μικρότερες. Οι προγαγγλιακές ίνες στην ιερή περιοχή, εμφανίζονται από το ΚΝΣ μέσω των αναστομοτικών κλάδων των νεύρων S2 έως S4 και σχηματίζουν τα πυελικά σπλαγχνικά νεύρα, τα οποία περνούν από τα γάγγλια κοντά στα όργανα τελεστές. Τα κρανιακά νεύρα III, VII και IX επηρεάζουν την κόρη του οφθαλμού και του σιελογόνου αδένα, ενώ το πνευμονογαστρικό νεύρο(X) φέρει ίνες στην καρδιά, στους πνεύμονες, στο στομάχι, στο έντερο και στον ουρητήρα. Οι ιερείς ίνες σχηματίζουν πυελικά πλέγματα, από τα οποία εξέρχονται νεύρα προς το παχύ έντερο, τον ορθό, την ουροδόχο κύστη και τα αναπαραγωγικά όργανα (Benarroch, 2007).

Η βασική δομή του ΑΝΣ, απεικονίζεται στην εικόνα 2.2.



Εικόνα 2.3. Ανατομία αυτόνομου νευρικού συστήματος

Πηγή: Οργάνωση νευρικού συστήματος, 2013

2.2.2.3. Φυσιολογία ANΣ

Τα δύο τμήματα του ANΣ κυριαρχούν υπό διαφορετικές συνθήκες. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το συμπαθητικό σύστημα ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια επειγουσών αντιδράσεων και κατά τη διάρκεια άσκησης, ενώ το παρασυμπαθητικό σύστημα κυριαρχεί κατά τη διάρκεια ήσυχων συνθηκών. Ως εκ τούτου, οι φυσιολογικές επιδράσεις που προκαλούνται από κάθε σύστημα είναι αρκετά προβλέψιμες. Με άλλα λόγια, όλες οι αλλαγές στη λειτουργία των οργάνων και των ιστών που προκαλούνται από το συμπαθητικό σύστημα λειτουργούν από κοινού για να υποστηρίξουν την έντονη σωματική δραστηριότητα και οι αλλαγές που προκαλούνται από το παρασυμπαθητικό σύστημα είναι κατάλληλες όταν το σώμα βρίσκεται σε ηρεμία.

Η αντίδραση που προκαλείται από το συμπαθητικό σύστημα είναι ουσιαστικά μια απόκριση από ολόκληρο το σώμα. Οι αλλαγές στη λειτουργία των οργάνων και των ιστών σε όλο το σώμα συντονίζονται έτσι ώστε να υπάρξει αύξηση καλά οξυγονωμένου και πλούσιου σε θρεπτικά συστατικά, αίματος στους σκελετικούς μύες. Τόσο η καρδιακή συχνότητα όσο και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου αυξάνονται έτσι ώστε η καρδιά να αντλεί περισσότερο αίμα ανά λεπτό. Η συμπαθητική διέγερση του αγγειακού λείου μυός προκαλεί εκτεταμένη αγγειοσύσπαση, ιδιαίτερα στα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος και στα νεφρά. Αυτή η αγγειοσυστολή χρησιμεύει για να «ανακατευθύνει» ή να αναδιανείμει το αίμα μακριά από αυτούς τους μεταβολικά ανενεργούς ιστούς και προς τους ανασταλτικούς μυς. Η βρογχοδιαστολή στους πνεύμονες διευκολύνει την κίνηση του αέρα μέσα και έξω από τους πνεύμονες, έτσι ώστε να μεγιστοποιηθεί η πρόσληψη οξυγόνου από την ατμόσφαιρα και η απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα από

το σώμα. Ένας αυξημένος ρυθμός γλυκογονόλυσης (διάσπαση του γλυκογόνου στα συστατικά της γλυκόζης) και η γλυκονεογένεση (σχηματισμός νέας γλυκόζης από πηγές μη υδατανθράκων) στο ήπαρ αυξάνει τη συγκέντρωση μορίων γλυκόζης στο αίμα. Αυτό είναι απαραίτητο για τον εγκέφαλο, καθώς η γλυκόζη είναι το μόνο μόριο θρεπτικού συστατικού που μπορεί να χρησιμοποιήσει για να σχηματίσει μεταβολική ενέργεια. Ένας αυξημένος ρυθμός λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό αυξάνει τη συγκέντρωση μορίων λιπαρών οξέων στο αίμα. Στη συνέχεια οι σκελετικοί μύες χρησιμοποιούν αυτά τα λιπαρά οξέα για να σχηματίσουν μεταβολική ενέργεια για συστολή. Η γενικευμένη εφίδρωση που προκαλείται από το συμπαθητικό σύστημα επιτρέπει στο άτομο να θερμορυθμιστεί κατά τη διάρκεια αυτών των συνθηκών αυξημένης φυσικής δραστηριότητας και παραγωγής θερμότητας. Τέλος, η λειτουργία του οφθαλμού ρυθμίζεται έτσι ώστε η κόρη να διαστέλλεται αφήνοντας περισσότερο φως προς τον αμφιβληστροειδή (McCorry, 2007).

Το παρασυμπαθητικό σύστημα μειώνει τον καρδιακό ρυθμό, το οποίο συμβάλλει στη διατήρηση της ενέργειας σε συνθήκες ηρεμίας. Η έκκριση σάλιου ενισχύεται για να διευκολύνει την κατάποση των τροφίμων. Η γαστρική κινητικότητα και η έκκριση διεγείρονται για να ξεκινήσει η επεξεργασία της κατάποσης τροφής. Η εντερική κινητικότητα και η έκκριση διεγείρονται επίσης για να συνεχιστεί η επεξεργασία και να διευκολυνθεί η απορρόφηση αυτών των θρεπτικών ουσιών. Τόσο η εξωκρινής όσο και η ενδοκρινική έκκριση προωθείται από το πάγκρεας. Τα ένζυμα που απελευθερώνονται από τους εξωκρινείς αδένες του παγκρέατος συμβάλλουν στη χημική διάσπαση της τροφής στο έντερο και η ινσουλίνη που απελευθερώνεται από τις παγκρεατικές νησίδες προάγει την αποθήκευση των θρεπτικών μορίων εντός των ιστών μόλις απορροφηθούν στο σώμα. Ένας άλλος τύπος λειτουργίας σωματικής συντήρησης που προκαλείται από το παρασυμπαθητικό σύστημα είναι η συστολή της

ουροδόχου κύστης που έχει σαν αποτέλεσμα την ούρηση. Τέλος, ο οφθαλμός ρυθμίζεται έτσι ώστε η κόρη να συστέλλεται και να προσαρμόζεται για την κοντινή όραση (McCorry, 2007).

2.2.2.4.Κλινικές εκδηλώσεις

Οι νευροπάθειες του αυτόνομου νευρικού συστήματος επηρεάζουν τους αυτόνομους νευρώνες (παρασυμπαθητικό, συμπαθητικό ή και τα δύο) και συνδέονται με μια ποικιλία συμπτωμάτων. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας περιλαμβάνουν την ατονία της υπογλυκαιμίας, την ταχυκαρδία σε κατάσταση ηρεμίας, την ορθοστατική υπόταση, τη γαστροπάρεση, τη δυσκοιλιότητα, τη διάρροια, την ακράτεια κοπράνων, τη στυτική δυσλειτουργία, τη νευρογενή κύστη και την δυσλειτουργία του ελέγχου έκκρισης ιδρώτα με αυξημένη ή μειωμένη εφίδρωση. Αν και οι κλινικές εκδηλώσεις που συνδέονται με το καρδιαγγειακό σύστημα είναι οι πιο συχνά μελετημένες στη διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια, λοιπές σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις υπάρχουν επίσης στο ουροποιητικό σύστημα, το γαστρεντερικό, το αναπνευστικό και το σύστημα εφίδρωσης (Pop-Busui et al, 2017).

2.2.2.4.1. Καρδιαγγειακό σύστημα

Ο διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλώντας διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της ταχυκαρδίας σε ηρεμία, της ορθοστατικής υπότασης, της υψηλότερης καρδιαγγειακής αστάθειας, της συχνότερης ασυμπτωματικής ισχαιμίας του μυοκαρδίου και εμφράγματος και τη μεγαλύτερη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (Ewingetal, 1980; Jacobetal, 2003). Τα κλινικά

συμπτώματα που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα στην αυτόνομη νευροπάθεια, γενικά εμφανίζονται σε μεταγενέστερα στάδια και περιλαμβάνουν ορθοστατική υπόταση, μεταγευματική υπόταση, ζάλη, προσυγκοπτικά επεισόδια, συγκοπή και πρόωμη κόπωση και εξάντληση κατά τη διάρκεια της άσκησης. Ωστόσο, η υποκλινική αυτόνομη δυσλειτουργία, που εκδηλώνεται ως επιδείνωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, μπορεί να εμφανιστεί κατά το 1ο έτος μετά τη διάγνωση σε ασθενείς με ΣΔ2 και εντός 2 ετών μετά τη διάγνωση του ΣΔ1 (Ewing et al, 1980; Trofimiuk et al, 2003; Tesfaye et al, 2010).

Επειδή η νευροπάθεια επηρεάζει πρώτα τις νευρικές ίνες που βρίσκονται πιο μακριά, η πρώτη εκδήλωση της διαβητικής καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας τείνει να συσχετίζεται με βλάβη του πνευμονικού νεύρου, το οποίο είναι υπεύθυνο για σχεδόν, το 75% της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας. Αυτή η βλάβη προκαλεί ταχυκαρδία κατά την ηρεμία καθώς ο συμπαθητικός τόνος γίνεται κυρίαρχος. Η ταχυκαρδία μειώνεται τελικά σε λίγα χρόνια εξαιτίας της προοδευτικής βλάβης των συμπαθητικών νευρικών ιών. Ωστόσο, ο αυξημένος καρδιακός ρυθμός παραμένει σε αυτούς τους ασθενείς. Η προοδευτική βλάβη της αυτόνομης ισορροπίας ενδείκνυται από πρόσθετα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της ανοχής στην άσκηση, της ορθοστατικής υπότασης και μιας περαιτέρω μείωσης του καρδιακού ρυθμού. Η αντίληψη του καρδιακού πόνου συχνά επιδεινώνεται με τη συμμετοχή των αισθητήριων νευρικών ιών, καθιστώντας τους ασθενείς επιρρεπείς σε ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου (Balcioglu και Müderrisoğlu, 2015).

Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού είναι μια φυσιολογική διακύμανση στο διάστημα μεταξύ των καρδιακών παλμών και ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού τόνου. Καθώς η υψηλή μεταβλητότητα αντανακλά την καρδιακή ικανότητα προσαρμογής και υποδηλώνει

καλή υγεία, οι βλάβες ή διαταραχές αυτού του συστήματος ελέγχου οδηγούν σε χαμηλότερες τιμές μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού. Ακόμη και σε φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό, το πρώτο εύρημα της καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας είναι η μείωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, η οποία είναι εμφανής στο υποκλινικό στάδιο και μπορεί να ανιχνευθεί μέσω βαθιάς αναπνοής(Balcioğlu και Müderrisoğlu, 2015).

Λόγω του κυρίαρχου συμπαθητικού τόνου, οι καρδιακοί ρυθμοί σε ανάπαυση, που κυμαίνονται από 90 έως 100 παλμούς ανά λεπτό με περιστασιακές αυξήσεις έως και 130 παλμούς ανά λεπτό, είναι συχνά ευρήματα στην καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια. Καθώς η νόσος εξελίσσεται και εμπλέκει τόσο τα παρασυμπαθητικά όσο και τα συμπαθητικά νεύρα, ο καρδιακός ρυθμός τείνει να επιστρέφει σε κανονικά επίπεδα, αλλά παραμένει υψηλότερος, σε σχέση με τα υγιή άτομα. Ο καρδιακός ρυθμός σε ανάπαυση, συνδέεται ανεξάρτητα με τηνκαρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθειακαι έχει υψηλή προγνωστική αξία στην πρόβλεψη της, στον γενικό πληθυσμό. Ένας σταθερός καρδιακός ρυθμός λιγότερο ανταποκρινόμενος στην άσκηση, το άγχος ή τον ύπνο υποδηλώνει σχεδόν ολική καρδιακή απονεύρωση, πράγμα που υποδηλώνει σοβαρή καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια (Pop-Busui et al, 2017).

Η ανοχή στην άσκηση επιδεινώνεται από την καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια μέσω της άμβλυνσης της αύξησης του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης και της ανταπόκρισης της καρδιακής εξόδου στην άσκηση. Η ανάπτυξη υπότασης ή υπέρτασης μετά από έντονη άσκηση είναι πιο πιθανή σε άτομα με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια, ιδιαίτερα στην έναρξη ενός νέου προγράμματος άσκησης (Pop-Busui et al, 2017).

Επιπρόσθετα ο περιεγχειρητικός κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι 2 έως 3 φορές υψηλότερος σε διαβητικά άτομα. Δεδομένου ότι η φυσιολογική αυτόνομη ανταπόκριση της αγγειοσυστολής και η αύξηση του καρδιακού ρυθμού δεν μπορούν να αντισταθμίσουν κατάλληλα τη αγγειοδιαστολή και τις αρνητικές χρονοτροπικές επιδράσεις της αναισθησίας, οι διαβητικοί ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια, υποβάλλονται σε πιο έντονες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού κατά την επαγωγή της αναισθησίας και, σε μικρότερο βαθμό, μετά από τη διασωλήνωση και την εξώθηση. Επιπρόσθετα, η ενδοεγχειρητική υποθερμία είναι σοβαρότερη, σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια, με αποτέλεσμα επιβράδυνση του μεταβολισμού των αναισθητικών φαρμάκων, το οποίο μπορεί να προκαλέσει εμβάθυνση της αναισθησίας ή / και καθυστερημένη ανάρρωση (Serhiyenko και Serhiyenko, 2018).

Μια ακόμα ανωμαλία της αρτηριακής πίεσης που σχετίζεται με την καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια είναι η ορθοστατική υπόταση, η οποία ορίζεται ως μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τουλάχιστον 20 mmHg (τουλάχιστον 30 mmHg σε ασθενείς με υπέρταση) ή διαστολική αρτηριακή πίεση 10 mmHg σε απόκριση στις μεταβολές της στάσης από την ύπτια στην όρθια θέση. Σε ασθενείς με ΣΔ, η ορθοστατική υπόταση αναπτύσσεται ως συνέπεια της απονεύρωσης των εκκριτικών συμπαθητικών αγγειοκινητικών νεύρων, ειδικά στην σπλαχνική αγγειακή κλίνη. Επιπροσθέτως, η παθογένεση της ορθοστατικής υπότασης περιλαμβάνει χαμηλότερη δερματική, σπλαχνική και ολική αγγειακή αντίσταση. Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να προκαλέσει πολλά συμπτώματα που μειώνουν την ποιότητα ζωής ή οδηγούν σε σοβαρό τραυματισμό λόγω πτώσης, όπως ζάλη, λιποθυμία, οφθαλμική θόλωση, προσυγκοπή και συγκοπή σε όρθια θέση. Ωστόσο, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών δεν παρουσιάζει συμπτώματα παρά τη σημαντική μείωση της αρτηριακής

πίεσης. Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να προκληθεί από διάφορα φάρμακα, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα για τη θεραπεία του διαβήτη ή των επιπλοκών του, συμπεριλαμβανομένων των αγγειοδιασταλτικών, των διουρητικών, των φαινοθειαζινών, της ινσουλίνης (μέσω αγγειοδιαστολής εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο) και των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών για συμπτωματική ανακούφιση του πόνου που σχετίζεται με τη διαβητική νευροπάθεια (Purewal et al, 1995; Vinik et al, 2003).

Η σιωπηρή ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι μια ακόμα κλινική εκδήλωση της καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας. Ως σιωπηρή ισχαιμία του μυοκαρδίου ορίζεται η ισχαιμία του μυοκαρδίου τεκμηριωμένη αντικειμενικά, με απουσία στηθαγχικών ή άλλων παρεμφερών συμπτωμάτων. Αρκετές αναφορές έχουν δείξει τον προβλεπτικό ρόλο της σιωπηρής ισχαιμίας κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας άσκησης ή της παρακολούθησης της περιπατητικής ηλεκτροκαρδιογραφίας. Η ανώδυνη εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να περιλαμβάνει δύσπνοια, κόπωση, ζάλη, αίσθημα παλμών, οξεία σύγχυση, δυσπεψία, ναυτία και έμετο. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου τείνει να είναι πιο εκτεταμένο και σοβαρό σε ασθενείς με διαβήτη. Η έγκαιρη διάγνωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου ή του εμφράγματος συχνά καθυστερεί λόγω της μειωμένης αντίληψης στηθάγχης και επομένως η περίοδος πριν από την πρώτη ιατρική επαφή παρατείνεται. Τα μακροπρόθεσμα ποσοστά επιβίωσης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι χαμηλότερα σε ασθενείς με διαβήτη. Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας καλός παράγοντας πρόβλεψης της θνησιμότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (Mendivil et al, 2016; Pop-Busui et al, 2017).

Η καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια σχετίζεται επίσης με υψηλότερο κίνδυνο κακοήθων αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου. Προηγούμενες μελέτες έχουν βρει ποσοστά θνησιμότητας 5 ετών μεταξύ 16% και 50% σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια σε κάθε τύπο διαβήτη, που συχνά αποδίδεται σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (Ewing et al, 1976; Russel και Zilliox, 2014). Η σοβαρή ασυμπτωματική ισχαιμία που προκαλεί θανατηφόρες αρρυθμίες έχει αναφερθεί ως η κύρια πιθανή αιτία. Επιπρόσθετα, πιστεύεται ότι οι μη ομοιόμορφες αυξήσεις της συμπαθητικής δραστηριότητας και της προκύπτουσας σηματοδότησης και μεταβολισμού της νορεπινεφρίνης, μαζί με αυξημένο μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες και εξαρτώμενη από ασβέστιο απόπτωση, συμβάλλουν στον μεγαλύτερο κίνδυνο αιφνιδίων καρδιακών επεισοδίων και θανάτων (Rathmann et al, 1993; Balcioglu και Müderrisoğlu, 2015).

Τέλος η καρδιομυοπάθεια και το εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια. Η διαβητική καρδιομυοπάθεια ορίζεται ως οι δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του μυοκαρδίου χωρίς στεφανιαία νόσο, υπέρταση ή βαλβιδική καρδιακή νόσο και χαρακτηρίζεται από διαστολική δυσλειτουργία. Οι βασικοί αιτιολογικοί μηχανισμοί, περιλαμβάνουν την υπετροφία της αριστερής κοιλίας, λιποτοξικότητα του μυοκαρδίου, αυξημένο οξειδωτικό στρες, κυτταρικό θάνατο, διάμεση και περιαγγειακή ίνωση, αλλαγές στο υπόστρωμα του μυοκαρδίου και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια, η αρχική αύξηση στην καρδιακή συμπαθητική δραστηριότητα διεγείρει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό, τον όγκο παλμού και την περιφερική αγγειακή αντίσταση. Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας και της περιφερειακής απονεύρωσης του μυοκαρδίου προκαλεί

μειωμένη ροή αίματος στην στεφανιαία αρτηρία και διαστολική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εξασθένηση της συστολικής λειτουργίας (Balcioglu και Müderrisoğlu, 2015).

2.2.2.4.2. Ουροποιητικό σύστημα

Η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί επίσης να προκαλέσει ουρογεννητικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης. Στους άνδρες, η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να προκαλέσει στυτική δυσλειτουργία και / ή πρόωρη εκσπερμάτωση (Pop-Busui et al, 2017).

Η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνει ένα φάσμα συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος που κυμαίνονται από την συχνότητα επειγόντων περιστατικών και τη νυκτουρία μέχρι πιο σημαντικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της ακράτειας ούρων και της πλήρους κατακράτησης ούρων (Braffettetal, 2016).

Η κλασική περιγραφή της διαβητικής κυστεοπάθειας χαρακτηρίζεται από εξασθένηση του αισθήματος πληρότητας της ουροδόχου κύστης, αυξημένη ικανότητα της ουροδόχου κύστης, μειωμένη συσταλτικότητα της ουροδόχου κύστης και αύξηση των υπολειπόμενων όγκων ούρων. Το αισθητήριο έλλειμμα προτείνεται ως το αρχικό έλλειμμα, που οδηγεί σε χρόνια διάταση της ουροδόχου κύστης. Η διαβητική κυστεοπάθεια, ωστόσο, πιθανώς αντιπροσωπεύει την αποτυχία της ουροδόχου κύστης σε τελικό στάδιο και είναι σχετικά ασυνήθιστη σε ασθενείς με καλά ελεγχόμενα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Τα τρέχοντα εννοιολογικά μοντέλα της δυσλειτουργίας της διαβητικής ουροδόχου κύστης προτείνουν μια προοδευτική κατάσταση με τα πρώτα ευρήματα να είναι η υπερκινητικότητα της ουροδόχου κύστης. Αρκετές

μελέτες σε άνδρες και γυναίκες με διαβήτη έχουν εκτιμήσει αστάθεια της κύστης ή υπερουαισθησία, που υπάρχει περίπου στο 40 έως 60% των ασθενών. Η μειωμένη συσταλτικότητα ή αίσθηση της ουροδόχου κύστης έχει αναφερθεί λιγότερο συχνά και η μη συσταλτική ουροδόχος κύστη φαίνεται να είναι σπάνια(Braffettetal, 2016).

Στις γυναίκες, η ακράτεια ούρων εκτιμάται ότι επηρεάζει σχεδόν το 50% των μεσήλικων και των ηλικιωμένων, οδηγώντας σε σημαντικές βλάβες στην ποιότητα της ζωής και τη καθημερινή λειτουργία. Η ακράτεια ούρων είναι το συχνότερο εύρημα της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης σε γυναίκες με διαβήτη. Στην πραγματικότητα, σε αρκετές ευρείας κλίμακας μελέτες γυναικών πριν και μετά την εμμηνόπαυση, ο διαβήτης έχει συσχετιστεί με 30-100% αυξημένο κίνδυνο ακράτειας ούρων. Οι γυναίκες με διαβήτη είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν σοβαρή και συμπτωματική ακράτεια ούρων, με τις διαβητικές γυναίκες που λαμβάνουν ινσουλίνη να έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ακράτειας ούρων από εκείνες που λαμβάνουν θεραπεία από το στόμα ή ακολουθούν δίαιτα(Braffettetal, 2016).

Στους άνδρες τα συμπτώματα στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα, περιλαμβάνουν διαλλειματική διαφυγή ούρων ή ασθενή ροή ούρων, τα οποία αποτελούν κοινά προβλήματα που σχετίζονται με την ηλικία, και συχνά αποδίδονται στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Ενώ αυτά τα συμπτώματα μπορεί να υποδηλώνουν απόφραξη της ουρήθρας από την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, παρόμοια συμπτώματα μπορεί επίσης να προκύψουν από τη δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης λόγω απονεύρωσης και κακής συσπαστικότητας του εξωστήρα. Επιπλέον, σε άνδρες με διαβήτη, αυτά τα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται όχι μόνο με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη αλλά και με την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα, δευτερογενώς σε μικροαγγειακές επιπλοκές, προκαλώντας συμπτώματα όπως επείγουσα ανάγκη ούρησης και νυκτουρία. Αρκετές μελέτες

δείχνουν ότι οι άνδρες με διαβήτη αναφέρουν αυξημένη συχνότητα συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, με εκτιμώμενο από 25%-50% αυξημένο κίνδυνο σε άνδρες με διαβήτη. Επιπλέον, μεταξύ των ανδρών με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, ο διαβήτης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (Braffett et al, 2016).

Τόσο σε άνδρες, όσο και σε γυναίκες, επηρεάζεται επίσης η σεξουαλική δυσλειτουργία. Η σεξουαλική δυσλειτουργία στις γυναίκες περιγράφει μια απόκλιση από την φυσιολογική αίσθηση ή / και τη λειτουργία κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής δραστηριότητας και συμπεριλαμβάνει δυσπαρενία (πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή), παρεμπόδιση της συνουσίας, κολπική χαλάρωση και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, διέγερση ή οργασμό. Ο Δείκτης Γυναικείας Σεξουαλικής Λειτουργίας είναι ένα έγκυρο αξιόπιστο όργανο που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της διαφορετικής έντασης και ποικιλίας των συμπτωμάτων, όπως η επιθυμία, η διέγερση, ο οργασμός και ο πόνος. Μελέτες που χρησιμοποιούν αυτό το επικυρωμένο όργανο έχουν αναφέρει μια μεγάλη επικράτηση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε γυναίκες με διαβήτη, και συγκεκριμένα έχει καταγραφεί απώλεια σεξουαλικού ενδιαφέροντος, διέγερσης, δυσπαρενία και απώλεια της ικανότητας ολοκλήρωσης της σεξουαλικής πράξης. Πολλές μελέτες, ωστόσο, εξακολουθούν να περιορίζονται από το μέγεθος του δείγματος τους και την έλλειψη επαρκούς χαρακτηρισμού του διαβήτη, ιδιαίτερα όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο, τις νευροαγγειακές επιπλοκές, την ψυχολογική προσαρμογή στον διαβήτη και την παρουσία ή απουσία συνυπάρχουσας κατάθλιψης. Σε μια μελέτη σε γυναίκες με ΣΔ1, οι Enzlin et al (2002), παρατήρησαν αυξημένο ποσοστό γυναικών με σεξουαλική δυσλειτουργία. Σε αντίθεση με τις μελέτες στους άνδρες, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και των καρδιαγγειακών και

μεταβολικών (δηλαδή, γλυκαιμικού ελέγχου, διάρκειας διαβήτη) ή άλλων παραγόντων κινδύνου (δηλ. ηλικία, ΔΜΣ, εμμηνόπαυση, χρήση ορμονοθεραπείας). Μια άλλη μελέτη αποκάλυψε περαιτέρω ότι η σεξουαλική δυσλειτουργία στις γυναίκες με διαβήτη σχετίζεται πιο άμεσα με ψυχολογικούς παράγοντες, για παράδειγμα παρουσία κατάθλιψης έχει βρεθεί ότι είναι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας της σεξουαλικής δυσλειτουργίας (Viniketal, 2003).

Μεταξύ ανδρών, έχουν επίσης αναφερθεί υψηλά ποσοστά στυτικής δυσλειτουργίας. Η στυτική δυσλειτουργία, η οποία ορίζεται ως η συνεχής ή επαναλαμβανόμενη ανικανότητα του ατόμου να επιτύχει ή / και να διατηρήσει την στύση του πέους επαρκή για τη σεξουαλική δραστηριότητα έχει βρεθεί ότι είναι μια εξαρτώμενη από την ηλικία διαταραχή που επιταχύνεται στους άνδρες με διαβήτη. Ο επιπολασμός της στους άνδρες με διαβήτη κυμαίνεται από 35 έως 90%. Η στυτική δυσλειτουργία εμφανίζεται τουλάχιστον στο 50% των ανδρών εντός 10 ετών από τη διάγνωση του διαβήτη και μπορεί να αποτελεί επίμονο σύμπτωμα σε ποσοστό έως και 12% των ανδρών. Η εμφάνιση της στυτικής δυσλειτουργίας σχετίζεται με τη μείωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία και με την αύξηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Μεταξύ των ανδρών με διαβήτη, η στυτική δυσλειτουργία παρουσιάζεται γενικά 10-15 χρόνια νωρίτερα από ότι στον γενικό πληθυσμό και είναι λιγότερο ευαίσθητοι στη φαρμακολογική θεραπεία από του στόματος (Kempler, et al, 2011).

2.2.2.4.3. Σύστημα Εφίδρωσης

Οι διαταραχές εφίδρωσης είναι κοινές μεταξύ των ασθενών με ΣΔ. Η πιο συχνή διαταραχή αφορά την απώλεια εφίδρωσης στα πόδια με την τυπική κατανομή «κάλτσας». Το δέρμα είναι ξηρό, με σχάσεις στην επιφάνεια κυρίως της πτέρνας, που

προδιαθέτει σε λοιμώξεις. Η απώλεια εφίδρωσης στα πόδια συνοδεύεται τις περισσότερες φορές από αυξημένη εφίδρωση στον κορμό. Οι δύο αυτές εκδηλώσεις αποτελούν πρώιμες ενδείξεις βλάβης των ινών του συμπαθητικού συστήματος. Σε άτομα με διαβητική νευροπάθεια έχουν καταγραφεί μειωμένος αριθμός των ενεργών ιδρωτοποιών αδένων και χαμηλή έκκριση ιδρώτα ανά μονάδα επιφάνειας δέρματος (Vinikietal, 2003).

Η γευστική εφίδρωση αποτελεί επίσης παθολογικό σύμπτωμα της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Χαρακτηρίζεται από σημαντική εφίδρωση στο πρόσωπο, στο κεφάλι, στο λαιμό και τους ώμους κατά τη διάρκεια λήψης τροφής πλούσιας σε καρυκεύματα και ειδικά τυριού, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί και από τη μυρωδιά της τροφής. Μπορεί να εμφανιστεί οξέως και η αιτιολογία είναι άγνωστη. Η εμφάνιση της γευστικής εφίδρωσης επιμένει για πολλά χρόνια. Σε κάποιους ασθενείς έχει επίσης καταγραφεί νυκτερινή εφίδρωση που απαιτεί αλλαγή ρούχων και κλινოსκεπασμάτων. Το σύμπτωμα δε συνδέεται με υπογλυκαιμία, είναι άγνωστης αρχής και σπάνιο (Vinikietal, 2003). Αν και αρχικά αναφέρθηκε ότι οφείλεται αποκλειστικά στην αυτόνομη νευροπάθεια, η γευστική εφίδρωση περιγράφεται επίσης σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια σε αιμοκάθαρση (Pop-Busui et al, 2017).

2.2.2.4.4. Γαστρεντερικό σύστημα

Οι κλινικές εκδηλώσεις στο γαστρεντερικό σύστημα είναι σχετικά κοινές μεταξύ των ασθενών με διαβήτη και συχνά αντανακλούν τη διαβητική γαστρεντερική αυτόνομη νευροπάθεια. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι αν και τα συμπτώματα της γαστρεντερικής αυτόνομης νευροπάθειας είναι συνηθισμένα, τα συμπτώματα μπορεί να είναι πιθανότερο να οφείλονται σε άλλους παράγοντες παρά στην δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι κλινικές εκδηλώσεις στο γαστρεντερικό

σύστημα είναι ποικίλες και τα συμπτώματα και οι παθογόνοι μηχανισμοί έχουν κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με το τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα που επηρεάζεται, ως εξής: 1)οισοφαγική εντεροπάθεια (διαταραγμένη περισταλτική, μη φυσιολογική λειτουργία του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα), 2) διαβητική γαστροπάρεση (μη αποφρακτική βλάβη της γαστρικής προωθητικής δραστηριότητας, δυσλειτουργία ενδογενών και εξωγενών εντερικών νευρώνων, μείωση ή απουσία γαστρεντερικών αντανεκλαστικών), 3) διάρροια (δυσλειτουργία εσωτερικών και εξωτερικών εντερικών νευρώνων, μείωση ή απουσία λειτουργίας του γαστροκολικού αντανεκλαστικού), 4) ακράτεια κοπράνων (ανώμαλος τόνος εσωτερικού πρωκτικού σφιγκτήρα, μειωμένη αίσθηση στο ορθό, μη φυσιολογικός εξωτερικός σφιγκτήρας), 5) ατονία και μεγέθυνση της χοληδόχου κύστης

Η δυσλειτουργία του οισοφάγου οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει από την κοιλιακή νευροπάθεια και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν καούρα και δυσφαγία, κατά την κατανάλωση στέρεων τροφών. Μέσω της χρήσης ραδιοϊσοτοπικών τεχνικών που ποσοτικοποιούν τη γαστρική κένωση, έχει δειχθεί ότι το 50% των ασθενών με μακροχρόνιο διαβήτη καθυστερούν την γαστρική κένωση (γαστροπάρεση). Η γαστρική κένωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη λειτουργία του νεύρου του πνεύμονα, η οποία μπορεί να διαταραχθεί σοβαρά σε ασθενείς με διαβήτη. Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας των μεταγευματικών μεταβολών της γλυκόζης στο αίμα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη, η χορήγηση θρεπτικών ουσιών πρέπει να ταιριάζει με τη δράση της εξωγενούς ινσουλίνης και η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης είναι μια αιτία ανεξήγητης υπογλυκαιμίας (Tefsayeetal, 2010). Η γαστροπάρεση στον διαβήτη είναι συνήθως κλινικά σιωπηρή, αν και η σοβαρή διαβητική γαστροπάρεση είναι μία από τις πιο εξουθενωτικές όλων των επιπλοκών του διαβήτη. Κύρια κλινικά

χαρακτηριστικά αυτής της διαταραχής είναι ο πρώιμος κορεσμός, η ανορεξία, η ναυτία, ο έμετος, η επιγαστρική δυσφορία και το φούσκωμα. Τα επεισόδια ναυτίας ή εμέτου μπορεί να διαρκέσουν ημέρες έως μήνες ή να εμφανίζονται σε κύκλους περιόδων (Viniketal, 2003).

Η διάρροια είναι εμφανής στο 20% των διαβητικών ασθενών, ιδιαίτερα σε εκείνους που έχουν ήδη διαγνωστεί με διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια. Η διάρροια είναι συνήθως διακεκομμένη, αλλά οι κινήσεις του εντέρου μπορεί να είναι 20 ή περισσότερες την ημέρα. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη μπορεί να συμβάλει στη διάρροια, οπότε είναι χρήσιμα τα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος (π.χ. τετρακυκλίνη και μετρονιδαζόλη). Τα άτομα με δυσκοιλιότητα μπορεί να έχουν λιγότερες από τρεις κινήσεις του εντέρου την εβδομάδα και αυτές μπορεί να εναλλάσσονται με διάρροια. Η θεραπεία της διάρροιας με ή χωρίς δυσκοιλιότητα θα πρέπει πάντα να συνεπάγεται τη χρήση ενός προκινητικού παράγοντα αντί των δυσκοιλιτικών παραγόντων που δημιουργούν φαύλους κύκλους δυσκοιλιότητας και διάρροιας. Η ακράτεια των κοπράνων λόγω του κακού τόνου του σφιγκτήρα είναι επίσης κοινή σε άτομα με διαβήτη και μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή παροξυσμική διάρροια ή να αποτελεί ανεξάρτητη διαταραχή της δυσλειτουργίας του ορθού (Viniketal, 2003).

2.2.2.4.5. Αναπνευστικό σύστημα

Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος. Σε ασθενείς με ΣΔ, έχουν αναγνωριστεί ανωμαλίες τόσο στον βρογχοκινητικό τόνο όσο και στην απροσδιόριστη ανταπόκριση των αεραγωγών σε διαφορετικά ερεθίσματα, υποδεικνύοντας έναν ελαττωματικό έλεγχο των μηχανισμών που ρυθμίζουν το βρογχικό διαμέτρημα σε αυτά τα άτομα. Επίσης έχουν παρατηρηθεί ιδιαίτερες

αλλαγές στο πρότυπο αναπνοής και μεγαλύτερες απαιτήσεις του αναπνευστικού συστήματος κατά τη διάρκεια της αυξημένης άσκησης σε διαβητικούς με αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια, υποδηλώνοντας έναν αλλοιωμένο έλεγχο αναπνοής σε συνθήκες στρες (Bottini et al, 2000).

2.2.2.5. Διαγνωστικές δοκιμασίες

Γενικά η διάγνωση δυσλειτουργιών στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, μπορεί να γίνει μέσω ενός πλήθους διαγνωστικών εξετάσεων οι οποίες ανάλογα με τον τρόπο λειτουργίας τους μπορούν να διαχωριστούν σε φυσιολογικές, νευροφαρμακευτικές, νευροχημικές, νευροαπεικόνιση και γενετικές. Οι φυσιολογικές εξετάσεις περιλαμβάνουν μετρήσεις μιας λειτουργίας του σώματος σε απόκριση σε μια χειραγώγηση όπως ο ελιγμός Valsalva, η στάση, ο έλεγχος της κλίσης του τραπέζιου ή η αλλοίωση της θερμοκρασίας στο δέρμα. Οι νευροφαρμακευτικές περιλαμβάνουν τη χορήγηση ενός φαρμάκου και τη μέτρηση των αποτελεσμάτων του, είτε σε ένα φυσιολογικό μέτρο (π.χ. πίεση αίματος), είτε σε ένα βιοχημικό μέτρο (π.χ., τη συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα). Σε αυτή την κατηγορία, υπάρχει πάντοτε μερικός κίνδυνος, λόγω των παρενεργειών των δοκιμαστικών φαρμάκων αλλά και επειδή τα φάρμακα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα φάρμακα που ο ασθενής χρησιμοποιεί για να θεραπεύσει την ασθένεια ή με άλλες καταστάσεις που έχει ο ασθενής. Οι νευροχημικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τη μέτρηση των επιπέδων χημικών ουσιών στο σώμα, όπως οι κατεχολαμίνες, η νορεπινεφρίνη και η αδρεναλίνη, είτε υπό συνθήκες ηρεμίας, είτε σε απόκριση σε φυσιολογικούς ή νευροφαρμακολογικούς χειρισμούς. Οι δοκιμές νευροαπεικόνισης, οι οποίες είναι σχετικά νέες, περιλαμβάνουν την απεικόνιση της παροχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος στα όργανα του σώματος. Τέλος οι γενετικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν

αναλύσεις γενετικού υλικού για ανωμαλίες συγκεκριμένων γονιδίων ή γονιδιακής έκφρασης που παράγουν ή προδιαθέτουν στην ανάπτυξη συγκεκριμένων ασθενειών (Goldstein και Cheshire, 2017).

Ειδικότερα, τα συμπτώματα και τα σημεία της αυτόνομης νευροπάθειας πρέπει να αξιολογούνται σε ασθενείς με μικροαγγειακές και νευροπαθητικές επιπλοκές (Teshfayeetal, 2010). Οι διαβητικοί ασθενείς με χαρακτηριστικά καρδιαγγειακής αυτόνομης δυσλειτουργίας όπως ανεξήγητη ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση και κακή ανοχή στην άσκηση ή με άλλα συμπτώματα αυτόνομης δυσλειτουργίας, πρέπει να αξιολογούνται για την παρουσία καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας. Η αξιολόγηση του ασθενούς για πιθανή διάγνωση καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας, θα πρέπει να γίνεται κατά την διάγνωση του ΣΔ2, ενώ για τον ΣΔ1, θα πρέπει να γίνεται πέντε χρόνια μετά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας λόγω ιστορικού (γλυκαιμικός έλεγχος, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, μακρο- και μικροαγγειοπαθητικές διαβητικές επιπλοκές, κλπ.)(Teshfayeetal, 2010).

Η διάγνωση της καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας βασίζεται στη χρήση καρδιαγγειακών αυτόνομων αντανακλαστικών δοκιμασιών (Ewing και Clarke, 1986), στην απόκριση του καρδιακού ρυθμού σε βαθιά αναπνοή, στάση και ελιγμό Valsalva, καθώς και για ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης σε όρθια και κατακεκλιμένη στάση (Delietal, 2013; Pafilietal, 2017). Επιπλέον παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας, θα πρέπει να διεξάγονται δοκιμές που αποκλείουν αίτια που αφορούν άλλους παράγοντες συννοσηρότητας ή την επίδραση/αλληλεπίδραση των φαρμάκων που θα μπορούσαν να μιμηθούν την καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια (Teshfayeetal, 2010).

Γενικά οι καρδιαγγειακές αντανακλαστικές εξετάσεις είναι το χρυσό πρότυπο σε κλινικές εξετάσεις για την αξιολόγηση των ασθενών. Αυτές οι δοκιμές έχουν καλή ευαισθησία, ειδικότητα και αναπαραγωγιμότητα, είναι μη επεμβατικές, ασφαλείς, καλά τυποποιημένες και εκτελούνται εύκολα (Hagueetal, 1978; Ewingetal, 1985; Ewing και Clarke, 1986; May και Arildsen, 2012;Pop-Busui et al, 2017; Pafilietal, 2017). Ωστόσο, δεν πρέπει να γίνεται ελιγμός με Valsalva σε ασθενείς με πολλαπλασιαστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες δοκιμές που εκτιμούν την καρδιακή παρασυμπαθητική λειτουργία βασίζονται στην απόκριση του καρδιακού ρυθμού (HR) σε βαθιά αναπνοή, στον ελιγμό Valsalva και στην αλλαγή της στάσης (Hülper και Willms, 1980; Pafilietal, 2017). Από αυτές τις δοκιμές, η HR σε βαθιά αναπνοή έχει τη μεγαλύτερη ειδικότητα (~ 80%). Η καρδιαγγειακή συμπαθητική λειτουργία εκτιμάται μετρώντας την απόκριση της πίεσης του αίματος στην ορθοστατική αλλαγή και σε έναν ελιγμό Valsalva(Pop-Busui et al, 2017).

Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί ότι τα διαγνωστικά κριτήρια και η σταδιοποίηση της καρδιαγγειακής αυτόνομης ανεπάρκειας, βρίσκονται ακόμη υπό συζήτηση. Σε μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης ασθενών με διάγνωση καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας, είχε βρεθεί σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων εντός 2 ετών από τη διάγνωση (Karamitsosetal, 1998).Προτείνεται ότι ένα μη φυσιολογικό καρδιαγγειακό αντανακλαστικό τεστ προσδιορίζει πιθανή ή πρόωρη καρδιαγγειακή αυτόνομη ανεπάρκεια. Για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση απαιτούνται επίσης δύο μη φυσιολογικές εξετάσεις καρδιακού ρυθμού και ορθοστατικής υπότασης(Pop-Busui et al, 2017). Κάποια ερωτηματολόγια έχουν επίσης αναπτυχθεί για τη διερεύνηση των συμπτωμάτων της ορθοστατικής υπότασης και της σοβαρότητάς τους σε καταστάσεις δυσαυτονομίας, ωστόσο δεν έχουν επικυρωθεί ειδικά για την καρδιαγγειακή

αυτόνομη νευροπάθειας και δεν υπάρχουν έγκυρες μεταφράσεις σε διαφορετικές γλώσσες (Delietal, 2013).

Σε ότι αφορά την αξιολόγηση για τα συμπτώματα της γαστρεντερικής αυτόνομης νευροπάθειας, έχουν αναπτυχθεί διάφορα μέτρα για την ποσοτικοποίηση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του ερωτηματολογίου Diabetes Bowel Symptom Questionnaire. Για τη διάγνωση της γαστροπάρεσης προτείνεται η αντικειμενική μέτρηση της γαστρικής κένωσης, ωστόσο το επίπεδο της επιτευχθείσας αντικειμενικότητας είναι αμφισβητούμενο. Διάφοροι παράγοντες που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι: 1) ότι η αξιολόγηση της στερεάς κένωσης είναι πιθανώς πιο ευαίσθητη από αυτή των υγρών ή ημιστερεών γευμάτων χαμηλής θρεπτικής αξίας, 2) τα φάρμακα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την γαστρική κένωση πρέπει να αποσύρονται, 3) η γλυκαιμία πρέπει ιδανικά να είναι $<10 \text{ mmol / l}$ καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει αναπτυχθεί κάποια ειδική δοκιμασία για την ανίχνευση της διαβητικής γαστροπάρεσης και η διάγνωση γίνεται κατόπιν αποκλεισμού άλλων αιτιών, μετά από μια σειρά από γαστρεντερικές εξετάσεις (Delietal, 2013). Η αποτυχία να αποδειχθεί η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης, δεν σημαίνει απαραίτητα ότι τα συμπτώματα δεν οφείλονται σε διαβητική γαστροπάθεια, αλλά βοηθά στην καθοδήγηση για τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής (Pop-Busui et al, 2017). Συνολικά η αξιολόγηση για γαστροπάρεση, θα πρέπει να γίνεται σε άτομα με διαβητική νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και / ή νεφροπάθεια, αξιολογώντας για ενδεχόμενα συμπτώματα απροσδόκητης γλυκαιμικής μεταβλητότητας, πρώιμο κορεσμό, φούσκωμα, ναυτία και έμετο. Παράλληλα θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες που μπορεί να μεταβάλλουν τη γαστρική κένωση, όπως η χρήση οπιοειδών ή αγωνιστών υποδοχέα πεπτιδίου γλυκογόνου (Tsfayeetal, 2010).

Η σπινθηρογραφία εξακολουθεί να θεωρείται το χρυσό πρότυπο για τη μέτρηση της γαστρικής κένωσης. Η τυποποίηση της τεχνικής γεύματος έχει βελτιωθεί με τη σύσταση ενός γεύματος λευκού αυγού με χαμηλά λιπαρά, επισημασμένου με τεχνητίου 99 (99mTc). Οι δοκιμές αναπνοής που χρησιμοποιούν μη ραδιενεργό ^{13}C -οξικό ή -οκτανοϊκό οξύ είναι ελκυστικές επιλογές, τουλάχιστον ως εργαλείο διαλογής. Είναι ασφαλείς, εύκολες στην εκτέλεση και συσχετίζονται καλά με τη σπινθηρογραφία. Η υπερηχογραφία (δισδιάστατη και τρισδιάστατη) είναι μη επεμβατική και ο δισδιάστατος υπέρηχος έχει επικυρωθεί για τη μέτρηση της κένωσης υγρών και ημιστερεών. Ωστόσο η χρήση της περιορίζεται σε παχύσαρκους ασθενείς (Pop-Busui et al, 2017). Συνολικά για να ελεγχθεί η ύπαρξη γαστροπάρεσης, θα πρέπει να μετρηθεί η γαστρική κένωση με σπινθηρογραφία εύπεπτων στερεών σε διαστήματα 15 λεπτών για 4 ώρες μετά την πρόσληψη τροφής ή να πραγματοποιηθεί μια δοκιμασία αναπνοής ^{13}C -οκτανοϊκού οξέος (Tesfaye et al, 2010).

Στη συνέχεια ο τύπος της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης διαγιγνώσκεται ευκολότερα με πλήρη ουροδυναμική εξέταση (DeLieta et al, 2013). Η μέτρηση του μέγιστου ποσοστού ροής ούρων και του υπολειπόμενου όγκου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε διαβητικούς ασθενείς με συμπτώματα των κάτω ουροφόρων οδών, στην περίπτωση που η διάγνωση παραμένει αμφίβολη. Ο υπολειπόμενος όγκος ούρων μετράται ιδανικά με υπέρηχο. Τα ουροδυναμικά ευρήματα περιλαμβάνουν την εξασθένιση της αίσθησης της ουροδόχου κύστης, την αυξημένη κυστεομετρική ικανότητα, τη μειωμένη (ή μερικές φορές ανεξήγητη αύξηση) συσταλτικότητα του εξωστήρα και την αύξηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων. Η μικροσκοπική ανάλυση ούρων και η καλλιέργεια είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση των ασθενών που αναφέρουν συμπτώματα των κάτω ουροφόρων οδών. Τέλος δεδομένου ότι κάποιες ουρολογικές καταστάσεις όπως η καλοήθης υπερτροφία του προστάτη

στους άνδρες ή οι γυναικολογικές διαταραχές στις γυναίκες, μπορεί να έχουν τα ίδια συμπτώματα με αυτά της ουροποιητικής αυτόνομης ανεπάρκειας, τα αίτια αυτά είναι απαραίτητο να αποκλείονται με τις κατάλληλες εξετάσεις(Pop-Busui et al, 2017).

Για την αξιολόγηση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, οι βασικές διαγνωστικές διαδικασίες, περιλαμβάνουν αρχικά τη λήψη του περιεκτικού ιστορικού των ασθενών (σεξουαλικό, ιατρικό, κατανάλωσης ουσιών και αλκοόλ, ψυχοκοινωνικό). Στη συνέχεια η χρήση επικυρωμένων ερωτηματολογίων είναι η καταλληλότερη μέθοδος για τον χαρακτηρισμό της συχνότητας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την σεξουαλική δυσλειτουργία.

Οι δείκτες International Index of Erectile Function και Sexual Encounter Profile,

είναι οι καταλληλότεροι για την αξιολόγηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (PDE) -5, διάφορες μέθοδοι που θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες, είναι η αξιολόγηση της νυκτερινής διέγερσης του πέους, το υπερηχογράφημα Doppler του πέους, η αξιολόγηση του αντανακλαστικού του βολβοσηραγγώδους μυός, τη ραχιαία αισθητική νευρική αγωγή του πέους, την αξιολόγηση του πλάτους και της καθυστέρησης της ανταπόκρισης του συμπαθητικού δέρματος του πέους, κλπ(Pop-Busui et al, 2017). Επιπρόσθετα λόγω των πιθανών κινδύνων ανεπιθύμητων ή απροσδόκητων αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, οι καρδιακοί παράγοντες καρδιακού, πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται σε όλους τους ασθενείς με σεξουαλική δυσλειτουργία και καρδιαγγειακές παθήσεις. Ειδικοί διαγνωστικοί έλεγχοι μπορεί να συσταθούν σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 (Delietal, 2013). Συστήνεται επίσης ότι όλοι οι άνδρες, οι οποίοι έχουν κάποια άλλη μορφή αυτόνομης νευροπάθειας, θα πρέπει να αξιολογούνται σε ετήσια βάση για στυτική δυσλειτουργία με απλές ερωτήσεις

σχετικά με τη λίμπιντο του ασθενούς και την ικανότητα να φτάσει και να διατηρήσει τη στύση (Tesfayeetal, 2010).

Τέλος σε ότι αφορά τη διάγνωση της δυσλειτουργίας του συστήματος εφίδρωσης, η ποσοτική διαδικασία ιδρωτοποιού αξονικού αντανακλαστικού (QSART), χρησιμοποιείται για την διάγνωση της απομακρυσμένης πολυνευροπάθειας μικρών ινών με ευαισθησία > 75%. Η δοκιμασία QSART μπορεί να θεωρηθεί ως μέθοδος αναφοράς για την ανίχνευση της δυσλειτουργίας του συστήματος εφίδρωσης και χρησιμοποιείται για κλινικούς και ερευνητικούς σκοπούς. Άλλες διαθέσιμες τεχνικές για την εκτίμηση της δυσλειτουργίας του συστήματος εφίδρωσης, περιλαμβάνουν τη δοκιμή θερμορυθμιστικού ιδρώτα και την ποσοτική άμεση και έμμεση αντανακλαστική δοκιμή (Pop-Busui et al, 2017). Πρόσφατα ωστόσο εισήχθη μια εύκολη στην εκτέλεση δοκιμή λειτουργίας του συστήματος εφίδρωσης, το Neuropad. Το εργαλείο μετρά την παραγωγή του ιδρώτα του δέρματος με βάση την αλλαγή χρώματος ενός μπαχαρικού που έχει εμποτιστεί με αλάτι κοβαλτίου II από το μπλε στο ροζ. Προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2 διαπίστωσαν ότι τα αποτελέσματα της δοκιμής Neuropad, 10 λεπτά μετά την εφαρμογή του επιθέματος αποδίδουν μια χρήσιμη ευαισθησία (65-87%) και ειδικότητα (47-48%) για την ανίχνευση της περιφερικής συμμετρικής πολυνευροπάθειας (DSP) (Ziegler, Papanas, Roden & GDC, 2011). Μια πρόσφατη μελέτη από τους Mendiviletal (2016), αξιολόγησαν τη χρήση του Neuropad σε ασθενείς με ΣΔ2 ως εργαλείο διάγνωσης για την καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ευαισθησία του εργαλείου για την νευροπάθεια σε οποιοδήποτε στάδιο, ήταν 70,1%, ελαφρώς υψηλότερη, από αυτή των δοκιμών βαθιάς αναπνοής και Valsalva. Το Neuropad είναι γενικά μια απλή και φθηνή συσκευή που έχει επιδείξει επαρκή απόδοση ως εργαλείο διάγνωσης.

Συνολικά όλοι οι ασθενείς με συμπτώματα και / ή σημεία αυτόνομης νευροπάθειας θα πρέπει να αξιολογούνται. Καθώς τα συμπτώματα της αυτόνομης νευροπάθειας εμφανίζονται στα τελευταία στάδια της νόσου, είναι ακόμα πιο σημαντικό να γίνει η διάγνωση και σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα (Braune, 1997). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Νευρολογικής Εταιρείας, η εξέταση για την αυτόνομη δυσλειτουργία θα πρέπει να διεξάγεται αμέσως μετά τη διάγνωση του ΣΔ2 και 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ1. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω του χαμηλού γλυκαιμικού ελέγχου, των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και με την παρουσία άλλων μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη θα πρέπει να εξετάζονται ειδικότερα (Vučković-Rebrinaetal, 2013). Εάν ο ασθενής έχει αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια, αφού επιβεβαιωθεί η διάγνωση με αυτόνομη εξέταση, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω εξετάσεις για να αποκλειστούν άλλες αιτίες των συμπτωμάτων του ασθενούς, δεδομένου ότι τα συμπτώματα της αυτόνομης διαβητικής νευροπάθειας δεν είναι συγκεκριμένα. Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι περίπου το 10% των ασθενών με διαβητική νευροπάθεια γενικά έχουν μια άλλη αιτία νευροπάθειας εκτός του διαβήτη (Vučković-Rebrinaetal, 2013).

2.2.2.6. Θεραπευτικές μέθοδοι

Σε διαβητικούς ασθενείς ο κίνδυνος ανάπτυξης νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μπορεί να μειωθεί με βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα, βελτίωση των δεικτών λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης και αποφυγή του καπνίσματος και της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ. Όλα τα παραπάνω συνιστώνται ανεξαιρέτως για την εμφάνιση επιπλοκών στον διαβήτη (Pop-Busui et al, 2017).

Ο προσδιορισμός των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο είναι μόνο το πρώτο βήμα στη διαχείριση των ασθενών και επηρεάζει τελικά τα αποτελέσματα. Μετά την αναγνώριση, πρέπει να παρέχεται αποτελεσματική διαχείριση. Απαιτούνται προληπτικά μέτρα, διότι εάν οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ή οι ασθενείς που βρίσκονται σε πρώιμα στάδια δεν υποβληθούν σε θεραπεία μέχρις ότου παρουσιασθεί προηγμένη συμπτωματολογία, δεν μπορεί να επιτευχθεί το μέγιστο στη διαχείριση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Viniketal, 2003).

Ειδικότερα η θεραπεία για την καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια, επικεντρώνεται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στοχεύει στις ειδικές κλινικές εκδηλώσεις και αποτελεί μια διαδικασία με πολλές προκλήσεις. Πιο αναλυτικά η θεραπεία για την ορθοστατική υπόταση συνήθως περιλαμβάνει τόσο φαρμακολογικές όσο και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Η σωματική δραστηριότητα και η άσκηση θα πρέπει να ενθαρρύνονται για να αποφευχθεί η αποκατάσταση, η οποία είναι γνωστό ότι επιδεινώνει την ορθοστατική δυσανεξία. Ο περιορισμός του όγκου με τα υγρά και το άλας είναι κεντρικό στοιχείο στη διαχείριση της ορθοστατικής υπότασης. Η χαμηλή δόση φλουοροκορτιζόνης μπορεί να είναι επωφελής για τη συμπλήρωση της πλήρωσης όγκου σε μερικούς ασθενείς, αν και υπάρχουν αυξανόμενες ανησυχίες για τον κίνδυνο ύφεσης στην ύπτια θέση. Δεδομένου ότι η νευρογενής ορθοστατική υπόταση είναι σε μεγάλο βαθμό συνέπεια της αποτυχίας της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης από τους συμπαθητικούς νευρώνες, η χορήγηση συμπαθομιμητικών φαρμάκων είναι απαραίτητη στη φροντίδα ασθενών των οποίων τα συμπτώματα δεν μπορούν να ελεγχθούν με άλλο τρόπο. Η μιδοδρίνη, ένας περιφερειακός, επιλεκτικός, άμεσος αγωνιστής α_1 -αδρενοϋποδοχέα, είναι ένα φάρμακο εγκεκριμένο από την FDA για τη θεραπεία της ορθοστατικής υπότασης. Η μιδοδρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν οι ασθενείς

σκοπεύουν να είναι όρθιοι ή κάθονται για να ελαχιστοποιήσουν την υπέρταση σε ύπτια θέση. Πρόσφατα, το droxidopa εγκρίθηκε από το FDA για τη θεραπεία της νευρογενούς ορθοστατικής υπότασης αλλά όχι ειδικά για ασθενείς με ορθοστατική υπόταση λόγω διαβήτη (Delietal, 2013). Η βελτιστοποίηση του ελέγχου της γλυκόζης όσο το δυνατόν νωρίτερα, είναι απαραίτητη για την αποτροπή ή την καθυστέρηση ανάπτυξης καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας σε άτομα με ΣΔ1 (Nayaketal, 2013). Οι τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής είναι αναγκαίες για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας σε ασθενείς με προ-διαβήτη (Delietal, 2013; Pop-Busui et al, 2017).

Η θεραπεία της διαβητικής γαστροπάρεσης μπορεί να είναι επίσης πολύ δύσκολη. Οι διατροφικές αλλαγές μπορεί να είναι χρήσιμες, όπως η κατανάλωση πολλών μικρών γευμάτων και η μείωση της πρόσληψης λιπών και ινών στη διατροφή. Η διατροφή θα πρέπει να περιλαμβάνει πολλά και μικρά γεύματα κυρίως σε υγρή ή ήμι-υγρή μορφή, ενώ ο ασθενής είναι χρήσιμο να μένει σε όρθια θέση για μισή ώρα μετά από κάθε γεύμα (Vučković-Rebrinaetal, 2013). Η διακοπή φαρμάκων με επιδράσεις στη γαστρεντερική κινητικότητα, όπως τα οπιοειδή, τα αντιχολινεργικά, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αγωνιστές του υποδοχέα πεπτιδίου 1 τύπου γλυκογόνου, η πραμλιντίδη και πιθανώς οι αναστολείς διπεπτιδυλπεπτιδάσης 4, μπορούν επίσης να βελτιώσουν την κινητική του εντέρου. Σε περιπτώσεις σοβαρής γαστροπάρεσης, απαιτούνται φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Μόνο η μετοκλοπραμίδη, ένας προκινητικός παράγοντας, έχει εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία της γαστροπάρεσης. Ωστόσο, το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τα οφέλη της για τη διαχείριση της γαστροπάρεσης είναι ασθενή και δεδομένου του κινδύνου για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (εξωπυραμιδικά συμπτώματα, όπως οξείες δυστονικές αντιδράσεις, παρκινσονισμός, ακαθισια και

όψιμη δυσκινησία) η θεραπεία της γαστροπάρεσης πέραν των 5 ημερών δεν συνιστάται πλέον από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και θα πρέπει να πρέπει να προορίζεται σε σοβαρές περιπτώσεις ασθενών που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες θεραπείες (Pop-Busui et al, 2017).

Σε ότι αφορά την στυτική δυσλειτουργία, ο έλεγχος της γλυκόζης έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας σε άνδρες με ΣΔ1, ενώ τα σχετικά αποδεικτικά στοιχεία για τον ΣΔ2 είναι λιγότερο ισχυρά. Ο έλεγχος άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία, μπορεί επίσης να βελτιώσουν την κατάσταση. Η φαρμακολογική θεραπεία περιλαμβάνει αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 ως θεραπεία πρώτης γραμμής και διαφραγματικές προσταγλανδίνες, ενδοκοιλιακές ενέσεις, συσκευές κενού και πρόθεση πέους σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις (Teshfayeetal, 2010).

Τέλος θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής (π.χ. προσκόλληση στη διατροφή και την άσκηση) μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ, αλλά και των επιπλοκών του διαβήτη. Η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη της διαβητικής νευροπάθειας. Το κίνητρο για τη συμμόρφωση και την προσκόλληση στις φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις είναι δύσκολο. Η τρέχουσα έρευνα υποδηλώνει ότι τα προληπτικά μέτρα (έλεγχος γλυκόζης, δίαιτα και άσκηση) που εισάγονται στον γενικό πληθυσμό διαβητικών είναι δύσκολο να διατηρηθούν και κατά συνέπεια γίνονται λιγότερο αποτελεσματικά. Αυτό οφείλεται, εν μέρει, στη μακροπρόθεσμη δέσμευση που πρέπει να αναληφθεί στην πρακτική των προληπτικών μέτρων. Παρόλο που τα άτομα με διαβήτη αντιμετωπίζουν τις άμεσες πιέσεις της διαχείρισης της νόσου σε καθημερινή βάση, οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι μικρο-και μακροαγγειακών επιπλοκών αποτελούν τους σοβαρότερους κινδύνους. Η ικανότητα προσδιορισμού

των πρώιμων σταδίων της αυτόνομης δυσλειτουργίας θα μπορούσε να εντείνει το κύρος των μέτρων όπως η δίαιτα και η άσκηση που επηρεάζουν άμεσα τις προσπάθειες για την επίτευξη αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου και την καθυστέρηση της ανάπτυξης της αυτόνομης δυσλειτουργίας (Viniketal, 2003).

Σε περιπτώσεις αυτόνομης ανεπάρκειας σε προχωρημένο στάδιο, η φαρμακολογική διαχείριση είναι απαραίτητη. Τα φάρμακα συνταγογραφούνται από ειδικούς ανάλογα με το προσβεβλημένο όργανο. Ωστόσο, προς το παρόν δεν υπάρχουν γενικά αποδεκτές οδηγίες για τη θεραπεία του διαβητικής αυτόνομης ανεπάρκειας. Τα φάρμακα που συνταγογραφούνται περιλαμβάνουν (Vučković-Rebrinaetal, 2013):

- [1] Για την ορθοστατική υπόταση: αγωνιστές α-υποδοχέα - μιδοδρίνη, αλατο-κορτικοειδή - 9-α-φθοροϋδροκορτιζόνη, σωματοστατίνη και τα ανάλογα αυτής, ερυθροποιητίνη, συμπαθητικομιμητικά – εφεδρίνη
- [2] Για την γαστροπάρεση: αντιεμετικά - μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη, αντιβιοτικά – ερυθρομυκίνη, γαστρική ηλεκτρική διέγερση
- [3] Δυσκοιλιότητα: ωσμωτικά καθαρτικά – λακτουλόζη, κινητικότητα ή διεγερτικά καθαρτικά, θειικό μαγνήσιο, θειικό νάτριο, προκινητικά (ανταγωνιστές ντοπαμίνης)- μετοκλοπραμίδη
- [4] Διάρροια: αντιβιοτικά ευρέως φάσματος - ερυθρομυκίνη, τετρακυκλίνη, αμπικιλίνη, συνθετικά οπιοειδή - λοπεραμίδη, αγωνιστές α-2 υποδοχέων – κλονιδίνη, ανάλογα σωματοστατίνης - οκτρεοτίδη
- [5] Δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης - μηχανικές μέθοδοι (υπερηβική πίεση, διαλείπων αυτοκαθετηριασμός), αντιχολινεργικά

(εκτομή εξωστήρα), παρασυμπαθητικομιμητικά (μειωμένη συσταλτικότητα του εξωστήρα)

[6] Σεξουαλική δυσλειτουργία: αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης, ενδοκοιλιακή ένεση, μετεγχειρητική εφαρμογή προσταγλανδινών, εμφυτεύματα πέους, κολπικά λιπαντικά

[7] Υπεριδρωσία και γευστική εφίδρωση: αντιχολινεργικά, αγωνιστές α-2 υποδοχέων - κλονιδίνη.

Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει επίσης να είναι προσεκτικοί όταν δίνουν συστάσεις σχετικά με την άσκηση σε άτομα με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια. Αυτό δεν σημαίνει, ωστόσο, ότι η άσκηση είναι ακατάλληλη για άτομα με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια. Στην πραγματικότητα, έχειδειχθεί ότι η σωματική άσκηση μπορεί να βελτιώσει τη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού σε άτομα με διαβήτη που χρειάζονται ινσουλίνη με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια σε πρώιμο στάδιο. Επομένως, η προσεκτική εξέταση κατά την αξιολόγηση της καρδιαγγειακής αυτόνομης λειτουργίας είναι εξαιρετικά σημαντική. Οι κλινικοί γιατροί σε συνεργασία με τον ασθενή μπορούν να αναπτύξουν ένα κατάλληλο πρόγραμμα άσκησης που θα παράσχει τα μέγιστα οφέλη (Viniketal, 2003).

Β' ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΜΕΛΕΤΗ ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

3.1. Σκοπός

Σκοπός του εμπειρικού μέρους είναι η στάθμιση και η μελέτη της εγκυρότητας του εργαλείου Survey of Autonomic Symptoms (SAS) για τη νευροπάθεια του αυτόνομου συστήματος στην ελληνική γλώσσα. Η κλίμακα SAS, αποτελείται από 11 στοιχεία για τις γυναίκες, και 12 στοιχεία για τους άνδρες και αξιολογεί τόσο την παρουσία συμπτωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όσο και τον βαθμό της σοβαρότητας του κάθε ενός. Στην πρωτότυπη έκδοση του ερωτηματολογίου, στην αγγλική γλώσσα, κάθε στοιχείο, δηλαδή κάθε σύμπτωμα αξιολογείται ως προς την ύπαρξη του, με την απάντηση «Ναι» (1) ή «Όχι» (0), ενώ ως προς την σοβαρότητα του αξιολογείται με μια βαθμολογία που κυμαίνεται από το 1 έως το 5, όπου 1=λιγότερο σοβαρό και 5= περισσότερο σοβαρό. Οι ερωτήσεις αξιολογούν τους βασικούς τομείς των αυτόνομων συμπτωμάτων, οι οποίοι περιλαμβάνουν την ορθοστατική υπόταση, το σύστημα εφίδρωσης, την αγγειοκινητική λειτουργία, το γαστρεντερικό σύστημα και την ουροποιητική και σεξουαλική δυσλειτουργία (για τους άνδρες) (Kim et al, 2014).

Το εργαλείο αναπτύχθηκε για πρώτη φορά από τους Zilliox et al (2011) και σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση των αυτόνομων συμπτωμάτων σε άτομα με ήπια νευροπάθεια. Οι ερωτήσεις που χρησιμοποιήθηκαν αξιολογήθηκαν σε άτομα με νευροπάθεια σε πρώιμα στάδια και συμπεριλήφθηκαν μόνο συμπτώματα που

βρέθηκαν να είναι αναπαραγωγίμα σε αυτά τα άτομα. Η κλίμακα γενικά αποσκοπεί 1) στην αξιολόγηση του τύπου των ήπιων αυτόνομων συμπτωμάτων που παρατηρούνται στην πρώιμη διαβητική νευροπάθεια και στις αυτόνομες νευροπάθειες, 2) στην εξασφάλιση ότι τα ερωτήματα είναι σαφή και εύκολα κατανοητά από τους ασθενείς και τα ερευνητικά υποκείμενα και 3) στο γεγονός ότι χρησιμεύει ως μέσο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές, στην κλινική πρακτική και σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Οι ερωτήσεις αναπτύχθηκαν με βάση ερωτήματα που τίθενται σε ασθενείς με νευροπάθεια στην κλινική πρακτική, και στη συνέχεια αξιολογήθηκαν μεμονωμένα στοιχεία της κλίμακας για την αξιοπιστία και την ευαισθησία τους. Οι 11 (για τις γυναίκες) ή 12 (για τους άνδρες) ερωτήσεις που περιλαμβάνει, σχεδιάστηκαν με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ασάφεια τους, και να είναι πλήρως κατανοητές από τους ασθενείς. Τα συμπτώματα και η σοβαρότητα τους αξιολογούνται για την περίοδο των 6 μηνών πριν τη χορήγηση του ερωτηματολογίου. Το σκόρ που μπορούν να λάβουν οι ασθενείς ως προς την ύπαρξη των συμπτωμάτων κυμαίνεται από 0-11 για τις γυναίκες και σε 0-12 για τους άνδρες, ενώ το σκορ για την σοβαρότητα των συμπτωμάτων, κυμαίνεται στις γυναίκες από 0-55 και για τους άνδρες από 0-60. Όσο μεγαλύτερη είναι η βαθμολογία τόσο περισσότερο σοβαρά είναι τα συμπτώματα της αυτόνομης νευροπάθειας (Zilliox et al, 2011). Η αρχική αγγλική έκδοση του ερωτηματολογίου, έτσι όπως αναπτύχθηκε από τους Zilliox et al, (2011), παρατίθεται στο Παράρτημα Α.

Το εργαλείο SAS αξιολογήθηκε ως προς την εγκυρότητα του σε μια παρατηρητική μελέτη, από τους ίδιους ερευνητές που το ανέπτυξαν, σε ένα δείγμα 92, εκ των οποίων οι 30 ήταν υγιείς (ομάδα ελέγχου) και οι 62 ήταν διαβητικοί ασθενείς με νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη. Ο έλεγχος του SAS έγινε επίσης σε

σύγκριση με προηγουμένως επικυρωμένες αυτόνομες κλίμακες, την Autonomic Symptom Profile (ASP) και την COMPASS. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το SAS παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (περιοχή κάτω από τη λειτουργική χαρακτηριστική καμπύλη του δέκτη 0.828) που συγκρίθηκε ευνοϊκά με την ASP. Οι τομείς κλίμακας SAS βρέθηκαν επίσης να έχουν καλή εσωτερική συνοχή και αξιοπιστία (Cronbach $\alpha = 0,76$). Η βαθμολογία συμπτωμάτων SAS ήταν αυξημένη στα άτομα με διαβητική νευροπάθεια (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 2,99-4,14) σε σύγκριση με τα υγιή άτομα στην ομάδα ελέγχου (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,58-1,69 και $p < 0,0001$), υποδεικνύοντας ότι το SAS έχει επαρκώς την ικανότητα να διακρίνει τα άτομα με αυτόνομη και περιφερική νευροπάθεια. Επίσης τα αποτελέσματα δεν βρέθηκαν να επηρεάζονται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, το βάρος ή το ύψος. Αυτό υποδηλώνει ότι το SAS μπορεί να έχει καλές επιδόσεις σε όλες τις υποκείμενες ομάδες σε μια κλινική δοκιμή ή σε μια επιδημιολογική μελέτη και θα ήταν λιγότερο πιθανό να επηρεαστεί από κοινές μεταβλητές συγχύσεως. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το SAS είναι ένα νέο, έγκυρο, εύκολα χρησιμοποιούμενο εργαλείο για τη μέτρηση των αυτόνομων συμπτωμάτων στην πρόωμη διαβητική νευροπάθεια και θα ήταν χρήσιμο για την αξιολόγηση των νευροπαθολογικών αυτόνομων συμπτωμάτων σε κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες (Zilliox et al, 2011).

Δεδομένης της πρόσφατης ανάπτυξης του εργαλείου SAS, δεν υπάρχουν πολλές ερευνητικές μελέτες που να εξετάζουν την εγκυρότητα του. Σε μια έρευνα οι Kimetal (2014) διερεύνησαν την εγκυρότητα και την αξιοπιστία του εργαλείου SAS, μεταφρασμένο στην Κορεατική γλώσσα. Στη μελέτη αυτή διερευνήθηκε επίσης η σχέση μεταξύ της κλίμακας SAS και των παραμέτρων της καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας σε κορεάτες ασθενείς με διαβητική περιφερική νευροπάθεια (DPN). Η

κλίμακα SAS δοκιμάστηκε σε 30 υγιή άτομα και 73 ασθενείς με περιφερική διαβητική νευροπάθεια και η βαθμολογία που λήφθηκε από το SAS συγκρίθηκε με τις παραμέτρους της δοκιμασίας για την καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η βαθμολογία των συμπτωμάτων και η συνολική βαθμολογία σοβαρότητας ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια, σε σύγκριση με τις βαθμολογίες που λήφθηκαν από τα υγιή άτομα. Η βαθμολογία που λήφθηκε από το SAS ήταν συγκεκριμένα μεγαλύτερη στους ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια, σε σύγκριση με αυτή που λήφθηκε από τους ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια. Ανάμεσα στις ποικίλες παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας, ο λόγος Valsalva και η ορθοστατική υπόταση συσχετίστηκαν με τη βαθμολογία SAS ($P < 0,05$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το SAS είναι ένα απλό εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των αυτόνομων συμπτωμάτων σε ασθενείς με διαβήτη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο διαλογής για την αυτόνομη νευροπάθεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια.

Το ερωτηματολόγιο έχει επίσης αποδοθεί στην Γερμανική γλώσσα από τους Jostetal (2012), και αξιολογήθηκε ως προς την εγκυρότητα και την αξιοπιστία τους ε 30 υγιή άτομα και 62 ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια. Σύμφωνα με την καμπύλη ROC το σκορ SAS είχε ευαισθησία 95% με ειδικότητα 50%.

Σε μια πρόσφατη έρευνα οι Khorvashetal, (2016) δοκίμασαν επίσης την αξιοπιστία του ερωτηματολογίου SAS (στην αρχική αγγλική έκδοση), σε ένα δείγμα 135 ασθενών με διαβητική νευροπάθεια. Η μέση βαθμολογία του SAS ήταν $16,82 \pm 12,62$, και δεν σχετίστηκε σημαντικά με την ηλικία και το φύλο. Στην ανάλυση της χαρακτηριστικής καμπύλης του δέκτη (καμπύλη ROC), η αριθμητική τιμή της

βαθμολογίας SAS ήταν ίση με 9,5 με ευαισθησία 88% και εξειδίκευση 70%. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το SAS είναι ένα νέο, έγκυρο και εύκολα χορηγούμενο μέσο για τη μέτρηση των αυτόνομων συμπτωμάτων στην πρώιμη διαβητική νευροπάθεια και θα έχει αξία στην εκτίμηση των νευροπαθιακών αυτόνομων συμπτωμάτων σε κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες.

Το εργαλείο SAS έχει μέχρι στιγμής χρησιμοποιηθεί σε κάποιες εμπειρικές και επιδημιολογικές μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη (Olsen et al, 2015; Tawfik et al, 2017), όσο και σε μελέτες σε ασθενείς με άλλες νευρολογικές καταστάσεις (Wu et al, 2014), ωστόσο η χρήση του είναι περιορισμένη στην επιστημονική έρευνα.

Επιπρόσθετα μέχρι σήμερα, το εργαλείο SAS δεν έχει αποδοθεί στην Ελληνική γλώσσα και δεν βρέθηκε να έχει χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες έρευνες στην Ελλάδα σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια ή σε ασθενείς με νευροπάθεια από άλλες αιτίες. Για την κάλυψη του ερευνητικού αυτού κενού, το εργαλείο SAS μεταφράζεται και αποδίδεται στην ελληνική γλώσσα στην παρούσα εργασία, το οποίο αποτελεί και την βασική πρωτοτυπία της παρούσας εργασίας, συμβάλλοντας στην επιστημονική έρευνα.

3.2. Υλικό και μέθοδος

Τα στάδια της έρευνας περιλαμβάνουν πρωτίστως την μετάφραση του ερωτηματολογίου σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Σύμφωνα με αυτές, γίνεται μια αρχική μετάφραση του ερωτηματολογίου από τα αγγλικά στα ελληνικά, δοκιμή σε περίπου δέκα ασθενείς για να ελέγξουμε εάν είναι κατανοητό και να διορθωθούν τυχόν ασάφειες και δυσνόητες έννοιες. Η τελική μεταφρασμένη έκδοση του ερωτηματολογίου, παρατίθεται στο Παράρτημα Β. Η ελληνική έκδοση αποτελείται παρόμοια με την Αγγλική έκδοση, από 11 ερωτήσεις για τις γυναίκες και

από 12 ερωτήσεις για τους άνδρες, στους ίδιους τομείς (ορθοστατική υπόταση, σύστημα εφίδρωσης, αγγειοκινητική λειτουργία, γαστρεντερικό σύστημα και ουροποιητική και σεξουαλική δυσλειτουργία) με την αρχική έκδοση SAS από τους Zilliox et al, (2011).

Έπειτα έγινε μετάφραση πίσω στην μητρική του γλώσσα (backtranslation) από δύο ανεξάρτητους μεταφραστές. Το ερωτηματολόγιο που προκύπτει συγκρίνεται με την πρωτότυπη έκδοση (Αγγλική). Συγκρίνεται η διαφοροποίηση μεταξύ των δύο αγγλικών κειμένων, της πρωτότυπης και της μεταφρασμένης πίσω στα αγγλικά. Εάν υπάρχουν διαφορές θα πρέπει να γίνουν διορθώσεις στην ελληνική έκδοση ώστε στην τελική μορφή να αποδίδεται το ίδιο νόημα με την αγγλική έκδοσή. Εφόσον το ερωτηματολόγιο πάρει την τελική του μορφή είναι έτοιμο να διανεμηθεί στους ασθενείς και να μελετηθεί η εγκυρότητα του πλέον στην ελληνική γλώσσα.

Η μελέτη διεξήχθη στο Διαβητολογικό Κέντρο της Β΄ Παθολογικής κλινικής του ΔΠΘ στην Αλεξανδρούπολη. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ αποκλείστηκαν διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα που επηρεάζουν την λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Για την αξιολόγηση της ύπαρξης των συμπτωμάτων διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας, οι ασθενείς απάντησαν σε μια κλίμακα «Ναι» (1) ή «Όχι» (2). Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, χρησιμοποιήθηκε όπως και στην αρχική έκδοση μια κλίμακα 5 σημείων από το 1 έως το 5, όπου οι ασθενείς κλήθηκαν να αναφέρουν τον βαθμό στον οποίο είναι ενοχλητικό κάθε σύμπτωμα. Η κλίμακα των απαντήσεων έχει ως εξής: 1= καθόλου, 2 = λίγο, 3= μέτρια, 4= αρκετά, 5= πολύ (ενοχλητικό). Όπως και στην Αγγλική έκδοση για την ύπαρξη ενός συμπτώματος ο ασθενής λαμβάνει 1 βαθμό, ενώ δεν λαμβάνει κανένα βαθμό (0) σε απουσία συμπτωμάτων. Η συνολική βαθμολογία (score) που μπορούν να λάβουν οι ασθενείς

ως προς την ύπαρξη των συμπτωμάτων κυμαίνεται, όπως και στην Αγγλική έκδοση από 0-11 για τις γυναίκες και σε 0-12 για τους άνδρες, ενώ η βαθμολογία για την σοβαρότητα των συμπτωμάτων, κυμαίνεται στις γυναίκες από 0-55 και για τους άνδρες από 0-60.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο. Η συμμετοχή στην έρευνα ήταν εθελοντική. Οι συμμετέχοντες έδωσαν προφορική και γραπτή συγκατάθεση, ενώ η συμμετοχή ήταν ανώνυμη: δεν ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να συμπληρώσουν τα προσωπικά τους ή άλλα δημογραφικά στοιχεία. Η έρευνα δεν ενείχε επίσης κανένα κίνδυνο για την υγεία των συμμετεχόντων ούτε οικονομική επιβάρυνση για το κέντρο διεξαγωγής της μελέτης.

3.3. Αποτελέσματα

Αρχικά προσεγγίστηκαν 64 ασθενείς, οι οποίοι ερωτήθηκαν ως προς την πρόθεση και επιθυμία τους να συμμετάσχουν στην έρευνα. Τελικά, 40 ασθενείς δέχτηκαν να λάβουν μέρος και ήταν αυτοί οι οποίοι συμπλήρωσαν και το ερωτηματολόγιο. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου δεν διήρκεσε πάνω από 5 λεπτά για κανέναν ασθενή, γεγονός το οποίο υπέδειξε ότι το ερωτηματολόγιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί εύκολα σε σύντομο χρονικό διάστημα και είναι απλό στη χρήση, όπως η αρχική αγγλική έκδοση του ερωτηματολογίου.

Η πλειοψηφία των ασθενών ζήτησαν διευκρινίσεις σχετικά με τις ερωτήσεις 5, 6 και 7 του ερωτηματολογίου, οι οποίες αφορούν τα συμπτώματα στο σύστημα εφίδρωσης, λόγω της αυτόνομης διαβητικής νευροπάθειας. Συγκεκριμένα οι ερωτήσεις αυτές αναφέρουν:

Εάν έχουν στην παρούσα χρονική στιγμή μειωμένη εφίδρωση στα πόδια (για την ερώτηση 5 για παράδειγμα), και όχι αν έχει μειωθεί η εφίδρωση στα πόδια στην

παρούσα χρονική στιγμή, σε σχέση με κάποια χρονική περίοδο αναφοράς του παρελθόντος. Τα σχόλια και τα ερωτήματα των συμμετεχόντων υπέδειξαν ότι στην προκειμένη περίπτωση οι ερωτήσεις 5, 6 και 7 χρίζουν αναδιαμόρφωσης. Συγκεκριμένα οι ερωτήσεις αυτές ρωτούσαν «αν έχει μειωθεί η εφίδρωση... στα πόδια (Er. 5, 6) και στα χέρια (Er. 7)». Οι συμμετέχοντες ζήτησαν να προσδιοριστεί ένας χρόνος αναφοράς, σχετικά με το χρονικό διάστημα κατά το οποίο και μετά άρχισαν να παρουσιάζονται συμπτώματα εφίδρωσης (π.χ. «από πότε να έχει μειωθεί?»). Αν και θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αυτό το χρονικό διάστημα είναι η περίοδος πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων, στην ουσία η ερώτηση ζητούσε από τους συμμετέχοντες να αναφέρουν αν είχαν αντιληφθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων με την πάροδο του χρόνου, καθώς τα συμπτώματα και τα σημεία της αυτόνομης νευροπάθειας στους διαβητικούς ασθενείς επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου και η νόσο εξελίσσεται σταδιακά. Ως εκ τούτου θα ήταν χρήσιμο οι ερωτήσεις 5, 6 και 7 να αναδιαμορφωθούν ως εξής:

Ερώτηση 5: «Έχετε μειωμένη εφίδρωση στα πόδια σας σε σύγκριση με το υπόλοιπο σώμα σας?»»

Ερώτηση 6: «Έχετε μειωμένη ή καθόλου εφίδρωση στα πόδια σας? (για παράδειγμα μετά από σωματική άσκηση ή κατά τους θερμούς μήνες?)»

Ερώτηση 7: «Έχετε αυξημένη εφίδρωση στα χέρια σας σε σύγκριση με το υπόλοιπο σώμα σας?»»

Εκτός από το σύνολο των τριών παραπάνω ερωτήσεων, οι ασθενείς δεν εξέφρασαν απορίες ή ερωτήσεις σε άλλες ερωτήσεις. Οι ερωτήσεις φαίνεται ότι ήταν κατανοητές από τους συμμετέχοντες, επιβεβαιώνοντας την εγκυρότητα του εργαλείου για τη νευροπάθεια του αυτόνομου συστήματος στην ελληνική γλώσσα.

3.4. Συζήτηση

Το εργαλείο SAS σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τα αυτόνομα συμπτώματα σε άτομα με διαβητική νευροπάθεια. Το εργαλείο αποδόθηκε στην ελληνική γλώσσα και διαμοιράστηκε προς απάντηση σε ένα δείγμα 40 διαβητικών ασθενών . Η μετάφραση έγινε με τρόπο, ώστε το εργαλείο να παραμείνει απλό, σαφές, εύκολο στη χρήση και κατανοητό από τους Έλληνες ασθενείς, όπως και η αντίστοιχη αγγλική έκδοση και προκειμένου να μειωθεί η αβεβαιότητα για την απάντηση από την πλευρά των ασθενών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πράγματι η ελληνική έκδοση του SAS είναι εύκολη στη χρήση τόσο για τον ερευνητή, όσο και για τον ασθενή. Οι ασθενείς χρειάστηκαν λιγότερο από 5 λεπτά για να το συμπληρώσουν, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι είναι μια γρήγορη και απλή μέθοδος για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε διαβητικούς ασθενείς.

Οι απορίες και οι διευκρινήσεις που ζήτησαν οι ασθενείς, αφορούσαν τρεις ερωτήσεις οι οποίες αξιολογούσαν τα συμπτώματα στο σύστημα εφίδρωσης. Τα σχόλια και οι διευκρινήσεις των ασθενών, ενδεχομένως υποδεικνύουν ότι το εργαλείο απαιτεί κάποια αναδιαμόρφωση. Παρ' όλα αυτά ακόμα και έτσι, θεωρείται ότι οι απαντήσεις που θα μπορούσαν να δώσουν οι ασθενείς, δεν θα απείχαν σε μεγάλο βαθμό από τις απαντήσεις που θα έδιναν αν το εργαλείο αναδιαμορφωνόταν, λόγω της σταδιακής εξέλιξης της διαβητικής νευροπάθειας και της επιδείνωσης των συμπτωμάτων της στους διαβητικούς ασθενείς, με την πάροδο των ετών. Ωστόσο, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η αβεβαιότητα από την πλευρά των ασθενών σχετικά με τις απαντήσεις τους και για να βελτιωθεί η κατανόηση τους από τους ασθενείς, θα ήταν χρήσιμο οι ερωτήσεις αυτές να αναδιαμορφωθούν, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω.

3.5. Συμπεράσματα- προτάσεις

Η μελέτη αυτή είναι πρωτότυπη, καθώς μέχρι σήμερα δεν εντοπίστηκε κάποια άλλη μελέτη που να έχει μελετήσει την εγκυρότητα του εργαλείου αυτού και να το έχει αποδώσει στην ελληνική γλώσσα. Ωστόσο, έχει περιορισμούς. Ο σημαντικότερος από όλους είναι το γεγονός ότι η μελέτη της εγκυρότητας του ερωτηματολογίου SAS στην ελληνική γλώσσα δεν αξιολογήθηκε με στατιστικές μεθόδους και έτσι τα ευρήματα σχετικά με την εγκυρότητα του δεν μπορούν να γενικευθούν. Παρ' όλα αυτά, σκοπός της παρούσας εργασίας δεν ήταν εξαρχής να μελετηθεί η εγκυρότητα με στατιστικές μεθόδους, αλλά να γίνει μια προκαταρκτική δοκιμή εγκυρότητας του εργαλείου. Στο πλαίσιο αυτό, οι μελλοντικές έρευνες είναι αναγκαίο να εξετάσουν πιθανή αναδιαμόρφωση και εκ νέου απόδοση των ερωτήσεων του SAS στην ελληνική γλώσσα, ώστε κατά την συμπλήρωση του να μην ανακύπτει αβεβαιότητα για το περιεχόμενο των ερωτήσεων. Εκτός αυτού είναι απαραίτητο η εγκυρότητα αλλά και η αξιοπιστία του εργαλείου να ελεγχθούν με στατιστικές μεθόδους και μέτρα, ώστε να παρέχουν μια καλύτερη εικόνα για την καταλληλότητα της χρήση του στην κλινική πρακτική και την επιστημονική έρευνα.

Ένας επιπλέον περιορισμός της μελέτης ήταν το μικρό μέγεθος του δείγματος. Αν και το μέγεθος του δείγματος ήταν ικανοποιητικό, ώστε να εντοπιστούν ενδεχόμενες ασάφειες στη σύνταξη των ερωτήσεων, εντούτοις το δείγμα θεωρείται σχετικά μικρό και είναι άγνωστος ο βαθμός στον οποίο είναι αντιπροσωπευτικό, με αποτέλεσμα να υπάρχει αδυναμία γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Στον πλαίσιο των παραπάνω περιορισμών, μελλοντικές έρευνες είναι αναγκαίο να διερευνήσουν την εγκυρότητα και την αξιοπιστία της ελληνικής έκδοσης του SAS σε μεγάλους

πληθυσμούς και με περισσότερη ποικιλία χαρακτηριστικών, αλλά και σε ομάδες ατόμων με άλλους τύπους νευροπάθειας.

Επιπλέον, κατά την απάντηση των ερωτηματολογίων, παρατηρήθηκε ότι μεταξύ των ανδρών που το συμπλήρωσαν, υπήρχε δισταγμός στην απάντηση της ερώτησης δώδεκα (12), που αφορούσε τη στυτική δυσλειτουργία, και ως εκ τούτου δεν δύναται να γνωρίζουμε σε ποιο βαθμό οι συμμετέχοντες απάντησαν με ειλικρίνεια.

Παρά τους ανωτέρω περιορισμούς, το SAS, στην αρχική αγγλική του έκδοση, φαίνεται ότι είναι αρκετά ευαίσθητο στην ανίχνευση της ήπιας αυτόνομης νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς και είναι απλό και εύκολο στη συμπλήρωση του από τους ασθενείς. Η ελληνική έκδοση που προτείνεται από την παρούσα εργασία είναι επίσης εύκολη και γρήγορη στη συμπλήρωση, και μπορεί να είναι έγκυρη για την αξιολόγηση των ήπιων συμπτωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια.

ΓΕΝΙΚΑΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαβητική νευροπάθεια είναι η πιο συχνή και δυσχερής επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη, με συνακόλουθα μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας και είναι κοινή τόσο για τον ΣΔ1, όσο και για τον ΣΔ2. Η αυτόνομη νευροπάθεια αποτελεί μια διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στην οποία επηρεάζονται οι αυτόνομοι νευρώνες, προκαλώντας ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων σε διάφορα συστήματα, όπως το καρδιαγγειακό σύστημα, το ουροποιητικό σύστημα, το γαστρεντερικό, το αναπνευστικό και το σύστημα εφίδρωσης.

Οι λειτουργικές διαγνωστικές δοκιμές αποτελούν το χρυσό πρότυπο στη διάγνωση της νευροπάθειας, και μια σειρά εργαλείων και δεικτών έχουν αναπτυχθεί κατά τα τελευταία έτη για την αξιολόγηση της παρουσίας συμπτωμάτων και της σοβαρότητας τους. Ένα εξ' αυτών είναι και η κλίμακα Survey of Autonomic Symptoms (SAS). Η παρούσα εργασία παρέχει μια έγκυρη μεταφρασμένη έκδοση του SAS βασισμένη στις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, η οποία ελέγχθηκε για την αξιοπιστία της μετάφρασης της, έπειτα από τη διανομή της σε ένα δείγμα διαβητικών ασθενών . Η παρούσα εργασία είναι πρωτότυπη και η απόδοση του SAS στην ελληνική γλώσσα, αναμένεται να συμβάλλει στη βελτίωση της διάγνωσης της αυτόνομης νευροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2 στην Ελλάδα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37 (1), pp 81-90

American Diabetes Association. (2018). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(1), 13-27

Atkinson, M. A. (2012). The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(11), a007641.

Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69-82.

Atkinson, M. A., von Herrath, M., Powers, A. C., & Clare-Salzler, M. (2015). Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes—considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes care*, 38(6), 979-988.

Balcioğlu, A. S., & Müderrisoğlu, H. (2015). Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World journal of diabetes*, 6(1), 80.

Bankenahally, R., & Krovvidi, H. (2016). Autonomic nervous system: anatomy, physiology, and relevance in anaesthesia and critical care medicine. *Bja Education*, 16(11), 381-387.

Bansal, V., Kalita, J., & Misra, U. K. (2006). Diabetic neuropathy. *Postgraduate medical journal*, 82(964), 95-100.

Baynest, H. W. (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *Journal of diabetes metabolism*, 6(5), 1-9.

Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D., & Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 373(9677), 1773-1779.

- Benarroch, E. E. (2007). The autonomic nervous system: basic anatomy and physiology. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 13(6, Autonomic Disorders), 13-32.
- Bottini, P., Scionti, L., Santeusano, F., Casucci, G., & Tantucci, C. (2000). Impairment of the respiratory system in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes, nutrition & metabolism*, 13(3), 165-172.
- Boulton, A. J. (2005). Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clinical diabetes*, 23(1), 9-15.
- Braffett, B. H., Wessells, H., & Sarma, A. V. (2016). Urogenital autonomic dysfunction in diabetes. *Current diabetes reports*, 16(12), 119.
- Braune, H. J. (1997). Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients. *Electromyography and clinical neurophysiology*, 37(7), 399-407.
- Bril, V., England, J., Franklin, G. M., Backonja, M., Cohen, J., Del Toro, D., ...& Zochodne, D. (2011). Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Pm & R*, 3(4), 345-352.
- Cersosimo, E., Triplitt, C., Mandarino, L. J., & DeFronzo, R. A. (2015). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.
- Chang, C. H., Sakaguchi, M., & Dolin, P. (2016). Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. *pharmacoepidemiology and drug safety*, 25(10), 1196-1203.

Chiang, J. L., Kirkman, M. S., Laffel, L. M., & Peters, A. L. (2014). Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 37(7), pp 2034-2054

Church, T. S., Blair, S. N., Cocreham, S., Johannsen, N., Johnson, W., Kramer, K., and Sparks, L. (2010). Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama*, 304(20), pp 2253-2262.

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., and Braun, B. 2010. Exercise and type 2 diabetes. *Diabetes care*, 33(12), pp 147-167.

Deli, G., Bosnyak, E., Pusch, G., Komoly, S., & Feher, G. (2013). Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology*, 98(4), 267-280.

Emmanuel, A. V., & Kamm, M. A. (2001). Response to a behavioural treatment, biofeedback, in constipated patients is associated with improved gut transit and autonomic innervation. *Gut*, 49(2), 214-219.

Enzlin, P., Mathieu, C., Van den Bruel, A., Bosteels, J., Vanderschueren, D., & Demyttenaere, K. (2002). Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes care*, 25(4), 672-677.

Ewing, D. J., Campbell, I. W., & Clarke, B. F. (1976). Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *The Lancet*, 307(7960), 601-603.

Ewing, D. J., Campbell, I. W., & Clarke, B. F. (1980). Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Annals of Internal Medicine*, 92(2_Part_2), 308-311.

- Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young, R. J., & Clarke, B. F. (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care*, 8(5), 491-498.
- Ewing, D. J., & Clarke, B. F. (1986). Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clinics in endocrinology and metabolism*, 15(4), 855-888.
- Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2010). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 38(11), 602-606.
- Gibbons, C. H., & Freeman, R. (2010). Treatment-induced diabetic neuropathy: A reversible painful autonomic neuropathy. *Annals of neurology*, 67(4), 534-541.
- Goldstein, D. S., & Cheshire, W. P. (2017). Autonomic function tests: introduction to the series.
- Gosmanov, A. R., Gosmanova, E. O., & Kitabchi, A. E. (2015). Hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis (DKA), and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS).
- Grimm, J. J., Jéquier, E., & Regli, F. (1981). Changes in autonomic functions in diabetic neuropathy: cardiovascular reflexes and sweating. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 111(19), 669-675.
- Hague, R., Scarpello, J., Sladen, G., & Cullen, D. (1978). Autonomic function tests in diabetes mellitus. *Diabete & metabolisme*, 4(4), 227-231.
- Hedderson, M. M., Gunderson, E. P., & Ferrara, A. (2010). Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*, 115(3), 597-604
- Hod, M., Kapur, A., Sacks, D. A., Hadar, E., Agarwal, M., Di Renzo, G. C. & Divakar, H. (2015). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 131(S3).

Huang, D., Refaat, M., Mohammedi, K., Jayyousi, A., Al Suwaidi, J., & Abi Khalil, C. (2017). Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. *BioMed Research International*, 2017.

Hülper, B., & Willms, B. (1980). Investigations of autonomic diabetic neuropathy of the cardiovascular system. *Hormone and metabolic research. Supplement series*, 9, 77-80.

International Diabetes Federation (IDF) (2017). IDF diabetes atlas - 8th edition. Ανακτήθηκε 22 Ιουνίου 2018 από <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>

Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., and Matthews, D. R. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 38(1), 140-149.

Jacob, G., Costa, F., & Biaggioni, I. (2003). Spectrum of autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes. *Diabetes Care*, 26(7), 2174-2180.

Jost, W. H., Papanas, N., Rizos, A., Russell, J. W., & Ziegler, D. (2012). Interkulturelle Adaptation des Survey of Autonomic Symptoms (SAS). *Diabetologie und Stoffwechsel*, 7(01), 30-32.

Juster-Switlyk, K., & Smith, A. G. (2016). Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Research*, 5.

Karamitsos, D. T., Didangelos, T. P., Athyros, V. G., & Kontopoulos, A. G. (1998). The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. *Diabetes research and clinical practice*, 42(1), 55-63.

Kasznicki, J. (2014). Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Archives of medical science: AMS*, 10(2), 345.

Khorvash, F., Saffari, M. M. H., Ghasemi, M., Maracy, M. R., & Iraj, B. (2016). Usefulness of the survey of autonomic symptoms questionnaire in diagnosis of diabetic autonomic neuropathy.

Kempler, P., Amarenco, G., Freeman, R., Frontoni, S., Horowitz, M., Stevens, M., & Várkonyi, T. (2011). Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 27(7), 665-677.

Kim, S. H., Lee, K., Jin, H. Y., Baek, H. S., & Park, T. S. (2014). Relationship between the Korean version survey of the autonomic symptoms score and cardiac autonomic neuropathy parameters in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes & metabolism journal*, 38(5), 349-355.

Kim, Y., & Park, C. W. (2017). New therapeutic agents in diabetic nephropathy. *The Korean journal of internal medicine*, 32(1), 11.

Krzymień, J., & Karnafel, W. (2013). Lactic acidosis in patients with diabetes. *Pol Arch Med Wewn*, 123(3), 91-97.

Lee, R., Wong, T. Y., & Sabanayagam, C. (2015). Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and vision*, 2(1), 17.

Locke III, G. R., Schleck, C. D., Zinsmeister, A. R., Melton III, L. J., & Talley, N. J. (2012). Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *The American journal of gastroenterology*, 107(1), 82.

May, O., & Arildsen, H. (2012). Simple function tests for autonomic neuropathy have a higher predictive value on all-cause mortality in diabetes compared to 24-h heart rate variability. *Journal of Diabetes and its Complications*, 26(3), 246-250.

McCorry, L. K. (2007). Physiology of the autonomic nervous system. *American journal of pharmaceutical education*, 71(4), 78.

Mendivil, C. O., Kattah, W., Orduz, A., Tique, C., Cárdenas, J. L., & Patiño, J. E. (2016). Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 30(1), 93-98.

Møller, N. (2017). Acute Metabolic Complications of Diabetes: Diabetic Ketoacidosis and the Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Textbook of Diabetes*, 534-539.

Nascimento, O., Pupe, C., & Cavalcanti, E. (2016). Diabetic neuropathy. *Revista Dor*, 17, 46-51.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2015). Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management.

Nazar, C. M. J. (2014). Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *Journal of nephro pharmacology*, 3(1), 15.

Nayak, U. B., Acharya, V., Jain, H., & Lenka, S. (2013). Clinical assessment of the autonomic nervous system in diabetes mellitus and its correlation with glycemic control. *Indian J Med Sci*, 67(1-2), 13-22.

Olsen, S. E., Bjørgaas, M. R., Åsvold, B. O., Sand, T., Stjern, M., Frier, B. M., & Nilsen, K. B. (2015). Impaired awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes is not associated with autonomic dysfunction or peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, dc151469.

Orban, J. C., Van Obberghen, E., & Ichai, C. (2017). 15 Acute Complications of Diabetes. *Metabolic Disorders and Critically Ill Patients: From Pathophysiology to Treatment*, 341.

Οργάνωση νευρικού συστήματος, (2013). Διαθέσιμο από <http://www.eclass.teipel.gr/eclass2/modules/document/file.php/HSPLTH107/%CE%9>

C%CE%91%CE%98%CE%97%CE%9C%CE%91%204%CE%BF%20%CE%9C%CE%95%CE%A1%CE%9F%CE%A3%20%CE%92.pdf

Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46-57.

Pafili, K., Maltezos, E., & Papanas, N. (2017). Limited Utility of the Handgrip Test for the Diagnosis of Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy:“There’s Time Enough, But None to Spare”. *Current vascular pharmacology*, 15(1), 74-76.

Papatheodorou, K., Papanas, N., Banach, M., Papazoglou, D., & Edmonds, M. (2016). Complications of diabetes 2016. *Journal of diabetes research*, 2016.

Pisano, M. (2014). Diabetic peripheral neuropathy. *US Pharm*, 39(7), 35-38.

Pop-Busui, R., Boulton, A. J., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A. & Ziegler, D. (2017). Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 40(1), 136-154.

Purewal, T. S., & Watkins, P. J. (1995). Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabetic medicine*, 12(3), 192-200.

Rathmann, W., Ziegler, D., Jahnke, M., Haastert, B., & Cries, F. A. (1993). Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Medicine*, 10(9), 820-824.

Russell, J. W., & Zilliox, L. A. (2014). Diabetic neuropathies. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 20(5 Peripheral Nervous System Disorders), 1226.

Schreiber, A. K., Nones, C. F., Reis, R. C., Chichorro, J. G., & Cunha, J. M. (2015). Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. *World journal of diabetes*, 6(3), 432.

Serhiyenko, V. A., & Serhiyenko, A. A. (2018). Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World journal of diabetes*, 9(1), 1.

Shan, P. F., Li, Q., Khamaisi, M., & Qiang, G. F. (2017). Type 2 Diabetes Mellitus and Macrovascular Complications. *International journal of endocrinology*, 2017.

Singh, R., Kishore, L., & Kaur, N. (2014). Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacological research*, 80, 21-35.

Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L. & McElvaine, A. T. (2016). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, db160806.

Sun, J. K., Keenan, H. A., Cavallerano, J. D., Asztalos, B. F., Schaefer, E. J., Sell, D. R and King, G. L. 2011. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the joslin 50-year medalist study. *Diabetes care*, 34(4), 968-974.

Tarr, J. M., Kaul, K., Chopra, M., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN ophthalmology*, 2013.

Tawfik, E. A., Walker, F. O., Cartwright, M. S., & El-Hilaly, R. A. (2017). Diagnostic Ultrasound of the Vagus Nerve in Patients with Diabetes. *Journal of Neuroimaging*, 27(6), 589-593.

Tesfaye, S. (2010). Recent advances in the management of diabetic symmetrical polyneuropathy. *J Diabetes Investig*, 2, 33-42.

Tripathi, B. K., & Srivastava, A. K. (2006). Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Medical Science Monitor*, 12(7), RA130-RA147.

Trofimiuk, M., Huszno, B., Gołkowski, F., & Szybiński, Z. (2003). Postprandial hypotension and autonomic neuropathy in diabetic patients. *Folia medica Cracoviensia*, 44(1-2), 117-128.

- Τσιάντου Β., Καραμπλή Ε., Πάβη Ε., Κυριόπουλος Γ. (2014). Πρόληψη, Διάγνωση και Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη στην Ελλάδα. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 27 (4), σ. 190-201
- Umpierrez, G., & Korytkowski, M. (2016). Diabetic emergencies—ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature reviews Endocrinology*, 12(4), 222.
- Verrotti, A., Prezioso, G., Scattoni, R., & Chiarelli, F. (2014). Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 5, 205.
- Vinik, A. I., Maser, R. E., Mitchell, B. D., & Freeman, R. (2003). Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*, 26(5), 1553-1579.
- Vinik, A. I., Maser, R. E., & Ziegler, D. (2011). Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope?. *Diabetic Medicine*, 28(6), 643-651.
- Vučković-Rebrina, S., Barada, A., & Smirčić-Duvnjak, L. (2013). Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetol Croat*, 42(3), 73-79.
- Wehrwein, E. A., Orer, H. S., & Barman, S. M. (2011). Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Comprehensive Physiology*, 6(3), 1239-1278.
- Wing, R. R., Lang, W., Wadden, T. A., Safford, M., Knowler, W. C., Bertoni, A. G., and Look AHEAD Research Group. (2011). Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 34(7), 1481-1486.
- Winkler, A. S., Ejlskjær, N., Edmonds, M., & Watkins, P. J. (2000). Dissociated sensory loss in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic medicine*, 17(6), 457-462.

WorldHealthOrganization (WHO). (2006). *Definition & Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia*. Ανακτήθηκε 20 Ιουνίου 2018 από http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43588/1/9241594934_eng.pdf

World Health Organization (WHO). 2016. *Global report on Diabetes*. Ανακτήθηκε 20 Ιουνίου 2018 από http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf

WHO (2018). *Process of translation and adaptation of instruments*. Διαθέσιμο στην ηλεκτρονική διεύθυνση http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/ [Πρόσβαση 28/7/2018]

Wu, T. Y., Taylor, J. M., Kilfoyle, D. H., Smith, A. D., McGuinness, B. J., Simpson, M. P., & Anderson, N. E. (2014). Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia ‘CANVAS’ syndrome. *Brain*, 137(10), 2649-2656.

Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T., & Davies, M. J. 2015. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate medical journal*, postgradmedj-2015.

Ziegler, D., Papanas, N., Roden, M., & GDC Study Group. (2011). Neuropad: evaluation of three cut-off points of sudomotor dysfunction for early detection of polyneuropathy in recently diagnosed diabetes. *Diabetic Medicine*, 28(11), 1412-1415

Zilliox, L., Peltier, A. C., Wren, P. A., Anderson, A., Smith, A. G., Singleton, J. R. & Russell, J. W. (2011). Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy the survey of autonomic symptoms. *Neurology*, 76(12), 1099-1105.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΑ: ΑΓΓΛΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗΣΑΣ (SURVEY OF AUTONOMIC SYMPTOMS)

	Q1a. Have you had any of the following health symptoms during the past 6 months? (1, yes; 2, no)	Q1b. If you answered yes in Q1a, how much would you say the symptom bothers you? (1, not at all; 2, a little; 3, some; 4, a moderate amount; 5, a lot)
Symptom/health problem		
1. Do you have lightheadedness?	1 0	1 2 3 4 5
2. Do you have a dry mouth or dry eyes?	1 0	1 2 3 4 5
3. Are your feet pale or blue?	1 0	1 2 3 4 5
4. Are your feet colder than the rest of your body?	1 0	1 2 3 4 5
5. Is sweating in your feet decreased compared to the rest of your body?	1 0	1 2 3 4 5
6. Is sweating in your feet decreased or absent (for example, after exercise or during hot weather)?	1 0	1 2 3 4 5
7. Is sweating in your hands increased compared to the rest of your body?	1 0	1 2 3 4 5
8. Do you have nausea, vomiting, or bloating after eating a small meal?	1 0	1 2 3 4 5
9. Do you have persistent diarrhea (more than 3 loose bowel movements per day)?	1 0	1 2 3 4 5
10. Do you have persistent constipation (less than 1 bowel movement every other day)?	1 0	1 2 3 4 5
11. Do you have leaking of urine?	1 0	1 2 3 4 5
12. Do you have difficulty obtaining an erection (men)?	1 0	1 2 3 4 5

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗΣΑΣ -

ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ					
	Εάν έχετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα απαντήστε με ναι ή όχι		Εάν απαντήσατε ναι, πόσο θα λέγατε ότι σας ενοχλεί το σύμπτωμα σας (1=καθόλου, 2=λίγο, 3=μέτρια, 4=αρκετά, 5=πολύ)		
Σύμπτωμα/ πρόβλημα υγείας	Ναι (1)	Όχι (2)			
1 Έχετε συμπτώματα ζάλης ?	1	2	1	2	3 4 5
2 Έχετε ξηρότητα στόματος ή οφθαλμών ?	1	2	1	2	3 4 5
3 Είναι τα πόδια σας ωχρά ή κυανά ή (έχετε παρατηρήσει αλλαγή στο χρώμα των ποδιών σας ωχρό ή κυανό)?	1	2	1	2	3 4 5
4 Είναι τα πόδια σας πιο κρύα από ότι το υπόλοιπο σώμα σας?	1	2	1	2	3 4 5
5 Έχει μειωθεί η εφίδρωση στα πόδια σας σε σύγκριση με το υπόλοιπο σώμα σας?	1	2	1	2	3 4 5
6 Έχει μειωθεί η εφίδρωση των ποδιών σας ή απουσιάζει? (για παράδειγμα μετά από σωματική άσκηση ή κατά τους θερμούς μήνες?)	1	2	1	2	3 4 5
7 Έχει αυξηθεί η εφίδρωση των χεριών σας σε σύγκριση με το υπόλοιπο σώμα σας?	1	2	1	2	3 4 5
8 Έχετε ναυτία, έμετο ή φούσκωμα μετά από κατανάλωση μικρού γεύματος?	1	2	1	2	3 4 5
9 Έχετε επίμονη διάρροια ? (περισσότερο από 3 διαρροϊκές κενώσεις την ημέρα)	1	2	1	2	3 4 5
10 Έχετε επίμονη δυσκοιλιότητα? (λιγότερο από 1 κένωση μέρα παρά μέρα (ή κάθε δεύτερη μέρα)	1	2	1	2	3 4 5
11 Έχετε ακράτεια ούρων?	1	2	1	2	3 4 5
12 Έχετε προβλήματα στυτικής δυσλειτουργίας? (για τους άνδρες)	1	2	1	2	3 4 5