

ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

**Μετεγχειρητικές επιπλοκές ατόμων με ΣΔ2 και καρκίνο
γαστρεντερικού συστήματος που λαμβάνουν αντιδιαβητικά
δισκία και ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία με ινσουλίνη**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Χριστοφίδου Γεωργία-Μαρία, Τ.Ε Νοσηλεύτρια, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: κ.Λαβδανίτη Μαρία, Καθηγήτρια

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2022

ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

**Μετεγχειρητικές επιπλοκές ατόμων με ΣΔ2 και καρκίνο
γαστρεντερικού συστήματος που λαμβάνουν αντιδιαβητικά
δισκία και ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία με ινσουλίνη**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Χριστοφίδου Γεωργία-Μαρία, Τ.Ε Νοσηλεύτρια, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΒΛΕΠΟΥΣΑ: κ.ΛΑΒΔΑΝΙΤΗ ΜΑΡΙΑ, Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
ΔΙΠΑΕ

ΜΕΛΟΣ: κ.ΤΣΑΛΟΓΛΙΔΟΥ ΑΡΕΤΗ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα
Νοσηλευτικής, ΔΙΠΑΕ

ΜΕΛΟΣ: κ.ΚΑΥΚΙΑ ΘΕΟΔΩΡΑ, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΔΙΠΑΕ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2022

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved. Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα.

copyright©2022, ΧΡΙΣΤΟΦΙΔΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ-ΜΑΡΙΑ

ALL RIGHTS RESERVED

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

Εγκρίθηκε την.....

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ:.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

.....

.....

.....

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....

.....

.....

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

*Στην γιαγιά μου, ξέρω ότι αν και είσαι εκεί ψηλά
είσαι πολύ περήφανη για εμένα.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους τους ανθρώπους που είτε άμεσα είτε έμμεσα συνέβαλαν στην πραγματοποίηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που πάντα πιστεύει σε εμένα και που σε κάθε βήμα μου είναι δίπλα μου και με ενθαρρύνουν να μην το βάζω κάτω, να έχω δύναμη, πίστη, υπομονή και επιμονή.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ την συμφοιτήτρια και φίλη μου πλέον Μυλωνά Ευστρατία για την πολύτιμη βοήθεια της στην προώθηση των αιτήσεων μου εν μέσω πανδημίας, καθώς και για τις συμβουλές που μου έδωσε έχοντας μεγάλη πείρα στον τομέα της ογκολογίας.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους Λάζου Δήμητρα και Πρωτόγερο Νικόλαο ειδικευόμενους Γαστρεντερολογίας και στις Βράνα Ελένη και Λάσπα Χριστίνα ειδικευόμενες Παθολογίας του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης "Θεαγένειο", οι οποίοι με βοήθησαν στην αναζήτηση των στοιχείων που χρειαζόμουνα για την ολοκλήρωση της εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα μου κ.Λαβδανίτη Μαρία για τις συμβουλές και την καθοδήγησή της τόσο πριν την έναρξη της παρούσας διπλωματικής εργασίας όσο και κατά την διάρκεια και το τέλος της.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	iii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	iv
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	v
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΕΠΠΛΟΚΕΣ.....	9
1.1 ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ...9	
1.1.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	11
1.2 ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	14
1.2.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ.....	15
1.2.2 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ.....	17
1.2.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ.....	20
1.2.4 ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ.....	22
1.2.5 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	24
1.2.6 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	26
1.3 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΠΛΟΚΕΣ, ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	32
2.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ.....	32
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	35

2.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	37
2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	40
2.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	43
2.5.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ.....	43
2.5.2 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	45
2.5.3 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	48
2.5.4 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	51
3.1 ΚΟΙΝΟΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ....	51
3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΟΝ ΣΔ.....	54
3.3 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΔ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟ.....	59
3.4 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	61
3.5 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΔ.....	65
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ.....	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	94
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	99
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	100
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	126

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Σελ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δημογραφικά και βασικά κλινικά στοιχεία των ασθενών της μελέτης.....	75
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Χαρακτηριστικά καρκίνου των ασθενών.....	77
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κλινικά στοιχεία των ασθενών σε σχέση με το χειρουργείο.....	79
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Φυσιολογικές, χαμηλές και υψηλές τιμές των βιοχημικών μετρήσεων των ασθενών της μελέτης.....	83
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Περιγραφικά στοιχεία των βιοχημικών μετρήσεων.....	84
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Έλεγχοι Wilcoxon των μετρήσεων CEA και CA19,9 πριν και μετά το χειρουργείο.....	85
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση αντιδιαβητικής αγωγής.....	86
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση τύπου χειρουργείου.....	87
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση δημογραφικών και βασικών κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών.....	87
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση των χαρακτηριστικών καρκίνου.....	89
ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση των καρκινικών δεικτών CEA και CA19,9 πριν και μετά το χειρουργείο.....	90
ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση των βιοχημικών χαρακτηριστικών.....	90
ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με έκβαση τις μετεγχειρητικές επιπλοκές.....	92

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Σελ.

ΓΡΑΦΗΜΑ 1. Σχετική συχνότητα της θεραπείας για τον διαβήτη που ακολουθούν οι ασθενείς της μελέτης.....77

ΓΡΑΦΗΜΑ 2. Γράφημα της σχετικής συχνότητας των μετεγχειρητικών επιπλοκών.....82

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

αΑΤ1	Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ
ΑΕΕ	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
α-ΜΕΑ	Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου
ΔΑ	Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια
ΔΚΟ	Διαβητική Κετοξέωση
ΔΝ	Διαβητική Νεφροπάθεια
ΔΠΝ	Διαβητική Περιφερική Νόσος
ΕΛΟ	Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα
ΕΜ	Έμφραγμα Μυοκαρδίου
ΚΑΝ	Καρδιαγγειακή Νόσος
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
μ.Χ	μετά Χριστόν
ΠΑΝ	Περιφερική Αγγειακή Νόσος
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
π.Χ	προ Χριστού
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΔ1	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
ΣΔΚ	Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
ΤΣΧΝΝ	Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσος
ΥΜΚΚ	Υπερωσμωτική Μη Κετωτική Κατάσταση

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ABI	Ankle Brachial Index
ACS	American Cancer Society
ADA	American Diabetes Association
ADPOR1	Adiponectin Receptor 1
ADPOR2	Adiponectin Receptor 2
AGEs	Advanced Glycation End Products
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMPK	5' Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase
APO1	Apolipoprotein 1
APO2	Apolipoprotein 2
ATP	Adenosine Triphosphate
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CRP	C-Reactive Protein
CT	Computed Tomography
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
EGF	Epithelial Growth Factor
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ERCP	Endoscopic Retrograde CholangioPancreatography
FDA	Food and Drug Administration

FDG	Fluorodeoxyglucose
FFA	Fat Free Acid
FOLFIRI	5-Fluorouracil, Irinotecan, Leucovorin
FXR	Farnesoid X Receptors
GFR	Glomerular Filtration Rate
GH	Growth Hormone
GHR	Growth Hormone Receptor
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GLUT	Glucose Transporter
GLUT1	Glucose Transporter 1
GLUT3	Glucose Transporter 3
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HIF-1a	Hypoxia Inducible Factor-1a
HIPEC	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papillomavirus
ICPis	Immune Checkpoint inhibitors
IFN- α	Interferon- α
IFN- γ	Interferon- γ
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IGF-2	Insulin-like Growth Factor-2

IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
IR	Insulin Receptor
IR-A	Insulin Receptor-A
KATP	Adenosine Triphosphate-dependent Potassium channel
LDL	Low Density Lipoprotein
MCE	Magnetically Controlled Capsule Endoscopy
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCI	National Cancer Institute
NCNN	National Comprehensive Cancer Network
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa B
OR	Odds Ration
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PD-1	Programmed cell Death-1
PET	Positron Emission Tomography
PPAR α	Peroxisome Proliferator Activated Receptor α
PPAR γ	Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ
RAGEs	Receptors for Advanced Glycation End Products
RNA	Ribonucleic Acid
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SGLT2	Sodiun-Glucose CoTransporter 2
SU	Sulfonylurea

SUR1	Sulfonylurea Receptor 1
TGFβ1	Tumor Growth Factor beta 1
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
5-FU	5-Fluorouracil

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 είναι ένα χρόνια μεταβολικό νόσημα το οποίο αντιμετωπίζεται είτε με την λήψη αντιδιαβητικών δισκίων, είτε ινσουλίνης, είτε σε συνδυασμό και των δυο. Πάνω από τα μισά άτομα με ΣΔ θα χρειαστεί να χειρουργηθούν έστω και μια φορά, ενώ η χειρουργική επέμβαση θεωρείται θεραπεία εκλογής για τον καρκίνο γενικά και αυτού του γαστρεντερικού συστήματος ειδικά. Ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος εμφανίζουν κάποιους κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες, κάτι που κάνει τα άτομα με ΣΔ να έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκινικά κύτταρα, μιας και τα δεύτερα χαρακτηρίζονται από αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης. Επίσης ο κίνδυνος εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι μεγαλύτερος σε άτομα που έχουν ΣΔ. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της ύπαρξης διαφοράς μετεγχειρητικών επιπλοκών σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος που λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία και ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία με ινσουλίνη. Το δείγμα αποτελείται από 130 που έχουν διαγνωστεί με ΣΔ2 και καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος και λαμβάνουν είτε αντιδιαβητικά δισκία, είτε ινσουλίνη, είτε και τα δυο. Από την στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι οι μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι ανεξάρτητες από το είδος της αντιδιαβητικής αγωγής ($p=0,10$) καθώς και από το είδος του χειρουργείου ($p=0,59$), ενώ βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ CA 19,9 μετά το χειρουργείο και του κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών ($p=0,02$). Συμπερασματικά, είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται εγκαίρως οι προβλεπτικοί παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών και να αντιμετωπίζονται όσο το δυνατόν νωρίτερα.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καρκίνος γαστρεντερικού συστήματος, μετεγχειρητικές επιπλοκές, αντιδιαβητικά δισκία, ινσουλίνη, θεραπεία καρκίνου

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that is treated with either antidiabetic tablets, insulin or a combination of both. Over half of people with DM will need surgery at least once, and surgery is considered the treatment of choice for cancer in general and gastrointestinal cancer in particular. Diabetes mellitus and cancer of the gastrointestinal tract share some common etiological factors, which makes people with DM more likely to develop cancer cells, since the latter are characterised by an increased intake of glucose. Also the risk of postoperative complications is higher in people with DM. The aim of this study is to investigate the existence of a difference in postoperative complications in people with type 2 DM and gastrointestinal cancer who are taking antidiabetic tablets and people who are taking insulin therapy. The sample consists of 130 people diagnosed with DM2 and gastrointestinal cancer and receiving either antidiabetic tablets, insulin, or both. Statistical analysis showed that postoperative complications were independent of the type of antidiabetic treatment ($p=0.10$) and the type of surgery ($p=0.59$), and a statistically significant association was found between CA 19.9 after surgery and the risk of postoperative complications ($p=0.02$). In conclusion, it is important to identify early the predictors that may lead to postoperative complications and to treat them as early as possible.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2, gastrointestinal cancer, postoperative complications, antidiabetic tablets, insulin, cancer treatment

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επίπτωση τόσο του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 όσο και του Καρκίνου του Γαστρεντερικού Συστήματος αυξάνεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια και αυτό επιτάσσει την ανάγκη για αυστηρότερο προληπτικό έλεγχο. Παρόλο αυτά δεν είναι όλοι οι όγκοι εύκολα ανιχνεύσιμοι στα αρχικά στάδια και λόγω της ανατομικής τους θέσης και λόγω του ότι στην αρχή ενδέχεται να μη δίνουν συμπτώματα. Όταν πλέον τίθεται η διάγνωση και ενώ έρχονται στο φως ολοένα και περισσότερα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα η αρχική θεραπεία εκλογής εξακολουθεί να είναι η χειρουργική επέμβαση. Εκτός όμως από τον καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος και ο ΣΔ 2 αργεί να εμφανίσει συμπτώματα. Έτσι ο ΣΔ σε συνδυασμό με τον καρκίνο και το χειρουργείο απαιτεί κατάλληλες στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης.

Τα τελευταία χρόνια σημειώνεται μεγάλη πρόοδος στον τομέα της υγείας. Τα τεχνολογικά μέσα που χρησιμοποιούνται είναι τα πλέον εξελιγμένα και υπάρχει σημαντική βελτίωση στις χειρουργικές τεχνικές, η οποία αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Σε όλη αυτήν την εξέλιξη συμβάλλει τόσο η εκπαίδευση όσο και η συνεχιζόμενη κατάρτιση του προσωπικού που συμμετέχει σε τέτοιου είδους επεμβάσεις. Παρόλο όμως τις βελτιώσεις στην προεγχειρητική και διεγχειρητική φροντίδα, οι μετεγχειρητικές επιπλοκές εξακολουθούν να είναι συχνές σε άτομα με ΣΔ τύπου 2.

Η υπεργλυκαιμία είναι ένας από τους λόγους που οι μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι συχνότερες σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αυτό γιατί αποτελεί παράγοντα καθυστέρησης επούλωσης του τραύματος, με αποτέλεσμα να αυξάνεται και ο κίνδυνος μόλυνσής του. Όταν ένα άτομο πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα προκειμένου να αφαιρεθεί ένας όγκος που ανιχνεύθηκε σε κάποιο όργανο του γαστρεντερικού συστήματος, θα πρέπει πρωτίστως να ρυθμιστούν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος του, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος αυτό το άτομο να εμφανίσει κάποια επιπλοκή μετά το χειρουργείο.

Το stress που προκαλεί το ίδιο το χειρουργείο αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης αίματος μέσω μια σειράς ορμονών που εκκρίνονται. Αυτή η κατάσταση οδηγεί τα άτομα που πρόκειται να χειρουργηθούν σε ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν επιπλοκές έπειτα από το χειρουργείο, καθώς επηρεάζεται η φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού

στο τραύμα. Επίσης αυξάνεται και ο κίνδυνος θνητότητας και θνησιμότητας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έχουν εμφανίσει είτε μικροαγγειακές είτε μακροαγγειακές επιπλοκές.

Κρίνεται λοιπόν απαραίτητο να ρυθμίζονται τα επίπεδα γλυκόζης αίματος σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, είτε αυτά λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία, είτε ινσουλίνη πριν την χειρουργική επέμβαση προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών, ειδικά σε άτομα που χειρουργούνται για καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος, γιατί η ίδια η φύση της νόσου και η θεραπεία που ακολουθείται για την αντιμετώπιση της δυσχεράνει την κατάσταση. Σε άτομα που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο θα πρέπει να εφαρμοστούν οι κατάλληλες στρατηγικές πρόληψης προεγχειρητικά ούτως ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος των επιπλοκών μετεγχειρητικά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι ένα χρόνια μεταβολικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και από την δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Το 90% των ατόμων που εμφανίζουν ΣΔ αφορά τον τύπο 2 (Galicia-Garcia et al, 2020). Μέχρι το 2019, περίπου 463.000.00 άτομα παγκοσμίως είχαν σακχαρώδη διαβήτη και υπολογίζεται ότι μέχρι το 2045, ο αριθμός αυτός θα φτάσει τα 700.000.000. Στην παθογένεια του ΣΔ2 ευθύνονται περιβαλλοντικοί παράγοντες καθώς και ο τρόπος ζωής. Η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, η υπερβολική κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 είναι μερικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση διαβήτη τύπου 2 (Laakso, 2019).

Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μεταξύ των οποίων είναι του παγκρέατος, του ήπατος (ηπατοκυτταρικός καρκίνος), του στομάχου και σύμφωνα με τελευταίες μελέτες και άλλων οργάνων του γαστρεντερικού συστήματος (De Jong et al, 2018). Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της υπεργλυκαιμίας, της υπερινσουλιναιμίας, της χρόνιας φλεγμονής, του οξειδωτικού stress, της αύξησης του αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης (Insulin-like Growth Factor, IGF) και του καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος.

Η ινσουλίνη παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και από εκεί εισέρχεται μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ για να περάσει τελικά στην συστηματική κυκλοφορία, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τόσο το πάγκρεας όσο και το ήπαρ να εκτίθενται στις αυξημένες συγκεντρώσεις της ενδογενούς παραγωγής της ινσουλίνης.

Το 1991 έγινε για πρώτη φορά αναφορά για την συσχέτιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και του οισοφαγικού καρκίνου. Μετα-ανάλυση έδειξε σχετικό κίνδυνο ΣΔ2 και καρκίνου οισοφάγου (Relative Risk, RR=1,28 και P Value $P < 0.001$) (Xu et al, 2017).

Στις ΗΠΑ ο καρκίνος παχέος εντέρου είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος. Μελέτη έδειξε ότι η υπερινσουλιναιμία σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση ορθοκολικού καρκίνου παρά τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης (Onitilo et al, 2014).

Μερικές από τις επιπλοκές που προκαλούνται έπειτα από επέμβαση σε κάποιο όργανο της κοιλιάς είναι αιμορραγία, διαρροϊκές κενώσεις, έμετοι, φλεγμονή, διάσπαση αναστομώνσεων, οισοφαγίτιδα, παγκρεατίτιδα, πνευμονία, λοιμώξεις, σύνδρομο Dumping διαταραχές επιπέδων γλυκόζης κ.α.

Η Μετφορμίνη είναι φάρμακο εκλογής για την θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2, μειώνει την ηπατική νεογλυκογένεση και αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς. Σύμφωνα με μελέτες η μετφορμίνη εκτός από την αντιδιαβητική της δράση έχει και αντιφλεγμονώδη δράση (Reitz et al, 2020) και φαίνεται να μειώνει την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος.

Τα ινκρετινομιμητικά φάρμακα GLP-1 αγωνιστές και DPP4 αναστολείς αποτελούν φάρμακα δεύτερης γραμμής για την αντιμετώπιση του ΣΔ2. Η ενδογενής παραγωγή των GLP-1 και GIP γίνεται από τα L-κύτταρα (ειλεός και κόλον) και από τα K-κύτταρα (νήστιδα και δωδεκαδάκτυλο) αντίστοιχα (Kazakos K, 2011). Μελέτες έχουν διεξαχθεί για την συσχέτιση αυτών των φαρμάκων και του καρκίνου του πεπτικού συστήματος.

Όταν όλα τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία αποτυγχάνουν να διατηρήσουν τους κατάλληλους γλυκαιμικούς στόχους, για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη επιλέγεται η εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη είτε σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία είτε ως εντατικοποιημένο σχήμα. Η ινσουλίνη εκτός από τις μεταβολικές δράσεις της έχει και αυξητικές. Η ινσουλίνη για να δράσει θα πρέπει να συνδεθεί με τον υποδοχέα της ο οποίος βρίσκεται πάνω στην κυτταρική μεμβράνη και αποτελείται από 2 α-υπομονάδες και 2 β-υπομονάδες. Η ινσουλίνη συνδέεται με τις α-υπομονάδες. Οι αυξητικοί παράγοντες Insulin-like Growth Factor 1 και 2 (IGF-1, IGF-2) συνδέονται με υποδοχείς που μοιάζουν με αυτούς της ινσουλίνης και αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό και το μέγεθος των κυττάρων. Μελέτες κάνουν λόγο για την σύνδεση της ινσουλίνης με την εμφάνιση καρκίνου στο γαστρεντερικό σύστημα (Lu et al, 2017).

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (National Cancer Institute, NCI), καρκίνος είναι ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων και η μεταφορά τους σε άλλα σημεία του σώματος. Ο καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος είναι από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους (Antonowicz et al, 2020). Το 2018 διαγνώστηκαν παγκοσμίως περίπου 5.000.000 νέες περιπτώσεις (Arnold et al, 2020).

Δεδομένου ότι τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης, η υπεργλυκαιμία που συχνά εμφανίζεται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη δημιουργεί το κατάλληλο περιβάλλον να αναπτυχθούν κακοήθειες.

Ως θεραπεία εκλογής θεωρείται η χειρουργική επέμβαση, η οποία μπορεί να συνδυαστεί σε δεύτερο χρόνο με την χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία ή την ανοσοθεραπεία, όπου κρίνεται απαραίτητο και με βάση την γενική κατάσταση υγείας του κάθε ατόμου ξεχωριστά.

Λόγω των επιπλοκών που εμφανίζει η ίδια η φύση του σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα που δεν πετυχαίνουν τους γλυκαιμικούς στόχους και έχουν και αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ο κίνδυνος εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι μεγαλύτερος.

Κρίνεται λοιπόν απαραίτητο όλα τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 να βρίσκονται εντός των γλυκαιμικών στόχων, να ελέγχονται τακτικά για τυχόν επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσει ο ΣΔ και να υποβάλλονται τακτικά σε προληπτικό έλεγχο για την ύπαρξη καρκίνου.

Η κύρια ερευνητική υπόθεση και σκοπός της παρούσας εργασίας είναι διερεύνηση για το αν υπάρχει διαφορά στην εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών με βάση το είδος της αντιδιαβητικής αγωγής που ακολουθούνε τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και έχουν προσβληθεί από καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος.

Η εργασία αποτελείται από 2 μέρη, το πρώτο μέρος που είναι και το Γενικό Μέρος της εργασίας αποτελείται από 3 κεφάλαια στα οποία γίνεται αναφορά έπειτα από βιβλιογραφική ανασκόπηση για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, τον Καρκίνο του Γαστρεντερικού Συστήματος και τον συνδυασμό αυτών, ενώ γίνεται και ιστορική ανασκόπηση στα 2 πρώτα κεφάλαια.

Το δεύτερο μέρος αποτελεί το Ειδικό Μέρος της εργασίας, στο οποίο περιγράφεται ο σκοπός της έρευνας και τα ερευνητικά ερωτήματα που προέκυψαν με βάση τον σκοπό, το υλικό και η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να διεξαχθεί η παρούσα μελέτη, η στατιστική ανάλυση που εφαρμόστηκε, η άδεια που ζητήθηκε για να πραγματοποιηθεί η έρευνα, τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση, η συζήτηση που ακολούθησε καθώς και τα συμπεράσματα-προτάσεις στα οποία κατέληξε η ερευνήτρια.

Τέλος αναφέρεται η βιβλιογραφία πάνω στην οποία στηρίχτηκε το γενικό μέρος της εργασίας καθώς και το παράρτημα στο οποίο παρατίθεται το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για την συλλογή των δεδομένων.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

1.1 ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ονομασία <<Διαβήτης>> προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη «διαβαίνειν» δηλαδή περνάω μέσα από και πιστεύεται ότι η ονομασία δόθηκε από τον διάσημο Έλληνα ιατρό Αρεταίο τον Καππαδόκη τον 1ο αιώνα μ.Χ. Αναφορές σχετικά με την πολύ γλυκιά γεύση των ούρων βρίσκουμε σε κείμενα από την αρχαία Ινδία, σε Αιγυπτιακούς παπύρους καθώς και σε κείμενα από αναφορές αρχαίων Ελλήνων ιατρών. Η λέξη <<Σακχαρώδης>> (mellitus) δηλαδή πολύ γλυκός προστέθηκε στον όρο διαβήτης από τον Βρετανό ιατρό Thomas Willis το 1675.

Ο Willis ανακάλυψε ότι η γλυκιά γεύση εμφανίζεται πρώτα στο αίμα και έπειτα στα ούρα (Eknoyan & Nagy, 2005).

Ο Paul Langerhans Γερμανός ιατρός στο επάγγελμα (1847-1888) ήταν ο πρώτος που ανακάλυψε κύτταρα στο πάγκρεας που εκκρίνουν ινσουλίνη, τα οποία αργότερα ονομάστηκαν νησίδια του Langerhans. Η ανακάλυψη αυτή έγινε το 1869 κατά την διάρκεια των σπουδών του στο Παθολογικό Ινστιτούτο του Βερολίνου.

20 χρόνια αργότερα το 1889, οι Oscar Minkowski και Joseph von Mering, ερευνητές του Πανεπιστημίου του Στρασβούργου στην Γαλλία συνέδεσαν το πάγκρεας με την παθογένεια του διαβήτη, αφού αφαιρώντας το πάγκρεας από σκύλους κατά την διάρκεια πειραμάτων τους αυτά εμφάνιζαν διαβήτη και μάλιστα θανατηφόρο (Karamanou et al, 2016).

Τον Οκτώβριο του 1920 στις 2 η ώρα τα ξημερώματα, ο Καναδός χειρουργός Frederick Banting έτυχε να διαβάσει ένα άρθρο του Moses Barron σχετικά με τα νησίδια του παγκρέατος και τότε του γεννήθηκε η ιδέα ότι θα μπορούσε να κρατούσε ανέπαφα τα κύτταρα εκείνα του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη. Καθώς δεν μπορούσε μόνος του

να το κάνει αυτό πράξη επικοινωνήσε με τον επιστήμονα του Πανεπιστημίου Τορόντο του Καναδά John Macleod και το 1921 ξεκίνησαν τα πειράματα, στην ομάδα προστέθηκε και ο φοιτητής Charles Best.

Ο Banting και ο Best ακολουθώντας τα βήματα των Minkowski και Mering βρήκαν τρόπο και προκάλεσαν ατροφία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και με αυτόν τον τρόπο αφαίρεσαν το πάγκρεας από τους σκύλους αφήνοντας όμως ανέπαφα τα νησίδια. Στην συνέχεια με διάφορες διαδικασίες κατάφεραν και απομόνωσαν το εκχύλισμα και το χορήγησαν σε σκύλους που τους είχε προηγουμένως αφαιρεθεί το πάγκρεας προκαλώντας τους με αυτόν τον τρόπο διαβήτη. Παρατήρησαν ότι ενώ μέσα σε 2 ώρες τα επίπεδα της γλυκόζης έπεφταν σημαντικά τα ζώα δεν επιβίωναν. Έκαναν αρκετά πειράματα και δοκιμές ώσπου τον Νοέμβριο του ίδιου χρόνου κατάφεραν και κράτησαν ζωντανή για 70 μέρες μια σκυλίτσα με διαβήτη την Marjorie. Το εκχύλισμα αυτό αρχικά είχε την ονομασία insletin αλλά αργότερα ο Macleod το ονόμασε ινσουλίνη.

Ο πρώτος άνθρωπος στον οποίο χορηγήθηκε ινσουλίνη ήταν ο νεαρός Leonard Thompson, το 1922. Ένα αγοράκι με Σακχαρώδη Διαβήτη που νοσηλευόταν σε σοβαρή κατάσταση στο νοσοκομείο του Τορόντο ήδη από το 1921. Μέσα σε λίγες ώρες από την χορήγηση της ινσουλίνης τα επίπεδα της γλυκόζης του έπεσαν. Η ανακάλυψη της ινσουλίνης ήταν πλέον γεγονός, σε αυτό συνέβαλε και η βοήθεια του James Collip ο οποίος προστέθηκε στην ομάδα και μπόρεσε να καθαρήσει την ινσουλίνη (Karamanou et al, 2016).

Το 1942 ανακαλύφθηκαν οι Σουλφονουλουρίες-εκκριταγωγά της ινσουλίνης- από Γάλλους επιστήμονες όταν θεραπεύοντας ασθενείς που είχαν αρρωστήσει από τυφοειδή πυρετό με μια ουσία που λεγόταν σουλφοναμίδη παρουσίασαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας (Cordiner et al, 2019).

Το 1918 φάνηκε ότι το φυτό *Galega officinalis* είναι πλούσιο σε γουανιδίνη και ρίχνει τα επίπεδα του σακχάρου και λίγο αργότερα συντίθεται παράγωγά του, τα οποία όμως λόγω τοξικότητας αποσύρονται. Το 1922 συντίθεται για πρώτη φορά η Μετοφορμίνη και το 1957 ο Γάλλος ιατρός Jean Sterne δίνει στην Μετοφορμίνη το όνομα Glucophage που σημαίνει γλυκοφάγος (Thomas et al, 2017).

Το 1982 κατασκευάστηκε το πρώτο σκεύασμα γλιταζόνης το οποίο όμως λόγω ηπατοξικότητας και οιδήματος που προκαλούσε σε πειραματόζωα δεν κυκλοφόρησε. Το

1999 πήραν έγκριση από το Food and Drug Administration (FDA) άλλα δυο σκευάσματα γλιταζονών, η Πιογλιταζόνη και η Ροσιγλιταζόνη (Quianzon et al, 2012).

Τα έτη 1997 και 2000 κυκλοφόρησαν η Ρεπαγλινίδη και η Νατεγλινίδη αντίστοιχα τα οποία ανήκουν επίσης στην κατηγορία των εκκριταγωγών της ινσουλίνης (Quianzon et al, 2012).

Το 1835 απομονώθηκε για πρώτη φορά η Φλοριζίνη- από τον φλοιό μηλιάς- ένας SGLT2 αναστολέας ο οποίος προκαλώντας γλυκοζουρία, δηλαδή αποβολή γλυκόζης από τα ούρα, φάνηκε να συμβάλλει στην μείωση της γλυκόζης του αίματος (Choi C, 2016).

Το 1970 γεννήθηκε η ιδέα για τα GLP-1 ανάλογα μέσω ανασυνδυσμένου DNA μια τεχνολογία που αναπτύχθηκε και επεξεργάστηκε περισσότερο από τους Cohen, Boyer και Berg παρόλο που και άλλοι επιστήμονες την είχαν μελετήσει (Drucker et al, 2017). Ο όρος ινκρετίνες δόθηκε από τον Cohen.

Το 1990 άρχισαν να παρασκευάζονται οι DPP4 αναστολείς και το 2010 άρχισαν να γίνονται κλινικές μελέτες για την καρδιαγγειακή ασφάλεια αυτών των φαρμάκων (Ahren, 2019).

1.1.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Η Μετφορμίνη είναι φάρμακο πρώτης γραμμής για την θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη 2 ενώ το 85% των ατόμων με ΣΔ2 λαμβάνει το συγκεκριμένο φάρμακο. Ανήκει στις διγουανίδες και η φυτική προέλευση του ανακαλύφθηκε στο *Galega officinalis* (Mallik & Chowdhury 2018) ή Γαλαίγα η Φαρμακευτική όπως λέγεται στα ελληνικά. Η λαϊκή του ονομασία είναι Ήμερο Τριφύλλι. Έχει ισχυρή αντιυπεργλυκαιμική δράση, μειώνει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης μέσω μείωσης της νεογλυκογένεσης και της γλυκογονόλυσης και αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς (Ferrannini E, 2014).

Η μετφορμίνη φαίνεται ότι έχει πλειοτροπικές δράσεις, αφού γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών με ακανόνιστο εμμηνορρυσιακό κύκλο που έλαβαν μετφορμίνη εμφάνισαν στη συνέχεια κανονικό κύκλο. Σύμφωνα με τους McCartney και Marshall

(2016) σημειώθηκε και μείωση της υπερινσουλιναιμίας και μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης κατά 20-25% .

Άλλες καταστάσεις στις οποίες προκαλείται ινσουλινοαντίσταση και στις οποίες φάνηκε να επιδρά θετικά η μετφορμίνη είναι στον ΣΔΚ και στην μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος. Η μετφορμίνη επιδρά κυρίως στα ηπατικά κύτταρα αναστέλλοντας την δράση του συμπλέγματος I της αναπνευστικής αλυσίδας και με αυτό τον τρόπο προκαλείται μείωση ενέργειας και αύξηση του λόγου AMP/ενέργεια που έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ενζύμου AMPK. Το ένζυμο αυτό αποτελεί ενεργειακό αισθητήρα του κυττάρου (Ferrannini E, 2014).

Εκτός όμως από το ήπαρ φαίνεται να έχει και σημαντικές δράσεις στο έντερο. Η μικροβιακή εντερική δυσβίωση φαίνεται να συνδέεται στενά με την ύπαρξη Σακχαρώδη Διαβήτη 2. Στα άτομα με διαβήτη που δεν λάμβαναν θεραπεία με μετφορμίνη φάνηκε ότι ο πληθυσμός των παθογόνων εντερικών μικροβίων ήταν περισσότερο αυξημένος ενώ αντίθετα σε άτομα που λάμβαναν, φάνηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις του πληθυσμού *Akkermansia muciniphila*, δηλαδή μικροβίων που αποδομούν την βλεννίνη (McCreight et al, 2016).

Επίσης αυξάνει την απορρόφηση και την χρήση της γλυκόζης από το έντερο το οποίο οδηγεί και στην αύξηση παραγωγής γαλακτικού οξέος μέσω του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης όπως επίσης αυξάνει και τον GLP-1 είτε μέσω αύξησης έκκρισης του από τα L-κύτταρα του εντέρου (ειλεός και κόλον) είτε μέσω αναστολής διάσπασης του με έμμεσο τρόπο από τον DPP4.

Τέλος αυξάνει την δεξαμενή των χολικών οξέων στο έντερο μέσω μείωσης των Farnesoid X υποδοχέων (FXReceptors-FXR) το οποίο διεγείρει τα L-κύτταρα να εκκρίνουν περισσότερο GLP-1 (McCreight et al, 2016).

Οι Σουλφονουλουρίες (SU) ανήκουν στα εκκριταγωγά της ινσουλίνης μαζί με τις Μεγλιτινίδες και τα Παράγωγα της D-φαινυλαλανίνης (Ρεπαγλινίδη και Νατεγλινίδη αντίστοιχα) και έχουν ισχυρή αντιπεργλυκαιμική δράση. Στις Σουλφονουλουρίες πρώτης γενιάς ανήκουν η Τολβουταμίδη, η Χλωροπρομαμίδη και η Τολαζαμίδη ενώ στις δεύτερης γενιάς ανήκουν η Γλιβενκλαμίδη, η Γλικλαζίδη, η Γλιμεπιρίδη και η Γλιπιζίδη. Τα φάρμακα αυτά προκειμένου να δράσουν συνδέονται με τον υποδοχέα των Σουλφονουλουριών (SUR1) διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του

παγκρέατος με τον εξής τρόπο: Όταν εισέλθει γλυκόζη μέσα στο β-κύτταρο κλείνει το ATP εξαρτώμενο κανάλι Καλίου (KATP channel) και ανοίγουν οι διάυλοι ασβεστίου και εισέρχεται ασβέστιο μέσα στο β-κύτταρο το οποίο με την διαδικασία της εξωκύττωσης απελευθερώνει ινσουλίνη (Lv et al,2019).

Οι Γλιταζόνες για να δράσουν συνδέονται με ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς τους PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor - γ), οι οποίοι λειτουργούν και σαν μεταγραφικοί παράγοντες αφού ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων. Η κύρια δράση των θειαζολιδινεδιονών στοχεύει στην μείωση της ινσουλινοαντίστασης και στην αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη δηλαδή λειτουργούν αυξάνοντας την πρόσληψη της γλυκόζης από τους μυς. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη ενδεχομένως να οφείλεται στην αλλαγή που υφίσταται ο μεταβολισμός του λιπώδους ιστού από τις γλιταζόνες, δεδομένου ότι έχει περισσότερους PPAR γ υποδοχείς. Οι Θειαζολιδινεδιόνες αυξάνουν την έκκριση της αδιπονεκτίνης, η οποία με την σειρά της αυξάνει την δράση της ινσουλίνης, ενώ μειώνουν την απελευθέρωση των Ελεύθερων Λιπαρών Οξέων (ΕΛΟ, Fat Free Acid-FFA). Επίσης μειώνεται και το σπλαχνικό λίπος (Wyatt et al, 2010). Η γλιταζόνη που χρησιμοποιείται στις μέρες μας είναι η Πιογλιταζόνη.

Οι GLP-1 αγωνιστές είναι σε ενέσιμη μορφή που προσομοιάζουν με το ενδογενές GLP-1. Στα άτομα με ΣΔ παρουσιάζονται διαταραχές του Φαινομένου της Ίνκρετινης, δηλαδή διαταραχή στην έκκριση του. Αυτοί οι αγωνιστές έχουν πλειοτροπικές δράσεις, μειώνουν την όρεξη γιατί καθυστερούν την γαστρική κένωση, μειώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, μειώνουν την έκκριση γλυκαγόνης από τα α -κύτταρα του παγκρέατος και ενισχύουν την απόκριση των β -κυττάρων (Meier, 2012). Τέλος προσφέρουν νευροπροστασία και καρδιοπροστασία. Στους αγωνιστές αυτούς ανήκουν η Εξενατίδη, η Λιραγλουτίδη, η Λιξιसेνατίδη, η Εξενατίδη XR, η Ντουλαγλουτίδη και η Σεμουγλουτίδη που υπάρχει σε μορφή χαπιού.

Το DPP4 είναι ένζυμο το οποίο αδρανοποιεί τα ινκρετινικά πεπτίδια (GLP-1 και GIP) που παράγονται στο έντερο έπειτα από την λήψη γλυκόζης από το στόμα. Οι αναστολείς χρησιμοποιούνται προκειμένου να αυξηθεί η δραστηριότητα των GLP-1 και να αυξηθεί η παραγωγή ινσουλίνης μεταγευματικά (Deacon & Lebovitz, 2016). Στους αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 ανήκουν η Σιταγλιπτίνη, η Σαξαγλιπτίνη, η Βιλνταγλιπτίνη, η Λιναγλιπτίνη και η Αλογλιπτίνη.

Οι SGLT2 αναστολείς είναι μια κατηγορία φαρμάκων που ανήκουν στα νεότερα σκευάσματα για την αντιμετώπιση του ΣΔ2 που πήρε έγκριση από τον FDA το 2013. Οι αναστολείς αυτοί εμποδίζουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το νεφρικό σωληνάριο. Προκαλούν ένα είδος τεχνητής γλυκοζουρίας, όπου η γλυκόζη αποβάλλεται από τα ούρα και με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζονται τα επίπεδα σακχάρου του αίματος. Στους SGLT2 αναστολείς ανήκουν η Εμπαγλιφλοζίνη, η Καναγλιφλοζίνη και η Νταπαγλιφλοζίνη (Singh & Kumar, 2018).

Προοδευτικά η δράση των αντιδιαβητικών φαρμάκων ελαττώνεται και τότε τα άτομα με ΣΔ2 θα χρειαστεί να λάβουν Ινσουλίνη προκειμένου να διατηρηθούν οι γλυκαιμικοί στόχοι. Η ινσουλίνη μπορεί να ληφθεί είτε σε συνδυασμό με κάποιο από τα φάρμακα που περιγράφηκαν παραπάνω, είτε μόνη της σε εντατικοποιημένο σχήμα πολλαπλών ενέσεων. Σκοπός της ινσουλινοθεραπείας είναι να μιμηθεί την ενδογενή παραγωγή της ινσουλίνης και να αποκατασταθούν οι φυσιολογικές αυξομειώσεις κατά την διάρκεια του 24ωρου. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες ινσουλίνης ανάλογα με τον χρόνο έναρξης και την διάρκεια δράσης. Διακρίνονται στα ταχείας και στα ανάλογα υπερταχείας δράσης, στα ενδιάμεσης δράσης και στα ανάλογα μακράς δράσης και στα μίγματα. Στα ανάλογα υπερταχείας δράσης ανήκουν η ινσουλίνη Lispro, Aspart και Glulisine και στα ανάλογα μακράς δράσης ανήκουν η ινσουλίνη Glargine, Detemir και Degludec. Στην ταχείας δράσης ινσουλίνη ανήκει η διαλυτή ινσουλίνη Regular και στην ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης ανήκει η ισοφανική ινσουλίνη N.P.H (Shen & Xu, 2019).

1.2 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η χρόνια υπεργλυκαιμική έκθεση οδηγεί στην εμφάνιση μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών σε άτομα με ΣΔ. Οι πρώτες αποτελούν ειδική εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη και εμφανίζονται μόνο σε άτομα με διαβήτη ενώ οι δεύτερες μπορούν να εμφανιστούν σε οποιονδήποτε, είναι όμως συχνότερες σε άτομα που έχουν ΣΔ. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν την Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια, την Διαβητική Νεφροπάθεια και την Διαβητική Νευροπάθεια και στις μακροαγγειακές επιπλοκές ανήκουν το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, η Στεφανιαία Νόσος και η Περιφερική Αγγειακή Νόσος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης χαρακτηρίζεται από αυξημένη φλεγμονώδη διάθεση καθώς επίσης και από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και υπερπηκτικότητα με αποτέλεσμα να προκαλούνται βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα (Kaur et al, 2018) αυτό οδηγεί στην εμφάνιση επιπλοκών. Η ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία αυξάνει το οξειδωτικό stress και πυροδοτεί μια σειρά από παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ιστική βλάβη.

Η οδός της πολυόλης, τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products-AGEs), η οδός της εξοζαμίνης και η πρωτεϊνική κινάση C είναι οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην πρόκληση αγγειακών βλαβών (Cole & Florez, 2020).

1.2.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη. Ανήκει στις μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη και εμφανίζεται τόσο σε άτομα με ΣΔ1 όσο και σε άτομα με ΣΔ2. Το 1/3 των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη εμφανίζουν Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια, κατάσταση που οδηγεί στην τύφλωση (IDF, 2020). Προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα άντρες και γυναίκες ηλικίας κάτω των 65 ετών. Η διάρκεια της νόσου φαίνεται να παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας, έτσι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη για περισσότερο από 20 χρόνια πάσχουν και από οίδημα ωχράς κηλίδας.

Όταν υπάρχει γενετική προδιάθεση και διακυμάνσεις στα επίπεδα της γλυκόζης ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας αυξάνεται ακόμα περισσότερο (Simo-Servat et al, 2019). Σε άτομα με ΣΔ που υποβάλλονται σε καρδιολογικό έλεγχο θα πρέπει να γίνεται και συνεκτίμηση για τυχόν εμφάνιση βλαβών στα μάτια, αφού η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σχετίζεται με την καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια (Huang et al, 2016). Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία την χαρακτήρισε πλέον και σαν νευραγγειακή επιπλοκή (Solomon et al, 2017).

Παράγοντες κινδύνου είναι ο φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος, τα υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης, η διάρκεια της νόσου, η υπέρταση, η νεφροπάθεια και η δυσλιπιδαιμία (ADA, 2021). Συγκεκριμένα η μέτρηση των λιπιδίων Apo1 και Apo2 σχετίζονται περισσότερο με την ανάπτυξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας από ότι η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια (Simo-Servat et al, 2019).

Η σχέση της υπέρτασης με την εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι επίσης γνωστή. Σύμφωνα με την μελέτη UKPDS (1998) άτομα που βρίσκονταν σε αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής τους πίεσης εμφάνισαν μείωση κινδύνου εξέλιξης της ΔΑ κατά 34%, ενώ κατά 47% μειώθηκε ο κίνδυνος αλλοίωσης της οπτικής οξύτητας.

Επίσης παράγοντας κινδύνου θεωρείται και η εγκυμοσύνη σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 μιας και η εγκυμοσύνη δυσχεραίνει την ήδη υπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια ειδικά όταν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος παρουσιάζουν αυξομειώσεις πριν την σύλληψη και η προεκλαμψία (Cheung et al, 2010).

Η Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια χωρίζεται σε δυο στάδια, την μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και την παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στα αρχικά στάδια εμφανίζονται μικροανευρύσματα, ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, βαμβακόμορφα εξιδρώματα και σκληρά εξιδρώματα χωρίς απαραίτητα την πρόκληση συμπτωμάτων ενώ στα προχωρημένα στάδια στα οποία ανήκει και η παραγωγική φάση εμφανίζεται νεοαγγείωση που αποτελεί απάντηση στην ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς με την διαμεσολάβηση και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor- VEGF) (Wang & Lo, 2018).

Το τοίχωμα των νεοαγγείων είναι παθολογικό και εύκολο να διαρραγεί γεγονός που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία στην κοιλότητα του υαλοειδούς ενώ όσο περνάνε τα χρόνια αποκτά ινοαγγειακό χαρακτήρα (Cheung et al, 2010).

Το οίδημα της ωχράς κηλίδας φαίνεται να είναι τελικά ο υπεύθυνος παράγοντας που οδηγεί στην τύφλωση άτομα με σακχαρώδη διαβήτη στις αναπτυγμένες χώρες και όχι τα παραγωγικά στάδια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, γεγονός που αποδίδεται στις βελτιώσεις που έχουν γίνει στο κομμάτι που αφορά την αυτοδιαχείριση του διαβήτη και στον τακτικό οφθαλμολογικό έλεγχο (Tan et al, 2017).

Απαραίτητος είναι ο οφθαλμολογικός έλεγχος 5 χρόνια μετά την διάγνωση ατόμων που εμφάνισαν Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και στην συνέχεια μια φορά ετησίως. Σε ότι αφορά τα άτομα που διαγνώστηκαν με ΣΔ2 ο έλεγχος θα πρέπει να γίνει την στιγμή της διάγνωσης και στην συνέχεια μια φορά τον χρόνο, ενώ σε ότι αφορά γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν ανεξαρτήτως τι τύπο διαβήτη έχουν ο έλεγχος θα πρέπει να

γίνει πριν την σύλληψη ή το αργότερο στο πρώτο τρίμηνο και στην συνέχεια κάθε 1 με 3 μήνες (Solomon et al, 2017).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας καθώς και το οίδημα της ωχράς κηλίδας περιλαμβάνει την ρύθμιση του ΣΔ καθώς και των υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου, ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες και στεροειδή, φωτοπηξία, υαλοειδεκτομή (Solomon et al, 2017). Οι αντι-VEGF παράγοντες φαίνεται ότι υποστρέφουν την νεοαγγείωση και σταθεροποιούν την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και την διαρροή των αγγείων, αυτός είναι και ένας από τους στόχους της θεραπείας. Η υαλοειδεκτομή ή βιτρεκτομή εφαρμόζεται σε περίπτωση που το άτομο κινδυνεύει με ελκτική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ή ενδοϋαλοειδική αιμορραγία.

1.2.2 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) είναι μια από τις μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ και αποτελείται από 5 στάδια τα οποία αντικατοπτρίζουν την πορεία της νόσου, χαρακτηρίζεται από αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα, υπέρταση και από σπειραματικές βλάβες (A/L Rao et al, 2019). Η υπεργλυκαιμία καταστρέφει τα αγγεία των νεφρών . Είναι μια κατάσταση που είναι υπεύθυνη για την Χρόνια Νεφρική Νόσο και που μπορεί να οδηγήσει σε Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Qi et al, 2017).

Το 30-40% των ατόμων με διαβήτη αναπτύσσουν διαβητική νεφροπάθεια και αν έχουν στο περιβάλλον τους άτομα πρώτης συγγένειας που έχουν ΣΔ και διαβητική νεφροπάθεια τότε έχουν ακόμα μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν και οι ίδιοι (Umanath & Lewis, 2018).

Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο χρόνος έναρξης της σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, διότι μπορεί να αναπτυχθεί πριν καν τα άτομα διαγνωστούν με διαβήτη, έπειτα από μια τυχαία εξέταση ούρων όπου μπορεί να φανούν περισσότερο από απλά ίχνη λευκωματίνης, σε αυτήν την περίπτωση γίνεται λόγος για πρωτεϊνουρία. Επίσης μπορεί να ανακαλυφθεί έπειτα από βιοψία νεφρού.

Η μικρολευκωματινουρία εμφανίζεται στο τρίτο στάδιο της νόσου και ορίζεται ως η αύξηση απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα (30-300 mg/24ωρο). Σε άτομα με ΣΔ αλλά με φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μικρολευκωματινουρίας είναι η διάρκεια του διαβήτη, η αρτηριακή πίεση, ο ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης και η κακή ρύθμιση της γλυκόζης αίματος. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μια σειρά από φλεγμονώδεις αντιδράσεις, αυξάνει το οξειδωτικό stress και αυξάνει τον αυξητικό παράγοντα VEGF (Alicic et al, 2017).

Στο τέταρτο στάδιο της νόσου τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οιδήματα των άκρων λόγω κατακράτησης υγρών, ναυτία, εξάντληση λόγω χαμηλών επιπέδων οξυγόνου στο αίμα και αιματουρία (A/L Rao et al, 2019). Αν δεν αντιμετωπιστεί το τέταρτο στάδιο ακολουθεί το πέμπτο (Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΤΣΧΝΝ) όπου πλέον οι νεφροί δεν λειτουργούν και απαιτείται ο ασθενής να μπει σε Θεραπεία Υποκατάστασης Νεφρικής Λειτουργίας (ΘΥΝΛ). Στην ΘΥΝΛ ανήκει η αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή κάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού.

Η μικρολευκωματινουρία και η μείωση του eGFR(<60 ml/min/1,73m²) εκτός από προγνωστικό δείκτη διαβητικής νεφροπάθειας αποτελεί και δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και θνητότητας τόσο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη όσο και στον γενικό πληθυσμό (Maqbool et al, 2018).

Όσον αφορά τις δομικές μεταβολές, στα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας εμφανίζεται πάχυνση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος και σπειραματοσκλήρυνση, το μέγεθος και το βάρος των νεφρών αυξάνονται περίπου 15%. Καθώς η νόσος προχωρά οι βλάβες των σπειραμάτων αφορούν την βλάβη των Kimmelstiel-Wilson, τα capsular drops, το fibrin cap και την διάχυτη σπειραματοσκλήρυνση (Tervaert et al, 2010).

Η βλάβη των Kimmelstiel-Wilson πήρε το όνομά της από τους ίδιους τους Kimmelstiel και Wilson που την περιέγραψαν για πρώτη φορά το 1936. Η βλάβη αυτή απαντάται στο 10-50% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη.

Για την παθογένεια της ΔΝ ευθύνονται μεταβολικές διαταραχές όπως είναι η ενεργοποίηση της μεταβολικής οδού της πολυόλης, οι διαταραχές του μεταβολισμού της μυοϊνσιτόλης, η πρωτεϊνική κινάση C, η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και η δράση των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων (Wada & Makino, 2013).

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές είναι αυτές που προκαλούν σπειραματοσκλήρυνση και πρωτεϊνουρία καθώς προκαλούν αύξηση της αιματικής ροής στους νεφρούς και αύξηση της σπειραματικής διήθησης.

Εκτός όμως από τους μεταβολικούς και αιμοδυναμικούς μηχανισμούς που ευθύνονται για την διαβητική νεφροπάθεια έχουν ενοχοποιηθεί και γονίδια, όπως αυτό που κωδικοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I (Zou et al, 2017).

Επειδή η διάγνωση της ΔΝ καθυστερεί δεδομένου ότι εμφανίζονται συμπτώματα μόνο σε προχωρημένα στάδια, προτείνεται όλα τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη να υποβάλλονται σε έλεγχο μια φορά τον χρόνο.

Η θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας στοχεύει στην γλυκαιμική ρύθμιση, στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στην μείωση των παραγόντων εκείνων που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη θα πρέπει να είναι <7% και αν δεν υπάρχουν καρδιαγγειακές επιπλοκές και η διάρκεια του ΣΔ είναι μικρή θα πρέπει να είναι <6,5%. Αν συνυπάρχει υπέρταση οι τιμές πρέπει να είναι <140/90 mmHg ενώ σε περίπτωση που υπάρχει λευκωματινουρία θα πρέπει να είναι <130/80 mmHg εφόσον αυτή είναι καλά ανεκτή (Alicic et al, 2017).

Η φαρμακευτική αγωγή για την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης περιλαμβάνει τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (αAT1). Τα φάρμακα αυτά σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και λευκωματινουρία φαίνεται ότι καθυστερούν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Σε ότι αφορά την διατροφή άτομα με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ θα πρέπει να μειώσουν την κατανάλωση λευκόματος. Σύμφωνα με τους Zhu et al (2018) η κατανάλωση πρωτεΐνης ενισχύει την έκκριση γλυκαγόνης από το πάγκρεας η οποία με την σειρά της μέσω διαφόρων μηχανισμών αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση, επίσης η αυξημένη κατανάλωση λευκόματος ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

1.2.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νευροπάθεια προκαλεί βλάβες στα μικρά αγγεία των νεύρων και είναι υπεύθυνη για το 50% της νευροπάθειας στον πληθυσμό των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως. Συνδέεται με διαταραχές στον ύπνο, κατάθλιψη, έλκη στα κάτω άκρα και πόνο. Ανάλογα με ποιο σημείο του νευρικού συστήματος προσβάλλει παρουσιάζει και διαφορετικά σημεία και συμπτώματα.

Η ταξινόμηση της είναι δύσκολη και για αυτό αποφασίστηκε το 2009 ομόφωνα από το πάνελ της Διαβητικής Νευροπάθειας στο Τορόντο μια κοινή γραμμή. Έτσι χωρίζεται στις συμμετρικές πολυνευροπάθειες στις οποίες ανήκουν η Αισθητική ή Αισθητικοκινητική, η Οξεία ή Υποξεία κινητική και η Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος και στις εστιακές ή πολυεστιακές στις οποίες ανήκουν η Κρανιακή, η Μονονευροπάθεια μελών και κορμού και η Κεντρομελική Κινητική Νευροπάθεια (Zakin et al, 2019).

Κυριότεροι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, η υπεργλυκαιμία και τα επίπεδα της HbA1c ενώ σε άτομα με ΣΔ2 αυτοί οι παράγοντες συνδέονται και με την ινσουλινοαντίσταση, την υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία και την παχυσαρκία για την πρόκληση νευροπάθειας. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση οινοπνεύματος, το αυξημένο ύψος και η ηλικία (Feldman et al, 2019).

Όσον αφορά την παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας εμπλέκονται αγγειακοί, βιοχημικοί και διάφοροι άλλοι παράγοντες. Στους βιοχημικούς παράγοντες και πιο συγκεκριμένα στην οδό της πολυόλης δυο ένζυμα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο, η αναγωγή της αλδόζης και η διυδρογενάση της σορβιτόλης. Ο ρόλος της αλδόζης είναι να μετατρέπει τις ενδοκυττάριας τοξικές αλδεΐδες σε αδρανείς αλκοόλες.

Η ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία έχει σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερες ποσότητες γλυκόζης να μετατρέπονται σε σορβιτόλη η οποία στην συνέχεια μετατρέπεται σε φρουκτόζη. Η αύξηση της σορβιτόλης μέσα στο κύτταρο αυξάνει την μετακίνηση ύδατος και την ωσμωτική πίεση με αποτέλεσμα το κύτταρο να καταστρέφεται, επίσης μειώνει και τα επίπεδα της μυοϊνσιτόλης και της ταυρίνης όπως και την δραστικότητα της Na-K-ATPάσης που έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της ταχύτητας της νευρικής ώσης κατά μήκος του νευράξονα (Dewanjee et al, 2018).

Η οδός της εξοζαμίνης εμποδίζει την φυσιολογική διαδικασία της γλυκόλυσης. Η υπεργλυκαιμία εμποδίζει την έκφραση σημαντικών γονιδίων όπως είναι ο μεταγραφικός αυξητικός παράγοντας TGF-β1 και ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1.

Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης c μπορεί να προκαλέσει υποξία,, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, και αγγειογένεση. Η υπεργλυκαιμία αυξάνει ενδοκυττάρια την Διακυλ-γλυκερόλη που αποτελεί συμπαράγοντα της πρωτεϊνικής κινάσης c.

Η μη ενζυμική αντίδραση ανάμεσα στην γλυκόζη και τις πρωτεΐνες έχει σαν αποτέλεσμα να σχηματίζονται τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products-AGEs), τα οποία συμμετέχουν στον σχηματισμό αθηρωματώδους πλάκας στα αγγεία. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ευαίσθητα στην δράση των AGEs και για αυτό πολύ εύκολο να καταστραφούν (Dewanjee et al, 2018) στα νευρικά κύτταρα δε προκαλούν βλάβες στην μυελίνη και στις πρωτεΐνες στο σώμα των κυττάρων.

Όλοι οι παραπάνω παθογενετικοί βιοχημικοί μηχανισμοί συναντώνται στο οξειδωτικό stress το οποίο προκαλεί υποξία στο περιβάλλον του κυττάρου καταστρέφοντας έτσι τα αγγεία με αποτέλεσμα να προκαλείται δυσλειτουργία στο νευρικό σύστημα των ατόμων με ΣΔ.

Η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί στην αύξηση της ενδοθηλίνης και στην μείωση του Νιτρικού οξέος και των προσταγλανδινών κάτι που αυξάνει τον τόνο των αγγείων (Nukada, 2014) και καταλήγει να προκαλεί ισχαιμία στα ενδονεύρια αγγεία.

Η νευροπάθεια που προσβάλλει συχνότερα των πληθυσμό των ατόμων με ΣΔ και από την οποία θα προσβληθούν τα μισά περίπου από αυτά τα άτομα είναι η Διαβητική Περιφερική Νευροπάθεια (ΔΠΝ) (Iqbal et al, 2018).

Η ΔΠΝ προσβάλλει συμμετρικά τα άκρα (κάτω και άνω άκρα) με κατανομή κάλτσας-γάντι και είναι συμμετρική η απώλεια της αισθητικότητας, συνοδεύεται από πόνο, διαταραχή της θερμικής αίσθησης και της εν τω βάθει αισθητικότητας καθώς και από απώλεια των Αχίλλειων αντανακλαστικών (Watson & Dyck, 2015).

Λόγω της μειωμένης αισθητικότητας και της προσβολής των κινητικών νευρικών ινών που οδηγεί σε ατροφία των μικρών μεσόστεων μυών και σε γαμψοδακτυλία ο κίνδυνος

πρόκλησης τραυματισμών και ελκών στα κάτω άκρα αυξάνεται με αποτέλεσμα να αυξάνεται και ο κίνδυνος ακρωτηριασμών (Margolis & Jeffcoate, 2013).

Η πλειοψηφία των ατόμων με διαβητική νευροπάθεια δεν εμφανίζει συμπτώματα ή θα είναι πολύ ήπια. Μόνο το 10-15% των ατόμων θα εμφανίσει συμπτώματα, ενώ στο 11-26% θα παρουσιαστεί νευροπαθητικός πόνος (Watson & Dyck, 2015).

Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει την λήψη ιατρικού ιστορικού, την επισκόπηση, τον έλεγχο των αντανακλαστικών της επιγονατίδας και του Αχίλλειου τένοντα, την εξέταση με μονοϊνίδιο τύπου Semmes Weinstein των 10gr, τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο, το έλεγχο της εφίδρωσης με το Neuropad τεστ και την εξέταση με βιοθεσιόμετρο (Zakin et al, 2019).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση στοχεύει στην ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης που μπορεί να ανατρέψει την παθοφυσιολογική εξέλιξη και στην ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου. Τα φάρμακα τα οποία δίνονται είναι μεταξύ άλλων τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, οι αναστολείς επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης, οπιοειδή, καψαϊκίνη, επιθέματα λιδοκαΐνης και άλλα (Alam et al, 2020).

1.2.4 ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Ο Σακχαρώδης διαβήτης είναι παράγοντας κινδύνου για Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ), εμφανίζεται σε μικρότερες ηλικίες, έχει μεγαλύτερη θνητότητα και χειρότερη πρόγνωση σε άτομα με διαβήτη ενώ η συχνότητα είναι τρεις φορές συχνότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Επίσης η νευρολογική βλάβη που αφήνει είναι μεγαλύτερη όπως μεγαλύτερος είναι και ο χρόνος νοσηλείας. Αυξημένη είναι και η πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο. Το 80% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αφορά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Larsson et al, 2017).

Ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι 2-5 φορές μεγαλύτερος σε άτομα με ΣΔ2 και του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι 1-5 φορές μεγαλύτερος. Ένας από τους επικρατέστερους μηχανισμούς πρόκλησης ΑΕΕ που συνδέεται με τον σακχαρώδη διαβήτη 2 αφορά την μικροαγγειακή δυσλειτουργία του εγκεφάλου, βλάβη που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία. Οι μορφολογικές αλλαγές που υφίσταται ο εγκέφαλος αφορούν την πάχυνση της βασικής μεμβράνης και την αγγειογένεση (van

Sloten et al, 2020). Επίσης παρατηρείται μειωμένη αιματική ροή στον εγκέφαλο κυρίως σε άτομα με πολύ φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο και αυξημένη HbA1c.

Τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης καταστρέφουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου και τα αστρογλοιακά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά φαίνεται ότι δεν μπορούν να αντεπεξέλθουν στις ενδοκυττάρειες συγκεντρώσεις της γλυκόζης με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διαπερατότητα τους, να υπάρχει μείωση του νιτρικού οξέος και να αυξάνεται η πηκτικότητα του αίματος.

Η επίδραση της χρόνιας υπεργλυκαιμικής έκθεσης στην καταστροφή των μικροαγγειακών και αστρογλοιακών κυττάρων έχει να κάνει και με την αυξημένη δραστηριότητα των Τελικών Προϊόντων Προχωρημένης Γλυκοζύλιωσης (AGEs), συνέπεια των οποίων είναι το οξειδωτικό stress και η ανάπτυξη φλεγμονωδών κυτοκινών (van Stolen et al, 2020).

Σύμφωνα με την μελέτη UKPDS (1988) για κάθε 1% αύξηση της HbA1c αυξάνεται και ο κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 30%. Όσο φτωχότερη είναι η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος πρόκλησης AEE. Τα υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης συνδέονται και με δυσμενή πρόγνωση έπειτα από μια θρομβόλυση ή θρομβεκτομή που ακολουθεί ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο για την αντιμετώπιση του (Diprose et al, 2020).

Ο σημαντικότερος αντιστρέψιμος παράγοντας κινδύνου εντούτοις είναι η υπέρταση η οποία διπλασιάζει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η οποία μπορεί να αυξηθεί αν συνυπάρχει διαβητική νεφροπάθεια, σκλήρυνση της αορτής και συνοδός παχυσαρκία.

Μείωση κατά 5mmHg της διαστολικής πίεσης μειώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού κατά 1/3 σε άτομα που έχουν ήδη υποστεί AEE (Alloubani et al, 2018).

Εκτός όμως από την υπέρταση άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η καθιστική ζωή, η ινσουλινοαντίσταση, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία και η καρδιαγγειακή νόσος.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικό σύνδρομο, σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, υπέρταση και σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο

συμπεριλαμβανομένου της αθηροσκλήρωσης και του εγκεφαλικού επεισοδίου ενώ φαίνεται να συνδέεται στενά και με την Νόσο Alzheimer (Ago et al, 2018).

Η πρωτογενής πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα με ΣΔ περιλαμβάνει την διακοπή του καπνίσματος, την διατροφή, την φυσική δραστηριότητα, την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, παράγοντες ίδιοι που προλαμβάνουν και την αθηροσκλήρωση που μπορεί να προκαλέσει ένα ΑΕΕ (Pandian et al, 2018).

Η δευτερογενής πρόληψη συνιστά αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή και σε συνύπαρξη καρωτιδικής στένωσης επαναγγείωση. Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών σε παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ατόμων με στένωση καρωτίδων μείωσαν τον κίνδυνο επανεμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου (Hankey G.J , 2014).

Όσον αφορά την αντιδιαβητική αγωγή σύμφωνα με τους Chen et al (2016) η Πιογλιταζόνη (θειαζολιδινεδιόνη) μειώνει τον κίνδυνο για θανατηφόρα και μη θανατηφόρα εγκεφαλικά επεισόδια σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο.

1.2.5 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Ο ΣΔ αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο εγκατάστασης Καρδιαγγειακής Νόσου (ΚΑΝ) και αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ομάδα αυτή του πληθυσμού. Οι θάνατοι προκαλούμενοι από ΚΑΝ για άτομα με ΣΔ τύπου 1 είναι 44% ενώ για άτομα με ΣΔ τύπου 2 είναι 52% (Glovaci et al, 2019). Τα 2/3 των ατόμων με διαβήτη πεθαίνουν λόγω καρδιαγγειακής νόσου.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι 2,5 φορές υψηλότερη στον πληθυσμό ατόμων με ΣΔ, ενώ το 49% των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια έχει σακχαρώδη διαβήτη (Giugliano et al, 2019).

Παράγοντες κινδύνου εκτός από τον σακχαρώδη διαβήτη είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η αυξημένη κατανάλωση κεκορεσμένων λιπαρών οξέων, η ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό (Balakumar et al, 2016). Άτομα με

σακχαρώδη διαβήτη στα οποία απουσιάζει η φυσική δραστηριότητα ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνησιμότητας είναι 2,81 φορές μεγαλύτερος. (Henning R.J, 2018).

Όσον αφορά την παχυσαρκία τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης και άλλων φλεγμονωδών δεικτών δυσχεραίνουν την κατάσταση αφού προκαλούν βλάβες στο μυοκάρδιο, επίσης συμβάλει και στην παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης και ευνοεί την απελευθέρωση Ελεύθερων Λιπαρών Οξέων (Huang et al, 2017). Το 60% των υπέρβαρων ατόμων με ΣΔ αναπτύσσει και αντίσταση στην ινσουλίνη (Chatterjee et al, 2017).

Η υπεργλυκαιμία ευνοεί τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών οι οποίες είναι εύθρυπτες σε άτομα με ΣΔ και άρα πιο εύκολο να υποστούν ρήξη που συνεπάγεται σχηματισμό θρόμβου και απόφραξη του αγγείου, ενώ ο ΣΔ από μόνος του σχετίζεται με αυξημένη υπερπηκτικότητα και φλεγμονώδη διάθεση. Η αντίσταση στην ινσουλίνη επιταχύνει με την σειρά της τις προηγούμενες διαδικασίες προκαλώντας δυσλειτουργία στο ενδοθήλιο λόγω μείωσης του νιτρικού οξέος και αύξηση της ενδοθηλίνης 1.

Σύμφωνα με την μελέτη Framingham (1979) άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με άτομα χωρίς ΣΔ. Επίσης ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε γυναίκες με διαβήτη είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με τους άντρες. Ωστόσο σε άτομα με μεγάλη διάρκεια ΣΔ, αθηροσκλήρωση και με ιστορικό υπογλυκαιμιών αποφεύγεται ο πολύ αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος λόγω των επιπλέον κινδύνων που μπορεί να προκύψουν σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ADVANCE (2008).

Σε συνυπάρχουσα υπέρταση και ΣΔ επηρεάζεται η ελαστικότητα των αρτηριών και αυξάνεται η πιθανότητα αθηροσκλήρωσης, ο δε κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο αυξάνεται ακόμα περισσότερο.

Οι SGLT2 αναστολείς φαίνεται ότι μειώνουν την πιθανότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα μειώθηκε ο κίνδυνος κατά 35% σε άτομα που έλαβαν Εμπαγλιφλοζίνη, κατά 33% σε άτομα που έλαβαν Καναγλιφλοζίνη και κατά 27% στην ομάδα των ατόμων που έλαβαν Νταπαγλιφλοζίνη ενώ από τους DPP4 αναστολείς η Σαξαγλιπτίνη φάνηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (Giugliano et al, 2019).

Σύμφωνα με την μελέτη της UKPDS άτομα με ΣΔ2 που έλαβαν Μετοφομίνη είχαν 39% μικρότερο κίνδυνο Εμφράγματος Μυοκαρδίου (EM) σε σχέση με άτομα που έλαβαν

Σουλφονουλουρίες ή και Ινσουλίνη ενώ και τα μακροπρόθεσμα οφέλη που προέκυψαν ήταν μεγαλύτερα. Ο μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης που ενδεχομένως να παρέχει την εν λόγω καρδιοπροστασία οφείλεται στην ενεργοποίηση της AMPK (Kenny & Abel, 2019).

Οι στατίνες και οι φιβράτες που χρησιμοποιούνται για τον αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας (αυξημένα μικρά πυκνά μόρια LDL, χαμηλή HDL και αυξημένα τριγλυκερίδια) φαίνεται επίσης να έχουν καρδιοπροστατευτική δράση αφού μειώνεται ο κίνδυνος ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

1.2.6 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ως Περιφερική Αγγειακή Νόσος (ΠΑΝ) ορίζεται η μειωμένη παροχή αίματος στις αρτηρίες με αποτέλεσμα την μειωμένη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών διαμέσου του τοιχώματος των τριχοειδών στους ιστούς. Συνήθως είναι αποτέλεσμα αθηρωματικής πλάκας που προκαλεί στένωση ή απόφραξη. Σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό (60%) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (30%) (Morley et al, 2018).

Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο για ΠΑΝ δεν αποτελεί όμως ειδική εκδήλωση του. Παρόλο αυτά σε άτομα με ΣΔ εμφανίζεται συχνότερα, συνήθως προσβάλλει άτομα μικρότερης ηλικίας, εξελίσσεται ταχύτατα, προσβάλλει άντρες και γυναίκες με την ίδια συχνότητα, εμφανίζει πολυεστιακή κατανομή και προσβάλλει τα περιφερικά τμήματα των αρτηριών των κάτω άκρων.

Για κάθε 1% αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αυξάνεται ο κίνδυνος για ΠΑΝ κατά 26%. Η διάγνωση και η ταξινόμησή της τίθεται έπειτα από την μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη ABI (Chin & Sumpio, 2014).

Παράγοντες κινδύνου εκτός τον σακχαρώδη διαβήτη που σχετίζεται 2 με 4 φορές αυξημένο κίνδυνο, είναι το κάπνισμα που είναι και ο μοναδικός παράγοντας που μπορεί να τροποποιηθεί και να μειώσει τον κίνδυνο για ακρωτηριασμό, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση (Campia et al, 2019) κυρίως τα υψηλά επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης (Tsigkou et al, 2018).

Άλλοι παράγοντες οι οποίοι δεν συναντώνται τόσο συχνά ωστόσο αυξάνουν τον κίνδυνο της περιφερικής αγγειακής νόσου σύμφωνα με τους Tsigkou et al (2018) είναι τα υψηλά επίπεδα της ομοκυστεΐνης τα οποία κάνουν τον ενδοθήλιο των αγγείων ιδιαίτερα ευάλωτο και συνδέονται με καρδιαγγειακές παθήσεις καθώς συμβάλλουν στην αθηρογένεση, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), η ελονοσία, περιοδοντικές μολύνσεις, η μόλυνση της ατμόσφαιρας, η καθιστική ζωή, η φυματίωση και το stress.

Άτομα με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια παραγωγικού τύπου έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν περιφερική αγγειακή νόσο σύμφωνα με τους Mohammadi et al (2016) και να χρειαστεί να υποβληθούν σε ακρωτηριασμό ή να αναπτύξουν έλκος.

Όσον αφορά τους παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της Περιφερικής Αγγειακής νόσου, τα AGEs όπως και οι υποδοχείς τους RAGEs ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο θανάτου καθώς και ακρωτηριασμών στον πληθυσμό ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Mohammadi et al, 2016).

Η οξείδωση της LDL χοληστερόλης λόγω του αυξημένου οξειδωτικού stress στο οποίο έχουν εκτεθεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων προκαλεί τις πρώτες αθηρωματικές βλάβες. Τα μακροφάγα τραβάνε τα οξειδωμένα μόρια LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα τα οποία διεγείρουν με την σειρά τους την έκκριση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων (Tsigkou et al, 2018).

Τα περισσότερα άτομα δεν παρουσιάζουν συμπτώματα και για αυτό πολλές φορές η διάγνωση καθυστερεί. Στα συμπτώματα ωστόσο συμπεριλαμβάνονται η διαλείπουσα χωλότητα, το άλγος ηρεμίας και η γάγγραινα. Το άλγος που προκαλείται στην διαλείπουσα χωλότητα είναι ανάλογο του αγγείου που ισχαιμεί ενώ η ένταση του πόνου είναι ανάλογη του βαθμού της ισχαιμίας (Morley et al, 2018). Ο πόνος ηρεμίας συνήθως εμφανίζεται την νύχτα, αφυπνίζει τον ασθενή και ο ίδιος δεν αναπαύεται παρά την λήψη αναλγητικών.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη χρησιμοποιείται για την διάγνωση της ΠΑΝ. Το ABI ορίζεται ως ο λόγος της συστολικής πίεσης της ραχιαίας του ποδός προς την συστολική πίεσης της βραχιόνιας αρτηρίας και πρόκειται για αναίμακτη μέθοδο. Η εξέταση αυτή έχει 80% ευαισθησία και 95% ειδικότητα. Τιμές ABI από 0,91-1,30 θεωρούνται φυσιολογικές ενώ κάτω από 0,90 είναι παθολογικές και δείχνουν απόφραξη.

Η θεραπεία της Περιφερικής Αγγειακής Νόσου περιλαμβάνει έναν συνδυασμό παραγόντων. Προτείνεται διακοπή του καπνίσματος και υιοθέτησης αλλαγών του τρόπου ζωής καθώς και υγιεινή διατροφή. Η φαρμακευτική προσέγγιση περιλαμβάνει αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αντιθρομβωτικά σκευάσματα, ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη με αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) και φάρμακα για την δυσλιπιδαιμία π.χ στατίνες,. Επίσης το υπερβαρικό οξυγόνο και η θεραπεία με βλαστοκύτταρα δείχνουν να έχουν θετικά αποτελέσματα (Foley et al, 2016). Η φαρμακευτική αγωγή εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες που έχει το κάθε άτομο .

1.3 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ, ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Ο ΣΔ σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας και πάνω από 50% των ατόμων με διαβήτη θα χρειαστεί να υποβληθεί έστω και μια φορά σε χειρουργική επέμβαση. Η υπεργλυκαιμία λόγω των επιπλοκών (μικροαγγειακών και μακροαγγειακών) που προκαλεί και σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και υπέρτασης μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων αυτών κατά 9 περίπου χρόνια (Wang et al, 2019).

Επίσης τα συνεχόμενα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αποτελούν καθοριστικό παράγοντα πρόκλησης μετεγχειρητικών επιπλοκών (Thompson et al, 2016), καθώς αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση ενδοθηλιακής βλάβης, πνευμονίας, σήψης και καθυστερημένης επούλωσης και μόλυνσης τραύματος (Wang et al, 2019).

Το stress που προκαλείται από το ίδιο το χειρουργείο συνεπάγεται επίσης αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος, κατάσταση που αν δεν προληφθεί μπορεί να οδηγήσει σε Διαβητική Κετοξέωση (ΔΚΟ) ή Υπερωσμωτική Μη Κετωτική Κατάσταση (ΥΜΚΚ).

Σε μια μελέτη παρατήρησης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο ΣΔ και τα υψηλά επίπεδα HbA1c προεγχειρητικά συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών μετά το χειρουργείο (Yong et al, 2018) ενώ άτομα που υποβάλλονται σε καρδιολογικές επεμβάσεις

ή χρειάζεται να μεταφερθούν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), λόγω υπεργλυκαιμίας έχουν βαρύτερη πρόγνωση (Umpierrez et al, 2011).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως το stress προκαλεί υπεργλυκαιμία, αυτό συμβαίνει λόγω τη έκκρισης αντιρροπιστικών ορμονών όπως είναι η επινεφρίνη και η κορτιζόλη οι οποίες αυξάνουν την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης. Παράλληλα αυξάνεται η λιπόλυση και η απελευθέρωση Ελεύθερων Λιπαρών Οξέων (ΕΛΟ) προκαλώντας αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης (Duggan & Chen, 2019).

Προεγχειρητικά θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των ασθενών που πρόκειται να χειρουργηθούν και οι οποίοι έχουν ΣΔ2 και λαμβάνουν ινσουλίνη. Για τον λόγο αυτό πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση γίνεται εισαγωγή στο νοσοκομείο 2 με 3 ημέρες νωρίτερα. Σκοπός είναι τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας να είναι κάτω από 140mg/dl και μεταγευματικά να είναι κάτω από 200mg/dl για άτομα που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας (Umpierrez et al, 2012).

Για τα άτομα με ΣΔ2 που λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία και είναι καλά ρυθμισμένοι προτείνεται η διακοπή τους την ημέρα του χειρουργείου και η χορήγηση υγρών και ινσουλίνης ενδοφλέβια.

Πιο συγκεκριμένα σε άτομα που λαμβάνουν Μετφορμίνη παρόλο που μετα-αναλύσεις και αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι δεν ενέχει κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (Salpeter et al, 2010), εντούτοις χρειάζεται προσοχή σε άτομα που παρουσιάζουν ηπατική, νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια και ειδικά αν το $GFR \leq 30$ ml/min. Προτείνεται η διακοπή της το βράδυ πριν την επέμβαση ή η μη λήψη της την ημέρα του χειρουργείου (Duggan & Chen, 2019).

Οι σουλφονουλουρίες και τα υπόλοιπα εκκριταγωγά της ινσουλίνης συνιστάται να μην λαμβάνονται την ημέρα της επέμβασης για να μειωθεί ο κίνδυνος πρόκλησης υπογλυκαιμίας.

Οι SGLT2 αναστολείς λόγω του κινδύνου ευγλυκαιμικής κετοξέωσης που μπορεί να προκαλέσει μια οξεία ασθένεια ή το ίδιο το χειρουργείο θα πρέπει να διακόπτονται 24 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικάνικης Εταιρείας Κλινικής Ενδοκρινολογίας (American Association of Clinical Endocrinologists-AACE) (Handelsman et al, 2016).

Διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) σε άτομα με ΣΔ2 που λαμβάνουν SGLT2 υπολογίζεται σε ποσοστό 0,02-0,03% (Duggan & Chen, 2019). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση παγκρέατος διότι ο κίνδυνος πρόκλησης ΔΚΟ είναι μεγαλύτερος (Pace et al, 2018).

Τα ινκρετινομιμητικά στα οποία ανήκουν οι DPP4 αναστολείς θεωρούνται ασφαλή να λαμβάνονται την ημέρα του χειρουργείου διότι δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες, προσοχή χρειάζεται σε άτομα που παίρνουν GLP-1 αγωνιστές και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών διαταραχών και διαταραχών στην κινητικότητα του εντέρου μετά το χειρουργείο (Fayfman et al, 2019).

Σε άτομα με ΣΔ2 που λαμβάνουν ινσουλίνη glargine ή detemir και πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να γίνεται μείωση της δόσης που λαμβάνουν συνήθως κατά 25% από το προηγούμενο απόγευμα ενώ αν κάνουν λήψη της ινσουλίνης 2 φορές την ημέρα η ίδια μείωση θα πρέπει να εφαρμοστεί και το πρωινό του προγραμματισμένου χειρουργείου. Για την NPH και τα μίγματα ινσουλίνης προτείνεται μείωση της δόσης κατά 20% το απόγευμα της προηγούμενης ημέρας και μείωση κατά 50% το πρωί του χειρουργείου ενώ σε περίπτωση που τα επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι <120 mg/dl και τα άτομα λαμβάνουν NPH ή μίγματα ινσουλίνης τότε δεν θα πρέπει αυτές να χορηγηθούν την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης (Duggan et al, 2017).

Μετά το χειρουργείο και μόλις τα άτομα μπορούν να σιτισθούν από το στόμα διακόπτεται η ενδοφλέβια χορήγηση και η ινσουλίνη λαμβάνεται υποδόρια, όσον αφορά άτομα που λάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία μπορούν να τα συνεχίσουν έπειτα από το πέρας της μιας εβδομάδας και εφόσον δεν υπάρχουν επιπλοκές.

Σε ότι αφορά την διαίτα, σε νοσηλευόμενα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τα μεγάλα διαστήματα νηστείας αποφεύγονται λόγω των μεταβολικών τους αναγκών. Σύμφωνα με τους Duggan, Carlson και Umpierrez (2017) μια διαίτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και υψηλή σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα προτιμάται για άτομα που είτε έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είτε τύπου 2, καθώς παρατήρησαν ότι τα επίπεδα γλυκόζης αίματος μεταγευματικά εμφάνισαν πτώση χωρίς να προκαλέσουν υπογλυκαιμίες.

Οι ανάγκες σε θερμίδες είναι περίπου 25-35 kcal/kg/ημέρα ενώ για ασθενείς που βρίσκονται σε πιο κρίσιμη κατάσταση οι ανάγκες για θερμίδες είναι περίπου 15-25 kcal/kg/ημέρα.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας μεταγευματικά καθώς μια αυστηρή αντιμετώπιση των υψηλών τιμών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και θνησιμότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

2.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Η λέξη <<Καρκίνος>> δόθηκε από τον Έλληνα πατέρα της ιατρικής Ιπποκράτη. Πρόκειται για ανώμαλη ανάπτυξη κυττάρων που οδηγεί στην δημιουργία όγκων σε διάφορα όργανα του σώματος. Οι όγκοι μπορεί να είναι είτε καλοήθεις- οι οποίοι δεν κάνουν μεταστάσεις- είτε κακοήθεις. Ο Ιπποκράτης εν αντιθέσει με άλλους πίστευε ότι ο καρκίνος οφείλεται σε φυσικά αίτια και όχι σε δεισιδαιμονίες. Επιφανειακοί όγκοι αντιμετωπίζονταν με καυτηριασμό ενώ οι πιο βαθιοί αφαιρούνταν με μαχαίρι εφόσον αυτό ήταν εφικτό (Hajdu S.I, 2011).

Την πρώτη αναφορά για τον καρκίνο και συγκεκριμένα τον καρκίνο του μαστού την βρίσκουμε στο πάπυρο του Edwin Smith που γράφτηκε το 3000 π.Χ ενώ για πρώτη φορά γίνεται αναφορά στον καρκίνο του στομάχου και του ορθού στον πάπυρο του Ebers περίπου το 1500 π.Χ. Αρχικά η αντιμετώπιση περιλάμβανε την αφαίρεση του όγκου με διάφορα μέσα. Ο καυτηριασμός και χρήση αρσενικού ήταν ένα από αυτά. Τα μέσα αυτά χρησιμοποιήθηκαν από τον Αιγυπτιακό πολιτισμό μέχρι και την δεκαετία του 1800 ενώ άλλοι πολιτισμοί όπως ο Ινδικός και ο Κινέζικος χρησιμοποίησαν άλλες τεχνικές με τσάι, βότανα και άλλα φυτικά μέσα (Hajdu S.I, 2011).

Ο καρκίνος του οισοφάγου περιγράφεται για πρώτη φορά από τον Εβραίο ιατρό Avenzoar ο οποίος έχοντας γνώσεις πάνω στον καρκίνο του στομάχου και του οισοφάγου κατασκεύασε ειδικά όργανα για την αντιμετώπιση των στενώσεων που προκαλούνται εξαιτίας του. Ο Avenzoar ανέφερε ότι ο καρκίνος του οισοφάγου προκαλεί δυσκολία στην κατάποση σε συνδυασμό με μη έντονο άλγος (Karamanou et al, 2017).

Η πρώτη πετυχημένη αφαίρεση ορθικού καρκίνου πραγματοποιήθηκε από τον Jacques Lisfranc το 1826 που την τεχνική του ακολούθησε αργότερα ο Theodor Billroth. Ωστόσο λόγω μη χρήσης αναισθησίας ο πόνος ήταν δυσβάστακτος ενώ δεν ήταν λίγες οι περιπτώσεις των ασθενών που παρουσίασαν αιμορραγία και σήψη έπειτα από την εκτομή που εφάρμοξε ο Lisfranc και αρκετοί ήταν αυτοί που απεβίωσαν λόγω επιπλοκών. Στις

μέρες μας χρησιμοποιείται σε κάποιες περιπτώσεις η τεχνική που ανέπτυξε ο Paul Kraske (Fichera A, 2018).

Το 1923 ο Otto Warburg παρατήρησε ότι τα καρκινικά κύτταρα είχαν 47-70% περισσότερη γλυκόζη σε σχέση με υγιείς ιστούς που είχαν 2-18% , επίσης το 66% της γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα μετατρέπεται σε λακτόζη. Κατέληξε έτσι στο συμπέρασμα με βάση το παραπάνω εύρημα ότι τα καρκινικά κύτταρα συνδέονται και εξαρτώνται άμεσα από την διαδικασία της γλυκόλυσης αντί να εξαρτώνται από την οξειδωτική φωσφορυλίωση για παραγωγή ενέργειας (San-Millan & Brooks, 2017).

Σύμφωνα με το National Cancer Institute, τα κύτταρα διαιρούνται, πολλαπλασιάζονται και πεθαίνουν με σκοπό την διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του ανθρώπινου σώματος. Όταν όμως η διαδικασία αυτή διαταράσσεται και τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα τότε προκύπτει η διαδικασία της καρκινογένεσης. Η παρατήρηση του Warburg ήταν αυτή που συνέβαλε στο να καταλήξουν οι επιστήμονες σε αυτήν την υπόθεση παρόλο που υπάρχει διαφωνία στο θέμα αυτό. Η ανακάλυψη του Warburg ονομάστηκε αργότερα το 1972 από τον Efraim Racker "Warburg Effect" (San-Millan & Brooks, 2017).

Στην περίπτωση του καρκίνου αναφερόμαστε σε νοσήματα που το αίτιο τους βρίσκεται σε κυτταρικό επίπεδο. Σε αυτήν την περίπτωση οι όγκοι πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και μπορούν να κάνουν μεταστάσεις σε άλλα γειτονικά όργανα, στο αίμα ή στους λεμφαδένες.

Την δεκαετία του 1950 πίστευαν ότι η καρκινογένεση προκαλείται λόγω των πολλαπλών αλλαγών που υφίσταται το DNA καθόλη την διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Μια άλλη άποψη είναι ότι η καρκινογένεση οφείλεται σε ογκογονικές μεταλλάξεις και σε μεταλλάξεις γονιδίων που καταστέλλουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Σύμφωνα με την τελευταία άποψη αυτές οι μεταλλάξεις ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ή εμποδίζουν τον θάνατο των κυττάρων με αποτέλεσμα την εμφάνιση του καρκίνου (Lopez-Lazaro M., 2018). Παρόλο αυτά και αυτή η θεωρία δεν έγινε από όλους απολύτως δεκτή.

Στις μέρες μας γίνεται δεκτή η θεωρία ότι η ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων οφείλεται σε μεταλλάξεις του DNA όχι μόνο των γονιδίων αλλά και σε μη κωδικοποιητικές πρωτεΐνες DNA καθώς επίσης και σε επιγενετικές αλλαγές (Lopez-Lazaro M., 2018).

Τα βλαστοκύτταρα είναι τα κύτταρα εκείνα τα οποία διαχωρίζονται με σκοπό την δημιουργία άλλων κυττάρων από τα οποία προκύπτουν στην συνέχεια οι διάφοροι ιστοί και τα όργανα του ανθρώπινου σώματος (Bianconi et al, 2013). Αυτός ο διαχωρισμός όμως εκθέτει το DNA τους σε μεταλλάξεις κάτι το οποίο μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό καρκίνου.

Διάφοροι περιβαλλοντικοί, κληρονομικοί παράγοντες καθώς επίσης και λάθη που συμβαίνουν κατά τον αυτοδιπλασιασμό του DNA είναι ο λόγος που κάποιοι ιστοί είναι πιο επιρρεπής στην ανάπτυξη όγκου από κάποιους άλλους (Tomasseti et al, 2017).

Σύμφωνα με τον Lopez-Lazaro (2018) αν κάποιος ιστός συσσωρεύσει έναν αριθμό διαιρεμένων βλαστοκυττάρων 1000 φορές περισσότερο από κάποιον άλλο ιστό τότε οι πιθανότητες ο πρώτος ιστός να αναπτύξει καρκινικούς όγκους είναι 1000 φορές περισσότερες. Αυτός είναι και ο λόγος που ο καρκίνος παχέος εντέρου έχει μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τον καρκίνο της καρδιάς εξηγεί ο Lopez-Lazaro.

Σε ότι αφορά τον γαστρεντερικό σωλήνα η εντερική δυσβίωση μέσω της χρόνιας φλεγμονής, της ανοσολογικής ρύθμισης και των μικροβιακών μεταβολιτών φαίνεται ότι οδηγούν στην ανάπτυξη όγκων (Meng et al, 2018).

Τα βακτήρια παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στις διάφορες αλλαγές που υφίσταται το DNA αφού μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στον ξενιστή ή να αλλάξουν το μικροπεριβάλλον, καταστάσεις που ευνοούν την ανάπτυξη κακοήθειας (Hartl & Sigal, 2020). Ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι ιδιαίτερα επιρρεπής σε καρκινογένεση ενδεχομένως λόγω της πληθώρας των μικροβίων που έχει. Κατοικούν περίπου 3 δισεκατομμύρια μικρόβια (Chen et al, 2017), κάτι που διευκολύνει την ανάπτυξη φλεγμονωδών καταστάσεων και μολύνσεων.

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ένα Gram αρνητικό μικρόβιο το οποίο αποικεί στο στομάχι και μπορεί να προκαλέσει έλκος και φλεγμονή στον στόμαχο. Γίνεται αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί παράγοντα κινδύνου καρκινογένεσης και ανάπτυξης καρκίνου του στόμαχου (Hartl & Sigal, 2020) καθώς καταστρέφει το DNA των επιθηλιακών κυττάρων του στομάχου (Camilo et al, 2017).

Άλλα Gram αρνητικά μικρόβια που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος είναι το Καμπυλοβακτηρίδιο, η Σαλμονέλα, το

Ελικοβακτηρίδιο *Helicobacter pylori* και άλλα. Αυτά τα παθογόνα μικρόβια έρχονται σε επαφή με τα επιθηλιακά κύτταρα και προκαλούν προκαρκινικές βλάβες. Η Σαλμονέλα *enterica* αφού περάσει από το ήπαρ και εισέλθει στην χοληδόχο κύστη μπορεί στη συνέχεια να αναπτύξει καρκινικά κύτταρα. Ο καρκίνος της χοληδόχου κύστης εμφανίζεται συχνότερα σε αναπτυσσόμενες χώρες (Hartl & Sigal, 2020).

Το 2018 διαγνώστηκαν μόνο για τον καρκίνο του στομάχου και του ορθοκολικού καρκίνου 3.000.000 νέες περιπτώσεις και 1.500.000 θάνατοι. Αυτοί οι δυο τύποι καρκίνου καταλαμβάνουν την δεύτερη και τρίτη θέση αντίστοιχα των πιο θανάσιμων ειδών καρκίνου.

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ο καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος ανάλογα με το πιο όργανο του γαστρεντερικού σωλήνα προσβάλλει ή των επικουρικών του οργάνων μπορεί να συνδέεται με πολύ φτωχή πρόγνωση και μεγάλη θνησιμότητα. Το 35% των θανάτων σχετιζόμενων με καρκίνο αφορά αυτόν του γαστρεντερικού συστήματος ενώ το 26% των ατόμων που διαγιγνώσκονται με καρκίνο παγκοσμίως αφορά αυτό το είδος καρκίνου. Το 2018 διαγνώστηκαν 4,8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και 3,4 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως με τον καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος να αντιστοιχεί στο 1/3 των θανάτων αυτών (Arnold et al, 2020).

Οι κακοήθειες που διαγνώστηκαν το έτος 2018 αφορούσαν τον καρκίνο του στομάχου, του ήπατος, του οισοφάγου, του παγκρέατος και του ορθοκολικού καρκίνου. Από αυτές 1.000.000 νέες διαγνώσεις αφορούσαν τον καρκίνο του στομάχου και 1.800.000 τον καρκίνο του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος και ακολουθούσαν με 840.000 του ήπατος, 570.000 του οισοφάγου, 460.000 του παγκρέατος (Arnold et al, 2020).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας την μεγαλύτερη επίπτωση καρκίνου του οισοφάγου στην Ευρώπη ανεξαρτήτου φύλου και ηλικίας το 2020 την είχε η Ολλανδία (6,8 στα 100.000 άτομα) και ακολουθούσαν το Ηνωμένο Βασίλειο (6,4/100.000), η Ιρλανδία (5,7/100.000), το Βέλγιο (4,6/100.000), η Λιθουανία (4,2/100.000), η Γερμανία (4,0/100.000). Η επίπτωση του καρκίνου του οισοφάγου στην Ελλάδα ήταν 0,99 στα

100.000 άτομα. Ενώ σε ότι αφορά τους θανάτους από καρκίνο του οισοφάγου στην Ευρώπη την πρώτη θέση κατείχε το Ηνωμένο Βασίλειο, η Ιρλανδία και η Ολλανδία (5,0/100.00). Ο δείκτης θνησιμότητας στην Ελλάδα ήταν 0.78/100.000.

Η Λευκορωσία κατείχε την πρώτη θέση στην επίπτωση του καρκίνου του στομάχου (15,4/100.000), ενώ στην δεύτερη θέση ήταν η Ρωσία (13,5/100.00) και ακολουθούσαν η Λιθουανία, η Εσθονία και η Λετονία (13,0/100.00 12,3/100.000 και 12,0/100.00 αντίστοιχα). Η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου στην Ελλάδα ήταν 6,1/100.000. Η θνησιμότητα από τον συγκεκριμένο καρκίνο ακολουθεί την ίδια σειρά περίπου με την Εσθονία να έχει περισσότερους θανάτους από την Λιθουανία.

Σε ότι αφορά τον καρκίνο του ήπατος οι χώρες με την μεγαλύτερη επίπτωση υπολογίστηκε ότι ήταν η Μολδαβία (9,2/100.000), η Ρουμανία (8,8/100.000), η Ιταλία (7,7/100.000), η Γαλλία (7,6/100.000), η Βοσνία-Ερζεγοβίνη (7,2/100.000) ενώ και στην Ελλάδα η επίπτωση καρκίνου του ήπατος ήταν αυξημένη 6,6/100.000. Οι θάνατοι προερχόμενοι από καρκίνο του ήπατος στην Ελλάδα υπολογίστηκαν στα 4,9/100.000 ενώ η χώρα με τους περισσότερους θανάτους ήταν η Μολδαβία (8,6/100.000) και ακολούθησε η Ρουμανία (8,1/100.000), η Βοσνία-Ερζεγοβίνη (6,8/100.000), η Γαλλία (6,0/100.000) και η Πορτογαλία (5,8/100.000).

Η επίπτωση καρκίνου του παγκρέατος στην Ουγγαρία το 2020 ήταν 11,2/100.000, στην Σλοβακία 9,6/100.000, στην Τσεχία 9,5/100.000, στην Αυστρία 9,0/100.000, στην Εσθονία και στην Μάλτα 8,9/100.000, στην Φινλανδία και στην Γερμανία 8,8/100.000. Στην Ελλάδα η επίπτωση του παγκρεατικού καρκίνου ανήλθε στους 8,1/100.000. Η χώρα με τον μεγαλύτερο δείκτη θνησιμότητας εξακολουθούσε να ήταν η Ουγγαρία (10,2/100.000) και στην δεύτερη θέση ήρθαν η Τσεχία και η Φινλανδία (8,5/100.000). Ο δείκτης θνησιμότητας στην Μολδαβία, στην Γερμανία και στην Αυστρία ήταν 8,3 8,2 και 8,1/100.000 αντίστοιχα ενώ στην Ελλάδα υπολογίστηκε ότι ήταν 7,1/100.000.

Την μεγαλύτερη επίπτωση σε καρκίνο παχέος εντέρου (ορθό και κόλον) την είχε η Ουγγαρία (45,3/100.000) και αμέσως μετά η Σλοβακία (43,9/100.000), η Νορβηγία (41,9/100.000), η Ολλανδία (41,0/100.000) και η Δανία (40,9/100.000) ενώ η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου στην Ελλάδα το έτος 2020 ήταν 26,9/100.000. Την πρώτη θέση σε θανάτους προερχόμενους από καρκίνο του παχέος εντέρου κατείχε η Σλοβακία (21,0/100.000), η Ουγγαρία (20,2/100.00), η Κροατία (19,6/100.000), η Μολδαβία

(17,6/100.000) και η Σερβία (16,7/100.000). Η υπολογιζόμενος δείκτης θνησιμότητας στην Ελλάδα ήταν 10,7/100.000.

Το 2020 παγκοσμίως 5,14 εκατομμύρια άτομα στον κόσμο, ανεξαρτήτου φύλου και ηλικίας διαγνώστηκαν με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος και υπολογίζεται ότι έως το 2040 ο αριθμός των ατόμων με το συγκεκριμένο είδος καρκίνου θα ανέλθει στα 8,32 εκατομμύρια.

Στην Ελλάδα το 2020, 14,1 χιλιάδες διαγνώσεις αφορούσαν τον καρκίνο του γαστρεντερικού σωλήνα και των παρακείμενων οργάνων και μέχρι το 2040 υπολογίζεται 17,4 χιλιάδες ότι θα είναι οι νέες διαγνώσεις.

Οι θάνατοι στην Ελλάδα ήταν 9,21 χιλιάδες και το 2040 ο δείκτης θνησιμότητας θα αγγίξει τις 11,6 χιλιάδες άτομα, ενώ παγκοσμίως ο αριθμός των ατόμων που απεβίωσαν από καρκίνο που προσέβαλλε κάποιο όργανο του γαστρεντερικού συστήματος το 2020 ήταν 3,63 εκατομμύρια και το 2040 θα είναι περίπου 6,02 εκατομμύρια.

Πιο συγκεκριμένα την μεγαλύτερη επίπτωση από τους καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος παγκοσμίως ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία για το έτος 2020 την είχε ο καρκίνος του παχέος εντέρου (19,5/100.000) και ακολούθησαν ο καρκίνος του στομάχου (11,1/100.000), του ήπατος (9,5/100.000), του οισοφάγου (6,3/100.000), του παγκρέατος (4,9/100.000) και ο καρκίνος της χοληδόχου κύστης (1,2/100.000).

Ο καρκίνος με την μεγαλύτερη θνητότητα ήταν του παχέος εντέρου (9,0/100.000) και ακολούθησαν του ήπατος (8,7/100.000), του στομάχου (7,7/100.000), του οισοφάγου (5,6/100.000), του παγκρέατος (4,5/100.000) και της χοληδόχου κύστης (0,84/100.000) (Bray et al, 2018).

2.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Διάφοροι γενετικοί και επιγενετικοί, εξωγενείς, ενδογενείς και περιβαλλοντικοί παράγοντες ευθύνονται για την ανάπτυξη και εμφάνιση του καρκίνου. Το 80-90% των κακοήθων νεοπλασιών οφείλεται σε συμπεριφορές που έχει υιοθετήσει ο άνθρωπος όπως είναι το κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος και οι διατροφικές συνήθειες.

Η κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος συνδέεται με διάφορες ασθένειες συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη, της καρδιαγγειακής νόσου και του καρκίνου. Φαίνεται ότι η υπερβολική κατανάλωση του συνδέεται με συγκεκριμένες μορφές καρκίνου, όπως είναι του παχέος εντέρου, του οισοφάγου, του στόμαχου, των πνευμόνων, του ενδομητρίου και του λεμφώματος μη-Hodgkin (Lippi G., et al, 2016).

Η κατανάλωση οινοπνεύματος φαίνεται να συνδέεται με την ανάπτυξη καρκίνου του οισοφάγου, του ήπατος μέσω της κίρρωσης που προκαλεί, του παχέος εντέρου, της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα και του λάρυγγα. Ο μηχανισμός με τον οποίο το αλκοόλ συμβάλει στην δημιουργία όγκων, ενδεχομένως έχει να κάνει με τις τοπικές βλάβες που προκαλεί, δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο φλεγμονές ή μέσω των μεταβολιτών του (Whiteman & Wilson, 2016).

Το κάπνισμα είναι παγκοσμίως αποδεκτό ότι σχετίζεται με τον καρκίνο των πνευμόνων, φαίνεται όμως να υπάρχει συσχέτιση και με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος με OR για τον καρκίνο του παγκρέατος 1.15 και του παχέος εντέρου 1.10. Οι ουσίες που περιέχει ο καπνός είναι καρκινογόνες, συγκεκριμένα η νικοτίνη, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, το βενζόλιο, οι N-ετεροκυκλικές αμίνες και άλλα είναι από τις πιο καρκινογόνες (Larsson et al, 2020).

Παρατηρείται θετική συσχέτιση ανάμεσα στην έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και στην εμφάνιση καρκίνου του εντέρου, του μαστού και του ενδοθηλίου (Whiteman & Wilson, 2016). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), προτείνει 150' την εβδομάδα μέτριας έντασης περπάτημα ή 75' την εβδομάδα τρέξιμο (Ky H., 2016). Έτσι σε περιοχές που δεν ακολουθούν τις συστάσεις του ΠΟΥ, ενδεχομένως η τροποποίηση αυτού του παράγοντα να σχετιζόταν με μικρότερο ποσοστό ατόμων που θα προσβάλλονταν από αυτό το είδος καρκίνου (Whiteman & Wilson, 2016).

Από τα μικρόβια και του ιούς, αυτά που συνδέονται περισσότερο με την εμφάνιση και ανάπτυξη καρκίνου εκτός από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, είναι ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV), ο ιός της ηπατίτιδας Β και ο ιός της ηπατίτιδας C. Το 2012 οι ιοί αυτοί ήταν υπεύθυνοι για το 92% όλων των μολύνσεων σχετιζόμενων με καρκίνο παγκοσμίως (Plummer et al, 2016).

Ο HPV έχει πάνω από 100 τύπους αλλά οι 13 από αυτούς θεωρούνται υψηλής επικινδυνότητας σε ότι αφορά την πρόκληση καρκίνου του γενετικού συστήματος, του

πρωκτού και το στοματοφαρυγγικού συστήματος. Ο ιός της ηπατίτιδας Β και C μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του ήπατος, ενώ μελέτες δείχνουν ότι συνδέεται και με την εμφάνιση λεμφώματος μη-Hodgkin. Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) που προκαλεί AIDS, συνδέεται με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πρωκτού και του τραχήλου της μήτρας, καθώς και με το λέμφωμα Hodgkin και μη Hodgkin, όπως και με το σάρκωμα Καπόσι λόγω του αδύναμου ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί η νόσος αυτή (Sauer et al, 2019).

Τα λιπαρά οξέα υπάρχουν στο αίμα, στα κύτταρα και στους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού. Επίσης προσλαμβάνονται και μέσω της τροφής. Ο ρόλος τους είναι να ρυθμίζουν ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια, να ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων, να ρυθμίζουν την δομή και την λειτουργία της μεμβράνης. Συνδέονται με διάφορες ασθένειες μεταξύ των οποίων είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ότι προκαλούν φλεγμονώδεις καταστάσεις ενώ μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων κορεσμένων λιπαρών οξέων προκαλεί ινσουλινοαντίσταση (Calder P., 2015).

Η υπεριώδης ακτινοβολία είναι υπεύθυνη για την πρόκληση καρκίνου του δέρματος, πιο συγκεκριμένα μελανώματος, βασικοκυτταρικού καρκινώματος και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. 1,5% θάνατοι προκαλούμενοι από καρκίνο οφείλονται λόγω της έκθεσης στον ήλιο ή σε solarium (Sauer et al, 2019). Σύμφωνα με το International Agency for Research on Cancer του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 2020 διαγνώστηκαν περίπου 150.000 άτομα με μελάνωμα στην Ευρώπη ανεξαρτήτου φύλου και ηλικίας, ενώ το 2040 υπολογίζεται ότι ο αριθμός των νέων διαγνώσεων θα φτάσει τις 172.000. Σε ότι αφορά την Ελλάδα, 1,31 χιλιάδες άτομα διαγνώστηκαν με μελάνωμα το 2020 και το 2040 υπολογίζεται οι διαγνώσεις αυτές να φτάσουν τις 1,38 χιλιάδες.

Επίσης η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του οισοφάγου, η κίρρωση και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου, ενώ από τα μικρόβια το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί προκαρκινικές αλλοιώσεις στον στόμαχο που μπορεί να οδηγήσει στην συνέχεια σε γαστρικό καρκίνο (de Jong et al, 2018). Τέλος η ύπαρξη πολυπόδων αν δεν αντιμετωπιστεί ενδεχομένως να οδηγήσει στην ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου.

2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η έγκαιρη διάγνωση είναι μείζονος σημασίας για την αντιμετώπιση του καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος. Υπάρχουν διάφορες screening τεχνικές που εφαρμόζονται στις μέρες μας προκειμένου να ανιχνευθεί η ύπαρξη όγκων ή τυχόν μεταστάσεων με σκοπό την εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η gold στάνταρ απεικόνιση που εφαρμόζεται προκειμένου να τεθεί η διάγνωση για τον καρκίνο του οισοφάγου είναι η ενδοσκόπηση και η λήψη δείγματος για βιοψία. Σύμφωνα με τους Arnal et al (2015), τυχαίο δείγμα θα πρέπει να λαμβάνεται και από τα 4 τεταρτημόρια του οισοφάγου σε απόσταση 2 εκατοστών από το επιθήλιο. Ο κίνδυνος να αναπτύξει ένα άτομο καρκίνο του οισοφάγου ενώ δεν υπάρχει αυξημένου βαθμού δυσπλασία κυμαίνεται από 0,3%-0,8%, ενώ αυξάνεται σε 6% στα άτομα εκείνα που έχουν υψηλού βαθμού δυσπλασία με κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος (Alsop & Sharma, 2016).

Η γαστροσκόπηση είναι μέθοδος εκλογής για τον εντοπισμό παθήσεων του στομάχου, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να ληφθεί και δείγμα για βιοψία. Η ευαισθησία για τον εντοπισμό καρκίνου του στομάχου κυμαίνεται από 78-84% (Kim et al, 2016). Για την διενέργεια αυτής της εξέτασης απαιτείται ήπια νάρκωση (μέθη) προκειμένου η εξέταση να είναι πιο εύκολα ανεκτή. Μια άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η ενδοσκοπική κάψουλα και πιο συγκεκριμένα η νεότερη τεχνολογία αυτής, η ελεγχόμενη μαγνητική ενδοσκοπική κάψουλα (Magnetically Controlled Capsule Endoscopy-MCE), η οποία δεν απαιτεί νάρκωση (Lai et al, 2020).

Η κολonosκόπηση αποτελεί σημαντικό εργαλείο στα χέρια τόσο των ιατρών όσο και για την δημόσια υγεία προκειμένου να ανιχνευθούν εγκαίρως βλάβες στο έντερο και να μπορούν να αντιμετωπιστούν προτού μετατραπούν σε κακοήθειες και να μειωθούν με αυτόν τον τρόπο τα αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας που οφείλονται σε καρκίνο του παχέος εντέρου. Το 46-63% των θανάτων από ορθοκολικό καρκίνο στην Αμερική είναι αποτέλεσμα μη προληπτικής κολonosκόπησης (Ladabaum et al, 2020). Η τεχνική αυτή δίνει την δυνατότητα στους γαστρεντερολόγους να αφαιρέσουν πολύποδες και να λάβουν δείγμα για βιοψία.

Μια άλλη εξέταση που εφαρμόζεται για να ανιχνευθούν τυχόν αιμορραγίες προερχόμενες είτε από το ανώτερο είτε από το κατώτερο τμήμα του γαστρεντερικού

συστήματος με σκοπό την ανίχνευση ή μη καρκίνου του πεπτικού συστήματος είναι η μέθοδος που χρησιμοποιεί το χημικό της γουαϊάκης, ενώ η άλλη μέθοδος είναι ανοσολογική και βασίζεται στον έλεγχο της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης με μονοκλωνικά αντισώματα. Η χημική μέθοδος της γουαϊάκης, ανιχνεύει τη δραστηριότητα υπεροξειδάσης της αίμης για τον έλεγχο ύπαρξης αίματος στα κόπρανα (Ladabaum et al, 2020). Το πλεονέκτημα της ανοσολογικής μεθόδου είναι ότι εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με την χημική μέθοδο.

Η αξονική τομογραφία (Computed Tomography-CT) εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για νεοπλασμάτα του ήπατος και του παγκρέατος, απ'ότι του στομάχου και του παχέος εντέρου, ωστόσο από το 1994 και μετά ξεκίνησε να εφαρμόζεται η αξονική κολονοσκόπηση για τις παθήσεις του εντέρου, μια εξέταση με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα που την κατέστησε διαγνωστικό εργαλείο ως screening τεχνική του καρκίνου του παχέος εντέρου. Για την διενέργεια αυτής της εξέτασης απαιτείται προετοιμασία του εντέρου. Σε έντερο καθαρό εισάγεται είτε διοξείδιο του άνθρακα είτε αέρας μέσω ενός ειδικού σωλήνα από τον πρωκτό, με σκοπό την διαστολή του εντέρου. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι είναι ανώδυνη, ενώ μπορεί να απεικονίσει το έντερο σε μεγαλύτερες διαστάσεις και να φανούν περισσότερες λεπτομέρειες (Rastogi et al, 2018). Επίσης αυτή η screening τεχνική εφαρμόζεται στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει υπόνοια για την ύπαρξη καρκίνου του παγκρέατος καθώς είναι ακριβής μέθοδος (Fraum et al, 2018).

Το πλεονέκτημα της μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging-MRI), είναι ότι δεν χρησιμοποιεί ακτινοβολία για την απεικόνιση των ιστών και των οστών. Είναι χρήσιμη μέθοδος για την διάγνωση του καρκίνου γενικά και του καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος ειδικά. Πρόκειται για αναίμακτη εξέταση η διάρκεια της οποίας κυμαίνεται από 15-90 λεπτά και απαιτεί την πλήρη ακινητοποίηση του ατόμου προκειμένου να μην υπάρχει αλλοίωση των εικόνων. Κατά τους Zhang & Yu (2020), η MRI μπορεί να βρει ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του στομάχου, κατάσταση που συνδέεται τις περισσότερες φορές με την ανάπτυξη καρκίνου. Επίσης σημαντική είναι αυτή η εξέταση απεικόνισης για να αποφασιστεί το είδος της χειρουργικής επέμβασης που θα εφαρμοστεί καθώς και το είδος της χημειοθεραπείας (Fraum et al, 2018). Σύμφωνα με τους Fraum et al (2018) λόγω της υψηλής ευαισθησίας που έχει η μαγνητική τομογραφία για την εκτίμηση μεταστάσεων, αποτελεί από τις βασικότερες τεχνικές απεικόνισης που εφαρμόζονται για τον εντοπισμό ηπατικών νεοπλασμάτων.

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography-PET) είναι μια μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος που εφαρμόζεται για τον έλεγχο ύπαρξης όγκων του γαστρεντερικού συστήματος και όχι μόνο, η οποία στηρίζεται στο γεγονός ότι οι νεοπλασματικοί ιστοί παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης και αυξημένη γλυκόλυση (Φαινόμενο Warburg). Η ιδέα πίσω από το PET βρίσκεται στους τομογράφους που είχαν σχεδιάσει οι Kuhl και Edward το 1963, ωστόσο οι πρώτοι PET scanners κατασκευάστηκαν το 1972 από τον Ter-Pogossian στο Πανεπιστήμιο Washington των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (Basu et al, 2014). Η φθόριο-δεσοξυ-γλυκόζη (Fluorodeoxyglucose-FDG) που χρησιμοποιείται για την διενέργεια αυτής της εξέτασης, είναι ένα ανάλογο της γλυκόζης, το οποίο βρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στα καρκινικά κύτταρα και προσλαμβάνεται από αυτά όπως ακριβώς και η γλυκόζη μέσω μεταφορέων GLUTs. Σύμφωνα με τους Basu et al (2014) οι GLUT1 και οι GLUT3 παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση σε πολλά είδη όγκων.

Η Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολαγγειοπαγκρεατογραφία (Endoscopic Retrograde CholangioPancreatography-ERCP), είναι μια αναίμακτη ενδοσκοπική μέθοδος η οποία εφαρμόζεται για την εξέταση των χοληφόρων και παγκρεατικών πόρων και απαιτεί αναισθησία. Το ενδοσκόπιο εισάγεται από το στόμα και προωθείται στο στομάχι και από εκεί στον δωδεκαδάκτυλο μέχρι το σημείο που συναντά τον χοληφόρο πόρο και τον παγκρεατικό (φύμα του Vater). Εφαρμόζεται αυτή η εξέταση μεταξύ άλλων και για την διάγνωση του καρκίνου του χοληφόρου πόρου και σαν μέθοδος θεραπευτικής αντιμετώπισης. Ωστόσο για την διάγνωση καρκίνου του παγκρέατος η μέθοδος αυτή από μόνη της δεν επαρκεί και περαιτέρω εξετάσεις απαιτούνται, είναι όμως ιδιαίτερα χρήσιμη για την διάγνωση και θεραπεία της παγκρεατίτιδας (Mine et al, 2017). Ο ρόλος της ERCP είναι διττός, αποτελεί και ενδοσκοπική μέθοδο διάγνωσης αλλά και θεραπευτικής αντιμετώπισης όπως αναφέρθηκε προηγουμένως.

Η πρώτη αναφορά για την ενδοσκοπική υπερηχογραφία έγινε το 1980 από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και την Ιαπωνία (Yoshinaga et al, 2015). Αυτή η μέθοδος σε συνδυασμό με το Doppler επιτρέπει την απεικόνιση βαθύτερων στρωμάτων των οργάνων του πεπτικού σωλήνα, την σταδιοποίηση του καρκίνου, την βιοψία και σε κάποιες περιπτώσεις ενδείκνυται για μικρο-ενδοεπεμβάσεις. Δεν διαφέρει ιδιαίτερα από την γαστροσκόπηση ενώ ιδιαίτερα χρήσιμη έχει φανεί εκτός των παθήσεων του στομάχου και του οισοφάγου σε παθήσεις του ήπατος, του παγκρέατος και του χοληφόρου πόρου (Shah & Baron, 2018).

Η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του ήπατος έχει πολύ μεγάλη σημασία για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης καθώς επίσης και ο διαχωρισμός για τον αν πρόκειται για καλοήθεια ή κακοήθεια. Συνήθως η διάγνωση τίθεται στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Η υπερηχογραφία θεωρείται μια από τις πρώτες και προτεινόμενες απεικονιστικές μεθόδους που εφαρμόζονται με σκοπό τον εντοπισμό της θέσης του όγκου, του μεγέθους και της μορφολογίας, της παρουσίας αγγείωσης και των υποηχοϊκών μορφωμάτων ομαλά περιγεγραμμένων ή μη (Hu et al, 2020).

Τέλος χρησιμοποιούνται και οι καρκινικοί δείκτες σαν μέθοδος διάγνωσης αλλά κυρίως ανιχνεύουν τυχόν υποτροπές. Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος είναι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (Carcinoembryonic antigen-CEA) και το αντιγόνο Cancer Antigen 19-9 (CA 19-9). Η χρήση τους βρίσκει εφαρμογή κυρίως σε υποτροπές και σε μεταστάσεις που αφορούν στο ήπαρ. Το CEA είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στα κύτταρα του παχέος εντέρου και τα αυξημένα επίπεδα συνεπάγονται την ανάπτυξη καρκίνου και το CA 19-9 είναι μια άλλη γλυκοπρωτεΐνη με μικρότερη ευαισθησία από το CEA, εντούτοις όμως τα αυξημένα επίπεδα της στο αίμα αποτελούν δείκτη καρκινογένεσης (Swiderska et al, 2014).

2.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική προσέγγιση που θα ακολουθηθεί για την αντιμετώπιση του καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος εξαρτάται από την θέση και το μέγεθος του όγκου καθώς επίσης και από το αν έχει κάνει μεταστάσεις σε γειτονικά όργανα. Οι θεραπείες που εφαρμόζονται στο σύνολο αφορούν χειρουργικές επεμβάσεις, χημειοθεραπείες, ακτινοθεραπείες, ορμονοθεραπείες αναλόγως πιο όργανο του ανθρώπινου σώματος έχει προσβληθεί.

2.5.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική επέμβαση για την εκρίζωση του όγκου και ο λεμφαδενικός καθαρισμός στις περιπτώσεις που απαιτείται. Η επέμβαση εφαρμόζεται με

σκοπό να αφαιρεθεί η μάζα ή σε δεύτερο χρόνο έπειτα από χημειοθεραπεία που έχουν λάβει τα άτομα και εφόσον ο όγκος έχει συρρικνωθεί (Mantese G., 2019).

Σε όγκους μικρού μεγέθους και όπου αυτό είναι δυνατό μπορεί να εφαρμοστεί η χειρουργική επέμβαση λαπαροσκοπικά, ενώ σε μεγαλύτερου μεγέθους όγκους προτιμάται η ανοιχτή επέμβαση (Nishida et al, 2016).

Σύμφωνα με τον Mantese (2019) στην περίπτωση μεταστατικού καρκίνου δεν εφαρμόζεται η επέμβαση γιατί υπάρχει κίνδυνος να υπάρξουν άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις από τα ήδη υπάρχοντα καρκινικά κύτταρα, όπως επίσης αυξάνεται και ο κίνδυνος θανάτου κατά την διάρκεια του χειρουργείου (Moghadamyeghaneh et al, 2016).

Πιο συγκεκριμένα και σύμφωνα με τους Moghadamyeghaneh et al. (2016) ο κίνδυνος θνησιμότητας αυξάνεται κατά 200% σε έναν καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου IV που έχει δώσει μεταστάσεις, αν αντιμετωπιστεί χειρουργικά, σε σχέση με την εκτομή τμήματος του παχέος εντέρου χωρίς μεταστάσεις.

Για την αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου προτείνεται η γαστρεκτομή ολική ή μερική ανάλογα με την περίπτωση και εκτομή των πέριξ ορίων κατά 4 cm σύμφωνα με τις οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN) η οποία μπορεί να συνοδεύεται από λεμφαδεκτομή (Johnston & Beckman, 2019).

Επίσης με την πρόοδο της τεχνολογίας οι χειρουργοί μπορούν να εφαρμόσουν και την λαπαροσκοπική ή ρομποτική μέθοδο για την αφαίρεση όγκων του πεπτικού συστήματος, εφαρμογές που σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας, μικρότερο κίνδυνο θνητότητας, λιγότερες ημέρες νοσηλείας και πιο γρήγορη κινητοποίηση της εντερικής λειτουργίας (Johnston & Beckman, 2019) καθώς και γρηγορότερη κινητοποίηση του ασθενούς.

Η ενδοσκοπική εκτομή προτιμάται στις περιπτώσεις οισοφαγικού καρκίνου αρχικού σταδίου που ο κίνδυνος μεταστάσεων σε λεμφαδένες είναι μικρός. Πρόκειται για μια μέθοδο ελάχιστα επεμβατική σε σχέση με την οισοφαγεκτομή ή την συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία (Watanabe et al, 2020). Σύμφωνα πάλι με τους Watanabe et al. (2020) η οισοφαγεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής στην περίπτωση του πλακώδους καρκινώματος σταδίου I.

Ο καρκίνος του ήπατος, είτε πρόκειται για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είτε για ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ανάλογα με την έκταση της βλάβης, την λειτουργία του ήπατος και το στάδιο του καρκίνου. Η χειρουργική αντιμετώπιση σε περίπτωση μη μεταστατικού ηπατικού καρκίνου προτείνεται καθώς επίσης και επί απουσίας πυλαίας υπέρτασης (Orcutt & Anaya, 2018). Σε επιλεγμένους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο που πληρούν κάποια κριτήρια μπορεί να εφαρμοστεί και η επέμβαση λαπαροσκοπικά για να μειωθεί ο κίνδυνος απώλειας αίματος, η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και ο κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών καθώς επίσης και να αυξηθεί η 5ετής επιβίωση των ασθενών (Swaid & Geller, 2019).

Όσον αφορά τον καρκίνο του παγκρέατος πριν την επέμβαση θα πρέπει να προηγηθεί αξονική ή μαγνητική τομογραφία ή PET scan προκειμένου να εντοπιστεί αν η θέση του όγκου αφορά την ουρά, το σώμα του παγκρέατος, τον αυχένα ή το κεφάλι. Η απόφαση για τον αν εφαρμοστεί χειρουργική επέμβαση εξαρτάται από το γεγονός αν εμπλέκονται ή όχι μεγάλες αρτηρίες όπως είναι η ηπατική, η μεσεντέρια, η πυλαία φλέβα, από το αν υπάρχουν μεταστάσεις, αν έχουν προσβληθεί λεμφαδένες και από το αν το άτομο πληροί τα κριτήρια ασφάλειας για μια τέτοιου είδους επέμβαση (Clancy T., 2015).

2.5.2 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα χωρίζονται ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους, την αλληλεπίδραση τους με άλλα φάρμακα καθώς επίσης και από τα χημικά συστατικά που περιέχουν. Μερικές από τις κατηγορίες είναι οι αντιμεταβολίτες, οι αναστολείς της μίτωσης, οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης και άλλα.

Τα κλασσικά χημειοθεραπευτικά σκευάσματα χρησιμοποιούνε μόρια τα οποία έχουν σαν σκοπό να σταματήσει ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός και η διαίρεση των καρκινικών κυττάρων. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται στην μέγιστη ανεκτή δόση και μεσολαβούνε διαστήματα κάποιων εβδομάδων χωρίς την εφαρμογή χημειοθεραπείας προκειμένου τα άτομα να αναρρώσουν από την αιματολογική τοξικότητα (μυελοκαταστολή) που προκαλείται από την χημειοθεραπεία (Filippi et al, 2018).

Ωστόσο πλέον υπάρχει και άλλη επιλογή, μια εναλλακτική μέθοδος όπου το χημειοθεραπευτικό φάρμακο χορηγείται σε μικρότερες δόσεις από αυτές τις κλασσικής χημειοθεραπείας, στην οποία δεν εφαρμόζονται μεγάλα κενά διαστήματα άνευ θεραπείας. Η εναλλακτική αυτή μέθοδος αφορά την μετρονομική χημειοθεραπεία (Filippi et al, 2018). Μειώνεται με αυτό τον τρόπο η τοξικότητα και βελτιώνεται το ανοσοποιητικό σύστημα των ατόμων ενώ η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι μεγαλύτερη διότι σκοτώνονται περισσότερα καρκινικά κύτταρα

Η 5-φθοριουρακίλη (5-Fu) είναι παράγωγο των πυριμιδών που ανήκει στους μεταβολίτες και αποτελεί το πρώτο φάρμακο που φάνηκε να έχει αντικαρκινικές ιδιότητες και ο πρώτος που το συνέθεσε ήταν ο Heidelberger το 1957 μαζί με τους συνεργάτες του. Σκοπός αυτών των φαρμάκων είναι να επηρεάσουν το DNA και το RNA των καρκινικών κυττάρων. Η 5-Fu αποτελεί την καθιερωμένη θεραπεία που εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου σταδίου III αλλά και σταδίου II (Vodenkova et al, 2020), καθώς επίσης αποτελεί και θεραπεία πρώτης γραμμής στην περίπτωση του γαστροοισοφαικού καρκίνου (Shitara et al, 2018), ενώ στην περίπτωση μεταστάσεων χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με bevacizumab, ramucirumab και aflipert γιατί η θεραπεία στοχεύει στην αγγειογένεση . Το μειονέκτημα είναι η χημειοαντίσταση που προκαλείται παρόλες τις προσπάθειες που έχουν γίνει για να αποτραπεί αυτό (Vodenkova et al, 2020).

Οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης, είναι μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πεπτικού συστήματος και σκοπό έχουν να αποτρέψουν την σύνθεση του DNA. Στοχεύουν είτε στην τοποϊσομεράση I είτε στην τοποϊσομεράση II. Στην κατηγορία αυτών των αναστολέων ανήκουν η ιρινοτεκάνη, η τοποτεκάνη, η ετοποσίδη, η αμσακρίνη και η τενιποσίδη. Τα ένζυμα της τοποϊσομεράσης αρχικά βρέθηκαν στο *Escherichia Coli* (Dehshahri et al, 2020). Η μετρονομική χρήση της ιρινοτεκάνης φαίνεται να έχει αντιαγγειογενετικές και αντικαρκινικές δράσεις (Filippi et al, 2018).

Με τους αναστολείς της μίτωσης στην οποία ανήκουν οι ταξάνες με την πακλιταξέλη και την δοσεταξέλη να αποτελούν εκπροσώπους αυτής της κατηγορίας, αναστέλλεται η δράση ορισμένων ενζύμων που παράγουν πρωτεΐνες, απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Η δράση της πακλιταξέλης εμφάνισε ισχυρότερη δράση όταν συνδυάστηκε με το cetuximab σε καρκίνο του πεπτικού (Filippi et

al, 2018). Ενώ για την αντιμετώπιση του γαστροοισοφαγικού καρκίνου αποτελεί θεραπεία δεύτερης γραμμής (Shitara et al, 2018).

Τα άλατα του λευκόχρυσου στα οποία ανήκουν η σισπλατίνη, η οξαλιπλατίνη και η καρβοπλατίνη (Dilruba & Kalayda, 2016) δρουν προκαλώντας βλάβη στο DNA των καρκινικών κυττάρων με αποτέλεσμα τον θάνατό τους και αναστέλλουν την σύνθεση του RNA και των πρωτεϊνών σε δεύτερο χρόνο (Biersack B., 2017). Είναι φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση του καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος. Η σισπλατίνη είναι γνωστή από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα και ο πρώτος που την συνέθεσε ήταν ο Michele Peyrone, γι' αυτό και ονομάστηκε Χλωριούχος Peyrone. Η καρβοπλατίνη αποτελεί χημειοθεραπευτικό φάρμακο δεύτερης γενιάς, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μεγαλύτερες δόσεις λόγω της μειωμένης τοξικότητας που έχει σε σχέση με την σισπλατίνη και η οξαλιπλατίνη αποτελεί την τρίτη γενιά των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων αυτής της κατηγορίας που την συνέθεσαν με σκοπό να αναχαιτιστεί η αντίσταση που προκαλείται από τα άλλα δυο φάρμακα που αναφέρθηκαν προηγουμένως (Dilruba & Kalayda, 2016).

Μια άλλη τεχνική που εφαρμόζεται σε επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου ή του στομάχου, ή με καρκίνο των ωοθηκών σε γυναίκες είναι η υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy-HIPEC). Η λογική της συγκεκριμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης έγκειται στο γεγονός ότι ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται μπορεί να συγκεντρωθεί σε μεγαλύτερες ποσότητες τοπικά στην περιοχή που πρέπει, μειώνοντας τον κίνδυνο τοξικότητας διότι μικρή μόνο ποσότητα εισέρχεται μέσα στην συστηματική κυκλοφορία (Spiliotis et al, 2016).

Η επιλογή των ασθενών πρέπει να γίνει με βάση υπάρχουσες καρδιοπνευμονικές ή νεφρικές συννοσηρότητες, την φύση του όγκου, αν υπάρχουν μεταστάσεις σε γειτονικά όργανα όπως είναι στο ήπαρ ή στους λεμφαδένες, αν υπάρχουν κακοήθεις στενώσεις στο λεπτό και το παχύ έντερο. Επίσης η ηλικία σε κάποιες περιπτώσεις θεωρείται παράγοντας αποτροπής για να εφαρμοστεί το HIPEC γιατί αυξάνεται ο κίνδυνος επιπλοκών και θανάτου περιεγχειρητικά (Rodriquez-Ortiz et al, 2019).

2.5.3 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτίνες X ανακαλύφθηκαν το 1895 από τον Röntgen και η χρήση τους ξεκίνησε έναν χρόνο μετά, το 1896. Πάνω από το 50% των ατόμων με καρκίνο οποιουδήποτε οργάνου και αν έχει προσβληθεί υπόκεινται σε ακτινοθεραπείες, είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση. Το πλεονέκτημα αυτής της θεραπευτικής αντιμετώπισης έγκειται στο γεγονός ότι οι ακτίνες μπορούν να εφαρμοστούν ακριβώς στην περιοχή που απαιτείται (Allen et al, 2017).

Σύμφωνα με τους Allen et al (2017) οι συνήθεις θεραπευτικές δόσεις των ακτινοβολιών κυμαίνονται στο εύρος των 1,8-2 Gy, οι οποίες εφαρμόζονται καθημερινά για 6-8 εβδομάδες σε μικρές δόσεις. Η εφαρμογή της ακτινοβολίας σε μικρές δόσεις μειώνει τον κίνδυνο τοξικότητας. Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται η Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος (Stereotactic Body Radiation Therapy-SBRT), όπου η χορηγούμενη θεραπευτική δόση εφαρμόζεται σε υψηλές δόσεις και με υψηλή ακρίβεια στοχεύεται ο όγκος, ενώ ταυτόχρονα προστατεύονται οι πέριξ ιστοί οι οποίοι παραμένουν υγιείς.

Στην περίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος πολλές φορές η διάγνωση καθυστερεί γιατί στα αρχικά στάδια δεν εμφανίζονται συμπτώματα και παρόλο που η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική επέμβαση αν υπάρχουν μεταστάσεις αυτή δεν μπορεί να εφαρμοστεί. Στην περίπτωση αυτή φαίνεται ότι η ακτινοθεραπεία και συγκεκριμένα η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος εμφανίζει πλεονεκτήματα καθώς μειώνεται η πιθανότητα ακτινοαντίστασης ενώ η ικανότητα της να εφαρμόζεται τοπικά και επακριβώς έχει πλεονεκτήματα για τους γύρω ιστούς (de Geus et al, 2017).

Το 10-20% των μεταστάσεων στο ήπαρ προέρχονται από τον ορθοκολικό καρκίνο. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν μπορεί να εφαρμοστεί χειρουργείο λόγω της μετάστασης και γι'αυτό εφαρμόζεται η χημειοθεραπεία με σκοπό την σμίκρυνση του όγκου για να μπορέσει να αφαιρεθεί χειρουργικά. Ωστόσο πολλές φορές αυτό δεν συμβαίνει και η θεραπευτική αντιμετώπιση που εφαρμόζεται είναι η ακτινοθεραπεία. Ακόμα και μια μικρή δόση ακτινοβολιών φαίνεται να βελτιώνει την εικόνα του ασθενούς, αφού ο πόνος μειώνεται (Goodman & Kavanagh, 2017).

Η ακτινοθεραπεία σαν θεραπεία αντιμετώπισης του καρκίνου του παχέος εντέρου συνήθως δεν εφαρμόζεται παρά μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις και αυτό γιατί είναι

δύσκολο να εφαρμοστεί λόγω της ανατομίας του εντέρου. Κάποιες μελέτες αναφέρουν την εφαρμογή της στις περιπτώσεις εκείνες που υπήρχε κίνδυνος επανεμφάνισης του καρκίνου ή όταν υπήρχαν θετικά όρια με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ωστόσο δεν υπάρχουν πρωτόκολλα χρήσης της (Wegner et al, 2020).

Για το καρκίνο του οισοφάγου η ακτινοθεραπεία σαν μονοθεραπεία δεν έχει τα ίδια πλεονεκτήματα όσο όταν αυτή εφαρμόζεται ταυτόχρονα με την χημειοθεραπεία. Οι Zhang & Wu (2017) αναφέρουν ότι η μελέτη που διενεργήθηκε το 1985 από την Ομάδα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας (Radiation Therapy Oncology Group-RTOG) έδειξε 5ετή επιβίωση σε ποσοστό 26% στην ομάδα εκείνη των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημειοακτινοθεραπεία και 0% στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν μόνο σε ακτινοβολίες.

2.5.4 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιεί το ίδιο ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου προκειμένου να αντιμετωπίσει τον καρκίνο. Αυτή η ιδέα άρχισε να αναπτύσσεται ήδη από τις αρχές του 21^{ου} αιώνα. Οι ερευνητές υποστήριζαν ότι αν ενισχυθεί το ανοσοποιητικό σύστημα τότε θα μπορεί να αναγνωρίζει τους καρκινικούς όγκους και να αναπτύσσει προστατευτικούς αντικαρκινικούς μηχανισμούς (Abdul-Latif et al, 2020). Στόχος της ανοσοθεραπείας είναι να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα με φυσικούς μηχανισμούς. Οι checkpoint αναστολείς, τα εμβόλια κατά του καρκίνου και οι ογκολυτικοί ιοί είναι μερικές από τις επιλογές της ανοσοθεραπείας που υπάρχουν στην ιατρική φαρέτρα (Kennedy & Salama, 2020).

Το πρώτο ανοσοθεραπευτικό φάρμακο που κυκλοφόρησε, η Ιντερφερόνη-α (Interferon- α, IFN-α) πήρε έγκριση από τον Food and Drug Administration (FDA) της Αμερικής το 1986 και αφορούσε στην αντιμετώπιση της λευχαιμίας. Το 1992 και 1998 πήρε έγκριση από τον FDA ένα άλλο σκεύασμα που αφορούσε την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου των νεφρών και του μελανώματος αντίστοιχα, η Ιντερλευκίνη-2 (Interleukin-2, IL-2). Το 2014 κυκλοφόρησαν για τον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου ένας checkpoint αναστολέας (Pembrolizumab) και για τον καρκίνο του παχέος

εντέρου και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Nivolumab). Παρόλο τα υποσχόμενα οφέλη της ανοσοθεραπείας, δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς θετικά (Riley et al, 2019).

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του στομάχου οι checkpoint αναστολές δεν φαίνεται να έχουν ιδιαίτερα ισχυρή δράση σε αρκετούς ασθενείς και περισσότερες μελέτες απαιτούνται. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο πολύπλοκο ανοσοκατασταλτικό μηχανισμό και στην ανομοιογένεια του όγκου. Αντιθέτως άτομα με καρκίνο του οισοφάγου φαίνεται να ανταποκρίνονται στην ανοσοθεραπεία. Ο καρκίνος του παγκρέατος και ο καρκίνος του ήπατος παρουσιάζουν ενδιαφέρον και πρόκληση. Ο μεν πρώτος έχει φτωχό μικροπεριβάλλον και άρα η ανοσοθεραπεία δεν φαίνεται να παρέχει ιδιαίτερα οφέλη, ο δε καρκίνος του ήπατος παρόλο το πλούσιο μικροπεριβάλλον του έχει μηχανισμούς που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό αυτό μικροπεριβάλλον (Abdul-Latif et al, 2020).

Ενώ η ανοσοθεραπεία έχει οφέλη, εντούτοις η χορήγηση υψηλών δόσεων IL-2 συνοδεύεται από σύνδρομο ομοιάζων με την σήψη, καθώς επηρεάζει τα T-κύτταρα και τα natural killers κύτταρα, κατάσταση που μπορεί να προκαλέσει πολυοργανική ανεπάρκεια (Kennedy & Salama, 2020). Ένα από τα πρώτα συμπτώματα που εμφανίζεται μέσα στα πρώτα 30-60 λεπτά είναι το ρίγος και ο πυρετός, η υπόταση είναι άλλο ένα συμπτώματα και γι' αυτό τα άτομα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνηθισμένες είναι και οι αρρυθμίες οι οποίες στην πληθώρα των περιπτώσεων είναι ακίνδυνες και δεν παρουσιάζουν συμπτώματα. Η μυοκαρδίτιδα αν και σπάνια μπορεί να συμβεί. Η πνευμονική εμβολή μπορεί να συμβεί λόγω νεφρικής ανεπάρκειας ή λόγω του συστηματικού συνδρόμου διαρροής τριχοειδών. Άλλες παρενέργειες αποτελούν η ναυτία και ο έμετος, η ανορεξία, οι διαρροϊκές κενώσεις, διαταραχές στις τιμές των ηπατικών ενζύμων, τα εξανθήματα, ο υποθυρεοειδισμός, διαταραχές ηλεκτρολυτών, η θρομβοπενία και άλλα (Marabondo & Kaufman, 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

3.1 ΚΟΙΝΟΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Φαίνεται ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο σε σχέση με άτομα που δεν έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης ο κίνδυνος να εμφανίσει ένα άτομο με ΣΔ2 καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος είναι μεγαλύτερος. Το κάπνισμα, η ηλικία, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, η κατανάλωση οιοπνεύματος, η κατανάλωση λιπαρών τροφών και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας κάνουν τα άτομα με διαβήτη πιο επιρρεπή σε κακοήθειες όχι μόνο του γαστρεντερικού συστήματος αλλά και διαφόρων άλλων οργάνων του ανθρώπινου σώματος. Οι γενετικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για το 5% των καρκίνων ενώ οι περιβαλλοντικοί για το 95%. Η διαίτα αντιστοιχεί στο 30-35% των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης καρκινικών αλλοιώσεων (Baena Ruiz & Salinas Hernandez, 2014).

Παρατηρείται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος προσβάλλουν κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, με την ηλικία να αποτελεί μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου. Επίσης φαίνεται να προσβάλλει άτομα διαφορετικής εθνικότητας. Οι Αφροαμερικάνοι των Ηνωμένων Πολιτειών εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά προσβολής από καρκίνο και διαβήτη σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό της Αμερικής. Μια πιθανή εξήγηση έχει να κάνει με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, με την πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, με το εκπαιδευτικό επίπεδο και με τον τρόπο ζωής (Giovannucci et al, 2010).

Η πρώτη φορά που περιγράφηκε συσχέτιση ανάμεσα στις δυο αυτές νόσους ήταν το 1910 από τους Mayard και Pearson (Gallagher & LeRoith, 2011), ενώ η συσχέτιση αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1960 (Giovannucci et al, 2010) και το 2010 η ADA μαζί με την ACS (American Cancer Society) συμφώνησαν ότι υπάρχουν κοινοί αιτιολογικοί παράγοντες που συνδέουν τον σακχαρώδη διαβήτη και τον καρκίνο (Wojciechowska et al, 2016). Μελέτες δείχνουν να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας και της υπερινσουλιαιμίας που είναι χαρακτηριστικά του ΣΔ2 με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκινικών όγκων. Άλλοι κοινοί παράγοντες είναι ο αυξητικός

παράγοντας ομοιάζων της ινσουλίνης (Insulin-Like Growth Factor, IGF), το οξειδωτικό stress, φλεγμονώδεις καταστάσεις και κάποιες ορμόνες (Mirmiran et al, 2019).

Το ήπαρ και το πάγκρεας είναι “εκτεθειμένα” στην ενδογενή παραγωγή της ινσουλίνης, δεδομένου ότι η παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος περνάει διαμέσου του συστήματος της Πυλαίας Φλέβας στο ήπαρ, στο πάγκρεας και στα υπόλοιπα όργανα όπως είναι ο στόμαχος, η σπλήνα και τα έντερα. Κάποιοι παράγοντες σχετιζόμενοι με τον διαβήτη και τον καρκίνο του ήπατος είναι η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση και η κίρρωση (Giovannucci et al, 2010).

Η υπεργλυκαιμία δημιουργεί το κατάλληλο περιβάλλον να αναπτυχθούν κακοήθεις όγκοι αφού παρέχει ενέργεια στα καρκινικά κύτταρα, τα οποία χαρακτηρίζονται από αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης (Adekola et al, 2012) η οποία είναι απαραίτητη για την αύξηση και τον διαχωρισμό τους. Αυτό έγκειται στο γεγονός ότι η ενέργεια παραγόμενη από την γλυκόλυση απαιτεί μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε γλυκόζη σε σχέση με την ενέργεια που παράγεται από την οξειδωτική φωσφορυλίωση (Giovannucci et al, 2010).

Τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση των GLUT 1 και GLUT 3 καθώς και από την αυξημένη έκφραση του επιθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Epithelial Growth Factor-EGF) και από την υπερέκφραση της πρωτεϊνικής κινάσης C και των PPAR α και PPAR γ υποδοχέων (Ryu et al, 2014). Οι μηχανισμοί που συνδέουν τις δυο καταστάσεις είναι η λιποτοξικότητα και η οξειδωτική φωσφορυλίωση (Chang & Yang, 2016). Επίσης τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) μαζί με τους υποδοχείς τους RAGEs αυξάνουν το οξειδωτικό stress, όπως και τα υπόλοιπα μεταβολικά μονοπάτια που αναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων όπως είναι ο παράγοντας NF- κ B. Ο NF- κ B ενεργοποιείται σε πολλά είδη καρκίνων και σύμφωνα με τους Hoesel & Schmid (2013) εμπλέκεται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην απόπτωση.

Επίσης το μεταβολικό σύνδρομο, που με τον όρο αυτό εννοούμε την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης και τα αυξημένα τριγλυκερίδια, την υπέρταση και τα μη ρυθμισμένα επίπεδα της γλυκόζης αίματος, παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση διαφόρων ειδών καρκίνου. Στους άντρες το μεταβολικό σύνδρομο συνδέεται με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ήπατος και του παχέος εντέρου με $P < 0,0001$ και $P < 0,001$ αντίστοιχα. Στις γυναίκες το μεταβολικό σύνδρομο συνδέεται με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου ($P < 0,001$), του παγκρέατος ($P < 0,0001$),

ορθού ($P=0,005$) και παχέος εντέρου ($P=0,054$). Στις γυναίκες το μεταβολικό σύνδρομο συνδέεται με πιο αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κάποιων μορφών καρκίνου όπως είναι του παγκρέατος και του ορθού (Esposito et al, 2012).

Ο IGF-1 έχει περισσότερη αντι-αποπτωτική δράση συγκριτικά με την ινσουλίνη και πολλά είδη καρκινικών κυττάρων απαντούν στην μιτογενή δράση του. Σύμφωνα με τους Giannucci et al (2010) αυτές οι δράσεις του IGF-1 διεγείρουν την ανάπτυξη νεοπλασματικών κυττάρων που εκκρίνουν ινσουλίνη.

Το μεταβολικό σύνδρομο οδηγεί στην απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων μέσω των λιποκυττάρων και συμβάλει στην πρόκληση αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη που είναι ίσως το κυριότερο χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου. Η χρόνια φλεγμονή που δημιουργείται, δημιουργεί το κατάλληλο περιβάλλον για καρκινογένεση, ενώ απελευθερώνεται ο TNF-a, η IL-6 και ο VEGF (Wojciechowska et al, 2016). Για την εμφάνιση καρκίνου έχει ενοχοποιηθεί και ο αυξητικός παράγοντας ομοιάζων της ινσουλίνης (IGF) ή αλλιώς σωματομεδίνες.

Η αιτία που συνδέεται η ινσουλίνη με την ανάπτυξη καρκινικών όγκων έχει να κάνει με τους υποδοχείς της ινσουλίνης και τους υποδοχείς των σωματομεδινών. Οι αυξητικοί παράγοντες IGF-1 και IGF-2 παράγονται από διάφορα είδη κυττάρων κυρίως όμως από τα ηπατικά κύτταρα και μοιάζουν με την ινσουλίνη, αποτελούνται από δυο πεπτιδικές αλυσίδες με 70 και 67 αμινοξέα αντίστοιχα. Για να δράσουν οι σωματομεδίνες πρέπει να συνδεθούν με τον υποδοχέα τους IGF-receptor που επίσης είναι παρόμοιος με τον υποδοχέα της ινσουλίνης. Οι IGF-1 και IGF-2 αυξάνουν το μέγεθος και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, έχουν δηλαδή αυξητική δράση, ενώ μπορούν να διεγείρουν και την μετάσταση των καρκινικών κυττάρων. Επίσης ο IGF-1 εκτός από τον δικό της υποδοχέα μπορεί να συνδεθεί και με της ινσουλίνης και το αντίστροφο. Ο IGF-1 βρέθηκε να συσχετίζεται με τον καρκίνο του οισοφάγου, του παγκρέατος και του μαστού (Esposito et al, 2012).

Ο υποδοχέας της ινσουλίνης (Insulin Receptor-IR) και πιο συγκεκριμένα η ισομορφή του IR-A καθώς και οι IGF-1 και IGF-2 φάνηκε να είναι αυξημένοι σε διάφορα είδη καρκινικών κυττάρων (Wojciechowska et al, 2016). Οι Wojciechowska et al (2016) αναφέρουν ότι η έκκριση της αυξητικής ορμόνης (Growth hormone-GH) διεγείρει τον IGF-1, η διαδικασία κρύβεται στην ινσουλίνη, τα αυξημένα επίπεδα της οποίας αυξάνουν και τα επίπεδα της σωματομεδίνης-1 μέσω της ηπατικής ενεργοποίησης του υποδοχέα της

αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone Receptor-GHR). Τα αυξημένα επίπεδα του IGF-1 φαίνεται να συνδέονται με την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου.

Ο λιπώδης ιστός λειτουργεί σαν ενδοκρινικό και μεταβολικό όργανο ωστόσο η παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση τόσο του ΣΔ όσο και καρκίνου του οισοφάγου, του παγκρέατος, του παχέος εντέρου αλλά και του μαστού και του ενδομητρίου (Renehan et al, 2015). Οι Giovannucci et al (2010) αναφέρουν ότι το 80% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι παχύσαρκοι. Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη είναι αδιποκίνες που έχουν αντίθετη δράση (Wojciechowska et al, 2016). Η λεπτίνη φαίνεται να ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και πιστεύεται ότι εμφανίζει θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη καρκίνου του οισοφάγου. Όταν υπάρχει περίσσεια λιπώδους ιστού τα επίπεδα της είναι αυξημένα. Αιτία της αυξημένης δράσης της λεπτίνης είναι η υπερινσουλιναίμια που την ενεργοποιεί μέσω του HIF-1a (Hypoxia Inducible Factor-1a) (Wojciechowska et al, 2016). Αντιθέτως η αδιπονεκτίνη έχει αντικαρκινικές δράσεις, οι οποίες ενεργοποιούνται μέσω των υποδοχέων της αδιπονεκτίνης 1 και αδιπονεκτίνης 2 (Adiponectin Receptor-ADPORA1 και ADPORA2), μειώνοντας την φλεγμονή και την ινσουλινοαντίσταση και βελτιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την ευαισθησία των κυττάρων στην δράση της ινσουλίνης (Renehan et al, 2015). Επίσης η αδιπονεκτίνη συμβάλλει στην μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Wojciechowska et al, 2016).

3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΟΝ ΣΔ

Είναι απαραίτητο οι επαγγελματίες υγείας να γνωρίζουν πως επιδρούν οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του καρκίνου στον γλυκαιμικό έλεγχο για να μπορούν να πάρουν τα κατάλληλα μέτρα προς αποφυγή ανεπιθύμητων επιπλοκών.

Ένα άτομο με σακχαρώδη διαβήτη που υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση εκκρίνει τις λεγόμενες ορμόνες του stress, στις οποίες ανήκουν η αδρεναλίνη, η κορτιζόλη, η νοραδρεναλίνη, η γλυκαγόνη και η αυξητική ορμόνη. Επειδή οι ορμόνες αυτές είναι αντιρροπιστικές προκαλούν αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και ινσουλινοαντίσταση (Akiboye & Rayman, 2017).

Επιπλέον η ναυτία που προκύπτει λόγω της αναισθησίας, η νηστεία πριν την χειρουργική επέμβαση και ο πόνος στο σημείο της τομής προκαλούν απορρύθμιση των γλυκαιμικών επιπέδων. Η απορρύθμιση της ομοιοστασίας της γλυκόζης συνδέεται με πτωχή πρόγνωση σύμφωνα με τους Akiboye & Rayman (2017).

Τυχόν μολύνσεις που μπορεί να συμβούν κατά την διάρκεια νοσηλείας των ατόμων έπειτα από το χειρουργείο μπορούν να οδηγήσουν σε μεγάλη αύξηση των επιπέδων του σακχάρου που αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα με την χορήγηση ινσουλίνης, υπάρχει ο κίνδυνος πρόκλησης Διαβητικής Κετοξέωσης, κατάσταση επικίνδυνη για την ζωή των ατόμων (Dhatariya et al, 2020). Η θνητότητα από ΔΚΟ κυμαίνεται περίπου στο 1% στον πληθυσμό ενηλίκων και ανηλίκων που έχουν ΣΔ κατά τους Umpierrez & Korytkowski (2016).

Οι επεμβάσεις στο παχύ έντερο ή και στο λεπτό για την απομάκρυνση καρκινικού όγκου μπορεί να προκαλέσουν ειλεό, μια ανεπιθύμητη μετεγχειρητική επιπλοκή που επίσης μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της γλυκόζης αίματος λόγω των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και της μεταβολικής οξέωσης (Umpierrez & Korytkowski, 2016).

Η μελέτη που διεξήχθη από τους Kouzegaran et al (2018) έδειξε ότι η γενική αναισθησία που λαμβάνουν τα άτομα μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης αίματος σε σχέση με την επισκληρίδιο αναισθησία στις 2, 12 και 24 ώρες μετά το χειρουργείο, χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική.

Η απώλεια αίματος σε συνδυασμό με το stress του τραύματος που συνοδεύει τις μεγάλες επεμβάσεις- όπως αυτές του γαστρεντερικού συστήματος- προκαλεί υπεργλυκαιμία στον πληθυσμό των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται λόγω της έκκρισης στεροειδών σαν απάντηση στο τραύμα και στην απώλεια αίματος μπορεί να προκαλέσει Διαβητική Κετοξέωση ή Υπερωσμωτική Μη Κετωτική Κατάσταση (Wang et al, 2019).

Βελτίωση στα επίπεδα γλυκόζης αίματος παρουσιάζεται έπειτα από την αφαίρεση όγκου που έχει αναπτυχθεί στο πάγκρεας ή έπειτα από την σμίκρυνση του καρκινικού όγκου που προκαλεί η χημειοθεραπεία (Gardner et al, 2014).

Διάφορα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος όπως είναι η FOLFIRI (5- Fluorouracil,

irinotecan και leucovorin) προκαλούν καχεξία, η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας, ανορεξία, πείνα, υποθυρεοειδισμό, και από το σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Πρόκειται για μια κατάσταση που οδηγεί στον θάνατο το 30% των ατόμων με καρκίνο (Pin et al, 2019).

Η καχεξία που προκαλείται εξαιτίας της χημειοθεραπείας οδηγεί σε ενεργειακές ανισορροπίες. Επίσης παρατηρούνται και υπογλυκαιμίες, μια πιθανή εξήγηση είναι η μη επαρκής πρόσληψη τροφής. Επιπροσθέτως παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα γλυκογόνου κάτι που δείχνει την αυξημένη ανάγκη για γλυκόζη που έχουν τα καχεκτικά από την χημειοθεραπεία άτομα (Pin et al, 2019).

Μια μεγάλη μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε το 2013 από τους Feng et al αποκάλυψε ότι άτομα με καρκίνο παχέος εντέρου που λαμβάνουν το χημειοθεραπευτικό σκεύασμα FOLFIRI, μπορεί σε δεύτερο χρόνο να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη, ενώ 1 στους 5 ασθενείς εμφάνισε υπεργλυκαιμία. Λόγος γίνεται για την καταστροφή που υφίστανται τα β-κύτταρα του παγκρέατος εξαιτίας της χημειοθεραπείας καθώς επίσης και των αλλαγών του C-πεπτιδίου το οποίο παρατηρήθηκε στο 50% των ασθενών.

Ο διαβήτης προκαλούμενος από την χημειοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε ΔΚΟ όπως επίσης και σε επιπλοκές από τα καρδιαγγειακό σύστημα, από τον εγκέφαλο και τελικά σε θάνατο.

Μελέτες δείχνουν και την επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην χημειοθεραπεία. Μια μελέτη παρατήρησης που δημοσιεύτηκε από τους Zeng et al (2020), έδειξε ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος και όχι η ύπαρξη του ΣΔ επηρεάζει τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας. Καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος συνεπάγεται καλύτερη πρόγνωση ειδικά σε άτομα που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με βάση τις πλατίνες.

Τα γλυκοκορτικοειδή όπως είναι η δεξαμεθαζόνη τα οποία δίνονται σε άτομα που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση της ναυτίας και των εμέτων φαίνεται ότι επίσης προκαλούν αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος (Feng et al, 2013).

Τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από την μεγάλη πρόσληψη γλυκόζης, η αερόβια γλυκόζη γνωστή ως το “Φαινόμενο Warburg” είναι χαρακτηριστικό τους. Ένας από τους ρόλους της χημειοθεραπείας είναι να αναστείλει αυτό το φαινόμενο, το οποίο

εξηγεί γιατί μετά την θεραπεία τα άτομα εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος (Fu et al, 2020).

Στην περίπτωση καρκίνου του παγκρέατος αν τα άτομα εμφανίζουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος υποψιαζόμαστε αντίσταση στην χημειοθεραπεία. Η FOLFIRI που χρησιμοποιείται και σε αυτήν την περίπτωση φαίνεται να είναι το πιο αποτελεσματικό χημειοθεραπευτικό σκεύασμα (Fu et al, 2020).

Η ανοσοθεραπεία σαν μέθοδος θεραπευτικής αντιμετώπισης έχει φανεί ότι προκαλεί ενδοκρινοπάθειες, με τον υποθυρεοειδισμό να αποτελεί την κύρια κλινική εκδήλωση. Λόγω του υποθυρεοειδισμού τα άτομα παρουσιάζουν κόπωση, αδυναμία, απώλεια βάρους και διαρροϊκές κενώσεις καταστάσεις που επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Μια από τις παρενέργειες που προκύπτουν είναι η υπεργλυκαιμία, κυρίως σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Cukier et al, 2017).

Οι checkpoint αναστολές ανοσοθεραπείας (Immune Checkpoint Inhibitors) όπως είναι τα αντισώματα PD-1 (Programmed cell Death-1) χορηγούνται με σκοπό την διακοπή του PD-1 υποδοχέα που αποτρέπει την δράση και τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων εναντίον των καρκινικών κυττάρων. Η χορήγηση των anti-PD-1 αυξάνει την παραγωγή των TNFα, της Ιντερλευκίνης-2, και του INF-γ με θετικά αποτελέσματα. Ωστόσο με βάση την αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Gauci et al (2018), παρατηρήθηκε δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, ενώ επηρεάζεται και η ευαισθησία των ιστών στην δράση της ινσουλίνης όταν αυξάνεται η παραγωγή των TNFα, της IL-2 και του INF-γ σε άτομα που βρίσκονται υπό ανοσοθεραπεία.

Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλούμενος από την ανοσοθεραπεία αν και σπάνιος μπορεί να αποβεί επικίνδυνος για την ζωή των ατόμων αν δεν αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Συνήθως μια και μόνο δόση αναστολέων checkpoint ανοσοθεραπείας (Immune Checkpoint Inhibitors-ICPis) είναι αρκετή για να προκαλέσει την εκδήλωση του ΣΔ. Στα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται ταχεία εκδήλωση υπεργλυκαιμίας, ανεπάρκεια ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης και συμπτώματα Διαβητικής Κετοξέωσης (Chang et al, 2018). Η μελέτη των Gauci et al (2018) έδειξε ότι πέραν της εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη, οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούσαν την διαταραχή των επιπέδων της γλυκόζης και τις αλλαγές στην C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein-CRP).

Η υπεργλυκαιμία εκδηλώνεται με πολουρία, πολυδιψία και πολυφαγία με ταυτόχρονη απώλεια βάρους, ενώ η ΔΚΟ με κοιλιακό άλγος, ναυτία και εμέτους, ταχύπνοια, ληθαργικότητα και σε ακόμα πιο προχωρημένες περιπτώσεις κόμα. Σε υπόνοια Διαβητικής Κετοξέωσης απαιτείται η στενή παρακολούθηση των ατόμων. Τα επίπεδα της HbA1c είναι σχετικά χαμηλά παρόλο τις υψηλές τιμές της γλυκόζης αίματος. Η απεικόνιση του παγκρέατος δείχνει ατροφία, φλεγμονή και αύξηση του μεγέθους του παγκρέατος σύμφωνα με τους Chang et al (2018).

Δεν είναι σπάνιο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση καρκίνου του πεπτικού συστήματος, του προστάτη και του μαστού να εμφανίζουν τοξικότητα, η οποία εκδηλώνεται από το γαστρεντερικό σύστημα. Επίσης άτομα με υψηλά επίπεδα σακχάρου και HbA1c που υποβάλλονται σε ακτινοβολίες για τον καρκίνο του πνευμόνων εμφανίζουν πνευμονία εκ ακτινοθεραπείας (Kong et al, 2019). Τόσο οι εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα όσο και η εμφάνιση πνευμονίας, είναι καταστάσεις που διαταράσσουν τα επίπεδα της γλυκαιμίας και χρειάζονται επαγρύπνηση πριν την εκδήλωση οξέων καταστάσεων.

Για πρώτη φορά το 1995 περιγράφηκε η σχέση ανάμεσα στην ακτινοθεραπεία που εφαρμόζεται στην κοιλιακή χώρα και στην εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη από τους Teinturier et al (1995). Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη είναι μεγαλύτερος σε νεαρά άτομα κυρίως παιδιά τα οποία υποβάλλονται σε ακτινοβολίες στην μετέπειτα ενήλικη ζωής τους, πρόκειται για τον παγκρεατογενή διαβήτη (τύπου 3c).

Ακτινοβολίες που εφαρμόζονται στο ύψος της ουράς του παγκρέατος δείχνουν ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση διαβήτη όπως επίσης και η ακτινοθεραπεία που εφαρμόζεται στην κοιλιακή χώρα για την αντιμετώπιση του λεμφώματος Hodgkin και του καρκίνου των όρχεων. Αιτία της θεωρείται η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη και τα οποία βρίσκονται κυρίως στην ουρά του παγκρέατος (Friedman et al, 2020).

3.3 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΔ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η εκπαίδευση των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη αποσκοπεί στην διατήρηση των γλυκαιμικών στόχων, στην πρόληψη των επιπλοκών, στην συμμόρφωση στην θεραπευτική αγωγή, στην υιοθέτηση υγιεινών συνηθειών τόσο στο πλαίσιο της διατροφής όσο και της άσκησης και στην ικανότητα αυτοφροντίδας και αυτοδιαχείρισης της νόσου. Ιδιαίτερα σημαντική θεωρείται τόσο η εκπαίδευση του ατόμου με ΣΔ όσο και του οικογενειακού του περιβάλλοντος.

Η εκπαίδευση του ατόμου θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη με βάση την ηλικία, τις ανάγκες του κάθε ατόμου, τις συννοσηρότητες που ενδεχομένως να υπάρχουν. Επίσης απαιτείται η συνεργασία της διεπιστημονικής ομάδας, η οποία θα πρέπει να πλαισιώνεται από τον διαβητολόγο, τον ειδικό νοσηλεύτη, τον διαιτολόγο, τον ψυχολόγο κ.τ.λ. Η εκπαιδευτική διαδικασία απαιτεί συγκεκριμένο εκπαιδευτικό υλικό και μεθόδους διδασκαλίας, καθώς και προκαθορισμένο χώρο στον οποίο θα πραγματοποιείται (Βλάχου Ε., 2018).

Ένα από τα πιο σημαντικά κριτήρια για να θεωρηθεί η εκπαιδευτική διαδικασία επιτυχής και αποτελεσματική είναι η ανάπτυξη κλίματος εμπιστοσύνης ανάμεσα στον εκπαιδευόμενο και τον εκπαιδευτή, όπως επίσης και η συναίνεση στην όλη διαδικασία του ατόμου που έχει σακχαρώδη διαβήτη (Parekh et al, 2011).

Το εκπαιδευόμενο άτομο μαθαίνει να είναι ικανό και ανεξάρτητο και να είναι σε θέση να μετράει την γλυκόζη αίματος, να αναγνωρίζει τις υψηλές και χαμηλές τιμές του σακχάρου του (DeJesus et al, 2010) και τις παρεμβάσεις που πρέπει να κάνει. Τις ημέρες ασθένειας ή θεραπείας (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία) να κάνει πιο τακτικές μετρήσεις προκειμένου να αποφύγει οξείες καταστάσεις όπως είναι η διαβητική κετοξέωση και η υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση που μπορεί να προκύψουν από τους εμέτους και τις διάρροιας ή τον πυρετό. Αναπτύσσει με αυτόν τον τρόπο τις γνώσεις και τις δεξιότητες που είναι απαραίτητες για την αυτοφροντίδα και την αυτοδιαχείριση της νόσου.

Το πρώτο βήμα της εκπαίδευσης περιλαμβάνει την ψυχολογική υποστήριξη και ενημέρωση του ατόμου προκειμένου να αποδεχτεί την ασθένεια του. Γίνεται ενημέρωση σχετικά με την παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη και την εξέλιξη και φύση της νόσου, το άτομο εκπαιδεύεται διατροφικά και συνιστάται η έναρξη σωματικής

δραστηριότητας. Επιπροσθέτως πολύ σημαντική θεωρείται η εκμάθηση της σωστής λήψης και χρήσης των αντιδιαβητικών φαρμάκων και της ινσουλίνης με βάση τις οδηγίες που δόθηκαν από την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία και οι οποίες δημοσιεύτηκαν το 2015. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην αναγκαιότητα για τον αυτοέλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης και στην φροντίδα και τακτικό έλεγχο των κάτω άκρων.

Τέλος ο νοσηλευτής που έχει αναλάβει την εκπαίδευση των ατόμων πρέπει να είναι σε θέση να εντοπίζει ψυχολογικά προβλήματα που μπορεί να αναπτυχθούν από την χρονιότητα της νόσου και να τους παραπέμψει σε έναν ειδικό (Βλάχου Ε., 2018). Η ψυχολογική υποστήριξη είναι απαραίτητη και για το οικογενειακό περιβάλλον.

Τα άτομα με χρόνια νοσήματα όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος δεν είναι σπάνιο να εμφανίσουν και κατάθλιψη. Αλλά και η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση διαβήτη. Μάλιστα είναι πιο κοινή σε άτομα παχύσαρκα σε ποσοστό 50-100% συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Η κατάθλιψη τις περισσότερες φορές οδηγεί στην μη συμμόρφωση στην θεραπευτική αγωγή, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την πρόσληψη βάρους, την αποδιοργάνωση του γλυκαιμικού ελέγχου, την μη τακτική επίσκεψη στις μονάδες υγείας για την λήψη θεραπείας κατά του καρκίνου, την εμφάνιση επιπλοκών και την αύξηση των ποσοστών θνησιμότητας. Κρίνεται λοιπόν απαραίτητο οι επαγγελματίες υγείας να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα της κατάθλιψης και να εκπαιδεύουν και τα άτομα να τα αναγνωρίζουν προκειμένου να ζητήσουν ιατρική βοήθεια όσο το δυνατόν πιο γρήγορα (Price et al, 2013).

Ασθενείς με καρκίνο που εκπαιδεύονται στην αυτοδιαχείριση των συμπτωμάτων της νόσου λόγω της θεραπείας που ακολουθούν φαίνεται να μπορούν να ανταπεξέλθουν καλύτερα. Ο πόνος, η κούραση, το άγχος, η κατάθλιψη και γενικότερα η ποιότητα ζωής αυτών των ατόμων παρουσιάζει βελτίωση (Howell et al, 2017).

Η διάγνωση του καρκίνου αλλάζει την ζωή των ατόμων, η ενημέρωση των ασθενών ότι έχουν καρκίνο τους γεμίζει με άγχος και τα άτομα θα πρέπει να αποδεχτούν αυτό που μόλις άκουσαν. Οι πληροφορίες που τους δίνονται σχετικά με το είδος της ασθένειας από την οποία πάσχουν, το στάδιο της νόσου, το είδος της θεραπευτικής αγωγής που θα πρέπει να ακολουθήσουν, τις παρενέργειες που μπορεί να προκύψουν καθώς και το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μια στρεσογόνο διαδικασία που υφίστανται και η οποία από μόνη της μπορεί να διαταράξει τις τιμές της γλυκόζης.

Άτομα με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και ενημερώνονται για το πώς λειτουργεί και τι να περιμένουν, έχουν λιγότερο φόβο, άγχος και ανησυχία κάτι που συνεπάγεται καλύτερη πορεία συγκριτικά με τα άτομα που δεν ενημερώνονται, ενώ οι ανάγκες σε οπιοειδή για την αντιμετώπιση του πόνου μειώνονται όπως μειώνεται και ο αριθμός των ημερών νοσηλείας. Η εκπαίδευση τους είναι απαραίτητη προκειμένου να μπορούν να αντιμετωπίζουν τις παρενέργειες που προκύπτουν από τα χημειοθεραπευτικά σχήματα καθώς και το πότε χρειάζεται να επικοινωνήσουν με τον θεράποντα ιατρό (Valenti R., 2014). Επίσης είναι σε θέση να εκτιμήσουν πότε διαταράσσονται τα επίπεδα γλυκόζης και να πάρουν τα κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης.

Άτομα με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος που μπορεί να έχουν ή όχι και ΣΔ και τα οποία βρίσκονται υπό ανοσοθεραπεία θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα να εμφανίσουν υπεργλυκαιμία. Αυτά τα άτομα θα πρέπει να εκπαιδευτούν σε ότι αφορά τα συμπτώματα ούτως ώστε να είναι σε θέση να ζητήσουν ιατρική βοήθεια.

Όπως και στην περίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη έτσι και στην περίπτωση που ένα άτομο διαγιγνώσκεται με καρκίνο, είναι πολύ σημαντικό να αναπτυχθεί σχέση εμπιστοσύνης ανάμεσα στους εκπαιδευτές και στους ασθενείς για να θεωρηθεί η εκπαιδευτική διαδικασία επιτυχής. Όταν ένα άτομο ενημερώνεται για την φύση της νόσου και του δίνονται οδηγίες για το τι μπορεί να κάνει, του δίνεται η δυνατότητα να αποκτήσει κατά κάποιο τρόπο τον έλεγχο της κατάστασης. Σύμφωνα με τους Treacy & Mayer (2000) τα πιο κοινά εργαλεία εκπαίδευσης περιλαμβάνουν προφορικές οδηγίες, συνεδρίες ατομικές αλλά και ομαδικές, γραπτές οδηγίες, ακουστικά μέσα και ηλεκτρονικά μέσα.

3.4 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έχουν και υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (>6,5%) είναι πιο επιρρεπή στην εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ένα χειρουργημένο άτομο με διαβήτη που θα εμφανίσει επιπλοκές μετά την επέμβαση θα χρειαστεί να νοσηλευτεί για μεγαλύτερο χρονικό

διάστημα, ενώ και ο κίνδυνος θνητότητας είναι μεγαλύτερος. Όταν αυτές οι μετεγχειρητικές επιπλοκές παρατείνονται, τότε δυσχεραίνεται και η ποιότητα ζωής των ατόμων.

Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο για επιπλοκές και μια από τις συχνότερες που εμφανίζονται αφορά την μόλυνση σε γυναίκες που χειρουργούνται για καρκίνο του ενδομητρίου. Κατά τους Iavazzo et al (2016) φαίνεται να υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ γυναικών που έχουν αυξημένο δείκτη μάζας σώματος με συνοδό σακχαρώδη διαβήτη και καρκίνο στα γυναικολογικά όργανα, ενώ για κάθε αύξηση 5Kg/m^2 ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 1,59.

Ο κίνδυνος αυτές οι γυναίκες να εμφανίσουν επιπλοκές μετά το χειρουργείο εξαρτάται από την διάρκεια του ΣΔ, από τα επίπεδα της HbA1c, προηγούμενες επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα και από τυχόν συννοσηρότητες. Ο σχετικός κίνδυνος μετεγχειρητικών μολύνσεων είναι 3,4 σε άτομα με υψηλά επίπεδα HbA1c (Iavazzo et al, 2016).

Σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε ολική ή μερική μαστεκτομή, ο κίνδυνος μετεγχειρητικής μόλυνσης, επούλωσης του τραύματος και νέκρωσης αυξάνεται ακόμα περισσότερο λόγω του σακχαρώδη διαβήτη, της συνοδού παχυσαρκίας και της υπέρτασης, συγκριτικά με γυναίκες που δεν έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Ειδικότερα γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή με επίπεδα γλυκόζης αίματος προεγχειρητικά $\geq 150\text{mg/dl}$ φάνηκε ότι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να μολυνθεί η περιοχή του τραύματος μετεγχειρητικά και αυτό γιατί ένα υπεργλυκαιμικό περιβάλλον ευνοεί την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών (Rifkin et al, 2019).

Σύμφωνα με τους Kaseda et al (2021) ένα τραύμα είναι πιο πιθανόν να μολυνθεί όταν βρίσκεται στο στάδιο της επούλωσης καθώς τότε αναπτύσσονται φλεγμονώδεις διαδικασίες. Όταν σε αυτό το στάδιο το χειρουργημένο άτομο εμφανίσει διαταραχές των επιπέδων της γλυκόζης, κυρίως υπεργλυκαιμία, η μόλυνση είναι πολύ πιο πιθανόν να συμβεί. Ωστόσο και προεγχειρητικά είναι σημαντική η διατήρηση της ευγλυκαιμίας για την αποφυγή επιπλοκών μετεγχειρητικά.

Η καθυστερημένη επούλωση τραύματος είναι άλλη μια επιπλοκή που εμφανίζεται μετά το χειρουργείο. Σε μεγάλες καρδιολογικές επεμβάσεις και σε επεμβάσεις που εφαρμόζονται στην κοιλιακή χώρα για την αφαίρεση όγκου, η καθυστέρηση της επούλωσης μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών στο τραύμα.

Σε ασθενείς με ΣΔ τα μακροφάγα δεν λειτουργούν το ίδιο αποτελεσματικά όπως σε έναν υγιή άνθρωπο με αποτέλεσμα να μην μπορούν να δημιουργήσουν γρήγορα καινούργιους ιστούς στην περιοχή της τομής λόγω της μειωμένης αγγειογένεσης που τα χαρακτηρίζει (Okonkwo & Dipietro, 2017).

Γνωστή είναι και η σχέση μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και σακχαρώδη διαβήτη. Άτομα αντρικού φύλου με ΣΔ τύπου 2, ηλικιωμένοι άνω των 65 ετών, καπνιστές με ιστορικό καρδιακής νόσου που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή, είναι πιο ευάλωτοι τόσο στην εμφάνιση καρκίνου των πνευμόνων όσο και στην εμφάνιση επιπλοκών μετά το χειρουργείο. Μάλιστα ο κίνδυνος μόλυνσης του χειρουργημένου τραύματος είναι μεγαλύτερος στον πληθυσμό των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη όπως μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος θανάτου (Kaseda et al, 2021).

Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη που υποβάλλονται σε λεμφαδεκτομή εξαιτίας κακοήθους μελανώματος διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν μετεγχειρητικές επιπλοκές, μερικές από τις οποίες είναι το λεμφοίδημα, ο πόνος, η μόλυνση και η δημιουργία υγρώματος (seroma), ενώ δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις επανεμφάνισης του καρκίνου. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές σε τέτοιου είδους επέμβαση κυμαίνονται μεταξύ 23-77% και μεταξύ των παραγόντων κινδύνου συγκαταλέγονται η ηλικία, οι άντρες, οι καπνιστές και άτομα με ΣΔ (Sars et al, 2020).

Η επέμβαση στον εγκέφαλο και συγκεκριμένα στην υπόφυση όταν υπάρχει καρκινικός όγκος συνδέεται με μια πληθώρα μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η μνηιγγίτιδα, οι επιπλοκές από τον εγκεφαλονωτιαίο μυελό είναι μερικές από αυτές. Η θνητότητα είναι αυξημένη σε τέτοιου είδους επεμβάσεις όπως και η παραμονή των ατόμων στο νοσοκομείο παρατείνεται (do Amaral et al, 2021).

Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να επέλθει έπειτα από επέμβαση μερικής νεφρεκτομής για την αφαίρεση του όγκου. Παράγοντες κινδύνου πρόκλησης νεφρικής ανεπάρκειας μετεγχειρητικά είναι ο ΣΔ, η πρωτεϊνουρία και η υπέρταση ενώ σύμφωνα με την μελέτη των Bhindi et al (2019) τα υψηλά επίπεδα eGFR προεγχειρητικά και το αντρικό φύλο συνδέονται με μικρότερο κίνδυνο να προκύψει μια τέτοια κατάσταση.

Χειρουργικές επεμβάσεις καρκίνου του θυρεοειδούς δεν είναι σπάνιο να συνοδεύονται από επιπλοκές, παρόλες τις βελτιώσεις στις χειρουργικές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί

τα τελευταία χρόνια. Οι κυριότερες επιπλοκές αφορούν εμπύρετες καταστάσεις μετά το χειρουργείο, αιμορραγίες, αιμάτωμα, θρομβολυτικά επεισόδια, συμπτώματα από το καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα καθώς επίσης και επιπλοκές πιο ειδικές όπως είναι ο υποπαραθυρεοειδισμός (Papaleontiou et al, 2017).

Οι περιπτώσεις αιματώματος και αιμορραγίας κυμαίνονται σε ποσοστό 0,3-2,1%. Αν ένα άτομο έχει συνάμα και σακχαρώδη διαβήτη οι παραπάνω επιπλοκές μπορούν να διαταράξουν τις τιμές γλυκόζης αίματος και να επιβραδύνουν την ανάρρωση, ενώ αυξάνεται και ο κίνδυνος λοίμωξης. Τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας είναι περισσότερο επιρρεπή (Papaleontiou et al, 2017).

Μια άλλη επιπλοκή που μπορεί να προκύψει είναι η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη έπειτα από ολική παγκρεατεκτομή λόγω νεοπλασίας, κάτι που οδηγεί στην επανεισαγωγή των ατόμων στο νοσοκομείο. Πρόκειται για μια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από παντελή έλλειψη ινσουλίνης, από ανεπάρκεια του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου και από την έλλειψη γλυκαγόνης. Τα άτομα αυτά έχουν μεγάλο κίνδυνο να εμφανίσουν υπογλυκαιμία, ειδικά μετά την χορήγηση γευματικής ινσουλίνης. Τα επεισόδια της υπογλυκαιμίας χαρακτηρίζονται από μέτρια έως σοβαρά (Maker et al, 2017).

Η υποογκαιμία η οποία μπορεί να προκύψει από αιμορραγία ή αφυδάτωση είναι η κατάσταση εκείνη στην οποία ο όγκος αίματος δεν είναι επαρκής για την διατήρηση επαρκούς καρδιακής παροχής, την διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και της αιμάτωσης των ιστών κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια, ενώ το οίδημα που μπορεί να προκύψει λόγω της απότομης αιμάτωσης των ιστών μπορεί να οδηγήσει στην συλλογή ασκίτικου υγρού, σε επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος, σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και σε καθυστέρηση της επουλωτικής ικανότητας των τραυμάτων (Amisaki et al, 2019). Η κατάσταση δυσχεραίνεται ακόμα περισσότερο όταν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης, καθώς μια τέτοια επιπλοκή θα οδηγήσει σε οξείες επικίνδυνες για την ζωή των ατόμων καταστάσεις (Van Ness-Otunnu et al, ,2013).

Οι όγκοι που αναπτύσσονται στα επινεφρίδια οδηγούν στην έκκριση μεγαλύτερης ποσότητας κορτιζόλης, σύνδρομο που ονομάζεται “Υποκλινικός Υπερκορτιζολισμός”. Κύρια χαρακτηριστικά αυτού του συνδρόμου είναι η ινσουλινοαντίσταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και το μεταβολικό σύνδρομο (δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία) καθώς επίσης και η οστεοπόρωση. Όλα τα άτομα που διαγιγνώσκονται με καρκίνο των επινεφριδίων θα πρέπει να ελέγχονται και για την παρουσία του υποκλινικού

υπερκορτιζολισμού, ενώ οι πιθανότητες τα άτομα αυτά να εμφανίσουν ΣΔ είναι μεγαλύτερες, όπως μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου, ενδεχομένως λόγω του διαβήτη και της αντίστασης στην ινσουλίνη (Lopez et al, 2016).

Η λαπαροσκοπική αφαίρεση καρκινικού όγκου που έχει αναπτυχθεί στα επινεφρίδια συνδέεται με λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως είναι η απώλεια αίματος και ο μετεγχειρητικός πόνος, απαιτούνται λιγότερες ημέρες νοσηλείας, ο κίνδυνος νοσηρότητας είναι μικρότερος, ενώ και η κινητικότητα του εντέρου είναι πιο άμεση (Balla et al, 2020). Ωστόσο η επινεφριδεκτομή μετά το χειρουργείο μπορεί να συνοδεύεται από ανεπάρκεια του εναπομείναντος επινεφριδίου σε κορτιζόλη (Di Dalmazi et al, 2014). Σε αυτήν την περίπτωση απαιτείται η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών για όσο χρονικό διάστημα κρίνεται απαραίτητο και η παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος καθώς τα φάρμακα αυτά προκαλούν υπεργλυκαιμία (Roberts et al, 2018).

Τέλος η θνητότητα μετεγχειρητικά αυξάνεται σε άτομα που έχουν ΣΔ και καρκίνο κατά περίπου 50%. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως άτομα με σακχαρώδη διαβήτη βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης του τραύματος. Η εμφάνιση μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών από τον διαβήτη μεταξύ των οποίων είναι η διαβητική νεφροπάθεια, η περιφερική αγγειακή νόσος και η καρδιαγγειακή νόσος, είναι συνήθως αποτέλεσμα του αρρυθμισμού ΣΔ και της μεγάλης διάρκειας του. Η υπεργλυκαιμία και τα υψηλά επίπεδα HbA1c συνδέονται με τον κίνδυνο θανάτου είτε λόγω της μόλυνσης που μπορεί να οδηγήσει σε σήψη είτε λόγω του εμφράγματος του μυοκαρδίου (Barone et al, 2010).

3.5 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΔ

Ο καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος είναι από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους, όταν δε συνυπάρχει και σακχαρώδης διαβήτης η κατάσταση δυσχεραίνεται ακόμα περισσότερο. Τις περισσότερες φορές η θεραπευτική αντιμετώπιση εκλογής είναι η

χειρουργική αφαίρεση του όγκου, δεδομένου όμως ότι τα άτομα έχουν ΣΔ, ο κίνδυνος εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι μεγάλος.

Οι πιο κοινές επιπλοκές που προκύπτουν έπειτα από την επέμβαση αφορούν την πρόωγη αίσθηση κορεσμού, την παλινδρόμηση, τον μετεωρισμό, την αιμορραγία, τον ειλεό, τις συμφύσεις, την ναυτία, τον έμετο, την δυσφορία στην περιοχή της άνω και κάτω κοιλίας, τον πόνο, τις ερυγές και το αίσθημα κόπωσης.

Μετά από οισοφαγογαστρεκτομή το 98% των χειρουργημένων ατόμων αναφέρει κατάθλιψη συνοδευόμενη από φτωχή ποιότητα ζωής, καθυστερημένη εντερική κινητικότητα και γαστρική κένωση, μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους, παλινδρόμηση και συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα. (Antonowicz et al, 2020). Η παλινδρόμηση εκδηλώνεται με βήχα, δυσκολία στην αναπνοή και πνευμονία (Nakahara et al, 2018).

Το κοιλιακό άλγος που προκύπτει μπορεί να είναι αποτέλεσμα δυσκοιλιότητας λόγω της καθυστερημένης έναρξης της εντερικής λειτουργίας, ενώ η δυσφαγία μπορεί να οφείλεται σε ισχαιμία ή σε φλεγμονή στο σημείο της αναστόμωσης (Antonowicz et al, 2020).

Το βράγχος της φωνής, η καυσalgία στην περιοχή του στέρνου και η δυσκαταποσία είναι επίσης συχνές επιπλοκές μετά την αφαίρεση όγκου από την περιοχή του οισοφάγου και εμφανίζονται στο 40-70% των χειρουργημένων ασθενών (Nakahara et al, 2018).

Επίσης η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη καθυστερεί την επούλωση του τραύματος με αποτελέσματα πολλές φορές την διαρροή υγρών από την περιοχή της αναστόμωσης και αίματος από την περιοχή των ραμμάτων με αποτέλεσμα τον κίνδυνο μόλυνσης του τραύματος, την αύξηση των ημερών νοσηλείας και του κόστους για το σύστημα υγείας.

Το σύνδρομο Dumping μπορεί να εμφανιστεί τόσο μετά από οισοφαγεκτομή για την εκρίζωση καρκινικού όγκου όσο και μετά από επέμβαση αφαίρεσης καρκίνου του στομάχου. Πρόκειται για μια κατάσταση στην οποία η τροφή περνάει πολύ γρήγορα από τον στόμαχο στον δωδεκαδάκτυλο, λόγω των ανατομικών αλλαγών που έχει υποστεί είτε ο οισοφάγος είτε το στομάχι (Scarpellini et al, 2020).

Το σύνδρομο Dumping χαρακτηρίζεται από 2 τύπους, το πρώιμο σύνδρομο dumping με έναρξη δράσης τα 30 λεπτά μετά την λήψη φαγητού, που εκδηλώνεται με ναυτία,

κοιλιακό άλγος και διαρροϊκές κενώσεις, ταχυκαρδία και υπόταση (Antonowicz et al, 2020) και το όψιμο σύνδρομο dumping του οποίου τα συμπτώματα εμφανίζονται μερικές ώρες μετά το φαγητό (1-3 ώρες) και το οποίο εκδηλώνεται με συμπτώματα υπογλυκαιμίας όπως είναι η πείνα, η ζαλάδα και ληθαργικότητα, το τρέμουλο, καταστάσεις που θυμίζουν αντιδραστική υπεργλυκαιμία (Scarpellini et al, 2020).

Μια άλλη επιπλοκή που συνοδεύει αρκετές φορές την χειρουργική αφαίρεση όγκου από τον οισοφάγο είναι η απώλεια βάρους. Η κατάσταση αυτή προκύπτει λόγω των ανατομικών αλλαγών που υφίσταται ο οισοφάγος, κάτι που επηρεάζει την φυσιολογική διαδικασία της πέψης (Baker et al, 2016).

Σύμφωνα με τους Antonowicz et al (2020), οι γαστρεντερικές μετεγχειρητικές επιπλοκές αμέσως μετά την χειρουργική επέμβαση στον στόμαχο για την αφαίρεση του καρκινικού όγκου διαπιστώνονται στο 18% των χειρουργημένων ασθενών, ενώ το 9% αφορά εκροή υγρών από την περιοχή της αναστόμωσης, το 5% ειλεό και το 3% αιμορραγίες.

Όπως και στην περίπτωση της οισοφαγεκτομής, έτσι και έπειτα από την γαστρεκτομή είναι πολύ πιθανόν να εμφανίσουν τα άτομα σύνδρομο Dumping. Μελέτες δείχνουν το 67% να παρουσιάζουν πρώιμο σύνδρομο Dumping και το 36% όψιμο σύνδρομο Dumping (Mine et al, 2010).

Ένας τρόπος για να τεθεί η διάγνωση αυτού του συνδρόμου, είναι το τεστ δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης με την χορήγηση 75gr άνυδρης γλυκόζης από το στόμα. Εάν μετά την χορήγηση της γλυκόζης παρατηρηθεί αύξηση του αιματοκρίτη πάνω από 3% ή αν οι παλμοί είναι πάνω από 100 το λεπτό τότε γίνεται λόγος για το πρώιμο σύνδρομο, ενώ αν τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος είναι <50mg/dl συνοδευόμενα από συμπτώματα υπογλυκαιμίας και τα οποία αντιμετωπίζονται έπειτα από την λήψη τροφής, τότε γίνεται λόγος για όψιμο σύνδρομο Dumping (Antonowicz et al, 2020).

Το κοιλιακό άλγος έπειτα από την λήψη τροφής ενδεχομένως να οφείλεται σε απόφραξη που έχει υποστεί ο δωδεκαδάκτυλος στο σημείο της αναστόμωσης με τον στόμαχο ή στο σημείο της χοληδόχου κύστης. Στην περίπτωση αυτή απαιτείται εκ νέου χειρουργική επέμβαση για να αποκατασταθεί η απόφραξη και να αντιμετωπισθούν τα συμπτώματα των ασθενών (Antonowicz et al, 2020).

Οι επιπλοκές έπειτα από επέμβαση γαστρικού καρκίνου φαίνεται ότι έχουν να κάνουν και με την μεγάλη ηλικία, την ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, την χρόνια πνευμονοπάθεια, τα χαμηλά επίπεδα αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης προεγχειρητικά καθώς επίσης και με την ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου (Li et al, 2017).

Οι επεμβάσεις στο πάγκρεας για αφαίρεση καρκινικού όγκου, συνδέονται με μεγάλο κίνδυνο ενδοπεριτοναϊκής σήψης καθώς και θνητότητας, ενώ αυξάνεται και ο κίνδυνος πρόκλησης ανευρύσματος και αιμορραγίας, κατάσταση απειλητική για την ζωή των ατόμων. Το ανεύρυσμα και η επερχόμενη αιμορραγία μπορεί να προκύψουν από την ρήξη της παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας (Strobel et al, 2019). Επίσης δεν είναι σπάνιο στις μετεγχειρητικές επιπλοκές του καρκίνου του παγκρέατος να εμφανιστεί και ειλεός.

Η μετεγχειρητική εμφάνιση συριγγίου στο πάγκρεας είναι άλλη μια σημαντική επιπλοκή που μπορεί να προκύψει μετά το χειρουργείο. Πρόκειται για την αδυναμία επούλωσης της αναστόμωσης τμήματος του παγκρέατος ή ακόμα και την διαφυγή παγκρεατικών χυμών από το σημείο του τραύματος (Hakert et al, 2011). Η ύπαρξη του σακχαρώδη διαβήτη δυσχεραίνει την επούλωση των τραυμάτων, έτσι επεμβάσεις στο πάγκρεας για την αφαίρεση όγκου αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών συριγγίων (Peng et al, 2017).

Σε άτομα με ΣΔ που υφίστανται παγκρεατεκτομή, η κατάσταση του διαβήτη φαίνεται να δυσχεραίνεται. Επίσης παρατηρείται και ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος που συνεπάγεται σιδηροπενική αναιμία, οστεοπόρωση, ανεπάρκεια σε βιταμίνη D, σύνδρομο Dumping (Antonowicz et al, 2020) και την εμφάνιση διαβήτη που δεν προϋπήρχε λόγω ανεπάρκειας της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος (διαβήτης τύπου 3c ή παγκρεατογενής διαβήτης) (Burkhart et al, 2015).

Άτομα κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας ή με σακχαρώδη διαβήτη για αρκετά χρόνια φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν μετεγχειρητικά έμφραγμα μυοκαρδίου ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μετά από ηπατεκτομή για καρκίνο, ειδικά αν αυτά τα άτομα έχουν ήδη εμφανίσει μακροαγγειακές επιπλοκές λόγω του ΣΔ, καταστάσεις που αυξάνουν και τις ημέρες νοσηλείας. Επίσης αυξάνεται και ο κίνδυνος θνητότητας μετεγχειρητικά σε άτομα με ΣΔ2 και διαβητική νεφροπάθεια που υποβάλλονται σε χειρουργική αφαίρεση όγκου του ήπατος (Dedinska et al, 2017).

Η μόλυνση του χειρουργημένου τραύματος είναι η πιο συχνή επιπλοκή που συνοδεύει άτομα που έχουν υποβληθεί σε ηπατεκτομή και που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ατόμων αυτών καθώς διαταράσσει τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος ενώ αυξάνει την παραμονή στον νοσοκομείο λόγω της καθυστερημένης επούλωσης.

Η αιμορραγία που μπορεί να ακολουθήσει ένα χειρουργείο ήπατος, διαγιγνώσκεται από την πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και αν τα επίπεδα της είναι πολύ χαμηλά απαιτείται μετάγγιση μετεγχειρητικά. Η εμφάνιση ασκίτη συνεπάγεται παρακέντηση ή την λήψη διουρητικών έπειτα από το χειρουργείο (Yang et al, 2019). Ο ειλεός και η απόφραξη του εντέρου μπορεί επίσης να συνοδέψει ένα τέτοιο χειρουργείο (Tamandl et al, 2015).

Τα χαμηλά επίπεδα μέσης αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ηπατεκτομή για κακοήθεια, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ζωτικά όργανα (όπως είναι οι νεφροί και ο εγκέφαλος), είναι απαραίτητο να τροφοδοτούνται με επαρκή ποσότητα αίματος για να λειτουργούν ικανοποιητικά κάτι που δεν συμβαίνει όταν η μέση αρτηριακή πίεση βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα. Μέση αρτηριακή πίεση περίπου 83mmHg αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης ασκίτη (Amisaki et al, 2019).

Πάνω από το 50% των ατόμων που υποβάλλονται σε επέμβαση για την αφαίρεση καρκινικού όγκου από τμήμα του παχέος εντέρου εμφανίζουν μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ μετεγχειρητικά ειλεός μπορεί να εμφανιστεί στο 20-30% των περιπτώσεων ο οποίος οφείλεται σε διαρροή υγρών από το σημείο της αναστόμωσης (Lam & Jones, 2020).

Η διαρροή υγρών στο σημείο της αναστόμωσης συναντάται στο 7% περίπου των περιπτώσεων ημικολεκτομής. Αν και πρόκειται για μια συνηθισμένη επιπλοκή, θέτει σε κίνδυνο την ζωή των ατόμων διότι μπορεί να οδηγήσει σε σήψη και σε θάνατο (Battersby et al, 2017). Λόγω της κατάστασης αυτής διαταράσσονται και τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος πρόκλησης Διαβητικής Κετοξέωσης και Υπερωσμωτικής Μη Κετωτικής Κατάστασης.

Συνήθως οι διαρροές αυτές παρατηρούνται σε άτομα αντρικού φύλου, παχύσαρκα ($BMI > 35 \text{kg/m}^2$) στα οποία έχει προηγηθεί χημειοακτινοθεραπεία και με τον όγκο να είναι μεγαλύτερος από 5 εκατοστά (Clifford et al, 2019).

Εκτός από την εκροή υγρών στο σημείο όπου έγινε η αναστόμωση παρατηρείται αν και σε σπάνιες περιπτώσεις και αιμορραγία σε εκείνο το σημείο σε ποσοστό 0,4-4%. Οι

περιπτώσεις του σοβαρού αριθμού αιμορραγίας παρατηρούνται στο 1% των χειρουργημένων ατόμων. Η αιμορραγία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και θνησιμότητας (Lou et al, 2014).

Σε άτομα με ΣΔ που λαμβάνουν είτε αντιδιαβητικά δισκία είτε ινσουλίνη, καπνιστές, άντρες και με χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού προεγχειρητικά είναι πιο πιθανόν να συμβεί μια αναστομωτική αιμορραγία και έτσι απαιτείται θεραπευτική προσέγγιση με την χορήγηση συνήθως φαρμακευτικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση της (Parthasarathy et al, 2017).

Μια άλλη επιπλοκή σύμφωνα με τους Lam & Jones (2020) αφορά στην καθυστερημένη κινητικότητα του εντέρου, κατάσταση που επίσης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ειλεού και να αυξήσει την παραμονή των ατόμων στο νοσοκομείο. Ενώ η έλλειψη εντερικής κινητικότητας μπορεί να οδηγήσει και στον σχηματισμό φλεγμονής.

Τέλος μετεγχειρητικές επιπλοκές μπορεί να προκύψουν μετά από ογκολογικές επεμβάσεις στο γαστρεντερικό σύστημα σε ηλικιωμένα κυρίως άτομα τα οποία παρουσιάζουν σαρκοπενία (Tamura et al, 2019), η οποία βρέθηκε να είναι στενά συνδεδεμένη με τον σακχαρώδη διαβήτη. Η σαρκοπενία χαρακτηρίζεται από την απώλεια μυϊκής μάζας και από την μειωμένη μυϊκή δύναμη και λειτουργία των μυών, οι μηχανισμοί ανάπτυξης της φαίνεται να έχουν να κάνουν με την ινσουλινοαντίσταση, την χρόνια φλεγμονή, την δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και το οξειδωτικό stress όπως συμβαίνει και με την περίπτωση του ΣΔ (Umegaki H, 2016).

Λόγω της απώλειας μυϊκής μάζας εξαιτίας της σαρκοπενίας που συνοδεύει κάποια άτομα με σακχαρώδη διαβήτη προεγχειρητικά και της αδυναμίας λήψης τροφής ή κατάποσης που ακολουθεί μετεγχειρητικά, τα άτομα αυτά έχουν μεγάλες πιθανότητες να εμφανίσουν υπογλυκαιμικά επεισόδια (Umegaki H, 2016). Οι συνεχόμενες υπογλυκαιμίες μπορούν να διαταράξουν το επίπεδο συνείδησης, ενώ η παράταση παραμονής στο νοσοκομείο προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος και οι τυχόν οξείες καταστάσεις που μπορεί να προκύψουν αυξάνουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικών ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει εάν τα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν αντιδιαβητική αγωγή από το στόμα και έχουν καρκίνο γαστρεντερικού συστήματος εμφανίζουν ή όχι μετεγχειρητικές επιπλοκές μετά από χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπισή του σε σύγκριση με τα άτομα που λαμβάνουν ινσουλίνη.

Με βάση τον σκοπό της μελέτης προκύπτουν τα παρακάτω ερευνητικά ερωτήματα:

- Υπάρχει διαφορά στην ύπαρξη μετεγχειρητικών επιπλοκών σε άτομα με ΣΔ2 και καρκίνο γαστρεντερικού συστήματος με βάση το είδος της αντιδιαβητικής αγωγής;
- Υπάρχει διαφορά στην ύπαρξη μετεγχειρητικών επιπλοκών με βάση το είδος του χειρουργείου και των χαρακτηριστικών του καρκίνου;
- Υπάρχει διαφορά στην εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών με βάση τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά;
- Υπάρχει μεταβολή των καρκινικών δεικτών CEA και CA 19,9 μετά το χειρουργείο;
- Υπάρχει διαφορά στην εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών βάση των καρκινικών δεικτών CEA και CA 19,9 πριν και μετά το χειρουργείο;
- Υπάρχει διαφορά στην ύπαρξη μετεγχειρητικών επιπλοκών που να σχετίζεται με τα βιοχημικά χαρακτηριστικά;
- Ποιοι είναι οι προβλεπτικοί παράγοντες ύπαρξης μετεγχειρητικών επιπλοκών;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 130 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος που νοσηλεύτηκαν κατά τα έτη 2018-2021 στο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο» και τα οποία υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση της κοιλιακής χώρας για την αντιμετώπιση του.

Έγινε μελέτη συνολικά 200 φακέλων από τα τμήματα του νοσοκομείου από τους οποίους οι 70 αποκλείστηκαν καθώς δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Ως κριτήρια επιλογής του δείγματος ορίστηκαν η ύπαρξη Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ανεξαρτήτου χρονικής διάρκειας του, η λήψη αντιδιαβητικής αγωγής είτε με την χρήση δισκίων, είτε ινσουλίνης, είτε συνδυασμού και των δυο, η ύπαρξη καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος, η χειρουργική επέμβαση και η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Έγινε μελέτη των φακέλων των ασθενών κατά τους μήνες Ιούλιο και Αύγουστο. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η εν λόγω μελέτη δημιουργήθηκε ένα είδος ερωτηματολογίου (βλ. Παράρτημα) προκειμένου να ληφθούν τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών καθώς και στοιχεία βιοχημικών μετρήσεων. Επίσης και στοιχεία σχετικά με το είδος και το στάδιο του καρκίνου, το είδος της επέμβασης, την ύπαρξη επιπλοκών. Αναλυτικά λήφθηκαν στοιχεία σχετικά με το φύλο, την ηλικία, το βάρος σώματος, το BMI, το ύψος, την οικογενειακή κατάσταση, την επαγγελματική κατάσταση, το ασφαλιστικό ταμείο, την διάρκεια του ΣΔ2, την γλυκόζη αίματος πριν και μετά το χειρουργείο, την HbA1c, το είδος της αντιδιαβητικής θεραπευτικής αγωγής, την ύπαρξη ή όχι επιπλοκών λόγω του διαβήτη και ποια επιπλοκή παρουσιάστηκε, το κάπνισμα, το HDL, το LDL, τα TRG, την αιμοσφαιρίνη, τον αιματοκρίτη, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα

αιμοπετάλια, τιμές SGOT, SGPT, γ-GT, CPK, την ουρία, την κρεατινίνη, την αλκαλική φωσφατάση, το LDH, το aPPT, PTINR και την λευκωματίνη. Το δεύτερο σκέλος αφορούσε στοιχεία για το είδος και το στάδιο του καρκίνου, τιμές CEA και CA 19,9 πριν και μετά το χειρουργείο, την λήψη ή όχι χημειοθεραπείας και το σκεύασμα αυτής, την εφαρμογή ακτινοθεραπείας ή όχι, την λήψη ή μη ανοσοθεραπείας και το είδος αυτής, την λήψη ή όχι κορτιζόνης, το είδος της χειρουργικής επέμβασης στην οποία υποβλήθηκαν οι ασθενείς καθώς και το αν εμφάνισαν ή όχι μετεγχειρητικές επιπλοκές.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του προγράμματος IBM SPSS® , version 25 (IBM Corp. in Armonk, NY). Πραγματοποιήθηκε περιγραφική ανάλυση των δημογραφικών, κλινικών χαρακτηριστικών και βιοχημικών ασθενών της μελέτης. Για τις ποιοτικές μεταβλητές πραγματοποιήθηκε υπολογισμός σχετικών συχνοτήτων (%) και απόλυτων συχνοτήτων ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές \pm τυπικές.

Διερευνήθηκε η μεταβολή των καρκινικών δεικτών CEA και CA 19,9 μετά το χειρουργείο με τον μη παραμετρικό έλεγχο Wilcoxon, καθώς τα δεδομένα δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή.

Για να διερευνηθούν οι κατανομές των μετεγχειρητικών επιπλοκών βάση των κλινικών, βασικών δημογραφικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών, εφαρμόστηκε ο έλεγχος χ^2 του Pearson (ή Fisher's exact test όταν δεν πληρούνταν το κριτήριο της ελάχιστης αναμενόμενης συχνότητας). Για να επιτραπεί η ανάλυση για την διερεύνηση της επίδρασης των δημογραφικών χαρακτηριστικών, πραγματοποιήθηκαν επανακωδικοποιήσεις στις ποιοτικές μεταβλητές όπου χρειαζόταν.

Για να διερευνηθούν οι παράγοντες που προβλέπουν την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, υπολογίστηκαν δύο μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης. Στο πρώτο προστέθηκαν το χειρουργείο και ο τύπος διαβητικής θεραπείας ενώ στο δεύτερο προστέθηκαν το φύλο, ηλικία, αιματοκρίτης, γλυκόζη πριν το χειρουργείο, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, LDH κατηγορίες, λευκωματίνη, Appt, CEA μετά το χειρουργείο και CA 19,9 μετά το χειρουργείο. Υπολογίστηκαν οι δείκτες Wald και odds ratio για το κάθε παράγοντα.

Ως κριτήριο σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$.

ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Σε όλη την διάρκεια της παρούσας μελέτης εφαρμόστηκε ο ΥΠ' ΑΡΙΘΜ. 4624/2019 Νόμος, που αφορά την Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα, μέτρα εφαρμογής του Κανονισμού (ΕΕ) 2016/679 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 27ης Απριλίου 2016 για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και ενσωμάτωση στην εθνική νομοθεσία της Οδηγίας (ΕΕ) 2016/680 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 27ης Απριλίου 2016 και πιο συγκεκριμένα το Άρθρο 30 «Επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα για σκοπούς επιστημονικής ή ιστορικής έρευνας ή συλλογής και τήρησης στατιστικών στοιχείων».

Για την διεξαγωγή της μελέτης ζητήθηκε άδεια από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο» όπου πρωτίστως είχε υποβληθεί το πρωτόκολλο της έρευνας προς έγκριση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

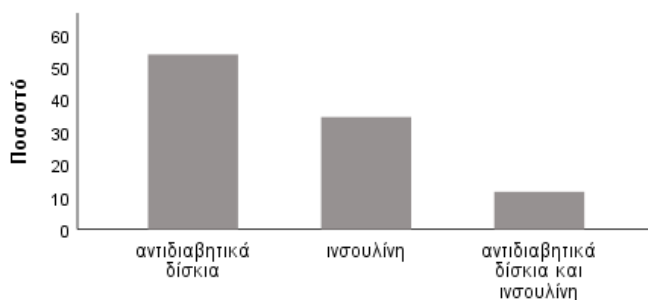
Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης. Συνολικά, οι φάκελοι 130 ογκολογικών ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη διερευνήθηκαν. Το 63,1% ήταν άνδρες ενώ η μέση ηλικία ήταν $64,37 \pm 10,17$ έτη με μικρότερη ηλικία τα 32 έτη και μεγαλύτερη τα 83 έτη. Όσον αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το 67,7% των ασθενών ήταν έγγαμοι ενώ λίγο πάνω από τους μισούς ήταν συνταξιούχοι (54,6%). Όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά, το 43,1% έχει φυσιολογικό Δείκτη Μάζα Σώματος ενώ το 29,2% ήταν υπέρβαροι ενώ το 23,1% παχύσαρκοι. Μόλις το 4,6% των ασθενών της μελέτης ήταν λιποβαρείς. Τέλος, το 59,2% των ασθενών ήταν καπνιστές. Σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά του διαβήτη, το 44,6% έχει διαγνωσθεί με Σακχαρώδη Διαβήτη για πάνω από 10 χρόνια ενώ το 53,8% λαμβάνει μόνο αντιδιαβητικά δισκία με τους υπόλοιπους να είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι όπου το 11,5% λαμβάνει ινσουλίνη και δισκία ενώ το 34,6% βρίσκεται μόνο σε θεραπεία ινσουλίνης (γράφημα 1). Ωστόσο, το 92,3% δεν έχουν κάποια επιπλοκή του Σακχαρώδη Διαβήτη. Όσον αφορά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, το 76,2% είχε υψηλά επίπεδα άνω του ορίου πριν το χειρουργείο ενώ το 64,6% είχε υψηλά επίπεδα γλυκόζης μετά το χειρουργείο. Τέλος, το 55,4% είχε πετύχει τον στόχο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και βασικά κλινικά στοιχεία των ασθενών της μελέτης.

Μεταβλητές		n	(%)
Φύλο	άνδρας	82	63,1
	γυναίκα	48	36,9
ηλικία	< 64 ετών	65	50,0
	≥ 65 ετών	65	50,0
	Μέση τιμή±τυπική απόκλιση (εύρος) έτη	64,37±10,17 (32-83)	
Οικογενειακή κατάσταση	έγγαμος	88	67,7
	άγαμος	34	26,2
	χήρος	6	4,6

	διαζευγμένος	2	1,5
Επαγγελματική κατάσταση	ιδιωτικός υπάλληλος	23	17,7
	δημόσιος υπάλληλος	8	6,2
	ελεύθερος επαγγελματίας	9	6,9
	οικιακά	12	9,2
	άνεργος	6	4,6
	συνταξιούχος	71	54,6
	αγρότης	1	0,8
Ασφάλιση	Δημόσια ασφάλιση	122	93,8
	Ιδιωτική ασφάλιση	2	1,5
	Ανασφάλιστος	6	4,6
Δείκτης Μάζας Σώματος	λιποβαρής	6	4,6
	φυσιολογικό βάρος	56	43,1
	υπέρβαρος	38	29,2
	παχύσαρκος	30	23,1
Κάπνισμα	όχι	53	40,8
	ναι	77	59,2
Διάρκεια Σακχαρώδη Διαβήτη (έτη)	<10 έτη	72	55,4
	>10 έτη	58	44,6
Είδος θεραπευτικής αγωγής	αντιδιαβητικά δισκία	70	53,8
	ινσουλίνη	45	34,6
	αντιδιαβητικά δισκία και ινσουλίνη	15	11,5
Επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη	νευροπάθεια κάτω άκρων	5	3,8
	αμφιβληστροειδοπάθεια	2	1,5
	περιφερική αγγειακή νόσο	3	2,3
	χωρίς επιπλοκές	120	92,3
Γλυκόζη πριν το χειρουργείο (<126mg/dl)	Χαμηλά επίπεδα	31	23,8
	Υψηλά επίπεδα	99	76,2
	Μέση τιμή±τυπική απόκλιση (εύρος) 131,55±51,30 (66-368) mg/dL		
Γλυκόζη μετά το χειρουργείο (>126mg/dl)	Χαμηλά επίπεδα	46	35,4
	Υψηλά επίπεδα	84	64,6
	Μέση τιμή±τυπική απόκλιση (εύρος) 122,92±41,97 (63-279)		

	mg/dL		
Αιμοσφαιρίνη γλυκοζυλιωμένη (HbA1c)	Δεν πέτυχε τον στόχο (HbA1c \geq 7)	58	44,6
	Πέτυχε τον στόχο (HbA1c \leq 7)	72	55,4
	Μέση τιμή±τυπική απόκλιση (εύρος) 7,78±1,63 (5,8-12,3)%		



Γράφημα 1. Σχετική συχνότητα της θεραπείας για τον διαβήτη που ακολουθούν οι ασθενείς της μελέτης.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έχουν να κάνουν με τον καρκίνο. Το 26,9% των ασθενών είχαν καρκίνο του παγκρέατος, το 20,8% είχε καρκίνο στομάχου, το 13,8% είχε καρκίνο του παχέος εντέρου, το 14,6% είχε του ορθού, το 4,6% είχε του ήπατος, το 3,8% είχε του οισοφάγου και το 3,8% είχε των χοληφόρων πόρων ενώ μόλις το 0,8% είχε καρκίνο του πρωκτικού δακτυλίου και παρομοίως του πρωκτού και τυφλού. Όσον αφορά τα στάδια του καρκίνου, το 56,9% των ασθενών είναι σταδίου 3, το 20% είναι σταδίου 2, το 12,3% είναι στο στάδιο 4 ενώ μόλις το 10,8% είναι στάδιο 1. Το 93,1% είναι σε χημειοθεραπεία, το 10,8% είναι σε ανοσοθεραπεία ενώ το 38,5% λαμβάνει κορτιζόνη. Το 78,6% των ασθενών σε ανοσοθεραπεία λαμβάνει το Avastin.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά καρκίνου των ασθενών.

Μεταβλητές	n	(%)
Είδος καρκίνου	ήπατος	6 4,6

	οισοφάγου	5	3,8
	ορθού	19	14,6
	παγκρέατος	35	26,9
	παχέος εντέρου	18	13,8
	πρωκτικού δακτυλίου	1	0,8
	πρωκτού	1	0,8
	σιγμοειδούς	12	9,2
	στομάχου	27	20,8
	τυφλού	1	0,8
	χοληφόρων πόρων	5	3,8
Στάδιο καρκίνου	στάδιο 1	14	10,8
	στάδιο 2	26	20,0
	στάδιο 3	74	56,9
	στάδιο 4	16	12,3
Χημειοθεραπεία	Όχι	9	6,9
	Ναι	121	93,1
	5-fu	2	1,7
	Abraxane+gemcitabine	1	0,8
	Abraxane+gemnil	1	0,8
	Capecitabine	4	3,3
	Carbotaxol	3	2,5
	Cisplatin	3	2,5
	Cisplatin+5fu	2	1,7
	Cisplatin+etoposide	1	0,8
	Cisplatin+gemcitabine	2	1,7
	Flot	4	3,3
	Folfiri	8	6,6
	Folfirinox	16	13,2
	Folfox	34	28,1
	Folfox-4	10	8,3
	Folfox-6	14	11,6
	Gemcitabine	1	0,8
	Gemcitabine+ paclitaxel	1	0,8

	Oxaliplatin+capecitabine	1	0,8
	Xeloda	5	4,1
	Xelox	8	6,6
Ανοσοθεραπεία	Όχι	116	89,2
	Ναι	14	10,8
	Atezolizumab-Bevacizumab	3	21,4
	Avastin	11	78,6
Κορτιζόνη	όχι	80	61,5
	ναι	50	38,5

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα στοιχεία των ασθενών σε σχέση με το χειρουργείο. Ο πιο συχνός τύπος χειρουργείου ήταν η παγκρεατεκτομή (23,8%) ενώ το 59,2% και το 41,5% των ασθενών είχαν υψηλές τιμές στους καρκινικούς δείκτες CEA και CA 19.9 αντίστοιχα πριν το χειρουργείο. Μετά το χειρουργείο το 60% και το 40% των ασθενών είχαν χαμηλές τιμές στους καρκινικούς δείκτες CEA και CA 19.9 αντίστοιχα. Όσον αφορά την έκβαση της επέμβασης, το 60% των ασθενών αντιμετώπιζε κάποια μετεγχειρητική επιπλοκή με τους πιο συχνούς να είναι ο ειλεός (10,3%), η Διαπύση χειρουργικού τραύματος (7,7%) και η αιμορραγία από το ορθό (7,7%).

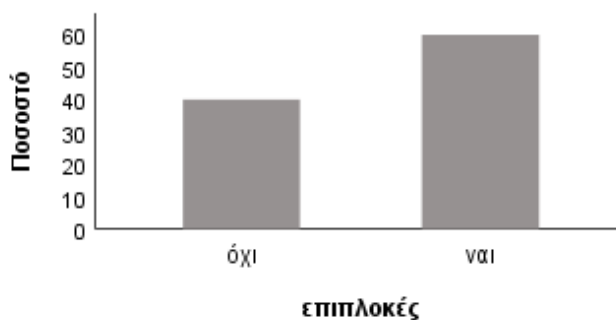
Πίνακας 3. Κλινικά στοιχεία των ασθενών σε σχέση με το χειρουργείο

Μεταβλητές		n	(%)
Τύπος χειρουργείου	Ανώτερη Γαστρεκτομή	1	,8
	Αριστερή Ημικολεκτομή	1	,8
	Αριστερή Ηπατεκτομή	4	3,1
	Γαστρεκτομή	4	3,1
	Δεξιά Ημικολεκτομή	4	3,1
	Δεξιά Κολεκτομή	3	2,3
	Ημικολεκτομή	7	5,4
	Ηπατεκτομή	5	3,8
	Κολεκτομή	2	1,5
	Μερική Γαστρεκτομή	1	,8
	Μερική Ηπατεκτομή	2	1,5

		Οισοφαγεκτομή	5	3,8
		Ολική Γαστρεκτομή	8	6,2
		Ορθεκτομή	4	3,1
		Ορθοσιγμοειδεκτομή	7	5,4
		Παγκρεατεκτομή	31	23,8
		Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή	4	3,1
		Πρωκτεκτομή	2	1,5
		Σιγμοειδεκτομή	11	8,5
		Υφολική Γαστρεκτομή	12	9,2
		Υφολική Γαστρεκτομή Και Δεξιά Ημικολεκτομή	1	0,8
		Υφολική Κολεκτομή	2	1,5
		Χαμηλή Πρόσθια Ορθεκτομή	9	6,9
CEA προ χειρουργείου		Φυσιολογικές Τιμές	51	39,2
		Υψηλές Τιμές	77	59,2
		Ελλείπουσες Τιμές	2	1,5
		Μέση τιμή±τυπική απόκλιση (εύρος) 51,69±260,12 (2816-51,70)		
CEA μετά χειρουργείου		Φυσιολογικές Τιμές	51	39,2
		Χαμηλές Τιμές	78	60,0
		Ελλείπουσες Τιμές	1	0,8
		Μέση τιμή±τυπική απόκλιση (εύρος) 27,40±27,40 (0,54-540)		
CA 19,9 προ χειρουργείου		Φυσιολογικές Τιμές	74	56,9
		Υψηλές Τιμές	54	41,5
		Ελλείπουσες Τιμές	2	1,5
		Μέση τιμή±τυπική απόκλιση (εύρος) 417,72±1404,82 (0,06-10439,08)		
CA 19,9 μετά χειρουργείου		Φυσιολογικές Τιμές	76	58,5
		Χαμηλές Τιμές	52	40,0
		Ελλείπουσες Τιμές	2	1,5
		Μέση τιμή±τυπική απόκλιση (εύρος) 239,30±828,91 (0,04-7559)		
Επιπλοκές		όχι	52	40,0
		ναι	78	60,0
		Αιματέμεση	4	5,1
		Αιματοχεσία	1	1,3

Αιμορραγία	1	1,3
Αιμορραγία από το ορθό	6	7,7
Αιμορραγικές κενώσεις	1	1,3
Αλλοιώσεις στην κοίτη της εξαιρεθείσας ουράς του παγκρέατος	1	1,3
Αναιμία	1	1,3
Απόστημα πύελου	1	1,3
Απόφραξη πρωκτικού δακτυλίου	1	1,3
Απώλεια οροαιματηρού υγρού από την παροχέτευση	2	2,6
Ασκίτης	2	2,6
Αύξηση αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία	1	1,3
Διαπύηση χειρουργικού τραύματος	6	7,7
Διαρροϊκές κενώσεις	1	1,3
Διαρροϊκές κενώσεις με ίχνη καφέ κηλίδων	1	1,3
Διάταση κολοβώματος οισοφάγου	1	1,3
Δυσκαταποσία	1	1,3
Ειλεός	8	10,3
Εκκολπωματίτιδα	1	1,3
Εκροή ορογόνου υγρού από την περιοχή των ραμμάτων	1	1,3
Εκροή ορογόνου υγρού από το σημείο των ραμμάτων, διήθηση πυλαίας φλέβας	1	1,3
Εκροή πύου	2	2,6
Εκροή υγρών από την περιοχή των ραμμάτων, πνευμοθώρακας, αιμόπτυση	1	1,3
Εκροή υγρών από το σημείο των ραμμάτων	3	3,9
Ενδοκοιλιακή λοίμωξη	2	2,6
Εξέρυθρη αναστόμωση, διάβρωση αναστόμωσης	1	1,3
Ερυθρότητα κολοβώματος	1	1,3
Ίκτερος	3	3,8
Μέλαινα κένωση	1	1,3
Μετεγχειρητικές αλλοιώσεις	1	1,3

	Μόλυνση τραύματος	2	2,6
	Νέκρωση πέριξ γαστροστομίας	1	1,3
	Οίδημα γαστροαναστόμωσης	1	1,3
	Παγκρεατικό συρίγγιο	1	1,3
	Περιτονίτιδα	1	1,3
	Πνευμονική εμβολή	1	1,3
	Πυώδης περιτονίτιδα, ειλεός	1	1,3
	Ρήξη ραμμάτων	1	1,3
	Συμφύσεις	1	1,3
	Συρίγγιο	4	5,1
	Τεινεσμός	1	1,3
	Υποτροπή κολοβώματος	1	1,3
	Φλεγμονώδης συλλογή στην κοιλιακή χώρα, ασκίτης	1	1,3
	Χολαγγειίτιδα	1	1,3
	Χολώδης έμετος	2	2,6



Γράφημα 2. Γράφημα της σχετικής συχνότητας των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης ενώ στον πίνακα 5 παρουσιάζονται οι συνεχείς τιμές των βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Στις μετρήσεις HDL (63,1%), LDL (60%), TRG (65,4%), LDH (76,2), λευκωματίνη (76,9%), Appt (70%), ουρία (88,5%), οξαλοξική τρανσαμινάση (78,5%), INR (80,8%), CPK (82,3%), λευκά αιμοσφαίρια (63,8) και αιμοπετάλια (84,6%), οι

περισσότεροι ασθενείς είχαν φυσιολογικές τιμές. Στις μετρήσεις, όμως, αιμοσφαιρίνη (46,2%), αιματοκρίτης (41%), κρεατινίνη (39,2%) και γ-GT (γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση) (49,2%), λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν φυσιολογικές τιμές.

Πίνακας 4. Φυσιολογικές, χαμηλές και υψηλές τιμές των βιοχημικών μετρήσεων των ασθενών της μελέτης.

Μεταβλητές		n	(%)
HDL mgdl	>45 (φυσιολογικές)	82	63,1
	<45 (χαμηλές)	48	36,9
LDL mgdl	<100 (φυσιολογικές)	78	60,0
	>100 (υψηλές)	52	40,0
TRG mgdl - τριγλυκερίδια	<150 (φυσιολογικές)	85	65,4
	>150 (υψηλές)	45	34,6
Αιμοσφαιρίνη	Χαμηλή (<12gr/dl)	69	53,1
	Κανονική (12-16 gr/dl)	60	46,2
	Υψηλή (>16 gr/dl)	1	0,8
Αιματοκρίτης	Κανονικές τιμές (36-47%)	32	41,0
	Χαμηλές τιμές (<36%)	46	59,0
LDH	χαμηλές τιμές (<140 U/L)	9	6,9
	κανονικές τιμές (140-280 U/L)	99	76,2
	υψηλές τιμές (>280 U/L)	22	16,9
Λευκωματίνη	Χαμηλές (<3,5 g/dl)	21	16,2
	Φυσιολογικές (3,5-5 g/dl)	100	76,9
	Υψηλές (>5 g/dl)	9	6,9
Appt	Χαμηλές (<25 sec)	14	10,8
	Φυσιολογικές (25-30 sec)	91	70,0
	Υψηλές (>30 sec)	25	19,2
ουρία	Φυσιολογικές (<50 mg/dl για άνω των 65 ετών <71 md/dl για άνω των 65 ετών)	115	88,5
	υψηλές	15	11,5

κρεατινίνη	Χαμηλές (<0,5 mg/dl)	73	56,2
	Φυσιολογικές (0,5-0,95 mg/dl)	51	39,2
	Υψηλές (>0,95 mg/dl)	6	4,6
αλκαλική φωσφατάση (ALP)	Φυσιολογικές (35-104 U/L)	61	46,9
	Υψηλές (>104 U/L)	69	53,1
οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT)	Φυσιολογικές (<32 U/L)	102	78,5
	Υψηλές (>32 U/L)	28	21,5
Πυροσταφυλική Τρανσαμινάση (SGPT \ ALT)	Φυσιολογικές (<33 U/L)	98	75,4
	Υψηλές (>33 U/L)	32	24,6
γ-GT (γ-γλουταμυλ- τρανσφεράση, GGT)	Φυσιολογικές (5-36 U/L)	64	49,2
	Υψηλές (>36 U/L)	66	50,8
INR	Φυσιολογικές (0,8-1,2)	105	80,8
	Υψηλές (1,2)	25	19,2
CPK	χαμηλές	21	16,2
	Φυσιολογικές (άνδρες 24-195 U/L, γυναίκες 24-170 U/L)	107	82,3
	υψηλές	2	1,5
Λευκά αιμοσφαίρια	Χαμηλές (<4.0 K/μl)	11	8,5
	Φυσιολογικές (4.0-10.0 K/μl)	83	63,8
	Υψηλές (>10.0 K/μl)	36	27,7
Αιμοπετάλια	Χαμηλές (<150 K/μl)	6	4,6
	Φυσιολογικές (150-400 K/μl)	110	84,6
	Υψηλές (>400 K/μl)	14	10,8

Πίνακας 5. Περιγραφικά στοιχεία των βιοχημικών μετρήσεων.

	Μικρότερη τιμή	Μεγαλύτερη τιμή	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Αιμοσφαιρίνη	3,72	17,90	12,32	2,09
Αιματοκρίτης	14,70	51,20	37,76	5,78

Λευκά αιμοσφαίρια	3880,00	20700,00	8830,77	3593,28
Αιμοπετάλια	10500,00	960000,00	299711,54	137306,35
Sgot	6,00	347,00	36,83	50,41
Sgpt	6,00	569,00	40,45	66,12
γ-GT	7,00	2231,00	165,41	353,95
Cpk	11,00	337,00	48,25	39,76
Ουρία	10,60	131,00	35,47	17,50
Κρεατινίνη	0,20	29,60	0,93	2,55
Αλκαλική φωσφατάση alp	36,00	2154,00	201,84	276,88
LDH	21,00	3006,00	256,32	332,36
Αρpt	20,60	367,00	33,06	30,01
Ιnr	0,81	3,13	1,06	0,25
Λευκωματίνη	1,05	7,60	4,13	0,92

Μεταβολή των καρκινικών δεικτών CEA και CA19,9 μετά το χειρουργείο.

Ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon έδειξε πως τα επίπεδα CEA των ασθενών μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μετά το χειρουργείο ($Z = -3,32$, $p = 0,001$), όπου η διάμεσος στην πρώτη μέτρηση ήταν 5,38 ενώ στη δεύτερη 5,23. Έδειξε, επίσης, πως τα επίπεδα CA19,9 των ασθενών μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μετά το χειρουργείο ($Z = -4,00$, $p < 0,001$), όπου η διάμεσος στην πρώτη μέτρηση ήταν 21,39 ενώ στη δεύτερη ήταν 21 (πίνακας 6).

Πίνακας 6. Έλεγχοι Wilcoxon των μετρήσεων CEA και CA19,9 πριν και μετά το χειρουργείο.

	Διάμεσος	Q1-Q3*	Z	p
CEA πριν το χειρουργείο	5,38	2,48-14,38	-3,32	0,001
CEA μετά το χειρουργείο	5,23	2,08-10,00		
CA19,9 πριν το χειρουργείο	21,39	7,55-97,25	-4,00	< 0,001
CA19,9 μετά το χειρουργείο	21,00	6,91-99,73		

*.Σημείωση. Q1-Q3 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, 1^ο τεταρτημόριο- 3^ο τεταρτημόριο)

Συσχέτιση κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με την εμφάνιση επιπλοκών μετά το χειρουργείο.

Αρχικά, διερευνήθηκε εάν οι ογκολογικοί ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν μόνο αντιδιαβητικά δισκία εμφανίζουν ή όχι μετεγχειρητικές επιπλοκές μετά από χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τους ινσουλινοεξαρτώμενους ογκολογικούς ασθενείς που ήταν το κύριο ερευνητικό ερώτημα της μελέτης (πίνακας 7). Το 54,3% των ασθενών που λαμβάνει μόνο δισκία παρουσίασε επιπλοκές μετά το χειρουργείο ενώ το 68,3% των ασθενών που λαμβάνουν ινσουλίνη (είτε με τα δισκία είτε όχι) παρουσίασε επιπλοκές. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική [$\chi^2(1) = 2,67, p = 0,10$].

Πίνακας 7. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση αντιδιαβητικής αγωγής.

επιπλοκές	Λαμβάνει μόνο δισκία n (%)	Λαμβάνει ινσουλίνη n (%)	χ^2 (df)	p
όχι	32 (45,7%)	19 (31,7%)	2,67 (1)	0,10
ναι	38 (54,3%)	41 (68,3%)		

Το άλλο ερευνητικό ερώτημα αφορούσε τη συσχέτιση των επιπλοκών με το είδος χειρουργείου. Οι τύποι χειρουργείων ενώθηκαν σε γενικές κατηγορίες (γαστρεκτομή, κολεκτομή, ηπατεκτομή, οισοφαγεκτομή, ορθεκτομή, παγκρεατεκτομή και σιγμοειδεκτομή, πρωκτετομή). Καθώς, μόνο δύο ασθενείς έκαναν πρωκτετομή, για να επιτραπεί η ανάλυση, αφαιρέθηκαν από την ανάλυση. Ο έλεγχος Fisher's exact test δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τύπων χειρουργείου ως προς τις επιπλοκές (Fisher's exact test = 4,77, $p = 0,59$). Ωστόσο, οι τύποι χειρουργείου με τα υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών ήταν η παγκρεακτομή (70,3%) και η κολεκτομή (68,4%) (πίνακας 8).

Πίνακας 8. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση τύπου χειρουργείου

επιπλοκές	Γαστρεκτομή	Ημικολεκτομή ή κολεκτομή ή	Ηπατεκτομή	Οισοφαγεκτομή	Ορθεκτομή	Παγκρεατεκτομή	σιγμοειδεκτομή ή	Fisher's exact test	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	4,7	0,59
Όχι	12 (46,2%)	6 (31,6%)	6 (54,5%)	3 (60%)	7 (36,8%)	11 (29,7%)	5 (45,5%)	7	
Ναι	14 (53,8%)	13 (68,4%)	5 (45,5%)	2 (40%)	12 (63,2%)	26 (70,3%)	6 (54,5%)		

Παρακάτω παρουσιάζονται οι αναλύσεις βάση των υπόλοιπων κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών. Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται οι μετεγχειρητικές επιπλοκές βάσει δημογραφικών και βασικών κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις σε καμία από τις μεταβλητές ($p > 0,05$). Ωστόσο, μεγαλύτερες σχετικές συχνότητες επιπλοκών παρατηρήθηκαν στους άνω των 65 ετών (66,2%), σε εκείνους με άνω των 10 ετών διάρκειας Σακχαρώδη Διαβήτη (65,5%), με υψηλές τιμές γλυκόζης άνω του ορίου πριν το χειρουργείο (64,6%) και εκείνους με άνω του 7 γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (66,7%). Καθώς, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, είναι σημαντικό να ερμηνευτούν αυτά τα αποτελέσματα με προσοχή.

Πίνακας 9. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση δημογραφικών και βασικών κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών

Μεταβλητές	Με επιπλοκές n (%)	χ^2 (df)	<i>p</i>	
φύλο	Άνδρας	49 (59,8%)	0,1(1)	0,80
	γυναίκα	30 (62,5%)		

ηλικία	<65 ετών	36 (55,4%)	1,58 (1)	0,21
	≥65 ετών	43 (66,2%)		
BMI	Λιποβαρής	4 (66,7%)	0,93*	0,83
	Φυσιολογικό βάρος	36 (64,3%)		
	Υπέρβαρος	21 (55,3%)		
	παχύσαρκος	18 (60%)		
Κάπνισμα	Όχι	33 (62,3%)	0,08 (1)	0,77
	Ναι	46 (59,7%)		
Διάρκεια ΣΔ σε χρόνια	<10	41 (56,9%)	0,99 (1)	0,32
	>10	38 (65,5%)		
Γλυκόζη πριν το χειρουργείο	Φυσιολογικές τιμές	15 (48,4%)	2,62 (1)	0,11
	Υψηλές τιμές	64 (64,6%)		
Γλυκόζη μετά το χειρουργείο	Φυσιολογικές τιμές	28 (60,9%)	0	1
	Υψηλές τιμές	51 (60,7%)		
HbA1c	<7% στόχος	31 (53,4%)	2,35 (1)	0,12
	>7% δεν πέτυχε τον στόχο	48 (66,7%)		
*. Fisher's exact test				

Στον πίνακα 10 παρουσιάζονται οι μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση των χαρακτηριστικών καρκίνου των συμμετεχόντων. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών καρκίνου και των μετεγχειρητικών επιπλοκών ($p = ns$). Μεγαλύτερες συχνότητες παρατηρήθηκαν σε εκείνους που είναι 3^{ου} σταδίου (63,5%), 4^{ου} σταδίου (68,8%), που δεν κάνουν ακτινοθεραπεία (63,4%) και που δεν κάνουν ανοσοθεραπεία (62,1%). Καθώς, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, είναι σημαντικό να ερμηνευτούν αυτά τα αποτελέσματα με προσοχή.

Πίνακας 10. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση των χαρακτηριστικών καρκίνου.

Μεταβλητές		Με επιπλοκές n (%)	χ^2 (df)	<i>p</i>
Είδος καρκίνου	ήπατος	2 (33,3%)	4,57 (7)	0,75
	οισοφάγου	2 (40%)		
	ορθού & πρωκτικού δακτυλίου& πρωκτού	14 (66,7%)		
	παγκρέατος	24 (68,6%)		
	παχέος εντέρου & τυφλού	12 (63,2%)		
	σιγμοειδούς	7 (58,3%)		
	στομάχου	15 (55,6%)		
	χοληφόρων πόρων	3 (60%)		
	Στάδιο καρκίνου	Στάδιο 1		
Στάδιο 2		14 (53,8%)		
Στάδιο 3		47 (63,5%)		
Στάδιο 4		11 (68,8%)		
Ακτινοθεραπεία	Όχι	71 (63,4%)	2,33 (1)	0,13
	Ναι	8 (44,4%)		
Ανοσοθεραπεία	Όχι	72 (62,1%)	0,76 (1)	0,38
	Ναι	7 (50%)		
Κορτιζόνη	Όχι	49 (61,3%)	0,20 (1)	0,89
	Ναι	30 (60%)		

Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται οι μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση των καρκινικών δεικτών CEA και CA19,9 πριν και μετά το χειρουργείο. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη CA19.9 μετά το χειρουργείο όπου μεγαλύτερη συχνότητα ασθενών με υψηλές τιμές CA19.9 μετά το χειρουργείο αντιμετώπιζαν μετεγχειρητικές επιπλοκές (73,1%) σε σχέση με εκείνους που έχουν χαμηλές (52,6%) [$\chi^2 = 5,42 (1), p = 0,02$].

Πίνακας 11. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση των καρκινικών δεικτών CEA και CA19,9 πριν και μετά το χειρουργείο

Μεταβλητές		Με επιπλοκές n (%)	χ^2 (df)	<i>p</i>
CEA πριν το χειρουργείο	Χαμηλές	27 (52,9%)	2,76(1)	0,1
	Υψηλές	52 (67,5%)		
CEA μετά το χειρουργείο	Χαμηλές	29 (56,9%)	0,46 (1)	0,50
	Υψηλές	49 (62,8%)		
CA19.9 πριν το χειρουργείο	Χαμηλές	41 (55,4%)	1,65 (1)	0,20
	Υψηλές	36 (66,7%)		
CA19.9 μετά το χειρουργείο	Χαμηλές	40 (52,6%)	5,42 (1)	0,02
	Υψηλές	38 (73,1%)		

Στον πίνακα 12 παρουσιάζονται οι μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση βιοχημικών χαρακτηριστικών. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία μεταβλητή ($p = ns$). Ωστόσο, παρατηρήθηκε πως περισσότεροι ασθενείς με χαμηλή τιμή LDH (88,9%) , υψηλή τιμή Λευκοματίνης (88,9%) και χαμηλή τιμή Appt (71,4%) είχαν επιπλοκές. Καθώς, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, είναι σημαντικό να ερμηνευτούν αυτά τα αποτελέσματα με προσοχή.

Πίνακας 12. Μετεγχειρητικές επιπλοκές βάση των βιοχημικών χαρακτηριστικών.

Μεταβλητές		Με επιπλοκές n (%)	χ^2 (df)	<i>p</i>
HDL mgdl	>45	50 (61%)	0,004 (1)	0,95
	<45	29 (60,4%)		
LDL mgdl	<100	47 (60,3%)	0,02 (1)	0,88
	>100	32 (61,5%)		
TRG mgdl	<150	51 (60%)	0,06 (1)	0,80
	>150	28 (62,2%)		
Αιματοκρίτης	Κανονικές	32 (59,3%)	0,09 (1)	0,77
	Χαμηλές	47 (61,8%)		

Αιμοσφαιρίνη	Χαμηλή	39 (56,5%)	2,85*	0,20
	Κανονική	40 (66,7%)		
	Υψηλή	0 (0%)		
LDH	Χαμηλές τιμές	8 (88,9%)	5,03	0,80
	Κανονικές τιμές	61 (61,6%)		
	Υψηλές τιμές	10 (45,5%)		
Λευκωματίνη	Χαμηλές τιμές	11 (52,4%)	3,55*	0,17
	Κανονικές τιμές	60 (60%)		
	Υψηλές τιμές	8 (88,9%)		
Arpt	Χαμηλές τιμές	10 (71,4%)	0,75 (2)	0,69
	Κανονικές τιμές	54 (59,3%)		
	Υψηλές τιμές	15 (60%)		
*. Fisher's exact test				

Προβλεπτικοί παράγοντες των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Υπολογίστηκαν δύο μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, ώστε να διερευνηθούν οι επιδράσεις των κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών στις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Στο πρώτο προστέθηκαν το χειρουργείο και ο τύπος διαβητικής θεραπείας ενώ στο δεύτερο προστέθηκαν το φύλο, ηλικία, αιματοκρίτης, γλυκόζη πριν το χειρουργείο, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, LDH κατηγορίες, λευκωματίνη, Arpt, CEA μετά το χειρουργείο και CA 19,9 μετά το χειρουργείο.

Το πρώτο μοντέλο δεν εξηγούσε τα δεδομένα σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο ($\chi^2 (7) = 6,53, p = 0,479$). Ωστόσο, το δεύτερο ήταν στατιστικά σημαντικό ($\chi^2 (15) = 29,37, p = 0,01$). Το μοντέλο εξηγούσε το 33,8% (Nagelkerke R^2) της συνολικής μεταβλητότητας, όπου το 73,8% των ασθενών είχαν κατανεμηθεί στις σωστές ομάδες. Στον πίνακα 13 παρουσιάζονται οι προβλεπτικοί παράγοντες του μοντέλου παλινδρόμησης. Οι ασθενείς με υψηλές τιμές CA 19,9 μετά το χειρουργείο ήταν 4,85 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν επιπλοκές από εκείνους με χαμηλές τιμές ενώ εκείνοι με κανονικές και υψηλές τιμές LDH ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν επιπλοκές ($p < 0,05$).

Πίνακας 13. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με έκβαση τις μετεγχειρητικές επιπλοκές.

	B	S.E.	Wald	OR	95% C.I.για OR	
					Lower	Upper
Γαστρεκτομή ^α			5,420			
Ημικολεκτομή ή κολεκτομή	0,52	0,82	0,39	1,67	0,33	8,40
Ηπατεκτομή	-1,25	0,99	1,61	0,29	0,04	1,98
Οισοφαγεκτομή	-0,46	1,30	0,12	0,63	0,05	8,16
Ορθεκτομή	0,66	0,81	0,66	1,93	0,39	9,48
Παγκρεατεκτομή	-0,56	0,81	0,48	0,57	0,12	2,77
Σιγμοειδεκτομή	-0,55	0,98	0,31	0,58	0,09	3,94
Ινσουλινοεξάρτηση Λαμβάνει μόνο δισκία ^α	0,46	0,61	0,55	1,58	0,47	5,25
Γυναίκα άνδρας ^α	-0,31	0,59	0,28	0,73	0,23	2,32
Ηλικία	0,02	0,03	0,67	1,02	0,97	1,07
Αιματοκρίτης χαμηλές τιμές	0,45	0,55	0,66	1,56	0,53	4,58
Γλυκόζη υψηλές τιμές πριν το χειρουργείο	0,79	0,59	1,80	2,20	0,70	6,93
HbA1c >7	0,43	0,64	0,44	1,53	0,44	5,36
Αιμοσφαιρίνη χαμηλή τιμή ^α			1,15			
Αιμοσφαιρίνη κανονική τιμή	0,66	0,62	1,15	1,94	0,58	6,53
Αιμοσφαιρίνη υψηλή κανονική τιμή	-20,96	40192,97	0,00	0,00	0,00	
LDH χαμηλές τιμές ^α			9,89			
LDH κανονικές τιμές	-2,57	1,22	4,43*	0,08	0,01	0,84
LDH υψηλές τιμές	-4,09	1,38	8,79**	0,02	0,00	0,25
Λευκωματίνη χαμηλές ^α			1,83			
Λευκωματίνη φυσιολογικές	-0,23	0,67	0,12	0,79	0,21	2,94
Λευκωματίνη υψηλές τιμές	1,63	1,54	1,11	5,08	0,25	104,72
Αρρτ χαμηλές τιμές ^α			2,10			

Αppt φυσιολογικές τιμές	-1,23	0,92	1,80	0,29	0,05	1,76
Αppt υψηλές	-0,75	1,04	0,52	0,47	0,06	3,64
CEA μετά το χειρουργείο υψηλές	0,52	0,52	1,03	1,69	0,61	4,65
CA19.9 μετά το χειρουργείο υψηλές	1,58	0,58	7,33 [*]	4,85	1,55	15,20
<p>Σημείωση. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ OR = odds ratio, ^a: ομάδα αναφοράς</p>						

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 είναι ένα χρόνια μεταβολικό νόσημα που εμφανίζει κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες με τον καρκίνο. Ο καρκίνος του γαστρεντερικού συστήματος αποτελεί αιτία θανάτου σχετιζόμενη από καρκίνους παγκοσμίως με ποσοστό 35% (Arnold et al, 2020). Ο κίνδυνος ένα άτομο με ΣΔ να παρουσιάσει μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η υπεργλυκαιμία και ο φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος προεγχειρητικά συνδέονται με τον αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης του χειρουργικού τραύματος και με την καθυστερημένη επουλωτική ικανότητα του οργανισμού (Tan et al, 2021).

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας δεν συμφωνούν με το κύριο ερευνητικό ερώτημα που τέθηκε. Αρχικά διερευνήθηκε η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος και σακχαρώδη διαβήτη 2 που λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία και η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρκίνο γαστρεντερικού συστήματος που λαμβάνουν ινσουλίνη, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Το συμπέρασμα που προέκυψε από την στατιστική ανάλυση δείχνει ότι η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι ανεξάρτητη από το είδος της αντιδιαβητικής αγωγής.

Στην συνέχεια διερευνήθηκε η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών με βάση το είδος του χειρουργείου για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Οι χειρουργικές επεμβάσεις αφορούσαν την οισοφαγεκτομή, την γαστρεκτομή, την κολεκτομή, την ηπατεκτομή, την παγκρεατεκτομή, την ορθεκτομή, την σιγμοειδεκτομή και την πρωκτεκτομή. Τα αποτελέσματα της έρευνας εμφάνισαν μη στατιστικά σημαντική διαφορά.

Ωστόσο η μελέτη έδειξε μείωση των επιπέδων CEA και CA 19,9 των ασθενών σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p=0,001$ και $p<0,001$ αντίστοιχα) μετά το χειρουργείο, τα αποτελέσματα της οποίας συμφωνούν με τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας όπως είναι των Jing et al (2014). Μείωση των επιπέδων Ca 19,9 αναφέρονται και στην μελέτη των Hata et al (2012). Ελαττωμένα επίπεδα του καρκινικού αντιγόνου αναφέρονται και στην μελέτη που διεξήχθη από τους Berger et al (2012) καθώς και στην μελέτη των Xu et al (2017). Αντίστοιχη μείωση αναφέρουν και οι Konishi et al (2018).

Τα επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την εκρίζωση του όγκου, σε περίπτωση όμως υπολείμματος καρκινικού

όγκου τα επίπεδα του CEA εξακολουθούν να παραμένουν αυξημένα (Xie et al, 2019). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν και με τα αποτελέσματα της έρευνας των Hall et al (2019) καθώς και με αυτά των Tsai et al (2016). Τα υψηλά επίπεδα των καρκινικών δεικτών και συγκεκριμένα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) στο διάστημα των 4 εβδομάδων μετά την χειρουργική αφαίρεση του όγκου επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα (Tsai et al, 2016). Σε ποσοστό ατόμων μεγαλύτερο από 70% που έχουν καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος και έχουν χειρουργηθεί εμφανίζεται μείωση του CEA (Konishi et al, 2018).

59,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εγχείριση εμφάνισαν μείωση των τιμών των καρκινικών δεικτών, ενώ λιγότεροι από τους μισούς εξακολούθησαν να έχουν υψηλά επίπεδα των CEA. Το προχωρημένο στάδιο του καρκίνου φάνηκε να σχετίζεται με αυτήν την αύξηση (Xie et al, 2019).

Χαμηλά παραμένουν τα επίπεδα CEA μετά την επέμβαση στις περισσότερες περιπτώσεις κατά τους Fan et al (2020), η έρευνα των οποίων κατέληξε στην διαγνωστική αξία του CEA 100 ημέρες μετά την επέμβαση, καθότι οι χαμηλές τιμές του καρκινικού δείκτη σχετίζονται με καλύτερη έκβαση καθώς επίσης εκείνο είναι και το χρονικό διάστημα που λαμβάνεται και η απόφαση εάν το χειρουργηθέν άτομο θα λάβει ή όχι χημειοθεραπεία.

Οι αυξημένοι καρκινικοί δείκτες (CEA και CA 19,9) μειώνονται μετά την επέμβαση για την αφαίρεση όγκου από τμήμα του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος με ηπατικές εστίες μετάστασης (Peltonen et al, 2018).

Εντούτοις μετεγχειρητικά παρουσιάστηκε αύξηση των επιπέδων CA 19,9 σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή λόγω ηπατικής και περιτοναϊκής μετάστασης (Tagaki et al, 2019). Αύξηση των επιπέδων παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά και σε άτομα με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος και συγκεκριμένα παγκρέατος που εμφάνισαν και μετάσταση στους λεμφαδένες (Kondo et al, 2017). Αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων εμφανίζεται και στην μελέτη των Motoi et al (2019).

Στις περιπτώσεις εκείνες που τα επίπεδα του CEA και του CA 19,9 δεν μειώθηκαν ή αυξήθηκαν μετά την χειρουργική επέμβαση η αιτία ήταν η επανεμφάνιση του καρκίνου ή η μετάσταση σε κάποιο από τα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος (Xu et al, 2018). Στο ίδιο αποτέλεσμα καταλήγει και η έρευνα των Tsai et al (2016).

Ομοίως και η μελέτη των Tomita et al (2015) αναφέρει ότι και σε άλλα είδη καρκίνου όπως αυτού των πνευμόνων οι τιμές CEA επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Σε περίπτωση που αυτό δεν γίνει, η αιτία είναι η μη ολική αφαίρεση του όγκου με αποτέλεσμα να εξακολουθούν να υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στο σώμα τα οποία και προκαλούν αύξηση του CEA.

Αύξηση όμως των επιπέδων CEA μετά το χειρουργείο, εμφανίζονται και στις περιπτώσεις εκείνες που το άτομο έχει παρουσιάσει μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως είναι η δυσλειτουργία των νεφρών, επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα (πνευμονία, ατελεκτασία), παραλυτικό ειλεό, είτε αυτές οφείλονται στην νάρκωση που έλαβε το άτομο είτε οφείλονται στην ίδια την επέμβαση (Filiz et al, 2009).

Το 1/3 των ατόμων με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος που χειρουργείται εξακολουθεί να έχει αυξημένα επίπεδα των καρκινικών δεικτών (Lin et al, 2011). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη των Bhatti et al (2015).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα των Huang et al (2020) στην οποία αναφέρεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνδέεται με τα αυξημένα επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου και του καρκινικού αντιγόνου σε άτομα με καρκίνο του παχέος εντέρου τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Τα αυξημένα επίπεδα των CEA και CA 19,9 σχετίζονται με την παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα με καρκίνο παγκρέατος, αύξηση που οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή και έκκριση των αντιγόνων αυτών από τα κακοήθη κύτταρα (Guo et al, 2010).

Στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε στην παρούσα έρευνα μεταξύ του καρκινικού δείκτη CA 19,9 μετά το χειρουργείο και του κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών, όπου οι ασθενείς που εξακολουθούσαν να έχουν υψηλές τιμές CA 19,9 μετά την χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο που προσέβαλε κάποιο όργανο του γαστρεντερικού συστήματος, ήταν και αυτοί που εμφάνισαν μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Δεν υπάρχουν στην διεθνή βιβλιογραφία αρκετές αντίστοιχες μελέτες που να συμφωνούν ή να αντικρούουν το συγκεκριμένο αποτέλεσμα της παρούσας έρευνας. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν την συσχέτιση των υψηλών επιπέδων των καρκινικών δεικτών CEA και CA 19,9 μετεγχειρητικά με την επανεμφάνιση του καρκίνου και την φτωχή πρόγνωση.

Ωστόσο μια μελέτη αναφέρει ότι οι υψηλές τιμές CA 19,9 μετά την επέμβαση φαίνεται ότι έχουν να κάνουν με το μέγεθος του όγκου, την μετάσταση σε λεμφαδένες και το προχωρημένο στάδιο καρκίνου. Οι Xu et al (2017), παρατήρησαν την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών και την δυσμενή έκβαση σε αυτήν την κατηγορία των ατόμων όπως και το μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης.

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου λόγω των φλεγμονωδών διαδικασιών που αναπτύσσονται καθώς επίσης και των φλεγμονωδών δεικτών. Άτομα μεγάλης ηλικίας των οποίων τα επίπεδα του καρκινικού αντιγόνου CA 19,9 και του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου CEA ήταν αυξημένα προεγχειρητικά και εξακολούθησαν να παραμένουν αυξημένα και μετά το χειρουργείο εμφάνισαν και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η ηλικία φάνηκε να σχετίζεται με την μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να ανταποκριθεί στο χειρουργικό τραύμα (Xie et al, 2020).

Στο συγκεκριμένο δείγμα πληθυσμού της παρούσας έρευνας, τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι άτομα με κανονικές και υψηλές τιμές LDH, ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν επιπλοκές. Δεν φαίνεται να υπάρχουν στην διεθνή βιβλιογραφία αντίστοιχα αποτελέσματα.

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της παρούσας έρευνας, είναι το γεγονός ότι δεν υπάρχει αντίστοιχη μελέτη τόσο στην ελληνική όσο και στην διεθνή βιβλιογραφία. Επίσης το γεγονός ότι πρόκειται για αναδρομική μελέτη δίνει την ευκαιρία να μελετηθεί στο μέλλον ακόμα μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού. Η πληθώρα δημογραφικών, κλινικών και άλλων στοιχείων που χρησιμοποιήθηκε αποτελεί ακόμα ένα πλεονέκτημα, τα οποία στοιχεία μπορούν να διερευνηθούν περαιτέρω για το πώς σχετίζονται με την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών. Τέλος δεν υπήρχε περιορισμός στην ηλικία, στο φύλο, στην διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, κάτι που δίνει την ευκαιρία για μια σφαιρική εικόνα σε ότι αφορά την εμφάνιση των μετεγχειρητικών επιπλοκών ανεξαρτήτου των παραπάνω παραγόντων.

Σε ότι αφορά τους περιορισμούς της έρευνας μεγαλύτερο δείγμα ατόμων ενδεχομένως να οδηγούσε σε διαφορετικά αποτελέσματα. Το είδος της αντιδιαβητικής αγωγής αφορούσε γενικά τα αντιδιαβητικά δισκία και την ινσουλίνη και όχι συγκεκριμένα. Η καταγραφή τιμών των καρκινικών δεικτών CEA και CA 19,9 δεν αφορούσε πάντα το ίδιο χρονικό διάστημα, ήτοι κάποιες τιμές καταγράφηκαν στους φακέλους των ασθενών 7 ημέρες μετά το χειρουργείο ενώ σε άλλες οι καρκινικοί δείκτες καταγράφηκαν 20-30

ημέρες μετά την χειρουργική επέμβαση. Τα διαφορετικά είδη καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος, τα διαφορετικά στάδια του καρκίνου καθώς και η ποικιλομορφία στις χειρουργικές επεμβάσεις ήταν κάποιοι επιπλέον περιορισμοί.

Συμπερασματικά λόγω των παραπάνω περιορισμών, τα αποτελέσματα της μελέτης έχουν οδηγήσει στην γενίκευση των αποτελεσμάτων, η ερμηνεία των οποίων πρέπει να γίνει με προσοχή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 από την στιγμή που θα διαγνωστεί σε ένα άτομο απαιτεί την διαρκή αντιμετώπιση του. Η ικανότητα αυτοδιαχείρισης του χρόνιου αυτού μεταβολικού νοσήματος είναι μείζονος σημασίας, καθώς η πλειονότητα των ατόμων θα χρειαστεί έστω και μια φορά στην ζωή του να χειρουργηθεί. Η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι ανεξάρτητη του είδους της αντιδιαβητικής αγωγής, κάτι που δείχνει πόσο σημαντική είναι η τήρηση των γλυκαιμικών επιπέδων για την αποφυγή επιπλοκών.

Η ανάγκη προληπτικού ελέγχου για την ανεύρεση τυχόν νεοπλασιών στο γαστρεντερικό σύστημα συνιστάται, καθώς σε άτομα που γίνεται η διάγνωση στα αρχικά στάδια παρατηρήθηκαν μικρότερες συχνότητες σε ότι αφορά την εμφάνιση επιπλοκών μετεγχειρητικά. Το γεγονός ότι ο σακχαρώδης διαβήτης έχει κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες με τον καρκίνο όπως και το γεγονός ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών καθιστά επιτακτική την ανάγκη για την ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης προεγχειρητικά.

Επίσης, η εκρίζωση του όγκου χωρίς να μείνουν υπολείμματα καρκινικών κυττάρων και ο λεμφαδενικός καθαρισμός όπου απαιτείται είναι σημαντικές ενέργειες προκειμένου να παραμείνουν τα επίπεδα των καρκινικών δεικτών χαμηλά και πιο συγκεκριμένα του καρκινικού αντιγόνου CA 19,9 καθώς η παρούσα έρευνα έδειξε ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Επιπλέον η χειρουργική επέμβαση είναι αυτή που συνήθως ενδείκνυται σε καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος καθώς αποτελεί θεραπεία εκλογής. Κάτι που αποδεικνύεται και από την παρούσα μελέτη και δείχνει την σημαντικότητα της στην μεταβολή των καρκινικών δεικτών.

Άτομα που έχουν σακχαρώδη διαβήτη για περισσότερο από 10 χρόνια, είναι άνω των 65 ετών και έχουν απορρυθμισμένα τα επίπεδα γλυκόζης αίματος καθώς και αν έχουν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη πάνω από 7%, προτείνεται ο αυστηρότερος προεγχειρητικός έλεγχος, καθώς ίσως να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Cancer Tomorrow (no date). Available at: [https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=16&single_unit=50&populations=](https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=16&single_unit=50&populations=30)

30

Cancer Tomorrow (no date). Available at: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?group_cancers=1&multiple_cancers=1&can

Eye health (no date). Available at: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/eye-health.html> (Accessed: 24 April 2021).cers=6_7_8_9_10_11_12_13&single_unit=500000 (Accessed: 19 May 2021).

IDF Diabetes Atlas (no date). Available at: <https://idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html> (Accessed: 29 March 2021).

Your Health Care Team | ADA (no date). Available at: <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/your-health-care-team> (Accessed: 11 June 2021).0&group_populations=1&multiple_populations=1 (Accessed: 23 May 2021).

What Is Cancer? - National Cancer Institute (no date). Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (Accessed: 24 December 2021).

A/L B Vasanth Rao, V. R. et al. (2019) 'Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. Elsevier Ltd, pp. 754–762. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.054.

Abdul-Latif, M. et al. (2020) 'Immunotherapy in gastrointestinal cancer: The current scenario and future perspectives', *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102030.

Adekola, K., Rosen, S. T. and Shanmugam, M. (2012) 'Glucose transporters in cancer metabolism', *Current Opinion in Oncology*. Curr Opin Oncol, pp. 650–654. doi: 10.1097/CCO.0b013e328356da72.

Ago, T. et al. (2018) 'Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke', *Neurology*, 90(17), pp. E1470–E1477. doi: 10.1212/WNL.0000000000005358.

Ahrén, B. (2019) 'DPP-4 inhibition and the path to clinical proof', *Frontiers in Endocrinology*, 10(JUN), p. 376. doi: 10.3389/fendo.2019.00376.

Akiboye, F. and Rayman, G. (2017) 'Management of Hyperglycemia and Diabetes in Orthopedic Surgery', *Current Diabetes Reports*. Current Medicine Group LLC 1. doi: 10.1007/s11892-017-0839-6.

Alam, U., Sloan, G. and Tesfaye, S. (2020) 'Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs', *Drugs*. Adis, pp. 363–384. doi: 10.1007/s40265-020-01259-2.

Alicic, R. Z., Rooney, M. T. and Tuttle, K. R. (2017) 'Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(12), pp. 2032–2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.

Allen, C., Her, S. and Jaffray, D. A. (2017) 'Radiotherapy for Cancer: Present and Future', *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V., pp. 1–2. doi: 10.1016/j.addr.2017.01.004.

Alloubani, A., Saleh, A. and Abdelhafiz, I. (2018) 'Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. Elsevier Ltd, pp. 577–584. doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.009.

Alsop, B. R. and Sharma, P. (2016) 'Esophageal Cancer', *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders, pp. 399–412. doi: 10.1016/j.gtc.2016.04.001.

Amisaki, M. et al. (2019) 'Impact of postoperative mean arterial pressure on the incidence of postoperative complications after hepatic resection for primary liver malignancy', *Surgery Today*, 49(6), pp. 488–497. doi: 10.1007/s00595-019-1759-7.

Antonowicz, S., Reddy, S. and Sgromo, B. (2020) 'Gastrointestinal side effects of upper gastrointestinal cancer surgery', *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. Bailliere Tindall Ltd. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101706.

Arnal, M. J. D., Arenas, Á. F. and Arbeloa, Á. L. (2015) 'Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries', *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press, pp. 7933–7943. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.7933.

Arnold, M. et al. (2020) 'Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer', *Gastroenterology*, 159(1), pp. 335–349.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.

Association, A. D. (2021) 'Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes—2021', *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), pp. S151–S167. doi: 10.2337/dc21-S011.

Association, A. D. (2015) 'Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers', *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association*, 33(2), p. 97. doi: 10.2337/DIACLIN.33.2.97.

Baena Ruiz, R. and Salinas Hernández, P. (2014) 'Diet and cancer: Risk factors and epidemiological evidence', *Maturitas*. *Maturitas*, pp. 202–208. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.010.

Baker, M. et al. (2016) 'A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy', *Clinical Nutrition*. Churchill Livingstone, pp. 987–994. doi: 10.1016/j.clnu.2015.08.010.

Balakumar, P., Maung-U, K. and Jagadeesh, G. (2016) 'Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus', *Pharmacological Research*. Academic Press, pp. 600–609. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.040.

Balla, A. et al. (2020) 'Are Adrenal Lesions of 6 cm or More in Diameter a Contraindication to Laparoscopic Adrenalectomy? A Case–Control Study', *World Journal of Surgery*, 44(3), pp. 810–818. doi: 10.1007/s00268-019-05287-2.

Barone, B. B. et al. (2010) 'Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: Systematic review and meta-analysis', *Diabetes Care*, 33(4), pp. 931–939. doi: 10.2337/dc09-1721.

Basu, S. et al. (2014) 'The basic principles of FDG-PET/CT imaging', *PET Clinics*. W.B. Saunders, pp. 355–370. doi: 10.1016/j.cpet.2014.07.006.

Battersby, N. et al. (2017) 'Relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: an international snapshot audit', *Colorectal Disease*, 19(8), pp. e296–e311. doi: 10.1111/codi.13646.

Berger, A. C. et al. (2012) 'Five year results of US intergroup/RTOG 9704 with postoperative CA 19-9 ≤ 90 U/mL and comparison to the CONKO-001 trial', *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 84(3). doi: 10.1016/J.IJROBP.2012.04.035.

Bhatti, I. et al. (2015) 'Utility of postoperative CEA for surveillance of recurrence after resection of primary colorectal cancer', *International journal of surgery (London, England)*, 16(Pt A), pp. 123–128. doi: 10.1016/J.IJSU.2015.03.002.

Bhindi, B. et al. (2019) 'Predicting Renal Function Outcomes After Partial and Radical Nephrectomy', *European urology*, 75(5), pp. 766–772. doi: 10.1016/J.EURURO.2018.11.021.

Bianconi, E. et al. (2013) 'An estimation of the number of cells in the human body', *Annals of Human Biology*, 40(6), pp. 463–471. doi: 10.3109/03014460.2013.807878.

Biersack, B. (2017) 'Interactions between anticancer active platinum complexes and non-coding RNAs/microRNAs', *Non-coding RNA Research*. KeAi Communications Co., pp. 1–17. doi: 10.1016/j.ncrna.2016.10.001.

Bray, F. et al. (2018) 'Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

Burkhart, R. A. et al. (2015) 'Incidence and Severity of Pancreatogenic Diabetes After Pancreatic Resection', *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 19(2), pp. 217–225. doi: 10.1007/s11605-014-2669-z.

Calder, P. C. (2015) 'Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health', *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. SAGE Publications Inc., pp. 18S-32S. doi: 10.1177/0148607115595980.

Camilo, V., Sugiyama, T. and Touati, E. (2017) 'Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection', *Helicobacter*. Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/hel.12405.

Campia, U. et al. (2019) 'Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future', *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc., pp. 1133–1141. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.043.

Chang, L. S. et al. (2018) 'Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints', *Endocrine Reviews*. Oxford University Press, pp. 17–65. doi: 10.1210/er.2018-00006.

Chang, S. C. and Yang, W. C. V. (2016) 'Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation', *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 146–153. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.003.

Chatterjee, S., Khunti, K. and Davies, M. J. (2017) 'Type 2 diabetes', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, pp. 2239–2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.

Chen, J., Pitmon, E. and Wang, K. (2017) 'Microbiome, inflammation and colorectal cancer', *Seminars in Immunology*. Academic Press, pp. 43–53. doi: 10.1016/j.smim.2017.09.006.

Chen, R., Ovbiagele, B. and Feng, W. (2016) 'Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes', *American Journal of the Medical Sciences*, 351(4), pp. 380–386. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011.

Cheung, N., Mitchell, P. and Wong, T. Y. (2010) 'Diabetic retinopathy', in *The Lancet*. Elsevier B.V., pp. 124–136. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.

Chin, J. A. and Sumpio, B. E. (2014) 'Diabetes mellitus and peripheral vascular disease: Diagnosis and management', *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, pp. 11–26. doi: 10.1016/j.cpm.2013.09.001.

Choi, C. I. (2016) 'Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors from natural products: Discovery of next-generation antihyperglycemic agents', *Molecules*. MDPI AG. doi: 10.3390/molecules21091136.

Clancy, T. E. (2015) 'Surgery for Pancreatic Cancer', *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders, pp. 701–716. doi: 10.1016/j.hoc.2015.04.001.

Clifford, R. E. et al. (2019) 'Early anastomotic complications in colorectal surgery: a systematic review of techniques for endoscopic salvage', *Surgical Endoscopy*. Springer New York LLC, pp. 1049–1065. doi: 10.1007/s00464-019-06670-9.

Cole, J. B. and Florez, J. C. (2020) 'Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications', *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research. doi: 10.1038/s41581-020-0278-5.

Cordiner, R. L. M. and Pearson, E. R. (2019) 'Reflections on the sulphonylurea story: A drug class at risk of extinction or a drug class worth reviving?', *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 761–771. doi: 10.1111/dom.13596.

Cukier, P. et al. (2017) 'Endocrine side effects of cancer immunotherapy', *Endocrine-Related Cancer*. BioScientifica Ltd., pp. T331–T347. doi: 10.1530/ERC-17-0358.

de Geus, S. W. L. et al. (2017) 'Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review', *Cancer*, 123(21), pp. 4158–4167. doi: 10.1002/cncr.30856.

de Jong, R. G. P. J. et al. (2018) 'Gastrointestinal cancer incidence in type 2 diabetes mellitus; results from a large population-based cohort study in the UK', *Cancer Epidemiology*, 54, pp. 104–111. doi: 10.1016/j.canep.2018.04.008.

Deacon, C. F. and Lebovitz, H. E. (2016) 'Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas', *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 333–347. doi: 10.1111/dom.12610.

Dedinská, I. et al. (2017) 'Complications of liver resection in geriatric patients', *Annals of Hepatology*, 16(1), pp. 149–156. doi: 10.5604/16652681.1226934.

Dehshahri, A. et al. (2020) 'Topoisomerase inhibitors: Pharmacology and emerging nanoscale delivery systems', *Pharmacological Research*. Academic Press. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104551.

DeJesus, R. S. et al. (2010) 'Primary care patient and provider preferences for diabetes care managers', *Patient Preference and Adherence*, 4, pp. 181–186. doi: 10.2147/ppa.s8342.

Dewanjee, S. et al. (2018) 'Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets', *European Journal of Pharmacology*. Elsevier B.V., pp. 472–523. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.034.

Dhatariya, K. K. et al. (2020) 'Diabetic ketoacidosis', *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research. doi: 10.1038/s41572-020-0165-1.

Di Dalmazi, G. et al. (2014) 'Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(8), pp. 2637–2645. doi: 10.1210/JC.2014-1401.

Dilruba, S. and Kalayda, G. V. (2016) 'Platinum-based drugs: past, present and future', *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Springer Verlag, pp. 1103–1124. doi: 10.1007/s00280-016-2976-z.

Diprose, W. K. et al. (2020) 'Glycated hemoglobin (HbA1c) and outcome following endovascular thrombectomy for ischemic stroke', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 12(1), pp. 30–32. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015023.

do Amaral, LC. et al. (2021) 'Comparative study of complications after primary and revision transsphenoidal endoscopic surgeries', *Neurosurgical review*, 44(3), pp. 1687–1702. doi: 10.1007/S10143-020-01360-W.

Drucker, D. J., Habener, J. F. and Holst, J. J. (2017) 'Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides', *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation, pp. 4217–4227. doi: 10.1172/JCI97233.

Duggan, E. W., Carlson, K. and Umpierrez, G. E. (2017) 'Perioperative Hyperglycemia Management: An Update', *Anesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 547–560. doi: 10.1097/ALN.0000000000001515.

Duggan, E. and Chen, Y. (2019) 'Glycemic Management in the Operating Room: Screening, Monitoring, Oral Hypoglycemics, and Insulin Therapy', *Current Diabetes Reports*. Springer. doi: 10.1007/s11892-019-1277-4.

Eknoyan, G. and Nagy, J. (2005) 'A History of Diabetes Mellitus or How a Disease of the Kidneys Evolved Into a Kidney Disease'. doi: 10.1053/j.ackd.2005.01.002.

Esposito, K. et al. (2012) 'Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis', *Diabetes Care*, 35(11), pp. 2402–2411. doi: 10.2337/dc12-0336.

Fan, J. et al. (2020) 'A Novel Prognostic Model Incorporating Carcinoembryonic Antigen in 3-Week or Longer Postoperative Period for Stage III Colon Cancer: A Multicenter Retrospective Study', *Frontiers in oncology*, 10. doi: 10.3389/FONC.2020.566784.

Fayfman, M. et al. (2019) 'A randomized controlled trial on the safety and efficacy of exenatide therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes', *Diabetes Care*, 42(3), pp. 450–456. doi: 10.2337/dc18-1760.

Feldman, E. L. et al. (2019) 'Diabetic neuropathy', *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.

Feng, J. P. et al. (2013) 'Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: Results from a single-centre cohort study', *Colorectal Disease*, 15(1), pp. 27–33. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03097.x.

Ferrannini, E. (2014) 'The Target of Metformin in Type 2 Diabetes', *New England Journal of Medicine*. Edited by E. G. Phimister, 371(16), pp. 1547–1548. doi: 10.1056/nejmcibr1409796.

Fichera, A. (2018) 'A historical perspective on rectal cancer treatment: From the prehistoric era to the future', *Minerva Chirurgica*. Edizioni Minerva Medica, pp. 525–527. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07708-8.

Filippi, R. et al. (2018) 'Rationale for the use of metronomic chemotherapy in gastrointestinal cancer', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd, pp. 1451–1463. doi: 10.1080/14656566.2018.1512585.

Filiz, A. I. et al. (2009) 'Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients--is it important?', *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 64(4), pp. 287–294. doi: 10.1590/S1807-59322009000400004.

Foley, T. R., Waldo, S. W. and Armstrong, E. J. (2016) 'Medical Therapy in Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia', *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. Springer Healthcare. doi: 10.1007/s11936-016-0464-8.

Fraum, T. J. et al. (2018) 'PET/MRI for Gastrointestinal Imaging: Current Clinical Status and Future Prospects', *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders, pp. 691–714. doi: 10.1016/j.gtc.2018.04.011.

Friedman, D. N. et al. (2020) 'Radiation Dose and Volume to the Pancreas and Subsequent Risk of Diabetes Mellitus: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study', *Journal of the National Cancer Institute*, 112(5), pp. 525–532. doi: 10.1093/jnci/djz152.

FU, X. et al. (2020) 'MUC1 promotes glycolysis through inhibiting BRCA1 expression in pancreatic cancer', *Chinese Journal of Natural Medicines*, 18(3), pp. 178–185. doi: 10.1016/S1875-5364(20)30019-4.

Galicia-Garcia, U. et al. (2020) 'Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG, pp. 1–34. doi: 10.3390/ijms21176275.

Gallagher, E. J. and Leroith, D. (2011) 'Diabetes, cancer, and metformin: Connections of metabolism and cell proliferation', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1243(1), pp. 54–68. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06285.x.

Gardner, T. B. et al. (2014) 'The effect of neoadjuvant chemoradiation on pancreatic cancer-associated diabetes mellitus', *Pancreas*, 43(7), pp. 1018–1021. doi: 10.1097/MPA.000000000000162.

Gauci ML et al. (2018) 'Occurrence of type 1 and type 2 diabetes in patients treated with immunotherapy (anti-PD-1 and/or anti-CTLA-4) for metastatic melanoma: a retrospective study', *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, 67(8), pp. 1197–1208. doi: 10.1007/S00262-018-2178-0.

Giovannucci, E. et al. (2010) 'Diabetes and cancer: a consensus report', *Diabetes care*, 33(7), pp. 1674–1685. doi: 10.2337/DC10-0666.

Giugliano, D. et al. (2019) 'Type 2 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials', *Endocrine. Humana Press Inc.*, pp. 15–24. doi: 10.1007/s12020-019-01931-y.

Glovaci, D., Fan, W. and Wong, N. D. (2019) 'Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease', *Current Cardiology Reports. Current Medicine Group LLC* 1. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.

Goodman, K. A. and Kavanagh, B. D. (2017) 'Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastases', *Seminars in Radiation Oncology. W.B. Saunders*, pp. 240–246. doi: 10.1016/j.semradonc.2017.02.004.

Guo, Q. et al. (2010) 'Elevated levels of CA 19-9 and CEA in pancreatic cancer-associated diabetes', *Journal of cancer research and clinical oncology*, 136(11), pp. 1627–1631. doi: 10.1007/S00432-010-0820-0.

Hackert, T., Werner, J. and Büchler, M. W. (2011) 'Postoperative pancreatic fistula', *Surgeon. Surgeon*, pp. 211–217. doi: 10.1016/j.surge.2010.10.011.

Hajdu, S. I. (2011) 'A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1', *Cancer. Cancer*, pp. 1097–1102. doi: 10.1002/cncr.25553.

Hall, C. et al. (2019) 'A Review of the Role of Carcinoembryonic Antigen in Clinical Practice', *Annals of coloproctology*, 35(6), pp. 294–305. doi: 10.3393/AC.2019.11.13.

Handelsman, Y. et al. (2016) 'American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis', *Endocrine Practice. American Association of Clinical Endocrinologists*, pp. 753–762. doi: 10.4158/EP161292.PS.

Hankey, G. J. (2014) 'Secondary stroke prevention', *The Lancet Neurology. Lancet Neurol*, pp. 178–194. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70255-2.

Hartl, K. and Sigal, M. (2020) 'Microbe-driven genotoxicity in gastrointestinal carcinogenesis', *International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG*, pp. 1–24. doi: 10.3390/ijms21207439.

Hata, S. et al. (2012) 'Prognostic impact of postoperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer', *Annals of surgical oncology*, 19(2), pp. 636–641. doi: 10.1245/S10434-011-2020-9.

Henning, R. J. (2018) 'Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease', *Future Cardiology. Future Medicine Ltd.*, pp. 491–509. doi: 10.2217/fca-2018-0045.

Hoesel, B. and Schmid, J. A. (2013) 'The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer', *Molecular Cancer. Mol Cancer*. doi: 10.1186/1476-4598-12-86.

Howell, D. et al. (2017) 'Self-management education interventions for patients with cancer: a systematic review', *Supportive Care in Cancer. Springer Verlag*, pp. 1323–1355. doi: 10.1007/s00520-016-3500-z.

Hu, J. et al. (2020) 'Diagnosis of liver tumors by multimodal ultrasound imaging', *Medicine*, 99(32), p. e21652. doi: 10.1097/MD.00000000000021652.

Huang, C. C. et al. (2016) 'Diabetic Retinopathy Is Strongly Predictive of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes', *Journal of Diabetes Research*, 2016. doi: 10.1155/2016/6090749.

Huang, C. S. et al. (2020) 'Postoperative serum carcinoembryonic antigen levels cannot predict survival in colorectal cancer patients with type II diabetes', *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 83(10), pp. 911–917. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000398.

Huang, D. et al. (2017) 'Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes', *BioMed Research International. Hindawi Limited*. doi: 10.1155/2017/7839101.

Iavazzo, C. et al. (2016) 'Preoperative HBA1c and risk of postoperative complications in patients with gynaecological cancer', *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 294(1), pp. 161–164. doi: 10.1007/s00404-015-3983-8.

Iqbal, Z. et al. (2018) 'Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy', *Clinical Therapeutics. Excerpta Medica Inc.*, pp. 828–849. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.001.

Jing, J. X. et al. (2014) 'Tumor markers for diagnosis, monitoring of recurrence and prognosis in patients with upper gastrointestinal tract cancer', *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 15(23), pp. 10267–10272. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.23.10267.

Johnston, F. M. and Beckman, M. (2019) 'Updates on Management of Gastric Cancer', *Current Oncology Reports*. Current Medicine Group LLC 1. doi: 10.1007/s11912-019-0820-4.

Kannel, W. B. and McGee, D. L. (1979) 'Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study', *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 241(19), pp. 2035–2038. doi: 10.1001/jama.1979.03290450033020.

Karamanou, M. (2016) 'Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors', *World Journal of Diabetes*, 7(1), p. 1. doi: 10.4239/wjd.v7.i1.1.

Karamanou, M. et al. (2017) 'Hallmarks in history of esophageal carcinoma', *Journal of B.U.ON. Zerbinis Publications*, pp. 1088–1091. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28952239/> (Accessed: 11 May 2021).

Kaseda, K. et al. (2021) 'Clinicopathological and prognostic features of operable non-small cell lung cancer patients with diabetes mellitus', *Journal of Surgical Oncology*, 123(1), pp. 332–341. doi: 10.1002/jso.26243.

Kaur, R. et al. (2018) 'Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies', *Cardiovascular diabetology*, 17(1). doi: 10.1186/S12933-018-0763-3.

Kazakos, K. (2011) 'Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93(SUPPL. 1), pp. S32–S36. doi: 10.1016/S0168-8227(11)70011-0.

Kennedy, L. B. and Salama, A. K. S. (2020) 'A review of cancer immunotherapy toxicity', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(2), pp. 86–104. doi: 10.3322/caac.21596.

Kenny, H. C. and Abel, E. D. (2019) 'Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose-Lowering Agents, Heart Failure Therapies, and Novel Therapeutic Strategies',

Circulation Research. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 121–141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.

Kim, G. H. et al. (2016) ‘Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed?’, *Gastrointestinal Endoscopy*. Mosby Inc., pp. 18–28. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.028.

Kondo, N. et al. (2017) ‘Comparison of the prognostic impact of pre- and post-operative CA19-9, SPan-1, and DUPAN-II levels in patients with pancreatic carcinoma’, *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 17(1), pp. 95–102. doi: 10.1016/J.PAN.2016.10.004.

Kong, M. et al. (2019) ‘Diabetes mellitus is a predictive factor for radiation pneumonitis after thoracic radiotherapy in patients with lung cancer’, *Cancer Management and Research*, 11, pp. 7103–7110. doi: 10.2147/CMAR.S210095.

Konishi, T. et al. (2018) ‘Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome’, *JAMA oncology*, 4(3), pp. 309–315. doi: 10.1001/JAMAONCOL.2017.4420.

Kouzegaran, S., Sarjughi, H. and Tanha, A. S. (2018) ‘Comparing the effects of general anesthesia and spinal anesthesia on the serum level of blood sugar in patients undergoing cesarean’, *Interventional Medicine and Applied Science*, 10(4), pp. 202–206. doi: 10.1556/1646.10.2018.17.

Kyu, H. H. et al. (2016) ‘Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: Systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013’, *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group. doi: 10.1136/bmj.i3857.

Laakso, M. (2019) ‘Biomarkers for type 2 diabetes’, *Molecular Metabolism*. Elsevier GmbH, pp. S139–S146. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.016.

Ladabaum, U. et al. (2020) ‘Strategies for Colorectal Cancer Screening’, *Gastroenterology*, 158(2), pp. 418–432. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.043.

Lai, H. sheng et al. (2020) ‘Standing-type magnetically guided capsule endoscopy versus gastroscopy for gastric examination: multicenter blinded comparative trial’, *Digestive Endoscopy*, 32(4), pp. 557–564. doi: 10.1111/den.13520.

Lam, D. and Jones, O. (2020) ‘Changes to gastrointestinal function after surgery for colorectal cancer’, *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. Bailliere Tindall Ltd. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101705.

Larsson, S. C. et al. (2020) ‘Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants’, *PLoS Medicine*, 17(7). doi: 10.1371/journal.pmed.1003178.

Larsson, S. C. et al. (2017) ‘Type 2 diabetes, glucose, insulin, BMI, and ischemic stroke subtypes: Mendelian randomization study’, *Neurology*, 89(5), pp. 454–460. doi: 10.1212/WNL.0000000000004173.

Li, Y. et al. (2017) ‘Clinicopathologic Characteristics of Elderly with Gastric Cancer, and the Risk Factors of Postoperative Complications’, *Journal of Investigative Surgery*, 30(6), pp. 394–400. doi: 10.1080/08941939.2016.1265617.

Lin, J. K. et al. (2011) ‘Early postoperative CEA level is a better prognostic indicator than is preoperative CEA level in predicting prognosis of patients with curable colorectal cancer’, *International journal of colorectal disease*, 26(9), pp. 1135–1141. doi: 10.1007/S00384-011-1209-5.

Lippi, G., Mattiuzzi, C. and Cervellin, G. (2016) ‘Meat consumption and cancer risk: A critical review of published meta-analyses’, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 1–14. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.008.

Lopez, D. et al. (2016) ‘“Nonfunctional” Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study’, *Annals of internal medicine*, 165(8), pp. 533–542. doi: 10.7326/M16-0547.

López-Lázaro, M. (2018) ‘The stem cell division theory of cancer’, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 95–113. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.010.

Lou, Z. et al. (2014) 'Colonoscopy is the first choice for early postoperative rectal anastomotic bleeding', *World Journal of Surgical Oncology*, 12(1). doi: 10.1186/1477-7819-12-376.

Lu, C. C. et al. (2017) 'Insulin induction instigates cell proliferation and metastasis in human colorectal cancer cells', *International Journal of Oncology*, 50(2), pp. 736–744. doi: 10.3892/ijo.2017.3844.

Lv, W. et al. (2019) 'Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides', *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(1), pp. 37–56. doi: 10.2174/1568026620666191224141617.

Maker, A. V., Sheikh, R. and Bhagia, V. (2017) 'Perioperative management of endocrine insufficiency after total pancreatectomy for neoplasia', *Langenbeck's Archives of Surgery*. Springer Verlag, pp. 873–883. doi: 10.1007/s00423-017-1603-8.

Mallik, R. and Chowdhury, T. A. (2018) 'Metformin in cancer', *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 409–419. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.023.

Mantese, G. (2019) 'Gastrointestinal stromal tumor: Epidemiology, diagnosis, and treatment', *Current Opinion in Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 555–559. doi: 10.1097/MOG.0000000000000584.

Maqbool, M., Cooper, M. E. and Jandeleit-Dahm, K. A. M. (2018) 'Cardiovascular Disease and Diabetic Kidney Disease', *Seminars in Nephrology*. W.B. Saunders, pp. 217–232. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.02.003.

Marabondo, S. and Kaufman, H. L. (2017) 'High-dose interleukin-2 (IL-2) for the treatment of melanoma: safety considerations and future directions', *Expert Opinion on Drug Safety*. Taylor and Francis Ltd, pp. 1347–1357. doi: 10.1080/14740338.2017.1382472.

Margolis, D. J. and Jeffcoate, W. (2013) 'Epidemiology of foot ulceration and amputation: Can global variation be explained?', *Medical Clinics of North America*. Med Clin North Am, pp. 791–805. doi: 10.1016/j.mcna.2013.03.008.

McCartney, C. R. and Marshall, J. C. (2016) 'CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome.', *The New England journal of medicine*. Edited by C. G. Solomon, 375(1), pp. 54–64. doi: 10.1056/NEJMcp1514916.

McCreight, L. J., Bailey, C. J. and Pearson, E. R. (2016) 'Metformin and the gastrointestinal tract', *Diabetologia*. Springer Verlag, pp. 426–435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.

Meier, J. J. (2012) 'GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus', *Nature Reviews Endocrinology*. *Nat Rev Endocrinol*, pp. 728–742. doi: 10.1038/nrendo.2012.140.

Meng, C. et al. (2018) 'Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer', *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*. Beijing Genomics Institute, pp. 33–49. doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.

Mine, S. et al. (2010) 'Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer', *Journal of the American College of Surgeons*, 211(5), pp. 628–636. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.07.003.

Mine, T. et al. (2017) 'Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis', *Journal of Gastroenterology*. Springer Tokyo, pp. 1013–1022. doi: 10.1007/s00535-017-1359-5.

Mirmiran, P. et al. (2019) 'Type 2 diabetes and cancer: An overview of epidemiological evidence and potential mechanisms', *Critical Reviews in Oncogenesis*, 24(3), pp. 223–233. doi: 10.1615/CritRevOncog.2019031153.

Moghadamyeghaneh, Z. et al. (2016) 'Outcomes of colon resection in patients with metastatic colon cancer', in *American Journal of Surgery*. Elsevier Inc., pp. 264–271. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.025.

Mohammedi, K. et al. (2016) 'Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the ADVANCE-ON study', *Cardiovascular Diabetology*, 15(1). doi: 10.1186/s12933-016-0446-x.

Morley, R. L. et al. (2018) 'Peripheral artery disease', *BMJ (Online)*, 360. doi: 10.1136/bmj.j5842.

Motoi, F. et al. (2019) 'Sustained Elevation of Postoperative Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 is High-Risk Stigmata for Primary Hepatic Recurrence in Patients with Curatively Resected Pancreatic Adenocarcinoma', *World journal of surgery*, 43(2), pp. 634–641. doi: 10.1007/S00268-018-4814-4.

Nakahara, Y. et al. (2018) 'Reflux after esophagectomy with gastric conduit reconstruction in the posterior mediastinum for esophageal cancer: Original questionnaire and EORTC QLQ-C30 survey', *Diseases of the Esophagus*, 31(7). doi: 10.1093/dote/doy001.

Nishida, T. et al. (2016) 'The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines', *Gastric Cancer*. Springer Tokyo, pp. 3–14. doi: 10.1007/s10120-015-0526-8.

Nukada, H. (2014) 'Ischemia and diabetic neuropathy', in *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., pp. 469–487. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00023-0.

Okonkwo, U. A. and Dipietro, L. A. (2017) 'Diabetes and wound angiogenesis', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi: 10.3390/ijms18071419.

Onitilo, A. A. et al. (2014) 'Type 2 diabetes mellitus, glycemic control, and cancer risk', *European Journal of Cancer Prevention*, 23(2), pp. 134–140. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3283656394.

Orcutt, S. T. and Anaya, D. A. (2018) 'Liver resection and surgical strategies for management of primary liver cancer', *Cancer Control*. SAGE Publications Ltd. doi: 10.1177/1073274817744621.

Pace, D. J. et al. (2018) 'Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Due to Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use in Two Patients Undergoing Pancreatectomy', *Journal of Pancreatic Cancer*, 4(1), pp. 95–99. doi: 10.1089/pancan.2018.0016.

Pandian, J. D. et al. (2018) 'Prevention of stroke: a global perspective', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, pp. 1269–1278. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31269-8.

Papaleontiou, M. et al. (2017) 'Population-Based Assessment of Complications Following Surgery for Thyroid Cancer', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(7), pp. 2543–2551. doi: 10.1210/JC.2017-00255.

Parekh, A. K. et al. (2011) 'Managing multiple chronic conditions: A strategic framework for improving health outcomes and quality of life', *Public Health Reports*, 126(4), pp. 460–471. doi: 10.1177/003335491112600403.

Parthasarathy, M. et al. (2017) 'Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients', *Colorectal Disease*, 19(3), pp. 288–298. doi: 10.1111/codi.13476.

Patel, A. et al. (2008) 'Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes', *New England Journal of Medicine*, 358(24), pp. 2560–2572. doi: 10.1056/nejmoa0802987.

Peltonen, R. et al. (2018) 'Postoperative CEA is a better prognostic marker than CA19-9, hCG β or TATI after resection of colorectal liver metastases', *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 40(1). doi: 10.1177/1010428317752944.

Peng, Y. P. et al. (2017) 'Risk factors of Postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: A systematic review and metaanalysis', *Scientific Reports*. Nature Publishing Group. doi: 10.1038/s41598-017-00311-8.

Pin, F. et al. (2019) 'Cachexia induced by cancer and chemotherapy yield distinct perturbations to energy metabolism', *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 10(1), pp. 140–154. doi: 10.1002/jcsm.12360.

Plummer, M. et al. (2016) 'Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis', *The Lancet Global Health*, 4(9), pp. e609–e616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.

Price, D. W. et al. (2013) 'Depression as a Predictor of Weight Regain Among Successful Weight Losers in the Diabetes Prevention Program', *Diabetes Care*, 36(2), pp. 216–221. doi: 10.2337/DC12-0293.

Qi, C. et al. (2017) 'Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy', *Journal of Diabetes Research*. Hindawi Limited. doi: 10.1155/2017/8637138.

Quianzon, C. C. L. and Cheikh, I. E. (2012) 'History of current non-insulin medications for diabetes mellitus', *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2(3), p. 19081. doi: 10.3402/JCHIMP.V2I3.19081.

Rastogi, A. et al. (2018) 'Computed Tomography Advances in Oncoimaging', *Seminars in Roentgenology*, 53(2), pp. 147–156. doi: 10.1053/j.ro.2018.02.005.

Reitz, K. M. et al. (2020) 'Association between preoperative metformin exposure and postoperative outcomes in adults with type 2 diabetes', *JAMA Surgery*, 155(6). doi: 10.1001/jamasurg.2020.0416.

Rehman, A. G., Zwahlen, M. and Egger, M. (2015) 'Adiposity and cancer risk: New mechanistic insights from epidemiology', *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group, pp. 484–498. doi: 10.1038/nrc3967.

Rifkin, WJ. et al. (2019) 'Impact of Diabetes on 30-Day Complications in Mastectomy and Implant-Based Breast Reconstruction', *The Journal of surgical research*, 235, pp. 148–159. doi: 10.1016/J.JSS.2018.09.063.

Riley, R. S. et al. (2019) 'Delivery technologies for cancer immunotherapy', *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group, pp. 175–196. doi: 10.1038/s41573-018-0006-z.

Roberts, A., Dhatariya, K., et al. (2018) 'Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group', *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 35(8), pp. 1011–1017. doi: 10.1111/DME.13675.

Rodríguez-Ortiz, L. et al. (2019) 'Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review', *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co, pp. 3484–3502. doi: 10.3748/wjg.v25.i27.3484.

Ryu, T. Y., Park, J. and Scherer, P. E. (2014) 'Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression', *Diabetes and Metabolism Journal*. Korean Diabetes Association, pp. 330–336. doi: 10.4093/dmj.2014.38.5.330.

Salpeter, S. R. et al. (2010) 'Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus.', *The Cochrane database of systematic reviews*, 2017(4), p. CD002967. doi: 10.1002/14651858.CD002967.pub4.

San-Millán, I. and Brooks, G. A. (2017) 'Reexamining cancer metabolism: Lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect', *Carcinogenesis*. Oxford University Press, pp. 119–133. doi: 10.1093/carcin/bgw127.

Sars, C., et al. (2020) 'Risk Factors for Complications and Long-Term Outcomes Following Completion Lymph Node Dissection for Cutaneous Melanoma: A Retrospective Cohort Study', *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 73(8), pp. 1540–1546. doi: 10.1016/J.BJPS.2020.02.038.

Sauer, A. G. et al. (2019) 'Current prevalence of major cancer risk factors and screening test use in the United States: Disparities by education and race/ethnicity', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. American Association for Cancer Research Inc., pp. 629–642. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1169.

Scarpellini, E. et al. (2020) 'International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome', *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research, pp. 448–466. doi: 10.1038/s41574-020-0357-5.

Shah, N. D. and Baron, T. H. (2018) 'Endoscopic ultrasound and the liver: current applications and beyond', *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. Blackwell Publishing Asia, pp. 171–180. doi: 10.1002/jhbp.528.

Shen, Y., Prinyawiwatkul, W. and Xu, Z. (2019) 'Insulin: A review of analytical methods', *Analyst*. Royal Society of Chemistry, pp. 4139–4148. doi: 10.1039/c9an00112c.

Shitara, K. et al. (2018) 'Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial', *The Lancet*, 392(10142), pp. 123–133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.

Simó-Servat, O., Hernández, C. and Simó, R. (2019) 'Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes', *Ophthalmic Research*. S. Karger AG, pp. 211–217. doi: 10.1159/000499541.

Singh, M. and Kumar, A. (2018) 'Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview', *Current Drug Safety*, 13(2), pp. 84–91. doi: 10.2174/1574886313666180226103408.

Solomon, S. D. et al. (2017) 'Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association', *Diabetes Care*, 40(3), pp. 412–418. doi: 10.2337/dc16-2641.

Spiliotis, J., Halkia, E. and de Bree, E. (2016) 'Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy—current perspectives', *Current Oncology*. Multimed Inc., pp. e266–e275. doi: 10.3747/co.23.2831.

Strobel, O. et al. (2019) 'Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery', *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group, pp. 11–26. doi: 10.1038/s41571-018-0112-1.

Swaid, F. and Geller, D. A. (2019) 'Minimally Invasive Primary Liver Cancer Surgery', *Surgical Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders, pp. 215–227. doi: 10.1016/j.soc.2018.11.002.

Świdarska, M. et al. (2014) 'The diagnostics of colorectal cancer', *Wspolczesna Onkologia*. Termedia Publishing House Ltd., pp. 1–6. doi: 10.5114/wo.2013.39995.

Takagi, C. et al. (2019) 'Predictive Factors for Elevated Postoperative Carbohydrate Antigen 19-9 Levels in Patients With Resected Pancreatic Cancer', *Anticancer research*, 39(6), pp. 3177–3183. doi: 10.21873/ANTICANRES.13455.

Tamandl, D. et al. (2015) 'Hospital readmissions after liver surgery for metastatic colorectal cancer', *Surgery (United States)*, 157(2), pp. 231–238. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.016.

Tamura, T. et al. (2019) 'Adverse effects of preoperative sarcopenia on postoperative complications of patients with gastric cancer', *Anticancer Research*, 39(2), pp. 987–992. doi: 10.21873/anticanres.13203.

Tan, G. S. et al. (2017) 'Diabetic macular oedema', *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group, pp. 143–155. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30052-3.

Tan, D. J. H. et al. (2021) 'The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery', *Techniques in coloproctology*, 25(3), pp. 267–278. doi: 10.1007/S10151-020-02373-9.

Teinturier, C. et al. (1995) 'Diabetes mellitus after abdominal radiation therapy', *The Lancet*. *Lancet*, pp. 633–634. doi: 10.1016/S0140-6736(95)91461-7.

Tervaert, T. W. C. et al. (2010) 'Pathologic classification of diabetic nephropathy', *Journal of the American Society of Nephrology*. *J Am Soc Nephrol*, pp. 556–563. doi: 10.1681/ASN.2010010010.

Thomas, I. and Gregg, B. (2017) 'Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity', *Pediatric Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 10–16. doi: 10.1111/pedi.12473.

Thompson, B. M. et al. (2016) 'Perioperative Management of Patients with Diabetes and Hyperglycemia Undergoing Elective Surgery', *Current Diabetes Reports*. Current Medicine Group LLC 1, pp. 1–9. doi: 10.1007/s11892-015-0700-8.

Tomasetti, C., Li, L. and Vogelstein, B. (2017) 'Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention', *Science*, 355(6331), pp. 1330–1334. doi: 10.1126/science.aaf9011.

Tomita, M. et al. (2015) 'Postoperative Serum CEA Level is a More Significant Prognostic Factor than Post/Preoperative Serum CEA Ratio in Non-small Cell Cancer Patients', *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 16(17), pp. 7809–7812. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.17.7809.

Treacy, J. T. and Mayer, D. K. (2000) 'Perspectives on cancer patient education', *Seminars in oncology nursing*. *Semin Oncol Nurs*, pp. 47–56. doi: 10.1016/S0749-2081(00)80007-8.

Tsai, H. L. et al. (2016) 'Survival in Resected Stage II Colorectal Cancer Is Dependent on Tumor Depth, Vascular Invasion, Postoperative CEA Level, and The Number of Examined Lymph Nodes', *World journal of surgery*, 40(4), pp. 1002–1009. doi: 10.1007/S00268-015-3331-Y.

Tsigkou, V. et al. (2018) 'Peripheral artery disease and antiplatelet treatment', *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd, pp. 43–52. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.011.

Turner, R. et al. (1998) 'Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38', *British Medical Journal*, 317(7160), pp. 703–713. doi: 10.1136/bmj.317.7160.703.

Turner, R. (1998) 'Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)', *Lancet*, 352(9131), pp. 854–865. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.

Umanath, K. and Lewis, J. B. (2018) 'Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018', *American Journal of Kidney Diseases*, 71(6), pp. 884–895. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.

Umegaki, H. (2016) 'Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus', *Geriatrics and Gerontology International*. Blackwell Publishing, pp. 293–299. doi: 10.1111/ggi.12688.

Umpierrez, G. E. et al. (2012) 'Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An endocrine society clinical practice guideline', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, pp. 16–38. doi: 10.1210/jc.2011-2098.

Umpierrez, G. E. et al. (2011) 'Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery)', *Diabetes Care*, 34(2), pp. 256–261. doi: 10.2337/dc10-1407.

Umpierrez, G. and Korytkowski, M. (2016) 'Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia', *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group, pp. 222–232. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.

Valenti, R. B. (2014) 'Chemotherapy education for patients with cancer: A literature review', *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 18(6), pp. 637–640. doi: 10.1188/14.CJON.637-640.

Van Ness-Otunnu, R. and Hack, J. B. (2013) 'Hyperglycemic crisis', *Journal of Emergency Medicine*, 45(5), pp. 797–805. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.03.040.

van Sloten, T. T. et al. (2020) 'Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression', *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group, pp. 325–336. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.

Vodenkova, S. et al. (2020) '5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future', *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447.

Wada, J. and Makino, H. (2013) 'Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy', *Clinical Science*, 124(3), pp. 139–152. doi: 10.1042/CS20120198.

Wang, J. et al. (2019) 'Postoperative adverse events in patients with diabetes undergoing orthopedic and general surgery', *Medicine (United States)*, 98(14). doi: 10.1097/MD.00000000000015089.

Wang, W. and Lo, A. C. Y. (2018) 'Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi: 10.3390/ijms19061816.

Watanabe, M. et al. (2020) 'Correction to: Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer.', *Surgery today*, 50(4), p. 425. doi: 10.1007/s00595-019-01952-0.

Watson, J. C. and Dyck, P. J. B. (2015) 'Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management', *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd, pp. 940–951. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.004.

Wegner, R. E. et al. (2020) 'Utilization of Adjuvant Radiotherapy for Resected Colon Cancer and Its Effect on Outcome', *Annals of Surgical Oncology*, 27(3), pp. 825–832. doi: 10.1245/s10434-019-08042-y.

Whiteman, D. C. and Wilson, L. F. (2016) 'The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review', *Cancer Epidemiology*. Elsevier Ltd, pp. 203–221. doi: 10.1016/j.canep.2016.06.013.

Wojciechowska, J. et al. (2016) 'Diabetes and Cancer: A Review of Current Knowledge', *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. Georg Thieme Verlag, pp. 263–275. doi: 10.1055/s-0042-100910.

Wyatt, J. et al. (2010) 'Effect of glitazones on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes patients', *Vascular Health and Risk Management*. Dove Press, pp. 1–8. doi: 10.2147/vhrm.s5092.

Xie, H. et al. (2020) 'The prognostic value of combined tumor markers and systemic immune-inflammation index in colorectal cancer patients', *Langenbeck's archives of surgery*, 405(8), pp. 1119–1130. doi: 10.1007/S00423-020-01963-3.

Xie, H. L. et al. (2019) 'The prognostic value of the postoperative serum CEA levels/preoperative serum CEA levels ratio in colorectal cancer patients with high preoperative serum CEA levels', *Cancer management and research*, 11, pp. 7499–7511. doi: 10.2147/CMAR.S213580.

Xu, B. et al. (2017) 'Diabetes mellitus carries a risk of esophageal cancer', *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1097/MD.00000000000007944.

Xu, H. X. et al. (2017) 'Postoperative serum CEA and CA125 levels are supplementary to perioperative CA19-9 levels in predicting operative outcomes of pancreatic ductal adenocarcinoma', *Surgery*, 161(2), pp. 373–384. doi: 10.1016/J.SURG.2016.08.005.

Xu, H. X. et al. (2018) 'Postoperative serum CA19-9, CEA and CA125 predicts the response to adjuvant chemoradiotherapy following radical resection in pancreatic adenocarcinoma', *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 18(6), pp. 671–677. doi: 10.1016/J.PAN.2018.05.479.

Yang, T. et al. (2019) 'Impact of postoperative infective complications on long-term survival after liver resection for hepatocellular carcinoma', *British Journal of Surgery*, 106(9), pp. 1228–1236. doi: 10.1002/bjs.11231.

Yong, P. H. et al. (2018) 'The presence of diabetes and higher HbA1c are independently associated with adverse outcomes after surgery', *Diabetes Care*, 41(6), pp. 1172–1179. doi: 10.2337/dc17-2304.

Yoshinaga, S. et al. (2015) 'Current status of endoscopic ultrasound for the upper gastrointestinal tract in Asia', *Digestive Endoscopy*, 27(S1), pp. 2–10. doi: 10.1111/den.12422.

Zakin, E., Abrams, R. and Simpson, D. M. (2019) 'Diabetic Neuropathy', *Seminars in Neurology*, 39(5), pp. 560–569. doi: 10.1055/s-0039-1688978.

Zeng, X. et al. (2020) 'Poor glycemic control might compromise the efficacy of chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with diabetes mellitus', *Cancer medicine*, 9(3), pp. 902–911. doi: 10.1002/CAM4.2750.

Zhang, M. and Wu, A. J. (2017) 'Radiation techniques for esophageal cancer', *Chinese Clinical Oncology*. AME Publishing Company. doi: 10.21037/cco.2017.06.33.

Zhang, Y. and Yu, J. (2020) 'The role of mri in the diagnosis and treatment of gastric cancer', *Diagnostic and Interventional Radiology*. AVES, pp. 176–182. doi: 10.5152/dir.2019.19375.

Zhu, H. G. et al. (2018) 'Efficacy of low-protein diet for diabetic nephropathy: A systematic review of randomized controlled trials', *Lipids in Health and Disease*, 17(1). doi: 10.1186/s12944-018-0791-8.

Zou, H. et al. (2017) 'Relationship of angiotensin I-converting enzyme (ACE) and bradykinin B2 receptor (BDKRB2) polymorphism with diabetic nephropathy', *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1863(6), pp. 1264–1272. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.04.002.

Βλάχου Ε. (2018). Ειδικός Νοσηλευτής Διαβήτη και εξατομικευμένη εκπαίδευση στο νοσοκομείο, *Ελληνικό Περιοδικό Νοσηλευτικής Επιστήμης*, 11(1): 8-14

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΛΗΨΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

ΦΥΛΛΟ

- ΦΥΛΟ: ΑΝΤΡΑΣ/ΓΥΝΑΙΚΑ
- ΗΛΙΚΙΑ:
- ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ:
- ΒΜΙ:
- ΥΨΟΣ:
- ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:
- ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:
- ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ:
- ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΔ2:
- ΓΛΥΚΟΖΗ ΑΙΜΑΤΟΣ(ΠΡΟ ΧΕΙΡΟΥΡ.):
- ΓΛΥΚΟΖΗ ΑΙΜΑΤΟΣ (ΜΕΤΑ ΧΕΙΡΟΥΡ.):
- HbA1c:
- ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ: →ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ (1)
→ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ(2)
→ ΑΝΤΙΔΙΑΒ.ΔΙΣΚΙΑ+ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (3)
- ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΣΔ2: ΝΑΙ/ΟΧΙ
ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΙΑ:
- ΚΑΠΝΙΣΜΑ: ΝΑΙ/ΟΧΙ
- HDL:
- LDL:
- TRG:
- ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ:
- ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ:
- ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ:
- ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ:
- SGOt:
- SGPT:
- γ-GT:
- CPK:
- ΟΥΡΙΑ:
- ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ:
- ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ (ALP):
- LDH:

- aPTT:

- PTINR:
- ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ

- ❖ **ΕΙΔΟΣ Ca:**
- ❖ **ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ Ca:**
- ❖ **CEA (ΠΡΟ ΧΕΙΡΟΥΡ.):**
- ❖ **CEA (ΜΕΤΑ ΧΕΙΡΟΥΡ.):**
- ❖ **CA 19,9 (ΠΡΟ ΧΕΙΡΟΥΡ.):**
- ❖ **CA 19,9 (ΜΕΤΑ ΧΕΙΡΟΥΡ.):**
- ❖ **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΝΑΙ/ΟΧΙ**
ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΙΑ:
- ❖ **ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΝΑΙ/ΟΧΙ**
- ❖ **ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΝΑΙ/ΟΧΙ**
ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΙΑ:
- ❖ **ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ: ΝΑΙ/ΟΧΙ**
- ❖ **ΕΙΔΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ:**
- ❖ **ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ: ΝΑΙ/ΟΧΙ**
ΑΝ ΝΑΙ, ΠΟΙΑ:

