

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ»
ΣΤΗΝ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ «ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΕΠΙΓΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ
ΛΙΠΙΔΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ ΤΩΝ
ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΔΕΣΠΟΙΝΑ Ι. ΚΑΛΤΣΙΔΗ, ΧΗΜΙΚΟΣ



ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΒΕΖΥΡΑΚΗ ΠΑΤΡΩΝΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ»
ΣΤΗΝ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ «ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΕΠΙΓΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ
ΛΙΠΙΔΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ ΤΩΝ
ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΔΕΣΠΟΙΝΑ Ι. ΚΑΛΤΣΙΔΗ, ΧΗΜΙΚΟΣ



ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΒΕΖΥΡΑΚΗ ΠΑΤΡΩΝΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ»
ΣΤΗΝ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ «ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΕΠΙΓΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ
ΛΙΠΙΔΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ ΤΩΝ
ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΔΕΣΠΟΙΝΑ Ι. ΚΑΛΤΣΙΔΗ, ΧΗΜΙΚΟΣ

Εκπονήθηκε στο Εργαστήριο ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ του Τομέα ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΧΗΜΕΙΑΣ του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ομότιμη Καθηγήτρια κα. Βεζυράκη Πατρώνα - Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Επικουρος Καθηγητής κ. Σίμος Ιωάννης- Μέλος εξεταστικής επιτροπής
Μέλος ΕΔΙΠ Ζαχαρίου Χριστιάννα - Μέλος εξεταστικής επιτροπής

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε σύμφωνα με την απόφαση της Συντονιστικής Επιτροπής του ΠΜΣ στη συνεδρίασή την 13-05-2025 για την κρίση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας της Δέσποινας Καλτσίδα, Χημικού, συνήλθε σε συνεδρίαση στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων την 23/04/2026, όπου παρακολούθησε την υποστήριξη της εργασίας με τίτλο «Η επίδραση της αντιδιαβητικής θεραπείας στη λιπιδική σύνθεση των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων» και την ενέκρινε με βαθμό Δέκα (10).

Στην οικογένεια μου,

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τίτλος: Η επίδραση της αντιδιαβητικής θεραπείας στη λιπιδική σύνθεση των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές χρόνιες μεταβολικές παθήσεις της εποχής μας, και τα περιστατικά εμφάνισης του συνεχίζουν να αυξάνονται ραγδαία παγκοσμίως. Χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία που επιφέρει σοβαρές διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στην οργάνωση των κυτταρικών μεμβρανών, επηρεάζοντας ιδιαίτερα τη δομή και τη λειτουργία των ερυθροκυττάρων.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης διάφορων αντιδιαβητικών θεραπειών στη λιπιδική σύσταση αλλά και τις ρεολογικές ιδιότητες των ερυθροκυττάρων. Για τη σύνταξη της αναλύθηκαν πρόσφατες διδακτορικές, διπλωματικές και επιστημονικές δημοσιεύσεις όπου εξετάστηκαν οι κύριες φαρμακολογικές κατηγορίες και οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν στη σταθερότητα των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων.

Μέσα από αυτές τις εργασίες αναδείχθηκε ότι οι αντιδιαβητικές θεραπείες επηρεάζουν σημαντικά τη λιπιδική κατανομή, καθώς και τους λόγους χοληστερόλης-φωσφολιπιδίων (C/PL), πολυακόρεστων-κορεσμένων λιπαρών (PUFA/SFA), γεγονός που οδηγεί σε βελτιωμένη ρευστότητα και μειωμένη λιπιδική υπεροξειδωση. Επιπρόσθετα, η μετφορμίνη αλλά και οι νεότεροι παράγοντες SGLT2i και GLP-1, συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες και την αποκατάσταση της μικροκυκλοφορίας.

Τα επιστημονικά ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι ερυθροκυτταρικές μεμβράνες μπορούν να λειτουργήσουν ως βιοδείκτης για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιδιαβητικής θεραπείας και της μεταβολικής ισορροπίας των ασθενών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Σακχαρώδης Διαβήτης, Αντιδιαβητική Θεραπεία, Ερυθροκύτταρα, Λιπιδική Μεμβράνη, Ρεολογία Αίματος, Οξειδωτικό Στρες, Λιπιδική Ανακατανομή.

ABSTRACT

Title: The effect of antidiabetic therapy on the lipid composition of erythrocyte membranes

Diabetes mellitus is one of the most important chronic metabolic diseases of our time, and its incidence continues to rise rapidly worldwide. It is characterized by chronic hyperglycemia, which causes serious disturbances in lipid metabolism and cell membrane organization, particularly affecting the structure and function of red blood cells.

The purpose of this review is to investigate the effect of various antidiabetic therapies on the lipid composition and rheological properties of red blood cells. To compile this review, recent doctoral, master's, and scientific publications were analyzed, examining the main pharmacological categories and the mechanisms by which they affect the stability of red blood cell membranes.

These studies showed that antidiabetic therapies significantly affect lipid distribution, as well as the cholesterol-phospholipid (Ch/PL) ratios, polyunsaturated/saturated fatty acids (PUFA/SFA) ratios, leading to improved fluidity and reduced lipid peroxidation. In addition, metformin and the newer agents SGLT2i and GLP-1 contribute to reducing oxidative stress and restoring microcirculation.

Scientific findings indicate that erythrocyte membranes can serve as a biomarker for assessing the effectiveness of antidiabetic treatment and the metabolic balance of patients.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, Antidiabetic Therapy, Red Blood Cells, Lipid Membrane, Blood Rheology, Oxidative Stress, Lipid Redistribution

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Κλινικής Χημείας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές επιστήμες».

Αρχικά, θα ήθελα, με ιδιαίτερη εκτίμηση, να ευχαριστήσω πολύ την κα. Πατρώνα Βεζυράκη, Ομότιμη Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, όχι μόνο για την υποστήριξη και την εμπιστοσύνη της προς το πρόσωπό μου αλλά και για την ανάθεση του θέματος, τη συνεχή επίβλεψη σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών και για την ανεκτίμητη βοήθεια και καθοδήγηση της, καθώς και τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, κ. Σίμος Ιωάννης και κα. Ζαχαρίου Χριστιάννα για τις συμβουλές και τη βοήθειά τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την αδερφή μου που ήταν πάντα δίπλα μου, την μητέρα μου που στάθηκε στο πλευρό μου και με βοήθησε να σπουδάσω με καθημερινές θυσίες όλα αυτά τα χρόνια, τους φίλους μου, για την συμπαράστασή τους και τις συμφοιτήτριες και φίλες μου Παρασκευή Ροντογιάννη και Ευθαλία Ρούσσου που στάθηκαν στο πλευρό μου σε όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
ABSTRACT.....	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	14
1.1 Ο σακχαρώδης διαβήτης ως μεταβολική νόσος.....	14
1.2 Ιστορική αναδρομή.....	17
1.3 Παθοφυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	21
1.3.1 Συμμετοχή του Παγκρέατος στον Μεταβολισμό.....	24
1.3.2 Ρόλος των παγκρεατικών ενζύμων στην πέψη.....	24
1.3.3 Ομοίσταση.....	25
1.3.4 Υπεργλυκαιμία.....	27
1.3.5 Υπογλυκαιμία.....	28
1.4 Ινσουλίνη.....	29
1.4.1 Δομή και βιοσύνθεση της ινσουλίνης.....	30
1.4.2 Υποδοχείς ινσουλίνης και μηχανισμός δράσης.....	30
1.4.3 Βιολογικές δράσεις της ινσουλίνης.....	31
1.4.4 Παθogenεία Σακχαρώδη Διαβήτη.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Ανίχνευση, Διάγνωση και Θεραπευτική Προσέγγιση του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	35
2.1 Ανίχνευση Σακχαρώδη Διαβήτη.....	35
2.2 Πρόγνωση και Διάγνωση Αντισωμάτων στο Σακχαρώδη Διαβήτη.....	36
2.2.1 Αντισώματα και αυτοανοσία.....	38
2.3 Διερεύνηση Σακχαρώδη Διαβήτη.....	39
2.3.1 Βιοδείκτες.....	39
2.3.2 Εξέταση Ούρων.....	40
2.3.3 Εξέταση Αίματος.....	42
2.4 Φαρμακοθεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	47
2.4.1 Σουλφονουλιδίες.....	48
2.4.2 Μιμητικά ινκρετινών.....	49

2.4.3 Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης	52
2.4.4 Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης.....	54
2.4.5 Αναστολείς SGLT2	54
2.4.6 Ινσουλίνη	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Ερυθροκύτταρα.....	65
3.1 Ερυθροκύτταρα: Μορφολογία, Σύνθεση και Λειτουργία	65
3.1.1 Μορφολογία και Κυτταρική Δομή	65
3.1.2 Φυσιολογικές Λειτουργίες Ερυθροκυττάρων	66
3.1.3 Λιπιδική Σύσταση και Ανανεωτικοί Μηχανισμοί.....	67
3.2 Σύσταση της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων	67
3.2.1 Λιπιδική Σύνθεση	68
3.2.2 Χοληστερόλη και Γλυκολιπίδια	69
3.2.3 Ασύμμετρη Κατανομή των Λιπιδίων.....	69
3.3 Ρεολογικές ιδιότητες της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων	70
3.4 Επίδραση της λιπιδικής σύστασης της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων στις βιολογικές της ιδιότητες.....	71
3.4.1 Χοληστερόλη	71
3.4.2 Φωσφολιπίδια.....	72
3.4.3 Σφιγγομυελίνη.....	73
3.4.4 Γλυκολιπίδια.....	74
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 Ερυθροκύτταρα και Σακχαρώδης Διαβήτης.....	75
4.1 Η σχέση των Ερυθροκυττάρων με το Σακχαρώδη Διαβήτη	75
4.1.1 Κλινικοί Ερυθροκυτταρικοί Δείκτες	76
4.2 Μεταβολές των ερυθροκυττάρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη	78
4.2.1 Μορφολογικές Αλλοιώσεις	78
4.2.2 Μέσος Όγκος Ερυθροκυττάρων (MCV) και Εύρος Κατανομής Όγκου (RDW).....	78
4.3 Ρεολογικές ιδιότητες του αίματος.....	79
4.3.1 Παραμορφωσιμότητα	79
4.3.2 Συσσωμάτωση.....	80
4.3.3 Ρευστότητα Μεμβράνης	80
4.4 Αιμοσφαιρίνη.....	81
4.4.1 Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c)	81
4.4.2 Εμβρυϊκή Αιμοσφαιρίνη (HbF).....	82
4.5 Αριθμός Ερυθροκυττάρων.....	82

4.6 Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ESR).....	83
4.7 Μεταβολικές Διαταραχές των Ερυθροκυττάρων	83
4.8 Οξειδωτικό Στρες.....	84
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Μεταβολές στη ρευστότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης εξαιτίας του Διαβήτη.....	86
5.1 Βασικές Μελέτες για τη Ρευστότητα της Μembrάνης και το Διαβήτη	86
5.2 Μηχανισμοί Μεταβολής της Ρευστότητας της Μembrάνης στο Διαβήτη	89
5.2.1 Λιπιδική Σύσταση	89
5.2.2 Οξειδωτικό Στρες και Υπεροξειδωση Λιπιδίων.....	90
5.3 Μη Ενζυμική Γλυκοζυλίωση	92
5.4 Διαταραχές του Συστήματος Μεταφοράς Λιπιδίων.....	93
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 Επιδράσεις Φαρμακοθεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη.	94
6.1 Σουλφονουλουρίες	94
6.2 Μιμητικά ινκρετινών	99
6.2.1 Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1.....	99
6.3 Ευαίσθητοποιητές της ινσουλίνης	103
6.3.1 Μετφορμίνη	103
6.3.2 Γλιταζόνες.....	107
6.4 Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης.....	112
6.5 Αναστολείς SGLT2.....	114
6.6 Ινσουλίνη.....	119
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	123
ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ	125
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	127

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

IDF	International Diabetes Federation
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
PKC	Protein Kinase C
ROS	Reactive Oxygen Species
OS	Oxidative Stress
DM	Diabetes Mellitus
NPH insulin	Neutral Protamine Hagedorn insulin
HCO ₃ ⁻	Bicarbonate ion
CCK-PZ	Cholecystokinin-Pancreozymin
ATP	Adenosine Triphosphate
FAAs	Free Amino Acids
PI3K-Akt	Phosphatidylinositol 3-Kinase- Protein Kinase B
GLUT-1,2,3,4,5	Glucose Transporter Type-1,2,3,4,5
Anti-GAD65	Antibodies against the Glutamic Acid Decarboxylase 65 enzyme
Anti-IA2	Antibodies against Islet Antigen 2
HbA1c	Hemoglobin A1c
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IR	Infrared Spectroscopy
ADA	American Diabetes Association
HLA	Human Leukocyte Antigen
ΔΑΓ	Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
ICA	Islet Cell Antibodies
IAA	Insulin Autoantibodies
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
IA-2ic	Islet Antigen-2 Intracellular Domain Antibodies
MeSH	Medical Subject Headings
NIH	National Institutes of Health

HKΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
FDA	Food and Drug Administration
BEST	Biomarkers, Endpoints and Other Tools
WHO	World Health Organization
GLP-1 (RA)	Glucagon-like-peptide-1 (Receptor Agonists)
GIP	Glucose-dependent-insulinotropic-peptide
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
EMA	European Medicines Agency
SGLT2(i)	Sodium Glucose Cotransporter-2 (inhibitors)
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
AMP-a2	Adenosine monophosphate a2
AMPK	AMP-activated protein kinase
PPARγ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
KAN	Καρδιαγγειακή Νόσος
HFrEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
NYHA	New York Heart Association
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
RCTs	Randomized Controlled Trials
AKI	Acute Kidney Injury
Η.Π.Α	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
RBCs	Red Blood Cells
PS	Phosphatidylserine
Fe ²⁺	Iron ion
NO	Nitrogen Monoxide
LCAT	Lecithin-cholesterol acyltransferase
PC	Phosphatidylcholine
CDP-choline	Cytidine 5'-diphosphocholine
PEMT	Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase
PE	Phosphatidylethanolamine
SM	Sphingomyelin
PA	Phosphatidic Acid
PI	Phosphatidylinositol

Lyso-PC	Lyso-Phosphatidylcholine
Lyso-PE	Lyso-Phosphatidylethanolamine
EPA	Eicosapentaenoic Acid
DHA	Docosahexaenoic Acid
LDL	Low Density Lipoproteins
HDL	High Density Lipoproteins
C	Cholesterol
PL	Phospholipids
PIP ₂	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
Hb	Haemoglobin
Hct	Erythropoietin
EPO	Hematocrit
TKE	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών
MCV	Mean Corpuscular Volume
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
RDW	Red Cell Distribution Width
Ret	Reticulocyte count
RDI	RBC Deformation Index
AI	Aggregation Index
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
RRI	RBC Rigidity Index
CSS	Cascading Style Sheets
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
CPR	C-Reactive Protein
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
AGEs	Advanced Glycation end products
PUFAs	Polyunsaturated Fatty Acids
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
PAD	Peripheral Artery Disease
MS	Mass Spectrometry
NMR	Nuclear magnetic resonance
MDA	Malondialdehyde

ABCA1	ATP-Binding Cassette, sub-family A, member 1
SR-BI	Scavenger Receptor Class B type 1
FBS	Fasting Blood Sugar
PP ₂ BS	Postprandial Blood Sugar
SOD	Superoxide dismutase
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Pretax and Diamicron MR Controlled Evaluation
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
SUR-1	Sulfonylurea Receptor 1
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CREB	cAMP Response Element- Binding Protein
PKA	Protein Kinase A
EPAC	Exchange protein directly activated by cAMP
FoxO1	Forkhead box protein O1
ADP	Adenosine Diphosphate
Ca ²⁺	Calcium ion
GHIH	Growth Hormone-Inhibiting Hormone
TBR	Time Below Range
RCTs	Randomized Controlled Trials
BMI	Body Mass Index
TIR	Time In Range
B12	Vitamin B12
6-AS	6-anthroxystearic acid
GSH	Glutathione
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
TZDs	Thiazolidinediones
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
AST	Aspartate Aminotransferase
GoDarts	Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland
MUI	Metformin Usage Index
TG	Triglycerides
ECW	Extracellular Water

TBW	Total Body Water
AGIs	a-glucosidase inhibitors
TC	Total Cholesterol
sd LDL	Small dense low- density lipoprotein
lb LDL	Large buoyant low-density lipoprotein
VLHDL	Very Large High-Density Lipoprotein
LHDL	Large High-Density Lipoprotein
DGAT2	Diacylglycerol O-acyltransferase 2
FGF21	Fibroblast Growth Factor 21
ACC-CoA	Acetyl-CoA carboxylase
FAT	Fatty Acid Translocase
CD36	Cluster of Differentiation 36
LPL	Lipoprotein Lipase
LA	Linoleic Acid
PMAAs	Personalized Metabolic Avatars
GRU	Gated Recurrent Unit

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Χαρακτηριστικά κάθε τύπου Διαβήτη.....	16
Εικόνα 2:Ανατομία παγκρέατος [24].	23
Εικόνα 3:Ρύθμιση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα [27].....	26
Εικόνα 4:Διαγνωστικά κριτήρια Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης	36
Εικόνα 5:Από του στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη, εξέταση που μετράει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα πριν και δύο ώρες μετά την κατανάλωση ειδικού διαλύματος γλυκόζης ή δεξτρόζης.	37
Εικόνα 6: Μέτρηση γλυκόζη πλάσματος νηστείας, η δοκιμασία αυτή ελέγχει τα επίπεδα της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νηστείας, δηλαδή όταν το άτομο δεν έχει φάει ή πει τίποτα (εκτός από νερό) για τουλάχιστον 8 ώρες.....	43
Εικόνα 7:Μέτρηση της γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).....	45
Εικόνα 8:Ανασκόπηση κύριων φαρμακευτικών κατηγοριών για τη θεραπεία του ΣΔτ2 (Πλην Ινσουλίνης) [57].....	58
Εικόνα 9: Τύποι ινσουλίνης και τα επίπεδά τους στο πλάσμα με βάση την ταχύτητα δράσης τους. [90]	61
Εικόνα 10:Ανασκόπηση σκευασμάτων ινσουλίνης για τη θεραπεία του ΣΔτ2 [57] ...	64
Εικόνα 11:Κλινικοί ερυθροκυτταρικοί παράμετροι, μέθοδοι ανίχνευσης, τιμές αναφοράς και η κλινική σημασία τους [126].....	77

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Σακχαρώδης Διαβήτης

1.1 Ο σακχαρώδης διαβήτης ως μεταβολική νόσος

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί στη σύγχρονη εποχή μία από τις πλέον διαδεδομένες και πολυσύνθετες χρόνιες μεταβολικές παθήσεις του ανθρώπου. Τα περιστατικά νόσησης αυξάνονται ραγδαία παγκοσμίως καθώς σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF) [1], περισσότεροι από 530 εκατομμύρια ενήλικες πάσχουν σήμερα, ενώ παράλληλα πιθανολογείται ο αριθμός αυτός να υπερβεί τα 640 εκατομμύρια έως το 2030 [2]. Διάφοροι είναι οι λόγοι εμφάνισης της νόσου όπως είναι η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, οι διατροφικές συνήθειες και η γήρανση του πληθυσμού, καθιστώντας το διαβήτη ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας της εποχής μας.

Σε βιοχημικό επίπεδο, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ετερογενή ομάδα μεταβολικών διαταραχών, που χαρακτηρίζονται από επίμονη υπεργλυκαιμία και διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, εξαιτίας ανεπάρκειας είτε στην παραγωγή είτε στη δράση της ινσουλίνης [3]. Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και αποτελεί την κύρια αναβολική ορμόνη του οργανισμού [4] [5]. Ρόλος της είναι η ρύθμιση της εισόδου της γλυκόζης στα κύτταρα, την αποθήκευση γλυκογόνου, τη σύνθεση λιπαρών οξέων και πρωτεϊνών, ενώ παράλληλα αναστέλλει τη λιπόλυση. Εάν η δράση της διαταραχθεί, προκαλείται ενεργειακή ανισορροπία με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση εναλλακτικών καταβολικών μηχανισμών, όπου οδηγούν σε αύξηση των ελευθέρων ριζών, οξειδωτικό και στρες αλλά και φλεγμονώδεις διεργασίες. Για τη θεραπεία του διαβήτη, νόσος που μπορεί να προκαλέσει μία σειρά σοβαρών επιπλοκών, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, βλάβες του αμφιβληστροειδούς, βλάβες των νεύρων, στυτική δυσλειτουργία κ.α. [6], συνήθως, πραγματοποιείται χορήγηση της ινσουλίνης [7].

Υπάρχουν τέσσερις βασικές υποκατηγορίες στις οποίες διακρίνεται ο ΣΔ, σύμφωνα με την αιτιοπαθογένεια που τις χαρακτηρίζει:

- Ο διαβήτης τύπου 1 είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας και προκαλείται από καταστροφή των β – κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την πλήρη

απώλεια ινσουλίνης και την συνεχή ανάγκη δια βίου εξωγενούς χορήγησης για να αποφευχθούν επιπλοκές όπως η κετοξέωση, λόγος θνησιμότητας σε νεαρά άτομα που πάσχουν από τη νόσο [8] [9]. Ως επί το πλείστον, εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία και σχετίζεται κυρίως με γενετικούς παράγοντες, αλλά και με περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξή του, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις (εντεροϊοί, ροταϊοί και βακτήρια της εντερικής χλωρίδας), διατροφικοί παράγοντες (το γάλα της αγελάδας και η γλουτένη), φάρμακα όπως το Zanosar με αντικαρκινική και αντιβιοτική δράσης και ορισμένα χημικά όπως το rygipuron [2].

- Ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή και ευθύνεται για περίπου το 90% των περιπτώσεων [8]. Χαρακτηρίζεται από ινσουλινοαντίσταση στους περιφερικούς ιστούς (κυρίως μυϊκό, λιπώδη και ηπατικό), αλλά και από προοδευτική εξάντληση της εκκριτικής λειτουργίας των β-κυττάρων. Εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικα άτομα και αν και υπάρχει ένα μικρό ποσοστό γενετικής προδιάθεσης [2], εμπλέκονται κυρίως περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως είναι η παχυσαρκία, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η κακή διατροφή. Ο έλεγχος του βάρους του ασθενούς μέσω φυσικής άσκησης και δίαιτας αποτελεί την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της ασθένειας αλλά με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της ασθένειας, κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση ινσουλίνης ή άλλων αντιδιαβητικών θεραπειών καθώς τη λειτουργία των παγκρεατικών κυττάρων μειώνεται [9]. Στα αρχικά στάδια της ασθένειας μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικός, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη διάγνωση και εμφάνιση χρόνιων επιπλοκών, όπως η νεφροπάθεια, αμφιβληστοειδοπάθεια και αγγειοπάθεια.
- Ο διαβήτης κύησης είναι μία παροδική μορφή υπεργλυκαιμίας που εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη λόγω ορμονικά προκαλούμενης ινσουλινοαντίστασης. Είναι ένα μεταβολικό νόσημα που προκαλεί επιπτώσεις τόσο στα έμβρυα-νεογνά όσο και στο άτομο που κυοφορεί, βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα. Μετά την ολοκλήρωση της κύησης, τα άτομα με διαβήτη κύησης εμφανίζουν 20-50% πιθανότητα να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2 [6] καθώς και αύξηση εμφάνισής του στο νεογνό.
- Τέλος υπάρχουν και ειδικές μορφές διαβήτη που σχετίζονται με γενετικά σύνδρομα (όπως MODY), νόσους του παγκρέατος, ενδοκρινικές παθήσεις (π.χ. Cushing, υπερθυρεοειδισμός) ή τη μακροχρόνια χρήση φαρμάκων όπως

κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά καθώς και μία ανωμαλία που χαρακτηρίζεται ως προ-διαβήτης [2] [10].

Στον παρακάτω πίνακα παρέχεται ένας πιο κλινικός τρόπος ταξινόμησης κάθε ομάδας ΣΔ μαζί με τα βασικά τους χαρακτηριστικά [6] [11]

ΤΥΠΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου I	Χαρακτηρίζεται και ως ινσουλινοεξαρτώμενος, νεανικός διαβήτης ή διαβήτης νεανικής έναρξης. Μικρή ή απουσία παραγωγής ενδογενούς ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την αναγκαιότητα λήψης εξωγενούς ινσουλίνης σε καθημερινή βάση. Πιθανή εμφάνιση νεφρικών, καρδιαγγειακών, οφθαλμικών και νευρολογικών επιπλοκών σε περίπτωση μη ελέγχου της νόσου. Αυτοάνοσης αιτιολογίας και ιδιοπαθής.
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	Χαρακτηρίζεται και ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος, διαβήτης ενηλίκων , όψιμης έναρξης διαβήτης. Υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης υπεργλυκαιμικού, υπερωσμωτικού μη κετονικού συνδρόμου ενώ σπάνια αναπτύσσεται κετοξέωση. Αναλόγως τον ασθενή υπάρχει και διαφορετική ανάγκη για χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Κύρια αίτια εμφάνισης της νόσου είναι η παχυσαρκία και η κακή διατροφή.
Διαβήτης Κύησης	Εμφανίζεται αποκλειστικά και μόνο κατά την κύηση, ενώ μετά το πέρας της τα άτομα που νόσησαν εμφανίζουν 20% πιθανότητα να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2 σε 5-10 χρόνια.
Προ-διαβήτης	Παθολογική κατάσταση όπου εμφανίζεται διαταραχή ανοχής γλυκόζης και διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας. Τα επίπεδα γλυκόζης στα αποτελέσματα των εξετάσεων μπορεί να κυμαίνονται μεταξύ των τιμών των φυσιολογικών ατόμων και των νοσούντων με διαβήτη. Σταδιακή πρόοδος προς το διαβήτη που ίσως να μπορεί να αποφευχθεί με απώλεια βάρους και αυξημένη φυσική δραστηριότητα.
Στατιστικός κίνδυνος Ανάπτυξης Διαβήτη	Σε αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται άτομα που εμφάνισαν διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης στο παρελθόν αλλά δεν εμφανίζουν πλέον (φυσιολογική ανοχή), οπότε υπάρχει όψιμος, υποκλινικός διαβήτης και άτομα που έχουν προδιάθεση εμφάνισης λόγω γενετικών παραγόντων, κληρονομικότητας, ηλικίας, φυλής ή παχυσαρκίας.

Εικόνα 1: Χαρακτηριστικά κάθε τύπου Διαβήτη.

Σε μοριακό επίπεδο, η χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί εκτεταμένες βιοχημικές μεταβολές, όπως η μη ελεγχόμενη χημική γλυκυλύωση πολλών βιομορίων, με κυριότερη επιπλοκή τη σχηματοποίηση προϊόντων προχωρημένης γλυκυλύωσης (AGEs) που μεταβάλλουν τη δομή και τη λειτουργία των πρωτεϊνών της μεμβράνης [2]. Αυτά τα προϊόντα (AGEs) συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών διαταραχών, εγκεφαλικά επεισόδια, υπερλιπιδαιμία, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και τύφλωση, διαβητική νεφροπάθεια και διαβητική νευροπάθεια [2]. Η ενεργοποίηση της οδού πολυόλης, μέσω της συσσώρευσης

σορβιτόλης, καθώς και η υπερέκφραση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), συμβάλλουν στην παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και στην ενίσχυση του οξειδωτικού στρες. Αυτοί οι μηχανισμοί διαταράσσουν τη λιπιδική σύσταση των μεμβρανών, προκαλούν απώλεια ρευστότητας και αύξηση της δυσκαμψίας, επηρεάζοντας τη λειτουργικότητα των κυττάρων και τη μικροαγγειακή κυκλοφορία [12].

Δυστυχώς οι επιδράσεις αυτές δεν περιορίζονται μόνο στους ιστούς στόχους της ινσουλίνης, αλλά επεκτείνονται και στα ερυθροκύτταρα, τα οποία αποτελούν ευαίσθητο δείκτη της μεταβολικής κατάστασης. Σε διαβητικούς ασθενείς συχνά παρατηρείται αύξηση της αναλογίας χοληστερόλης προς φωσφολιπίδια ενώ παράλληλα σημειώνεται μείωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα οδηγώντας σε μειωμένη ρευστότητα και παραμορφωσιμότητα. Αυτές οι μεταβολές έχουν σημαντική ρεολογική σημασία καθώς η δυσκαμψία των ερυθροκυττάρων αυξάνει την αντίσταση στη ροή και μειώνει τη μεταφορά οξυγόνου στα τριχοειδή συμβάλλοντας στη παθοφυσιολογία της μικροαγγειοπάθειας. [12]

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης επομένως, δεν αποτελεί απλώς μία μεταβολική διαταραχή, αλλά μπορεί να χαρακτηριστεί ως πολυπαραγοντική νόσος που επηρεάζει σε βάθος τη δομή και τη λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών, τη λιπιδική ομοιόσταση και τη ρεολογική συμπεριφορά του αίματος. Κρίνεται λοιπόν καθοριστικής σημασίας η κατανόηση των μηχανισμών αυτών για την ερμηνεία των επιπτώσεων των αντιδιαβητικών θεραπειών στη λιπιδική σύνθεση των ερυθροκυττάρων, καθώς και για την ανάπτυξη βιοδεικτών παρακολούθησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Η θεώρηση της νόσου ως μία συστηματική δυσλειτουργία και όχι απλώς ως ενεργειακή απορρύθμιση, προσφέρει ένα πιο ολιστικό πλαίσιο κατανόησης της και των επιπλοκών της, ενώ παράλληλα ανοίγει το δρόμο για νέες προοπτικές για στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

1.2 Ιστορική αναδρομή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία νόσος που έχει απασχολήσει την ιατρική κοινότητα για πολλά χρόνια. Η ιστορία της νόσου αλλά και η εξέλιξη των γνώσεών μας γύρω από αυτή και την αντιμετώπισή της μπορεί να διακριθεί σε τέσσερις μεγάλες περιόδους: [13] [14].

1. Η περίοδος της κλινικής αναγνώρισης:

Η πρώτη κλινική περιγραφή των συμπτωμάτων της νόσου φαίνεται να είναι καταγεγραμμένη σε αιγυπτιακής προέλευσης τεκμήριο, γνωστό ως Πάπυρος Ebers και χρονολογείται στο 1500 π.Χ. Στο χειρόγραφο αυτό ο διαβήτης περιγράφεται ως «νόσος με πολυουρία, χωρίς πόνους με λιποσαρκίας», εξαγοντας το συμπέρασμα ότι περιγράφεται ως νόσος φθοράς [13] [15].

Το όνομα «διαβήτης» δόθηκε από τον Έλληνα ιατρό Αρεταίο ο Καππαδόκης κατά τον 2^ο αιώνα μ.Χ. ο οποίος περιέγραψε με εξαιρετική ακρίβεια την κλινική εικόνα της νόσου στο έργο του «Περί Αιτιών και Σημείων Οξέων και Χρόνιων Παθήσεων» [16]. Η προέλευση του ονόματος φέρεται να είναι από το ρήμα «διαβαίνω», λόγω του ότι το νερό που κατανάλωνε ο ασθενής διάβαινε αναλλοίωτο στα ούρα, αναφερόμενος έτσι σε ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου την πολυουρία. Εκείνη την περίοδο ο διαβήτης ήταν γνωστός με άλλες ονομασίες όπως «Δίψα» ή «Δίψακο» που προέρχεται από την ονομασία ενός φιδιού το οποίο με το δάγκωμά του προκαλούσε στον τραυματισμένο ακατάσχετη δίψα, και που ο ίδιος ο Αρεταίος είχε θεωρήσει ως πιθανό αίτιο της πάθησης [13] [14]. Την ίδια χρονική περίοδο, μερικά χρόνια μετά, ο Γαληνός εκφέρει την άποψη ότι ο διαβήτης ευθύνεται από κάποια νεφρική δυσλειτουργία προσπαθώντας να εξηγήσει το λόγο στο ότι ό,τι πίνει ο ασθενής απεκκρίνεται αναλλοίωτο. Αυτή η εσφαλμένη όμως άποψη υπήρξε τροχοπέδη στην πρόοδο για την ουσιαστική κατανόηση των αιτιών του διαβήτη για περίπου 1500 χρόνια, σύμφωνα με την ιστορική ανασκόπηση του P.M. Allen [13] [17]. Στην ανατολή και συγκεκριμένα στην Κίνα, ο ΣΔ ονομαζόταν νόσος της δίψας, ενώ στην Ινδία ως «νόσος με μελώδη ούρα», ενώ πρώτος ήταν ο Άραβας γιατρός Auicennar, τον 9^ο αιώνα, που περιέγραψε το διαβητικό πόδι [6], δηλαδή στη διαβητική γάγγραινα, πρώτος. Μάλιστα, στον ίδιο γιατρό αποδίδεται και η πρώτη υπόθεση της νευρικής φύσης της νόσου καθώς και τη συμμετοχή του ήπατος στην εξέλιξή της [13] [14].

2. Η περίοδος της βιομηχανικής αναγνώρισης

Ακολούθησαν πέντε αιώνες αδράνειας, ώσπου ο Παρακέλσος, στη Δύση, διαπιστώνει μέσω πειραμάτων ότι ύστερα από εξάτμιση των ούρων διαβητικών ατόμων, υπάρχει στερεό ίζημα, το οποίο θεωρεί ότι είναι «άλας» [2]. Αυτό το λάθος του Παρακέλσου δεν θα διορθωθεί για 150 ολόκληρα χρόνια, ώσπου ο Άγγλος ιατρός Thomas Willis, ανακαλύπτει ότι τα διαβητικά ούρα είναι «σε υπέροχο βαθμό γλυκά, σαν να είναι ποτισμένα με μέλι ή ζάχαρη». Έτσι εισήγαγε τον όρο «Σακχαρώδης» [6]

στο διαβήτη (Diabetes Mellitus) και περιέλαβε την «εξέταση γεύσης» των ούρων ως μέρος του ποιοτικού προσδιορισμού τους [18].

Εκατό χρόνια αργότερα, το 1775, γίνεται ο ταυτισμός της γλυκιάς ουσίας των ούρων με το σάκχαρο από τον Άγγλο Mathew Dobson. Το 1783 ο Thomas Cawley επιχείρησε να καταγράψει τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη, ενώ πέντε μόλις χρόνια μετά (1788), ο ίδιος παρατήρησε κατά την νεκροψία διαβητικού ότι το πάγκρεας αυτών των ατόμων σε σύγκριση με το πάγκρεας φυσιολογικών διαφέρουν, χωρίς όμως να καταλήξει στη σχετική συσχέτιση του διαβήτη, εμφανώς επηρεασμένος από την τότε επικρατούσα άποψη ότι ο διαβήτης είναι νόσος των νεφρών. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να μην αποκαλυφθεί νωρίτερα ο ρόλος του παγκρέατος στην εκδήλωση του διαβήτη [18]. Το 1815 λοιπόν, ο M. Chelreul είναι αυτός που αποδεικνύει ότι το σάκχαρο αυτό των ούρων είναι η γλυκόζη, ενώ την ίδια εποχή ο Claude Bernard δεικνύει την πιθανότητα της «νευρικής γλυκοζουρίας» με πρόκληση υπεργλυκαιμίας μέσω της χρήσης βελόνας του εδάφους της 4^{ης} κοιλίας του εγκεφάλου. Επιπρόσθετα, ο ίδιος καθόρισε το επίπεδο απέκκρισης της γλυκόζης από τα νεφρά, το λεγόμενο «νεφρικός ουδός» απέκκρισης της γλυκόζης, δεικνύοντας έτσι, ότι η γλυκόζη απεκκρίνεται στα ούρα σε δύο περιπτώσεις, είτε όταν υπάρχουν υψηλά επίπεδα συγκέντρωσή της στο αίμα, είτε όταν ο «νεφρικός ουδός» απέκκρισης της γλυκόζης είναι πολύ χαμηλός («νεφρική γλυκοζουρία») [13] [18] [19].

3. Η περίοδος ανακάλυψης της ινσουλίνης

Στα τέλη του 18^{ου} αιώνα το πάγκρεας άρχισε να τραβάει την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας και να εμφανίζονται κάποιες ενδείξεις σχετικά με το ρόλο του στο διαβήτη. Καθ' όλη τη διάρκεια των προηγούμενων χρόνων υπήρχαν διάφορες θεωρίες σύμφωνα με τις οποίες ο διαβήτης ήταν είτε μία ασθένεια του αίματος, είτε του στομάχου, είτε των πνευμόνων, πάθηση του ήπατος ή ακόμα και του νευρικού συστήματος. Τα πειράματα του Claude Bernard το 1870, σχετικά με την περίδεση του παγκρεατικού πόρου και της παρεμπόδισης της παγκρεατικής έκκρισης στο λεπτό έντερο, ήταν εκείνα που τον οδήγησαν στην θεώρηση ότι το πάγκρεας δεν σχετιζόταν με τη νόσο του διαβήτη. Αντιθέτως, εξέφραζε την άποψη ότι τα αίτια της παθογένειας του διαβήτη θα έπρεπε να αναζητηθούν στο ήπαρ, έχοντας ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση για ακόμα είκοσι χρόνια, πείθοντας του ερευνητές και απομακρύνοντας τις έρευνες από το όργανο που έκρυβε τη λύση του προβλήματος [8] [20].

Την ίδια χρονική περίοδο που εξελίσσονταν τα πειράματα του Bernard, ένα μόλις έτος πριν, ένας φοιτητής Ιατρικής στο Βερολίνο, ο Paul Langerhans, εντοπίζει μέσω της έρευνάς του σε κουνέλια, ένα σωρό από κύτταρα στο πάγκρεας τους και δημοσιεύει τα ευρήματά του χωρίς όμως να διατυπώσει κάποια υπόθεση σχετικά με τη λειτουργία τους. Σήμερα, οι «σωροί κυττάρων» αυτοί, ονομάζονται «νησίδια του Langerhans».

Στο Στρασβούργο του 1889 δύο γιατροί, οι Oskar Minkowski και Joseph von Mering, επιτυγχάνουν με την αφαίρεση του παγκρέατος από ένα σκύλο, παράλληλα να προκαλέσουν την τυπική κλινική εικόνα του διαβήτη όπως παρουσιάζεται στον ανθρώπινο οργανισμό. Στη δημοσίευσή τους αναφέρεται: «μετά την πλήρη αφαίρεση του παγκρέατος, τα σκυλιά γίνονται διαβητικά. Δεν είναι θέμα γλυκοζουρίας, εδώ πρόκειται για ένα γνήσιο σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος είναι ταυτόσημος με την πιο βαριά μορφή της νόσου στον άνθρωπο» [18]. Μετά τη δημοσίευση αυτών των ευρημάτων, ένας Γάλλος ιστολόγος, ο E.G. Laquesse, στηριζόμενος στην εργασία τους διατύπωσε την θεωρία ότι υπεύθυνη για την εγκατάσταση του διαβήτη είναι η απουσία των νησίδων του Langerhans από το πάγκρεας. Αυτή η άποψη οδήγησε την ερευνητική κοινότητα για τα επόμενα 30 χρόνια να επικεντρωθεί στην ανακάλυψη της «αντιδιαβητικής» ουσίας των νησίδων αυτών [2] [8]. Ακόμα, ο Ρουμάνος Paulesco δημοσίευσε ότι το εκχύλισμα παγκρέατος θα μπορούσε δυνητικά να θεραπεύσει το Σακχαρώδη Διαβήτη [6].

Το 1921, δύο Καναδοί ερευνητές ο Frederick Banting και ο Charles Best, είναι αυτοί που θα ανακαλύψουν ότι το αίτιο που οδηγεί στο Σακχαρώδη Διαβήτη είναι η έλλειψη ινσουλίνης. Απομονώνοντας λοιπόν τα νησίδια του Langerhans από πολλά παγκρέατα και αφού τα επεξεργάστηκαν χημικά, κατέληξαν στη δημιουργία ενός εκχυλίσματος που περιλάμβανε ινσουλίνη και το τέσταραν δοκιμάζοντάς το σε ένα ετοιμοθάνατο σκυλάκι, ονόματι Μάρτζορι. Στις αρχές του 1922, ύστερα από πυρετώδεις πειραματικές προσπάθειες και με την υποστήριξη των ερευνητών J.J.R. Macleod και J.B. Collip, χρησιμοποιούν το εκχύλισμά του την «ινσουλίνη» σε ένα 14χρονο διαβητικό παιδί με βάρος 29 κιλά, στον Leonard Thompson [6] [21]. Η ανταπόκριση στην θεραπεία, με τη χορήγηση καθαρότερου εκχυλίσματος, ήταν θεαματική και μέσα στα επόμενα δύο χρόνια που ακολούθησαν ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης παύει να είναι θανατηφόρα νόσος.

Την παραγωγή της και τη διάθεσή της ανέλαβε η αμερικανική εταιρεία Eli Lilly και μέσα σε ένα μόλις χρόνο ήταν διαθέσιμη σε απεριόριστες ποσότητες. Το 1923 οι εξάιρετοι αυτοί ερευνητές, οι Banting και Macleod τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel για

την ανακάλυψη της ινσουλίνης, το οποίο μοιράστηκαν με τους συνεργάτες τους, Best και Collip [13] [14] [22].

4. Η περίοδος της εξέλιξης των σκευασμάτων της ινσουλίνης

Μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης η εξέλιξη ήταν ραγδαία. Το 1935, ο Δανός H.C. Hagerdon, παρασκεύασε το πρώτο σκεύασμα ινσουλίνης παρατεταμένης δράσης, την Πρωταμινική Ψευδαργυρούχο Ινσουλίνη (Protamine Zinc Insulin) και το 1946 την NPH (Ισοφανική Ινσουλίνη) σε συνεργασία με την εταιρεία Nordisk. Το 1951 ο K. Hallas-Moller, σε συνεργασία με τη φαρμακευτική εταιρεία Novo της Δανίας, ανέπτυξε τα εναιωρήματα ψευδαργυρούχους ινσουλίνης, τα οποία αποτέλεσαν σημαντικό σταθμό στη φαρμακευτική τεχνολογία της εποχής. Με τη χρήση αυτών των σκευασμάτων κατέστη δυνατή η παρασκευή ινσουλινών διαφορετικής διάρκειας δράσης, οδηγώντας στη δημιουργία των γνωστών τύπων Semilente , Ultralente και Lente. Κατά τη δεκαετία του 1970, εισήχθησαν τα πρώτα μείγματα ταχείας και ενδιάμεσης (ισοφανικής) δράσης ινσουλίνης, που προσέφεραν μεγαλύτερη ευελιξία στη ρύθμιση της γλυκαιμίας των ασθενών. Μέχρι τότε, οι διαθέσιμες ινσουλίνες περιείχαν ακόμα προσμίξεις τάξεως 10.000 μερών ανά εκατομμύριο, γεγονός που μπορούσε να προκαλέσει αντιδράσεις ή ακόμα και μειωμένη ανοχή.

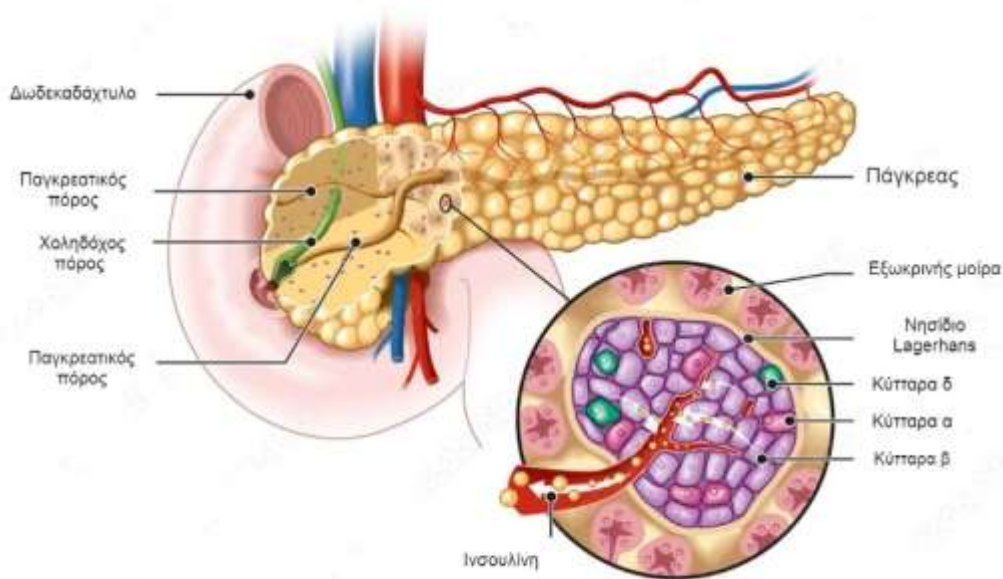
Αυτή η δεκαετία σηματοδότησε την έναρξη μίας νέας εποχής, με την ανάπτυξη υψηλής καθαρότητας σκευασμάτων, γνωστών και ως μονοσυστατες ινσουλίνες, οι οποίες αντικατέστησαν σταδιακά τις παραδοσιακές μορφές. Ήδη άλλωστε, από το 1968, η επιστημονική κοινότητα είχε κατορθώσει να αποκρυπτογραφήσει τη δομή του μορίου της ινσουλίνης και να καθορίσει τη σειρά των αμινοξέων της, γεγονός που επέτρεψε την κατανόηση των διαφορών μεταξύ των ζωικών και της ανθρώπινης μορφής. Συγκεκριμένα, η βόεια ινσουλίνη βρέθηκε να διαφέρει από την ανθρώπινη σε τρία αμινοξέα, ενώ η χοιρεία διέφερε μόνο στο τελευταίο αμινοξύ της Β αλυσίδας (στη θέση 30), όπου η Αλανίνη αντικαθιστά τη Θρεονίνη. Η ανακάλυψη αυτή έθεσε τα θεμέλια για την παραγωγή ανθρώπινης ανασυνδιασμένης ινσουλίνης, που θα ακολουθούσε λίγα χρόνια αργότερα [13].

1.3 Παθοφυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη

Όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, το όργανο υπεύθυνο για το διαβήτη είναι το πάγκρεας. Το πάγκρεας αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους αδένες, του ανθρώπινου οργανισμού και συγκεκριμένα, ανήκει στους πεπτικούς μεικτούς αδένες, καθώς επιτελεί τόσο εξωκρινή όσο και ενδοκρινή λειτουργία. Έχει μήκος περίπου 12-15 εκατοστά, βάρος γύρω στα 9 γραμμάρια και σχήμα που θυμίζει σφυρί. Ανατομικά, εντοπίζεται στον οπίσθιο κοιλιακό χώρο, μεταξύ του περιτοναίου και του οπισθοπεριτοναϊκού τοιχώματος, εκτεινόμενο εγκάρσια από το δωδεκαδάχτυλο έως την πύλη του σπλήνα.

Ανατομικά, το πάγκρεας διαιρείται στα εξής μέρη:

- Η κεφαλή είναι η πιο πλατιά περιοχή και περιβάλλεται από την αγκύλη του δωδεκαδάχτυλου. Η πρόσθια επιφάνειά της καλύπτεται από το περιτόναιο, ενώ στην οπίσθια πλευρά σχηματίζεται αύλακα από όπου διέρχεται ο χοληδόχος πόρος.
- Ο αυχένος έχει μήκος περίπου δύο εκατοστά και στην οπίσθια επιφάνειά του εντοπίζεται η αύλακα της άνω μεσεντερίου και της πυλαίας φλέβας.
- Το σώμα είναι τριγωνικό και πρισματικό, με την πρόσθια και κάτω επιφάνειά του να καλύπτονται από το περιτόναιο, ενώ η οπίσθια έρχεται σε στενή σχέση με την αορτή, το διάφραγμα και τον αριστερό νεφρό. Κατά μήκος του πρόσθιου χείλους του προσφύεται το εγκάρσιο μεσόκολο.
- Η ουρά του παγκρέατος εκτείνεται προς την πύλη του σπλήνα και βρίσκεται σε επαφή με τα σπληνικά αγγεία, αποτελώντας το τελικό τμήμα του αδένος.
- Οι εκφορητικοί πόροι που χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:
 - Ο ελάσσων εκφορητικός πόρος (πόρος του Santorini) εκβάλλει στην ελάσσονα θηλή του δωδεκαδάχτυλου και αποχετεύει το παγκρεατικό υγρό από το άνω τμήμα της κεφαλής.
 - Ο μείζων εκφορητικός πόρος (πόρος του Wirsung) εκβάλλει στη μείζονα θηλή του δωδεκαδάχτυλου (φύμα του Vater), διχοτομείται στο ύψος του αυχένα και συγκεντρώνει έκκριμα από ολόκληρο το πάγκρεας [6] [23].



Εικόνα 2:Ανατομία παγκρέατος [24].

Λειτουργικά, το πάγκρεας παρουσιάζει δύο διακριτές αλλά αλληλοσυμπληρούμενες λειτουργίες:

- I. Η εξωκρινής λειτουργία συνίσταται στην παραγωγή του παγκρεατικού υγρού, το οποίο είναι αλκαλικό και περιέχει τα πεπτικά ένζυμα θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, λιπάση και αμυλάση. Το υγρό αυτό εκκρίνεται από την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος, που αποτελείται από αδενικά κύτταρα (αδενοκυψέλες). Τα κύτταρα αυτά περιέχουν κοκκία ζυμογόνου, τα οποία αντιπροσωπεύουν τις ενεργές πρόδρομες μορφές των ενζύμων που ενεργοποιούνται στον αυλό του δωδεκαδάκτυλου.
- II. Η ενδοκρινής λειτουργία αφορά την παραγωγή των ορμονών ινσουλίνης και γλυκαγόνης που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Οι ορμόνες αυτές εκκρίνονται από τα νησίδια του Langerhans, μικρές κυτταρικές συσσωματώσεις διάσπαρτες μέσα στο παρέγχυμα του αδένου, ιδίως στην περιοχή της ουράς. Τα νησίδια αποτελούνται κυρίως από δύο τύπους κυττάρων: τα Α κύτταρα, που εκκρίνουν τη γλυκαγόνη, και τα Β κύτταρα, τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου το 60% του πληθυσμού των κυττάρων και παράγουν την ινσουλίνη. Η ισορροπημένη δράση αυτών των ορμονών είναι ουσιώδης για τη ρύθμιση της γλυκαιμίας και τη διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού [6] [23].

1.3.1 Συμμετοχή του Παγκρέατος στον Μεταβολισμό

Το πάγκρεας διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού και στη διαδικασία της πέψης, επιτελώντας τόσο εξωκρινή όσο και ενδοκρινή λειτουργία. Σε καθημερινή βάση εκκρίνει στο δωδεκαδάκτυλο περίπου δύο λίτρα παγκρεατικού υγρού, το οποίο είναι πλούσιο σε διττανθρακικά ιόντα (HCO_3^-) και πεπτικά ένζυμα απαραίτητα για τη διάσπαση των πρωτεϊνών, των λιπών και των υδατανθράκων του εντερικού περιεχομένου.

Η έκκριση του παγκρεατικού υγρού ρυθμίζεται από τους νευρικούς και ορμονικούς μηχανισμούς. Το παρασυμπαθητικό σύστημα, μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου (vagus), διεγείρει την παραγωγή ενζύμων και υγρών, ενώ δύο πεπτιδικές ορμόνες που εκκρίνονται από το επιθήλιο του δωδεκαδάκτυλου, η εκκριματίνη (σεκρετίνη) και η χολοκυστοκίνη-παγκρεοζυμίνη (CCK-PZ), αποτελούν τους βασικούς ρυθμιστές της εξωκρινούς λειτουργίας.

Η εκκριματίνη απελευθερώνεται όταν το περιεχόμενο του στομάχου, πλούσιο σε οξύ, εισέλθει στο δωδεκαδάκτυλο. Η ορμόνη αυτή μεταφέρεται διά του αίματος στο πάγκρεας και αυξάνει την παραγωγή υγρού πλούσιου σε HCO_3^- , το οποίο εξουδετερώνει το όξινο γαστρικό περιεχόμενο, διασφαλίζοντας το κατάλληλο pH για τη δράση των ενζύμων. Αντίστοιχα, η χολοκυστοκίνη-παγκρεοζυμίνη εκκρίνεται σε απάντηση της παρουσίας λιπαρών οξέων και αμινοξέων, διεγείροντας την παραγωγή ενζύμων και τη σύσπαση της χοληδόχου κύστης, ώστε να διευκολυνθεί η πέψη των λιπών [6] [25].

1.3.2 Ρόλος των παγκρεατικών ενζύμων στην πέψη

Τα παγκρεατικά ένζυμα αποτελούν κρίσιμους παράγοντες την ενζυματικής υδρόλυσης των μακρομορίων τροφής. Η σύνθεση και έκκρισή τους ελέγχεται με ακρίβεια, ώστε να αποφεύγεται η πρόωρη ενεργοποίησή τους μέσα στο ίδιο το όργανο.

Πέψη των Πρωτεϊνών

Τα κυριότερα πρωτεολυτικά ένζυμα του παγκρεατικού υγρού είναι το θρυψινογόνο και το χυμοθρυψινογόνο, τα οποία εκκρίνονται σε ανενεργή μορφή. Στο δωδεκαδάκτυλο, η εντεροκινάση μετατρέπει το θρυψινογόνο σε θρυψίνη, η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί το χυμοθρυψινογόνο σε χυμοθρυψίνη.

Η θρυψίνη και η χυμοθρυψίνη δρουν ως ενδοπεπτιδάσες, διασπώντας εσωτερικούς πεπτιδικούς δεσμούς των πρωτεϊνών, ενώ η καρβοξυπεπτιδάση, η οποία ενεργοποιείται επίσης από τη θρυψίνη, λειτουργεί ως εξωπεπτιδάση, αποσπώντας αμινοξέα από το καρβοξυλικό άκρο των πεπτιδικών αλυσίδων.

Η πρόωρη ενεργοποίηση αυτών των ενζύμων μέσα στο ίσιο το πάγκρεας μπορεί να προκαλέσει αυτοπεψία του ιστού, οδηγώντας στην εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας [25].

Πέψη των υδατανθράκων

Η παγκρεατική α-αμυλάση είναι το βασικό ένζυμο που συμμετέχει στη διάσπαση του αμύλου και του γλυκογόνου, μετατρέποντάς τα σε τρισακχαρίτες και δισακχαρίτες. Τα προϊόντα αυτά υδρολύονται περαιτέρω από τα εντερικά ένζυμα, τη μαλτάση, λακτάση και σακχαράση, σε μονοσακχαρίτες, τη γλυκόζη, τη γαλακτόζη και τη φρουκτόζη, οι οποίοι στη συνέχεια απορροφώνται από τα εντεροκύτταρα [25].

Πέψη των λιπών

Η παγκρεατική λιπάση αποτελεί το σπουδαιότερο ένζυμο της πέψης των λιπών. Διασπά τα τριγλυκερίδια σε μονογλυκερίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα, διευκολύνοντας τη δημιουργία μικκυλίων σε συνεργασία με τα χολικά άλατα. Τα μικκύλια αυτά απορροφώνται από τα εντεροκύτταρα, όπου τα λιπίδια επανασυντίθενται σε τριγλυκερίδια και ενσωματώνονται στα χιλομικρά για τη μεταφορά τους μέσω της λέμφου [25].

Συνολικά το πάγκρεας αποτελεί έναν πολυλειτουργικό αδένιο που ρυθμίζει κεντρικά τη μεταβολική ομοιόσταση του οργανισμού. Η συνδυασμένη δράση των παγκρεατικών ενζύμων και των ορμονών του ενδοκρινικού συστήματος (ινσουλίνη και γλυκαγόνη) εξασφαλίζει την αποτελεσματική πέψη, απορρόφηση και αξιοποίηση των θρεπτικών συστατικών, αλλά και τη διατήρηση σταθερών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα [6].

1.3.3 Ομοιόσταση

Η γλυκόζη αποτελεί το βασικό ενεργειακό υπόστρωμα του ανθρώπινου οργανισμού και είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία όλων των κυττάρων, ιδιαίτερα του εγκεφάλου και των ερυθροκυττάρων, που εξαρτώνται αποκλειστικά από αυτήν ως πηγή ενέργειας.

Τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κυμαίνονται γύρω στα 5mM (περίπου 90 mg/dL) και η διατήρησή τους εντός στενών ορίων είναι κρίσιμη για τη μεταβολική ισορροπία. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ομοιόσταση της γλυκόζης και επιτελείται κυρίως στο ήπαρ, με τη συμμετοχή του παγκρέατος και άλλων ενδοκρινών αδένων [26].

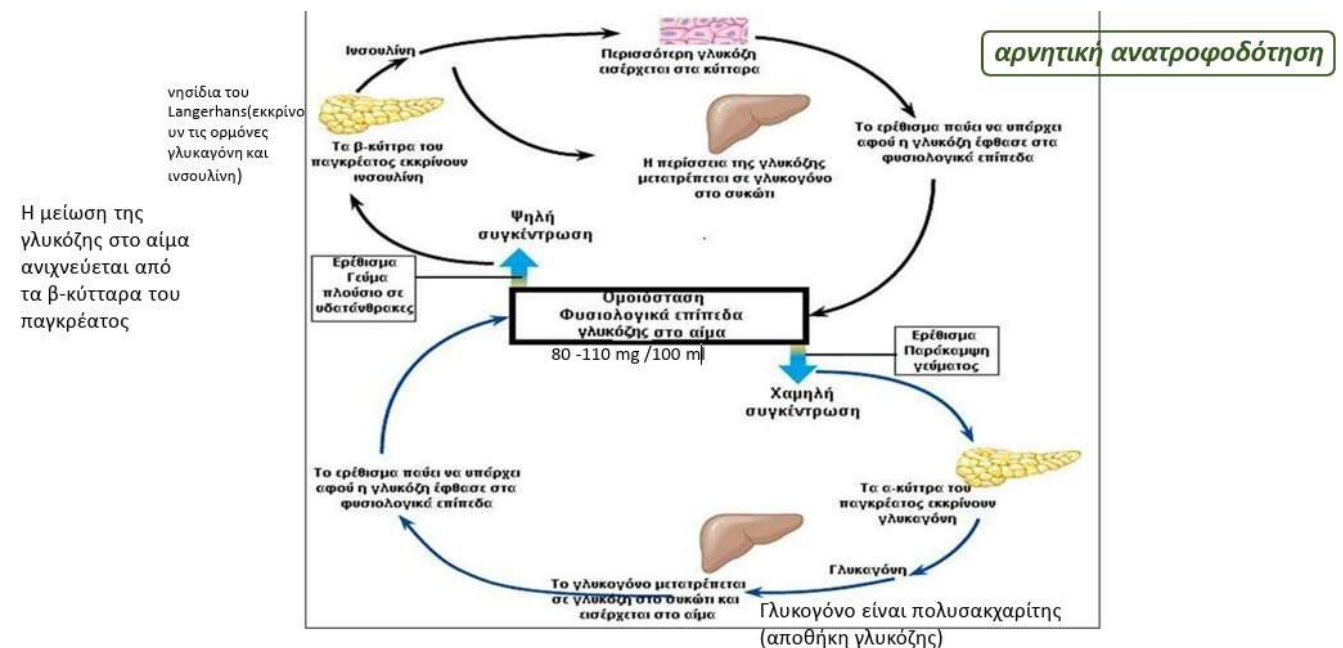
Η ομοιόσταση εξασφαλίζεται μέσω δυναμικής ισορροπίας μεταξύ πρόσληψης, αποθήκευσης και παραγωγής γλυκόζης. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης αυξάνονται μετά από ένα γεύμα, ενεργοποιούνται μηχανισμοί που απομακρύνουν τη γλυκόζη από την κυκλοφορία, όπως:

- Η γλυκογονογένεση, δηλαδή η μετατροπή της γλυκόζης σε γλυκογόνο για αποθήκευση στο ήπαρ και στους μύες.
- Και η γλυκόλυση, κατά την οποία η γλυκόζη διασπάται για την παραγωγή ενέργειας (ATP).

Αντίθετα, σε περιόδους νηστείας ή αυξημένων ενεργειακών αναγκών, το ήπαρ δρα ως πηγή γλυκόζης, μέσω:

- Της γλυκογονόλυσης, δηλαδή της διάσπασης του γλυκογόνου, και
- Της γλυκονογένεσης, δηλαδή της σύνθεσης γλυκόζης από μη υδατανθρακικά υποστρώματα (όπως γλυκερόλη, γαλακτικό οξύ και αμινοξέα).

Οι παραπάνω μεταβολικές οδοί ρυθμίζονται με ακρίβεια από ορμονικούς μηχανισμούς, που εξασφαλίζουν τη σταθερότητα της γλυκόζης στο αίμα.



Εικόνα 3: Ρύθμιση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα [27].

Κεντρικό ρόλο κατέχουν οι ορμόνες ινσουλίνη και γλυκαγόνη, οι οποίες εκκρίνονται από τα β- και α- κύτταρα των νησίδων Langerhans του παγκρέατος, αντίστοιχα. Η ινσουλίνη προάγει την πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς και τη σύνθεση γλυκογόνου, μειώνοντας έτσι τα επίπεδά της στο αίμα. Αντίθετα, η γλυκαγόνη διεγείρει τη διάσπαση του γλυκογόνου και την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, αυξάνοντας τη συγκέντρωσή της στην κυκλοφορία [26].

Εκτός από αυτές, σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της γλυκόζης έχουν και οι γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες, κυρίως η κορτιζόλη, που εκκρίνεται από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η κορτιζόλη δρα συνεργατικά με τη γλυκαγόνη, ενισχύοντας τη γλυκονεογένεση και αναστέλλοντας την πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Έτσι, το ενδοκρινικό σύστημα, και ιδιαίτερα το πάγκρεας και τα επινεφρίδια, λειτουργούν ως συντονισμένο δίκτυο ρύθμισης της ενεργειακής ισορροπίας του οργανισμού [5].

1.3.4 Υπεργλυκαιμία

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η έκκριση ινσουλίνης προσαρμόζεται δυναμικά στις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού. Τα επίπεδά της στο πλάσμα κυμαίνονται περίπου από 10 μU/ml, μεταξύ των γευμάτων, έως 80 μU/ml, μετά από ένα γεύμα. Αυτές οι τιμές επιτυγχάνονται μέσα σε περίπου 40 λεπτά από την κατανάλωση της τροφής.

Κατά τη νηστεία, δηλαδή ύστερα από 10 ώρες χωρίς πρόσληψη τροφής, ο ρυθμός κατανάλωσης γλυκόζης από τους ιστούς είναι περίπου 2 mg/kg/λεπτό. Η ποσότητα αυτή εξισορροπείται πλήρως από την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, διατηρώντας έτσι σταθερά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Σε αυτήν την κατάσταση, η γλυκόζη χρησιμοποιείται κυρίως από μη ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς, όπως είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα το οποίο καταναλώνει το 50%, οι σπλαχνικοί ιστοί που καταναλώνουν το 25%, ενώ οι ινσουλινοεξαρτώμενοι ιστοί, όπως είναι οι σκελετικοί μύες, χρησιμοποιούν το υπόλοιπο 25 %.

Μετά από ένα γεύμα, τα επίπεδα γλυκόζης και τριγλυκεριδίων στο αίμα αυξάνονται. Η απελευθερωμένη ινσουλίνη μεταφέρεται μέσω της πυλαίας και της συστηματικής κυκλοφορίας στο ήπαρ και στους περιφερικούς ιστούς όπου δρα με σκοπό την αποκατάσταση της ομοιόστασης:

- I. Αναστέλλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης και ενισχύει τη μετατροπή της σε ηπατικό γλυκογόνο, μειώνοντας έτσι τα επίπεδά της στο αίμα.

- II. Αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, κυρίως τους μύες, όπου αποθηκεύεται ως μυϊκό γλυκογόνο.
- III. Ενεργοποιεί τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, διευκολύνοντας τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος, ώστε να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία και να αποθηκευτούν ως λίπος στο λιπώδη ιστό.

Η αποτελεσματική δράση της ινσουλίνης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παράλληλη αναστολή της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό. Η μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FAAs) στο αίμα επιτρέπει στην ινσουλίνη να ενισχύει την οξειδωση της γλυκόζης στους μύες και να καταστείλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Παράλληλα, η μειωμένη λιπόλυση διευκολύνει την αποθήκευση των λιπαρών οξέων που προέρχονται από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων του γέυματος, συμβάλλοντας στη συνολική ρύθμιση του μεταβολισμού [5].

Έτσι, μέσα σε έναν πολύπλοκο αλλά απόλυτα συντονισμένο μηχανισμό, η ινσουλίνη εξασφαλίζει ότι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων, αποτρέποντας την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας σε φυσιολογικούς οργανισμούς.

1.3.5 Υπογλυκαιμία

Στον σακχαρώδη διαβήτη, υπογλυκαιμία ορίζεται ως η πτώση της γλυκόζης του πλάσματος κάτω από 70 mg/dL, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων. Η κατάσταση αυτή υποδηλώνει ότι στο σώμα κυκλοφορεί περισσότερη ινσουλίνη από όση είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Οι ασθενείς με διαβήτη οφείλουν να παρακολουθούν στενά τα επίπεδα γλυκόζης τους, καθώς τιμές κάτω από το όριο αυτό ενέχουν σημαντικούς κινδύνους.

Όταν η γλυκόζη του αίματος αρχίζει να μειώνεται, όπως σε παρατεταμένη νηστεία, έντονη σωματική άσκηση, χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης ή σε παθολογική υπερέκκριση της ορμόνης, όπως για παράδειγμα όταν υπάρχει ινσουλίνωμα, η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου εξαρτάται αποκλειστικά από τη δράση των αντιρροπιστικών, αντι-ινσουλινικών ορμονών. Σε αυτή τη ρύθμιση συμμετέχουν κυρίως η γλυκαγόνη, οι κατεχολαμίνες, όπως η αδρεναλίνη και η κορτιζόλη οι οποίες:

- ✓ Ενισχύουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης μέσω γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης.

- ✓ Μειώνουν την κατανάλωση γλυκόζης από τους μυς, περιορίζοντας έτσι την περιφερική χρήση της.

Οι δράσεις αυτών των ορμονών υποστηρίζονται από την αύξηση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό, που απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα στην κυκλοφορία. Τα λιπαρά οξέα αυτά συμβάλλουν στη γλυκονεογένεση ως ενεργειακά υποστρώματα και, ταυτόχρονα, αναστέλλουν τη χρήση γλυκόζης από τους μυϊκούς ιστούς. Έτσι, διασφαλίζεται ότι το κεντρικό νευρικό σύστημα, το οποίο εξαρτάται αποκλειστικά από τη γλυκόζη ως πηγή ενέργειας, θα συνεχίσει να τροφοδοτείται επαρκώς ακόμη και σε περιόδους μειωμένων επιπέδων σακχάρου [5]

Η υπογλυκαιμία, επομένως, αποτελεί μία δυναμική κατάσταση μεταβολικής ανισορροπίας, όπου ο οργανισμός επιστρατεύει πολύπλοκους μηχανισμούς άμυνας για να εξασφαλίσει την ενεργειακή του ομοιόσταση και να προστατεύσει όργανα όπως ο εγκέφαλος [8].

1.4 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη αποτελεί μία από τις σημαντικότερες ορμόνες του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς ρυθμίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης και συμμετέχει καθοριστικά στον ενεργειακό μεταβολισμό. Κατά τη διάρκεια της πέψης, οι πολυσακχαρίτες (όπως το άμυλο και το γλυκογόνο) διασπώνται σε μονοσακχαρίτες, κυρίως σε γλυκόζη, γαλακτόζη και φρουκτόζη, οι οποίοι απορροφώνται από το εντερικό επιθήλιο μέσω μηχανισμών ενεργού μεταφοράς (ATP-dependent transport). Η γλυκόζη που εισέρχεται στην κυκλοφορία αποτελεί τη βασική πηγή ενέργειας για τα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού και η συγκέντρωσή της στο πλάσμα, που αναφέρεται ως «σάκχαρο του αίματος», εξαρτάται κυρίως από τρεις παραμέτρους:

- a) Την ηπατική παραγωγή γλυκόζης
- b) Την πρόσληψή της από τους σκελετικούς μύες και
- c) Την πρόσληψή της από το ίδιο το ήπαρ [27].

Για να εισέλθει η γλυκόζη στα κύτταρα, είναι απαραίτητη η παρουσία ινσουλίνης, της ορμόνης που επιτρέπει τη μεταφορά της διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Η έκκρισή της εξαρτάται από τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό της γλυκόζης: όταν αυτός αυξάνεται, διεγείρεται και η έκκριση ινσουλίνης, και αντιστρόφως. Η αύξηση της

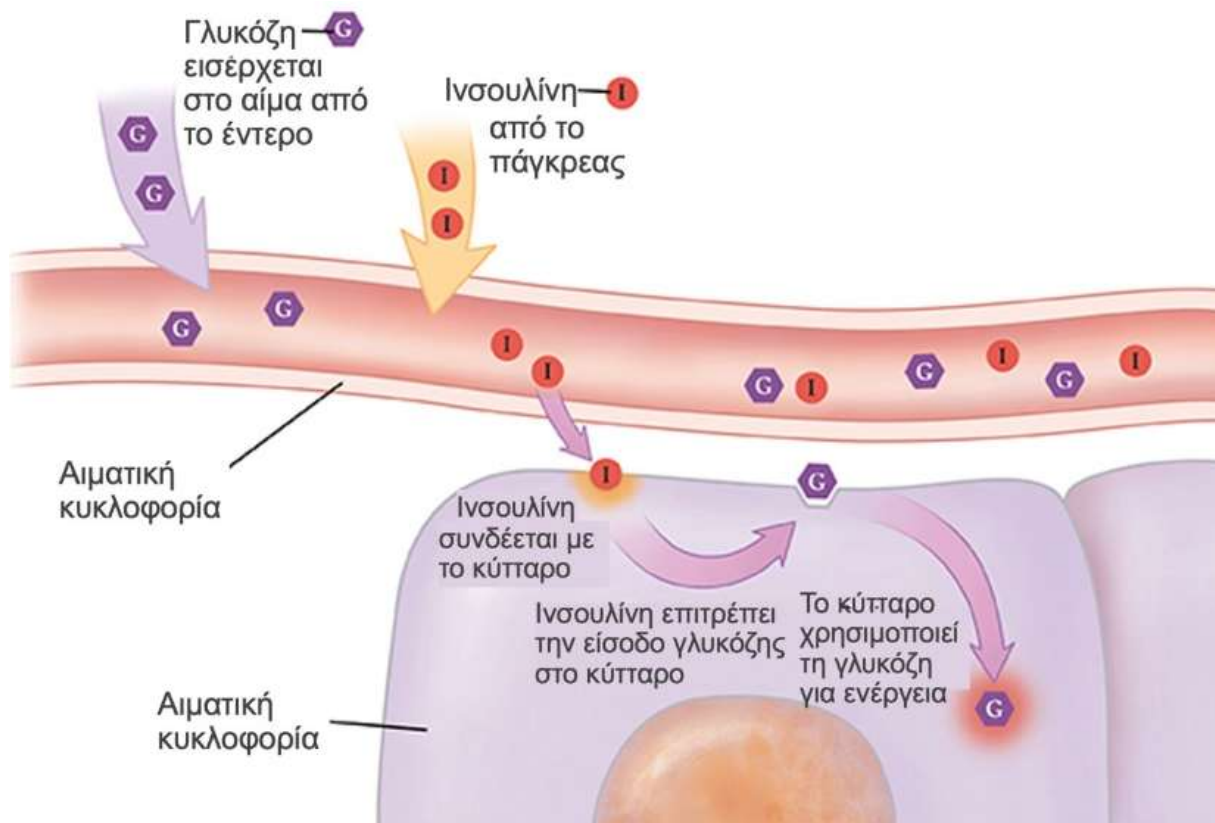
συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα πάνω από τα 90 mg/dL αποτελεί το κύριο ερέθισμα για την απελευθέρωση ινσουλίνης, ενώ και άλλα ερεθίσματα, όπως η παρουσία αμινοξέων, ορμονών και νευροπεπτιδίων, μπορούν να ενισχύσουν αυτήν την απόκριση [6] [27] [28].

1.4.1 Δομή και βιοσύνθεση της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη είναι μία πρωτεϊνική ορμόνη που αποτελείται από 51 αμινοξέα, καταναμημένα σε δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες: την A-αλυσίδα (21 αμινοξέα) και τη B-αλυσίδα (30 αμινοξέα), οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Κάθε μόριο ινσουλίνης που εκκρίνεται συνοδεύεται από ένα ισομοριακό μόριο C-πεπτιδίου (συνδετικό πεπτίδιο), το οποίο αποβάλλεται μέσω των νεφρών και χρησιμοποιείται κλινικά ως δείκτης της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης. Η βιοσύνθεση της ινσουλίνης πραγματοποιείται στα B-κύτταρα των νησίδων του Langerhans του παγκρέατος. Εκεί η προϊνσουλίνη μετατρέπεται μέσω ενζυμικών διεργασιών σε ινσουλίνη και C-πεπτίδιο, τα οποία αποθηκεύονται σε εκκριτικά κοκκία και απελευθερώνονται με εξωκυττάρωση όταν αυξηθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα [6] [27] [28] [29] [30].

1.4.2 Υποδοχείς ινσουλίνης και μηχανισμός δράσης

Τα κύτταρα-στόχοι της ινσουλίνης διαθέτουν ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων τυροσινικής κινάσης. Κάθε υποδοχέας αποτελείται από δύο α- και δύο β-υπομονάδες. Η σύνδεση της ινσουλίνης με τις εξωκυτταρικές α-υπομονάδες προκαλεί αυτοφωσφορυλίωση των ενδοκυττάρων β-υπομονάδων, ενεργοποιώντας έτσι μία σειρά ενδοκυτταρικών μονοπατιών σηματοδότησης (όπως το μονοπάτι PI3K-Akt), που οδηγούν στην πρόσληψη γλυκόζης και στη μεταβολική ρύθμιση του κυττάρου [27].



Εικόνα 4: Η ινσουλίνη δίνει εντολή στα κύτταρα να απορροφήσουν τη γλυκόζη από το αίμα προς το εσωτερικό των κυττάρων [32].

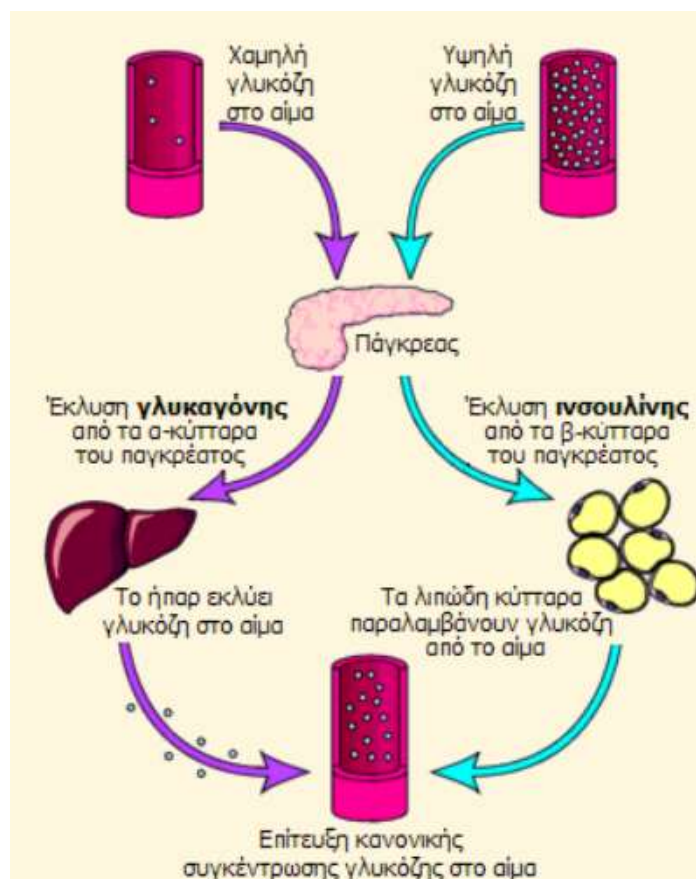
Η μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα επιτυγχάνεται μέσω των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT). Οι GLUT-1,2,3,5 βρίσκονται σε ιστούς όπως το εντερικό επιθήλιο, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, ο εγκέφαλος και τα νεφρικά σωληνάκια και δεν εξαρτώνται από την ινσουλίνη. Αντίθετα, ο GLUT-4, που εντοπίζεται στα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα, απαιτεί την παρουσία ινσουλίνης για να μετακινηθεί στην κυτταρική μεμβράνη και να διευκολύνει την είσοδο της γλυκόζης στο κύτταρο. Αυτή η διαδικασία αποτελεί τον κύριο μηχανισμό μείωσης της γλυκόζης του αίματος [6] [27].

1.4.3 Βιολογικές δράσεις της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη είναι κατεξοχήν αναβολική ορμόνη, καθώς προάγει τη σύνθεση και αποθήκευση ενεργειακών μορίων, ενώ αναστέλλει τις καταβολικές διεργασίες. Οι κύριες δράσεις της περιλαμβάνουν:

- Μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αυξημένης πρόσληψης και χρησιμοποίησής της από τους περιφερικούς ιστούς.
- Ενεργοποίηση ενζύμων που συμμετέχουν στη γλυκολυτική οδό και στη σύνθεση γλυκογόνου, ενώ παράλληλα αναστέλλει ένζυμα της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης.

- Αύξηση της λιποσύνθεσης στον λιπώδη ιστό και αναστολή της λιπόλυσης, σε συνθήκες έλλειψης ινσουλίνης, ενεργοποιείται η ενδοκυττάρια λίπωση, οδηγώντας σε διάσπαση των τριγλυκεριδίων και αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκερόλης στο πλάσμα, γεγονός που ευνοεί την κετογένεση και τη γλυκονογένεση στο ήπαρ.
- Αναστολή της κετογένεσης, δηλαδή του σχηματισμού κετονών (ακετοξικού, β-υδροξυβουτυρικού οξέος και ακετόνης), οι οποίες παράγονται υπερβολικά σε καταστάσεις έλλειψης ινσουλίνης, οδηγώντας σε διαβητική κετοξέωση.
- Ενίσχυση της πρωτεϊνοσύνθεσης στα ριβοσώματα και αναστολή της πρωτεϊνόλυσης, προάγοντας έτσι την αναβολική δραστηριότητα των κυττάρων.
- Μετακίνηση ιόντων καλίου και μαγνησίου στο εσωτερικό των κυττάρων, συμβάλλοντας στη διατήρηση της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας [6] [27] [28] [29] [30].



Εικόνα 5:Ο βιολογικός ρόλος της ινσουλίνης [32].

Η συνολική δράση της ινσουλίνης είναι η προώθηση της αποθήκευσης ενέργειας και η αναστολή της αποδόμησης ενεργειακών αποθεμάτων. Μέσω αυτών των μηχανισμών, η ορμόνη αυτή διασφαλίζει τη σταθερότητα των επιπέδων της

γλυκόζης στο αίμα, τη μεταβολική ισορροπία και την ενεργειακή επάρκεια του οργανισμού.

1.4.4 Παθογένεια Σακχαρώδη Διαβήτη

Η παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη έχει ως κοινό παρονομαστή την ανεπάρκεια ινσουλίνης, είτε απόλυτη είτε σχετική, η οποία διαταράσσει την ομοιόσταση της γλυκόζης και οδηγεί σε χρόνια υπεργλυκαιμία. Η ανεπάρκεια αυτή μπορεί να οφείλεται σε δύο βασικούς μηχανισμούς:

1. Μειωμένη ή ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησίδων του Langerhans, λόγω δυσλειτουργίας του μηχανισμού απόκρισης στα φυσιολογικά ερεθίσματα, ή
2. Παραγωγή βιολογικά αδρανούς μορφή ινσουλίνης, η οποία, παρότι κυκλοφορεί στο αίμα, δεν μπορεί να ασκήσει την πλήρη βιολογική της δράση στους ιστούς [6] [29].

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η παθογένεια είναι ανοσολογικής φύσεως και χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Η διαδικασία αυτή συχνά συνοδεύεται από την παρουσία αντισωμάτων έναντι των κυττάρων του παγκρέατος, όπως Anti-GAD65 και Anti-IA2, τα οποία αποτελούν βιοδείκτες της νόσου [31]. Η καταστροφή των β-κυττάρων μπορεί να προκληθεί από γενετικούς, ανοσολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως ιογενείς λοιμώξεις ή τοξικές ουσίες, που δρουν ως εκλυτικοί μηχανισμοί.

Αντίθετα, στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η κύρια παθογενετική βάση είναι η ινσουλινοαντίσταση, δηλαδή η μειωμένη ικανότητα των περιφερικών ιστών, κυρίως των σκελετικών μυών, του ήπατος και του λιπώδους ιστού, να ανταποκριθούν στη δράση της ινσουλίνης. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε αντιρροπιστική υπερέκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, η οποία με την πάροδο του χρόνου εξαντλεί τη λειτουργική ικανότητα των β-κυττάρων, προκαλώντας σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης [32]. Η ινσουλινοαντίσταση συνδέεται με γενετική προδιάθεση, παχυσαρκία, έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και φλεγμονώδης διεργασίες, που επηρεάζουν τη σηματοδότηση της ινσουλίνης σε μοριακό επίπεδο.

Κοινό χαρακτηριστικό και των δύο τύπων διαβήτη αποτελεί η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Η έλλειψη ή αναποτελεσματικότητα της ινσουλίνης οδηγεί σε:

- Αυξημένη ηπατική γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση, με συνέπεια τη συνεχή αύξηση της γλυκόζης στο αίμα,
- Ελαττωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς,
- Ενεργοποίηση της λιπόλυσης, που προκαλεί αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα και συμβάλλει στην ανάπτυξη κετοξέωσης,
- Καθώς και αρνητικό ισοζύγιο αζώτου λόγω αυξημένης πρωτεϊνολύσης στους μύς.

Επιπλέον, η χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί τοξικότητα της γλυκόζης (glucotoxicity) στα β-κύτταρα, επιδεινώνοντας τη δυσλειτουργία τους, ενώ η λιποτοξικότητα, λόγω υπερβολικής συγκέντρωσης λιπαρών οξέων, επηρεάζει δυσμενώς τη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Αυτοί οι μηχανισμοί αλληλεπιδρούν, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο που οδηγεί στην προοδευτική απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου [8] [33].

Τέλος σε ειδικές μορφές διαβήτη (όπως ο διαβήτης κύησης ή οι δευτερογενείς διαβητικές καταστάσεις λόγω φαρμάκων ή ενδοκρινοπαθειών), οι μηχανισμοί παθογένεσης συνδέονται με ορμονικές μεταβολές ή φαρμακολογική παρέμβαση που διαταράσσει τη φυσιολογική ισορροπία της ινσουλίνης και της γλυκόζης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Ανίχνευση, Διάγνωση και Θεραπευτική Προσέγγιση του Σακχαρώδους Διαβήτη

2.1 Ανίχνευση Σακχαρώδη Διαβήτη

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 βασίζεται κυρίως στην ανίχνευση αυτοαντισωμάτων που στρέφονται κατά των νησίδων του παγκρέατος (νησίδες Langerhans), οι οποίες είναι υπεύθυνες για την παραγωγή ινσουλίνης. Η παρουσία δύο ή περισσότερων αυτοαντισωμάτων αποτελεί ένδειξη υψηλής πιθανότητας εμφάνισης της νόσου. Παράγοντες όπως η ηλικία κατά την πρώτη ανίχνευση, ο αριθμός, το είδος και η ειδικότητα των αντισωμάτων έναντι των β-κυττάρων, επηρεάζουν σημαντικά την εξέλιξη και την πρόγνωση του διαβήτη. Πριν ακόμα εμφανιστούν τα αυτοαντισώματα, συχνά παρατηρούνται αυξημένες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) ή υπεργλυκαιμία χωρίς προηγούμενο ιστορικό διαβήτη, γεγονός που προμηνύει τη διαταραχή της γλυκαιμικής ρύθμισης.

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Η ανίχνευση του διαβήτη τύπου 2 βασίζεται κυρίως σε δείκτες ινσουλινικής ανεπάρκειας ή αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα περιλαμβάνουν υψηλές τιμές γλυκόζης στο φλεβικό πλάσμα και/ή αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), οι οποίες αντικατοπτρίζουν προοδευτική μείωση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη και ανεπαρκή αντιρρόπηση από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης ή του δείκτη HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [34], μπορεί να συμβάλλει στη διάγνωση και στην εκτίμηση του βαθμού ινσουλινοαντίστασης [35] [36].

Διαβήτης κύησης

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA), η εκτίμηση κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη κύησης πρέπει να πραγματοποιείται κατά την πρώτη προγεννητική επίσκεψη. Τα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως αυτά με παχυσαρκία, ιστορικό διαβήτη κύησης, γλυκοζουρία ή οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο ήδη από τα πρώτα στάδια της κύησης [6] [37].

Με βάση τα κριτήρια της ADA, τα άτομα που κυφορούν κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες κινδύνου: υψηλού, μεσαίου και χαμηλού. Εάν στην αρχική εξέταση δεν διαπιστωθεί διαβήτης, συνίσταται επανέλεγχος μεταξύ της 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας κύησης, περίοδος κατά την οποία η ινσουλινοαντίσταση αυξάνεται φυσιολογικά. Ο έλεγχος μπορεί να παραλειφθεί μόνο στα άτομα που ανήκουν στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου.

Ορισμένοι ειδικοί υποστηρίζουν ότι ο καθολικός έλεγχος όλων των ατόμων που κυφορούν είναι πιο αξιόπιστος, καθώς η στοχευμένη διαλογή δεν είναι πάντα επαρκώς ευαίσθητη στην ανίχνευση του διαβήτη κύησης. Μελέτες δείχνουν ότι η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του διαβήτη κύησης μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση της εγκυμοσύνης και να μειώσει τον κίνδυνο επιπλοκών και για τους δύο [6] [37].

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ	
Γλυκόζη νηστείας > 126mg/dl (7mmol/l)	Η έγκυος πρέπει να είναι για τουλάχιστον 8 ώρες προ της μέτρησης*
Ή	
Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος >200mg/dl (11,1mmol/l), ανεξάρτητα από την πρόληψη της τροφής	Τα κλασικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας περιέχουν την πολυουρία, την πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους
Ή	
Μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος (μετά από 2ωρο) >200mg/dl (11,1mmol/l) κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης	Η δοκιμασία πρέπει να εφαρμόζεται με βάση τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), με τη χρήση ισοδύναμου 75g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό*
*Επι απουσίας εκσεσημασμένης υπεργλυκαιμίας, η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται σε επόμενη ημέρα.	

Εικόνα 6: Διαγνωστικά κριτήρια Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης

2.2 Πρόγνωση και Διάγνωση Αντισωμάτων στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 αναγνωρίζεται πλέον ως αυτοάνοση νόσος, όπως προαναφέρθηκε, στην οποία παρατηρείται προοδευτική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, μέσω χρόνιας ανοσολογικής διεργασίας που εμπλέκει τόσο την κυτταρική όσο και την χυμική ανοσία. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από τέσσερις κύριες παρατηρήσεις:

- Την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων των νησίδων του παγκρέατος,
- Την λεμφοκυτταρική διήθηση των νησιδίων (insulinitis),
- Τη συσχέτιση με συγκεκριμένους γονιδιακούς τύπους HLA τάξης II και
- Τη συχνή συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto ή η νόσος του Addison.

Η αυτοάνοση διαδικασία εξελίσσεται σιωπηρά και σταδιακά, με αποτέλεσμα η κλινική εκδήλωση του διαβήτη τύπου 1 να συμβαίνει όταν έχει καταστραφεί περισσότερο από το 90% της λειτουργικής μάζας των β-κυττάρων. Η αιτία της αυτοάνοσης αυτής καταστροφής των κυττάρων δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί [5]. Η περίοδος πριν την εκδήλωση ονομάζεται προδιαβητικό στάδιο, κατά το οποίο το άτομο παραμένει ασυμπτωματικό και ευγλυκαιμικό. Στο στάδιο αυτό, μπορεί να διαπιστωθούν διαταραχές στη ρύθμιση της γλυκόζης, όπως η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (ΔΓΝ), όπου τα επίπεδα σακχάρου κυμαίνονται μεταξύ 100-126 mg/dL, ενώ η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (ΔΑΓ) έχει τιμές 140-199 mg/dL δύο ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT). Οι δύο αυτές καταστάσεις μπορούν να συνυπάρχουν ή να εμφανιστούν μεμονωμένα. Η διάγνωση διαβήτη τίθεται όταν:

- ✓ Η γλυκόζη νηστείας είναι ≥ 126 mg/dL σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις,
- ✓ Η γλυκόζη δύο ώρες μετά την δοκιμασία ανοχής είναι ≥ 200 mg/dL,
- ✓ Ή η τυχαία τιμή γλυκόζης υπερβαίνει τα 200 mg/dL συνοδευόμενη από συμπτώματα υπεργλυκαιμίας,
- ✓ Ή η HbA1c είναι $\geq 6.5\%$ σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) [38].

Ο προδιαβήτης θεωρείται κρίσιμη κατάσταση, καθώς αυξάνει τον βραχυπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά 3-10 φορές, ιδίως σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό, παχυσαρκία, καθιστική ζωή, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή, καθώς και άτομα με ιστορικό διαβήτη κύησης ή σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [39].

Κατάσταση	OGTT
Φυσιολογική	> 140 mg/dL
Προδιαβήτης	140 mg/dL – 199 mg/dL
Διαβήτης	≥ 200 mg/dL

Εικόνα 7: Από του στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη, εξέταση που μετράει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα πριν και δύο ώρες μετά την κατανάλωση ειδικού διαλύματος γλυκόζης ή δεξτρόζης.

2.2.1 Αντισώματα και αυτοανοσία

Περίπου 85-90% των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν ένα ή περισσότερα αυτοαντισώματα κατά τη στιγμή της διάγνωσης, τα οποία αποτελούν δείκτες της ανοσολογικής καταστροφής των β-κυττάρων [8]. Τα σημαντικότερα είναι:

1. ICA (Islet Cell Antibodies)- αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των νησιδίων, ανιχνεύονται στο 70-80% των ασθενών κατά τη διάγνωση. Συνήθως εμφανίζονται μήνες ή χρόνια πριν την εκδήλωση της νόσου και μειώνονται σταδιακά, ώστε μέσα σε δύο χρόνια τα επίπεδά του γίνονται συνήθως μη ανιχνεύσιμα [5] [9].
2. IAA (Insulin Autoantibodies)- αντισώματα κατά της ενδογενούς ινσουλίνης, ανιχνεύονται σε 16-69% των νεοδιαγνωσθέντων, ιδιαίτερα σε παιδιά κάτω των 5 ετών. Οι υψηλοί τίτλοι τους, σε συνδυασμό με θετικά ICA, αποτελούν προγνωστικό δείκτη ταχείας έναρξης της νόσου και είναι χρήσιμοι για πρόβλεψη του διαβήτη τύπου 1 [5] [9].
3. GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) Antibodies-παρόντα σε έως 80% των προδιαβητικών ατόμων πριν την εμφάνιση άλλων αντισωμάτων. Ανιχνεύονται κυρίως τα GAD65 ισόμορφα, ενώ η παρουσία τους σχετίζεται τόσο με την πρόβλεψη εμφάνισης διαβήτη τύπου 1, όσο και με τη διάγνωση του LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Θετικά GAD αντισώματα παρατηρούνται επίσης σε σύνδρομο «stiff-man», γεγονός που υποδηλώνει τον αυτοάνοσο χαρακτήρα τους [5] [9].
4. IA-2ic (Islet Antigen-2 Intracellular Domain Antibodies)- εντοπίζονται στο 48-80% των ασθενών με πρόσφατη διάγνωση διαβήτη τύπου 1 και συνδυάζονται με αυξημένη πιθανότητα αυτοάνοσης πολυενδοκρινοπάθειας [5] [7] [9] [40].

Η παρουσία αυτών των αντισωμάτων αποτελεί σημαντικό εργαλείο πρόγνωσης και διαφορικής διάγνωσης μεταξύ διαφόρων τύπων διαβήτη. Άτομα με θετική ανίχνευση ICA και GAD65, εμφανίζονται συχνά ως διαβητικού τύπου 2 χωρίς παχυσαρκία και με χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου, διαγιγνώσκονται τελικά ως πάσχοντες από LADA, μια υποομάδα ενηλίκων με βραδεία αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων [41].

Επιπλέον, η παρουσία αυτοαντισωμάτων συνοδεύεται συχνά από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως νόσο Graves, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, νόσο Addison ή

κακοήθη αναιμία, ενισχύοντας την άποψη ότι ο διαβήτης τύπου 1 αποτελεί πολυπαραγοντικό αυτοάνοσο σύνδρομο [5] [38] [42] [43].

2.3 Διερεύνηση Σακχαρώδη Διαβήτη

2.3.1 Βιοδείκτες

Ο όρος βιοδείκτης (ή βιολογικός δείκτης) καθιερώθηκε το 1989, όταν εισήχθη επίσημα στο Medical Subject Headings (MeSH), για να περιγράψει μια μετρήσιμη βιολογική παράμετρο ικανή να αποτυπώσει την κατάσταση υγείας ενός οργανισμού. Ως τέτοια θεωρείται κάθε ποσοτικοποιήσιμη μεταβλητή που αντικατοπτρίζει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου, την αντίδραση σε περιβαλλοντικούς ή φαρμακολογικούς παράγοντες, ή ακόμα και την παρουσία ψυχιατρικών ή μεταβολικών διαταραχών [44]. Το 2001, το National Institutes of Health (NIH) αναθεώρησε και τυποποίησε τον ορισμό, χαρακτηρίζοντας ως βιοδείκτη «ένα χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά και αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών, ή φαρμακολογικών ανταποκρίσεων σε μία θεραπευτική παρέμβαση» [45] [46].

Οι βιοδείκτες διακρίνονται σε πολλές κατηγορίες, ανάλογα με τη φύση και τη λειτουργία τους. Μπορεί να είναι απλά μόρια όπως μεταβολίτες, υδατάνθρακες, λιπίδια ή στεροειδή, ενδιάμεσες βιομοριακές μορφές όπως πεπτίδια και πρωτεΐνες, ή πιο σύνθετες οντότητες όπως ολόκληρα κύτταρα ή ιστοί [47]. Απαντώνται σε όλα τα μέρη του οργανισμού, όπως το αίμα, τα ούρα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή ακόμη και στην εκπνεόμενη αναπνοή, η οποία μπορεί να περιέχει βιοδείκτες [47]. Η ανίχνευσή τους γίνεται μέσω δειγμάτων βιολογικών υγρών, ιστών ή μέσω μη επεμβατικών καταγραφών, όπως είναι η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), ή η παρακολούθηση Holter. Επιπλέον, απεικονιστικές τεχνικές όπως η αξονική τομογραφία μπορεί επίσης να λειτουργήσουν ως μέσα μέτρησης βιοδεικτών [46]. Γενικά, οι βιοδείκτες συμβάλλουν στην κατανόηση μίας ευρείας γκάμας βιολογικών καταστάσεων, καθώς μπορούν να υποδεικνύουν:

- Το βαθμό έκθεσης σε έναν περιβαλλοντικό παράγοντα,
- Τη γενετική προδιάθεση ή ευαισθησία ενός ατόμου,
- Το στάδιο εξέλιξης μίας νόσου,
- Την απόκριση σε θεραπευτική αγωγή [48].

Ωστόσο, ο βιοδείκτης δεν αποτυπώνει υποκειμενικά χαρακτηριστικά, όπως το πως αισθάνεται ή λειτουργεί ένα άτομο, αλλά βασίζεται σε αντικειμενικές και μετρήσιμες παραμέτρους. Σύμφωνα με τον FDA, το γλωσσάρι BEST(Biomarkers, Endpoints, and Other Tools) διακρίνει επτά κύριες κατηγορίες βιοδεικτών:

1. Βιοδείκτες ευαισθησίας ή κινδύνου
2. Διαγνωστικοί βιοδείκτες
3. Βιοδείκτες παρακολούθησης
4. Προγνωστικοί βιοδείκτες
5. Βιοδείκτες πρόβλεψης
6. Φαρμακοδυναμικοί ή δείκτες απόκρισης
7. Βιοδείκτες ασφαλείας [44]

Ένας κατάλληλος βιοδείκτης λοιπόν, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της πορείας μίας νόσου, καθώς και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μίας θεραπείας. Ο ιδανικός βιοδείκτης, σύμφωνα με τα κριτήρια του FDA, πρέπει να πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- ✓ Να παρουσιάζει ειδικότητα για τη νόσο που σχετίζεται και διαφοροποιείται σαφώς από φυσιολογικές καταστάσεις ή άλλες παθολογίες.
- ✓ Να υπάρχουν τυποποιημένες βιολογικές πηγές ή δείγματα για τον αξιόπιστο εντοπισμό του.
- ✓ Να είναι δυνατή η ανίχνευσή του μέσω μίας απλής, ακριβούς, γρήγορης και οικονομικής μεθόδου, με σαφή και αναπαραγώγιμα σημεία αναφοράς.

Τέλος, ένας αξιόπιστος βιοδείκτης θα πρέπει να εμφανίζει προβλέψιμα επίπεδα έκφρασης, ώστε να αντανακλά με συνέπεια τη σχέση μεταξύ των μετρήσιμων βιολογικών μεταβολών και της πιθανής παθολογικής κατάστασης [47].

2.3.2 Εξέταση Ούρων

2.3.2.1 Γλυκόζη

Η ανίχνευση γλυκόζης στα ούρα αποτελεί μία από τις συνηθέστερες δοκιμασίες για τον έλεγχο παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη. Η εξέταση πραγματοποιείται με διαγνωστικές ταινίες (sticks), όπως τα Clinistix ή Diastix, οι οποίες περιέχουν οξειδάση της γλυκόζης και ένα σύστημα χρωμογόνου. Οι ταινίες αυτές έχουν ευαισθησία ανίχνευσης έως 0.1% γλυκόζης στα ούρα και η χρωματική μεταβολή που παρατηρείται

μετά την εμβάπτιση σε δείγμα ούρων αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης. Για την αξιόπιστη ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτείται φυσιολογικός νεφρικός ουδός και πλήρης εκκένωση της ουροδόχου κύστης [49]. Η δοκιμασία προτείνεται να πραγματοποιείται μετά το γεύμα, καθώς σε αυτή την περίπτωση αυξάνεται η πιθανότητα ανίχνευσης υπεργλυκαιμίας, σε σχέση με τα δείγματα νηστείας. Κάθε εύρημα γλυκοζουρίας απαιτεί περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση [8].

Η νεφρική ή μη διαβητική γλυκοζουρία είναι καλοήθης, ασυμπτωματική κατάσταση, όπου ανιχνεύεται γλυκόζη στα ούρα παρά τα φυσιολογικά επίπεδα στο αίμα, είτε σε τυχαίες μετρήσεις, είτε κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Το φαινόμενο είναι συχνό κατά την εγκυμοσύνη, έως και στο 50% των γυναικών στο δεύτερο τρίμηνο, και οφείλεται σε παροδική μείωση του νεφρικού οδού για τη γλυκόζη. Στο τέλος της κύησης ενδέχεται να ανιχνευθεί και λακτόζη στα ούρα [49].

Κύριο μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η μεταβλητότητα του νεφρικού οδού, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα. Έτσι, η μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα παραμένει η πιο αξιόπιστη και διαγνωστικά ακριβής προσέγγιση για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη [9].

2.3.2.2 Κετόνες

Η ανίχνευση κετονικών σωμάτων πραγματοποιείται με τη δοκιμασία νιτροπρωσσικού νατρίου (nitroprusside test), η οποία αντιδρά κυρίως με το ακετοξικό οξύ. Η μέθοδος εκτελείται με δίσκους ή δοκιμαστικό χαρτί και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη. Η κετονουρία μπορεί να παρατηρηθεί, όχι μόνο σε διαβητικούς, αλλά και σε φυσιολογικά άτομα, ύστερα από παρατεταμένη νηστεία, έντονη άσκηση, εμετούς ή δίαιτα υψηλή σε λίπος και χαμηλή σε υδατάνθρακες. Για να θεωρηθεί παθολογική του σακχαρώδους διαβήτη, η παρουσία κετονών στα ούρα πρέπει να συνοδεύεται από γλυκοζουρία. Η πιο συχνή μη διαβητική αιτία γλυκοζουρίας σχετίζεται με χαμηλό νεφρικό ουδό για τη γλυκόζη, κατάσταση που παρατηρείται συχνά σε νεαρά άτομα ή κατά τη διάρκεια της κύησης [9] [49].

2.3.2.3 Πρωτεΐνη

Ο έλεγχος πρωτεΐνης στα ούρα μέσω διαγνωστικών ταινιών αποτελεί βασική μέθοδο διαλογής για την ανίχνευση νεφρικής νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Οι ταινίες αυτές ανιχνεύουν λευκωματίνη σε συγκεντρώσεις >300 mg/L. Η ανίχνευση μικρότερων ποσοτήτων (μικρολευκωματουρία) θεωρείται πρώιμος δείκτης

κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας και/ή μακροαγγειοπάθειας [8]. Η λευκωματίνη προέρχεται κυρίως από το σπείραμα των νεφρών, ενώ περίπου το 50% των πρωτεϊνών στα ούρα (ιδίως σε παθολογικές καταστάσεις) προέρχεται από πρωτεΐνες πλάσματος που έχουν διηθηθεί μέσω του σπειράματος και δεν έχουν επαναρροφηθεί από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Λόγω της αφθονίας της στο πλάσμα, η αλβουμίνη αποτελεί τη συχνότερα ανιχνεύσιμη πρωτεΐνη στα ούρα. Τέλος, υπάρχουν πρωτεΐνες που εκκρίνονται τοπικά από περιοχές πιο απομακρυσμένες του σπειράματος, όπως η πρωτεΐνη Tamm-Horsfall, που αποτελεί προϊόν έκκρισης των κυττάρων του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (distal tubule cells). Η παρουσία της συνδέεται συχνά με σωληναριακές διαταραχές και χρόνια νεφρική βλάβη [9] [49].

2.3.3 Εξέταση Αίματος

2.3.3.1 Γλυκόζη

Όταν σε έναν ασθενή καταγράφονται αυξημένες τιμές γλυκόζης στο αίμα σε τυχαία μέτρηση, αλλά δεν είναι σαφές αν πρόκειται για σακχαρώδη διαβήτη, ο επόμενος βηματισμός είναι η εκτίμηση της γλυκαιμικής ρύθμισης είτε με μέτρηση γλυκόζης νηστείας, είτε με τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος (OGTT). Οι προσεγγίσεις αυτές χρησιμοποιούνται ευρέως για τον χαρακτηρισμό του μεταβολισμού της γλυκόζης και τον εντοπισμό πρώιμων διαταραχών [8].

Σύμφωνα με τις προδιαγραφές του Παγκόσμιου Οργανισμού (WHO), τα διαγνωστικά κριτήρια για το σακχαρώδη διαβήτη βασίζονται σε επίπεδα γλυκόζης πλάσματος που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών. Ο σακχαρώδης διαβήτης ανιχνεύεται όταν η γλυκόζη πλάσματος νηστείας είναι $\geq 7,00$ mmol/L (126mg/dL) ή όταν διαπιστωθεί παθολογική απάντηση στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος. Τιμές που δεν πληρούν τα κριτήρια του διαβήτη αλλά βρίσκονται εκτός φυσιολογικού εύρους ταξινομούνται ως «διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης» (ΔΑΓ), κατάσταση που υποδηλώνει ανάγκη για στενότερη παρακολούθηση, διότι ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων με ΔΑΓ θα εξελιχθεί σε σακχαρώδη διαβήτη με την πάροδο του χρόνου. Για τον λόγο αυτό οι ασθενείς αυτοί πρέπει να τίθενται σε τακτική επανεκτίμηση και επανάληψη της OGTT [4] [9] [40].

Κατάσταση	FPG
Φυσιολογική	> 100 mg/dL
Προδιαβήτη	100 mg/dL – 125 mg/dL
Διαβήτη	≥ 126 mg/dL

Εικόνα 8: Μέτρηση γλυκόζη πλάσματος νηστείας, η δοκιμασία αυτή ελέγχει τα επίπεδα της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νηστείας, δηλαδή όταν το άτομο δεν έχει φάει ή πει τίποτα (εκτός από νερό) για τουλάχιστον 8 ώρες.

Εκτός από τη ΔΑΓ, αναγνωρίζεται και η «διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας» (ή υπεργλυκαιμία νηστείας), η οποία ορίζεται όταν η γλυκόζη πλάσματος μετά από νηστεία κυμαίνεται μεταξύ 6.1 mmol/L (110mg/dL) και 6.9 mmol/L (124mg/dL). Η αποκλειστική χρήση της τιμής γλυκόζης νηστείας μπορεί να μην ανιχνεύσει όλες τις περιπτώσεις σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, καθώς ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν φυσιολογική γλυκόζη νηστείας αλλά παθολογική απάντηση στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος.

Επιπρόσθετα, υπάρχει ένα σύνολο κλινικών καταστάσεων που θεωρούνται ενδεικτικές για «λανθάνοντα διαβήτη» ή προδιαβήτη. Τα άτομα αυτά μπορεί να έχουν ήπια υπεργλυκαιμία ή ΔΑΓ χωρίς να πληρούν τα κριτήρια κλινικού διαβήτη, ωστόσο εμφανίζουν ήδη αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στις γυναίκες ειδικότερα, τέτοιες διαταραχές συσχετίζονται με αυξημένο ποσοστό αυτόματων αποβολών, γέννηση νεογνών με δυσανάλογα μεγάλο σωματικό βάρος (μακροσωμία), ή συγγενείς δυσπλασίες.

Κατά την κύηση, τα κριτήρια είναι πιο αυστηρά σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Τα άτομα που κυοφορούν, που εμφανίζουν ενδείξεις διαταραγμένης μεταβολής της γλυκόζης πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε εξειδικευμένο διαβητολογικό κέντρο ή ιατρείο κύησης υψηλού κινδύνου, ώστε να γίνει πλήρης εκτίμηση και αντιμετώπιση [9] [41] [49].

2.3.3.2 Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c)

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) αποτελεί έναν από τους πιο αξιόπιστους και αντικειμενικούς δείκτες του μακροχρόνιου γλυκαιμικού ελέγχου. Η HbA1c αντανakλά τον μέσο όρο της γλυκόζης αίματος των τελευταίων εβδομάδων και μηνών και χρησιμοποιείται συστηματικά για την παρακολούθηση ασθενών με εγκατεστημένο σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, ως εργαλείο πρωτοδιάγνωσης δεν είναι

πάντα επαρκώς ευαίσθητη, ειδικά σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης που δεν εμφανίζουν ακόμη σταθερά αυξημένες τιμές γλυκόζης.

Η μέτρηση βασίζεται στο γεγονός ότι ένα μικρό κλάσμα της αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων (HbA0) υφίσταται μη ενζυμική πρόσδεση γλυκόζης. Η διαδικασία αυτή, η οποία ονομάζεται γλυκοζυλίωση, οδηγεί στον σχηματισμό μορφών όπως η HbA1c. Τα κλάσματα αυτά μπορούν να διαχωριστούν εργαστηριακά με χρωματογραφία ανταλλαγής ιόντων. Ο ρυθμός σχηματισμού της HbA1c είναι ανάλογος της μέσης συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα: μία αύξηση κατά 1% στην HbA1c αντιστοιχεί κατά μέσο όρο σε αύξηση περίπου 2 mmol/L της μέσης γλυκόζης αίματος. Επειδή τα ερυθροκύτταρα έχουν μέση διάρκεια ζωής περίπου 120 ημέρες [50], η HbA1c αποτυπώνει ουσιαστικά το συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο αυτής της περιόδου. Ωστόσο, η συμβολή των πιο πρόσφατων εβδομάδων είναι δυσανάλογα μεγαλύτερη: οι αλλαγές στο μεταβολισμό της γλυκόζης κατά τον τελευταίο μήνα πριν την μέτρηση επηρεάζουν περίπου το 50% της τελικής τιμής. Αυτό σημαίνει ότι έντονες διακυμάνσεις του σακχάρου τις τελευταίες 2-3 εβδομάδες μπορούν να οδηγήσουν σε ταχύτερη μετατόπιση της HbA1c από ότι θα υπέθετε κανείς μόνο από τη βιολογική ζωή του ερυθροκυττάρου.

Η HbA1c δεν είναι απολύτως ουδέτερη όμως ως δείκτης. Υπάρχουν καταστάσεις που την αλλοιώνουν ανεξάρτητα από τα πραγματικά επίπεδα γλυκόζης. Για παράδειγμα:

- Σε αναιμία ή κατά την κύηση, οι τιμές μπορεί να εμφανίζονται τεχνητά χαμηλότερες,
- Σε ουραιμία ή αιμοσφαιρινοπάθειες, ορισμένες μέθοδοι μέτρησης δυσκολεύονται να αποδώσουν αξιόπιστα αποτελέσματα,
- Η χρόνια λήψη υψηλών δόσεων ασπιρίνης (>10g/ημέρα) έχει συσχετισθεί με ψευδώς αυξημένες τιμές HbA1c.

Στην κλινική πράξη, η HbA1c συνήθως ελέγχεται μία έως δύο φορές το χρόνο σε σταθερούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και συχνότερα όταν απαιτείται ρύθμιση ή τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής. Τα αποτελέσματα καθοδηγούν τη θεραπευτική στρατηγική [9] [49] [51].

Εκτός από την HbA1c, μπορεί να προσδιοριστεί και η γλυκοζυλιωμένη ολική πρωτεΐνη του ορού, γνωστή ως φρουκτοζαμίνη. Η παράμετρος αυτή δείχνει το

γλυκαιμικό έλεγχο των τελευταίων περίπου δύο εβδομάδων, λόγω του μικρότερου χρόνου ημίσειας ζωής των πρωτεϊνών του ορού σε σχέση με τα ερυθροκύτταρα. Η φρουκτοζαμίνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. κύηση), όπου απαιτείται εκτίμηση ταχύτερων μεταβολών της γλυκαιμίας. Ωστόσο, σε γενικό πληθυσμό η περίοδος «παράθυρο» των δύο εβδομάδων θεωρείται σχετικά μικρή για να καθοδηγεί μακροπρόθεσμες θεραπευτικές αποφάσεις [50].

Κατάσταση	HbA1c
Φυσιολογική	< 5.7%
Προδιαβήτης	5.7% ≤ - < 6.5%
Διαβήτης	≥ 6.5%

Εικόνα 9: Μέτρηση της γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).

2.3.3.3 Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT)

Η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη από του στόματος (oral glucose tolerance test, OGTT), γνωστή ως «καμπύλη σακχάρου», είναι μία δυναμική εξέταση κατά την οποία ο ασθενής λαμβάνει προκαθορισμένη ποσότητας γλυκόζης και στη συνέχεια πραγματοποιούνται διαδοχικές μετρήσεις γλυκόζης αίματος σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία. Ο τρόπος με τον οποίο μεταβάλλεται η γλυκόζη στο αίμα μετά το φορτίο αυτό αντανακλά την ικανότητα του οργανισμού να μεταβολίζει και να απομακρύνει τη γλυκόζη. Η δοκιμασία αυτή είναι θεμελιώδης για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, του διαβήτη κύησης και σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιείται στη διερεύνηση διαταραχών που σχετίζονται με την υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης, καθώς και της ινσουλινοαντίστασης ή της αντιδραστικής υπογλυκαιμίας [14] [41].

Η OGTT συστήνεται όταν υπάρχει κλινική ή εργαστηριακή υποψία διαβήτη, αλλά η γλυκόζη νηστείας δεν είναι σαφώς παθολογική. Ενδείξεις για τη διενέργειά της περιλαμβάνουν:

- Παρουσία γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρία) σε άτομο με φυσιολογικές τιμές σακχάρου νηστείας,
- Αυξημένη γλυκόζη στο αίμα δύο ώρες μετά από γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες (~100g υδατάνθρακες),
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη,

- Κύηση στο πρώτο τρίμηνο,
- Ιστορικό αποβολών, πρόωρου τοκετού, ενδομήτριου θανάτου, αυξημένης περιγεννητικής θνησιμότητας, προεκλαμψίας/τοξιναιμίας κύησης, υδράμνιου ή γέννησης νεογνού μεγάλης μάζας,
- Άτομα με αυξημένο βάρος γέννησης τα ίδια,
- Παροδική υπεργλυκαιμία ή γλυκοζουρία σε στρεσογόνες καταστάσεις όπως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σοβαρός τραυματισμός, χειρουργική επέμβαση, έντονη συναισθηματική φόρτιση ή λήψη κορτικοστεροειδών και άλλων υπεργλυκαιμικών φαρμάκων,
- Συμπτώματα υπογλυκαιμίας χωρίς σαφή αίτια (ειδικά σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη),
- Ύπαρξη επιπλοκών που είναι τυπικές του διαβήτη (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, περιφερική αγγειοπάθεια, στεφανιαία νόσος, υπερχοληστερολαιμία), ακόμη και χωρίς τεκμηριωμένο διαβήτη [14].

Για να είναι έγκυρο το αποτέλεσμα, ο εξεταζόμενος:

- Δεν πρέπει να έχει περιορίσει τη λήψη υδατανθράκων τις προηγούμενες μέρες, αντιθέτως συστήνεται πρόσληψη $\geq 200\text{g}$ υδατανθράκων την ημέρα πριν την εξέταση,
- Πρέπει να είναι κλινικά σταθερός, δηλαδή όχι σε οξεία νόσο,
- Να έχει παραμείνει νηστικός για 8-12 ώρες πριν την έναρξη,
- Ίδανικά να εξεταστεί πρωινές ώρες, λόγω επιδράσεων από τον κερκάδιο ρυθμό στον μεταβολισμό της γλυκόζης.

Η διαδικασία της εξέτασης έχει ως εξής:

1. Λαμβάνεται αρχικά δείγμα αίματος (χρόνος 0'), που αντιπροσωπεύει τη γλυκόζη νηστείας.
2. Χορηγούνται από του στόματος 75g γλυκόζης διαλυμένα σε νερό, τα οποία πρέπει να καταναλωθούν μέσα σε περίπου 5 λεπτά. Για άτομα με σωματικό βάρος κάτω από 43kg χορηγείται μειωμένη ποσότητα, περίπου 1.75 g γλυκόζης ανά kg σωματικού βάρους. Το διάλυμα πρέπει να είναι καλά αναμειγμένο ώστε να μη μείνουν υπολείμματα.
3. Γίνεται επανειλημμένα αιμοληψία σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Στην κλασική διάγνωση διαβήτη αξιολογείται κυρίως η τιμή των 120 λεπτών (2 ώρες) [52].

Ερμηνεία των τιμών γλυκόζης σε αιμοληψία 2 ώρες μετά τη λήψη του διαλύματος:

- Σάκχαρο ≥ 200 mg/dL -> διάγνωση ΣΔ
- Σάκχαρο 140-199mg/dL-> παθολογική ανοχή γλυκόζης/ προδιαβήτης
- Σάκχαρο < 140mg/dL-> φυσιολογική εξέταση [53].

Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης έχει ιδιαίτερη σημασία και στην κύηση όπως έχει προαναφερθεί σε προηγούμενες ενότητες. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται συχνά ένα αρχικό τεστ με χορήγηση 50g γλυκόζης (δοκιμασία διαλογής). Αν το αποτέλεσμα είναι παθολογικό, ακολουθεί πλήρης OGTT με 100g γλυκόζης και διαδοχικές μετρήσεις γλυκόζης πλάσματος ανά ώρα για 3 ώρες. Για την κύηση ισχύουν διαφορετικά όρια αναφοράς. Παθολογικές θεωρούνται τιμές:

- Γλυκόζη νηστείας >92 mg/dL
- Γλυκόζη στη 1^η ώρα >180 mg/dL
- Γλυκόζη στις 2 ώρες >153 mg/dL
- Γλυκόζη στις 3 ώρες >140 mg/dL [54] [55].

Αν κατά την εγκυμοσύνη καταγραφεί γλυκόζη νηστείας μεγαλύτερη από 125 mg/dL ή τυχαία τιμή μεγαλύτερη από 200 mg/dL σε δύο διαδοχικές μετρήσεις, τότε η κλινική αυτή εικόνα αντιμετωπίζεται ως σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και δεν απαιτείται περαιτέρω καμπύλη. Σε άτομα υψηλού κινδύνου, με ιστορικό προηγούμενου διαβήτη κύησης, γέννηση μακροσωμικού νεογνού μεγαλύτερο από 4 κιλά, ανεξήγητο ενδομήτριο θάνατο, παχυσαρκία, γλυκοζουρία κλπ., ο έλεγχος μπορεί και πρέπει να ξεκινά από το πρώτο τρίμηνο [8].

2.4 Φαρμακοθεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη.

Η μάστιγα του διαβήτη σήμερα παγκοσμίως έχει εντείνει την ανάγκη για αποτελεσματικές και ασφαλείς θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ο θεραπευτικός σχεδιασμός στοχεύει όχι μόνο στη ρύθμιση της γλυκόζης, αλλά και στη μείωση του συνολικού καρδιομεταβολικού κινδύνου του ασθενούς, με όσο το δυνατό λιγότερες

ανεπιθύμητες παρενέργειες [33]. Τα διαθέσιμα αντιδιαβητικά φάρμακα μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις βασικές κατηγορίες:

- I. Φάρμακα που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, όπως οι σουλφονουλουρίες και τα μιμητικά φάρμακα των ιγκρετινών.
- II. Φάρμακα που αυξάνουν την ευαισθησία των ιστών-στόχων στην ινσουλίνη, όπως είναι η μετφορμίνη
- III. Φάρμακα που επιβραδύνουν την απορρόφηση της γλυκόζης από τα γαστρεντερικά κύτταρα και έτσι περιορίζουν τα μεταγευματικά υπεργλυκαιμικά επεισόδια, όπως είναι οι αναστολείς της α-γλυκοζιδάσης [33].

Στις ενότητες που ακολουθούν παρουσιάζονται οι κύριες αντιδιαβητικές θεραπείες, ο μηχανισμός δράσης τους, τα κλινικά οφέλη και οι κυριότερες ανεπιθύμητες παρενέργειές τους.

2.4.1 Σουλφονουλουρίες

Οι σουλφονουλουρίες ανήκουν στα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, δηλαδή σε φάρμακα που στοχεύουν άμεσα το πάγκρεας με σκοπό να ενισχύσουν την έκκριση της ινσουλίνης. Πρόκειται για από του στόματος χορηγούμενες ουσίες οι οποίες, ιστορικά, αποτέλεσαν την πρώτη ευρέως εφαρμοσμένη φαρμακολογική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Διακρίνονται σε δύο γενιές. Στα φάρμακα πρώτης γενιάς περιλαμβάνονται η ακετοεξαμίση, η χλωροπροπαμίδη, η τολοζαμίδη και τολβουταμίδη. Στα φάρμακα δεύτερης γενιάς συγκαταλέγονται η γλιβενκλαμίδη, η γλικλαζίδη, η γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη και η γλικουιδόνη. Στη σύγχρονη κλινική πράξη χρησιμοποιούνται κυρίως οι σουλφονουλουρίες δεύτερης γενιάς, καθώς η χορήγηση τολβουταμίδης είχε συσχετιστεί με αυξημένα θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια. Οι νεότερες ουσίες θεωρούνται πιο «καθαρές» φαρμακοκινητικά, παρουσιάζουν υψηλότερη συγγένεια για τον υποδοχέα-στόχο τους και απαιτούν χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, περιορίζοντας έτσι τις ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις τους με την ινσουλίνη [36].

Χημικά, τα φάρμακα της ομάδας μοιράζονται έναν κοινό βασικό σκελετό και διαφοροποιούνται στις πλευρικές αλυσίδες τους. Παρά τις διαφορές τους στο χρόνο έναρξης, στη διάρκεια δράσης και στον ρυθμό κάθαρσης, ο θεραπευτικός τους

μηχανισμός είναι ουσιαστικά παρόμοιος: οι σουλφονουλουρίες αποτρέπουν μέσω των K-ATP (διαύλων καλίου ευαίσθητων στο ATP) καναλιών την μεταφορά των ιόντων. Η αναστολή αυτών των διαύλων οδηγεί σε εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, ενεργοποιώντας τον καταρράκτη σηματοδότησης και οδηγώντας σε έκκριση της ινσουλίνης. Πέρα από την παραπάνω διεργασία, οι σουλφονουλουρίες φαίνεται να ενισχύουν την πρόσληψη γλυκόζης από τους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς (όπως οι σκελετικού μύες και ο λιπώδης ιστός) και να περιορίζουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, τόσο μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης (de novo σύνθεση γλυκόζης από μη υδατανθρακικά υποστρώματα), όσο και μέσω μείωσης της γλυκογονόλυσης (διάσπαση του ηπατικού γλυκογόνου) [36].

Αυτή η αντιδιαβητική μέθοδος, ωστόσο, εμφανίζει σημαντικά μειονεκτήματα. Λόγω του ότι η έκκριση ινσουλίνης που προκαλείται από τις σουλφονουλουρίες δεν εξαρτάται πάντα από την παρουσία αυξημένης γλυκόζης στο αίμα, οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν υπογλυκαιμικά επεισόδια. Παράλληλα, η αύξηση της ινσουλίνης προάγει αναβολικές διεργασίες, οι οποίες συνοδεύονται συχνά από αύξηση του σωματικού βάρους. Αυτές οι δύο παρενέργειες αποτελούν κεντρικά πεδία προσοχής κατά τη μακροχρόνια χορήγησή τους [56].

2.4.2 Μιμητικά ινκρετινών

Μία δεύτερη στρατηγική για την ενίσχυση της ενδογενούς ινσουλίνης αφορά τα μιμητικά των ινκρετινών. Είναι εντερικά πεπτίδια, κυρίως το GLP-1 (glucagon-like-peptide-1) και το GIP (glucose-dependent-insulinotropic peptide), τα οποία εκκρίνονται μετά την πρόσληψη τροφής και αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης με τρόπο που εξαρτάται από τα επίπεδα γλυκόζης. Στον ανθρώπινο οργανισμό, τα φυσικά αυτά πεπτίδια απενεργοποιούνται γρήγορα από το ένζυμο διπεπτιδυλική πεπτιδάση-IV (DPP-4), γεγονός που περιορίζει την κλινική τους χρησιμότητα. Για τον λόγο αυτό, στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται τροποποιημένα ανάλογα ή αγωνιστές των υποδοχέων των ινκρετινών, καθώς είναι πιο ανθεκτικά στη διάσπαση και παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Παραδείγματα τέτοιων παραγόντων είναι η εξανατίδη, η λιραγλουτίδη και η λιξισenaτίδη, που αποτελούν αντικείμενο εντατικής κλινικής αξιολόγησης [36] [56].

2.4.2.1 Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1.

Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) αποτελούν μία νεότερη και ιδιαίτερα αποτελεσματική κατηγορία φαρμάκων για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δρουν μιμούμενοι τη φυσιολογική δράση της ορμόνης του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1), η οποία εκκρίνεται μετά το γεύμα και ρυθμίζει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα [57].

Η νεότερη προσθήκη σε αυτή την κατηγορία είναι η τριζεπατίδη, εγκεκριμένη από τον FDA και τον EMA το 2022, για τη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπλήρωμα διατροφής. Η δράση του φαρμάκου είναι διττή καθώς δρα τόσο ως αγωνιστής του GLP-1, όσο και ως αγωνιστής του GIP (γλυκοζοεξαρτώμενου ινσουλινοτροπικού πολυπεπτιδίου) και αποτελεί πρώτο ενεργό συστατικό αυτής της κατηγορίας. Η χορήγησή του πραγματοποιείται υποδόρια μία φορά την εβδομάδα και διατίθεται στην αγορά σε μορφή προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας [58] [59] [60]. Από το 2023 εγκρίθηκε επίσης η χρήση φαρμακευτικού προϊόντος, που περιέχει ως δραστική ουσία την τριζεπατίδη, για τη διαχείριση του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας σε υπέρβαρα άτομα, σε συνδυασμό με δίαιτα μειωμένων θερμίδων και σωματική δραστηριότητα [61].

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, σήμερα κυκλοφορούν τα ακόλουθα σκευάσματα αγωνιστών GLP-1:

- Victoza, Saxenda με δραστική ουσία τη Λιραγλουτίδη
- Lyxumia με δραστική ουσία τη Λιξισενατίδη
- Trullicity με δραστική ουσία τη Ντουλαγλουτίδη
- Ozempic με δραστική ουσία τη Σεμαγλουτίδη
- Xultophy με δραστικές ουσίες τη Λιραγλουτίδη/ ινσουλίνη degludec [62].

Ο μηχανισμός δράσης των GLP-1 επικεντρώνεται στη μίμηση των επιδράσεων της GLP-1, η οποία εκκρίνεται φυσικά από τα κύτταρα L του εντέρου ύστερα από την πρόσληψη τροφής. Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 RA δεσμεύονται στους υποδοχείς GLP-1 των β-κυττάρων του παγκρέατος ενισχύοντας την έκκριση της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη ινσουλίνης, μειώνοντας τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Παράλληλα, μειώνουν την παραγωγή γλυκαγόνης, επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση και αυξάνουν το αίσθημα κορεσμού μέσω δράσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, συμβάλλοντας έτσι και στην απώλεια βάρους [63].

Πρόσφατα, ο FDA, ενέκρινε τη σεμαγλουτίδη, με την εμπορική ονομασία Wegovy της εταιρείας Novo Nordisk A/S, για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος και εγκεφαλικού σε παχύσαρκους ή υπέρβαρους ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Πρόκειται για την πρώτη θεραπεία GLP-1, που συνδυάζει απώλεια βάρους και καρδιοπροστατευτική δράση και πρέπει να χρησιμοποιείται συνδυαστικά με δίαιτα μειωμένων θερμίδων καθώς και αυξημένη σωματική δραστηριότητα [64].

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι GLP-1 RA ενδέχεται να ωφελήσουν και ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, προσφέροντας καλύτερο έλεγχο της HbA1c και χαμηλότερο κίνδυνο διαβητικής κετοξέωσης σε σχέση με τους αναστολείς SGLT2. Ωστόσο, απαιτείται προσεκτική επιλογή ασθενών και συστηματική παρακολούθηση μέσω τεχνολογιών συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και κετονών. Αυτή η στρατηγική προσέγγιση της θεραπείας έχει ως στόχο την ελαχιστοποίηση των δυνητικών κινδύνων. Παρόλα αυτά, εμφανίζεται σαφής ανάγκη για εξειδικευμένες κλινικές δοκιμές ώστε να διερευνηθεί αναλυτικά η επίδραση της θεραπείας με GLP-1 RA σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 [65].

Μολονότι η θεραπεία με GLP-1 RA παρουσιάζει πολλά οφέλη σε σχέση με άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες, εμφανίζονται και αρκετές παρενέργειες στη χρήση της. Οι πιο συχνές που αναφέρονται είναι γαστρεντερικές, κυρίως ναυτία, διάρροια και έμετος. Συγκεκριμένα, η ναυτία εμφανίζεται ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, ενώ στη συνέχεια τείνουν να μειώνονται ή και να υποχωρούν τα συμπτώματα. Συνεπώς, η σταδιακή αύξηση της δόσολογίας φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο αυτής της διαταραχής [66] [67]. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη όπου τα δεδομένα της λήφθηκαν από τη βάση δεδομένων του FDA, αποδείχθηκε ότι τη ναυτία συνοδεύουν η διάρροια και ο έμετος. Αυτή η κατάσταση φαίνεται να συνδέεται με τη δράση των GLP-1 Ras στην καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης, καθώς και στη διέγερση των νευρικών κυκλωμάτων [68]. Σύμφωνα με έρευνες οι μακράς διάρκειας αγωνιστές φαίνεται να προκαλούν λιγότερη ναυτία αλλά συχνότερη διάρροια σε σχέση με τους παράγοντες βραχείας δράσης [69].

Η πιθανή συσχέτιση με παγκρεατίτιδα έχει διερευνηθεί εκτενώς, με βάση μεμονωμένων περιστατικών, ωστόσο τα ευρήματα αυτά δεν τεκμηριώνουν αυξημένο κίνδυνο, σε μεταγενέστερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν [70] [71]. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα, συνίσταται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας, και να διακόπτουν τη θεραπεία

άμεσα, σε περίπτωση υποψίας, και δεν θα πρέπει η θεραπεία με GLP-1 RAs να ξαναρχίσει [72].

Όσον αφορά τον καρκίνο του θυρεοειδούς, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι αντικρουόμενα καθώς κάποιες μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μυελοειδούς καρκινώματος με 1-3 χρόνια χρήσης αγωνιστών GLP-1, ενώ άλλες δεν επιβεβαιώνουν συσχέτιση. Μάλιστα, η μία εκ των δύο μετα-αναλύσεων, εντόπισε συσχέτιση του θυρεοειδούς αλλά όχι ειδικά με καρκίνο, ενώ η άλλη δεν εντόπισε κανένα καρκινικό κίνδυνο [73] [74]. Σε μία ανάλυση του συστήματος αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών του FDA (FAERS), υπογράμμισε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με όγκους και τη χρήση αυτών των φαρμάκων, εφιστώντας την προσοχή για ευαισθητοποίηση και συνεχής παρακολούθηση [75]. Επιπλέον, σε άλλη έρευνα όπου πραγματοποιήθηκε σύγκριση κινδύνου διαφόρων καρκίνων και λήψης GLP-1 RAs και μετφορμίνης, διαπιστώθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς στους πρώτους σε σχέση με αυτούς που τους χορηγούνταν μετφορμίνη [76]. Απαιτείται, συνεπώς, περαιτέρω διερεύνηση και στενή παρακολούθηση των παραγόντων αυτών.

Καταληκτικά, επιπρόσθετες παρενέργειες των GLP-1 RA, είναι ότι μπορεί να προκαλέσουν ελαφρά αύξηση του καρδιακού ρυθμού και σε πιο σπάνιες περιπτώσεις υπογλυκαιμία, ειδικά σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Παρόλα αυτά, διαθέτουν ευνοϊκό καρδιαγγειακό προφίλ, καθώς μειώνουν σημαντικά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) και τη συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [77].

2.4.3 Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν φάρμακα που δεν στοχεύουν κυρίως στην αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, αλλά στην ενίσχυση της δράσης της στους ιστούς-στόχους ή/και στη μείωση της υπερβολικής ηπατικής παραγωγής γλυκόζης [36].

2.4.3.1 Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε πολλούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δρα κατά κύριο λόγο μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, δηλαδή αναστέλλοντας διεργασίες όπως η γλυκονεογένεση και η

γλυκογονόλυση. Παράλληλα, αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, διαδικασία που σχετίζεται με ενεργοποίηση της μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP-a2) [36].

Ένα πρόσθετο κλινικό όφελος της μετορμίνης είναι ότι δεν ευνοεί την αύξηση βάρους, αντιθέτως, σε αρκετούς ασθενείς συνδέεται με ήπια απώλεια ή σταθεροποίηση του σωματικού βάρους. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι μειώνει την όρεξη και βελτιώνει την αίσθηση κορεσμού. Σε πειραματικό επίπεδο, η μετορμίνη φαίνεται ότι αυξάνει την έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης στα β-κύτταρα [78], αλλά ταυτόχρονα μπορεί να περιορίζει τον υπερβολικό πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, προάγοντας την απόπτωσή τους μέσω ενός μηχανισμού αυτοφαγίας εξαρτώμενο από το AMPK [79]. Σε περιπτώσεις που εμφάνισης λιπτοτοξικότητας, όπου τα β-κύτταρα εκτίθενται σε αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα, η μετορμίνη δρα προστατευτικά σε συγκεκριμένες νησίδες του Langerhans [36].

2.4.3.2 Γλιταζόνες

Στην ίδια ευρύτερη ομάδα των ευαισθητοποιητών υπάγονται και οι γλιταζόνες, όπως η πιογλιταζόνη. Οι ουσίες αυτές δρουν μέσω ενεργοποίησης του υπερυξοσώματος PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Ο PPAR γ ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων, την αποθήκευση λίπους και τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Σκοπός των γλιταζόνων είναι η ενίσχυση της ικανότητας του λιπώδους ιστού να απομακρύνει ελεύθερα λιπαρά οξέα από την κυκλοφορία και να τα αποθηκεύει ως τριγλυκερίδια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της λιπτοτοξικότητας στους μυς και στο ήπαρ και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Με αυτόν τον τρόπο η γλυκόζη μπορεί και χρησιμοποιείται ως κύριο υπόστρωμα για την παραγωγή ενέργειας. Δυστυχώς, αυτή η προώθηση της λιπογένεσης παρατηρήθηκε ότι συνοδεύεται συχνά από αύξηση βάρους, σε αρκετούς ασθενείς μετά την έναρξη θειαζολιδινεδιόνης [36].

Επιπρόσθετα, σε αντίθεση με τη μετορμίνη, οι γλιταζόνες φαίνεται να έχουν πιο έντονη αντι-αποπτωτική επίδραση στα β-κύτταρα. Υπάρχουν δεδομένα που υπογραμμίζουν ότι μειώνουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο στα νησίδια του Langerhans, ενώ η πιογλιταζόνη

έχει συνδεθεί με αύξηση της μάζας των β-κυττάρων και δυνητικά να οδηγήσει σε ενίσχυση της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης [36].

Καταληκτικά, σε κλινικό επίπεδο, τόσο η μετφορμίνη, όσο και οι γλιταζόνες οδηγούν σε ουσιαστική μείωση της υπεργλυκαιμίας και μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 1.5-2% με διαφορετικούς μηχανισμούς [56].

2.4.4 Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης

Στην κατηγορία των αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης περιλαμβάνονται η ακαρβόζη, η μιγλιτόλη και η βογλιβόζη. Τα φάρμακα αυτά δρουν κυρίως στο έντερο. Αναστέλλουν ένζυμα του εντερικού βλεννογόνου που διασπούν σύνθετους υδατάνθρακες όπως το άμυλο, σε απλά σάκχαρα όπως η γλυκόζη. Καθώς η διάσπαση και η απορρόφηση των υδατανθράκων καθυστερεί, η είσοδος της γλυκόζης στην κυκλοφορία γίνεται με αργότερους ρυθμούς με αποτέλεσμα την εμφάνιση χαμηλότερων κορυφών μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας [36].

Κλινικά, έχει παρατηρηθεί ότι οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης μπορούν να συμβάλλουν, όχι μόνο στον καλύτερο έλεγχο των μεταγευματικών τιμών, αλλά και σε βελτίωση παραμέτρων όπως το σωματικό βάρος, η αρτηριακή πίεση και τα τριγλυκερίδια, καθώς και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Έχει επίσης, προταθεί ότι ενδέχεται να καθυστερούν την εξέλιξη της νόσου από το προδιαβητικό στάδιο μέχρι το στάδιο του εγκατεστημένου διαβήτη, ακριβώς επειδή μειώνουν συνεχώς το μεταγευματικό γλυκαιμικό φορτίο [36].

Όσον αφορά την μακροπρόθεσμη γλυκαιμική ρύθμιση, ωστόσο, η επίδρασή τους στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι πιο περιορισμένη σε σχέση με φάρμακα άλλων κατηγοριών. Συγκριτικά, η μείωση είναι της τάξης του 0.5-1%. Αυτός είναι και ο βασικός λόγος που οι παράγοντες αυτοί συστήνονται κυρίως όταν ο ασθενής βρίσκεται σε αρχικά στάδια δυσγλυκαιμίας ή σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, προδιαβητικό στάδιο, όπου ο στόχος είναι η πρόληψη ή η επιβράδυνση της εξέλιξης [56].

2.4.5 Αναστολείς SGLT2

Οι SGLT2i, δηλαδή οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2, (Sodium-Glucose cotransporter-2 inhibitors), αποτελούν τη νεότερη κατηγορία από του

στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων, που εγκρίθηκαν από τον FDA και τον EMA για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι τέσσερις διαθέσιμοι παράγοντες που εγκρίθηκαν είναι η καναγλιφλοζίνη, η δαπαγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη και η ερτουγίφλοζίνη [80].

Σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης του, αναστέλλουν το νεφρικό μεταφορέα SGLT2 στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια των νεφρών. Φυσιολογικά, σχεδόν όλη η διηθημένη γλυκόζη επαναρροφάται, περίπου το 90%, μέσω των πρωτεϊνών SGLT2, με αποτέλεσμα να μην ανιχνεύεται στα ούρα. Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το όριο της επαναρρόφησης αντιστοιχεί σε 180md/dL γλυκόζης ορού, ενώ σε διαβητικούς ασθενείς συχνά το υπερβαίνει, με συνέπεια την εμφάνιση γλυκοζουρίας. Αναστέλλοντας τις πρωτεΐνες SGLT2, μειώνεται η επαναπρόσληψη και αυξάνεται η ουρική αποβολή της γλυκόζης, οδηγώντας σε πτώση της συγκέντρωσης της γλυκόζης πλάσματος [80] [81].

Ως θεραπευτική κατηγορία οι αναστολείς SGLT2, αρχικά εγκρίθηκαν για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά το πεδίο χρήσης τους, πλέον, έχει διευρυνθεί χάρη σε κλινικά δεδομένα που αποδεικνύουν το καρδιοπροστατευτικό και νεφροπροστατευτικό τους όφελος [57]. Συγκεκριμένα, οι παράγοντες αυτοί έχουν εγκριθεί για:

- Μείωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων-MACE, όπως είναι ο καρδιαγγειακός θάνατος, το μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου/εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, KAN.
- Μείωση ανάγκης για νοσηλεία καθώς και χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, (HF_rEF-NYHA τάξη II-IV), ενώ παράλληλα βελτίωση της έκβασης των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αλλά με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF_pEF).
- Επιβράδυνση της πτώσης του eGFR και μείωση της ανάγκης για νοσηλεία σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο [82].
- Σταθερή, μικρή απώλεια σωματικού βάρους έναντι φαρμάκων placebo, όπως ανέδειξε σχετική έρευνα με 116 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή 98,497 ασθενών, όπου συγκριτικά αποδείχθηκε η μείωση του βάρους κατά 1.79 kg με τη λήψη των SGLT2i. Σύμφωνα με την μελέτη, φαίνεται ότι η απώλεια του βάρους είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες, όπως είναι

το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο σακχαρώδης διαβήτης, οι συννοσηρότητες ή η διάρκεια παρακολούθησης [83].

- Εκτός από τις εγκεκριμένες, οι αναστολείς SGLT2, ύστερα από πρόσφατα αποτελέσματα μελετών, συστήνεται και για τη βελτίωση της θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1. Οι μελέτες ανέδειξαν ότι οι SGLT2i μπορούν να βοηθήσουν στη ρύθμιση της γλυκόζης και στη μείωση των διακυμάνσεων αυτής, καθώς και στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας. Είναι όμως ζωτικής σημασίας η στενή παρακολούθηση, λόγω αυξημένου κινδύνου ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 [84].

Παρά τα οφέλη που εμφανίζονται με τη λήψη των SGLT2 αναστολέων, αρκετές είναι και οι ανεπιθύμητες παρενέργειες που έχουν συσχετιστεί μαζί τους:

- Μία από τις συχνότερες παρενέργειες είναι οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, συγκεκριμένα αυτές που συνδέονται με το ουροποιητικό σύστημα. Μπορεί να ανιχνευθεί μέσω RCTs (Randomized Controlled Trials) και ευθύνεται στον μηχανισμό δράσης των SGLT2 αναστολέων, καθώς οδηγούν στην αυξημένη παρουσία γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρίας) [85].
- Σύνδεση της καναγλιφλοζίνης με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμών των κάτω άκρων στο παρελθόν, ανησυχία που τέθηκε σε κλινική δοκιμή CANVAS, αλλά μεταγενέστερες μελέτες δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν αυτή τη συσχέτιση [85].
- Έχουν αναφερθεί περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης που συνδέονται με τη λήψη αναστολέων SGLT2, με αποτέλεσμα να προβούν ο FDA και ο EMA σε σχετικές προειδοποιήσεις το 2015 [57]. Η διαβητική κετοξέωση μπορεί να πυροδοτηθεί από πληθώρα άλλων παραγόντων, όπως είναι η ανεπάρκεια ινσουλίνης, οι δίαιτες φτωχές σε υδατάνθρακες, στεροειδικές θεραπείες και τα διάφορα είδη λοιμώξεων. Λόγω της γλυκοζουρικής δράσης των SGLT2 αναστολέων, η διαβητική κετοξέωση μπορεί να εμφανίζεται με χαμηλότερα τυπικά επίπεδα γλυκόζης από αυτά που αναμένονταν. Από την εκτέλεση τυχαιοποιημένων δοκιμών όπως οι CANVAS, EMPA-REG OUTCOME και DECLARE-TIMI 58 αναδείχθηκαν διάφορα περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης, αλλά οι μεταanalύσεις αυτών στη συνέχεια ανέφεραν μεν αύξηση των περιστατικών η οποία κρίθηκε μη σημαντική μεταξύ ασθενών στους οποίους

χορηγούνται αυτά τα φάρμακα. Παρόλα αυτά, τα «real world data», υποδεικνύουν υψηλότερο κίνδυνο, ειδικά για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η διαφορά αυτή πιθανότατα οφείλεται στο ότι τα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων και ο χαρακτήρας των μελετών είναι πολύ συγκεκριμένα [80] [86].

- Σύνδεση, κυρίως της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά και άλλων αναστολέων SGLT2 με καρκίνο του μαστού στις γυναίκες και καρκίνο της ουροδόχου κύστης στους άντρες, όμως μελέτες όπως η DECLARE-TIMI 58 δεν επιβεβαίωσαν αυτούς τους ισχυρισμούς. Μεμονωμένα, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης φαίνεται να αυξάνεται με τη χρήση εμπαγλιφλοζίνης. Αντιθέτως, τα ποσοστά καρκίνου στο γαστρεντερικό σύστημα είναι σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς που λαμβάνουν καναγλιφλοζίνη, πιθανότατα λόγω των ισχυρών ιδιοτήτων αναστολής της SGLT-1 στο γαστρεντερικό [80] [85].
- Διάφορες παρενέργειες που έχουν συσχετιστεί με τους αναστολείς SGLT2 είναι ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων, οι μεταβολές των επιπέδων των φωσφορικών αλάτων, του μαγνησίου και της παραθορμόνης στον ορό, η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η ορθοστατική υπόταση, η ζάλη (ειδικά σε συνδυασμό με διουρητικά), η υπογλυκαιμία (σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρίες) και τέλος η Οξεία Νεφρική Βλάβη (Acute Kidney Injury, AKI), ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με τη χρήση δαπαγλιφλοζίνης και καναγλιφλοζίνης [80].

Μολονότι υπάρχουν τα παραπάνω ευρήματα που συνδέουν του SGLT2 αναστολείς με αυτές τις παρενέργειες, διαθέτουν ισχυρό προφίλ πολυοργανικού οφέλους και θεωρούνται γενικά ασφαλείς. Η ορθή επιλογή του ασθενούς, η ενημέρωση για σημεία διαβητικής κετοξέωσης, η συνετή συγχορήγηση με άλλα υπογλυκαιμικά σκευάσματα και η τακτική παρακολούθηση είναι καθοριστικές για τη μέγιστη αποτελεσματικότητα με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των κινδύνων [57]. Εντούτοις, απαιτείται περαιτέρω προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των SGLT2i στις ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες.

Κατηγορία	Διαθέσιμα Σκευάσματα	Μηχανισμός Δράσης	Πλεονεκτήματα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Σχόλια
Σουλφονουριδίες	1ης Γενιάς: Χλωροπροπamidη, Τολβουταμίδη, Τολαζαμίδη 2ης Γενιάς: Γλιμεπιρίδη, Γλιπιζιδή, Γλιβουριδίδη (Γλιβενκλαμίδη), Γλικλαζιδή	Ενεργοποίηση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Μείωση των επιπέδων γλυκαγονίνης στον ορό	Υψηλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα (ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια). Χαμηλό οικονομικό κόστος. Εκτεταμένη κλινική εμπειρία.	Αύξηση βάρους, υπερινσολαιμία, υποκαλιαιμία. Δεν συνιστάται η λήψη γλυκουριδίων αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια γιατί αυξάνεται ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας.	Πλέον χρησιμοποιούνται οι σουλφονουριδίες 2ης γενιάς. Η χορήγηση των σκευασμάτων γλιπιζιδής και γλιμεπιρίδης πρέπει να γίνεται σταδιακά για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας.
Αγωνιστές Υποδοχέων GLP-1	Λιραγλουτιδίδη, Εξενατιδίδη, Σεμαγλουτιδίδη, Ντιουαγλουτιδίδη, Λιζιναπτιδίδη, Αλμπιγλουτιδίδη	Ενίσχυση της έκκρισης ινσουλίνης εξαρτώμενης από τη γλυκόζη. Μείωση της απελευθέρωσης γλυκαγονίνης. Επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης. Ενίσχυση του αισθητήρα κρεταμού	Δεν προκαλούν υποκαλιαιμία. Μείωση σωματικού βάρους. Μείωση MACE (μείζον ανεπιθύμητο καρδιακό συμβάν) κατά τη λήψη λιρα-, σεμα-, ντουλα- γλουτιδής.	Διαταραχές στο γαστρεντερικό σύστημα, παγκρεατίτιδα κυρίως με την λήψη εξενατιδής και λιραγλουτιδής (άμεση διακοπή σε υποψία παγκρεατίτιδας).	Παράγοντες που χορηγούνται σε ενέσιμη μορφή (υποδόρια). Υψηλό κόστος. Προκαλεί όγκους στα C-κύτταρα του θυρεοειδούς σε τρωκτικά (κυρίως η λιραγλουτιδίδη). Δεν συνιστάται η χρήση εξενατιδής σε ασθενείς με νεφρική νόσο.
Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης	Μετφορμίνη	Μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Επιβράδυνση της εντερικής απορρόφησης σακχάρων	Φάρμακο πρώτης επιλογής λόγω εκτεταμένης κλινικής εμπειρίας, υψηλής αποτελεσματικότητας, χαμηλού κινδύνου καρδιαγγειακών συμβμάτων και θνησιμότητας, καθώς και χαμηλού κόστους.	Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος (ανορεξία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια). Χρήση μετφορμίνης για μεγάλο διάστημα προκαλεί μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B12.	Αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min/1.73m ²) λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης.
Γλιπαζίνες (Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης)	Πιογλιταζίνη, Ροσιγλιταζίνη	Ελάττωση της ινσουλinoαντίστασης μέσω της αγωνιστικής δράσης τους στον πυρηνικό υποδοχέα PPARγ	Δεν χρειάζεται προσαρμογή δόσης σε περιπτώσεις νεφρικής νόσου. Δεν προκαλούν υπερινσολαιμία ή υποκαλιαιμία. Αυξάνουν την HDL. Παρέχουν καρδιαγγειακά όφελος. Υψηλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Χαμηλό οικονομικό κόστος.	Αύξηση βάρους (εξαιτίας αύξησης υποδόριου λίπους και κατακρατήσεων), αστεροπνία και πιθανός κίνδυνος καταγμάτων, καρδιακά νοσήματα.	Αποφυγή χορήγησης σε ασθενείς με καρδιακή ή ηπατική δυσλειτουργία.
Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης	Ακαρβόζη, Μιγλιτάλη	Ελάττωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης μέσω αναστρέψιμης αναστολής του ενζύμου α-γλυκοσιδάσης, το οποίο καταλύει τη διάσπαση των υδατανθράκων σε γλυκόζη και λοιπά σάκχαρα	Δεν προκαλούν υποκαλιαιμία όταν γίνεται μονοθεραπεία	Γαστρεντερικές διαταραχές (συσσώρευση αερίων στο έντερο, διάρροια, κοιλιακό άλγος)	Λήψη μετά φαγητού. Σε περιπτώσεις φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, εξέλιξη στο κόλον ή στο παχύ έντερο ή εντερική απόφραξη δεν πρέπει να χρησιμοποιούν τα παρόντα σκευάσματα.
Αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου- γλυκόζης 2 (SGLT2) (Γλιφλοζίνες)	Δαπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη, Ερτουγλιφλοζίνη	Περιορισμός της επαναρρόφησης και ενίσχυση της ουρικής αποβολής γλυκόζης	Μείωση συστηματικής πίεσης του αίματος. Δεν προκαλούν υποκαλιαιμία. Μείωση σωματικού βάρους. Πιθανά όφελος σε καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο.	Λοιμώξεις από μύκητες στις περιοχές των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και του ουροποιητικού συστήματος, συχνουρία, και υπόταση, ιδιαίτερα σε άτομα προχωρημένης ηλικίας ή σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά	Μείωση του eGFR προκαλεί ελάττωση της αντιπυρογλυκαιμικής αποτελεσματικότητας. Υψηλό κόστος.

Εικόνα 10:Ανασκόπηση κύριων φαρμακευτικών κατηγοριών για τη θεραπεία του ΣΔτ2 (Πλην Ινσουλίνης) [57]

2.4.6 Ινσουλίνη

Χαρακτηριστικό γνώρισμα του σακχαρώδους διαβήτη και ιδίως του διαβήτη τύπου 1, είναι η ανεπαρκής ή πλήρης απουσία ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης είναι όχι απλώς θεραπευτική επιλογή αλλά ζωτική ανάγκη. Η έλλειψη ινσουλίνης δεν οδηγεί μόνο σε ανεξέλεγκτη υπεργλυκαιμία, σχετίζεται επίσης με υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένη λιπόλυση και παραγωγή κετονικών σωμάτων (κετοξέωση), καθώς και σε έντονο καταβολισμό της μυϊκής μάζας [87].

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της ιστορικής αναδρομής του Σακχαρώδη Διαβήτη, τη δεκαετία του 1990 παρουσιάστηκαν τα ανάλογα ινσουλίνης, δηλαδή μοριακά τροποποιημένες μορφές της φυσιολογικής ινσουλίνης. Τα βασικά ανάλογα, παρατεταμένης δράσης (βασικές ινσουλίνες) και μικρής μεταβλητότητας, σχεδιάστηκαν ώστε να παρέχουν σταθερότερη και πιο προβλέψιμη βασική κάλυψη, ενώ τα ανάλογα ταχείας δράσης είχαν ταχύτερη έναρξη όμως μικρότερο χρόνο

δράσης, σε σχέση με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Πλέον, στις Η.Π.Α., έχουν επίσης αναπτυχθεί εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης, όπως οι εισπνεύσιμη ινσουλίνη [88].

Παρά την τεράστια πρόοδο στη βελτίωση των σκευασμάτων, παραμένει γεγονός ότι αρκετοί ασθενείς, ακόμη και με εντατικοποιημένα πρωτόκολλα χορήγησης ινσουλίνης, δυσκολεύονται να πετύχουν αλλά και να διατηρήσουν τους γλυκαιμικούς στόχους. Αυτή η κατάσταση έχει ως αποτέλεσμα να μην αρκούν τα πρωτόκολλα για να μειώσουν ουσιαστικά τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών, όπως είναι η στεφανιαία νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερειακή αγγειοπάθεια, μακροπρόθεσμα [36].

Η χορήγηση ινσουλίνης γίνεται υποδορίως είτε με πολλαπλές καθημερινές ενέσεις, είτε με συνεχή υποδόρια έγχυση μέσω αντλίας. Τα εξατομικευμένα, εντατικοποιημένα προγράμματα, φαίνεται να βελτιώνουν σημαντικά τα επίπεδα της HbA1c ενώ παράλληλα, έχουν συσχετιστεί με σημαντική μείωση επιπλοκών, και, τελικά, μείωση της θνησιμότητας [89].

2.4.6.1 Είδη ινσουλίνης-Ημερήσια

Στον υγιή οργανισμό, η ινσουλίνη εκκρίνεται σε χαμηλά «βασικά» επίπεδα, καθ' όλη τη διάρκεια του 24ωρου και εμφανίζει αιχμές μετά τα γεύματα, με κορύφωση περίπου στη μία ώρα και επιστροφή στα αρχικά επίπεδα μέσα σε δύο ώρες. Για να προσομοιωθεί αυτό το φυσιολογικό πρότυπο σε ένα άτομο με σακχαρώδη διαβήτη, απαιτείται συνδυασμός βασικής ινσουλίνης μακράς κάλυψης, που θα ρυθμίζει τη γλυκόζη νηστείας αλλά και τις συγκεντρώσεις της όλη την ημέρα, καθώς και σκευάσματα μονής ινσουλίνης, με συγκεκριμένη έναρξη, χρόνο αιχμής και διάρκεια δράσης αναλογικές με το γεύμα που καταναλώνεται [36].

Η εξωγενής ινσουλίνη μετά την υποδόρια χορήγηση, σχηματίζει αρχικά εξαμερή που πρέπει να διασπαστούν σε μικρότερα σύμπλοκα, διμερή και τριμερή, πριν απορροφηθούν στην κυκλοφορία του τριχοειδικού αίματος. Οι διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές της ινσουλίνης έχουν σχεδιαστεί ακριβώς για να επηρεάζουν το βαθμό αυτής της διάσπασης [36]. Στα σύγχρονα εντατικοποιημένα σχήματα χορήγησης χρησιμοποιείται:

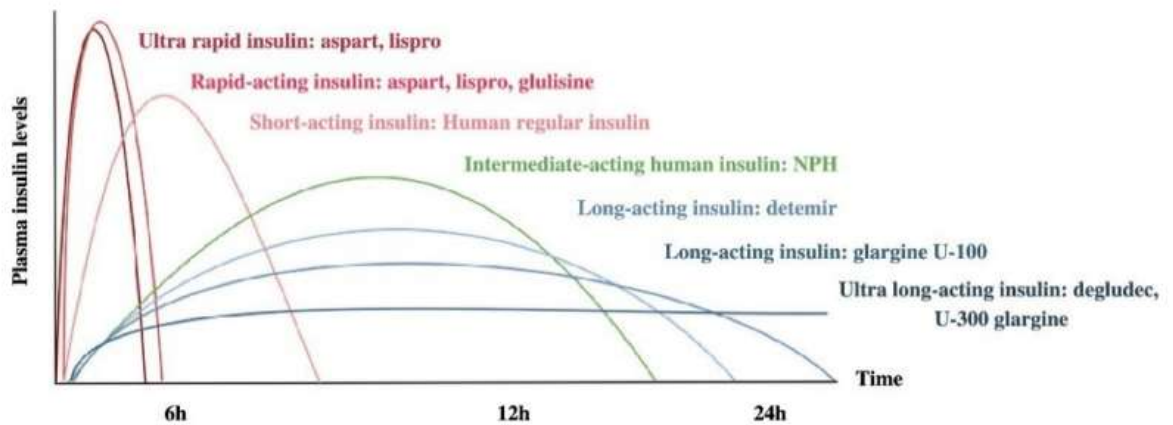
- I. Μία βασική (long-acting) ινσουλίνη βραδύς αποδέσμευσης, ώστε να καταστέλλεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης και κετονικών σωμάτων ανάμεσα στα γεύματα και κατά τη νύχτα.

- II. Δόσεις ταχείας/υπερταχείας δράσης πριν από κάθε γεύμα, για την κάλυψη των υδατανθράκων του γεύματος.
- III. Διορθωτικές τιμές, με στόχο τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας [36].

Βασικές κατηγορίες σκευασμάτων ινσουλίνης:

- ❖ Ινσουλίνες ταχείας και υπερταχείας δράσης: Αυτά τα ανάλογα ινσουλίνης απορροφώνται πολύ γρήγορα μετά την υποδόρια ένεση, με χρόνο έναρξης της δράσης τους περίπου στα 15-30 λεπτά, μέγιστη επίδραση μεταξύ 30-90 λεπτών και συνολική διάρκεια δράσης τις 4-5 ώρες μετά την έκχυση. Χαρακτηριστικά σκευάσματα τέτοιου τύπου είναι η Lispro, η Aspart, η Glulisine. Χρησιμοποιούνται ως ινσουλίνες γεύματος, δηλαδή επιτυγχάνουν διαχείριση της γλυκόζης λίγο πριν ή κατά την έναρξη του γεύματος.
- ❖ Ινσουλίνες βραδείας δράσης: Έχουν πιο αργή έναρξη σε σχέση με τα παραπάνω, η δράση τους αρχίζει στα 30-60 λεπτά, με τη κορύφωση της δράσης τους να εμφανίζεται στις 2-4 ώρες και η συνολική διάρκειά τους να είναι περίπου για 6-8 ώρες. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτών των σκευασμάτων είναι η Actrapid, Humulin, Hyurin, Neutral. Λόγω της καθυστερημένης δράσης του, πρέπει να χορηγούνται 20-30 λεπτά πριν το γεύμα. Ακόμα, είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για γεύματα πλούσια σε λίπος, όπου η γλυκόζη μπορεί να ανέβει και να διατηρήσει αυξημένα επίπεδα και για ώρες μετά το γεύμα.
- ❖ Ινσουλίνες ενδιάμεσης δράσης: Οι ενδιάμεσης δράσης μορφές αρχίζουν να δρουν περίπου 1-2 ώρες μετά την ένεση, φτάνουν σε μέγιστη δράση στις 6-10 ώρες και μπορούν να καλύψουν τις ανάγκες του ατόμου για έως και 10-16 ώρες συνολικά. Ένα τυπικό παράδειγμα είναι η NPH ινσουλίνη, όπου ο ρυθμός απορρόφησής της μειώνεται με προσθήκη πρωταμίνης στο διάλυμα και η Lente, όπου προστίθεται ψευδάργυρος.
- ❖ Ινσουλίνες μακράς διάρκειας: Οι βασικές ή αλλιώς παρατεταμένης δράσης ινσουλίνες έχουν σχεδιαστεί ώστε να παρέχουν σχετικά σταθερή, ολοκληρωμένη κάλυψη. Η δράση τους ξεκινάει περίπου 2 ώρες μετά την χορήγηση, δεν παρουσιάζουν έντονη αιχμή δράσης και μπορούν να παραμείνουν ενεργές από 20 ώρες έως και για πάνω από 30 ώρες, μέγιστο 36, αναλόγως. Χαρακτηριστικές ινσουλίνες μακράς διάρκειας είναι η Glargine και η Degludec. Η παρατεταμένη του διάρκεια επιτυγχάνεται με μοριακές τροποποιήσεις, όπως είναι οι αλλαγές σε αμινοξέα, η μετατόπιση υψηλότερου

ισοηλεκτρικού σημείου προς πιο ουδέτερο pH ή ο σχηματισμός μικροκαθιζήσεων στον υποδόριο ιστό. Στην κλινική πράξη, χορηγούνται μία φορά την ημέρα, συνήθως κατά τις βραδινές ώρες, ως η βασική ινσουλίνη του ασθενούς [87].



Εικόνα 11: Τύποι ινσουλίνης και τα επίπεδά τους στο πλάσμα με βάση την ταχύτητα δράσης τους. [90]

2.4.6.2 Είδη ινσουλίνης-Εβδομαδιαία

Ο σχεδιασμός και η δημιουργία της εβδομαδιαίας ινσουλίνης βασίστηκε σε μοριακές τροποποιήσεις που επιτρέπουν την παρατεταμένη παρουσία της στο αίμα. Συγκεκριμένα, η προσθήκη μίας πλευρικής αλυσίδας λιπαρού οξέος στο μόριο της ινσουλίνης ενισχύει τη σύνδεσή της με τη λευκωματίνη, επιβραδύνοντας τη διάσπασή της και παρατείνοντας τη δράση της. Επιπλέον, τρεις επιλεγμένες αλλαγές στα αμινοξέα της προσδίδουν μεγαλύτερη σταθερότητα και αυξάνουν σημαντικά το χρόνο ημίσειας ζωής της. Σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα μελετών που πραγματοποιήθηκαν *in vitro*, ανέδειξαν ότι η ικανότητά της να συνδέεται με έναν υποδοχέα της ινσουλίνης παραμένει παρόμοια με εκείνη της φυσιολογικής ανθρώπινης ορμόνης [36]. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η εβδομαδιαία μορφή παρουσίασε καλή ανοχή και σταθερή φαρμακολογική δράση για διάστημα περίπου οχτώ ημερών (196 ώρες) [91]. Συμπληρωματικά, συγκριτικές μελέτες με τη Degludec κατέδειξαν ότι προσφέρει εξίσου αποτελεσματικό γλυκαιμικό έλεγχο, χωρίς αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας ή άλλων σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ακόμη και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 [92].

2.4.6.3 Ινσουλίνη από του στόματος

Η από του στόματος χορήγηση της ινσουλίνης στοχεύει στη προσομοίωση της φυσικής οδού απορρόφησης και δράσης της ορμόνης. Μετά την κατάποση, η ινσουλίνη θα περνά στο στομάχι και στη συνέχεια στο λεπτό έντερο με την παρουσία ενζύμων σκοπός των οποίων είναι η επιτάχυνση της προώθησής της. Τελικά, μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, η ορμόνη καταλήγει στο ήπαρ και από εκεί στην περιφερική κυκλοφορία για την τελική δράση της [93]. Η μορφή αυτή φαίνεται να ενισχύει τη συμμόρφωση των ασθενών μακροπρόθεσμα αλλά και να μειώνει παράλληλα τον πόνο και τις παρενέργειες που συνδέονται με τις υποδόριες ενέσεις [94].

Παρόλα αυτά, η ανάπτυξή της εμφανίζει δυσκολίες εξαιτίας διάφορων φυσικών και βιοχημικών φραγμών. Το όξινο περιβάλλον του στομάχου, οι πρωτεολυτικές δράσεις ενζύμων όπως η πεψίνη και η θρυψίνη, αλλά και η περιορισμένη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου σε μεγάλα μόρια, εμποδίζουν την απορρόφηση της ινσουλίνης. Επιπλέον, η βλέννα του στομάχου, με το αρνητικό ηλεκτρικό της φορτίο, μειώνει τη διέλευση πρωτεϊνικών μορίων όπως η ινσουλίνη [36].

Για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων, ερευνώνται τεχνικές όπως η επικάλυψη των χαπιών με εντερικό υμένα, η χρήση αναστολέων πρωτεολυτικών ενζύμων όπως της σόγιας ή της ατροπίνης, και η ενσωμάτωση ενισχυτών απορρόφησης. Αυτές οι τεχνολογίες στοχεύουν να προστατεύσουν την ορμόνη από την αποδόμηση και να βελτιώσουν τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού [36].

Παρά την πρόοδο στη φαρμακοτεχνική, παραμένουν ζητήματα προς επίλυση, όπως η ακριβής δοσολογία, η σταθερότητα του σκευάσματος μέσα στο πεπτικό σύστημα αλλά και το υψηλό κόστος ανάπτυξης. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εστιάσουν στα διάφορα έκδοχα, τη κατάλληλη χημική τροποποίησή τους, ώστε να αποφέρουν το καλύτερο δραστικό αποτέλεσμα, με το λιγότερο οικονομικό κόστος, για τη θεραπευτική και μη παρεμβατική προσέγγιση της φαρμακοθεραπείας του διαβητικού ασθενή [93].

2.4.6.4 Εισπνεόμενη ινσουλίνη

Η εισπνεόμενη ινσουλίνη μπορεί να χορηγηθεί είτε μέσω της ρινικής κοιλότητας είτε μέσω της στοματικής οδού. Η ρινική οδός προσφέρει μεγάλη αγγειακή και απορροφητική επιφάνεια, αποφεύγοντας τον μεταβολισμό πρώτης διέλευσης.

Ωστόσο, η κάθαρση του βλεννογόνου και τα ένζυμα της περιοχής μειώνουν την απορρόφηση, ενώ ορισμένοι ενισχυτές απορρόφησης προκάλεσαν ερεθισμό. Για τον λόγο αυτό αναπτύχθηκαν ανάλογα ινσουλίνης βραχείας δράσης, συνδυασμένα με ουσίες όπως κυκλοδεξτρίνη ή χολικά άλατα [36].

Σήμερα κυκλοφορεί το Nasulin, ένα ρινικό σκεύασμα το οποίο έχει δείξει καλή ανοχή και αντιυπεργλυκαιμική δράση, χωρίς όμως να έχει λάβει έγκριση από τον FDA. Αντίθετα, το Afrezza, το οποίο είναι ένα στοματικά εισπνεόμενο σκεύασμα ταχείας δράσης, έχει εγκριθεί για χρήση σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 και 2, με μέση βιοδιαθεσιμότητα 24%. Το συγκεκριμένο σκεύασμα, φαίνεται να παρέχει αποτελεσματικό μεταγευματικό έλεγχο γλυκόζης και έχουν αναφερθεί ήπιες παρενέργειες, όπως ο παροδικός ερεθισμός του λαιμού, βήχας και σποραδικά υπογλυκαιμικά επεισόδια [95].

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, έδειξαν ότι η εισπνεόμενη ινσουλίνη μειώνει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και προκαλεί μικρότερη αύξηση βάρους, ενώ τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζουν παρόμοια αποτελέσματα σε σύγκριση με την υποδόρια μορφή [96].

2.4.6.5 Διαδερμική ινσουλίνη

Η διαδερμική ινσουλίνη εφαρμόζεται μέσω ειδικών επιθεμάτων που περιέχουν τη δραστική ουσία και μηχανισμό εναλλασσόμενων υπερήχων για τη διείσδυση της ινσουλίνης μέσω του δέρματος. Το σύστημα επιτρέπει τον προγραμματισμό της δόσης και της συχνότητας, ενώ το έμπλαστρο τοποθετείται συνήθως στο βραχίονα ή στη μέση. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνουν αυξημένη συμμόρφωση του ασθενούς, χαμηλή τοξικότητα του σκευάσματος και περιορισμένη πρωτεολυτική δράση του δέρματος. Παρόλα αυτά, η κεράτινη στιβάδα και τα ανώτερα στρώματα του δέρματος αποτελούν εμπόδιο για τη διείσδυση της ινσουλίνης. Η χρήση μικροβελόνων με επικάλυψη μεμβρανών ινσουλίνης φαίνεται να βελτιώνει την απορρόφηση και να επιτρέπει αποτελεσματικότερη μεταφορά στο τριχοειδικό αίμα [97].

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και ολιστικής προσέγγισης εξαρτάται από τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, το αναλυτικό ιατρικό ιστορικό, την ανάλυση των βιοχημικών εξετάσεων ή την ύπαρξη συννοσηροτήτων και τον τρόπο ζωής [36]. Ο στόχος παραμένει η σταθεροποίηση της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα, με ταυτόχρονη ευελιξία και προσαρμογή στις καθημερινές ανάγκες του ασθενούς.

Τύπος ινσουλίνης	Σκευάσματα	Πληροφορίες
Ταχείας δράσης και βραχείας διάρκειας δράσης σκευάσματα ινσουλίνης	Κανονική Ινσουλίνη Ασπαρτική Ινσουλίνη Ινσουλίνη Γλουκισίνη Ινσουλίνη Lispro	Η λήψη τους γίνεται για να παρομοιάσουν την απελευθέρωση ινσουλίνης που γίνεται στο αίμα μετά από κάθε γεύμα και να ελεγχθούν τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης. Η ινσουλίνη κανονικά θα πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή τριάντα λεπτά πριν γευματίσει, ωστόσο η ταχείας δράσης ινσουλίνες μπορούν να ληφθούν ακόμα και δεκαπέντε λεπτά πριν ή και δέκα με είκοσι λεπτά μετά την έναρξη του γεύματος. Χρησιμοποιούνται σε καταστάσεις που χρήζουν ταχείας διόρθωσης των επιπέδων γλυκόζης, όπως διαβητική κετοξέωση
Ινσουλίνη Ενδιάμεσης Δράσης	Ινσουλίνη ουδέτερης πρωταμίνης Hagedorm (NPH)	Η χορήγηση της γίνεται αποκλειστικά υποδόρια (σε καμία περίπτωση ενδοφλέβια). Η λήψη της γίνεται για τον βασικό έλεγχο (γλυκόζη νηστείας) στο διαβήτη και χορηγείται μαζί με ινσουλίνη ταχείας ή βραχείας δράσης για τον έλεγχο της γλυκόζης γευμάτων.
Σκευάσματα Ινσουλίνης Παρατεταμένης δράσης	Ινσουλίνη Γλαρίνη Ινσουλίνη Detemir	Η χορήγηση της γίνεται αποκλειστικά με υποδόριο τρόπο. Ινσουλίνη Γλαρίνη: Έχει πιο αργή έναρξη από την ινσουλίνη NPH και επίπεδη, παρατεταμένη υπογλυκαιμική δράση χωρίς κορυφή. Ινσουλίνη Detemir: Διαθέτει μία πλευρική αλυσίδα λιπαρού οξέος που ενισχύει τη σύνδεση με την αλβουμίνη, οδηγώντας σε αργή αποδέσμευση και παρατεταμένη διάρκεια δράσης. Χρησιμοποιούνται για το βασικό έλεγχο γλυκόζης.
Προαναμεμιγμένοι Συνδυασμοί Ινσουλίνης	Σκευάσματα με διαφορετικές αναλογίες βραχείας ή ταχείας δράσης ινσουλίνης και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης (25:75,30:70,50:50)	Οι ενέσεις που καλείται να κάνει ο ασθενής στην καθημερινότητα του είναι πολύ λιγότερες. Λαμβάνεται 10- 30 λεπτά πριν ξεκινήσει να γευματίζει ο ασθενής (ανάλογα με το σκεύασμα).

Εικόνα 12:Ανασκόπηση σκευασμάτων ινσουλίνης για τη θεραπεία του ΣΔτ2 [57]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Ερυθροκύτταρα

3.1 Ερυθροκύτταρα: Μορφολογία, Σύνθεση και Λειτουργία

Τα ερυθροκύτταρα (Erythrocytes ή Red Blood Cells, RBCs) αποτελούν τον κυριότερο τύπο κυττάρων του αίματος, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 90% των κυτταρικών στοιχείων του. Παράγονται μέσω μιας διαδικασίας διαφοροποίησης που ονομάζεται ερυθροποίηση [98] και λαμβάνει χώρα στον ερυθρό μυελό των οστών. Κατά τη διάρκεια περίπου επτά ημερών, τα πολυδύναμα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα διαφοροποιούνται σε προερυθροβλάστες, στη συνέχεια σε δικτυοερυθροκύτταρα και τελικά σε ώριμα ερυθροκύτταρα [98] [99] [100] [101]. Τα δικτυοερυθροκύτταρα, μόλις απελευθερωθούν στην κυκλοφορία, ολοκληρώνουν την ωρίμανσή τους μέσα σε 1-2 ημέρες [102].

Η διάρκεια ζωής των ώριμων ερυθροκυττάρων ανέρχεται σε περίπου 100-120 ημέρες, διάστημα κατά το οποίο η λιπιδική και πρωτεϊνική σύσταση της μεμβράνης τους μπορεί να υποστεί τροποποιήσεις λόγω οξειδωτικών και μηχανικών παραγόντων [100] [101]. Μετά το πέρας του κύκλου ζωής τους, τα γηρασμένα ή αλλοιωμένα ερυθροκύτταρα απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα του σπληνός, του ήπατος και του μυελού των οστών.

Η γήρανση των ερυθροκυττάρων συνοδεύεται από χαρακτηριστικές μεμβρανικές μεταβολές, όπως:

- Ομαδοποίηση της ζώνης 3 (band 3 clumping), της κύριας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφοράς ανιόντων, που αναγνωρίζεται από αυτοαντισώματα και,
- Εξωτερικοποίηση της φωσφατιδυλοσερίνης (PS), ενός φωσφολιπιδίου που φυσιολογικά εντοπίζεται στην εσωτερική στοιβάδα της μεμβράνης [102].

Αυτά τα σημάδια «γήρανσης» καθιστούν τα κύτταρα στόχο αναγνώρισης και απομάκρυνσης από τα φαγοκύτταρα. Στους ενήλικες, ο φυσιολογικός αριθμός ερυθροκυττάρων ανέρχεται περίπου σε $4-5 \cdot 10^6/\text{mL}$ αίματος στις γυναίκες και $5-6 \cdot 10^6/\text{mL}$ στους άνδρες [103] [104].

3.1.1 Μορφολογία και Κυτταρική Δομή

Τα ώριμα ερυθροκύτταρα έχουν χαρακτηριστικό αμφίκοιλο δισκοειδές σχήμα, διαμέτρου περίπου 7 μm , με πάχος 1 μm στο κέντρο και 2 μm στην περιφέρεια. Το σχήμα αυτό τους προσδίδει μεγάλη επιφάνεια σε σχέση με τον όγκο (140 μm^2

επιφάνεια, $90\mu\text{m}^3$ όγκος), εξασφαλίζοντας μέγιστη αποτελεσματικότητα στην ανταλλαγή αερίων και ευκαμψία κατά τη διέλευση από τα τριχοειδή αγγεία.

Η διατήρηση του σχήματος επιτυγχάνεται μέσω ενός δικτύου πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού, στο οποίο πρωταγωνιστεί η σπεκτρίνη, συνδεδεμένη με τις μεμβρανικές πρωτεΐνες μέσω ακτίνης και ανκυρίνης. Η ακεραιότητα αυτού του ικριώματος είναι ζωτικής σημασίας για τη μηχανική σταθερότητα και τη ρεολογική συμπεριφορά του κυττάρου, ενώ διαταραχές του οδηγούν σε σφαιροκυττάρωση, ωκυττάρωση ή άλλες μορφολογικές ανωμαλίες [104] [105].

Τα ώριμα ερυθροκύτταρα στερούνται πυρήνα και οργανιδίων, όπως τα μιτοχόνδρια ή το ενδοπλασματικό δίκτυο, γεγονός που τα καθιστά μη ικανά για πρωτεϊνοσύνθεση ή βιοσύνθεση λιπιδίων. Το κυτταρόπλασμα τους αποτελείται σχεδόν εξ ολοκλήρου από αιμοσφαιρίνη, μια μεταλλοπρωτεΐνη που περιέχει σίδηρο σε δισθενή μορφή (Fe^{2+}), ικανό να δεσμεύει και να μεταφέρει οξυγόνο. Η αιμοσφαιρίνη είναι υπεύθυνη τόσο για τη μεταφορά οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα, όσο και για το χαρακτηριστικό ερυθρό χρώμα των κυττάρων [106].

3.1.2 Φυσιολογικές Λειτουργίες Ερυθροκυττάρων

Η κύρια λειτουργία των ερυθροκυττάρων είναι η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς και η απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα προς τους πνεύμονες. Η αμφίκοιλη μορφολογία και η υψηλή ελαστικότητα επιτρέπουν στα κύτταρα να διέρχονται μέσα από τα τριχοειδή διαμέτρου μικρότερης του δικού τους, χωρίς να χάνουν την ακεραιότητά τους [102]. Επιπλέον τα ερυθροκύτταρα συμμετέχουν:

- Στην παραγωγή και απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO), που δρα αγγειοδιασταλτικά,
- Στην απελευθέρωση ATP και S-νιτροζοθειολών υπό συνθήκες υποξίας,
- Και στην τροποποίηση της αγγειακής διαπερατότητας και της μικροκυκλοφορίας μέσω της αλληλεπίδρασής τους με λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια [100] [107].

Επιπρόσθετα, τα ερυθροκύτταρα εκφράζουν μόρια προσκόλλησης, όπως CD44, CD47, CD58, LW/ICAM-4, RAGE και Lu, που διευκολύνουν τη συσσώρευση και την κυτταρική αλληλεπίδραση, ενώ έχουν αποδειχθεί ικανά να μεταφέρουν ανοσοσυμπλέγματα και να συμβάλλουν στην ανοσορρύθμιση [100] [106] [108].

3.1.3 Λιπιδική Σύσταση και Ανανεωτικοί Μηχανισμοί

Κατά τη διαφοροποίηση των δικτυοερυθροκυττάρων σε ώριμα ερυθροκύτταρα, τα λιπαρά οξέα που προέρχονται είτε από τη διατροφή είτε από το ήπαρ ενσωματώνονται σταδιακά στη μεμβράνη. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται στα πολλαπλά στάδια ερυθροποίησης, από τα πρώιμα ερυθροειδή προγονικά κύτταρα έως τα ώριμα ερυθροειδή προγονικά κύτταρα και τα μορφολογικά αναγνωρίσιμα πρόδρομα ερυθροειδή κύτταρα. Μετά την ολοκλήρωση της διαφοροποίησης, το ενδομεμβρανικό σύστημα και ο πυρήνας χάνονται, οπότε το ώριμο ερυθροκύτταρο στερείται μηχανισμών για de-novo βιοσύνθεση λιπιδίων [103].

Η ανακύκλωση των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης επιτυγχάνεται κυρίως μέσω ανταλλαγής με το πλάσμα, καθώς τα ερυθροκύτταρα δεν διαθέτουν ενδογενή δυνατότητα σύνθεσης. Η ελεύθερη χοληστερόλη ανταλλάσσεται ταχέως με εκείνη των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, όπου και εστεροποιείται από την ακυλοτρανσφεράση λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT). Αντίθετα, τα φωσφολιπίδια της εξωτερικής στοιβάδας ανανεώνονται βραδέως, ενώ εκείνα της εσωτερικής είναι μη ανταλλάξιμα, εξαρτώμενα από ATP-εξαρτώμενη ακυλίωση των λυσοφωσφολιπιδίων για τη διατήρηση της μεμβρανικής ακεραιότητας [109] [110].

Η φωσφατιδυλοσερίνη (PS), χαρακτηριστική της εσωτερικής στιβάδας, δεν ανταλλάσσεται καθόλου με το πλάσμα και η εξωτερικοποίησή της αποτελεί ένδειξη κυτταρικού στρες ή γήρανσης. Τα ερυθροκύτταρα, επίσης, δεν μπορούν να συνθέσουν φωσφατιδυλοχολίνη (PC) ούτε μέσω της οδού CDP-χολίνης, ούτε μέσω της οδού PEMT, εξαρτώμενα αποκλειστικά από την εξωγενή παροχή φωσφολιπιδίων και τη διαθεσιμότητα λιπιδίων του πλάσματος για τη διατήρηση της ρευστότητας και λειτουργικότητας της μεμβράνης [111].

3.2 Σύσταση της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων

Η λιπιδική σύσταση της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη της μακροπρόθεσμης λιπιδικής κατάστασης του οργανισμού, δεδομένου ότι η διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων στην κυκλοφορία είναι μεγάλη (περίπου 120 ημέρες), σε σύγκριση με την ταχεία δυναμική των λιπιδίων του πλάσματος [103]. Κατά συνέπεια, οι ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές στη μεμβρανική λιπιδική σύσταση αντανακλούν τις μεταβολικές και παθοφυσιολογικές

διεργασίες του οργανισμού και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες μεταβολικού στρες ή δυσλιπιδαιμίας [102].

Η ερυθροκυτταρική μεμβράνη αποτελεί μία διπλή λιπιδική στιβάδα, στην οποία τα λιπίδια συνυπάρχουν με πρωτεΐνες και υδατάνθρακες σε έναν εξαιρετικά οργανωμένο μοριακό αρχιτεκτονικό σχεδιασμό [112]. Η εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης καλύπτεται από γλυκιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν ένα γλυκοκάλυκα, ενώ η εσωτερική επιφάνεια υποστηρίζεται από ένα πλέγμα πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού, το οποίο προσδίδει μηχανική σταθερότητα, ευκαμψία και ικανότητα παραμόρφωσης. Αυτή του η δομή επιτρέπει στα κύτταρα αυτά να συμπιέζονται ώστε να διέρχονται μέσα από τα τριχοειδή αγγεία διαμέτρου μικρότερης από 3μm, δηλαδή μικρότερο από το ήμισυ της διαμέτρου τους και να ανακτούν αμέσως το αμφίκωλο δισκοειδές σχήμα τους [112].

Η χημική σύσταση της μεμβράνης κατανέμεται κατά προσέγγιση σε 19.5% νερό, 39.5% πρωτεΐνες, 35.1% λιπίδια και 5.8% υδατάνθρακες [100] [113]. Τα λιπίδια περιλαμβάνουν κυρίως φωσφολιπίδια και χοληστερόλη, με μικρότερα ποσοστά γλυκολιπιδίων. Οι μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι 1.5-2 φορές πλουσιότερες σε χοληστερόλη από οποιοδήποτε άλλο κύτταρο του οργανισμού [113]. Κατά μέσο όρο, η χοληστερόλη αντιπροσωπεύει περίπου το 30% του συνόλου των λιπιδίων, τα φωσφολιπίδια 60% και τα γλυκολιπίδια 10% [100].

3.2.1 Λιπιδική Σύνθεση

Τα φωσφολιπίδια αποτελούν το θεμέλιο της διπλοστιβάδας και κατανέμονται με βάση τον πολικό τους χαρακτήρα. Συγκεκριμένα, η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE) αντιστοιχεί περίπου στο 18%, η φωσφατιδυλοσερίνη (PS) στο 7%, η φωσφατιδυλοχολίνη (PC) στο 17% και η σφιγγομυελίνη (SM) στο 18% του συνολικού ποσοστού των λιπιδίων. Σε μικρότερες ποσότητες απαντώνται το φωσφατιδικό οξύ (PA) η φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (PI) και οι λυσοπαράγωγες μορφές τους, όπως η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη (Lyso-PC) και η λυσοφωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (Lyso-PE). Τα φωσφολιπίδια αποτελούνται από δύο αλυσίδες λιπαρών οξέων ενωμένες με σκελετό γλυκερόλης, εκτός από τη σφιγγομυελίνη και τη λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, όπου το υπόστρωμα είναι η σφιγγοσίνη [100] [113].

Τα λιπαρά οξέα που συνθέτουν τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης περιλαμβάνουν κυρίως παλμιτικό (C16:0), στεατικό (C18:0), ελαϊκό (C18:1), λινελαϊκό (C18:2) και αραχιδονικό οξύ (C20:4), καθώς και τα πολυακόρεστα ω-3, όπως το

εικοσιπενταενοϊκό (EPA) και το εικοσιδυενοϊκό (DPA) οξύ [100]. Η αναλογία κορεσμένων προς ακόρεστα λιπαρά οξέα καθορίζει τη ρευστότητα της μεμβράνης και επηρεάζει τη μηχανική ευκαμψία του κυττάρου.

3.2.2 Χοληστερόλη και Γλυκολιπίδια

Η χοληστερόλη βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή και παρεμβάλλεται μεταξύ των φωσφολιπιδίων της διπλοστιβάδας [113] [114], ρυθμίζοντας τη ρευστότητα και σταθερότητα της μεμβράνης. Η παρουσία της μειώνει τις διακυμάνσεις στην κίνηση των φωσφολιπιδικών ουρών, καθιστώντας τη μεμβράνη λιγότερο διαπερατή σε μικρά μόρια και ανθεκτικότερη στις μηχανικές πιέσεις. Δεδομένου ότι τα ερυθροκύτταρα δεν διαθέτουν ένζυμα σύνθεσης ή εστεροποίησης χοληστερόλης, η συγκέντρωσή της καθορίζεται από την ανταλλαγή με τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος, μέσω της δράσης της ακυλοτρανφεράσης λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT) [102].

Τα γλυκολιπίδια, τα οποία περιέχουν σκελετό σφιγγοσίνης, συμμετέχουν στη διαμεμβρανική σηματοδότηση, στη δομική σταθερότητα και στη σχηματοποίηση του γλυκοκάλυκα. Οι υδατανθρακικές αλυσίδες των γλυκολιπιδίων και των γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης σχηματίζουν το γλυκοκάλυκα, που προστατεύει το κύτταρο και ρυθμίζει τις αλληλεπιδράσεις με το ενδοθήλιο και το ανοσοποιητικό σύστημα [110] [113] [114].

3.2.3 Ασύμμετρη Κατανομή των Λιπιδίων

Η λιπιδική διπλοστιβάδα της μεμβράνης εμφανίζει χαρακτηριστική ασυμμετρία στη σύνθεση και κατανομή των συστατικών της. Η εξωτερική στιβάδα είναι εμπλουτισμένη σε φωσφατιδυλοχολίνη (PC) και σφιγγομυελίνη (SM), ενώ η εσωτερική περιέχει κυρίως φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE), φωσφατιδυλοσερίνη (PS) και φωσφατιδυλοϊνositόλη (PI) [115]. Η ασυμμετρία αυτή είναι λειτουργικά κρίσιμη, καθώς:

- Αποτρέπει την παθολογική προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο και,
- Εμποδίζει την αναγνώριση και απομάκρυνση των κυττάρων από τα μακροφάγα του σπλήνα και του ήπατος, που αναγνωρίζουν την φωσφατιδυλοσερίνη ως σήμα απόπτωσης [102].

Η διαμεμβρανική μεταφορά φωσφολιπιδίων ρυθμίζεται από εξειδικευμένα ένζυμα:

- Η φλιπάση (flippase) μετακινεί τη φωσφατιδυλοσερίνη (PS) και τη φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE) από την εξωτερική προς την εσωτερική στιβάδα,
- Ενώ η φλοπάση (floppase) δρα αντίστροφα, μετακινώντας φωσφολιπίδια από την εσωτερική προς την εξωτερική στιβάδα [102].

Η ισοροπημένη δράση αυτών των ενζύμων είναι απαραίτητη για τη σταθερότητα της μεμβράνης και την πρόληψη φαινομένων αιμόλυσης ή πρόωρης απομάκρυνσης των κυττάρων από την κυκλοφορία [100] [115].

3.3 Ρεολογικές ιδιότητες της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων

Η μεμβράνη των ερυθροκυττάρων είναι μία εξαιρετικά εξειδικευμένη δομή, η οποία έχει σχεδιαστεί ώστε να συνδυάζει μηχανική αντοχή και ελαστικότητα. Αυτός ο συνδυασμός είναι κρίσιμος για την επιβίωση και τη λειτουργικότητα του ερυθροκυττάρου στην κυκλοφορία, δεδομένου ότι τα κύτταρα αυτά υφίστανται συνεχείς μηχανικές καταπονήσεις, συμπίεση και διάτμηση κατά τη διέλευσή τους μέσα από αγγεία με διάμετρο μικρότερη από τη δική τους [102].

Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ερυθροκυτταρική μεμβράνη επιτρέπει στο κύτταρο να υφίσταται αναστρέψιμες παραμορφώσεις χωρίς να χάνει τη δομική του ακεραιότητα. Όταν το ερυθροκύτταρο περνά από ένα τριχοειδές αγγείο διαμέτρου περίπου 3μm, πρέπει να επιμηκυνθεί, να συμπιεστεί και ουσιαστικά να 'διπλώσει' το σχήμα του ώστε να χωρέσει, και αμέσως μετά να επανέλθει στο χαρακτηριστικό αμφίκυκλο δισκοειδές του σχήμα [116]. Εάν η μεμβράνη γίνει υπερβολικά άκαμπτη, το ερυθροκύτταρο αδυνατεί να παραμορφωθεί ομαλά, διαρρηγνύεται και απελευθερώνει αιμοσφαιρίνη. Αυτή κατάσταση οδηγεί σε αιμόλυση και μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου [106].

Η ιδιότητα αυτή, δηλαδή η δυνατότητα παραμόρφωσης χωρίς ρήξη, είναι σημαντική για τη λειτουργία του ερυθροκυττάρου και θεωρείται ένα από τους σημαντικότερους ρυθμιστές της μικροκυκλοφορίας και της αποδοτικής οξυγόνωσης των ιστών. Η αποτυχία διατήρησης επαρκούς παραμορφωσιμότητας οδηγεί σε πρόωρη απομάκρυνση των ερυθροκυττάρων από την κυκλοφορία και συνεπώς σε μείωση του λειτουργικού χρόνου ζωής τους [117]. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και τα χρόνια φλεγμονώδη

νοσήματα, όπου η μεμβράνη υφίσταται δομικές και λιπιδικές αλλοιώσεις που μειώνουν την ελαστικότητα και τη ρευστότητά της [102].

Εξίσου σημαντική είναι και η ρευστότητα της μεμβράνης, καθώς επηρεάζει καθοριστικά τη λειτουργικότητα των ερυθροκυττάρων. Η ρευστότητα εξαρτάται από μία σειρά παραγόντων, όπως η αναλογία των φωσφολιπιδίων, ο βαθμός κορεσμού των λιπαρών οξέων, το μήκος των ακυλο-αλυσίδων, καθώς και το είδος της χοληστερόλης, η οποία βρίσκεται κυρίως σε ελεύθερη μορφή, ενώ η εστεροποιημένη είναι ελάχιστη [100] [114].

Τα ερυθροκύτταρα διαθέτουν τη δυνατότητα να ανταλλάσσουν χοληστερόλη με τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος: προσλαμβάνουν χοληστερόλη από τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) και την αποδίδουν στις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) [106]. Η συγκέντρωση χοληστερόλης στη μεμβράνη είναι καθοριστική για τη διατήρηση της σταθερότητας και της φυσιολογικής δομής των ερυθροκυττάρων [106].

Η ταυτόχρονη διατήρηση της ρευστότητας της μεμβράνης και της ελαστικότητάς της, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το χαρακτηριστικό αμφίκυκλο σχήμα των ερυθροκυττάρων, είναι απαραίτητα για την ομαλή λειτουργία τους. Η ισορροπία αυτή εξαρτάται από τη στενή αλληλεπίδραση της λιπιδικής διπλοστιβάδας με τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού. Η κατανόηση των μηχανισμών που ρυθμίζουν αυτές τις αλληλεπιδράσεις είναι ουσιώδης, καθώς η λιπιδική σύνθεση της μεμβράνης καθορίζει άμεσα τη ρευστότητά της και κατά συνέπεια, τη λειτουργική συμπεριφορά του ερυθροκυττάρου [109].

3.4 Επίδραση της λιπιδικής σύστασης της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων στις βιολογικές της ιδιότητες.

Η λιπιδική σύσταση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη φυσιολογική λειτουργία, τη σταθερότητα και τη μηχανική συμπεριφορά των ερυθροκυττάρων. Οι αναλογίες μεταξύ χοληστερόλης, φωσφολιπιδίων και γλυκολιπιδίων ρυθμίζουν ιδιότητες όπως η ρευστότητα, η ελαστικότητα, η παραμορφωσιμότητα και η διαπερατότητα της μεμβράνης [102].

3.4.1 Χοληστερόλη

Η συγκέντρωση της χοληστερόλης στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη σταθερότητα και στην παραμορφωσιμότητα των

κυττάρων. Έχει παρατηρηθεί ότι στα φυσιολογικά άτομα, η σταθερότητα των ερυθροκυττάρων συνδέεται θετικά με τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος. Όταν η περιεκτικότητα της μεμβράνης σε χοληστερόλη αυξάνεται, η μεμβράνη καθίσταται πιο άκαμπτη και λιγότερο ελαστική, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ικανότητα των κυττάρων να υφίστανται μηχανική παραμόρφωση [106].

Η αυξημένη ακαμψία συνδέεται άμεσα με την αύξηση της αναλογίας χοληστερόλης προς φωσφολιπίδια (C/PL ratio), που αποτελεί δείκτη της μεμβρανικής ρευστότητας. Ερυθροκύτταρα με υψηλή αναλογία C/P εμφανίζουν μειωμένη ευκαμψία και είναι πιο ευάλωτα σε μηχανικές δυνάμεις, ειδικά κατά τη διέλευση από στενά τριχοειδή αγγεία ή τον σπλήνα, γεγονός που επιτυγχάνει τη λύση τους [106].

Η χοληστερόλη, λόγω της στεροειδούς της δομής, επηρεάζει σημαντικά τη μικροϊώδη συμπεριφορά της μεμβράνης. Η αύξηση της συγκέντρωσής της περιορίζει την κινητικότητα των λιπιδικών αλυσίδων στο υδρόφοβο τμήμα της διπλοστιβάδας, αυξάνοντας το ιξώδες και μειώνοντας τη ρευστότητα. Ο δείκτης χοληστερόλης/φωσφολιπιδίων αποτελεί συχνά μέτρο αυτής της σχέσης, καθώς μεταβολές του σχετίζονται άμεσα με την ευκαμψία και στην σταθερότητα της μεμβράνης [118] [119].

Τα ερυθροκύτταρα, επομένως, διατηρούν μία ευαίσθητη ισορροπία μεταξύ χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων, καθώς η υπέρμετρη αύξηση της πρώτης οδηγεί σε μορφολογικές αλλοιώσεις και μειωμένη διάρκεια ζωής [114]. Γενικότερα, η χοληστερόλη θεωρείται ο βασικός ρυθμιστής της ρευστότητας και της διαπερατότητας της μεμβράνης, καθώς ο στεροειδής δακτύλιος στο μόριό της μειώνει τον διαθέσιμο ελεύθερο χώρο μεταξύ των φωσφολιπιδίων, καθιστώντας τη διπλοστιβάδα πιο συμπαγή και άκαμπτη.

3.4.2 Φωσφολιπίδια

Η ρευστότητα της μεμβράνης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φωσφολιπιδική της σύνθεση και από τα χαρακτηριστικά των υδρογονανθρακικών αλυσίδων των λιπαρών οξέων που τη συγκροτούν. Δύο παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο:

1. Το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας (οι μικρότερες αλυσίδες αυξάνουν τη ρευστότητα) και

2. Ο βαθμός ακορεστότητας (οι διπλοί δεσμοί δημιουργούν «λυγίσματα» στις αλυσίδες, μειώνοντας την πυκνή συσκευασία και αυξάνοντας την κινητικότητα των μορίων).

Έτσι, όσο υψηλότερος είναι ο βαθμός ακορεστότητας, τόσο μεγαλύτερη είναι η ρευστότητα της διπλοστιβάδας [118] [120].

Η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE), λόγω της αμινομάδας της, σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με γειτονικές φωσφορικές ομάδες, γεγονός που αυξάνει το μικροϊξώδες και καθιστά τη μεμβράνη πιο άκαμπτη [118]. Αντίθετα, η φωσφατιδυλοχολίνη (PC) συντελεί στη ρευστοποίηση της μεμβράνης, αφού οι δεσμοί μεταξύ των μορίων της είναι ασθενέστεροι [120]. Η φωσφατιδυλοσερίνη (PS), που βρίσκεται κυρίως στην εσωτερική στιβάδα, είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία και σταθερότητα του κυτταροσκελετού [121]. Επιπρόσθετα, η φωσφατιδυλοϊνσιτόλη-4,5-διφωσφορική (PIP₂) συμβάλλει στη ρύθμιση της κινητικότητας των γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης, καθώς η ενσωμάτωσή της αυξάνει τη δυναμική συμπεριφορά των μεμβρανικών συστατικών [122].

Η σύσταση των λιπαρών οξέων των φωσφολιπιδίων αντανakλά το συνδυασμό της διατροφικής πρόσληψης και του ενδογενούς μεταβολισμού τους. Οι δυνάμεις van der Waals μεταξύ των αλυσίδων επηρεάζουν τη συνοχή και την ευκαμψία της μεμβράνης. Συγκεκριμένα, τα μακράς αλυσίδας κορεσμένα λιπαρά οξέα ενισχύουν αυτές τις δυνάμεις και μειώνουν τη ρευστότητα, ενώ τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα την αυξάνουν [123] [124]. Η ανισορροπία μεταξύ κορεσμένων και ακόρεστων οξέων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη παραμορφωσιμότητα των ερυθροκυττάρων και κατ'επέκταση, σε χαμηλότερη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς [124].

3.4.3 Σφιγγομυελίνη

Η σφιγγομυελίνη (SM) αποτελεί βασικό φωσφολιπίδιο της μεμβράνης, που επηρεάζει καθοριστικά την κατανομή και την κινητικότητα της χοληστερόλης. Έχει αποδειχθεί ότι η σφιγγομυελίνη «παγιδεύει» τη μη εστεροποιημένη χοληστερόλη σε συγκεκριμένες θέσεις της μεμβράνης, ρυθμίζοντας έτσι την τοπική της συγκέντρωση και τη σταθερότητα των μεμβρανικών περιοχών [113] [125]. Επιπλέον, μπορεί να σχηματίζει ισχυρές διαμοριακές αλληλεπιδράσεις, είτε ως δότης είτε ως δέκτης δεσμών υδρογόνου, μέσω της 3-υδροξυλομάδας, γεγονός που αυξάνει την ακαμψία της μεμβράνης [120]. Αλλαγές στη ρευστότητα της μεμβράνης που οφείλονται σε διαφοροποιήσεις της σφιγγομυελίνης εκφράζονται συχνά ως μεταβολές στην αναλογία

φωσφατιδυλοχολίνης προς σφιγγομελίνη (PC/SM ratio), η οποία λειτουργεί ως δείκτης της φυσιολογικής κινητικότητας των λιπιδίων [118].

3.4.4 Γλυκολιπίδια

Τέλος, τα γλυκολιπίδια, συμβάλλουν στη δομική συνοχή και ακεραιότητα της μεμβράνης. Παίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική σταθερότητα, καθώς η μείωσή τους οδηγεί σε ελάττωση της ακαμψίας και αυξημένη ευθραυστότητα. Παράλληλα, οι υδατανθρακικές αλυσίδες που τα συνοδεύουν συμμετέχουν σε κρίσιμες κυτταρικές διεργασίες προσκόλλησης και αναγνώρισης, για αυτό και τα γλυκολιπίδια εντοπίζονται σχεδόν αποκλειστικά στην εξωτερική στιβάδα της λιπιδικής διπλοστιβάδας [100].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 Ερυθροκύτταρα και Σακχαρώδης Διαβήτης

4.1 Η σχέση των Ερυθροκυττάρων με το Σακχαρώδη Διαβήτη

Όπως έχει προαναφερθεί σε προηγούμενες ενότητες, η υπεργλυκαιμία, δηλαδή η παρατεταμένη αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, αποτελεί βασικό παθοφυσιολογικό γνώρισμα και δείκτη του σακχαρώδη διαβήτη. Τα ερυθροκύτταρα, που αποτελούν τα πολυπληθέστερα κύτταρα του αίματος, είναι τα πρώτα που εκτίθενται και ανταποκρίνονται σε μεταβολές της σύστασης του πλάσματος [126]. Η χρόνια υπεργλυκαιμία επιφέρει αλλοιώσεις στη μορφολογία, στη μηχανική συμπεριφορά και στη λειτουργικότητα των ερυθροκυττάρων, επηρεάζοντας τη ρεολογία του αίματος και τη μικροκυκλοφορία [127] [128]. Η μελέτη των ερυθροκυτταρικών παραμέτρων μπορεί να προσφέρει αξιόπιστους δείκτες για την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και την αξιολόγηση της θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη και των επιπλοκών του.

Τα ερυθροκύτταρα αποτελούν κύτταρα με εξαιρετικά υψηλή κατανάλωση γλυκόζης και λειτουργούν ως δείκτες των μεταβολικών μεταβολών στο αίμα. Η ελαστική τους δομή επιτρέπει τη διέλευσή τους μέσα από τριχοειδή αγγεία με διάμετρο μικρότερη από τη δική τους, διασφαλίζοντας την αποτελεσματική παροχή οξυγόνου στους ιστούς και την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα. Κύριο συστατικό του είναι η αιμοσφαιρίνη (Hb), μία πρωτεΐνη μεταφοράς οξυγόνου, η οποία αποτελεί περίπου το 1/3 του συνολικού τους βάρους. Η κυτταρική μεμβράνη των ερυθροκυττάρων, πλούσια σε λιπίδια και δομικές πρωτεΐνες, εξασφαλίζει τη μηχανική σταθερότητα και την ευκαμψία του κυττάρου [129]. Η χαρακτηριστική δισκοειδής μορφή τους προσφέρει μεγάλο λόγο επιφάνειας προς όγκο, ευνοώντας την ταχεία ανταλλαγή αερίων και την εύκολη παραμόρφωση.

Πέρα από τη μεταφορά οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα, τα ερυθροκύτταρα συμμετέχουν και σε ανοσολογικές διεργασίες, όπως η ενίσχυση της φαγοκυττάρωσης, η ανοσοπροσκόλληση και η απομάκρυνση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων [130] [131]. Παράγονται στον ερυθρό μυελό των οστών υπό την επίδραση της ερυθροποιητίνης (EPO), με ρυθμό που ξεπερνά τα 2 εκατομμύρια ανά δευτερόλεπτο. Μετά από περίπου επτά ημέρες ωρίμανσης, εισέρχονται στην κυκλοφορία, όπου παραμένουν για 100-120 ημέρες. Η αποδόμησή τους πραγματοποιείται κυρίως στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα του σπλήνα και του ήπατος, εξασφαλίζοντας τη συνεχή ανανέωση και τη σταθερή συγκέντρωσή τους στο αίμα [132] [133].

4.1.1 Κλινικοί Ερυθροκυτταρικοί Δείκτες

Ως θεμελιώδες συστατικό του αίματος, τα ερυθροκύτταρα λειτουργούν ως ευαίσθητοι δείκτες της ομοιόστασης του οργανισμού. Ορισμένες παράμετροι, όπως η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb), ο αιματοκρίτης (Hct) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), μπορούν να μετρηθούν άμεσα. Άλλες, όπως ο μέσος όγκος ερυθροκυττάρου (MCV), η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) ή η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC), υπολογίζονται έμμεσα από συνδυασμό μετρήσεων [134]. Οι δείκτες αυτοί παρέχουν πληροφορίες για τη μορφολογία, τη δομή, τη λειτουργία και την παραγωγή των ερυθροκυττάρων και χρησιμοποιούνται στη διάγνωση αναιμιών, αιματολογικών και μεταβολικών διαταραχών. Η ανάλυση των παραμέτρων αυτών έχει ιδιαίτερη σημασία στον διαβήτη, καθώς αντανακλά τις μεταβολικές και οξειδωτικές επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας πάνω στα κύτταρα του αίματος. Η αξιολόγηση των ερυθροκυτταρικών δεικτών μπορεί να βοηθήσει στην πρόωμη ανίχνευση διαβητικών επιπλοκών, όπως η νεφροπάθεια και η αμφιβληστοειδοπάθεια, αλλά και στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότερης θεραπείας [135] [136].

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ	ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ
<u>Αριθμός ερυθροκυττάρων</u>	Αυτόματος Αναλυτής Αιμολογίας	Άνδρες: $4-5.5 \cdot 10^{12}/L$ Γυναίκες: $3.5-5 \cdot 10^{12}/L$ Νεογέννητα: $6-7 \cdot 10^{12}/L$	Αντικατοπτρίζει τον αριθμό των ερυθροκυττάρων στο σώμα.
<u>Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb)</u>	Αυτόματος Αναλυτής Αιμολογίας	Άνδρες: 120-170 g/L Γυναίκες: 110-150 g/L Νεογέννητα: 170-200 g/L	Αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση Hb στο πλήρες αίμα.
<u>Αιματοκρίτης (Hct)</u>	Αυτόματος Αναλυτής Αιμολογίας	Άνδρες: 0.4-0.5 Γυναίκες: 0.37-0.48	Αναφέρεται στο ποσοστό των ερυθροκυττάρων στο πλήρες αίμα.
<u>Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV)</u>	Αυτόματος Αναλυτής Αιμολογίας	Ενήλικες: 80-100 fl Νεογέννητα: 86-120 fl	Αναφέρεται στο μέσο όγκο των ερυθροκυττάρων.
<u>Μέση Hb ερυθροκυττάρων (MCH)</u>	Αυτόματος Αναλυτής Αιμολογίας	Ενήλικες: 26-34 pg Νεογέννητα: 27-36 pg	Αναφέρεται στη μέση ποσότητα Hb στα ερυθροκύτταρα.
<u>Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στα ερυθροκύτταρα (MCHC)</u>	Αυτόματος Αναλυτής Αιμολογίας	Ενήλικες: 320-360 g/L Νεογέννητα: 250-370 g/L	Αναφέρεται στη μέση συγκέντρωση Hb στα ερυθροκύτταρα.
<u>Εύρος κατανομής όγκου ερυθροκυττάρων (RDW)</u>	Αυτόματος Αναλυτής Αιμολογίας	<15	Αναφέρεται στην ετερογένεια του μεγέθους των ερυθροκυττάρων.
<u>Αριθμός δικτυοκυττάρων (Ret)</u>	Αυτόματος Αναλυτής Αιμολογίας	Ενήλικες: $25-85 \cdot 10^9/L$ Νεογέννητα: $85-255 \cdot 10^9/L$	Ένας δείκτης της αιμοποιητικής λειτουργίας του μυελού των οστών.
<u>Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR)</u>	Μέθοδος Westergren/ Αυτόματος Αναλυτής ESR	Ενήλικες: <50 ετών: 0-20 mm >50 ετών: 0-30 mm >85 ετών: 0-42 mm Παιδιά: 0-10 mm (οι γυναίκες καθιζάνουν ταχύτερα από τους άντρες)	Ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων ανά μονάδα χρόνου σχετίζεται με διάφορες ασθένειες.
<u>Δείκτης παραμόρφωσης ερυθροκυττάρων (RDI)</u>	Ρεόμετρο αίματος	0.47-0.55	Η παραμορφωσιμότητα των ερυθροκυττάρων.
<u>Δείκτης ακαμψίας ερυθροκυττάρων (RRI)</u>	Ρεόμετρο αίματος	Άνδρες: 7.16 Γυναίκες: 7.14	Ένας δείκτης της ευκαμψίας της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων.
<u>Δείκτης συσσωμάτωσης ερυθροκυττάρων (AI)</u>	Ηλεκτροφορητικός χρόνος ερυθροκυττάρων	1.44-3.62	Ένας δείκτης του ιξώδους του αίματος. Χρησιμοποιείται συχνά για τη διάγνωση της θρόμβωσης.
<u>Γλυκοζυλιωμένη Hb (GHb/HbA1c)</u>	Χρωματογραφία συγγένειας/ υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC)	4%-6%	Αντικατοπτρίζει τα μέσα επίπεδα σακχάρου στο αίμα του οργανισμού κατά τις τελευταίες 6-8 εβδομάδες.
<u>Μορφολογία Ερυθροκυττάρων</u>	Επίχρισμα αίματος	Μέση διάμετρος 7.2 μm, ανοιχτό ροζ χρώμα, το 1/3 του κέντρου είναι η φυσιολογική περιοχή ελαφριάς χρώσης και δεν υπάρχουν ανώμαλες δομές στο κυτταρόπλασμα.	Παρατήρηση του μεγέθους, της μορφολογίας και της εσωτερικής δομής των ερυθροκυττάρων.
<u>Ρευστότητα μεμβράνης</u>	Φθορίζων ανιχνευτής Laurdan	Γενικευμένη πόλωση (GP) εντός του φυσιολογικού εύρους.	Η ρευστότητα της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων θα μπορούσε να αποτελέσει έναν συμπληρωματικό δείκτη για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.

Εικόνα 13:Κλινικοί ερυθροκυτταρικοί παράμετροι, μέθοδοι ανίχνευσης, τιμές αναφοράς και η κλινική σημασία τους [126].

4.2 Μεταβολές των ερυθροκυττάρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

4.2.1 Μορφολογικές Αλλοιώσεις

Η φυσιολογική μορφολογία των ερυθροκυττάρων αποτελεί προϋπόθεση για την ομαλή επιβίωσή τους και την αποτελεσματική μεταφορά οξυγόνου. Μελέτες που συνέκριναν τη μορφολογία υγιών και διαβητικών ατόμων ανέδειξαν σημαντικές διαφοροποιήσεις. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η πλειονότητα των ερυθροκυττάρων έχει τη χαρακτηριστική δισκοειδή μορφή, που τους προσδίδει μέγιστη παραμορφωσιμότητα. Στους διαβητικούς ασθενείς όμως, ειδικά σε όσους παρουσιάζουν αγγειακές επιπλοκές, παρατηρείται αύξηση του ποσοστού των άκαμπτων δισκοκυττάρων και μείωση των φυσιολογικών [126].

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 καταγράφεται εμφάνιση σφαιροκυττάρων, ενώ σε τύπου 2 ανιχνεύονται τόσο σφαιροκύτταρα όσο και εχινοκύτταρα, πιθανός λόγω δυσλιπιδαιμίας και αυξημένης παραγωγής λιπιδικών υπεροξειδίων [137]. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της μεμβράνης, αλλοιώνοντας την ελαστικότητα και το περίγραμμα του κυττάρου. Με την αύξηση της γλυκόζης, η περίμετρος των ερυθροκυττάρων διευρύνεται, ενώ η επιφάνειά τους μειώνεται και το σχήμα τους καθίσταται ακανόνιστο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κατάλληλη αντιδιαβητική αγωγή, έχει διαπιστωθεί μερική αποκατάσταση της φυσιολογικής μορφολογίας, γεγονός που υπογραμμίζει την αντιστρεψιμότητα των βλαβών όταν επιτυγχάνεται καλός γλυκαιμικός έλεγχος [138].

4.2.2 Μέσος Όγκος Ερυθροκυττάρων (MCV) και Εύρος Κατανομής Όγκου (RDW)

Ο MCV εκφράζει τον μέσο όγκο ενός ερυθροκυττάρου και υπολογίζεται έμμεσα από τον αιματοκρίτη και τον αριθμό των ερυθρών. Ο δείκτης RDW αντικατοπτρίζει το βαθμό ανομοιογένειας στο μέγεθος των κυττάρων: όσο υψηλότερος ο RDW, τόσο μεγαλύτερη η ετερογένεια [126].

Η ταυτόχρονη αύξηση των τιμών αυτών των δύο παραμέτρων, δείχνει ανομοιογένεια στο μέγεθος των ερυθροκυττάρων. Κλινικά, οι δύο αυτές παράμετροι, συχνά συνδυάζονται για την διαφορική διάγνωση της αναιμίας [139]. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, έχει φανεί ότι και οι δύο δείκτες συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και με την παρουσία διαβητικής

αμφιβληστροειδοπάθειας. [140]. Επίσης, υψηλές τιμές MCV σχετίζονται με περιφερική αρτηριοπάθεια [141], ενώ αυξημένος RDW συνδέεται με καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές [142]. Σε διαβητικούς με νεφροπάθεια, η αύξηση του RDW συνδέεται με σοβαρότερη σπειραματική βλάβη και υψηλότερο κίνδυνο τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας [143]. Το RDW σχετίζεται επίσης με την εμφάνιση πρωτεΐνης στα ούρα και την τιμή σπειραματικής διήθησης. Επειδή τα ερυθροκύτταρα με αυξημένο RDW εμφανίζουν μειωμένη ελαστικότητα και αντιοξειδωτική άμυνα, επηρεάζουν τη ροή του αίματος στην κυκλοφορία και αυξάνουν τη φλεγμονώδη αντίδραση και τις μικροαγγειακές διαταραχές. Η πιο συνήθης αιτία αύξησης του RDW είναι όταν η παραγωγή των ερυθροκυττάρων είναι αναποτελεσματική, είτε λόγω έλλειψης σιδήρου, είτε χρόνιας αναιμίας, είτε λόγω έλλειψης βιταμίνης B12 ή φολικού οξέος. Η μείωση συμβαίνει όταν συμβαίνει και η καταστροφή των ερυθροκυττάρων όπως στην περίπτωση της αιμόλυσης [144]. Η συνδυαστική αξιολόγηση MCV-RDW προσφέρει διαγνωστική αξία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως απλό, χαμηλού κόστους, εργαλείο παρακολούθησης [141].

4.3 Ρεολογικές ιδιότητες του αίματος

4.3.1 Παραμορφωσιμότητα

Η ικανότητα παραμόρφωσης, είναι μία εγγενής ιδιότητα των ερυθροκυττάρων και τους επιτρέπει να διέρχονται από τα τριχοειδή χωρίς να τραυματίζονται και να διατηρούν τη ροή του αίματος ομαλή. Οφείλεται στο ειδικό δυναμικό σχήμα της κυτταρικής μεμβράνης τους και επιτρέπει να μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς και τα όργανα, επιτυγχάνοντας την αποτελεσματική αιμάτωση του οργανισμού [126]. Η υπεργλυκαιμία που σχετίζεται με το διαβήτη, οδηγεί σε μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της μεμβράνης και σε οξειδωση της γλυκόζης, καθιστώντας το κύτταρο άκαμπο. Μέσω μελέτης διαπιστώθηκε ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης επέφεραν γλυκοζυλίωση στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων που με τη σειρά της οδήγησε στη σκλήρυνση αυτών και την μείωση της παραμορφωσιμότητας [145]. Η παραμορφωσιμότητα των ερυθροκυττάρων έχει μελετηθεί και με τη χρήση μικροσκοπίας ατομικής δύναμης, όπου αναδείχθηκε ως συνέπεια της επακόλουθης ακαμψίας η δυσχέρεια διέλευσής τους από τα μικροαγγεία και η μετέπειτα διαταραχή της μικροκυκλοφορίας [146]. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι η παραμορφωσιμότητα

των ερυθροκυττάρων παρουσιάζει μείωση σε διαβητικούς ασθενείς με διαταραχή μεταβολισμού λιπιδίων, οι οποίοι είναι επιρρεπείς σε μικροαγγειακές επιπλοκές [147]. Τέλος, η μείωση της παραμορφωσιμότητας έχει συνδεθεί με μικρότερο χρόνο ζωής των κυττάρων και αυξημένο κίνδυνο υποξίας και μικροαγγειακών επιπλοκών, λόγω της συσσώρευσης σπασμένων ερυθροκυττάρων [3]. Η βελτίωση της ρευστότητας των ερυθροκυττάρων αποτελεί δυνητικό θεραπευτικό στόχο για την πρόληψη των επιπλοκών αυτών.

4.3.2 Συσσωμάτωση

Η συσσωμάτωση αναφέρεται στην τάση των ερυθροκυττάρων να κολλούν μεταξύ τους. Στον διαβήτη παρατηρείται μείωση της συνολικής περιεκτικότητας της μεμβράνης σε πρωτεΐνες, ενώ παράλληλα η δραστηριότητα της σιαλιδάσης αυξάνεται, οδηγώντας σε απώλεια σιαλικών οξέων. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται το επιφανειακό αρνητικό φορτίο ενώ αυξάνεται η προσκόλληση και οδηγεί στη δημιουργία «σωρών» κυττάρων [148]. Εξαιτίας της ενισχυμένης συσσωμάτωσης και προσκόλλησης, η διάσπαση τους ξανά σε μεμονωμένα κύτταρα δυσχεραίνεται όταν το αίμα ρέει με υψηλό ρυθμό διάτμησης. Η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε φραγμούς στα αιμοφόρα αγγεία και το αποτέλεσμα είναι επιβράδυνση της ροής, τοπική ισχαιμία και υποξία, που επιδεινώνουν τη μικροκυκλοφορία. Ο δείκτης κρίσιμης διατμητικής τάσης (CSS) χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση αυτής της ιδιότητας και έχει διαπιστωθεί ότι αν βρεθεί αυξημένος σε ασθενείς, τότε τρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για διαβητική νεφροπάθεια υποδεικνύοντας αυξημένο κίνδυνο αγγειακής απόφραξης [149]. Σε ασθενείς με διαβητικό πόδι, φαίνεται ότι ο ρυθμός συσσωμάτωσης των ερυθροκυττάρων στα δείγματα πλάσματος και ορού ήταν σημαντικά υψηλότερος σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς [150]. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι σχηματίζονται σφαιρικά παθολογικά συσσωματώματα στο πλάσμα και στον ορό στους ίδιους ασθενείς. Αυτό το εύρημα μας υποδεικνύει ότι η κατάσταση συσσωμάτωσης των ερυθροκυττάρων στο πλάσμα και στον ορό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως παράμετρος κινδύνου για το διαβητικό πόδι [126].

4.3.3 Ρευστότητα Μεμβράνης

Η ρευστότητα της μεμβράνης αντανακλά τη σχετική πλευρική ρευστότητα των λιπιδίων (μια ποσοτική μέτρηση της διάταξής τους) και των πρωτεϊνών της και σχετίζεται με την ικανότητα του κυττάρου να ανταποκρίνεται σε μηχανικές και

βιοχημικές μεταβολές [126]. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είναι συχνό φαινόμενο οι ανεξέλεγκτες διακυμάνσεις του σακχάρου στο αίμα και το οξειδωτικό στρες, τα οποία προκαλούν επιπλοκές [151] [152]. Συγκεκριμένα αναφέρεται σε δημοσιεύσεις ότι διαπιστώθηκαν αλλοιώσεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, στη μοριακή αρχιτεκτονική της διπλής στιβάδας λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων [153]. Μία άλλη μελέτη κατέγραψε ότι η ρευστότητα της μεμβράνης που προκαλείται από την αύξηση της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης, των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και της υπεροξειδωση των λιπιδίων, μπορεί να αποτελεί δείκτη αμφιβληστροειδοπάθειας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 [154]. Καταληκτικά, η αλλαγή στη ρευστότητα των ερυθροκυττάρων των ασθενών με διαβήτη αυξάνει τη συσσωμάτωσή τους και μειώνει την παραμορφωσιμότητά τους, έχοντας ως αποτέλεσμα περαιτέρω μεταβολικές διαταραχές. Η αποκατάστασή της θεωρείται κρίσιμη για την ομαλοποίηση της μικροκυκλοφορίας και την αποφυγή μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών [126].

4.4 Αιμοσφαιρίνη

4.4.1 Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c)

Η HbA1c προκύπτει από μη ενζυμική σύνδεση της γλυκόζης με την αιμοσφαιρίνη και αντιπροσωπεύει τον μέσο όρο των τιμών γλυκόζης των τελευταίων 2-3 μηνών. Όταν τα επίπεδά της γλυκόζης αυξάνονται, συνδέεται με την Hb στα ερυθροκύτταρα και μόλις σχηματιστεί δεν είναι εύκολο να αποσυντεθεί. Η HbA1c αποκτά μεγαλύτερη συγγένεια με το οξυγόνο, καθιστώντας δυσκολότερη την απελευθέρωσή του στους ιστούς και οδηγώντας σε τοπική υποξία [42]. Έχει καταγραφεί μία θετική συσχέτιση μεταξύ της HbA1c και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, η οποία προκλήθηκε από τη μειωμένη συγγένεια των ερυθροκυττάρων με το οξυγόνο [140]. Η τοπική υποξία μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια, εξαιτίας της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων. Ακόμα, έχει γίνει συσχέτιση μεταξύ περιοδοντίτιδας στους διαβητικούς ασθενείς, σε σύγκριση με τους υγιείς, όπου ο κίνδυνος αυξάνεται 2-3 φορές παραπάνω [155]. Όπως και σε όλες τις άλλες παθολογικές καταστάσεις, το κλειδί είναι ο έλεγχος της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα για τον προσδιορισμό αυτού του κινδύνου. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η περιοδοντίτιδα συνδέεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις της

HbA1c και όπως είναι αναμενόμενο, με σοβαρότερες διαβητικές επιπλοκές. Ο συνδυασμός της με δείκτες όπως η ρευστότητα της μεμβράνης αυξάνει την προγνωστική της ισχύ για τις μικροαγγειακές επιπλοκές [154].

4.4.2 Εμβρυϊκή Αιμοσφαιρίνη (HbF)

Η HbF είναι το κύριο συστατικό της αιμοσφαιρίνης στο έμβρυο και φυσιολογικά μειώνεται κάτω από 0.5% στους ενήλικες. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχει παρατηρηθεί ήπια αύξηση των επιπέδων HbF στα ερυθροκύτταρα [156]. Για να αντισταθμίσει την αύξηση αυτή, η HbF φαίνεται να δρα αντιροπυστικά, βελτιώνοντας τη σύνδεσή του με το οξυγόνο και σε πολύ χαμηλότερη πίεση το απελευθερώνει. Παρά τη μεγαλύτερη συγγένεια με το οξυγόνο, μπορεί να αντισταθμίσει την υποξική κατάσταση του σώματος όταν μειώνεται η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου της HbA1c σε ασθενείς με διαβήτη [157].

4.5 Αριθμός Ερυθροκυττάρων

Ο αριθμός των ερυθροκυττάρων είναι η αναλογία του πλήθους των ερυθροκυττάρων ανά μικρολίτρο αίματος και χρησιμεύει στην παρακολούθηση της θεραπείας διαταραχών του αίματος ή φαρμάκων που τα επηρεάζουν. Η αναιμία υποδηλώνει ότι υπάρχει μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων που μεταφέρουν οξυγόνο στο αίμα, ενώ αντίθετα όταν ο αριθμός αυτός είναι υψηλός μπορεί να σημαίνει ότι ο οργανισμός βρίσκεται σε διαδικασία ισοστάθμισης κάποιας κατάστασης που στερεί οξυγόνο [126]. Στο διαβήτη παρατηρούνται αντιφατικές μεταβολές καθώς ενώ η ερυθροποίηση διεγείρεται λόγω αυξημένης ερυθροποιητίνης, η διάρκεια ζωής των κυττάρων μειώνεται κατά 13% [158]. Σε ασθενείς με διαβήτη οι κύριες οδοί ερυθροποίησης συγκαταλέγουν την οδό των ιόντων ασβεστίου, την οδό του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και την οδό της κασπάσης, οι οποίες όλες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους [159] [160] [161]. Ευρήματα μίας μελέτης έδειξαν ότι η πτώση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συσχετίζεται με μικροαγγειακές επιπλοκές [162]. Η ελάττωση του αριθμού τους έχει συσχετιστεί με διαβητική νεφροπάθεια και πρώιμη εμφάνιση αναιμία και ο δείκτης αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρώιμη εκτίμηση βλάβης των νεφρικών σωληναρίων πριν από τη σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας [163].

4.6 Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ESR)

Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων αντικατοπτρίζει τον ρυθμό καθίζησης των ερυθροκυττάρων στο αίμα, κυμαίνεται σε στενά όρια όταν πρόκειται για υγιείς άτομα και αυξάνεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε διαπιστώθηκε ότι η χρήση του (Fibrinogen ESR)/ACR μπορεί να αντανakλά καλύτερα την κατάσταση της νόσου [164]. Στους διαβητικούς, οι ESR και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CPR) χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση λοιμώξεων όπως η οστεομυελίτιδα του διαβητικού ποδιού [165]. Άλλη μελέτη έδειξε ότι τόσο η ESR όπως και το επίπεδο CRP ήταν φλεγμονώδεις βιοδείκτες για την αξιολόγηση μίας λοίμωξης του ποδιού [166]. Τιμές ESR >60 mm/h και CPR>7.9 mg/dL αποτελούν ισχυρή ένδειξη οστεομυελίτιδας, μπορεί να συνδυαστεί και με το τεστ probe-to-bone για την ESR, και επιβάλλουν άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση [166] [167]. Σε ασθενείς με διαβητική πολυνευροπάθεια τα επίπεδα CRP και ESR μαζί με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος συσχετίζονται με αύξηση των δεικτών φλεγμονής [168]. Τέλος, έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η ESR συσχετίζεται ανεξάρτητα με το ρυθμό και τη σοβαρότητα της διαβητικής νεφροπάθειας [169]. Μέσα από όλα αυτά τα ευρήματα βγαίνει το συμπέρασμα ότι η ESR μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την αξιολόγηση της προόδου των ασθενών με διαβήτη.

4.7 Μεταβολικές Διαταραχές των Ερυθροκυττάρων

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται στενά με διαταραχές του κυτταρικού μεταβολισμού, αν και ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου οι μεταβολικές αυτές αλλοιώσεις συμβάλλουν στην εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί [170]. Τα ερυθροκύτταρα, ως κύτταρα με έντονη κατανάλωση γλυκόζης, χρησιμοποιούν τον μεταφορέα GLUT1 για τη μεταφορά της γλυκόζης διαμέσου της μεμβράνης τους, διαδικασία που πραγματοποιείται ανεξάρτητα από την ινσουλίνη και εξαρτάται από τη διαβάθμιση συγκέντρωσης μεταξύ πλάσματος και κυττάρου. Όταν η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα αυξάνεται, μεγαλύτερη ποσότητα διεισδύει στα ερυθροκύτταρα, επιτυγχάνοντας τις ενδοκυττάρειες μεταβολικές οδούς [126]. Επειδή τα ερυθροκύτταρα δεν διαθέτουν μιτοχόνδρια, αντλούν την απαραίτητη ενέργεια αποκλειστικά μέσω της γλυκόλυσης, από την οποία παράγεται ATP. Το μόριο αυτό είναι θεμελιώδες για την διατήρηση της ομοιόστασης, της ανταλλαγής ιόντων και λιπιδίων, αλλά και της παραμορφωσιμότητας των κυττάρων [171]. Στους διαβητικούς

ασθενείς διαπιστώθηκαν αλλοιώσεις στα ερυθροκύτταρα, τόσο στο ρυθμό πρόσληψης της γλυκόζης όσο και στην ενζυμική δραστηριότητα και την παραγωγή και αξιοποίηση των ενδιάμεσων μεταβολιτών και ATP [172] [173] [174] [175] [176] [177]. Κρίνεται λοιπόν απαραίτητη η ενίσχυση του μεταβολισμού της γλυκόζης στα ερυθροκύτταρα αυτά καθώς βοηθά στην κατανάλωση της περίσσειας γλυκόζης στο αίμα αλλά και στη μείωση των γλυκοζυλιωμένων τελικών προϊόντων. Παρόλα αυτά όμως, υπάρχει η πιθανότητα να αυξηθεί η παραγωγή NADPH μέσω της οδού της πεντόζης φωσφορικής για την μείωση του οξειδωτικού στρες στα ερυθροκύτταρα [178]. Η περίσσεια γλυκόζης στα ερυθροκύτταρα, ωστόσο, θα εισέλθει στην οδό πολυόλης, της οποίας η ενεργοποίηση με βάση την αλδοζική αναγωγή (AR-) σχετίζεται στενά με την εμφάνιση διαβητικών επιπλοκών [179]. Στη διαδρομή αυτή, η γλυκόζη ανάγεται σε σορβιτόλη από την AR και ακολουθεί η οξείδωσή της σε φρουκτόζη από τη σορβιτόλη αφυδρογονάση, έχοντας ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση σορβιτόλης και φρουκτόζης [180]. Μία σχετική μελέτη ανέδειξε τη συμβολή της αυξημένης δραστηριότητας της AR και της υψηλής συγκέντρωσης σορβιτόλης στην παθογένεση της αυτόνομης νευροπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ένας άλλος μεταβολίτης που εμπλέκεται, είναι το μονοξειδίο του αζώτου που παράγεται από τα ερυθροκύτταρα και, λόγω του ρόλου του στην μικροκυκλοφορία, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητά του οδηγεί σε μειωμένη παραμορφωσιμότητα και αυξημένη προσκόλληση, οδηγώντας σε διαταραχές [181] [182].

4.8 Οξειδωτικό Στρες

Το οξειδωτικό στρες (OS) ορίζεται ως η ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών μηχανισμών προς όφελος των πρώτων. Στον διαβήτη, σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας, η αυτοοξείδωση της γλυκόζης και ο σχηματισμός τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) αποτελούν τις κύριες πηγές ελευθέρων ριζών. Τα AGEs δεσμεύονται στους υποδοχείς RAGE, ενεργοποιώντας σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν σε παραγωγή ROS και φλεγμονή [126]. Παράλληλα, στους διαβητικούς παρατηρείται δυσλιπιδαιμία και μείωση αντιοξειδωτικών, όπως της γλουταθειόνης, της καταλάσης, της υπεροξειδικής δισμουτάσης και της βιταμίνης E. Έτσι, υπάρχει υψηλός βαθμός οξειδωτικού στρες σε διαβητικούς ασθενείς και η αντιοξειδωτική ικανότητα των ερυθροκυττάρων είναι μειωμένη [183]. Ως αποτέλεσμα, τα ερυθροκύτταρα γίνονται ευάλωτα σε οξειδωτικές βλάβες: οι μεμβρανικές πρωτεΐνες και οι πρωτεΐνες των κυτταροσκελετικών τους οξειδώνονται, η παραμορφωσιμότητα μειώνεται και αυξάνεται

η προσκόλληση στα αγγεία, οδηγώντας σε υποξία και μικροαγγειοπάθειες. Η ενίσχυση της αντιοξειδωτικής ικανότητας και η σταθεροποίηση της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων προτείνονται ως πιθανοί στόχοι για την πρόληψη και θεραπεία των διαβητικών επιπλοκών [126].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Μεταβολές στη ρευστότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης εξαιτίας του Διαβήτη.

Η μελέτη της ρευστότητας της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τους μηχανισμούς που υποκρύπτονται στη φυσιοπαθολογία του σακχαρώδη διαβήτη [184]. Πριν εξεταστούν οι συγκεκριμένοι παράγοντες που ευθύνονται για τις μεταβολές αυτές, είναι σημαντικό να αναφερθούν συνοπτικά ορισμένες βασικές μελέτες που συνέβαλαν στη διαμόρφωση της σημερινής γνώσης σχετικά με τη ρευστότητα της μεμβράνης και τη σχέση της με το διαβήτη. Οι μελέτες αυτές προσφέρουν το απαραίτητο θεωρητικό υπόβαθρο για την κατανόηση των αποκλίσεων που παρατηρούνται στα διαθέσιμα δεδομένα [185]. Στη συνέχεια, αναλύονται οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η ρευστότητα της μεμβράνης μπορεί να επηρεαστεί στα ερυθροκύτταρα των διαβητικών ασθενών.

5.1 Βασικές Μελέτες για τη Ρευστότητα της Μembrάνης και το Διαβήτη

Πολλές ερευνητικές εργασίες έχουν αναδείξει τη στενή συσχέτιση μεταξύ μεταβολών στη ρευστότητα της μεμβράνης και της εξέλιξης τόσο του διαβήτη τύπου 1 όσο και του τύπου 2. Οι κυριότεροι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν τη ρευστότητα είναι η λιπιδική σύσταση της μεμβράνης, η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, το οξειδωτικό στρες και η λειτουργία του συστήματος μεταφοράς λιπιδίων [185].

Οι Bryszewska et al. ήταν από τους πρώτους που έδειξαν ότι, τα ερυθροκύτταρα ασθενών με διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν αυξημένο μικροϊξώδες, το οποίο σχετίζεται με υψηλότερο λόγο χοληστερόλης προς φωσφολιπίδια (C/PL) και με αυξημένα επίπεδα HbA_{1c}. Οι συγγραφείς απέδωσαν τη μείωση της ρευστότητας της μεμβράνης στην αυξημένη χοληστερόλη και στις μεταβολές της λιπιδικής σύνθεσης [186].

Σε μεταγενέστερη μελέτη, ο Watała και οι συνεργάτες του διερεύνησαν *in vitro* την επίδραση της υπεργλυκαιμίας στη ρευστότητα της μεμβράνης μέσω μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών. Διαπίστωσαν ότι ακόμη και βραχεία έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αρκεί για να μειώσει σημαντικά τη ρευστότητα, υπογραμμίζοντας τη σημασία του γλυκαιμικού ελέγχου στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας της μεμβράνης [187].

Οι Birlouez-Aragon εξέτασαν τη σχέση γλυκοζυλίωσης και ρευστότητας χρησιμοποιώντας δοκιμασία πολωσιμετρίας DPH. Η επώαση μεμβρανών ερυθροκυττάρων υγιών δοτών με γλυκόζη ή γαλακτόζη αύξησε τόσο τη γλυκοζυλίωση

όσο και τη ρευστότητα της μεμβράνης. Αντίθετα, στα ερυθροκύτταρα διαβητικών ατόμων, όπου η γλυκοζυλίωση ήταν ήδη αυξημένη, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω μεταβολή. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι οι αλληλεπιδράσεις λιπιδίων-πρωτεϊνών που προκαλούνται από τη γλυκοζυλίωση παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της ρευστότητας, επηρεαζόμενες παράλληλα από τη λιπιδική σύνθεση και το οξειδωτικό στρες [188].

Οι Kamada et al. εξέτασαν το ρόλο της ηλικίας των ερυθροκυττάρων στη ρευστότητα της μεμβράνης, τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Διαπιστώθηκε ότι η ρευστότητα μειώνεται προοδευτικά με την ηλικία των κυττάρων, ενώ τα διαβητικά ερυθροκύτταρα παρουσιάζουν χαμηλότερη ρευστότητα σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες σε σύγκριση με τα φυσιολογικά. Η μείωση αυτή συνδέθηκε με αυξημένα επίπεδα HbA1c και μειωμένη δραστηριότητα ακετυλοχολινεστεράσης, επιβεβαιώνοντας τη σύνδεση μεταξύ γλυκοζυλίωσης και μεμβρανικής δυσλειτουργίας [189].

Αντιθέτως, η μελέτη των Mazzanti et al., ανέδειξε αυξημένη ρευστότητα και λιπιδική υπεροξείδωση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών ήταν ότι ο διαβήτης ενδέχεται να επιταχύνει τις ηλικιακές αλλοιώσεις των ιδιοτήτων της μεμβράνης [190].

Οι Muzulu et al. διερεύνησαν τη συσχέτιση ρευστότητας και δραστηριότητας της αντλίας ασβεστίου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Αν και τα επίπεδα ρευστότητας ήταν συγκρίσιμα με τα φυσιολογικά, οι διαβητικοί εμφάνισαν σημαντικά μειωμένη βασική και καλμοδουλίνη-επαγόμενη δραστηριότητα της αντλίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η λειτουργική διαταραχή μπορεί να συμβαίνει ανεξάρτητα από τη μακροσκοπική ρευστότητα [191].

Σε μία ανασκόπηση ο Watała υποστήριξε ότι οι μεταβολές της μεμβρανικής ρευστότητας στα διαβητικά κύτταρα δεν είναι πάντοτε σταθερές, μπορεί να είναι μειωμένες, φυσιολογικές ή αυξημένες, ανάλογα με τη μεθοδολογία και τον πληθυσμό της μελέτης. Παρόλα αυτά, διαπιστώνεται γενικευμένος αυξημένος λόγος χοληστερόλης/φωσφολιπιδίων, τροποποιήσεις στη σύσταση των φωσφολιπιδίων και μείωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs). Οι μη ενζυμικές διεργασίες γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών της μεμβράνης, που είναι συχνότερες στους διαβητικούς, επιβαρύνουν περαιτέρω τη ρευστότητα και τη λειτουργικότητα των πρωτεϊνών [192].

Οι Kröger et al. Αξιολόγησαν τον λιπόφιλο δείκτη, ο οποίος είναι ένας έμμεσος δείκτης ρευστότητας της μεμβράνης που βασίζεται στη σύσταση των λιπαρών οξέων, και διαπίστωσε θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλού δείκτη (χαμηλής ρευστότητας) και αυξημένου κίνδυνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [123].

Οι Maulucci και συνεργάτες, χρησιμοποίησαν μικροσκοπία Laurdan GP για να μελετήσουν άμεσα τη ρευστότητα της μεμβράνης. Παρατήρησαν αύξηση της ρευστότητας στα ερυθροκύτταρα ασθενών με διαβήτη τύπου 1, η οποία συσχετίστηκε με τη βαρύτητα και τις επιπλοκές της νόσου [193].

Στη συνέχεια, η ομάδα του Cordelli ανέπτυξε ένα σύστημα υποστήριξης αποφάσεων (DSS) βασισμένο στην ανάλυση της ρευστότητας Laurdan GP, το οποίο μπορούσε να διακρίνει με υψηλή ακρίβεια υγιή άτομα, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και ασθενείς με επιπλοκές, ξεπερνώντας σε διαγνωστική ισχύ ακόμα και τις μετρήσεις HbA1c [194].

Οι Bianchetti et al. απέδειξαν ότι η αυξημένη ρευστότητα των ερυθροκυτταρικών μεμβρανών σχετίζεται με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικός δείκτης για την ανίχνευση μικροαγγειακών επιπλοκών [154].

Στην εργασία των Kostara et al., ανέλυσαν με λιπιδωμική NMR τη σύσταση των μεμβρανών σε πρόσφατα διαγνωσμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εντόπισαν αύξηση της χοληστερόλης, των σφιγγολιπιδίων και των γλυκολιπιδίων, καθώς και μείωση των φωσφολιπιδίων, ιδίως της φωσφατιδυλαιθανολαμίνης, των συνολικών αιθερικών γλυκερολιπιδίων και των πλασμαλογενών φωσφολιπιδίων. Αυτές οι μεταβολές αύξησαν σημαντικά τον λόγο χοληστερόλης/φωσφολιπιδίων, αλλοιώνοντας τη σταθερότητα της μεμβράνης, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που αποτελούνταν από υγιή άτομα [195].

Τέλος, σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD) και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι Bianchetti et al. Διαπίστωσαν, μέσω Laurdan GP μικροσκοπίας, ότι οι μεμβράνες των ερυθροκυττάρων ήταν περισσότερο ρευστές, γεγονός που θα μπορούσε να λειτουργήσει ως πρώιμος δείκτης για την ανάπτυξη PAD [196]. Σε νεότερη μελέτη, οι ίδιοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι χαμηλότερες τιμές GP, οι οποίες αντιστοιχούν σε αυξημένη ρευστότητα, συσχετίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβάντων, πιθανώς λόγω αύξησης των προφλεγμονωδών ωμέγα-6 λιπαρών οξέων στη μεμβράνη. Έτσι, η ρευστότητα της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων αναδεικνύεται ως πιθανός βιοδείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε

ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με δυνατότητα αξιοποίησης σε εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές [197].

5.2 Μηχανισμοί Μεταβολής της Ρευστότητας της Μembrάνης στο Διαβήτη

Η ρευστότητα της κυτταρικής μεμβράνης αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τη διατήρηση πολλών βασικών διεργασιών, όπως η μεταγωγή σημάτων, η μεταφορά θρεπτικών συστατικών και η ενζυμική δραστηριότητα. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, έχουν καταγραφεί σημαντικές μεταβολές στη ρευστότητα των ερυθροκυτταρικών μεμβρανών, οι οποίες αποδίδονται συνήθως σε μεταβολές της λιπιδικής σύστασης, στο οξειδωτικό στρες, στη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και σε διαταραχές του συστήματος μεταφοράς λιπιδίων [198]. Οι μηχανισμοί αυτοί συνθέτουν ένα περίπλοκο δίκτυο μεταβολικών ανισορροπιών που χαρακτηρίζουν τη νόσο.

5.2.1 Λιπιδική Σύσταση

Η λιπιδική σύνθεση αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της ρευστότητας της μεμβράνης, με τη σχέση μεταξύ κορεσμένων και ακόρεστων λιπαρών οξέων και τον λόγο χοληστερόλης προς φωσφολιπίδια (C/PL) να παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο. Οι Bryszewska (1986) και Kostara (2021) έδειξαν ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο λόγο C/PL, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της ρευστότητας λόγω της άκαμπτης στεροειδούς δομής της χοληστερόλης, η οποία περιορίζει την κινητικότητα των λιπαρών αλυσίδων [186] [195]. Η χοληστερόλη, ωστόσο, δρα διπλά: σε θερμοκρασίες κάτω από το σημείο μετάπτωσης φάσης (T_m) αυξάνει τη ρευστότητα εμποδίζοντας τη στενή συσκευασία των φωσφολιπιδίων, ενώ πάνω από το σημείο αυτό την περιορίζει, μειώνοντας την κινητικότητα των λιπαρών οξέων [199]. Στον διαβήτη, οι ρυθμιστικές αυτές επιδράσεις διαταράσσονται εξαιτίας της ανισορροπίας μεταξύ κορεσμένων και ακόρεστων λιπαρών οξέων.

Οι Kröger et al. (2015) διαπίστωσαν αυξημένο λόγο κορεσμένων προς ακόρεστα λιπαρά οξέα στα ερυθροκύτταρα ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα κορεσμένα λιπαρά, λόγω της ευθύγραμμης δομής τους, συσκευάζονται πιο πυκνά και δημιουργούν πιο άκαμπτη μεμβράνη, ενώ τα πολυακόρεστα λιπαρά (PUFAs) αυξάνουν τη ρευστότητα λόγω των «λυγισμάτων» στις ανθρακικές τους αλυσίδες [123]. Η ισορροπία μεταξύ των ωμέγα-3 και ωμέγα-6 PUFAs αποδεικνύεται κρίσιμη. Σύμφωνα με τους Bianchetti et al. (2023), υψηλότερα ποσοστά προφλεγμονωδών ωμέγα-6 λιπαρών, όπως το αραχιδονικό οξύ, συνδέονται με αυξημένη ρευστότητα και

μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, λόγω της διαταραχής της οργάνωσης των λιπιδίων στη μεμβράνη. Αντίθετα, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (EPA, DHA), έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και μειώνουν τη ρευστότητα. Έτσι, ο λόγος ωμέγα-6/ωμέγα-3 καθορίζει τις φυσικοχημικές ιδιότητες της μεμβράνης [197].

Πολλές μελέτες, με χρήση μικροσκοπίας Laurdan GP, κατέδειξαν ότι αυξημένη ρευστότητα σχετίζεται με μεγαλύτερη ευαισθησία στη μεταβολή της σύνθεσης των PUFAs, χωρίς να επηρεάζεται σημαντικά το συνολικό περιεχόμενο σε χοληστερόλη ή φωσφολιπίδια [197]. Αντιθέτως, μελέτες που χρησιμοποίησαν πολωσιμετρία ανέφεραν αύξηση του λόγου C/PL, υποδεικνύοντας ότι η ευαισθησία του εκάστοτε πειραματικού δείκτη καθορίζει σε ποιο βαθμό ανιχνεύεται η μεταβολή της ρευστότητας [186].

5.2.2 Οξειδωτικό Στρες και Υπεροξειδωση Λιπιδίων

Το οξειδωτικό στρες, ως αποτέλεσμα της χρόνιας υπεργλυκαιμίας, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη παθογένεση του διαβήτη και των επιπλοκών του. Η υπερβολική παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) υπερβαίνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, προκαλώντας βλάβες στα κύτταρα. Τα ερυθροκύτταρα είναι ιδιαίτερα ευάλωτα, καθώς βρίσκονται συνεχώς εκτεθειμένα σε οξυγόνο και γλυκόζη. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε υπεροξειδωση των λιπιδίων, με σχηματισμό παραπροϊόντων όπως η μαλονδιαλδεΐδη (MDA) και η 4-υδροξυενάλη (HNE), που αλλοιώνουν τις ιδιότητες της μεμβράνης και μειώνουν την παραμορφωσιμότητα των κυττάρων [200].

Οι Mazzanti et al. (1992) ανέφερε αυξημένη υπεροξειδωση λιπιδίων στα ερυθροκύτταρα διαβητικών τύπου 2, γεγονός που συνδέθηκε με αυξημένη ρευστότητα λόγω αποδόμησης των PUFAs [190]. Αν και το εύρημα φαίνεται αντιφατικό εκ πρώτης όψεως, η αύξηση αυτή δεν οφείλεται σε αναδιοργάνωση της μεμβράνης αλλά σε απώλεια λιπιδίων από τη δομή της. Οι ROS επιπλέον προκαλούν οξειδωση πρωτεϊνών, οδηγώντας σε καρβονυλίωση και διασταυρούμενους δεσμούς, με αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση της λειτουργικότητας [190].

Η οξειδωση της αιμοσφαιρίνης παίζει καθοριστικό ρόλο σε αυτή τη διεργασία: μορφές όπως η αιμοχρωμική αιμοσφαιρίνη (hemichrome), καταλύουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Επιπλέον, στην επιφάνεια της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης λαμβάνουν χώρα αντιδράσεις τύπου Fenton, όπου ο σίδηρος (Fe^{2+}), αναγόμενος μέσω της πρωτεΐνης Steap3 στους διαβητικούς, συμβάλλουν σε αυξημένη

οξειδωση λιπιδίων και αιμόλυση, επιβεβαιώνοντας τον κεντρικό ρόλο του οξειδωτικού στρες στην καταστροφή των ερυθροκυττάρων [197].

Η χρόνια υπεργλυκαιμία στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνδέεται με υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών και ανεπάρκεια των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, γεγονός που θεωρείται καθοριστικός παράγοντας για τη συσσώρευση αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) αλλά και για την εμφάνιση παθολογικών επιπλοκών [201]. Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να προκαλεί αυξημένη παραγωγή υπεροξειδικών ριζών, ενώ η μειωμένη δραστηριότητα ενζύμων όπως η καταλάση, η SOD και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης επιτείνει την ευπάθεια των ιστών σε οξειδωτική βλάβη [202].

Η MDA αποτελεί προϊόν της υπεροξειδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και η συσσώρευσή της αντικατοπτρίζει αυξημένο οξειδωτικό στρες. Παράλληλα, η ίδια η MDA έχει την ικανότητα να ενισχύει περαιτέρω την υπεροξειδωση, δρώντας συνεργατικά με τις ελεύθερες ρίζες [203]. Έτσι, αποτελεί τόσο δείκτη όσο και προαγωγό της οξειδωτικής βλάβης [204].

Όπως έχει αναφερθεί ένας από τους σημαντικότερους προστατευτικούς μηχανισμούς έναντι της οξειδωτικής δράσης είναι η διατήρηση της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Είναι γνωστό ότι οι ερυθροκυτταρικές διαταραχές οι οποίες συνοδεύονται από ενδογενή ελαττώματα της μεμβράνης, εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην λιπιδική υπεροξειδωση σε σύγκριση με τα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα [205]. Η λιπιδική υπεροξειδωση οδηγεί σε πολυμερισμό των πρωτεϊνικών και λιπιδικών συστατικών της μεμβράνης, μειώνοντας τη δυνατότητα παραμόρφωσης των ερυθροκυττάρων [206]. Τα προϊόντα της λιπιδικής οξειδωσης, όπως η οξειδωμένη χοληστερόλη και τα οξειδωμένα ακόρεστα λιπαρά οξέα των φωσfolιπιδίων, μπορούν να επηρεάσουν την διπλοστιβάδα των λιπιδίων και τη λειτουργική της σταθερότητα. Συνολικά, το αποτέλεσμα της λιπιδικής υπεροξειδωσης είναι η μείωση της ρευστότητας της μεμβράνης [207].

Σύμφωνα με μελέτες όπως των Forte et al. [208] έχει σημειωθεί αυξημένη συγκέντρωση σιαλικού οξέος στον ορό, αποδίδοντάς την στην αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ. η σιαλιδάση καταλύει την απομάκρυνση υπολειμμάτων σιαλικού οξέος από γλυκοπρωτεΐνες και γλυκολιπίδια. Οι Venerando et al. [148] έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτηνόμενο διαβήτη η δραστηριότητα της σιαλιδάσης είναι αυξημένη, γεγονός που μπορεί να εξηγεί τη μειωμένη περιεκτικότητα σιαλικού οξέος στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων που

παρατηρήθηκε στην μελέτη των Vahalkar et al. [205]. Οι μεταβολές αυτές ενδέχεται να διαταράσσουν τη σχέση δομής-λειτουργίας των ερυθροκυττάρων. Στον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη παρατηρήθηκε συνδυασμός αυξημένης λιπιδικής υπεροξειδωσής και τροποποιημένης σύστασης της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων. Αυτές οι μεταβολές αποδίδονται στην επίδραση του οξειδωτικού στρες, το οποίο φαίνεται να επηρεάζει τη ρευστότητα και την ικανότητα παραμόρφωσης της μεμβράνης, δηλαδή δύο κρίσιμες ιδιότητες για την ομαλή επιβίωση και λειτουργία των ερυθροκυττάρων.

5.3 Μη Ενζυμική Γλυκοζυλίωση

Η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση αποτελεί έναν ακόμη βασικό μηχανισμό που επηρεάζει τη ρευστότητα της μεμβράνης στο διαβήτη. Η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί στη δέσμευση μορίων γλυκόζης σε αμινομάδες πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό προϊόντων Amadori και, τελικά, προηγούμενων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) [185]. Τα AGEs τροποποιούν μόνιμα τις πρωτεΐνες της μεμβράνης, μεταβάλλοντας τη δομή και τη λειτουργικότητά τους. Πρωτεΐνες-κλειδιά υπόκεινται σε γλυκοζυλίωση, γεγονός που διαταράσσει τον κυτταροσκελετό και μειώνει τη μηχανική ευκαμψία της μεμβράνης [209]. Η γλυκοζυλίωση της band 3 συγκεκριμένα, προκαλεί συσσωμάτωση και δυσλειτουργία των καναλιών ιόντων, οδηγώντας σε σκλήρυνση της μεμβράνης [187]. Η σπεκτρίνη, όταν τροποποιείται, καθίσταται ασταθής, μειώνοντας τη δυνατότητα παραμόρφωσης των κυττάρων. Ταυτόχρονα, τα AGEs καθιστούν τις πρωτεΐνες πιο ευάλωτες στην οξείδωση, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο όπου η γλυκοζυλίωση ενισχύει την παραγωγή ROS, τα οποία με τη σειρά τους επιδεινώνουν τη βλάβη. Το αποτέλεσμα είναι η πρόοδος επιπλοκών, όπως η νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και νευροπάθεια [209].

Η συνολική εκτίμηση της ρευστότητας απαιτεί πολυπαραμετρική προσέγγιση με διαφορετικές μεθόδους μέτρησης, ώστε να αποτυπώνεται ολοκληρωμένα η κατάσταση της μεμβράνης. Αν και η παράμετρος δεν είναι απόλυτα εξειδικευμένη, αντανακλά τη θρεπτική κατάσταση και το βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου του οργανισμού. Η αποκατάσταση φυσιολογικών τιμών ρευστότητας μπορεί να επιτευχθεί μέσω διαιτητικής ρύθμισης, φαρμακευτικής αγωγής και τροποποίησης του τρόπου ζωής, με στόχο την ομαλοποίηση της λιπαρής σύνθεσης των μεμβρανών [185].

5.4 Διαταραχές του Συστήματος Μεταφοράς Λιπιδίων

Η ρευστότητα της μεμβράνης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη σύνθεση των λιπιδίων, η οποία ρυθμίζεται από μηχανισμούς μεταφοράς και ανακύκλωσης λιπιδίων. Οι λιποπρωτεΐνες, και ιδιαίτερα η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) [210], διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διανομή χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων μεταξύ των κυττάρων, συμβάλλοντας στη διατήρηση της ισορροπίας της μεμβράνης. Η HDL προάγει την εκροή χοληστερόλης από τη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων μέσω των μεταφορέων ABCA1 και SR-BI, αυξάνοντας τη ρευστότητα και βελτιώνοντας την ευκαμψία των κυττάρων. Η διεργασία αυτή είναι κρίσιμη για την ομαλή μικροκυκλοφορία, όπου τα ερυθροκύτταρα πρέπει να περνούν από εξαιρετικά στενά τριχοειδή αγγεία [211].

Οι Muller et al. (1990) έδειξαν ότι οι ανωμαλίες στο προφίλ των λιποπρωτεϊνών, όπως στην υπερλιποπρωτεϊναιμία, οδηγούν σε αλλοιωμένη ρευστότητα και μειωμένη παραμορφωσιμότητα [212]. Ανάλογα, οι Barenholz et al. (1981) παρατήρησαν ότι σε ασθενείς με αθηταλιποπρωτεϊναιμία, η αυξημένη ενσωμάτωση χοληστερόλης στη μεμβράνη προκαλεί μείωση της ρευστότητας και δυσλειτουργία των ερυθροκυττάρων [213]. Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με έλλειψη APOA1 ή LCAT, οι Maulucci et al. απέδειξαν ότι η απουσία HDL σχετίζεται με σοβαρή μείωση της ρευστότητας ήδη υπό φυσιολογικές συνθήκες, επιβεβαιώνοντας τη σημασία του συστήματος λιπιδικής μεταφοράς για τη διατήρηση της κυτταρικής λειτουργικότητας [214].

Η καλύτερη κατανόηση του ρόλου της HDL στην ομοιοστάση της μεμβράνης προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την αντίσταση στην ινσουλίνη, την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 και τις αγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία των ερυθροκυττάρων. Θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της λειτουργίας της HDL ή στην μίμηση των επιδράσεών της στη ρευστότητα, ενδέχεται να συμβάλλουν στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, της έκκρισης ινσουλίνης και της παραμορφωσιμότητας των ερυθροκυττάρων, ανοίγοντας νέους ορίζοντες για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και των επιπλοκών του [185].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 Επίδρασεις Φαρμακοθεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη.

6.1 Σουλφονουλουρίες

Οι σουλφονουλουρίες, όπως έχει αναφερθεί και στο δεύτερο κεφάλαιο, ανήκουν στα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, δηλαδή σε φάρμακα που στοχεύουν άμεσα το πάγκρεας με σκοπό να ενισχύσουν την έκκριση της ινσουλίνης.

Σύμφωνα με μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Gomis et al. (1987) [215], διερευνήθηκε η επίδραση συγκεκριμένα τη γλιπιζίδης, μίας υπογλυκαιμικής σουλφονουλουρίας, στη δραστικότητα της τρανσγλουταμινάσης στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα. Στην πρώτη φάση των πειραμάτων εξετάστηκε *in vitro* η δράση του φαρμάκου και διαπιστώθηκε ότι η γλιπιζίδα μπορεί να αναστείλει τη δραστικότητα της τρανσγλουταμινάσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Στη συνέχεια, στο δεύτερο μέρος, η γλιπιζίδα χορηγήθηκε από το στόμα σε έξι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για χρονικό διάστημα τριών μηνών, ώστε να εκτιμηθεί η μακροχρόνια επίδρασή της στο ίδιο ένζυμο. Σε αυτή την περίπτωση, επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας στα ερυθροκύτταρα. Με βάση αυτά τα ευρήματα οι συγγραφείς προτείνουν ότι η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με υπογλυκαιμικές σουλφονουλουρίες ενδέχεται να ενισχύουν τη δράση της ινσουλίνης μέσω αναστολής της κυτταρικής τρανσγλουταμινάσης [215].

Οι υπογλυκαιμικές σουλφονουλουρίες αποτελούν καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή για τη μείωση της γλυκόζης πλάσματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [216]. Είναι γενικά αποδεκτό ότι το κύριο αποτέλεσμα οφείλεται αφενός στη διέγερση της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β'-κύτταρα του παγκρέατος και αφετέρου στη βελτίωση της πρόσδεσης της ινσουλίνης στους ιστούς -στόχους. Πράγματι, έχει καταγραφεί, σε διάφορες μελέτες, μία αρχική βραχεία αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα στην έναρξη της αγωγής, η οποία όμως με τη συνέχιση της θεραπείας υποχωρεί και οι συγκεντρώσεις επανέρχονται σε τιμές ίσες ή και χαμηλότερες με αυτές προ της αγωγής [216] [217]. Παράλληλα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες βελτιώνεται η κυτταρική δέσμευση ινσουλίνης [218]. Για να εξηγηθεί αυτή η βελτίωση έχει προταθεί ότι τα φάρμακα αυτά ενδέχεται να αναστέλλουν την εσωτερικήευση των υποδοχέων που δεσμεύουν το μόριο λινγκάδη [219].

Συνολικά, τα δεδομένα της παραπάνω μελέτης υποστηρίζουν ότι η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με υπογλυκαιμικές σουλφονουλουργίες, μπορεί να τροποποιεί την πρόσδεση της ινσουλίνης στα κύτταρα μέσω αναστολής των επιπέδων της κυτταρικής τρανσγλουταμινάσης. Η πρόταση αυτή δεν αποκλείει την ύπαρξη και άλλων ρυθμιστικών παραγόντων που συμμετέχουν στην εξωπαγκρεατική δράση των σουλφονουλουργιών, αλλά αναδεικνύει την τρανσγλουταμινάση ως έναν από τους πιθανούς μεταβολίτες [215].

Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Malam et al. (2014) [203], διερευνήθηκε αν υφίσταται οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε συνθήκες όπου έχουν αποκλειστεί άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν να το προκαλέσουν. Εφόσον διαπιστώθηκε η παρουσία του, επιχειρήθηκε να εκτιμηθεί η επίδραση της θεραπείας με γλιπιζίδη στα επίπεδα του οξειδωτικού στρες. Εάν η γλιπιζίδη αποδεικνυόταν ικανή να βελτιώσει τους δείκτες οξειδωτικού στρες στους διαβητικούς ασθενείς, θα μπορούσε να τεθεί η υπόθεση ότι το φάρμακο αυτό προσφέρει πρόσθετο θεραπευτικό όφελος, κάτι που θα άξιζε περαιτέρω διερεύνησης. Στο πλαίσιο της μελέτης αξιολογήθηκαν οι συγκεντρώσεις MDA στο πλάσμα, ως δείκτης λιπιδικής υπεροξειδωσης, καθώς και τα επίπεδα των ενζύμων SOD και καταλάσης στα ερυθροκύτταρα, τα οποία αποτελούν βασικά στοιχεία του αντιοξειδωτικού συστήματος. Παράλληλα εξετάστηκε η επίδραση της αγωγής με γλιπιζίδη σε αυτές τις παραμέτρους. Όπως αναμενόταν, η χορήγηση γλιπιζίδης μείωσε τη γλυκόζη νηστείας (FBS) και τη μεταγευματική γλυκόζη (PP₂BS) εντός φυσιολογικών ορίων [203].

Πριν από τη θεραπεία, τα επίπεδα MDA στο πλάσμα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ήταν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει έντονη παρουσία οξειδωτικού στρες και λιπιδικής υπεροξειδωσης. Μετά τη χορήγηση γλιπιζίδης, η μέση συγκέντρωση MDA μειώθηκε σημαντικά, υποδεικνύοντας μείωση του οξειδωτικού φορτίου. Αντιθέτως, οι δραστηριότητες των αντιοξειδωτικών ενζύμων SOD και καταλάσης ήταν χαμηλότερες στους διαβητικούς πριν από τη θεραπεία, ενώ αυξήθηκαν σημαντικά μετά τη λήψη της γλιπιζίδης [203].

Υπάρχουν αναφορές ότι ορισμένα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως η γλικλαζίδη, διαθέτουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, δρώντας ως συλλέκτες ελευθέρων ριζών, δεσμεύοντας υδροξυλικές και υπεροξειδικές ρίζες και προστατεύοντας τα κύτταρα από την τοξική τους δράση [220] [221]. Παρόμοια φαίνεται

να λειτουργεί και η γλιπιζίδη, η οποία εκτός από την υπογλυκαιμική της δράση, φαίνεται να μειώνει το οξειδωτικό στρες τόσο έμμεσα, μέσω της μείωσης της γλυκόζης αίματος και της πρόληψης της υπερινσουλιναϊμίας, όσο και άμεσα, χάρη στην ικανότητά της να δρα ως αντιοξειδωτικός παράγοντας.

Η γλιπιζίδη επομένως, φαίνεται πως έχει διπλό μηχανισμό δράσης καθώς αφενός εξομαλύνει τη γλυκόζη και την έκκριση ινσουλίνης, και αφετέρου αναστέλλει την οξειδωτική βλάβη που προκαλεί η υπεργλυκαιμία. Αυτή η ιδιότητα μπορεί να αποτελέσει σημαντική θεραπευτική προοπτική για την πρόληψη αγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι η διάρκεια παρακολούθησης περιορίστηκε σε μόλις τρεις μήνες, ενώ η λήψη αντιδιαβητικής αγωγής είναι μακροχρόνια. Κατά συνέπεια, απαιτούνται μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας για την εκτίμηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της γλιπιζίδης στο οξειδωτικό στρες [203].

Η γλυκαιμική ρύθμιση παραμένει θεμέλιο της διαχείρισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [222]. Αν και η μετορμίνη εξακολουθεί να αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής [223], η επιλογή του συνδυασμού με άλλα φάρμακα εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε βάθος χρόνου. Οι σουλφονουλουρίες διαθέτουν το πλεονέκτημα ότι η χρήση τους είναι πολυετής και καλά τεκμηριωμένη, επιτρέποντας μία ρεαλιστική αξιολόγηση του προφίλ τους [224] [225] [226] [227] [228] [229].

Η μελέτη ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Pretax and Diamicron MR Controlled Evaluation) αποτέλεσε μία από τις μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, με περισσότερους από 11,000 ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών, που διεξήχθη σε 215 διεθνή κέντρα. Η μελέτη διερεύνησε αν η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση ($HbA1c < 6.5\%$), με θεραπευτικό σχήμα βασισμένο στη γλικλαζίδη MR, μπορεί να μειώσει αγγειακές επιπλοκές σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία [230] [231]. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της $HbA1c$ κατά 0.67% ($p < 0.0001$) και 14% μείωση μικροαγγειακών συμβάντων ($p = 0.015$), χωρίς αύξηση στη θνητότητα ή στα μακροαγγειακά συμβάντα, αποδεικνύοντας την ασφάλεια και πρακτικότητα της αγωγής [230] [231] [232]. Επιπλέον, μακροχρόνια παρακολούθηση των συμμετεχόντων (> 5 έτη μετά το πέρας της δοκιμής) έδειξε συνεχιζόμενη νεφροπροστατευτική δράση, με μείωση έως 46% των περιπτώσεων τελικού σταδίου νεφρικής νόσου (ESKD) [230] [231] [232] [233] [234].

Η μελέτη CAROLINA, που συνέκρινε τη γλιμεπιρίδη με τον αναστολέα DPP-4 λιναγλιπτίνη, επιβεβαίωσε ότι η δεύτερη δεν παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τη σουλφονουλουρία. Αν και η λιναγλιπτίνη συσχετίστηκε ελαφρώς με μικρότερη αύξηση βάρους και λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια, η γλιμεπιρίδη διατήρησε συγκρίσιμη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα [234] [235] [236].

Σε μία μεγάλη παρατήρηση πραγματικών δεδομένων (real-world) στο Ηνωμένο Βασίλειο (μελέτη CPRD UK, Clinical Practice Research Datalink), οι Zaccardi et al. συνέκριναν τη γλικλαζίδη MR με σιταγλιπτίνη σε 1986 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που είχαν προηγουμένως λάβει μετφορμίνη για μέχρι και 9 χρόνια [227]. Η γλικλαζίδη MR επέδειξε 35% υψηλότερη πιθανότητα επίτευξης του στόχου HbA1c<7% εντός τριών μηνών ($p<0.0001$), με παρόμοια διάρκεια αποτελεσματικότητας (>2.5 έτη) και χαμηλή συχνότητα υπογλυκαιμιών (4.7 έτη /1000 ασθενείς έναντι 2,6 έτη/100 ασθενείς για τη σιταγλιπτίνη). Το εύρημα αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς η αναστρέψιμη δέσμευση της γλικλαζίδης στον υποδοχέα SUR-1 φαίνεται να προστατεύει τη λειτουργία των β-κυττάρων και να καθυστερεί την εξάντλησή τους σε σχέση με άλλες σουλφονουλουρίες [228] [237].

Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών εδραίωσαν τη θέση των νεότερων σουλφονουλουριών στη σύγχρονη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οργανισμοί όπως ο WHO συστήνουν τις σουλφονουλουρίες ως δεύτερη γραμμή θεραπείας λόγω αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και κόστους [238].

Η υπογλυκαιμία αποτελεί μία από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη [239]. Δεν προκαλεί μόνο δυσάρεστα συμπτώματα αλλά μπορεί επίσης να επιδεινώσει καταστάσεις που ήδη σχετίζονται με το διαβήτη, όπως τις μικροαγγειακές επιπλοκές, τα καρδιαγγειακά συμβάντα, τις γνωστικές διαταραχές και να μειώσει το προσδόκιμο επιβίωσης [240] [241] [242]. Οι σουλφονουλουρίες συνοδεύονται συχνά από υπογλυκαιμία, ιδίως σε ασθενείς που έχουν ήδη χαμηλές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης [243] [244]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπογλυκαιμία που προκαλείται από σουλφονουλουρίες αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, όπως αρρυθμίες [245]. Σε μεγαλύτερη ανάλυση βάσεων δεδομένων φάνηκε ότι στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν αυτή την κατηγορία φαρμάκων, ο χαμηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας αντιστοιχούσε σε HbA1c περίπου 7.5%, ενώ χαμηλότερες τιμές συσχετίστηκαν με αύξηση της θνησιμότητας [246]. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι όσο πιο χαμηλή είναι

η HbA1c σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα, τόσο συχνότερα εμφανίζονται επεισόδια υπογλυκαιμίας και, μέσω αυτών, αυξάνεται ο κίνδυνος θανάτου.

Η εμφάνιση των συνεχών συστημάτων καταγραφής γλυκόζης (CGM, Continuous Glucose Monitoring) έδωσε ένα πολύτιμο εργαλείο στην πραγματική αποτύπωση του γλυκαιμικού προφίλ [247]. Με το CGM μπορούμε να καταγράψουμε ποσοτικά πόσα επεισόδια υπογλυκαιμίας συμβαίνουν, πόσο διαρκούν και πόσο βαριά είναι. Οι Matsuoka et al. σχεδίασαν μία πολυκεντρική, διατομεακή (cross-sectional) μελέτη με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων, 300 άτομα, χρησιμοποιώντας επαγγελματικό σύστημα CGM προκειμένου να διερευνήσουν τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα HbA1c και στη διάρκεια της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπό θεραπεία με σουλφονουρίες [239].

Η μελέτη έδειξε ότι η διάρκεια της υπογλυκαιμίας ήταν αντιστρόφως ανάλογη της HbA1c στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν σουλφονουρίες. Δηλαδή, όσο χαμηλότερη ήταν η HbA1c, τόση περισσότερη ώρα περνούσαν οι ασθενείς κάτω από το όριο των 70 mg/dL [239]. Προηγούμενες μελέτες με CGM και μικρότερο αριθμό ασθενών είχαν δείξει ότι η υπογλυκαιμία είναι συχνότερη σε αυτούς που λαμβάνουν σουλφονουρίες σε σύγκριση με όσους δεν τις λαμβάνουν, αλλά δεν είχαν εξεταστεί ειδικά για το δείκτη της HbA1c [243] [248]. Μία μετα-ανάλυση είχε βρει ότι η εμφάνιση της υπογλυκαιμίας ήταν μεγαλύτερη όταν η αρχική HbA1c ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που ξεκινούσαν θεραπεία, μεταξύ άλλων και με τις σουλφονουρίες, αλλά εκεί η υπογλυκαιμία καταγραφόταν από συμπτώματα ή αυτοέλεγχο, άρα όχι ποσοτικά [249]. Επίσης, σε μελέτη με CGM σε 101 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που λάμβαναν σχήμα βασικής, γευματικής ινσουλίνης, είχε βρεθεί παρόμοια αντίστοιχη συσχέτιση HbA1c και διάρκειας υπογλυκαιμίας [250].

Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα ήταν ότι οι νυχτερινές υπογλυκαιμίες διαρκούσαν περισσότερο από τις ημερήσιες και ότι αυτή η διάρκεια μεγάλωνε όσο έπεφτε η HbA1c. Προηγούμενα CGM δεδομένα σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς, τόσο τύπου 1 όσο και τύπου 2, είχαν δείξει ότι η υπογλυκαιμία εμφανίζεται συχνότερα τη νύχτα [250] [251], αλλά η μελέτη των Matsuoka et al. έδειξε ότι η γλυκόζη πέφτει περισσότερο τις πρώτες πρωινές ώρες ανεξαρτήτως HbA1c [239]. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι η διάρκεια του διαβήτη σχετιζόταν θετικά με τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας, πράγμα που συνάδει και με προηγούμενες εργασίες όπου φάνηκε ότι όσο προχωρά ο διαβήτης και μειώνεται γη αντενωσιωτική (counterregulatory) ικανότητα, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας [252] [253]. Επιπλέον, η δόση του φαρμάκου βρέθηκε να επηρεάζει τη

διάρκεια της υπογλυκαιμίας, ενώ αντίθετα, η συγχορήγηση DPP-4 αναστολέων ή αγωνιστών GLP-1 φάνηκε να μειώνει τον χρόνο που περνούσαν οι ασθενείς κάτω από 70 mg/dL, κάτι που συνάδει με το γνωστό χαμηλότερο υπογλυκαιμικό προφίλ αυτών των κατηγοριών [254]. Τέλος, η ελαττωμένη νεφρική λειτουργία (eGFR<60 mL.min.1.73 m²) έτεινε να σχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια υπογλυκαιμίας. Το εύρημα αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς η νεφρική δυσλειτουργία έχει ήδη συσχετιστεί με σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονουρίες.

6.2 Μιμητικά ινκρετινών

6.2.1 Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1.

Μιμούμενοι τη βιολογική δράση του φυσικού GLP-1, οι GLP-1 RA εκπληρώνουν αποτελεσματικό το ρόλο του GLP-1, μειώνοντας τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας [255]. Οι GLP-1 RA αντιπροσωπεύουν μία φαρμακοθεραπευτική κατηγορία ενέσιμων υπογλυκαιμικών παραγόντων που έχουν εγκριθεί ως συμπληρωματική θεραπεία στη διατροφή και την άσκηση για τη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες ασθενείς και ενδεχομένως να αποτελέσουν μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση άλλων ιατρικών παθήσεων [256] [257] [258].

Το GLP-1 αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους ενδογενείς ρυθμιστές της παγκρεατικής λειτουργίας, επηρεάζοντας τόσο τα β-κύτταρα όσο και τα α-κύτταρα, γεγονός που εξηγεί τη θεραπευτική του σημασία στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [259] [260] [261]. Ως βασική ινκρετίνη, το GLP-1 ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης ΑΝΑΦΟΡΑ 3, προάγει τον πολλαπλασιασμό και παράλληλα μειώνει την απόπτωση, των β-κυττάρων, διατηρώντας με αυτό τον τρόπο τη λειτουργική τους ικανότητα [262] [263] [264].

Σε μοριακό επίπεδο, το GLP-1 ενεργοποιεί τον cAMP Response Element-Binding Protein (CREB) μέσω του υποδοχέα GLP-1R, έναν μεταγραφικό παράγοντα υπεύθυνο για την έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης [265] [266] [267]. Παράλληλα, διεγείρει την PKA (Protein Kinase A) και την EPAC (Exchange protein directly activated by cAMP) μέσω cAMP-εξαρτώμενης οδού [268]. Η PKA, ένα ένζυμο κλειδί, φωσφορυλιώνει πρωτεΐνες στόχους που επηρεάζουν τη σύνθεση και έκκριση

ινσουλίνης [269] [270]. Επιπλέον, το GLP-1 ενεργοποιεί την οδό σηματοδότησης PI3K/Akt, η οποία επεκτείνει τη ζωή των β-κυττάρων και διευκολύνει τον πολλαπλασιασμό τους [271] [272]. Η ενεργοποίηση του Akt προάγει την επιβίωση, αναπαραγωγή και λειτουργικότητα των β-κυττάρων ρυθμίζοντας μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο FoxO1 (Forkhead box protein o1) και η πρωτεΐνη -μεταφορέας GLUT2 (glucose transporter type 2) [273] [274].

Το GLP-1 αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα, μία λειτουργία σημαντική, καθώς η γλυκαγόνη διεγείρει τη γλυκονεογένεση του ήπατος και αυξάνει τη γλυκόζη αίματος [259] [275]. Όταν το GLP-1 δεσμεύεται στον υποδοχέα GLP-1R των α-κυττάρων, αυξάνει την ενδοκυττάρια παραγωγή cAMP [276], η οποία επηρεάζει τη σύνθεση και απελευθέρωση γλυκαγόνης [277]. Η PKA, που ενεργοποιείται μέσω του cAMP, ρυθμίζει τη λειτουργία των K-ATP καναλιών, των οποίων το άνοιγμα εξαρτάται από τον λόγο ATP/ADP [278]. Η φωσφορυλίωση αυτών των καναλιών από την PKA μεταβάλλει τη διαπερατότητα της μεμβράνης και την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{2+} , οδηγώντας σε αναστολή της γλυκαγονικής έκκρισης [267] [279] [280] [281].

Εκτός από την άμεση αναστολή των α-κυττάρων μέσω GLP-1R [282], το GLP-1 μειώνει τη γλυκαγόνη και έμμεσα, ενεργοποιώντας τα β-κύτταρα να εκκρίνουν ινσουλίνη [283] [284]. Η ινσουλίνη χαμηλώνει τα επίπεδα της γλυκόζης και παράλληλα αναστέλλει τη γλυκαγόνη μέσω αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης [285]. Η υψηλή τοπική συγκέντρωση ινσουλίνης καταστέλλει τη δραστηριότητα των α-κυττάρων [282]. Επιπλέον, το GLP-1 επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και μειώνει την όρεξη, συνεισφέροντας στην πλήρη ρύθμιση της γλυκόζης [286] [287]. Συνολικά, το GLP-1 μειώνει τη γλυκόζη και τη γλυκαγόνη μέσω τριών παραγόντων: α) άμεσης δράσης στα α-κύτταρα, β) ενίσχυσης της ινσουλίνης και γ) ρύθμιση της γαστρεντερικής κινητικότητας [288].

Η έκφραση του GLP-1R διαφέρει μεταξύ α- και δ-κυττάρων, κάτι που καθορίζει την ένταση των δράσεων του GLP-1 [259]. Συγκεκριμένα, τα α-κύτταρα έχουν χαμηλά επίπεδα υποδοχέων GLP-1R, με αποτέλεσμα η άμεση ανασταλτική δράση του GLP-1 να είναι περιορισμένη και να επικρατούν οι έμμεσοι μηχανισμοί μέσω ινσουλίνης και σωματοστατίνης (GHIH) [289] [290]. Αντίθετα, τα δ-κύτταρα εκφράζουν υψηλά επίπεδα GLP-1R [291]. Η σύνδεση του GLP-1 με αυτούς τους υποδοχείς διευκολύνει την έκκριση σωματοστατίνης, η οποία δρα ως αναστολεις ευρέος φάσματος τόσο στη γλυκαγόνη όσο και στην ινσουλίνη [292] [293]. Η έκφραση του GLP-1R στα δ-κύτταρα θεωρείται καθοριστική για τη ρύθμιση της σωματοστατίνης και τη συνολική

ανασταλτική επίδραση στη γλυκαγόνη [291] [294] [295]. Αυτός ο μηχανισμός είναι ιδιαίτερα εμφανής κατά τη χρήση φαρμάκων GLP-RAs στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Συνοψίζοντας, η ισχυρότερη έκφραση GLP-1R στα δ-κύτταρα επιτρέπει έμμεση καταστολή της γλυκαγόνης μέσω σωματοστατίνης, ενώ η ασθενέστερη έκφραση στα α-κύτταρα περιορίζει την άμεση επίδραση. Παρότι κάθε τύπος κυττάρου (α, β, δ) επιτελεί διαφορετική λειτουργία, η αλληλεξάρτηση μεταξύ ινσουλίνης, γλυκαγόνης και σωματοστατίνης μέσω μηχανισμών ανατροφοδότησης είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της γλυκαιμικής ομοιόστασης [56] [296].

Μία μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Karakasis et al. [297], εξέτασε συστηματικά τις επιδράσεις της θεραπείας με GLP-1 RAs στα συνεχή γλυκαιμικά δεδομένα (CGM) ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, όταν αυτοί λαμβάνουν παράλληλα ινσουλίνη, η οποία παραμένει η βασική θεραπευτική επιλογή για τη νόσο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η προσθήκη GLP-1RA οδήγησε σε οριακή μείωση της HbA1c, μη σημαντική μεταβολή του TIR, αλλά σημαντική μείωση του χρόνου υπεργλυκαιμίας (TBR), κυρίως λόγω παρατεταμένου χρόνου παραμονής σε υπογλυκαιμία τύπου 1. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι, αν και η θεραπεία με GLP-RAs ως συμπλήρωμα στην ινσουλίνη δεν βελτιώνει ουσιαστικά τον TIR, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι κανένα από τα RCTs που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση δεν αξιολόγησε τις νέες εβδομαδιαίες μορφές GLP-1 RA (όπως σεμαγλουτίδη ή ντουλαγλουτίδη), αλλά μόνο βραχείας δράσης μορφές (εξενατίδη, λιραγλουτίδη). Επιπλέον, μόνο μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων σε αυτές τις μελέτες υποβλήθηκε σε CGM, γεγονός που επηρεάζει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων [297].

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη GLP-1RA στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 οδηγεί σε μέτριες αλλά σημαντικές μειώσεις της HbA1c, του σωματικού βάρους και της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης, με αντίκτυπο την αύξηση των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ναυτία, έμετο και διάρροια [298] [299] [300]. Δεν είχε, ωστόσο, αναφερθεί σαφής συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ή οποιαδήποτε υπογλυκαιμίας [298] [301]. Παρόλα αυτά, δύο μεγάλες κλινικές μελέτες, οι ADJUST ONE και ADJUST TWO [302], που αξιολόγησαν τη λιραγλουτίδη ως συμπλήρωμα στην ινσουλίνη (με 1398 και 835 συμμετέχοντες αντίστοιχα), έδειξαν σημαντική αύξηση τόσο στα συμπτωματικά υπογλυκαιμικά επεισόδια όσο και στα επεισόδια υπεργλυκαιμίας με κετοξέωση. Μία μεταγενέστερη ανάλυση των παραπάνω [303], κατέδειξε ότι τα ποσοστά υπο- και

υπεργλυκαιμίας δεν διαφοροποιήθηκαν ανάλογα με χαρακτηριστικά όπως BMI, επίπεδα γλυκαιμίας ή τύπο αγωγής με ινσουλίνη, με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων να αποτελεί τον μοναδικό καθοριστικό παράγοντα της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των GLP-1RAs στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η φαινομενική ασυμφωνία μεταξύ της βελτίωσης της HbA1c που αναφέρεται σε ορισμένες μελέτες [302] [303], και της έλλειψης επίδρασης και της έλλειψης επίδρασης στον TIR μπορεί να οφείλεται στο μικρό μέγεθος δείγματος και στις διαφορές μεταξύ δεικτών CGM και HbA1c. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η συμπληρωματική θεραπεία με βραχείας δράσης GLP-1RAs δεν φαίνεται να βελτιώνει ουσιαστικά τους δείκτες γλυκαιμικής μεταβλητότητας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ενώ ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας [297].

Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Alhowiti et al. [304], διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη αγωνιστών GLP-1 στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 συνοδεύεται από μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης ινσουλίνης και από πτωτική επίδραση στη HbA1c. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με τα ευρήματα των Wang et al. [305], οι οποίοι συμπεριέλαβαν επτά δοκιμές, ωστόσο, στο έργο τους περιλαμβάνονταν μία μελέτη με μονοκλωνικό αντίσωμα με πιθανή επίδραση στη διατήρηση β-κυττάρων [306]. Αντίθετα, τα ευρήματα των πρώτων, διαφέρουν από εκείνα των Kim et al. [307], όπου μία από τις έξι δοκιμές αφορούσε πάλι μονοκλωνικό αντίσωμα που επηρεάζει λειτουργία/επιβίωση β-κυττάρων, ενώ μία άλλη σύγκρινε εξενατίδη με DPP-4 αναστολείς αντί με placebo. [297]. Οι Karakasis et al. συμπεριέλαβαν έξι δοκιμές αλλά όπως αναφέρθηκε παραπάνω επικεντρώθηκαν σε υπογλυκαιμία και όχι στην ινσουλίνη ή την HbA1c.

Σε προηγούμενες μελέτες με GLP-RAs παρατηρείται τάση μικρότερης βελτίωσης HbA1c με τον χρόνο, (π.χ. 1.7% στα 2 έτη, 1.6% στα 5 έτη, 1.5% στα 7 έτη) με 28% να επιτυγχάνουν HbA1c να επιτυγχάνουν HbA1c 7% στα 3 έτη και 46% στα 7 έτη. Τα ποσοστά βέβαια μπορεί να είναι παραπλανητικά λόγω αποχώρησης των συμμετεχόντων από τις μελέτες (72 από τους 194 έως τα 3 έτη) [308].

Μία πρόσφατη μελέτη από τους Almuammar et al. [309], είχε ως στόχο να εξετάσει με λεπτομέρεια κατά πόσο η θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές επηρεάζει βασικούς αιματολογικούς δείκτες, εστιάζοντας ιδιαίτερα στις μεταβολές της αιμοσφαιρίνης και στους παράγοντες που συσχετίζονται με αυτές τις αλλαγές. Μία δανέζικη μελέτη κατέγραψε χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης σε άτομα που λάμβαναν GLP-1 RA [310], εύρημα που συνάδει και με τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης.

Παρόμοια, έχουν αναφερθεί μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη σε χρήστες GLP-1RA [311], σε αντίθεση με την αυξητική επίδραση στην Hb που παρουσιάζουν οι αναστολείς SGLT2 [312]. Επιπλέον, τα τεκμηριωμένα ευρήματα για πτώση της βιταμίνης B12 με τη σεμαγλουτίδη [313] ενισχύουν την υπόθεση ότι αλλοιώσεις στη δίαιτα, στην απορρόφηση ή στη μεταβολική οδό του GLP-1 μπορεί να συμβάλλουν σε μία ήπια μορφή αναιμίας. Συνολικά, τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι οι αγωνιστές GLP-1 μπορούν να επιφέρουν διακριτές μειώσεις σε σίδηρο και αιμοσφαιρίνη, καθιστώντας απαραίτητη την παρακολούθηση φερριτίνης, Hb και B12, κυρίως σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο για αναιμία ή ιστορικό βαριατρικής χειρουργικής.

6.3 Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης

6.3.1 Μετφορμίνη

Οι λιπιδικές περιοχές της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροκυττάρων θεωρούνται ως οι περιοχές όπου οι διγουανίδες ασκούν την αντιυπεργλυκαιμική τους δράση. Σε μία μελέτη των Muller et al. [314], εξετάστηκε η επίδραση της μετφορμίνης στη ρευστότητα της μεμβράνης των ακέραιων ερυθροκυττάρων, *in vivo* και *in vitro*, μετρώντας την ανισοτροπία του φθορίζοντος ιχνηθέτη 6-anthroyloxy stearic acid (6-AS). Στην *in vivo* ανάλυση, οι μεμβράνες ερυθροκυττάρων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν μετφορμίνη ήταν πιο ρευστές από εκείνες ασθενών σε δίαιτα ή υγιών ατόμων. Μέσα από τα αποτελέσματα αναδείχθηκε ότι δεν υπήρξε συσχέτιση της ρευστότητας με λιπίδια πλάσματος ή δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου, στοιχείο που υποδεικνύει ότι η αυξημένη ρευστότητα αποδίδεται στην ίδια τη μετφορμίνη και όχι σε δευτερογενείς μεταβολικούς παράγοντες. Στην *in vitro* ανάλυση, η επώαση ερυθροκυττάρων, υγιών και διαβητικών ατόμων (σε δίαιτα ή γλιβενκλαμίδη), με μετφορμίνη, επιβεβαίωσε αύξηση της ρευστότητας. Αντίθετα, ερυθροκύτταρα ασθενών που ήδη λάμβαναν μετφορμίνη δεν παρουσίασαν περαιτέρω αύξηση, πιθανός επειδή δεν μπορούσε να ενισχυθεί περισσότερο. Δεδομένου ότι η ινσουλίνη φαίνεται να απαιτείται για την πλήρη αντιυπεργλυκαιμική δράση της μετφορμίνης, αξιολογήθηκε παράλληλα και η επίδραση της στη ρευστότητα. Το αποτέλεσμα ήταν μικρό αλλά σταθερό ρευστοποιητικό αποτέλεσμα *in vitro* [314].

Η μετφορμίνη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιυπεργλυκαιμικό από του στόματος φάρμακο με πολύπλοκο μηχανισμό μειώνοντας την εντερική χρήση

γλυκόζης και τη γλυκονεογένεση χωρίς μεταβολή της λακτάτης στο πλάσμα [315], ενώ βελτιώνει τη χρήση γλυκόζης σε μύες και λιπώδη ιστό [316] [317] [318] [319] [320] [321]. Η μετφορμίνη αυξάνει τη ρευστότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης *in vivo* και *in vitro* σύμφωνα με δεδομένα σε απομονωμένες μεμβράνες από τη μελέτη των Freisleben et al., 1992 [322]. Αυτό προσφέρει ένα πιθανό μεμβρανικό σκέλος δράσης *in vivo*. Έχει αναφερθεί ότι η μετφορμίνη αυξάνει τον αριθμό υποδοχέων ινσουλίνης χαμηλής συγγένειας στα ερυθροκύτταρα [323] [324] και σε παχύσαρκες γυναίκες με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη αυξάνει τόσο τον αριθμό υποδοχέων όσο και τη δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης ανά υποδοχέα [325]. Αν και τα ερυθροκύτταρα δεν είναι ινσουλινοευαίσθητα κύτταρα, πολλές ουσίες που μεταβάλλουν τη ρευστότητα αλλάζουν και τη δραστηριότητα μεταφοράς της γλυκόζης [152] [326] [327]. Άρα, με ομαλοποίηση της ρευστότητας σε διαβητικές συνθήκες, η μετφορμίνη μπορεί να ενισχύσει την ενδογενή δραστηριότητα των ενσωματωμένων μεταφορέων γλυκόζης [328] [321].

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Moneim et al. [329], στο σύνολο των διαβητικών ομάδων παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης ενώ το εύρος κατανομής των ερυθροκυττάρων ήταν σημαντικά αυξημένο στους διαβητικούς. Επιπλέον, ο αριθμός ερυθροκυττάρων μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη και ινσουλίνη. Η πτώση των RBCs στους διαβητικούς μπορεί να αντανακλά διαταραχές πρωτεϊνών της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, ελάττωση των επιπέδων Hb και ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης [162]. Η Hb αποτελεί κύριο συστατικό των ερυθροκυττάρων, όταν η HbA1c είναι αυξημένη, η υπεργλυκαιμία ευνοεί μεταβολές και συσσωμάτωση της Hb, γεγονός που αυξάνει το ιξώδες ολικού αίματος (WBV) [330]. Πράγματι, υπερβολική ερυθροσυσσωμάτωση διακρίνει ασθενείς με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο και επηρεάζει άμεσα το WBV, βασική αιμορρολογική παράμετρο [331]. Παράλληλα, ωσμωτική ευθραυστότητα των RBCs έχει αναφερθεί αυξημένη στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [332]. Η χρόνια έκθεση στη γλυκόζη τροποποιεί τη μεμβράνη, προκαλεί βιοχημικές αλλοιώσεις, μειώνει τη διάρκεια ζωής των RBCs [333] και επηρεάζει αρνητικά τη διαμορφωσιμότητά τους. [334].

Όπως έχει αναφερθεί σε άλλο κεφάλαιο, κύρια παθοφυσιολογική επίπτωση της υπεροξειδωσης λιπιδίων από ελεύθερες ρίζες είναι η διαταραχή της οργάνωσης της μεμβράνης, με επακόλουθη μεταβολή ρευστότητας, λιπιδιο-πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων, διαπερατότητας και γενικότερων φυσικοχημικών ιδιοτήτων [335]. Στην μελέτη των Moneim et al., η MDA ήταν αυξημένη σε όλες τις διαβητικές ομάδες,

ενώ η GSH ήταν μειωμένη. Παράλληλα, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση RBCs, Hb, Hct με HbA1c, MDA και μικροαλβουμινουρία στις αγωγές με μετφορμίνη, αλλά θετική συσχέτιση με GSH [329]. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνοδεύεται συχνά από δυσλιπιδαιμία και αυξημένο οξειδωτικό στρες, δηλαδή με υψηλή MDA και στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη [336]. Υψηλά επίπεδα λιπιδίων μπορούν να αλλάξουν τη μορφολογία και τη ρεολογία των RBCs, συμβάλλοντας σε μικροκυκλοφοριακές διαταραχές [337].

Επιπλέον, το RDW ήταν σημαντικά υψηλότερο στους διαβητικούς έναντι των υγιών [338] και εμφάνισε θετική συσχέτιση με HbA1c, MDA και μικροαλβουμινουρία σε όλες τις θεραπείες με μετφορμίνη. Υψηλό RDW υποδηλώνει διαταραγμένη ερυθροποίηση, χρόνια φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, χαρακτηριστικά του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [339] [340]. Κλινικά, βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος συσχετίζεται με χαμηλότερο RDW [338].

Η μικροαλβουμινία είναι ο καλύτερος πρώιμος δείκτης διαβητικής νεφροπάθειας και επίσης θεωρείται δείκτης μικροαγγειοπάθειας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [341] και βρέθηκε αυξημένη σε όλες τις θεραπευτικές υποομάδες. Δυσρρύθμιση ερυθροποιητίνης λόγω πρώιμης βλάβης των νεφρικών σωληναρίων συμβάλλει στην αναιμία των διαβητικών [342]. Το RDW έχει συσχετιστεί στενά με διαβητική νεφροπάθεια και πιθανώς ανεξάρτητα με μικροαλβουμινουρία [343], πιθανότατα μέσω της χρόνιας φλεγμονής [344].

Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μετφορμίνη συμβάλλει σε βελτίωση της υπεργλυκαιμίας, σε μείωση του οξειδωτικού στρες και σε ύφεση της φλεγμονής, όπως αντανακλούν οι δείκτες MDA, GSH και RDW. Παρά τις βελτιώσεις αυτές η Hb μειώθηκε στις ομάδες με μετφορμίνη, υποδηλώνοντας ότι η αναιμία που συσχετίζεται με μετφορμίνη ενδέχεται να είναι ανεξάρτητη του διαβήτη, με πιθανό ρόλο της ανεπάρκειας B12 [345] [346] [347] και άλλων μηχανισμών αιμοποίησης.

Μία μεταγενέστερη μελέτη από τους Donnelly et al. [348], τεκμηρίωσε ότι η χρήση μετφορμίνης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μέτριας αναιμίας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, εύρημα που ήταν συνεπές με δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) και αναπαράχθηκε σε μία τρίτη μεγάλη μελέτη real world . Στην ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) επιβεβαιώθηκε η γνωστή πρώιμη μείωση της Hb μετά την έναρξη TZD, φαινόμενο καταγεγραμμένο ήδη στα χαρακτηριστικά του προϊόντος. Παρόμοιο μοτίβο εμφανίστηκε και στην περίπτωση της μετφορμίνης καθώς υπήρχε πρώιμη πτώση Hb και στη συνέχεια σταθεροποίησή της

μετά τα πρώτα δύο έτη. Στην UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), η κύρια διαφορά Hb ανάμεσα σε μετφορμίνη και άλλες θεραπείες είχε ήδη προκύψει μέχρι την πρώτη μέτρηση στα τρία έτη [348].

Η παράλληλη πτώση Hct (PCV) και Hb στην ADOPT, και σε μεγάλο βαθμό στην UKPDS, είναι συμβατή με μείωση της μάζας ερυθρών ή αύξηση του πλασματικού όγκου. Για την μετφορμίνη, ο παρών συσχετισμός δεν επιτρέπει καθορισμό μηχανισμού για την πρώιμη μείωση της Hb. Στην UKPDS δεν ανιχνεύτηκε ειδική επίδραση της μετφορμίνης σε νάτριο, αλβουμίνη, ουρία, λευκά ή AST, ώστε να ενισχυθεί το σενάριο της αιμοαραίωσης, μυελικής καταστολής ή αιμόλυσης. Επίσης, η έλλειψη B12 είναι απίθανο να εξηγεί τις πρώιμες αλλαγές, μιας και τα αποθέματα της B12 επαρκούν για δύο με πέντε έτη [349]. Στην ADOPT ο δείκτης MCV δεν αυξήθηκε μέσα στην πενταετία και στη GoDARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland), μεταξύ όσων ανέπτυξαν αναιμία, η μικροκυττάρωση ήταν συχνότερη με μετφορμίνη ενώ η μακροκυττάρωση λιγότερο συχνή [348].

Συνδυάζοντας δεδομένα από τις παραπάνω μελέτες, προκύπτει ότι η μετφορμίνη προκαλεί πρώιμη μείωση της Hb και αυξάνει τα ποσοστά μέτριας αναιμίας. Οι απόλυτες μειώσεις Hb είναι μικρές, αλλά μεταφράζονται σε σημαντική αύξηση συμβάντων μέτριας αναιμίας, περίπου 2% επιπλέον κίνδυνος ανά έτος για κάθε 1g ανά ημέρα λήψης μετφορμίνης [329].

Μία μεταγενέστερη μελέτη διερεύνησε συστηματικά τις αιματολογικές παραμέτρους ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μεταξύ ατόμων που λαμβάνουν μετφορμίνη και ατόμων που δεν λαμβάνουν, με έμφαση στις μεταβολές που σχετίζονται με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου. Στόχος της μελέτης των Sasank et al. [350], ήταν να αποσαφηνιστούν οι αιματολογικές συνέπειες της μετφορμίνης και να συσχετιστούν με κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα, αναιμία εντοπίστηκε στο 46% των συμμετεχόντων. Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν χαμηλότερα ποσοστά, όπως στην περίπτωση της έρευνας των Rathore S. et al., όπου παρατηρήθηκε ποσοστό 32.5% στους 200 ασθενείς [351]. Η μελέτη των Rajeevan et al. έδειξε ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν περίπου τριπλάσια πιθανότητα εμφάνισης αναιμίας σε σύγκριση με μη διαβητικούς [352]. Επιπλέον, η ηλικία και η διάρκεια του διαβήτη αναγνωρίζονται ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου [353].

Η νορμοκυτταρική αναιμία ήταν ο κυρίαρχος τύπος αναιμίας που εμφανίστηκε τόσους σε άτομα που λαμβάνουν μετφορμίνη όσο και σε αυτά που δεν

λαμβάνουν, εύρημα που συνάδει με παρόμοιες μελέτες [354]. Ωστόσο, η βασική διαφορά που παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο αυτές ομάδες ήταν ότι στην περίπτωση της λήψης μετφορμίνης συχνότερη ήταν η μακροκυττάρωση ενώ στην άλλη συχνότερη ήταν η μικροκυτταρική αναιμία, ευρήματα που συμβαδίζουν με έρευνες που προαναφέρθηκαν [348] [329]. Το αιματολογικό προφίλ των χρηστών μετφορμίνης παρουσίασε χαμηλότερο αριθμό RBC, και παράλληλα αυξημένα Hct, MCV, MCH, MCHC και RDW, όπως και σε παλαιότερες μελέτες [329] [355] [356], όπου η μετφορμίνη συσχετίστηκε με χαμηλότερη Hb και υψηλότερο RDW. Επιπρόσθετα, ο δείκτης MUI (Metformin Usage Index) συσχετίστηκε θετικά με το RDW υποδηλώνοντας επίδραση της μετφορμίνης στην ερυθροποίηση και την επιβίωση των RBCs.

Παρότι η μετφορμίνη συνδέεται με αναιμία, παραμένει η πρώτη γραμμή θεραπείας για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και η διακοπή της δεν συνίσταται, καθώς προσφέρει αποδεδειγμένα οφέλη στον γλυκαιμικό έλεγχο και στη μακροχρόνια πρόληψη επιπλοκών [357]. Παρόλα αυτά, ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τα συμπτώματα της αναιμίας, να αναζητεί άμεση ιατρική συμβουλή και να υποβάλλεται σε περιοδικό έλεγχο αιματολογικών δεικτών.

6.3.2 Γλιταζόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) ή αλλιώς γλιταζόνες αποτελούν κατηγορία ευαίσθητοποιητών ινσουλίνης που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη βελτίωση της γλυκαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [358]. Δρουν κυρίως μέσω δέσμησης και ενεργοποίησης του πυρηνικού υποδοχέα PPAR γ [359], ο οποίος εκφράζεται έντονα στα λιποκύτταρα [360]. Η ενεργοποίησή του, προάγει τη διαφοροποίηση προλιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα [359] [361], ενώ η συγγένεια δέσμησης των TZDs στον υποδοχέα συσχετίζεται στενά με την υπογλυκαιμική τους ισχύ *in vivo* [362]. Κλινικά, η θεραπεία με TZDs συνοδεύεται συχνά από αύξηση σωματικού βάρους, [363] [364] [365], αλλά η γλυκαιμική ρύθμιση βελτιώνεται και η μεταβολή του βάρους συσχετίζεται θετικά με τη μείωση της HbA1c [365], υποδηλώνοντας ότι το όφελος στην ομοίωση της γλυκόζης συνδέεται με μεταβολές στο λιπιδικό μεταβολισμό και στην κατανομή του λίπους. Επιπλέον, ο λιπώδης ιστός λειτουργεί ως ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει λιποκύτταρα. Η δυσρρύθμιση αυτής της έκκρισης σε υπερτροφικά λιποκύτταρα έχει ενοχοποιηθεί για αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ και στους μύες [366] [367] [368] [369] [370]. Οι TZDs έχει αποδειχθεί ότι ομαλοποιούν το φλεγμονώδες

προφίλ των λιποκυττάρων, γεγονός που, σε συνδυασμό με βελτιώσεις στη γλυκαιμία και στα λιπίδια, ενισχύει την ινσουλινοευαισθησία [371]. Παράλληλα, άμεσες επιδράσεις σε ενδοθήλιο και λείες μυϊκές ίνες των αγγείων θα μπορούσαν να μετριάσουν τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης. Πράγματι, η έρευνα PROactive, έδειξε μείωση καρδιαγγειακών επιπλοκών με πιογλιταζόνη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [372], ενώ μία μετα-ανάλυση δοκιμών με ροσιγλιταζόνη συνέδεσε το φάρμακο με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος και τάση αύξησης καρδιαγγειακού θανάτου, πιθανώς σχετιζόμενη με δυσμενές λιπιδαιμικό προφίλ [373] [374]. Λόγω αυτών των δύο αντίθετων αποτελεσμάτων, έχει ενδιαφέρον η σύγκριση μεταβολικών διαφορών μεταξύ ροσιγλιταζόνης και πιογλιταζόνης πέραν των πλασματικών λιπιδίων.

Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Miyazaki Y. και DeFronzo RA. [358], μετά από τρεις μήνες θεραπείας με ροσιγλιταζόνη 8mg/ημέρα ή πιογλιταζόνη 45mg/ημέρα και τα δύο σχήματα πέτυχαν παρόμοιες βελτιώσεις. Συγκεκριμένα επιτεύχθηκε μείωση της HbA1c κατά 1.3 με 1.4% (15%), της γλυκόζης νηστείας 38-45mg/dL (20-22%) και μέση γλυκόζης στο τεστ ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) κατά 51-62mg/dL (17-20%), παρά τη μικρή αύξηση βάρους που σημειώθηκε, 2.7-2.9kg (3.3-3.5%). Παρόλο που υπήρξε μία αύξηση στο βάρος και τη λιπώδη μάζα, και οι δύο αγωγές βελτίωσαν τη γλυκαιμία, μείωσαν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs) και βελτίωσαν το προφίλ των λιποκυττάρων. Επιπλέον, και οι δύο μείωσαν την ινσουλίνη νηστείας όπου κατά το OGTT, οι απόλυτες και προστιθέμενες αποκρίσεις ινσουλίνης και C-πεπτιδίου ήταν συγκρίσιμες τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση των θεραπειών. Αναλόγως, οι δείκτες ινσουλινοεκκριτικής ικανότητας βελτιώθηκαν με παρόμοιο τρόπο και στις δύο ομάδες εξάγοντας το συμπέρασμα της ενίσχυσης της β-κυτταρικής λειτουργίας. Δεδομένου ότι οι TZDs είναι ισχυροί ινσουλινοευαισθητοποιητές [363] [375] [376] [377] [378], η παράλληλη βελτίωση δεικτών ευαισθησίας (π.χ. HOMA-IR, Matsuda) και στα δύο φάρμακα είναι αναμενόμενη.

Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ ροσιγλιταζόνης και πιογλιταζόνης αναδείχθηκαν κυρίως στα τριγλυκερίδια (TG) και την LDL-χοληστερόλη, τόσο σε απόλυτες όσο και σε ποσοστιαίες τιμές. Συγκεκριμένα η πιογλιταζόνη πέτυχε περίπου εξαπλάσια μείωση των τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τη ροσιγλιταζόνη. Δύο μηχανισμοί τους προτείνονται για αυτή τη διαφορά:

- Η πιογλιταζόνη φαίνεται να διαθέτει μερική αγωνιστική δράση στον PPARα [379] [380], που αυξάνει την έκφραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και

καταστέλλει τη γονιδιακή έκφραση της απολιποπρωτεΐνης C-III [381], οδηγώντας σε μείωση των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα.

- Παρότι και τα δύο φάρμακα ρυθμίζουν πολλές κοινές εκφράσεις γονιδίων, το καθένα έχει τις δικές του επιδράσεις στον PPAR πυρηνικό υποδοχέα [382] [383], οι οποίες μπορεί να εξηγούν τη διαφορά στα λιπιδαιμικά προφίλ τους στο πλάσμα. Ως προς την LDL, έχει παρατηρηθεί ότι και οι δύο παραπάνω TZDs μεγαλώνουν το μέγεθος των σωματιδίων της LDL και συγκεκριμένα η πιογλιταζόνη παρουσίασε την μεγαλύτερη συγκριτικά με τη ροσιγλιταζόνη [384]. Παράλληλα, η ροσιγλιταζόνη συνδέθηκε με αύξηση του αριθμού σωματιδίων απολιποπρωτεΐνης B (apoB)/LDL, σε αντίθεση με την πιογλιταζόνη που δεν εμφάνισε καμία επίδραση σε αυτούς τους δύο παράγοντες.

Η ήπια μείωση αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη που παρατηρείται συχνά μετά από θεραπεία με TZDs έχει μικρό εύρος και δεν έχει συνδεθεί με κλινικά ανεπιθύμητα συμβάντα. Η πτώση σε αυτούς τους δείκτες εμφανίζεται στους πρώτους 3-4 μήνες της αγωγής και δεν εμφανίζει κάποια πρόοδο μεταγενέστερα [385]. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, έχουν αναφερθεί τυπικές μειώσεις της Hb κατά περίπου 1g/dL και του Hct έως 3.3% με ροσιγλιταζόνη [386], ενώ παρόμοιου μεγέθους μεταβολές βλέπουμε και με την πιογλιταζόνη. Τιμές κάτω από τα φυσιολογικά όρια έχουν περιγραφεί σε μικρό ποσοστό (5%) με τρογλιταζόνη [387]. Συνήθως, οι μειώσεις αυτές αποδίδονται σε κατακράτηση άλατος και ύδατος και σε αύξηση του όγκου πλάσματος [388] [389].

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Berria et al. [390], καταγράφηκε μικρή πτώση τόσο στον αιματοκρίτη όσο και στην αιμοσφαιρίνη. Στόχος της μελέτης ήταν να εξεταστεί κατά πόσο οι μεταβολές αυτές μετά από τη λήψη πιογλιταζόνης εξηγούνται από την κατακράτηση υγρών του οργανισμού και από την αιμοαραίωση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μετά από τη λήψη της πιογλιταζόνης, δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή του εξωκυττάριου υγρού (ECW), ούτε συσχέτιση της πτώσης Hb/Hct με μικρές αλλαγές στο ECW. Από το ECW, περίπου το $\frac{1}{4}$ είναι πλάσμα και $\frac{3}{4}$ ενδιάμεσο υγρό και είναι το διαμέρισμα όπου κατανέμονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αν οι TZDs προκαλούσαν σημαντική κατακράτηση τότε θα ήταν αναμενόμενο να σημειωθεί διεύρυνση του ECW. Θεωρητικά, θα μπορούσε να υπάρξει ανακατανομή εντός του ECW, από το ενδιάμεσο στο πλάσμα, με

επακόλουθη αιμοαραίωση, αλλά αυτή η αλλαγή θα επέφερε μεταβολές στην αλβουμίνη και στην ωσμωτικότητα του πλάσματος, που δεν παρατηρήθηκαν [390].

Ο δείκτης TBW (Total Body Water), δηλαδή τα συνολικά υγρά του σώματος, αυξήθηκε οριακά (0.16L) στην ομάδα που λάμβανε πιογλιταζόνη, χωρίς διαφορά έναντι του placebo και χωρίς συσχέτιση με τη μείωση των δεικτών Hb, Hct. Το εύρημα αυτό φαίνεται να συμβαδίζει με προηγούμενες εργασίες, τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη, ασθενείς, όπου μετρήθηκαν οι δείκτες TBW/ECW με εμπέδιση ή ισοτοπική αραίωση [389] [391] [392]. Ακόμα, κλινικά, ελέγχθηκε συστηματικά το εύρος των ασθενών για οίδημα (προκνημιαίο, ποδοκνημικού, περιφερικού) και δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή που λάμβανε πιογλιταζόνη. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το οίδημα στη θεραπεία με πιογλιταζόνη είναι στο 4.8%, ενώ με placebo στο 1.2% και με παρόμοια ποσοστά για τη ροσιγλιταζόνη [386].

Επιπρόσθετα, εξετάστηκε αν η αύξηση του βάρους, που εμφανίζεται με τη θεραπεία με TZDs, οφείλεται σε λιπώδη μάζα, υγρά ή συνδυασμό. Αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την αιτιολογία [388], πολλές μελέτες δείχνουν ότι το λίπος αυξάνεται κυρίως στις υποδόριες αποθήκες, ενώ το σπλαχνικό λίπος μειώνεται ή παραμένει σταθερό [363] [374] [393] [394].

Μία εναλλακτική εξήγηση για την μείωση των δεικτών Hb, Hct, δεδομένου ότι η αιμοαραίωση δεν ευθύνεται, είναι ότι οι TZDs, σε συγκεντρώσεις συγκρίσιμες με εκείνες που προκαλούν διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των πρόδρομων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σύμφωνα με μελέτες σε ανθρώπινα κύτταρα, αγωνιστές PPAR γ φαίνεται να επιβραδύνουν την ωρίμανση και τον πολλαπλασιασμό των προδρόμων [395] και να παίζουν σημαντικό ρόλο στη β -κυτταρική ανάπτυξης και λειτουργία [396]. Στην μελέτη των Berria et al., παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ μειώσεων των Hb, Hct και της πτώσης των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC). Ωστόσο, επειδή οι TZDs έχουν και αντιφλεγμονώδη δράση [397] [398], η μείωση αυτή στα λευκά αιμοσφαίρια μπορεί να συνάδει με αυτή τους την ιδιότητα και να μην συσχετίζεται με την μείωση των δεικτών [390].

Η ινσουλινοαντίσταση έχει συσχετιστεί με υψηλότερο Hct [399] και υπερινσουλιναμία αντιπροσωπεύει μία αντιρροπιστική αντίδραση στην υποκείμενη αντίσταση στην ινσουλίνη [32]. Αποτελεί μία καλά εδραιωμένη άποψη ότι η ινσουλίνη απαιτείται για την ανάπτυξη των ερυθροκυττάρων [400] και *in vitro*

μελέτες έχουν δείξει ότι διεγείρει και την παραγωγή της ερυθροποιητίνης [400] [401]. Οι μειώσεις που παρατηρήθηκαν, στην παραπάνω μελέτη, στους δείκτες Hb, Hct, συσχετίστηκαν με την πτώση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης νηστείας (FPI) [402], σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που τους χορηγούνταν πιογλιταζόνη. Οι TZDs ανήκουν στην κατηγορία των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης και σχετίζονται με τη μείωση της μεταγευματικής και της ινσουλίνης νηστείας. Η ινσουλίνη υποστηρίζει την ερυθροποίηση [403] [404] [405] και καθώς τα επίπεδά της μειώνονται από τις TZDs, θα μπορούσε να εξηγηθεί η συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της ινσουλίνης πλάσματος και της μικρής ελάττωσης στους δείκτες Hb, Hct.

Πέρα από την αντιυπεργλυκαιμική δράση, οι γλιταζόνες επηρεάζουν πολλούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με την έρευνα PROACTIVE (ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00174993](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00174993)), η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με μείωση 16% στην κατηγορία της ολικής θνησιμότητας, εμφράγματος και αγγειακού εγκεφαλικού, αλλά όχι στην πρωτεύον [372]. Συνεπώς, η καρδιαγγειακή επίδραση των TZDs παραμένει ασαφής. Κλινικά, χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία όταν υπάρχει δυσανεξία στην μετφορμίνη ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρίες ή και ως τριπλή αγωγή. Ο συνδυασμός πιογλιταζόνης με ινσουλίνη απαιτεί στενή παρακολούθηση για κατακράτηση υγρών καθώς και για απορυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια. Σε άτομα με παχυσαρκία, ο συνδυασμός TZDs- μετφορμίνης αποτελεί καλύτερη επιλογή σε σύγκριση με τον συνδυασμό σουλφονουλουρίες-μετφορμίνη [406].

Νεότερα δεδομένα από δοκιμές που συνέκριναν συνδυαστική θεραπεία με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, εξενατίδη έναντι διαδοχικής προσθήκη μετφορμίνης που ακολουθείται από TZDs και ινσουλίνη σε ασθενείς με μακροχρόνιο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανέδειξαν σημαντική μείωση της HbA1c, περίπου τριπλάσια αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και τριανταπλάσια βελτίωση της κυτταρικής λειτουργίας. Ο συνδυασμός λοιπόν μετφορμίνης, πιογλιταζόνης και εξενατίδης σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς φαίνεται να είναι αποτελεσματικός και ασφαλής για την βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και τη λειτουργία των β-κυττάρων, με μεγαλύτερη και διατηρήσιμη μείωση της HbA1c [407].

Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την ασφάλεια των TZDs όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Σε πληθυσμούς με χαμηλό κίνδυνο ή χωρίς ιστορικό προηγούμενων συναφών επιπλοκών, τα οφέλη της πιογλιταζόνης μπορεί

να είναι πολύ ήπια για να κάνουν τη διαφορά. Οι συνδυαστικές στρατηγικές όπως οι παραπάνω, μετορμίνη με σουλφονουρίες και μετορμίνη με πιογλιταζόνη φαίνονται ισοδύναμες ως προς τη θνησιμότητα και τα μείζονα καρδιαγγειακά περιστατικά, ενώ η θεραπεία με πιογλιταζόνη εμφανίζει το πλεονέκτημα της διατήρησης του γλυκαιμικού ελέγχου καθώς και λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Σε αντίθεση με τη μετορμίνη, που μειώνει την ηπατική γλυκοπαραγωγή και ενισχύει την πρόσληψη γλυκόζης, οι TZDs βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία μέσω γονιδιακής ρύθμισης του λιπιδικού και υδατανθρακικού μεταβολισμού. Υπάρχουν επίσης δεδομένα ότι η πιογλιταζόνη μειώνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ρεζιστίνη [408], η οποία εμπλέκεται στις καρδιαγγειακές νόσους, στο διαβήτη και στο μεταβολικό σύνδρομο [409].

Μελέτες πάνω στις TZDs έδειξαν υπεροχή έναντι σε placebo και δεν παρατηρήθηκε κατωτερότητα των γλιταζόνων, έναντι άλλων από του στόματος υπογλυκαιμικών θεραπειών, στη μείωση της HbA1c και της γλυκαιμίας, χωρίς την ύπαρξη σαφών ενδείξεων για μακροπρόθεσμη μείωση αγγειακών επιπλοκών. Σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, η χρήση TZDs συνδέθηκε με μείωση συννοσηροτήτων μέσω της μείωσης των κινδύνων [406].

6.4 Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης

Οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης (α-glucosidase inhibitors, AGIs) αποτελούν μία από τις πιο αποτελεσματικές κατηγορίες φαρμάκων για τον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, καθώς επιβραδύνουν τη δράση του ενζύμου α-γλυκοσιδάση και έτσι μειώνουν σημαντικά την απορρόφηση γλυκόζης μετά το γεύμα [410]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της IDF, ο συνδυασμός AGIs με ινσουλίνη, μετορμίνη ή σουλφονουρίες θεωρείται η βέλτιστη θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις ασθενών με ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπεργλυκαιμία [411] [412]. Σε γενικές γραμμές, τα φάρμακα της κατηγορίας είναι ασφαλή και δεν προκαλούν υπογλυκαιμία, ακόμη και σε υπερδοσολογία, ούτε συνδέονται με αύξηση σωματικού βάρους [413].

Οι περισσότερες ενώσεις από αυτήν την κατηγορία μοιάζουν δομικά με δισακχαρίτες ή ολιγοσακχαρίτες, γεγονός που τους επιτρέπει να συνδέονται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου α-γλυκοσιδάση και να σχηματίζουν σύμπλοκα με ισχυρότερη συγγένεια από το φυσιολογικό υπόστρωμα [414]. Αυτό έχει ως

αποτέλεσμα ανταγωνιστική αναστολή του ενζύμου, μειώνοντας τη διάσπαση των πολυσακχαριτών και καθυστερώντας την απορρόφηση της γλυκόζης στη ψυκτροειδής παρυφή του λεπτού εντέρου [415].

Οι υδατάνθρακες που δεν διασπώνται στο ανώτερο τμήμα του εντέρου μετακινούνται προς τα κατώτερα τμήματα, όπου τελικά διασπώνται και απορροφώνται πιο αργά. Το αποτέλεσμα είναι καθυστερημένη αύξηση της γλυκόζης μετά το γεύμα, κάτι που συμβάλλει στην αποτελεσματική μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας [416] [417]. Αυτός ο μηχανισμός θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η μεταγευματική υπεργλυκαιμία σχετίζεται με πολλαπλές επιπλοκές του διαβήτη, όπως αγγειακές βλάβες και οξειδωτικό στρες.

Ένα επιπλέον ενδιαφέρον χαρακτηριστικό των AGIs, είναι η ικανότητά τους να διεγείρουν την έκκριση της GLP-1, η οποία ορμόνη ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης και ταυτόχρονα αναστέλλει τη γλυκαγόνη [418]. Η GLP-1 εκκρίνεται από τα L-κύτταρα του εντέρου όταν ανιχνεύουν υδατάνθρακες. Καθώς οι AGIs επιβραδύνουν τη διάσπαση των πολυσακχαριτών, περισσότερο υπόστρωμα φτάνει στο κατώτερο τμήμα του εντέρου, όπου υπάρχουν πολλά τέτοια κύτταρα. Η τοπική αύξηση υδατανθράκων διεγείρει την έκκριση GLP-1, το οποίο με τη σειρά του προάγει την έκκριση ινσουλίνης και αναστέλλει τη γλυκαγόνη, οδηγώντας σε βελτιωμένο μεταγευματικό έλεγχο [417]. Έτσι, οι AGIs συνδυάζουν δύο μηχανισμούς, την αναστολή της πέψης των υδατανθράκων και τη διέγερση της ινγκρετινικής απόκρισης.

Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα [419] έδειξε ότι τα θεραπευτικά οφέλη των AGIs ενδέχεται να οφείλονται σε δευτερογενείς μεταβολικές επιδράσεις, που σχετίζονται με τη ζύμωση του αμύλου στο παχύ έντερο. Αυτή η διαδικασία μπορεί να τροποποιήσει τον μεταγευματικό μεταβολισμό και να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Μια ευρείας κλίμακας συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση Cochrane αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των AGIs σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo) ή άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες. Η ανάλυση επικεντρώθηκε σε κρίσιμους δείκτες όπως η θνησιμότητα, η νοσηρότητα που συνδέεται με το διαβήτη, η γλυκαιμική ρύθμιση, τα λιπίδια του πλάσματος, τα επίπεδα ινσουλίνης, το σωματικό βάρος, καθώς και στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι AGIs δεν επηρεάζουν τη συνολική θνησιμότητα ή νοσηρότητα που σχετίζεται με το διαβήτη. Ωστόσο, παρουσίασαν σαφώς ευνοϊκές επιδράσεις σε δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου σε σύγκριση με το placebo, τόσο μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης,

όσο και μείωση της γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικής γλυκόζης, καθώς και των επιπέδων ινσουλίνης. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα λιπίδια του πλάσματος, ενώ ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) μειώθηκε κατά 0.2 kg/m². Αντίθετα, η συνολική μείωση σωματικού βάρους δεν έφτασε στατιστική σημαντικότητα [414].

Σε άμεση σύγκριση με τις σουλφονουλουρίες, οι AGIs έδειξαν ελαφρώς ασθενέστερο γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά συνοδεύτηκαν από μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας και μεταγευματικής ινσουλίνης, στοιχείο που υποδηλώνει βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και μείωση της υπερινσουλιναιμίας. Αντιθέτως, οι συγκρίσεις με μετφορμίνη ήταν περιορισμένες για ασφαλή συμπεράσματα [420].

6.5 Αναστολείς SGLT2

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με αναστολείς SGLT2 οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (TC) και των τριγλυκεριδίων (TG) στο ορό [421] [422] [423]. Ωστόσο, παραμένει ανοιχτή η συζήτηση γύρω από το πως επηρεάζονται τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης (HDL-C) και της LDL-χοληστερόλης (LDL-C). Για παράδειγμα, η μελέτη των Calarkulu et al. [421] έδειξε ότι η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης (10mg/ημέρα) σε ασθενείς με διαβήτη οδήγησε σε μείωση της LDL κατά 13.4 mg/dl μέσα σε έξι μήνες. Αντίθετα, η μελέτη των Cha et al. κατέγραψε μία μικρή αύξηση κατά 1.3 mg/dl στην LDL μετά από 24 εβδομάδες λήψης της ίδιας θεραπείας, [424], εύρημα που συμφωνεί με αποτελέσματα προκλινικών μελετών σε ποντίκια από τους Basu et al. [425]. Παράλληλα, οι Schernthaner et al. ανέφεραν ότι η καναγλιφλοζίνη (300 mg/ημέρα) προκάλεσε αύξηση της LDL κατά 11.7% μετά από 52 εβδομάδες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [426].

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η κατανομή των υποκατηγοριών της LDL. Με βάση την ηλεκτροφόρηση GGE (Gradient Gel Electrophoresis), η LDL ταξινομείται σε τέσσερις κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων τις μεγάλες LDL I, τις ενδιάμεσες LDL II, τις μικρές LDL III και τις πολύ μικρές LDL IV [427] [428]. Μικρά ογκώδη σωματίδια LDL έχουν μεγαλύτερη τάση να οδηγήσουν σε μεταβολικές διαταραχές, [429] [430], παχυσαρκία [431] [432], διαβήτη [428] [433] και στεφανιαίας νόσου (CAD) [434]. Αυτό οφείλεται στον αυξημένο χρόνο παραμονής τους στην κυκλοφορία [435], την ευκολότερη διείσδυσή τους στο αρτηριακό τοίχωμα και την υψηλή ευαισθησία στην οξείδωση [436]. Επίσης, είναι γνωστό ότι οι οξειδωμένες και οι γλυκοζυλιωμένες LDL

εμφανίζουν υψηλή αθηρογόνο και προφλεγμονώδη δραστικότητα [434] [437]. Η σύγκρουση μεταξύ, της αύξησης της LDL με τη χρήση των SGLT2i και παράλληλα της καρδιοπροστατευτικής δράσης που προσφέρουν μπορεί να εξηγηθεί μέσα από τα ευρήματα των Hayashi et al., οι οποίοι έδειξαν ότι η δαπαγλιφλοζίνη (5mg/ημέρα) μειώνει τις sd LDL (LDL III, LDL IV) και αυξάνει τις lb LDL (LDL I, LDL II) μέσα σε μόλις 12 εβδομάδες θεραπείας [423]. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στις καρδιοπροστατευτικές δράσεις των SGLT2i [438] [439].

Όσον αφορά την HDL, τα δεδομένα των Kamijo et al. έδειξαν ότι μετά από 12 εβδομάδες λήψης της καναγλιφλοζίνης (100 mg/ημέρα), οι VLHDL (Very Large High-Density Lipoprotein) και οι LHDL (Large High-Density Lipoprotein) αυξήθηκαν κατά 10.9% και 11.5% αντίστοιχα. Αυτές οι μεταβολές ενδέχεται επίσης να συμβάλλουν στον μετριασμό του καρδιαγγειακού κινδύνου [440].

Σχετικά με τον λιπιδικό μεταβολισμό τα δεδομένα από πειραματικά μοντέλα υποδεικνύουν ότι οι SGLT2 αναστολείς δρουν σε πολλαπλά επίπεδα. Η μελέτη των Ji et al. σε ποντίκια έδειξε ότι η καναγλιφλοζίνη μειώνει την έκφραση του ενζύμου DGAT2 και ενισχύει την έκφραση του PPAR-α ενώ μειώνει το PPAR-γ [422]. Το DGAT2 είναι μία πρωτεΐνη που προάγει τη σύνθεση τριγλυκεριδίων, ενώ ο ενεργοποιητής PPAR-α ενισχύει την πρόσληψη και οξείδωση λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα στο ήπαρ. Αντίθετα, ο PPAR-γ σχετίζεται με την αποθήκευση λίπους, τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [441]. Η καταστολή του DGAT2 από την καναγλιφλοζίνη υποδηλώνει μείωση της ηπατικής συσσώρευσης τριγλυκεριδίων.

Η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη φαίνεται επίσης να ενεργοποιεί την έκκριση του FGF21, μία ηπατοκίνη που προκαλείται από τη νηστεία και διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης στα λιποκύτταρα, αλλά όχι σε άλλους τύπους κυττάρων και δρα μέσω της οδού Ras/MAP κινάσης. Επιπλέον, μπορεί να προκαλέσει συμπαθητική ενεργοποίηση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οδηγώντας σε κατανάλωση ενέργειας και απώλεια βάρους. Συγκεκριμένα, στην έρευνα των Osataphan et al. σε ποντίκια, το FGF21 έπαιξε σημαντικό ρόλο και ήταν απαραίτητο για τη μείωση της μάζας του λιπώδους ιστού, του μεγέθους των λιποκυττάρων και για την ενεργοποίηση της λιπόλυσης που προκάλεσε ο SGLT2i [442]. Οι Osataphan et al., μέσω της μελέτης τους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη ενεργοποίησε την AMPK μέσω της αναστολής του μιτοχονδριακού συμπλέγματος I, χωρίς αύξηση της ACC-CoA. Παρόλα αυτά, αυτή η αλλαγή στη φωσφορυλίωση της AMPK δεν παρατηρήθηκε σε αδύνατα ποντίκια. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η AMPK

δεν είναι πιθανό να αποτελεί τον κύριο μεσολαβητή της αύξησης της οξειδωσης των λιπαρών οξέων και της κετογένεσης [442].

Σχετικά με την εμππαγλιφλοζίνη, η μελέτη των Herrera et al. έδειξε ότι χορήγησή της οδηγεί σε σημαντική μείωση τόσο της γονιδιακής έκφρασης όσο και των επιπέδων της πρωτεΐνης CD36 (FAT, fatty acid translocase), στο καρδιακό ιστό αρουραίων μετά από έξι εβδομάδες [443]. Η CD36 αποτελεί μία βασική διαμεμβρανική πρωτεΐνη που διευκολύνει την είσοδο των λιπαρών οξέων στο κύτταρο και μπορεί να δεσμεύσει και να εσωτερικεύσει κολλαγόνο τύπου I και IV, οξειδωμένη LDL, καθώς και λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, ενώ παράλληλα συμμετέχει στην φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα, διευκολύνοντας την απομάκρυνση κυτταρικών υπολειμμάτων. Ακόμα, τα ευρήματά τους δείχνουν ότι η εμππαγλιφλοζίνη μπορεί να αντιστρέψει την αυτοφαγία, η οποία είναι ένας κρίσιμος μηχανισμός κυτταρικής ανακύκλωσης, πιθανώς μειώνοντας την δραστηριότητα του CD36 και εμποδίζοντας την παθολογική συσσώρευση λιπιδίων και οξειδωμένων μορίων που συνδέονται με καρδιομεταβολικές νόσους [443].

Επιπρόσθετα, τα δεδομένα των Xu et al. υποδεικνύουν ότι η εμππαγλιφλοζίνη ενεργοποιεί σημαντικές ρυθμιστικές οδούς του κυτταρικού μεταβολισμού. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση της φωσφορυλίωσης της AMPK αλλά και της ACC-CoA (Acetyl-CoA carboxylase), ένα ένζυμο που είναι ζωτικής σημασίας για το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, καθώς και αύξηση των επιπέδων FGF21 στο ήπαρ και στο πλάσμα. Συνοπτικά, η εμππαγλιφλοζίνη ανέστειλε την αύξηση του βάρους και παράλληλα μείωσε τη φλεγμονή που προκαλείται από την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη [444].

Η εμππαγλιφλοζίνη φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση και στο ίδιο το μυοκάρδιο, μειώνοντας τη συγκέντρωση σφιγγολιπιδίων, όπως οι σφιγγομυελίνες και τα κεραμίδια, καθώς και γλυκεροφωσφολιπιδίων [443]. Οι αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπιδίων καθώς και τα παραπάνω μόρια, φαίνεται να συνδέονται με την καρδιακή λιπτοτοξικότητα και αποτελούν κρίσιμους παθολογικούς μεσολαβητές στην ανάπτυξη διαβητικής καρδιομυοπάθειας και καρδιακής ανεπάρκειας. Η μείωσή τους υποδηλώνει ότι οι SGLT2 αναστολείς μπορούν να χρησιμεύσουν στην πρόληψη και τη θεραπεία όχι μόνο της διαβητικής καρδιομυοπάθειας, αλλά και δυνητικά προλαμβάνοντας καρδιαγγειακές επιπλοκές σχετιζόμενες με τον μεταβολισμό των λιπιδίων [445].

Τη χρήση της δαπαγλιφλοζίνης μελέτησαν οι Katsiadas et al. [446], όπου αναδείχθηκε μία σταθερή συσχέτιση μεταξύ του συγκεκριμένου αναστολέα και της προοδευτικής αύξησης του δείκτη ερυθροκυτταρικής κατανομής (RDW) σε ασθενείς με

καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια, στους 6 και στους 12 μήνες παρακολούθησης και η σύγκριση έγινε με άτομα που δεν λάμβαναν την θεραπεία. Η αύξηση που παρατηρήθηκε στον RDW συνδέθηκε θετικά με τα επίπεδα ερυθροποιητίνης, ενώ σχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της φερριτίνης και του φυλλικού οξέος. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι αρχικές τιμές RDW αποτέλεσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τον κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας εντός ενός έτους, τόσο στην ομάδα θεραπείας όσο και στην ομάδα ελέγχου [446].

Η αύξηση του RDW φαίνεται να αντικατοπτρίζει έναν συνδυασμό παθοφυσιολογικών διεργασιών που χαρακτηρίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια και το διαβήτη, όπως το έντονο οξειδωτικό στρες, η συστηματική φλεγμονή και οι διαταραχές στην αιμοποίηση, οι οποίες συμβάλλουν στην εμφάνιση αναιμίας χρόνιας νόσου [447]. Η EPO, που παράγεται στους νεφρούς ως απάντηση σε περίπτωση εμφάνισης υποξαιμίας, αποτελεί κύριο ενεργοποιητή της ερυθροποίησης [448] [449]. Η διεγερμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων αυξάνει το ποσοστό νεαρών, μεγαλύτερων σε μέγεθος κυττάρων στην κυκλοφορία, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του RDW, δηλαδή σε μεγαλύτερο βαθμό ανισοκυττάρωσης [450].

Οι αναστολείς SGLT2, φάρμακα με αποδεδειγμένα καρδιοπροστατευτικά οφέλη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτη [451], είναι ήδη γνωστό ότι αυξάνουν τον αιματοκρίτη, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει πλήρως διασαφηνιστεί [452]. Μία υποανάλυση της κλινικής δοκιμής AMPA-HEART CardioLink-6 έδειξε ότι η εμπαγλιφλοζίνη αύξησε σημαντικά τα επίπεδα EPO, προκάλεσε μεταβολές στη μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αύξηση RDW), μείωσε τα αποθέματα φερριτίνης και αύξησε τον αιματοκρίτη, υποστηρίζοντας ότι οι SGLT2i ενισχύουν την ερυθροποίηση μέσω αύξησης της ενδογενούς ερυθροποιητίνης [453]. Ανάλογα ευρήματα προήλθαν και από άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, όπου η δαπαγλιφλοζίνη αύξησε τα επίπεδα EPO και αιματοκρίτη, ενώ μείωσε την ηπατιδίνη και τη φερριτίνη, υποδεικνύοντας ότι οι SGLT2i κινητοποιούν τα αποθέματα σιδήρου και καταστέλλουν ανασταλτικούς παράγοντες της ερυθροποίησης [454].

Στο πλαίσιο αυτό, η συσχέτιση της αύξησης του RDW με αυξημένες τιμές EPO στο παρόν δείγμα ενισχύει την υπόθεση ότι η δαπαγλιφλοζίνη διεγείρει την αιμοποίηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτη. Η αρνητική συσχέτιση του RDW με φερριτίνη και φυλλικό οξύ πιθανότατα αντικατοπτρίζει την αυξημένη κατανάλωση των

απαραίτητων αυτών θρεπτικών στοιχείων στη διαδικασία παραγωγής νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Παράλληλα, η θετική συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ φερριτίνης με σίδηρο και λευκών αιμοσφαιρίων καθώς και η αρνητική σχέση της φερριτίνης με τον διαλυτό υποδοχέα τρανσφερίνης, καταδεικνύουν την πολύπλευρη εμπλοκή των μηχανισμών φλεγμονής, αποθήκευσης σιδήρου και ερυθροποίησης [454] [455] [456].

Η ηλικία αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει το RDW. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι τιμές RDW αυξάνονται σταθερά με την πάροδο των ετών, με άτομα άνω των 60 ετών να εμφανίζουν κατά 11% υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με νεότερες ηλικίες [457], ενώ αντίστοιχα δεδομένα από μεγάλα επιδημιολογικά δείγματα επιβεβαιώνουν την ανοδική τάση [458]. Η γήρανση συνοδεύεται από αυξημένη φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και συχνές ανεπάρκειες σε βασικούς παράγοντες της ερυθροποίησης, όπως ο σίδηρος, το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη B12, οι οποίοι συμβάλλουν σε διαταραχές στη φυσιολογική ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και κατά συνέπεια σε αυξημένη ανισοκυττάρωση [459] [460]. Αυτή η τάση επιβεβαιώθηκε και στην εργασία των Katsiadas et al., όπου η ηλικία συσχετίστηκε θετικά με το RDW [446].

Συνολικά, τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι η χορήγηση SGLT2i ενδέχεται να ενεργοποιεί μηχανισμούς αιμοποίησης, αυξάνοντας το RDW σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτη. Παρότι στον πληθυσμό της μελέτης η αύξηση του RDW δεν μεταφράστηκε σε βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα στην ομάδα δαπαγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αυτό πιθανότατα οφείλεται στον μικρό αριθμό ανεπιθύματων συμβάντων [446].

Το RDW αποτελεί γνωστό προγνωστικό δείκτη στην καρδιακή ανεπάρκεια [461] [462]. Η αύξηση που παρατηρείται κατά τη θεραπεία με SGLT2i δεν φαίνεται να αναιρεί τα καθιερωμένα καρδιοπροστατευτικά του οφέλη [463] [464] [465] [466]. Ένας από αυτούς είναι η μείωση του οξειδωτικού στρες μέσω αναστολής της οδού της οξειδάσης της ξανθίνης [467] [468], διαδικασία που επίσης έχει συσχετιστεί με αυξημένες τιμές RDW [469] [470].

Στην μελέτη των Hoca et al. [471], διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της χρήσης αναστολέων SGLT2 και των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (Hb) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χωρίς κλινική αναιμία ή προχωρημένη νεφρική νόσο. Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν SGLT2 αναστολείς εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα Hb σε σύγκριση με εκείνους που δεν λάμβαναν τη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων. Η διαφορά αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμη και μετά

την προσαρμογή των παραμέτρων όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η κρεατινίνη και οι δείκτες ηπατικής λειτουργίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι SGLT2i ασκούν αιμοποιητική δράση ανεξάρτητα από τη γλυκαιμική ρύθμιση.

Μία μετα-ανάλυση των Kanbay et al. [472], κατέδειξε ότι οι SGLT2i αυξάνουν σημαντικά τόσο την Hb όσο και τον Hct, επισημαίνοντας ότι αυτό το αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά σε αιμοσυμπύκνωση. Καθώς σε καθαρή αιμοσυμπύκνωση αναμένεται πτώση λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων λόγω μείωσης του ενδαγγειακού όγκου [473] [474], η απουσία αύξησης σε WBC και PLT στους χρήστες SGLT2i ενισχύει την άποψη ότι η αύξηση της Hb δεν οφείλεται μόνο σε μεταβολές του όγκου πλάσματος. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν συμμετοχή νεφρικών και συστηματικών μηχανισμών, όπως η ενίσχυση της παραγωγής ερυθροποιητίνης (EPO), η βελτίωση της νεφρικής οξυγόνωσης και η μείωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες [471].

Δεδομένου ότι η υπεργλυκαιμία συνδέεται άμεσα με το οξειδωτικό στρες, οι επιδράσεις των SGLT2i θεωρούνται ως ένας έμμεσος αντιοξειδωτικός μηχανισμός, ο οποίος μειώνει περαιτέρω τη δημιουργία ελευθέρων ριζών. Οι επιδράσεις των αναστολέων αυτών στη μείωση του οξειδωτικού στρες μπορεί να αντικατοπτρίζονται στα αναφερόμενα κλινικά οφέλη που παρατηρήθηκαν στους καρδιαγγειακούς και νεφρικούς δείκτες μέσω των κλινικών δοκιμών EMPA-REG και CANVAS [475].

6.6 Ινσουλίνη

Ο ρόλος της ινσουλίνης στη ρύθμιση της ιοντικής διαπερατότητας σε «ευαίσθητους» ιστούς είναι γνωστός εδώ και πάρα πολλά χρόνια. Η αναφορά παρουσίας υποδοχέα ινσουλίνης στην πλασματική μεμβράνη των ανθρώπινων ερυθροκυττάρων από τους Gambhir et al. [476], άνοιξε νέες προοπτικές για τη μελέτη της αλληλεπίδρασης ορμόνης-στόχου στα φαινόμενα διαπερατότητας, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της ινσουλίνης στη μεταφορά μεταβολιτών από το ανθρώπινο ερυθροκύτταρο δεν είχε τεκμηριωθεί [477]. Εξαίρεση αποτέλεσε μία παλαιότερη αναφορά για τη διαπερατότητα της γλυκόζης [478], η οποία όμως δεν επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερες μελέτες. Δεδομένης της πολυπλοκότητας των μηχανισμών ιοντικής διαπερατότητας του ερυθροκυττάρου [479] και της παρουσίας υποδοχέα ινσουλίνης ανάλογου με εκείνους άλλων θηλαστικών ιστών [476] [480]

[481], το ανθρώπινο ερυθροκύτταρο αναδεικνύεται σε ιδιαίτερα κατάλληλο μοντέλο για τη διερεύνηση της φυσιολογικής δράσης της ινσουλίνης σε φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα στη μεμβράνη.

Τα παραπάνω ευρήματα των παραπάνω ερευνών υποδεικνύουν πειστικά ότι η ινσουλίνη μπορεί να τροποποιήσει την ιοντική διαπερατότητα των άθικτων ερυθροκυττάρων, διεγείροντας ροή νατρίου μέσω ενίσχυσης της (Na⁺-K⁺)-ΑΤΡάσης. Ο μηχανισμός φαίνεται να περιλαμβάνει αύξηση των διαθέσιμων «αντλητικών» θέσεων. Η εκλεκτικότητα της ορμονικής δράσης ενισχύεται από τη συμπεριφορά της μεμβρανικά συνδεδεμένης 5'-νουκλεοτιδάσης, η οποία υπό την παρουσία ινσουλίνης μεταβάλλεται προς την αντίθετη κατεύθυνση, υποστηρίζοντας ότι ο μηχανισμός της αντλίας Na⁺ αποτελεί ειδικό στόχο της ινσουλίνης στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα [482].

Από την μελέτη των Baldini et al. [482], μετά από πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε άθικτα ερυθροκύτταρα αλλά και σε απομονωμένες πλασματικές μεμβράνες υγιών ατόμων, το πρώτο συμπέρασμα που προέκυψε είναι πως η ινσουλίνη διεγείρει ειδικά και δοσοεξαρτώμενα τον μηχανισμό της ενεργούς εξώθησης νατρίου στα άθικτα κύτταρα. Η καταγραφή του φαινομένου γινόταν πάντοτε μετά από ορμονική επώαση άθικτων ερυθροκυττάρων, κάτω από βέλτιστες πειραματικές συνθήκες τόσο για τις μετρούμενες παραμέτρους όσο και για τη δέσμευση της ινσουλίνης στα ερυθροκύτταρα [476]. Η στοχευμένη δράση της ινσουλίνης τεκμηριώνεται περαιτέρω από την αδυναμία παρόμοιων ειδών ινσουλίνης (π.χ. προΐνσουλίνη χοίρου) να αναπαράγουν τα φαινόμενα που παρατηρήθηκαν. Επιπλέον, η ευαισθησία των ερυθροκυττάρων ελέγχθηκε υπό παρουσία αλβουμίνης βοοειδούς προέλευσης, ώστε να αποκλειστούν πιθανές μη-ειδικές πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις με το μεμβρανικό περιβάλλον. Η διέγερση της (Na⁺-K⁺)-ΑΤΡάσης μετά από την επίδραση της ινσουλίνης δοκιμάστηκε σε μία σειρά πειραμάτων με διαφορετικές παραμέτρους pH και θερμοκρασιών, καθώς είναι γνωστό ότι τροποποιούν τη δέσμευση της ινσουλίνης στα ερυθροκύτταρα. Επίσης, η αντίρροπη απόκριση της 5'-νουκλεοτιδάσης, η οποία αποτελεί γνωστή διαμεμβρανική πρωτεΐνη μεταφοράς [483], ως προς τη λειτουργία της (Na⁺-K⁺)-ΑΤΡάσης, φαίνεται να υποστηρίζει την άποψη ότι ο μηχανισμός άντλησης Na⁺ αποτελεί εκλεκτικό στόχο της δράσης της ινσουλίνης στα ερυθροκύτταρα.

Εξετάστηκε επίσης το κατά πόσο η ινσουλίνη μεταβάλλει τη ρευστότητα των μεμβρανικών λιπιδίων είτε σε απομονωμένες μεμβράνες είτε σε άθικτα κύτταρα, αλλά

δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές [482]. Αυτό το εύρημα διαφοροποιείται από αποτελέσματα μελετών που έγιναν στο ήπαρ, όπου σημειώθηκε άμεση μείωση της μεμβρανικής ρευστότητας [484] [485] [486] [487], ενώ στα ερυθρά τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά [488] [489].

Τα αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποιήθηκαν με τη συμμετοχή ασθενών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έδειξαν ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με ινσουλινοθεραπεία συνοδεύεται από πτώση των συνολικών επιπέδων ορού και των επιπέδων των VLDL (Very Low Density Lipoprotein) τριγλυκεριδίων, καθώς και από ουσιαστικές μεταβολές στη σύσταση των λιπαρών οξέων τόσο στα λιπίδια του πλάσματος όσο και στα λιπίδια της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων [490]. Συγκεκριμένα, σημειώνεται σημαντικότερη μείωση των ενδογενών λιπαρών οξέων του πλάσματος σε σύγκριση με τη μείωση των εξωγενών. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους όπως είναι ο μη ρυθμισμένος διαβήτης τύπου 2, όπου σε αυτή την περίπτωση η ροή των λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό προς την κυκλοφορία αυξάνεται λόγω ενεργοποίησης της λιπόλυσης. Στην περίπτωση αυτή, η αποτελεσματική χρήση της ινσουλίνης οδηγεί στον περιορισμό αυτής της ροής. [491] [492] [493]. Δεδομένα άλλων μελετών υποδεικνύουν επίσης ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη στο διαβήτη τύπου 2 δεν περιορίζεται στον μεταβολισμό της γλυκόζης αλλά επεκτείνεται και στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Μάλιστα, η καταστολή της συγκέντρωσης, της μεταφοράς και της οξείδωσης των λιπαρών οξέων από την ινσουλίνη κρίνεται ανεπαρκής στην περίπτωση του διαβήτη τύπου 2 [493] [494] [495]. Η ινσουλινοθεραπεία, παρόλα αυτά, βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη για τον μεταβολισμό της γλυκόζης [496] [497] και είναι επακόλουθο η βελτιωμένη δράση της ινσουλίνης στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων να εξηγεί τη μείωση των λιπαρών οξέων του πλάσματος.

Αποτελεί γεγονός ότι η ύπαρξη αυξημένου αριθμού ελεύθερων λιπαρών οξέων, η υπεργλυκαιμία καθώς και η υπερινσουλιναίμία συμβάλλουν στην αυξημένη παραγωγή VLDL στο διαβήτη τύπου 2 [498] [499] [500] [501]. Η διαπιστωμένη μείωση των ενδογενών λιπαρών οξέων στα VLDL τριγλυκερίδια υποδηλώνει ότι κατά τη διάρκεια της ινσουλινοθεραπείας, μειώνεται η ροή λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό προς το ήπαρ. Αυτό είναι αναμενόμενο, αφού ο λιπώδης ιστός περιέχει σχετικά περισσότερα ενδογενή από ό,τι εξωγενή λιπαρά οξέα [502]. Η χρήση από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων επίσης οδηγεί σε μείωση των VLDL τριγλυκεριδίων μέσω μείωσης της ηπατικής τους παραγωγής [503]. Παράλληλα, η LPL

στο λιπώδη ιστό των ασθενών της παραπάνω μελέτης [490], φάνηκε να αυξάνεται 2.5 φορές με την ινσουλίνη [504]. Συνολικά, τα αποτελέσματα της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των VLDL έχουν διπλό χαρακτήρα, αφενός μειώνει την παραγωγή τους και αφετέρου ενισχύει την απομάκρυνσή τους.

Δεύτερο εύρημα της μελέτης των Tilvis et al., ήταν σχετικά με την εξάρτηση της σύστασης των λιπαρών οξέων των λιπιδίων του ορού και των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων από το βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου. Πριν τη χορήγηση ινσουλίνης, καθώς και κατά την περίοδο της θεραπείας, αλλά με λιγότερη συνέπεια, όσο πιο υψηλά ήταν η HbA1c τότε, τόσο πιο υψηλό ήταν και το ποσοστό περιεκτικότητας σε λινολεϊκό οξύ (LA, linoleic acid), ενώ τόσο πιο χαμηλά ήταν τα μεταβολικά του προϊόντα. Αυτή η παρατήρηση συμβαδίζει με ευρήματα άλλων ερευνών πάνω στο διαβήτη [505] [506], υποστηρίζοντας την άποψη ότι η μετατροπή του λινολεϊκού οξέος που λαμβάνεται από τη δίαιτα του ατόμου σε πρόδρομα λιπαρά οξέα προστανοειδών είναι ανεπαρκής σε διαβητικούς ασθενείς που δεν έχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο [505] [506] [507]. Τέλος, αξιοσημείωτο είναι ότι οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη σύσταση των λιπαρών οξέων των λιπιδίων των ερυθροκυττάρων συμβαδίζουν με εκείνες των λιπιδίων του ορού. Παρότι τα επίπεδα των εξωγενών λιπαρών οξέων στον ορό μειώθηκαν με τη χορήγηση ινσουλίνης, το ποσοστό διάφορων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα αυξήθηκε κατά παρόμοιο τρόπο με τα λιπίδια του ορού [490].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία έδειξε πως τα ερυθροκύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικοί δείκτες των διαταραχών που επιφέρει ο σακχαρώδης διαβήτης στη γλυκαιμική και οξειδοαναγωγική ομοιόσταση. Η υπεργλυκαιμία, μέσω μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης και αυξημένου οξειδωτικού φορτίου, μεταβάλλει τη λιπιδική σύσταση και τη ρευστότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, επηρεάζοντας τις ρεολογικές ιδιότητες των ερυθροκυττάρων. Οι μεταβολές αυτές δεν είναι απλώς βιοχημικές καθώς μπορούν να προκαλέσουν ανεπαρκή αιμάτωση, ιστική υποξία αλλά και να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς που συνδέονται με μικροαγγειοπάθειες και μακροαγγειοπάθειες όπως η νεφροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και το διαβητικό πόδι. Στο πλαίσιο αυτό, δείκτες όπως η HbA1c, MCV, RDW αλλά και αιμορρολογικές παράμετροι όπως η παραμορφωσιμότητα, η ρευστότητα μεμβράνης και η συσσωμάτωση, αποκτούν ιδιαίτερη διαγνωστική αλλά και προγνωστική αξία για τη διάγνωση, την παρακολούθηση της νόσου και την ανταπόκρισή της στη θεραπεία.

Από την ανάλυση όλων των διαθέσιμων δεδομένων προκύπτει ότι τόσο ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 όσο και ο τύπου 2 συσχετίζονται με τις αλλαγές στη ρευστότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Οι μεταβολές αυτές εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου, το λιπιδαιμικό προφίλ αλλά και την παρουσία η μη περαιτέρω επιπλοκών. Ωστόσο, υπάρχουν κάποια χαρακτηριστικά που παραμένουν σταθερά όπως είναι η αύξηση της χοληστερόλης που επιφέρει διαταραχή στο λόγο χοληστερόλης/φωσφολιπιδίων, η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των μεμβρανικών πρωτεϊνών αλλά και οι αλλαγές που υφίστανται τα λιπαρά οξέα. Αυτές οι μεταβολές επηρεάζουν την μηχανική συμπεριφορά των ερυθροκυττάρων, ευνοούν την συσσωμάτωση και επιβαρύνουν τη μικροκυκλοφορία.

Σε θεραπευτικό επίπεδο οι επιδράσεις των αντιδιαβητικών θεραπειών δεν επηρεάζουν μόνο τα επίπεδα της γλυκόζης. Η μετφορμίνη είναι το φάρμακο πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 καθώς πέρα από την ρύθμιση της γλυκόζης, μειώνει την HbA1c (μέση μείωση 0.9-1.0%), μειώνει τη θνησιμότητα και παρουσιάζει ευνοϊκές επιδράσεις στις νοσηρότητες που συνδέονται με το διαβήτη. Οι σουλφονουλourίες, αν και αποτελεσματικές στη γλυκαιμική ρύθμιση, δεν έχει αποδειχθεί ακόμα ότι επιδρούν θετικά στα ποσοστά θνησιμότητας, ενώ

παράλληλα συνοδεύονται από κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας. Οι θειαζολιδινεδιόνες βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία όμως ως αναφορά την επίδρασή τους στα καρδιαγγειακά συμβάντα υπάρχουν αντικρουόμενες ενδείξεις. Η ροσιγλιταζόνη έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακό θάνατο, ενώ η μελέτη PROactive ανέφερε μείωση ενός δευτερεύοντος συνδυαστικού καρδιαγγειακού δείκτη.

Αντιθέτως, οι αναστολείς SGLT2 και οι αγωνιστές GLP-1 παρουσιάζουν δεδομένα που φαίνεται να υπερισχύουν έναντι των άλλων αντιδιαβητικών θεραπειών όσον αφορά τις επιδράσεις τους στα ερυθροκύτταρα. Παρόλο που οι αναστολείς SGLT2 έχουν επισημανθεί για την ικανότητά τους να διατηρούν νεφρική λειτουργία, να μειώνουν τα ποσοστά νοσηλείας και τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, οι GLP-1 RAs συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο διαβητικής κετοξέωσης αλλά και σημαντικότερη μείωση επιπέδων της HbA1c. Σχετικά με τους αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης, αν και το καθαρό γλυκαιμικό όφελος είναι χαμηλότερο από αυτό της μετφορμίνης και των TZDs, είναι πιο ασφαλείς, με λιγότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες και μειώνουν τη μεταγευματική γλυκόζη.

Πέρα από τις φαρμακευτικές αγωγές, είναι απαραίτητο οι διαβητικοί ασθενείς να αλλάξουν και τρόπο ζωής, ενσωματώνοντας στην καθημερινότητά τους την τακτική άσκηση, τη βελτιωμένη διατροφή και να στοχεύσουν στην απώλεια βάρους όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Με τις αλλαγές αυτές μειώνεται το οξειδωτικό στρες και βελτιώνεται το λιπιδαιμικό προφίλ, συνεισφέροντας έμμεσα στην υγεία των ερυθροκυττάρων.

Συνοψίζοντας, τα ερυθροκύτταρα αναδεικνύονται σε κεντρικό και διαγνωστικό στόχο στη διαβητολογία. Η βελτιστοποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής, με έμφαση στη μετφορμίνη, τους SGLT2 αναστολείς και τους GLP-1 αγωνιστές, σε συνδυασμό με παρεμβάσεις στο τρόπο ζωής, φαίνεται να μπορούν να επιφέρουν βελτιώσεις στην αιμορεολογία και κατ'επέκταση στην πρόγνωση της ασθένειας. Η στοχευμένη μελέτη και θεραπευτική ανάλυση της λιπιδικής σύστασης της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης αποτελεί ελπίδα για τον περιορισμό των επιπλοκών του διαβήτη και αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ

Η παρούσα εργασία ανέδειξε ότι η λιπιδική σύσταση και η ρευστότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης αποτελούν ιδιαίτερα υποσχόμενους βιοδείκτες για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του σακχαρώδη διαβήτη και των επιπλοκών του. Παρά τις σημαντικές γνώσεις που έχουν συσσωρευτεί, το πεδίο ερευνών παραμένει ακόμα σχετικά καινούργιο. Απαιτείται λοιπόν, μία συστηματική, πολυεπίπεδη προσέγγιση που θα επιτρέψει την ενσωμάτωση των δεικτών μεμβρανικής λειτουργίας στην κλινική πράξη.

Βασικό πρώτο βήμα αφορά την τυποποίηση των μεθοδολογιών μέτρησης της ρευστότητας, καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ένας ενιαίος τρόπος αξιολόγησης. Η ανάπτυξη ενοποιημένων πρωτοκόλλων ενσωματώνοντας προηγμένες τεχνολογίες όπως η High Resolution Lipidomics με μοντέλα μηχανικής μάθησης, θα μπορούσε να συμβάλει στη δημιουργία ολοκληρωμένων δεικτών για τη ρευστότητα της μεμβράνης. Οι τυποποιημένες διαδικασίες μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ενός ενοποιημένου βιοδείκτη, ο οποίος θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα στην κλινική πράξη για τη διάγνωση την παρακολούθηση και τη διαχείριση των επιπλοκών σε διαβητικούς ασθενείς. Η προοπτική αυτή ανοίγει το δρόμο για πραγματική εξατομικευμένη ιατρική, καθώς με βάση τα αποτελέσματα θα μπορούν να περιλαμβάνονται προσαρμοσμένες διατροφικές συστάσεις, φαρμακολογικές παρεμβάσεις και αλλαγές στον τρόπο ζωής με στόχο τη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής του κάθε ασθενούς. Ένα παράδειγμα για την συνεισφορά της τεχνολογίας στην προηγμένη ιατρική, αποτελεί η ανάπτυξη Personalized Metabolic Avatars (PMAs) χρησιμοποιώντας νευρωνικά δίκτυα gated recurrent unit (GRU) για την πρόβλεψη του βάρους, όπου αναδεικνύονται οι δυνατότητες της τεχνολογίας στη διαχείριση και την πρόληψη τέτοιων παθήσεων, όπως η παχυσαρκία.

Όσον αφορά τις μελλοντικές κλινικές εφαρμογές, η αξιολόγηση της ρευστότητας της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων θα μπορούσε να προσφέρει έναν νέο βιοδείκτη για την πρόβλεψη της εμφάνισης του διαβήτη. Οι διάφορες μεταβολές που υφίσταται υποδηλώνουν υποκείμενες μεταβολικές διαταραχές, όπως αλλαγές στη λιπιδική σύνθεση, γλυκοζυλίωση και οξειδωτικό στρες, οι οποίες συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία του διαβήτη. Με αυτό τον τρόπο θα είναι δυνατή η έγκαιρη διάγνωση των πρόωρων συμπτωμάτων του διαβήτη, πριν προλάβει να εμφανιστεί σημαντική

μεταβολική δυσλειτουργία, επιτρέποντας την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου. Παράλληλα, απαιτούνται πιο ολοκληρωμένες έρευνες για τον εντοπισμό και επικύρωση παραγόντων που μπορούν να αποκαταστήσουν ή και να διατηρήσουν τη βέλτιστη ρευστότητα της μεμβράνης σε διαβητικούς ασθενείς. Τεχνικές όπως η High Resolution Lipidomics και βελτιωμένες μέθοδοι φασματοσκοπίας θα μπορούσαν να αποκαλύψουν νέες πτυχές σχετικές με την μεμβράνη των ερυθροκυττάρων προσφέροντας με αυτό τον τρόπο λεπτομερείς στόχους για παρέμβαση. Επιπρόσθετα, η διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ ενδοκρινολογίας, βιοφυσικής, βιοχημείας, κλινική επιστήμης και υπολογιστικής μοντελοποίησης κρίνεται απαραίτητη ώστε να γεφυρωθούν τα διαφορετικά επίπεδα ανάλυσης και να οδηγήσουν σε συνεργιστικές προσεγγίσεις για την ανάπτυξη θεραπειών.

Σχετικά με τις θεραπείες, μπορούν να διερευνηθούν συγκεκριμένα φάρμακα που έχουν σχεδιαστεί για την άμεση ρύθμιση της ρευστότητας της μεμβράνης, συμπεριλαμβανομένων και νέων κατηγοριών ενώσεων, οι οποίες ενσωματώνονται σε λιπιδικές διπλοστιβάδες και μεταβάλλουν τις φυσικές ιδιότητές τους προς όφελός τους. Αναστολείς ενζύμων ή ενεργοποιητές στοχεύουν στο μεταβολισμό και τη σύνθεση των λιπιδίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη ρύθμιση της σύνθεσης των λιπαρών οξέων και τη βελτίωση της ρευστότητας της μεμβράνης. Επιπλέον, αν και βρίσκονται ακόμα σε αρχικό πειραματικό στάδιο, οι γονιδιακές θεραπείες που στοχεύουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και του οξειδωτικού στρες σε γενετικό επίπεδο έχουν τις προοπτικές να προσφέρουν μακροπρόθεσμες λύσεις για τη διατήρηση της υγιούς ρευστότητας της μεμβράνης.

Τέλος, οι μακροχρόνιες μελέτες που στόχους τους είναι η παρακολούθηση των αλλαγών που υφίσταται η ρευστότητα της μεμβράνης και των λιπιδαιμικών προφίλ σε διαβητικούς ασθενείς, μπορούν να βοηθήσουν στην ανάλυση της εξέλιξης των μεταβολών της μεμβράνης και της συσχέτισής τους με τα κλινικά αποτελέσματα. Μέσω αυτού του τύπου ερευνών θα αποκομιστούν πολύτιμα δεδομένα για τη βελτιστοποίηση των προγνωστικών μοντέλων και την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών στρατηγικών για τη βέλτιστη φροντίδα των ασθενών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] IDF Diabetes Atlas, (2013) International Diabetes Federation, Sixth edition, 24 Ιούνιος 2016. [Ηλεκτρονικό]. Available: www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=76.
- [2] Ζαΐμη Τερψιθέα, Προσδιορισμός αντισωμάτων έναντι διαιτητικών αντιγόνων και προϊόντων AGEs σε ασθενείς με προδιαβήτη και διαβήτη και συσχέτισή τους με την ανάπτυξη της νόσου και των επιπλοκών της, Θεσσαλονίκη : Μεταπτυχιακή διατριβή, Διεθνές Πανεπιστήμιο Ελλάδος Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, 2020.
- [3] Shin S., Ku Y., Babu N., Singh M. , Erythrocyte deformability and its variation in diabetes mellitus., *Indian Journal of Experimental Biology*. 2007;45(1):121–128.
- [4] Μελιδώνης Ανδρέας, Προδιαβήτη και σακχαρώδη διαβήτη: Νεότερα Δεδομένα, Διαβητολογικό κέντρο <Τζάνειο> ΠΓΝ Επιστημονικά Χρονικά 8-12.
- [5] Davinson, Γενικές αρχές και κλινική οράξη της ιατρικής , Παθολογία, Εκδόσεις Παρισιάνου σελ. 667-711, 2003.
- [6] Αγραφιώτου Δέσποινα, Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης και Διατροφή, Λάρισα: Διπλωματική Εργασία, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Τμήμα Ιατρικής Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών: Η διατροφή στην υγεία και στη νόσο, 2017.
- [7] Κατσίκης Ν., Φ. Ηλιάδης, Α. Ζαντίδης, Τ. Διδάγγελος, Σακχαρώδης Διαβήτης: Διάγνωση και ταξινόμηση, *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 2010.
- [8] Ματθαιολαμπακη Σ. Φωτεινή, Διαβήτης στην κύηση, Αθήνα: Γ μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Αττικών, 2018.
- [9] Σωτηρίου Α. Ράπτη, Εσωτερική Παθολογία, Εκδόσεις Παρισιάνου σελ. 2114-2122, 2006.
- [10] WHO (World Health Organization), Promoting optimal fetal development: report of the technical consultation., Geneva: <http://www.who.int/diabetes/en/>, 2006.
- [11] McPhee S., Papadakis M., Rabow W., CURRENT Medical Diagnosis and Treatment, McGraw-Hill Medical, 50 ed, 2010.
- [12] Brownlee M., Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature*, 813-820, 2001.
- [13] Καλαντζής Κωνσταντίνος, Ιστορική αναδρομή του διαβήτη, *Medical-history-diabetology* 2012.
- [14] Κοπάνου Σταυρούλα, Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης Νεότερα Δεδομένα, Θεσσαλονίκη: Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα, 2012.
- [15] Nathan D. M., Diabetes mellitus, *Scientific American Medicine*. Rubenstein E. and Federman D. (Eds). Scientific American, Inc. 1993.
- [16] Bartsokas C. S., Dacou-Vouretakis C., Damianaki D, et al., Epidemiology of childhood IDDM in Athens: trends in incidence for the years 1989-1995, *Diabetologia*, 1998.
- [17] Τούντας Χ., Διαβήτης, η διαχρονική του πορεία στην Ελλάδα, Αθήνα: Διαβητολογική Εταιρεία, 2005.
- [18] Luft R., Oskar Minkowski: Discovery of the pancreatic origin of diabetes, 1889, *Diabetologia*. 1989 Jul;32(7):399-401. doi: 10.1007/BF00271257. PMID: 2680696..
- [19] Νικοπούλου Α., Διαβητική Κετοξέωση, Θεσσαλονίκη: Α προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ <ΑΧΕΠΑ>, *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 24,4: 220-234, 2011.

- [20] Hedon E., Diabete pancreatique, Travaux de physiologie, O. Doin, Paris, 1898.
- [21] Καλατζής Κ. Παθολόγος - Διαβητολόγος., 2014. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://diabetology.gr/medical-history/39-diabetes->.
- [22] Bliss M., The discovery of insulin, Chicago: The University of Chicago Press, 1982.
- [23] Χατζημπούγιας Ι. , Στοιχεία Ανατομικής του ανθρώπου, Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, 2009.
- [24] Πανελλήνιο Σχολικό Δίκτυο, <https://noikono.sites.sch.gr/endokrineis-adenes/>.
- [25] Silbernage S., Desporoulos A., Εγχειρίδιο φυσιολογίας, 1η Έκδοση, Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2010.
- [26] Συντώσης Λ., Σκενδέρη Κ., Διατροφή και Μεταβολισμός, 2016.
- [27] Καραμήτσος Δ. Θ., Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2η Έκδοση, 2009.
- [28] Καζάκος Κ., Μεταβολές των επιπέδων ινσουλίνης και C-πεπτιδίου σε άτομα με ΣΔ2 και νευροπάθεια του ΑΝΣ, Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 19(2), 130-134, 2006.
- [29] Σαχίνη-Καρδάση Άννα, Πάνου Μαρία, Παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική. Νοσηλευτικές διαδικασίες, Αθήνα: 3ος τόμος, Εκδόσεις Βήτα, 2006.
- [30] Lemone P., Burke K., Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική: Κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς., Αθήνα: Επιστημονική Επιμέλεια: Ηρώ Παναουδάκη-Μπροκαλάκη. 2ος Τόμος, 3η Έκδοση, Εκδόσεις Λάγος, 2006.
- [31] Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW., Type 1 diabetes., Lancet. 2014 Jan 4;383(9911):69-82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23890997; PMCID: PMC4380133.
- [32] DeFronzo, R.A. , Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus., Ann. Intern. Med 131, 281–303 (1999).
- [33] Κούλιας Εμμανουήλ, Επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στη λιπώδη νόσο του ήπατος ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με έμφαση στις νεότερες αντιδιαβητικές θεραπείες, Διδακτορική Διατριβή, Β Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών 2025.
- [34] Gayso-Diz, P., Otero-Gonzalez, A., Rodriguez-Alvarez, M.X. et al., Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study, BMC Endocr Disord 13, 47 (2013). <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>.
- [35] Petersmann A., Muller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al., Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus, Exp Clin Endocrinol Diabetes, Dec; 127 (S 01):S1-7, 2019.
- [36] Χρόνη Βιολέτα, Διερεύνηση της συσχέτισης του γλυκαιμικού ελέγχου με το διατροφικό προφίλ ενήλικων ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, υπό αντλία ινσουλίνης (IP) σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης (MDI), μία πιλοτική μελέτη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών, Θεσσαλονίκη : Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών Εφαρμοσμένη Διατροφή και Προαγωγή Υγείας κατεύθυνση Κλινική Διατροφή Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, 2024.
- [37] Κούρτης Α., Μακέδου Κ., Ρούσσοι Δ., , Διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης, Ελληνική και Μαιευτική και Γυναικολογία. 20 (1): 24-31, 2008.

- [38] American Diabetes Association, Standards of medical care in Diabetes, *Diabetes Care* 2011, 34 (suppl. 1): S11-S61, 2011.
- [39] Κουτσοβασίλης Α., Μελιδώνης Α., 'Προδιαβήτης' στο βιβλίο του Μελιδώνη Α. 'Σακχαρώδης Διαβήτης 2010', Εκδόσεις Παρισιανού, 2020.
- [40] Herold Gerd, *Εσωτερική Παθολογία*, Εκδόσεις Παρισιανού σελ. 1111-1155, 2014.
- [41] Ελληνική διαβητολογική εταιρεία, Εθνικό Κέντρο Διαβήτη, Εθνικό σχέδιο δράσης για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη και των επιπλοκών του, 2012.
- [42] American Diabetes Association., Standards of medical care in diabetes, (2012)., *Diabetes Care*. 2012;35(Supplement 1):S11–S63. doi: 10.2337/dc12-s011.
- [43] American Diabetes Association, Standards of medical care in Diabetes, *Diabetes Care* 2014, 37 (suppl1): S14-S80, 2014.
- [44] Ρούσσου Ευθαλία, Διερεύνηση της σημασίας της διαλυτής VE-cadherin ως διαγνωστικού δείκτη αγγειακής δυσλειτουργίας, Ιωάννινα: Διπλωματική Εργασία, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Ιατρικής, Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες, 2024.
- [45] Biomarkers Definitions Working Group (2001), Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3). Retrieved from <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
- [46] Vasan R. S., Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations, *Circulation*, 113 (19), 2335-2362. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570, 2006.
- [47] Jain K. K., Technologies for discovery of biomarkers. In K. K. Jain (Ed), *The Handbook of Biomarkers*, Springer, Second Edition, Chapter 2, pp. 27, doi: 10.1007/978-1-4939-7431-3_2, 2017.
- [48] Fox N., Growdon J., Biomarkers and surrogates, *NeuroRx* 1(2), 181. PMID: PMC534922, 2004.
- [49] Lange., Σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική, Εκδόσεις Παρισιανού σελ. 1092-1141, 2013.
- [50] Zhang Xuanping, Edward W. Gregg et al., A1c Level and Future Risk of Diabetes: A systematic Review, *Diabetes Care* Volume 33, number 7 July 2010 s: 1665-1673.
- [51] Πάγκαλος Μ. Εμμανουήλ, Διευθυντής Κλινικής 'Διαβητολογικό κέντρο', Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ως κριτήριο διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη, Θεσσαλονίκη: 28ο συνέδριο ΔΕΒΕ Νοέμβριος 2014.
- [52] Μύγδαλης Η. Ν. Υπεύθυνος έκδοσης, Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη, σελ. 107-119, 155-183, 427-447.
- [53] Standards of medical care in diabetes 2016-*Diabetes Care*, *Diabetes Care* 2016, 39 (suppl.1): S23-S35, doi: 102337/dc16-S006.
- [54] Αναστασίου Ελένη, Ενδοκρινολόγος Αναπλ. Διευθύντρια Υπεύθυνη Διαβητολογικού Κέντρου, Σακχαρώδης Διαβήτης και κύησης θεραπευτική αντιμετώπιση-νεότερα δεδομένα, Α Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ 'Αλεξάνδρα'. Εντατική εκπαίδευση στην ενδοκρινολογία: 12ος κύκλος Σακχαρώδη Διαβήτη 30: 367-377.
- [55] Κυριακίδης Γ., Βέρρου Ε., Καραφώλας Ι., Σακχαρώδης Διαβήτης της κύησης, Θεσσαλονίκη: Β Παθολογικό Τμήμα ΓΝΘ 'Ο Άγιος Δημήτριος'. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 18, 1:17-21, 2005.

- [56] Röder P. V., B. Wu, Y. Liu, W. Han, Pancreatic regulation of glucose homeostasis, *Exp Mol Med*, Mar 11;48(3):e219, 2016.
- [57] Μπουγια Κυριακή, Σχεδιασμός ερευνητικού πρωτοκόλλου μη παρεμβατικής μελέτης για την κλινική και οικονομική αξιολόγηση των νεότερων θεραπευτικών κατηγοριών για την αντιμετώπιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα, Θεσσαλονίκη : Διπλωματική Εργασία, Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών και Βιομηχανική Φαρμακολογία-Κλινική Τοξικολογία, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, 2024.
- [58] European Medicines Agency. (2023a)., Mounjaro (tirzepatide): summary of product characteristics, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>.
- [59] France, N. L., & Syed, Y. Y., Tirzepatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.*, <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01992-4>, 2024.
- [60] U.S. Food & Drug Administration. , FDA Approves Novel, Dual-Targeted Treatment for Type 2 Diabetes in Clinical Trials, Treatment Proved More Effective Than Other Therapies Evaluated., <https://web.archive.org/web/20220513192349/https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-dual-targeted-treatment-type-2-diabetes>, 2022, May 13.
- [61] U.S. Food & Drug Administration, FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management>, 2023, November 8.
- [62] Φουστέρης, Ε., Φαρμακευτικές αγωγές για την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2: 5)GLP-1 ανάλογα και αγωνιστές υποδοχέων (ανάλογα και αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1)., <https://shorturl.at/kstCP>, 2022.
- [63] Drucker, D. J. , Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide 1., In *Cell Metabolism* (Vol.27, Issue 4, pp. 740-756). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>, 2018.
- [64] U.S. Food and Drug Administration, FDA Approves First Treatment to Reduce Risk of Serious Heart Problems Specifically in Adults with Obesity or Overweight, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-reduce-risk-serious-heart-problems-specifically-adults-obesity-or>, 2024.
- [65] Anson, M., Zhao, S. S., Austin, P., Ibarburu, G. H., Malik, R. A., & Alam, U., SGLT2i and GLP-1 RA therapy in type 1 diabetes and rono-vascular outcomes: a real-world study., *Diabetologia*, 66(10). 1869-1881. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05975-8>, 2023.
- [66] Consoli A., & Formoso G., Potential side effects to GLP-1 agonists: Understanding their safety and tolerability., *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 14, Issue 2, pp. 207-218). Informa Healthcare. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.987122>, 2015.
- [67] Filippatos T. D., Panagiotopoulou T. V., Elisaf M. S., Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists, *The review of diabetic studies: RDS* (Vol. 11, Issues 3-4, pp. 202-230). <https://doi.org/10.1900.RDS.2014.11.202>, 2014.
- [68] Liu L., Chen J., Wang L., Chen C., & Chen L., Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database., *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1043789>, 2022.
- [69] Bettge K., Kahle M., Abd El Aziz M. S., Meier J. J. & Nauck M. A. , Occurrence of nausea, vomiting and diarrhea as adverse events in clinical trials studying glucagon-

- like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials, *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 19(3), 336-347. [https://doi.org/10.1111.dom.12824](https://doi.org/10.1111/dom.12824), 2017.
- [70] Storgaard H., Cold F., Gluud L. L., Vilsboll T., & Knop F. K. , Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes., *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(6), 906-908. <https://doi.prg/10.1111/dom.12885>, 2017.
- [71] Nreu B., Dicembrini I., Tinti F., Mannucci E., & Monami M., Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials., *Minerva Endocrinology*. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.20.03219-8>, 2020.
- [72] European Medicines Agency, Byetta-Summary of Product Characteristics., https://www.ema.europa.eu/endocuments/product-information/byetta-epar-product-information_en.pdf, 2016, July 22.
- [73] Cao C., Yang S., & Zhou Z., GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials, *Endocrine*, 66(2), 157-165. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02055-z>, 2019.
- [74] Hu W., Song R., Cheng R., Liu C., Guo R., Tang W., Zhang J., Zhao Q., Li X., & Liu J., Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials., *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927859>, 2022.
- [75] Yang Z., Lv Y., Yu M., Mei M., Xiang L., Zhao S., & Li R., GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: A real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS, *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.925377>, 2022.
- [76] Wang J., Kim C. H., Differential Risk of Cancer Associated with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: Analysis of Real-world Databases, *Endocrine Research*, 47(1), 18-25. <https://doi.org.10.1080/07435800.2021.1955255>, 2022.
- [77] Jia X., Alam M., Ye Y., Bajaj M., Birnbaum Y., GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease: a Meta-Analysis of Recent Cardiac Outcome Trials., *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 32(1), 65-72. <https://doi.org/10.1007/s10557-018-6773-2>, 2018.
- [78] Hashemitabar M, Bahramzadeh S, Saremy S, Nejaddehbashi F, Glucose plus metformin compared with glucose alone on β -cells function in mouse pancreatic islets, *Biomed Rep*. 2015 Seo;3(5):721-5.
- [79] Jiang Y, Huang W, Wang J, Xu Z, He J, Lin X, et al., Metformin plays a dual role in MIN6 pancreatic β cell function through AMPK-dependent autophagy, *Int J Biol Sci*. 2014;10(3):268-77.
- [80] Tentolouris A., Vlachakis P., Tzeravini E., Eleftheriadou I., & Tentolouris N., SGLT2 Inhibitors: A review of ther antiabetic and cardioprotective effects., *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(16), 2965. <https://doi.org/10.3390/ijerph16162965>, 2019.
- [81] Hsia D. S., Grove O., & Cefalu W. T., An update on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for thw treatment of diabetic mellitus., *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 24(1), 73-79. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000311>, 2017.

- [82] Padda I. S., Mahtani A. U., & Parmar M., Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors, <https://rb.gy/bo2hkp>, 2024.
- [83] Cheong A. J. Y., Teo Y. N., Teo Y. H., Syn N. L., Ong H. T., Ting A. Z. H., Chia A. Z. Q., Chong E. Y., Chan M. Y., Lee C., Lim A. Y. L., Kong W. K.F., Wong R. C. C., Chai P., & Sia C., SGLT Inhibitors on weight and body mass: A meta-analysis of 116 randomized-controlled trials., *Obesity*, 30(1), 117-128. <https://doi.org/10.1002/oby.23331>, 2022.
- [84] Comee M., & Peters A., The changing therapeutic armamentarium for patients with type 1 diabetes., *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* (Vol. 23, Issue 2, pp. 106-110). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000239>, 2016.
- [85] Pelletier R. Ng. K., Alkabbani W., Labib Y., Mourad N., & Gamble J. W., Adverse events associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: an overview of quantitative systematic reviews, *Therapeutic Advances in Drug Safety* (Vol. 12), SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/2042098621989134>, 2021.
- [86] Bonora B. M., Avogaro A., & Fadini G. P., Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: An updated review of the literature., *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(1), 25-33. <https://doi.org/10.1111/dom.13012>, 2018.
- [87] Ahmad K., Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus, *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2014 Apr;34(2):234-7.
- [88] Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE., The evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices, *Rndocr Rev*. 2020 Oct 1;41(5):733-55.
- [89] Diabetes Control an Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group, Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population, *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(8):1378-83. doi: 10.2337/dc15-2399. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27411699; PMCID: PMC4955932.
- [90] Guerrón, Alfredo Daniel et al. , *Advances in Pharmacotherapeutics, Metabolic Surgery, and Technology for Diabetes, Endocrinology and Metabolism Clinics*, Volume 50, Issue 3, 457 – 474, <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.009>.
- [91] Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubalek F, Kjeldsen T, et al., Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing, *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Aug 19;9(1):e002301.
- [92] Kazda CM, Bue-Valleskey JM, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, et al., Novel Once-Weekly Basal Insulin Fc Achieved Similar Glycemic Control With a Safety Profile Comparable to Insulin Degludec in Patients With Type 1 Diabetes, *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):1052-9.
- [93] Spoorthi Shetty S, Halagali P, Johnson AP, Spandana KMA, Gangadharappa HV. , Oral insulin delivery: Barriers, strategies, and formulation approaches: A comprehensive review., *Int J Biol Macromol*. 2023 Jul;242:125114.
- [94] Fonte P, Araújo F, Reis S, Sarmiento B., Oral Insulin Delivery: How Far are We?, *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Mar;7(2):520-31.
- [95] El Maalouf IR, Capoccia K, Priefer R. , Non-invasive ways of administering insulin., *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022 Apr;16(4):102478.

- [96] Khan AB, Ahmad A, Ahmad S, Gul M, Iqbal F, Ullah H, et al. , Comparative Analysis of Inhaled Insulin With Other Types in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis., *Cureus*. 2022 Apr;14(4):e23731.
- [97] Andrews S, Lee JW, Choi SO, Prausnitz MR. , Transdermal Insulin Delivery Using Microdermabrasion., *Pharm Res*. 2011 Sep 16;28(9):2110–8.
- [98] Zivot A., J.M. Lipton, A. Narla, and L. Blanc, Erythropoiesis: Insights into pathophysiology and treatments in 2017, *Molecular Medicine*, vol.24, no. 1. BioMed Central Ltd., Mar.23, 2018. doi: 10.1186/s10020-018-0011-z.
- [99] Γεωργατζάκου Χαρά, Στρεσογόνες επιδράσεις της νεφρικής ανεπάρκειας στα ώριμα ερυθροκύτταρα, Αθήνα: Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Βιολογίας, Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, <https://freader.ekt.gr/eadd/index.php?doc=40826&lang=el> , 2017.
- [100] De Oliveira S. and Saldanha C., An overview about erythrocyte membrane, *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol.44, no.1. pp.63-74, 2010. doi: 10.3233/CH2010-1253.
- [101] Michel J. B. and J.L. Martin-Ventura, Red blood cells and hemoglobin in human atherosclerosis and related arterial diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, vol.21, no. 18. MDPI AG, pp. 1-20, Sep. 02,2020. doi: 10.3390/ijms21186756.
- [102] Σολτάνη Παρασκευή, Ο ρόλος του λιπιδικού προφίλ των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων του αίματος στην πρόοδο της καρδιαγγειακής νόσου: Μία OMICS προσέγγιση., Ιωάννινα: Διπλωματική Εργασία, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Ιατρική Χημεία", 2024.
- [103] Quinn P.J., D. Rainteau, and C. Wolf, Lipidomics of the Red Cell in Diagnosis of Human Disorders, vol. 579, 2009, pp. 127-159. doi: 10.1007/978-1-60761-322-0_7.
- [104] Pierige F.,Bigini, L. Rossi, and M. Magnani, Reengineering red blood cells for cellular therapeutics and diagnosis, *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, vol. 9, no. 5, Sep. 2017, doi: 10.1002/wnan.1454.
- [105] 6 Membranes.
- [106] da Silva Garrote-Filho M., M. Bernardino-Neto, and N. Penha-Silva, Influence of Erythrocyte Membrane Stability in Atherosclerosis, *Current Atherosclerosis Reports*, vol. 19, no. 4. Current Medicine Group LLC 1, Apr. 01, 2017.doi: 10.1007/s11883-017-0653-2.
- [107] Helms C. C., M.T. Gladwin, and D. B. Kim-Shapiro, Erythrocytes and vascular function: Oxygen and nitric oxide, *Frontiers in Physiology*, vol. 9, no. FEB. Frontiers Media S. A., Feb. 22, 2018. doi: 10.3389/fphys.2018.00125.
- [108] Risinger M. and T. A. Kalfa, Red cell membrane disorders: structure meets function, *Blood*, vol. 136, no. 11. Elsevier B. V., PP.1250-1261, Sep. 10, 2020. doi: 10.1182/blood.2019000946.
- [109] Pasini E. M., H. U. Lutz, M. Mann, and A.W. Thomas, Red blood cells (RBC) membrane proteomics-Part I: Proteomics and RBC physiology, *Journal of Proteomics*, vol. 73, no. 3. pp. 403-420, Jan. 03, 2010. doi: 10.1016/j.jprot.2009.06.005.
- [110] Weed R. I., C. F. Reed, and N. York, Membrane Alterations Leading to Red Cell Destruction.

- [111] Dushianthan A., R. Cusack, G. Koster, M. P. W. Grocott, and A. D. Postle, Insight into erythrocyte phospholipid molecular flux in healthy humans and in patients with acute respiratory distress syndrome, *PloS One*, vol. 14, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0221595.
- [112] Yazdanbakhsh K., Lomas-Francis C., and Reid M. E., Blood groups and diseases associated with inherited abnormalities of the red blood cell membrane, *Transfus Med Rev*, vol. 14, no. 4, pp. 364-374, 2000, doi: 10.1053/tmrv.2000.16232.
- [113] Tziakas D.N., G. K. Chalikias, D. Stakos, and H. Boudoulas, The role of red blood cells in the progression and instability of atherosclerotic plaque, *International Journal of Cardiology*, vol. 142, no. 1. pp. 2-7, Jun. 25, 2010. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.10.031.
- [114] Ir S., Ballas S., D. S. Tev, and E. H. Krasnow, *Structure of Erythrocyte Membrane and Its Transport Functions*, 1980.
- [115] Rossi L., A. Fraternali, M. Bianchi, and M. Magnani, Red Blood Cell Membrane Processing for Biomedical Applications, *Frontiers in Physiology*, vol. 10. Frontiers Media S.A., Aug. 20, 2019. doi: 10.3389/fphys.2019.01070.
- [116] An X. and Mohandas N., Disorders of red cell membrane, in *British Journal of Haematology*, May 2008, pp. 367–375. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x.
- [117] Huisjes R., A. Bogdanova, W. W. van Solinge, R. M. Schiffelers, L. Kaestner, and R. van Wijk, Squeezing for life-Properties of red blood cell deformability, *Frontiers in Physiology*, vol. 9, no. JUN. Frontiers Media S.A., Jun. 01, 2018. doi: 10.3389/fphys.2018.00656.
- [118] Shinitzky M., *MEMBRANE FLUIDITY IN MALIGNANCY ADVERSATIVE AND RECUPERATIVE*, 1984.
- [119] Spector A. A. and M. A. Yorek, «Membrane lipid composition and cellular function,» 1985. [Ηλεκτρονικό]. Available: www.jlr.org.
- [120] Payliss B. J., M. Hassanin, and E. J. Prenner, The structural and functional effects of Hg(II) and Cd(II) on lipid model systems and human erythrocytes: A review, *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 193. Elsevier Ireland Ltd, pp. 36–51, Dec. 01, 2015.
- [121] Cullis P. R. and M.J. Hope, *Physical Properties and Functional Roles of Lipids in Membranes*.
- [122] Allan D. , Inositol lipids and membrane function in erythrocytes, *Cell Calcium*. 1982 Oct 3 (4-5): 451-65. doi: 10.1016/0143-4160(82)90030-6. PMID: 6218879.
- [123] Kröger J., S. Jacobs, E. H. Jansen, A. Fritsche, H. Boeing, M. B. Schulze, , “Erythrocyte Membrane Fatty Acid Fluidity and Risk of Type 2 Diabetes in the EPIC-Potsdam Study,”, *Diabetologia* 58, no. 2 (2015): 282–289.
- [124] Weijers R. N. M., *Lipid Composition of Cell Membranes and Its Relevance in Type 2 Diabetes Mellitus*, 2012.
- [125] Kikas P. and Chalikias G., Cardiovascular Implications of Sphingomyelin Presence in Biological Membranes, *European Cardiology Review*, vol. 13, no. 1, pp. 42-45, 2018, doi: 10.15420/ecr.2017:20:3.
- [126] Wang Y., Yang P., Yan Z., Liu Z., Ma Q., Zhang Z., Wang Y., Su Y., The Relationship between Erythrocytes and Diabetes Mellitus, *J. Diabetes Res.* 2021 Feb. 25;2021:6656062. doi: 10.1155/2021/6656062. PMID: 33728350; PMCID: PMC7935596.

- [127] Zhou Z., Mahdi A., Tratsiakovich Y., et al., Erythrocytes From Patients With Type 2 Diabetes Induce Endothelial Dysfunction Via Arginase I., *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(7):769-780. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.052.
- [128] Sprague R. S., Stephenson A. H., Bowles E. A., Stumpf M. S., Lonigro A. J., Reduced expression of Gi in erythrocytes of humans with type 2 diabetes is associated with impairment of both cAMP generation and ATP release, *Diabetes*. 2006;55(12):3588-3593. doi: 10.2337/db06-0555.
- [129] Benedik P. S., Hamlin S. K., The physiologic role of erythrocytes in oxygen delivery and implications for blood storage., *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2014;26(3):325-335. doi: 10.1016/j.ccell.2014.04.002.
- [130] Lopes de Almeida J. P., Oliveira S., Saldanha C., Erythrocyte as a biological sensor., *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2012;51(1):1-20. doi: 10.3233/CH-2011-1512.
- [131] Jensen F. B., The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow., *The Journal of Experimental Biology*. 2009;212(21):3387-3393. doi: 10.1242/jeb.023697.
- [132] Nandakumar S.K., Ulirsch J. C., Sankaran V. G., Advances in understanding erythropoiesis: evolving perspectives., *British Journal of Haematology*. 2016;173(2):206-218. doi: 10.1111/bjh.13938.
- [133] Dzierak E., Philipsen S., Erythropoiesis development and differentiation, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(4):a011601-a011601. doi: 10.1101/cshperspect.a011601.
- [134] Higgins J. M. , Red blood cell population dynamics., *Clinics in Laboratory Medicine*. 2015;35(1):43–57. doi: 10.1016/j.cll.2014.10.002.
- [135] Kim Y. R., van't Oever R., Landayan M., Bearden J. , Automated red blood cell differential analysis on a multi-angle light scatter/fluorescence hematology analyzer., *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry*. 2003;56(1):43–54. doi: 10.1002/cyto.b.10048.
- [136] Ford J. , Red blood cell morphology., *International Journal of Laboratory Hematology*. 2013;35(3):351–357. doi: 10.1111/ijlh.12082.
- [137] Cimbalević B., Vasiljević A., Cimbalević S., et al. , Interrelationship of antioxidative status, lipid peroxidation, and lipid profile in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients., *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007;85(10):997-1003. doi: 10.1139/Y07-088.
- [138] Straface E., Rivabene R., Masella R., Santulli M., Paganelli R., Malorni W. , Structural changes of the erythrocyte as a marker of non-insulin-dependent diabetes: protective effects of _N_-acetylcysteine., *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;290(5):1393-1398. doi: 10.1006/bbrc.2002.6340.
- [139] Patel K. V., Ferrucci L., Ershler W. B., Longo D. L., Guralnik J. M. , Red Blood Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults., *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(5):515–523. doi: 10.1001/archinternmed.2009.11.
- [140] Blaslov K., Kruljac I., Mirošević G., Gaćina P., Kolonić S. O., Vrkljan M. , The prognostic value of red blood cell characteristics on diabetic retinopathy development and progression in type 2 diabetes mellitus., *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2019;71(4):475-481. doi: 10.3233/CH-180422.

- [141] Kor C.-T., Hsieh Y.-P., Chang C.-C., Chiu P.-F. , The prognostic value of interaction between mean corpuscular volume and red cell distribution width in mortality in chronic kidney disease., *Scientific Reports*. 2018;8(1):p. 11870. doi: 10.1038/s41598-018-198-2.
- [142] Xiong X.-f., Yang Y., Chen X., et al. , Red cell distribution width as a significant indicator of medication and prognosis in type 2 diabetic patients., *Scientific Reports*. 2017;7(1):p. 2709. doi: 10.1038/s41598-017-02904-9.
- [143] Zhang J., Zhang R., Wang Y., et al. , The association between the red cell distribution width and diabetic nephropathy in patients with type-2 diabetes mellitus., *Renal Failure*. 2018;40(1):590–596. doi: 10.1080/0886022X.2018.1532906.
- [144] Weiss G., Goodnough L. T. , Anemia of chronic disease., *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011–1023. doi: 10.1056/NEJMra041809.
- [145] Lee S., Lee M. Y., Nam J. S., et al. , Hemorheological approach for early detection of chronic kidney disease and diabetic nephropathy in type 2 diabetes., *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015;17(11):808–815. doi: 10.1089/dia.2014.0295.
- [146] Loyola-Leyva A., Loyola-Rodríguez J. P., Atzori M., González F. J. , Morphological changes in erythrocytes of people with type 2 diabetes mellitus evaluated with atomic force microscopy: A brief review., *Micron*. 2018;105:11–17. doi: 10.1016/j.micron.2017.11.001.
- [147] Babu N. , Influence of hypercholesterolemia on deformability and shape parameters of erythrocytes in hyperglycemic subjects., *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2009;41(3):169–177. doi: 10.3233/CH-2009-1165.
- [148] Venerando B, Fiorilli A, Croci G, Tringali C, Goi G, Mazzanti L, et al. , Acidic and neutral sialidase in the erythrocyte membrane of type II diabetic patients., *Blood* 2002; 99: 1064-070.
- [149] Chung S. M., Oh J. H., Moon J. S., et al. , Critical shear stress is associated with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes., *Scientific Reports*. 2018;8(1):p. 908. doi: 10.1038/s41598-018-19274-5.
- [150] Sheremet'ev Y. A., Popovicheva A. N., Rogozin M. M., Levin G. Y. , Red blood cell aggregation, disaggregation and aggregate morphology in autologous plasma and serum in diabetic foot disease., *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2019;72(3):221–227. doi: 10.3233/CH-180405.
- [151] Pandey K. B., Rizvi S. I. , Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans., *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010;3(1):2–12. doi: 10.4161/oxim.3.1.10476.
- [152] Pilch, P.F., Thomson, P.A., Czech, M.P., Coordinate modulation of D-glucose transport activity and bilayer fluidity in plasma membranes derived from control and insulin-treated adipocytes., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 915-918, 1980.
- [153] Sailaja Y. R., Baskar R., Srinivas Rao C. S., Saralakumari D. , Membrane lipids and protein-bound carbohydrates status during the maturation of reticulocytes to erythrocytes in type 2 diabetics., *Clinica Chimica Acta*. 2004;341(1–2):185–192. doi: 10.1016/j.cccn.2003.12.003.
- [154] Bianchetti G., Viti L., Scupola A., et al. , Erythrocyte membrane fluidity as a marker of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus., *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;e13455 doi: 10.1111/eci.13455.

- [155] Preshaw P. M., Bissett S. M. , Periodontitis and diabetes., *British Dental Journal*. 2019;227(7):577–584. doi: 10.1038/s41415-019-0794-5.
- [156] Pardini V. C., Victória I. M. N., Pieroni F. B., et al., Fetal hemoglobin levels are related to metabolic control in diabetic subjects., *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1999;32(6):695–701. doi: 10.1590/s0100-879x1999000600005.
- [157] Choi J. W., Nahm C. H., Lee M. H. , Relationships of fetal-type erythropoiesis versus nitric oxide production and glycated hemoglobin levels in diabetics., *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2011;41(3):224–228.
- [158] Qadri S. M., Bissinger R., Solh Z., Oldenborg P.-A. , Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho)physiological implications of programmed cell death of erythrocytes., *Blood Reviews*. 2017;31(6):349–361. doi: 10.1016/j.blre.2017.06.001.
- [159] Bissinger R., Bhuyan A. A. M., Qadri S. M., Lang F. , Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases., *The FEBS Journal*. 2018;286(5):826–854. doi: 10.1111/febs.14606.
- [160] Pretorius E., du Plooy J. N., Bester J. , A Comprehensive Review on Eryptosis., *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(5):1977–2000. doi: 10.1159/000447895.
- [161] Maellaro E., Leoncini S., Moretti D., et al. , Erythrocyte caspase-3 activation and oxidative imbalance in erythrocytes and in plasma of type 2 diabetic patients., *Acta Diabetologica*. 2013;50(4):489–495. doi: 10.1007/s00592-011-0274-0.
- [162] Wang Z-S, Song Z-C, Bai J-H, Li F, Wu T, Qi J, et al. , Red blood cell count as an indicator of microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus., *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:237–243. doi: 10.2147/VHRM.S43211.
- [163] Kim M. K., Baek K. H., Lim D. J., et al. , Erythropoietin response to anemia and its association with autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without advanced renal failure., *Journal of Diabetes and its Complications*. 2010;24(2):90–95. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.02.002.
- [164] Lee S. B., Kim Y.-S., Kim J. H., et al. , Use of RBC deformability index as an early marker of diabetic nephropathy., *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2019;72(1):75–84. doi: 10.3233/CH-180434.
- [165] van Asten S. A., Jupiter D. C., Mithani M., La Fontaine J., Davis K. E., Lavery L. A. , Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis., *International Wound Journal*. 2017;14(1):142–148. doi: 10.1111/iwj.12574.
- [166] Lavery L. A., Ahn J., Ryan E. C., et al. , What are the optimal cutoff values for ESR and CRP to diagnose osteomyelitis in patients with diabetes-related foot infections?, *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2019;477(7):1594–1602. doi: 10.1097/CORR.0000000000000718.
- [167] Xu J., Cheng F., Li Y., Zhang J., Feng S., Wang P. , Erythrocyte Sedimentation Rate Combined With the Probe-to-Bone Test for Fast and Early Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis., *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2020:p. 153473462092327. doi: 10.1177/1534734620923278.
- [168] Mottaghi T., Khorvash F., Khorvash F., Maracy M., Kheirrollahi M., Askari G., Association between BMI and inflammation among diabetic polyneuropathy patients., *Int. J. Prev. Med.* vol. 2019;10:p. 212. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_48_18.

- [169] Guo S., Wang M., Yu Y., et al. , The association of erythrocyte sedimentation rate, high-sensitivity C-reactive protein and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes., *BMC Endocrine Disorders*. 2020;20(1):p. 103. doi: 10.1186/s12902-020-00584-7.
- [170] Sas K. M., Kayampilly P., Byun J., et al. , Tissue-specific metabolic reprogramming drives nutrient flux in diabetic complications., *JCI insight*. 2016;1(15):p. e86976. doi: 10.1172/jci.insight.86976.
- [171] Bali M., Thomas S. R. , Activation vers l'avant de la glycolyse de l'erythrocyte humain : une etude par modelisation mathematique., *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences. Série III*. 2001;324(3):185–199. doi: 10.1016/S0764-4469(00)01295-6.
- [172] Radosinska J., Vrbjar N. , The Role of Red Blood Cell Deformability and Na,K-ATPase Function in Selected Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Humans: Focus on Hypertension, Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia., *Physiological Research*. 2016;65 Suppl 1(Supplement 1):S43-S54. doi: 10.33549/physiolres.933402.
- [173] Mali A. V., Bhise S. S., Hegde M. V., Katyare S. S. , Altered erythrocyte glycolytic enzyme activities in type-II diabetes., *Indian J. Clin. Biochem*. 2016;31(3):321–325. doi: 10.1007/s12291-015-0529-6.
- [174] Garg M., Thamotharan M., Becker D. J., Devaskar S. U. , Adolescents with clinical type 1 diabetes display reduced red blood cell glucose transporter isoform 1 (GLUT1), *Pediatric Diabetes*. 2014;15(7):511–518. doi: 10.1111/pedi.12127.
- [175] Zhang H., Shen Z., Hogan B., Barakat A. I., Misbah C. , ATP release by red blood cells under flow: model and simulations., *Biophysical Journal*. 2018;115(11):2218–2229. doi: 10.1016/j.bpj.2018.09.033.
- [176] Burns J., Manda G. , Metabolic pathways of the Warburg effect in health and disease: perspectives of choice, chain or chance., *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):p. 2755. doi: 10.3390/ijms18122755.
- [177] Porter-Turner M. M., Skidmore J. C., Khokher M. A., Singh B. M., Rea C. A. , Relationship between erythrocyte GLUT1 function and membrane glycation in type 2 diabetes., *British Journal of Biomedical Science*. 2016;68(4):203–207. doi: 10.1080/09674845.2011.11730351.
- [178] Bravi M. C., Armiento A., Laurenti O., et al. , Insulin decreases intracellular oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus., *Metabolism*. 2006;55(5):691–695. doi: 10.1016/j.metabol.2006.01.003.
- [179] Tomlinson D. R., Willars G. B., Carrington A. L. , Aldose reductase inhibitors and diabetic complications., *Pharmacology & Therapeutics*. 1992;54(2):151–194. doi: 10.1016/0163-7258(92)90031-T.
- [180] Peterson M. J., Page M. G., Just L. J., Aldinger C. E., Malone J. I. , Applicability of red blood cell sorbitol measurements to monitor the clinical activity of sorbinil., *Metabolism*. 1986;35(4):93–95. doi: 10.1016/0026-0495(86)90194-0.
- [181] Bakhtiari N., Hosseinkhani S., Larijani B., Mohajeri-Tehrani M. R., Fallah A. , Red blood cell ATP/ADP & nitric oxide: The best vasodilators in diabetic patients., *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2012;11(1) doi: 10.1186/2251-6581-11-9.
- [182] Contreras-Zentella M. L., Sánchez-Sevilla L., Suárez-Cuenca J. A., et al. , The role of oxidant stress and gender in the erythrocyte arginine metabolism and ammonia

- management in patients with type 2 diabetes., *PLoS One*. 2019;14(7):p. e0219481. doi: 10.1371/journal.pone.0219481.
- [183] Maritim A. C., Sanders R. A., Watkins J. B. , Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review., *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2003;17(1):24–38. doi: 10.1002/jbt.10058.
- [184] Williams A., R. Bissinger, H. Shamaa, et al., “Pathophysiology of Red Blood Cell Dysfunction in Diabetes and Its Complications,” *Pathophysiology* 30, no. 3 (2023): 327–345, <https://doi.org/10.3390/pathophysiology30030026>.
- [185] Pitocco D, Hatem D, Riente A, Giulio MM, Rizzi A, Abeltino A, Serantoni C, Tartaglione L, Rizzo E, Paoli LL, Spirito M, Maulucci G. , Evaluating Red Blood Cells' Membrane Fluidity in Diabetes: Insights, Mechanisms, and Future Aspects., *Diabetes Metab Res Rev*.2025 Jan;41(1):e70011. doi: 10.1002/dmrr.70011.
- [186] Bryszewska M., C. Watala, and W. Torzecka, , “Changes in Fluidity and Composition of Erythrocyte Membranes and in Composition of Plasma Lipids in Type I Diabetes,” *British Journal of Haematology* 62, no. 1 (1986): 111–116.
- [187] Watala C. , “In Vitro Glycation of Red Blood Cell Proteins: High Levels of Glucose Lower Lipid Fluidity of Erythrocyte Membranes,” *Experimental Pathology* 33, no. 4 (1988): 233–238, [https://doi.org/10.1016/s0232-1513\(88\)80077-x](https://doi.org/10.1016/s0232-1513(88)80077-x).
- [188] Birlouez-Aragon I., P. Scalbert-Menanteau, M. Morawiec, and M. Shafieezadeh, , “Evidence for a Relationship Between Protein Glycation and Red Blood Cell Membrane Fluidity,” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 170, no. 3 (1990): 1107–1113.
- [189] Kamada T., D. E. McMillan, T. Yamashita, and S. Otsuji, , “Lowered Membrane Fluidity of Younger Erythrocytes in Diabetes,” *Diabetes Research and Clinical Practice* 16, no. 1 (1992): 1–6.
- [190] Mazzanti L., E. Faloi, R. A. Rabini, et al., , “Diabetes Mellitus Induces Red Blood Cell Plasma Membrane Alterations Possibly Affecting the Aging Process,” *Clinical Biochemistry* 25, no. 1 (1992): 41–46.
- [191] Muzulu S.I., R. F. Bing, R. I. Norman, and A. C. Burden,, “Human Red Cell Membrane Fluidity and Calcium Pump Activity in Normolipidaemic Type II Diabetic Subjects,” *Diabetic Medicine* 11, no. 8 (1994): 763–767.
- [192] Watala C., “Altered Structural and Dynamic Properties of Blood Cell Membranes in Diabetes Mellitus,” *Diabetic Medicine* 10, no. 1 (1993): 13–20.
- [193] Maulucci G., E. Cordelli, A. Rizzi, et al., , “Phase Separation of the Plasma Membrane in Human Red Blood Cells as a Potential Tool for Diagnosis and Progression Monitoring of Type 1 Diabetes Mellitus,” *PLoS One* 12, no. 9 (2017): e0184109, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184109>.
- [194] Cordelli E., G. Maulucci, M. De Spirito, A. Rizzi, D. Pitocco, and P. Soda, , “A Decision Support System for Type 1 Diabetes Mellitus Diagnostics Based on Dual Channel Analysis of Red Blood Cell Membrane Fluidity,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 162 (2018): 263-271, doi: 10.1016/j.cmpb.2018.05.025.
- [195] Kostara C. E., C. G. Tsiafoulis, E. T. Bairaktari, and V. Tsimihodimos, , “Altered RBC Membrane Lipidome: A Possible Etiopathogenic Link for the Microvascular Impairment in Type 2 Diabetes,” *Journal of Diabetic Complications* 35, no. 10 (2021): 107998.
- [196] Bianchetti G., G. E. Rizzo, C. Serantoni, et al., , “Spatial Reorganization of Liquid Crystalline Domains of Red Blood Cells in Type 2 Diabetic Patients With

- Peripheral Artery Disease,” *International Journal of Molecular Sciences* 23, no. 19 (2022).
- [197] Bianchetti G., C. M. A. Cefalo, C. Ferreri, et al., , “Erythrocyte Membrane Fluidity: A Novel Biomarker of Residual Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes,” *European Journal of Clinical Investigation* 54, no. 3 (2024): e14121, <https://doi.org/10.1111/eci.14121>.
- [198] Sezgin E., I. Levental, S. Mayor, and C. Eggeling, , “The Mystery of Membrane Organization: Composition, Regulation and Roles of Lipid Rafts,” *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 18, no. 6 (2017): 361–374, <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.16>.
- [199] Mouritsen O.G. , *Life-as a Matter of Fat*, Vol. 538 (Springer, 2005). .
- [200] Oguntibeju O.O., “Type 2 Diabetes Mellitus, Oxidative Stress and Inflammation: Examining the Links,” *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 11, no. 3 (2019): 45–63.
- [201] Rolo AP, Palmeira CM. , Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress., *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;212(2):167-78..
- [202] Lipinski B. , Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus., *J Diabetes Complications.* 2001;15(4):203-10..
- [203] Malam, P. P., Kantharia, N. D., Zala, A. C., Amin, A. J., Deoghare, S. B., & Gajera, C. N. , Role of glipizide therapy on oxidative stress parameters in the patient with Type-II diabetes mellitus., *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 3(6), 995-999. Retrieved from <https://www.ijbcp.vom/index.php/ijbcp/article/view/1175>, 2017.
- [204] Djordjevic VB, Pavlovic D, Pejovic M, Cvetkovic T, Lecic N, Deljanin-Ilic M. , Changes of lipid peroxides and antioxidative factors levels in blood of patients treated with ACE inhibitors., *Clin Nephrol.* 1997;47(4):243-7.
- [205] Vahalkar, Gauri & Haldankar, , RBC membrane composition in insulin dependent diabetes mellitus in context of oxidative stress., *Vijaya.: Indian journal of clinical biochemistry : IJCB.* 23. 223-6. 10.1007/s12291-008-0050-2, 2008.
- [206] Haest CWM, Plasa G, Kamp D, Deuticke B. , Spectrin as a stabilizer of the phospholipid asymmetry in the human erythrocyte membrane., *Biochim Biophys Acta* 1978; 509: 21-32.
- [207] Richter C. , Biophysical consequences of lipid-peroxidation in membranes., *Chem Phys Lipids* 1987; 44:175 -89.
- [208] Forte P, Copland M, Smith LM, Miline F, Sutherland J, Benjamin N. , Basic nitric oxide synthesis in essential hypertension., *Lancet* 1997; 22:349(9055):837-42.
- [209] Rungratanawanich W., Y. Qu, X. Wang, M. M. Essa, and B. J. Song, , “Advanced Glycation End Products (AGEs) and Other Adducts in Aging-Related Diseases and Alcohol-Mediated Tissue Injury,” *Experimental & Molecular Medicine* 53, no. 2 (2021): 168–188, doi: 10.1038/s12276-021-00561-7.
- [210] Xepapadaki E., I. Nikdima, E. C. Sagiadinou, E. Zvintzou, and K. E. Kypreos,, “HDL and Type 2 Diabetes: The Chicken or the Egg?,” *Diabetologia* 64, no. 9 (2021): 1917–1926, <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05509-0>.
- [211] Holm T.M., A. Braun, B. L. Trigatti, et al., , “Failure of Red Blood Cell Maturation in Mice With Defects in the High-Density Lipoprotein Receptor SR-BI,” *Blood* 99, no. 5 (2002): 1817–1824, https://doi.org/10.1182/blood.v99.5.1817.h8001817_1817_1824.

- [212] Muller S., O. Ziegler, M. Donner, P. Drouin, and J. Stoltz, , “Rheological Properties and Membrane Fluidity of Red Blood Cells and Platelets in Primary Hyperlipoproteinemia,” *Atherosclerosis* 83, no. 2 (1990): 231–237, [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(90\)90168-i](https://doi.org/10.1016/0021-9150(90)90168-i).
- [213] Barenholz Y., E. Yechiel, R. Cohen, and R. J. Deckelbaum,, Importance of Cholesterol-Phospholipid Interaction in Determining Dynamics of Normal and Abetalipoproteinemia Red Blood Cell Membrane, *Cell Biophysics* 3, no. 2 (1981): 115–126, <https://doi.org/10.1007/bf02788128>.
- [214] Maulucci G., O. Cohen, B. Daniel, et al., “Fatty Acid-Related Modulations of Membrane Fluidity in Cells: Detection and Implications,” *Free Radical Research* 50, no. sup1 (2016): S40–s50, <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1231403>.
- [215] Gomis R, Casanovas A, Casamitjana R, Sarto A, Arroyo J, Coves MJ, Rivera F, Vilardell E. , The effect of hypoglycemic sulfonylureas on human red blood cell transglutaminase activity., *Diabetes Res Clin Pract.* 1988 May 19;5(1):31-6. doi: 10.1016/s0168-8227(88)80075-5. PMID: 2900125.
- [216] Pfeifer, M.A., Halter, J.B., Judzewitsch, R.G. et al. (1984), Acute and chronic effects of sulfonylurea drugs on pancreatic islet function in man, *Diabetes Care* 7 (Suppl. 1), 25-34.
- [217] Feldman, J.M. and Lebovitz. H.E. , Endocrine and metabolic effects of glybenclamide, *Diabetes* 20, 745-755, 1971.
- [218] Kolterman, D.G. and Olefsky, J.M. , The impact of sulfonylurea treatment upon the mechanism responsible for the insulin resistance in type II diabetes, *Diabetes Care* 7 (Suppl. 1), 81-88, 1984.
- [219] Prince, M.J. and Olefsky, J.M. , Direct in vitro effect of a sulfonylurea to increase human fibroblast insulin receptors., *J. Clin. Invest.* 66, 608-611, 1980.
- [220] Jennings PE, Belch JJ. , Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide., *Metabolism.* 2000;49 2 Suppl 1:23-6.
- [221] O’Brien RC, Luo M. , The effects of gliclazide and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro., *Metabolism.* 1997;46 12 Suppl 1:22-5.
- [222] Al-Saleh Y, Sabico S, Al-Furqani A, Jayyousi A, Alromaihi D, Ba-Essa E, Alawadi F, Alkaabi J, Hassanein M, Al-Sifri S, Saleh S, Alessa T, Al-Daghri NM. , Sulfonylureas in the Current Practice of Type 2 Diabetes Management: Are They All the Same? Consensus from the Gulf Cooperation Council (GCC) Countries Advisory Board on Sulfonylureas, *Diabetes Ther.* 2021 Aug;12(8):2115-2132. doi: 10.1007/s13300-021-01059-1. Epub 2021 May 13. Erratum in: *Diabetes Ther.* 2021 Aug;12(8):2265-2266. doi: 10.1007/s13300-021-01109-8. PMID: 33983614; PMCID: PMC8342668.
- [223] Jia Y, Lao Y, Zhu H, Li N, Leung SW. , Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials., *Obes Rev.* 2019;20(1):1-12.
- [224] Esposito K, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. A, Nomogram to estimate the proportion of patients at hemoglobin A1c target 7% with noninsulin antidiabetic drugs in type 2 diabetes: a systematic review of 137 randomized controlled trials with 39,845 patients., *Acta Diabetol.* 2014;51(2):305-11.
- [225] Leiter LA, Shestakova MV, Satman I. , Effectiveness of gliclazide MR 60 mg in the management of type 2 diabetes: analyses from the EASYDia trial., *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:30..

- [226] Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. , A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses., *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1213–23.
- [227] Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V, Tyrer F, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. , Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes., *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2417-26.
- [228] Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H, Hinokio Y, Suzuki S, Tsuji I, Oka Y. , Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide., *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70(3):291-7.
- [229] Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, Pillai A, Billot L, de Galan B, Marre M, Neal B, Harrap S, Poulter N, Patel A. , The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial, *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(2):126-33.
- [230] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, et. al., Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes, *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
- [231] Heller SR, ADVANCE Collaborative Group. , A summary of the ADVANCE trial., *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S357–61..
- [232] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, et al., Follow-up of blood pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes, *N Engl J Med.* 2014;371(15):1392-406.
- [233] Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, MacMahon S, Cooper ME, Hamet P, Marre M, Mogensen CE, Poulter N, Mancia G, Cass A, Patel A, Zoungas S, ADVANCE Collaborative Group. , Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes, *Kidney Int.* 2013;83(3):517-23.
- [234] Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S, ADVANCE-ON Collaborative Group. , Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON., *Diabetes Care.* 2016;39(5):694-700.
- [235] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra D, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, Marx N, CAROLINA Investigators., Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA Randomized Clinical Trial, *JAMA.* 2019;322(12):1155-66.
- [236] Scheen AJ. , Cardiovascular safety of DPP-4 inhibitors compared with sulphonylureas: results of randomized controlled trials and observational studies., *Diabetes Metab.* 2018;44(5):386–92.
- [237] Harrower AD. , Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas., *J Diabetes Complicat.* 1994;8(4):201–3.

- [238] World Health Organization. , Guidelines on second and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus., Geneva: World Health Organization; 2018. (Accessed Dec 29, 2020)..
- [239] Matsuoka A, Hirota Y, Takeda A, Kishi M, Hashimoto N, Ohara T, Higo S, Yamada H, Nakamura T, Hamaguchi T, Takeuchi T, Nakagawa Y, Okada Y, Sakaguchi K, Ogawa W. , Relationship between glycated hemoglobin level and duration of hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with sulfonylureas: A multicenter cross-sectional study, *J Diabetes Investg.* 2020 Mar;11(2):417-425. doi: 10.1111/jdi.13132. Epub 2019 Sept 17. PMID: 31461223; PMCID: PMC7078100.
- [240] Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. , Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study., *Diabetes Care* 2014;37: 507–515.
- [241] Zhao Y, Campbell CR, Fonseca V, et al. , Impact of hypoglycemia associated with antihyperglycemic medications on vascular risks in veterans with type 2 diabetes., *Diabetes Care* 2012; 35: 1126–1132.
- [242] Goto A, Arah OA, Goto M, et al. , Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis., *BMJ* 2013; 347: f4533.
- [243] Hay LC, Wilmshurst EG, Fulcher G. , Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring., *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 19–26.
- [244] van Dijk P, Bouma A, Landman GW, et al. , Hypoglycemia in frail elderly patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylurea., *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 438–439.
- [245] Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, et al. , Cardiac effects of sulfonylurea-related hypoglycemia., *Diabetes Care* 2017; 40: 663–670.
- [246] Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. , Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study., *Lancet* 2010; 375: 481–489.
- [247] Rodbard D. , Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities., *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(Suppl 2): 3–13.
- [248] Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. , Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes., *Diabetes Care* 2017; 40: 832–838.
- [249] Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, et al. , A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes., *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 833–840.
- [250] Tsujino D, Nishimura R, Onda Y, et al. , The relationship between HbA1c values and the occurrence of hypoglycemia as assessed by continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes., *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 53.
- [251] Pazos-Couselo M, Garcia-Lopez JM, Gonzalez-Rodríguez M, et al. , High incidence of hypoglycemia in stable insulin-treated type 2 diabetes mellitus: continuous glucose monitoring vs. self-monitored blood glucose. Observational prospective study., *Can. J Diabetes* 2015; 39: 428-433.
- [252] Bae JP, Duan R, Fu H, et al. , Risk factors for nocturnal hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a secondary analysis of observational data derived from an integrated clinical trial database., *Clin Ther* 2017; 39: 1790–1798.

- [253] Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH. , Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies., *Diabetologia* 2018; 61: 1503–1516.
- [254] Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Deeg E, Gitt AK. , Incidence and predictors of hypoglycaemia in type 2 diabetes - an analysis of the prospective DiaRegis registry., *BMC Endocr Disord.* 2012 Oct 17;12:23. doi: 10.1186/1472-6823-12-23. .
- [255] Meier, J. J. , GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus., *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 728–742 (2012).
- [256] Toft-Nielsen, M. B., Madsbad, S. & Holst, J. J. , Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3853–3860 (2001).
- [257] Meier, J. J. et al. , Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes., *Crit. Care Med.* 32, 848–851 (2004).
- [258] Graaf, C. et al. , Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: A long march to therapeutic successes., *Pharm. Rev.* 68, 954–1013 (2016).
- [259] Zhang, Y. et al. , GLP-1 receptor in pancreatic α -cells regulates glucagon secretion in a glucose-dependent bidirectional manner., *Diabetes* 68, 34–44 (2019)..
- [260] Lee, Y. S. et al. , Glucagon-like peptide 1 increases β -cell regeneration by promoting α - to β -cell transdifferentiation., *Diabetes* 67, 2601–2614 (2018).
- [261] Wei, R. et al. , Antagonistic glucagon receptor antibody promotes α -cell proliferation and increases β -cell mass in diabetic mice., *iScience* 16, 326–339 (2019).
- [262] Fisman, E. Z. & Tenenbaum, A. , The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect., *Cardiovasc Diabetol.* 20, 225 (2021).
- [263] Drucker, D. J. , Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis., *Endocrinology* 144, 5145–5148 (2003).
- [264] Zheng, Z., Zong, Y., Ma, Y. et al. , Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy., *Sig Transduct Target Ther* 9, 234 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>.
- [265] MacDonald, P. E. et al. , The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion., *Diabetes* 51, S434–442 (2002).
- [266] Miki, T. et al. , Distinct effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 on insulin secretion and gut motility., *Diabetes* 54, 1056–1063 (2005).
- [267] Eaton, M., Hernandez, L. A. & Schaefer, S. , Ischemic preconditioning and diazoxide limit mitochondrial Ca overload during ischemia/reperfusion: Role of reactive oxygen species., *Exp. Clin. Cardiol.* 10, 96–103 (2005).
- [268] Holz G. G. , Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell., *Diabetes* 53, 5–13 (2004).
- [269] Kaihara, K. A. et al. , PKA enhances the acute insulin response leading to the restoration of glucose control., *Diabetes* 64, 1688–1697 (2015).

- [270] Yang, H. & Yang, L. , Targeting cAMP/PKA pathway for glycemic control and type 2 diabetes therapy., *J. Mol. Endocrinol.* 57, R93–r108 (2016).
- [271] Naylor, J. et al. . , Use of CRISPR/Cas9-engineered INS-1 pancreatic β cells to define the pharmacology of dual GIPR/GLP-1R agonists, *Biochem J.* 473, 2881–2891 (2016).
- [272] Pamir, N. et al. , Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor null mice exhibit compensatory changes in the enteroinsular axis., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 284, E931–939 (2003).
- [273] Koppes, E. A. et al. , Insulin secretion deficits in a Prader-Willi syndrome β -cell model are associated with a concerted downregulation of multiple endoplasmic reticulum chaperones., *PLoS Genet* 19, e1010710 (2023).
- [274] Kim, S. J. et al. , Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon (PI3K)/(PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression., *J. Biol. Chem.* 280, 22297–22307 , 2005.
- [275] Wei, T. et al. , Glucagon acting at the GLP-1 receptor contributes to β -cell regeneration induced by glucagon receptor antagonism in diabetic mice., *Diabetes* 72, 599–610 (2023).
- [276] Qiao, L. et al. , Maternal GLP-1 receptor activation inhibits fetal growth., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 326, E268–e276 (2024).
- [277] Chou, C. L. et al. , Collecting duct water permeability inhibition by EGF is associated with decreased cAMP, PKA activity, and AQP2 phosphorylation at Ser(269)., *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 326, F545–f559 (2024).
- [278] Planès, C. et al. , Hypoxia and beta 2-agonists regulate cell surface expression of the epithelial sodium channel in native alveolar epithelial cells., *J. Biol. Chem.* 277, 47318–47324 (2002).
- [279] Wang, L. et al. , Preconditioning limits mitochondrial Ca(2+) during ischemia in rat hearts: Role of K(ATP) channels., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280, H2321–2328 (2001).
- [280] Bagger, J. I. et al. , Glucagonostatic potency of GLP-1 in patients with type 2 diabetes, patients with type 1 diabetes, and healthy control subjects., *Diabetes* 70, 1347–1356 (2021).
- [281] Lebrun, L. J. et al. , Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 secretion., *Cell Rep.* 21, 1160–1168 (2017).
- [282] Ramracheya, R. et al. , GLP-1 suppresses glucagon secretion in human pancreatic alpha-cells by inhibition of P/Q-type Ca(2+) channels., *Physiol. Rep.* 6, e13852 (2018).
- [283] Andreu, J. M., Carreira, J. & Muñoz, E. , Isolation and partial characterization of the two major subunits of the BF1 factor (ATPase) from *Micrococcus lysodeikticus* and evidence for their glycoprotein nature., *FEBS Lett.* 65, 198–203 (1976).
- [284] Aird, I. , Intestinal obstruction : The results of recent experiment applied to clinical practice., *Edinb. Med J.* 43, 375–394 (1936).
- [285] Saltiel, A. R. & Kahn, C. R. , Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism., *Nature* 414, 799–806 (2001).
- [286] Meier, J. J. & Nauck, M. A. , Glucagon-like peptide 1(GLP-1) in biology and pathology., *Diab Metab. Res. Rev.* 21, 91–117 (2005).

- [287] Marathe, C. S., Rayner, C. K., Jones, K. L. & Horowitz, M. , Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones., *Diab Care* 36, 1396–1405 (2013).
- [288] Gandasi, N. R. et al. , GLP-1 metabolite GLP-1(9-36) is a systemic inhibitor of mouse and human pancreatic islet glucagon secretion., *Diabetologia* 67, 528–546 (2024).
- [289] Hauge-Evans, A. C. et al. , Somatostatin secreted by islet delta-cells fulfills multiple roles as a paracrine regulator of islet function., *Diabetes* 58, 403–411 (2009).
- [290] Gromada, J., Holst, J. J. & Rorsman, P. , Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1., *Pflug. Arch.* 435, 583–594 (1998).
- [291] Shilleh, A. H. et al. , GLP1R and GIPR expression and signaling in pancreatic alpha cells, beta cells and delta cells., *Peptides* 175, 171179 (2024).
- [292] Rutter, G. A. , Regulating glucagon secretion: somatostatin in the spotlight., *Diabetes* 58, 299–301 (2009).
- [293] Strowski, M. Z., Parmar, R. M., Blake, A. D. & Schaeffer, J. M. , Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptors subtypes: an in vitro study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice., *Endocrinology* 141, 111–117, 2000.
- [294] Ørgaard A, Holst JJ. , The role of somatostatin in GLP-1-induced inhibition of glucagon secretion in mice., *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1731-1739. doi: 10.1007/s00125-017-4315-2. Epub 2017 May 27. PMID: 28551699; PMCID: PMC5552842.
- [295] Gao, R., Yang, T. & Zhang, Q., δ -Cells: The neighborhood watch in the islet community., *Biology (Basel)*. 10, 74 (2021).
- [296] Garzilli, I. & Itzkovitz, S. , Design principles of the paradoxical feedback between pancreatic alpha and beta cells., *Sci. Rep.* 8, 10694 (2018).
- [297] Karakasis P, Koufakis T, Patoulias D, Barkas F, Klisic A, Mitrovic M, Doumas M, Papanas N, Popovic DS. , Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glycated haemoglobin and continuous glucose monitoring metrics as adjunctive therapy to insulin in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials., *Diabetes Obes Metab.* 2024 Dec;26(12):6043-6054. doi: 10.1111/dom.15979. Epub 2024 Sep 30. PMID: 39344842.
- [298] Park J, Ntelis S, Yunasan E, et al. , Glucagon-like peptide 1 analogues as adjunctive therapy for patients with type 1 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis., *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;109:279-292.
- [299] Avgerinos I, Manolopoulos A, Michailidis T, et al. , Comparative efficacy and safety of glucose-lowering drugs as adjunctive therapy for adults with type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis., *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:822-831.
- [300] Tandon S, Ayis S, Hopkins D, Harding S, Stadler M. , The impact of pharmacological and lifestyle interventions on body weight in people with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis., *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:350-362.
- [301] Wang W, Gao Y, Chen D, Wang C, Feng X, Ran X. , Efficacy and safety of incretin-based drugs in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis., *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:213-223.

- [302] Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, et al. , Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: the ADJUNCT TWO randomized trial., *Diabetes Care*. 2016;39:1693-1701.
- [303] Dejgaard TF, von Scholten BJ, Christiansen E, et al. , Efficacy and safety of liraglutide in type 1 diabetes by baseline characteristics in the ADJUNCT ONE and ADJUNCT TWO randomized controlled trials., *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:2752-2762.
- [304] Alhowiti A. , Mirghani H., The effects of GLP-1 agonists on HbA1c and insulin dose among patients with type 1 diabetes., *Frontiers in Endocrinology*, Volume 16 – 2025, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1550938>. doi: 10.3389/fendo.2025.1550938.
- [305] Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, and Yu P. , Effects of insulin plus glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in treating type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis., *Diabetes Ther*. (2017) 8:727–38. doi: 10.1007/s13300-017-0282-3.
- [306] Sarkar G, Alattar M, Brown RJ, Quon MJ, Harlan DM, and Rother KI. , Exenatide treatment for 6 months improves insulin sensitivity in adults with type 1 diabetes., *Diabetes Care*. (2014) 37:666–70. doi: 10.2337/dc13-1473.
- [307] Kim YJ, Hwang SD, and Lim S. , Effects of sodium-glucose cotransporter inhibitor/glucagon-like peptide-1 receptor agonist add-on to insulin therapy on glucose homeostasis and body weight in patients with type 1 diabetes: A network meta-analysis., *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11:553. doi: 10.3389/fendo.2020.00553, 2020.
- [308] Page KA and Reisman T. , Interventions to preserve beta-cell function in the management and prevention of type 2 diabetes., *Curr Diabetes Rep*. (2013) 13:252–60. doi: 10.1007/s11892-013-0363-2.
- [309] Almuammar SA, Alzahrani HK. , GLP-1 analog therapy and hemoglobin levels: Insights from a retrospective study., *Saudi Med J*. 2025 Aug;46(8):907-912. doi: 10.15537/smj.2025.46.8.20240100. PMID: 40840939; PMCID: PMC12376157.
- [310] Bain SC, Carstensen B, Hyveled L, Seremetis S, Flindt Kreiner F, Amadid H, Clark A., Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use is associated with lower blood ferritin levels in people with type 2 diabetes and hemochromatosis: a nationwide register-based study., *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023; 11: e003300.
- [311] Albahli OM, Ali S, Alblaihi F, Aljaman AA., The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists on the Lipid Profile of Diabetic Patients Using Statins: A Retrospective Cohort Study in the Diabetic Center of King Salman Bin Abdulaziz Hospital, Saudi Arabia., *Cureus* 2024; 16: e65521.
- [312] Hu JC, Shao SC, Tsai DH, Chuang AT, Liu KH, Lai EC., Use of SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 RAs and Anemia in Patients With Diabetes and CKD., *JAMA Netw Open* 2024; 7: e240946.
- [313] Kanai R, Kinoshita S, Kanbe I, Sameda M, Yamaoka S, Horikawa O, et al. , Once-weekly semaglutide administered after laparoscopic sleeve gastrectomy: Effects on body weight, glycemic control, and measured nutritional metrics in Japanese patients having both obesity and type 2 diabetes., *Obes Pillars* 2024; 9: 100098.
- [314] Muller S, Denet S, Candiloros H, Barrois R, Wiernsperger N, Donner M, Drouin P. , Action of metformin on erythrocyte membrane fluidity in vitro and in vivo., *Eur J*

- Pharmacol. 1997 Oct 15;337(1):103-10. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01287-9. PMID: 9389387.
- [315] Stumwoll, M., Nurjhan, N., Reriello, G., Dailey, G., Gerich, J.E., Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus., *New Engl. J. Med.* 333, 550-554, 1995.
- [316] Matthaei, S., Greten, H., Evidence that metformin ameliorates cellular insulin-resistance by potentiating insulin-induced translocation of glucose transporters to the plasma membrane., *Diabete Metab.* 17, 150-158, 1991.
- [317] Matthaei, S., Hamann, A., Klein, H.H., Benecke, H., Kreymann, G., Flier, J.S., Greten, H., Evidence that metformin increases insulin-stimulated glucose transport by potentiating insulin-induced translocation of glucose transporters from an intracellular pool to the cell surface in rat adipocytes., *Horm. Metab. Res.* 26 (Sullp.), 34-41, 1992.
- [318] Bailey, C.J., Biguanides and non-insulin dependent diabetes mellitus., *Diabetes Care* 15, 755-771, 1992.
- [319] Bailey, C.J., Metformin-an update., *Gen. Pharmacol.* 24, 1299-1309, 1993.
- [320] Dunn, C.J., Peters, D.H., Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus., *Drugs* 49, 721-749, 1995.
- [321] Wiernsperger, N.F., Preclinical pharmacology of biguanides, In: Kühlman, J., Puls, W. (Eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology: Oral Antidiabetics.*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 305-358, 1996.
- [322] Freisleben, H.J., Ruckert, S., Wiernsperger, N., Zimmer, G., The effects of glucose, insulin and metformin on the order parameters of isolated red cell membranes. An electron paramagnetic resonance spectroscopic study., *Biochem. Pharmacol.* 43, 1185-1194, 1992.
- [323] Holle, A., Mangels, W., Dreyer, M., Kühnau, J., Rüdiger, H.W., Biguanide treatment increases the number of insulin-receptor sites on human erythrocytes., *New Engl. J. Med.* 305, 563-566, 1981.
- [324] Rizkalla, S.W., Elgrably, F., Tchobroutsky, G., Effects of metformin treatment on erythrocyte insulin binding in normal weight subjects, in obese non diabetic subjects, in type 1 and type 2 diabetic patients., *Diabete Metab.* 12, 219-224, 1986.
- [325] Santos, R.F., Nomizo, R., Bopsco, A., Wajchenberg, B.L., Reaven, G.M., Azhar, S., Effect of metformin on insulin-stimulated tyrosine kinase activity of erythrocytes from obese women with normal glucose tolerance., *Diabete Metab.* 23, 143-148, 1997.
- [326] Yuli, I., Wilbrandt, W., Shinitzky, M., Glucose transport through cell membranes of modified lipid fluidity., *Biochemistry* 20, 4250- 4256, 1981.
- [327] Hutchinson, B.I., Hyslop, P.A., Kuhn, C.E., Sauerheber, R.D., Sensitivity of the adipocyte basal and insulin-stimulated hexose transport to the membrane lipid structure., *Biochem. Pharmacol.* 34, 1079- 1086, 1985.
- [328] Yoa, R.G., Rapin, J.R., Wiernsperger, N.F., Martinand, A., Belleville, I., Demonstration of defective glucose uptake and storage in erythrocytes from non-insulin dependent diabetic patients and effects of metformin., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 20, 563-567, 1993.
- [329] Abdel-Moneim A, Abdel-Reheim ES, Semmler M, Addaleel W. , The Impact of Glycemic Status and Metformin Administration on Red Blood Cell Indices and

- Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients., *Malays J Med Sci.* 2019 Jul;26(4):47-60. doi: 10.21315/mjms2019.26.4.6 Epub 2019 Aug 29. PMID: 31496893; PMCID: PMC6719883.
- [330] Chalew SA, McCarter RJ, Hempe JM. , Biological variation and hemoglobin A1c: relevance to diabetes management and complications., *Pediatr Diabetes.* 2013;14(6):391–398. doi: 10.1111/pedi.12055.
- [331] Kim S, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. , Effect of erythrocyte aggregation at normal human levels on functional capillary density in rat spinotrapezius muscle., *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(3):H941–H947. doi: 10.1152/ajpheart.00645.2005.
- [332] Lippi G, Mercadanti M, Aloe R, Targher G. , Erythrocyte mechanical fragility is increased in patients with type 2 diabetes., *Eur J Intern Med.* 2012;23(2):150–153. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.004.
- [333] Gabreanu GR, Angelescu S. , Erythrocyte membrane in type 2 diabetes mellitus., *Discoveries.* 2016;4(2):e60. doi: 10.15190/d.2016.7.
- [334] Agrawal R, Smart T, Cardoso J, Richards C, Bhatnagar R, Tufail A, et al. , Assessment of red blood cell deformability in type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy by dual optical tweezers stretching technique., *Sci Rep.* 2016;6:15873. doi: 10.1038/srep15873.
- [335] Volinsky R, Kinnunen PK. , Oxidized phosphatidylcholines in membrane-level cellular signaling from biophysics to physiology and molecular pathology., *FEBS J.* 2013;280(12):2806–2816. doi: 10.1111/febs.12247.
- [336] de Souza Bastos A, Graves DT, de Melo Loureiro AP, Júnior CR, Corbi SCT, Frizzera F, et al. , Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients., *J Diabetes Complications.* 2016;30(2):1593–1599. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.011.
- [337] Lee C-YJ, Kim K-C, Park H-W, Song J-H, Lee C-H. , Rheological properties of erythrocytes from male hypercholesterolemia., *Microvasc Res.* 2004;67(2):133–138. doi: 10.1016/j.mvr.2003.12.006.
- [338] Nada AM. , Red cell distribution width in type 2 diabetic patients., *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;2015:525–533. doi: 10.2147/DMSO.S85318.
- [339] Dada OA, Uche E, Akinbami A, Odesanya M, John-Olabode S, Adediran A, et al. , The relationship between red blood cell distribution width and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria., *J Blood Med.* 2014;5:185–189. doi: 10.2147/JBM.S67989.
- [340] Donath MY, Shoelson SE. , Type 2 diabetes as an inflammatory disease., *Nat Rev Immunol.* 2011;11:98–107. doi: 10.1038/nri2925.
- [341] Ünübol M, Ayhan M, Güney E. , The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus., *Platelets.* 2012;23(6):475–480. doi: 10.3109/09537104.2011.634934.
- [342] Dikow R, Schwenger V, Schömig M, Ritz E. , How should we manage anaemia in patients with diabetes?, *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 1):67–72. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_1.67.
- [343] Magri CJ, Fava S. , Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications., *Diabetes Metab Syndr: Clinl Res Rev.* 2014;8(1):13–17. doi: 10.1016/j.dsx.2013.10.012.

- [344] Zhang M, Zhang Y, Li C, He L. , Association between red blood cell distribution and renal function in patients with untreated type 2 diabetes mellitus., *Ren Fail.* 2015;37(4):659–663. doi: 10.3109/0886022X.2015.1010938.
- [345] Kang D, Yun J-S, Ko S-H, Lim T-S, Ahn Y-B, Park Y-M, et al. , Higher prevalence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study., *PLoS One.* 2014;9(10):e109878. doi: 10.1371/journal.pone.0109878.
- [346] Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. , Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study., *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1754–1761. doi: 10.1210/jc.2015-3754.
- [347] Liu Q, Li S, Quan H, Li J. , Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review., *PLoS One.* 2014;9(6):e100379. doi: 10.1371/journal.pone.0100379.
- [348] Donnelly LA, Dennis JM, Coleman RL, Sattar N, Hattersley AT, Holman RR, Pearson ER. , Risk of Anemia With Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study., *Diabetes Care.* 2020 Oct;43(10):2493-2499. doi: 10.2337/dc20-1104. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32801130; PMCID: PMC7510037.
- [349] de Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. , Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin., *Neth J Med* 2013;71:386–390 .
- [350] Lingam, Sasank, Gara, Himavathy Kodandarao, Vanamali, Dharma Rao., A study on metformin-induced anemia using red blood cell indices and red cell distribution width., *Assam Journal of Internal Medicine* 13(2):p 68-75, July-December 2023. doi: 10.4103/ajaim.ajaim_16_23.
- [351] Rathore S, Singh PK, Kumar A., Anemia in Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) and its association with vitamin B12 deficiency., *Indian J Pathol Oncol* 2018;5:51–4.
- [352] Rajeevan S, Aman H, Harishchandra P, Dinesha Naik SC., Haematological profile in Diabetics in India, adding to disease morbidity., *European Journal of Molecular & Clin Med* 2021;7:2678–93.
- [353] Pradeepa R, Shreya L, Anjana RM, Jebarani S, Kamal Raj N, Madhan SK, et al. , Frequency of iron deficiency anemia in type 2 diabetes-Insights from tertiary diabetes care centres across India., *Diabetes Metab Syndr* 2022;16:102632.
- [354] Chattopadhyay M, Mandal SK, Chakravarti HN, Barman R, Ghosh S., An Observational, Cross-Sectional Study on Haematological Abnormalities in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin for 5 Years or More in a Tertiary Care Center., *NJMR* 2019;9:121–4.
- [355] Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. , Diabetes Prevention Program Research Group. Diabetes prevention program research group long-term metformin use and vitamin b12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study., *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1754-61.
- [356] Husain A, Khan HS, Siddiqi SS, Mukherjee A., Effect of metformin on serum vitamin B12 and red blood cell indices in North Indian subjects with diabetes mellitus., *Int J Adv Med* 2022;9:117–23.

- [357] Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N., Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?, *Therap Adv Endocrinol Metab* 2021;12:1–13.
- [358] Miyazaki Y, DeFronzo RA. , Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients., *Diabetes Obes Metab*. 2008 Dec;10(12):1204-11. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00880.x.
- [359] Spiegelman BM. , PPAR γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor., *Diabetes* 1998; 47: 507–514.
- [360] Lefebvre AM, Laville M, Vega N et al. , Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects., *Diabetes* 1998; 47: 98–103.
- [361] Adams M, Montague CT, Prins JB et al. , Activators of peroxisome proliferator-activated receptor γ have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation., *J Clin Invest* 1997; 100: 3149–3153.
- [362] Willson TM, Cobb JE, Cowan DJ et al. , The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor γ agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones., *J Med Chem* 1996; 39: 665–668.
- [363] Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M et al. , Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients., *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2784–2791.
- [364] Mori Y, Murakawa Y, Okada K et al. , Effects of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients., *Diabetes Care* 1999; 22: 908–912.
- [365] Fonseca V, Foyt HL, Shen K, Whitcomb R. , Long-term effects of troglitazone: open-label extension studies in type 2 diabetic patients., *Diabetes Care* 2000; 23: 354–359.
- [366] Boden G. , Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM., *Diabetes* 1997; 46: 3–10.
- [367] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM., Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance., *Science* 1993; 259: 87–91.
- [368] Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. , Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy., *Nature* 1999; 401: 73–76.
- [369] Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. , The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity., *Nat Med* 2001; 7: 941–946.
- [370] Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. , The adipocyte: a model for the integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism., *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827–E847.
- [371] Barbier O, Torra IP, Duguay Y et al. , Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717–726.
- [372] Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J.A., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K., Skene A.M., Tan M.H., Lefèbvre P.J., Murray G.D., et al., Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAZone clinical trial in macrovascular events):

- A randomised controlled trial., *Lancet*. 2005;366:1279-1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)6728-9.
- [373] Nissen SE, Wolski K. , Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes., *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471.
- [374] Yki-Järvinen H. , Thiazolidinediones., *N Engl J Med*. 2004 Sep 9;351(11):1106-18. doi: 10.1056/NEJMra041001. PMID: 15356308..
- [375] Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S et al. , The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes., *Diabetes* 2002; 51: 797–802.
- [376] Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T et al. , Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes mellitus., *Diabetes* 2003; 52: 1364–1370.
- [377] Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C et al. , Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type 2 diabetic patients., *Diabetologia* 2001; 44: 2210–2219.
- [378] Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA. , Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients., *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4312–4319.
- [379] Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S et al. , Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone., *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278: 704–711.
- [380] Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B. , Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators., *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 3–11.
- [381] Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. , A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors., *Arch Intern Med* 2004; 164: 2097–2104.
- [382] Fujimura T, Kimura C, Oe T et al. , A selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator with distinct fat cell regulation properties., *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 863–871.
- [383] Berger JP, Petro AE, Macnaul KL et al. , Distinct properties and advantages of a novel peroxisome proliferator-activated protein [gamma] selective modulator., *Mol Endocrinol* 2003; 17: 662–676.
- [384] Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. , A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and syndromic lipidemia., *Diabetes Care* 2005;28: 1547-1554.
- [385] Chilcott, J., Tappenden, P. & Jones, M. , A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus., *Clin. Ther.* 23, 1792–1823 (2001).
- [386] Research Triangle Park, NC, May 2002 Avandia [package insert]..
- [387] Kuzuya, T. et al. , A pilot clinical trial of a new oral hypoglycemic agent CS-045, in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus., *Diabetes Res. Clin. Pract.* 11, 147–153 (1991).
- [388] Hollemberg, N. , Considerations for management of fluid dynamic issues associated with thiazolidinediones., *Am. J. Med.* 115, 111S–115S (2003).
- [389] Kinley, J. & Urquhart, R. , Effect of pioglitazone on water volumes in patients with type 2 diabetes., *Diabetologia* 48, A281 (2005).

- [390] Berria R, Glass L, Mahankali A, Miyazaki Y, Monroy A, De Filippis E, Cusi K, Cersosimo E, DeFronzo RA, Gastaldelli A. , Reduction in hematocrit and hemoglobin following pioglitazone treatment is not hemodilutional in Type II diabetes mellitus., *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Sep;82(3):275-81. doi: 10.1038/sj.clpt.6100146. Epub 2007 Mar 14. PMID: 17361126.
- [391] Barbieri, M., Ragno, E., Benvenuti, E., Zito, G.A., Corsi, A. & Ferrucci, L.G.P., New aspects of the insulin resistance syndrome: impact on haematological parameters., *Diabetologia* 44, 1232–1237 (2001).
- [392] Berria, R. et al. , Reduction in hematocrit following pioglitazone treatment is correlated with decreased plasma-free testosterone, not hemodilution, in women with polycystic ovarian syndrome., *Clin. Pharmacol. Ther.* 80, 105–114 (2006).
- [393] Kelly, I., Han, T., Walsh, K. & Lean, M. , Effect of thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes., *Diabetes Care* 22, 288–293 (1999).
- [394] Smith, S.R., De Jonge, L., Volaufova, J., Li, Y., Xie, H. & GA, B. , Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial., *Metabolism* 54, 24–32 (2005).
- [395] Nagasawa, E., Abe, Y., Nishimura, J., Yanase, T., Nawata, H. & Muta, K. , Pivotal role of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in regulation of erythroid progenitor cell proliferation and differentiation., *Exp. Hematology* 33, 857–864 (2005).
- [396] Schlezinger, J.J., Jensen, B.A., Mann, K.K., Ryu, H.-Y. & Sherr, D. , Peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated NF- κ B activation and apoptosis in pre-B cells., *J. Immunol.* 169, 6831–6841 (2002).
- [397] Consoli, A. & Devangelio, E. , Thiazolidinediones and inflammation., *Lupus* 14, 794–797 (2005).
- [398] Buckingham, R. , Thiazolidinediones: pleiotropic drugs with potent anti-inflammatory properties for tissue protection., *Hepatol. Res.* 33, 167–170 (2005).
- [399] Catalano, C. et al. , Reciprocal association between insulin sensitivity and the haematocrit in man., *Eur. J. Clin. Invest.* 27, 634–637 (1997).
- [400] Miyagawa, S.-I., Kobayashi, M., Konishi, N., Sato, T. & Ueda, K. , Insulin and insulin-like growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors., *Br. J. Hematol.* 109, 555–562 (2000).
- [401] Masuda, S., Chikuma, M. & Sasaki, R. , Insulin-like growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes., *Brain Res.* 746, 63–70 (1997).
- [402] Miyazaki, Y. et al., Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone., *Diab. Care* 24, 710–719 (2001).
- [403] Deldar, A., Williams, G. & Stevens, C. , Pathogenesis of thiazolidinedione induced hematotoxicity in the dog., *Diabetes* 42, 179 (1993).
- [404] Shadid, S. & Jensen, M.D. , Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity., *Diabetes Care* 26, 3148–3152 (2003).
- [405] Lebovitz, H. , Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety., *Diabetes Metab. Res. Rev.* 18, S23–S29 (2002).

- [406] Giglio RV, Papanas N, Rizvi AA, Ciaccio M, Patti AM, Ilias I, Pantea Stoian A, Sahebkar A, Janez A, Rizzo M. , An Update on the Current and Emerging Use of Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes., *Medicina (Kaunas)*. 2022 Oct 17;58(10):1475. doi: 10.3390/medicina58101475. PMID: 36295635; PMCID: PMC9609741.
- [407] Abdul-Ghani M., Puckett C., Adams J., Khattab A., Baskoy G., Cersosimo E., Triplitt C., DeFronzo R.A. , Durability of Triple Combination Therapy Versus Stepwise Addition Therapy in Patients with New-Onset T2DM: 3-Year Follow-up of EDICT., *Diabetes Care*. 2021;44:433-439. doi: 10.2337/dc20-0978.
- [408] DeRosa G., D'Angelo A., Salvadeo S.A., Ferrari I., Fogari E., Gravina A., Mereu R., Palumbo I., Maffioli P., Randazzo S., et al. , Modulation of adipokines and vascular remodelling markers during OGTT with acarbose or pioglitazone treatment., *Biomed. Pharmacother*. 2009;63:723-733. doi: 10.1016/j.biopha.2009.04.044.
- [409] Abate N., Sallam H.S., Rizzo M., Nikolic D., Obradovic M., Bjelogrljic P., Isenovic E.R. , Resistin: An Inflammatory Cytokine. Role in Cardiovascular Diseases, Diabetes and the Metabolic Syndrome., *Curr. Pharm. Des*. 2014;20:4961–4969. doi: 10.2174/1381612819666131206103102.
- [410] Hossain U, Das AK, Ghosh S, Sil PC., An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications., *Food Chem Toxicol*. 2020 Nov;145:111738. doi: 10.1016/j.fct.2020.111738. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32916220; PMCID: PMC7480666.
- [411] Lozano-Ortega, G., Goring, S., Bennett, H.A., Bergenheim, K., Sternhufvud, C., Mukherjee, J., Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea., *Curr. Med. Res. Opin*. 32, 807–816, 2016.
- [412] Ghosh, S., Basak, P., Dutta, S., Chowdhury, S., Sil, P.C., New insights into the ameliorative effects of ferulic acid in pathophysiological conditions., *Food Chem.Toxicol*. 103, 41–55, 2017.
- [413] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. , Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial., *JAMA*, 290:486–94, 2003.
- [414] van de Laar FA. , Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes., *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1189-95. doi: 10.2147/vhrm.s3119. PMID: 19337532; PMCID: PMC2663450.
- [415] Campbell LK, White JR, Campbell RK., Acarbose: its role in the treatment of diabetes mellitus., *Ann Pharmacother*, 30:1255–62, 1996.
- [416] Mehta, A., Zitzmann, N., Rudd, P.M., Block, T.M., Dwek, R.A., α -Glucosidase inhibitors as potential broad based anti-viral agents., *FEBS Lett*. 430, 17–22, 1998.
- [417] Patil, P., Mandal, S., Tomar, S.K., Anand, S., Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes., *Eur. J. Nutr*. 54, 863–880, 2015.
- [418] Drucker, D.J., Nauck, M.A., The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes., *Lancet* 368, 1696–1705, 2006.
- [419] Wachters-Hagedoorn RE, Priebe MG, Heimweg JA, et al., Low-dose acarbose does not delay digestion of starch but reduces its bioavailability., *Diabet Med*, 24:600–6, 2007.

- [420] Van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, et al. , Alpha- glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus., *Cochrane Database Syst Rev*, Art. No: CD003639. doi: 10.1002/14651858. CD003639.pub2, 2005.
- [421] Calapkulu M., Cander S., Gul O.O., Ersoy C. , Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center., *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13 doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.016.
- [422] Ji W., Zhao M., Wang M., Yan W., Liu Y., Ren S., Lu J., Wang B., Chen L., Effects of canagliflozin on weight loss in high-fat diet-induced obese mice., *PLoS ONE.* 2017;12:e0179960. doi: 10.1371/journal.pone.0179960.
- [423] Hayashi T., Fukui T., Nakanishi N., Yamamoto S., Tomoyasu M., Osamura A., Ohara M., Yamamoto T., Ito Y., Hirano T. , Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin., *Cardiovasc. Diabetol.* 2017 doi: 10.1186/s12933-016-0491-5.
- [424] Cha S.A., Park Y.M., Yun J.S., Lim T.S., Song K.J., Yoo K.D., Ahn Y.B., Ko S.H. , A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes., *Lipids Health Dis.* 2017 doi: 10.1186/s12944-017-0443-4.
- [425] Basu D., Huggins L.A., Scerbo D., Obunike J., Mullick A.E., Rothenberg P.L., Di Prospero N.A., Eckel R.H., Goldberg I.J. , Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and decreased triglycerides with SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018 doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311339.
- [426] Schernthaner G., Gross J.L., Rosenstock J., Guarisco M., Fu M., Yee J., Kawaguchi M., Canovatchel W., Meininger G. f, Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: A 52-week randomized trial., *Diabetes Care.* 2013 doi: 10.2337/dc12-2491.
- [427] Hirayama S., Miida T. , Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease., *Clin. Chim. Acta.* 2012 doi: 10.1016/j.cca.2012.09.010.
- [428] Berneis K., Jeanneret C., Muser J., Felix B., Miserez A.R., Low-density lipoprotein size and subclasses are markers of clinically apparent and non-apparent atherosclerosis in type 2 diabetes., *Metabolism.* 2005 doi: 10.1016/j.metabol.2004.08.017.
- [429] Fan J., Liu Y., Yin S., Chen N., Bai X., Ke Q., Shen J., Xia M. , Small dense LDL cholesterol is associated with metabolic syndrome traits independently of obesity and inflammation., *Nutr. Metab.* 2019;16:7. doi: 10.1186/s12986-019-0334-y.
- [430] Ayyobi A.F., McGladdery S.H., McNeely M.J., Austin M.A., Motulsky A.G., Brunzell J.D. , Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003 doi: 10.1161/01.ATV.0000077220.44620.9B.
- [431] Magkos F., Mohammed B.S., Mittendorfer B. , Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women., *Int. J. Obes.* 2008 doi: 10.1038/ijo.2008.164.

- [432] Nikolic D., Katsiki N., Montalto G., Isenovic E.R., Mikhailidis D.P., Rizzo M. , Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: Clinical significance and therapeutic approaches., *Nutrients*. 2013;3:928–948. doi: 10.3390/nu5030928.
- [433] Goldberg R., Temprosa M., Otvos J., Brunzell J., Marcovina S., Mather K., Arakaki R., Watsson K., Horton E., Barrett-Connor E., et al. , Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the diabetes prevention program., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 doi: 10.1210/jc.2013-1452.
- [434] Liansheng W., Xing Z., Yuqi F., Fuxiang C. , The detection of serum sdLDL-C in the CAD patients and clinical application., *Heart*. 2011;97:A244. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300867.719.
- [435] Thongtang N., Diffenderfer M.R., Ooi E.M.M., Barrett P.H.R., Turner S.M., Le N.A., Brown W.V., Schaefer E.J. , Metabolism and proteomics of large and small dense LDL in combined hyperlipidemia: Effects of rosuvastatin., *J. Lipid Res.* 2017;68:1315–1324. doi: 10.1194/jlr.M073882.
- [436] Ohmura H., Mokuno H., Sawano M., Hatsumi C., Mitsugi Y., Watanabe Y., Daida H., Yamaguchi H. , Lipid compositional differences of small, dense low-density lipoprotein particle influence its oxidative susceptibility: Possible implication of increased risk of coronary artery disease in subjects with phenotype B., *Metabolism*. 2002 doi: 10.1053/meta.2002.34695.
- [437] Carmena R., Duriez P., Fruchart J.C. , Atherogenic Lipoprotein Particles in Atherosclerosis., *Circulation*. 2004;109:III-2–III-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000131511.50734.44.
- [438] Shiffman D., Louie J.Z., Caulfield M.P., Nilsson P.M., Devlin J.J., Melander O. , LDL subfractions are associated with incident cardiovascular disease in the Malmö Prevention Project Study., *Atherosclerosis*. 2017 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.003.
- [439] Ding M., Rexrode K.M. , A Review of Lipidomics of Cardiovascular Disease Highlights the Importance of Isolating Lipoproteins., *Metabolites*. 2020;10:163. doi: 10.3390/metabo10040163.
- [440] Kamijo Y., Ishii H., Yamamoto T., Kobayashi K., Asano H., Miake S., Kanda E., Urata H., Yoshida M. , Potential Impact on Lipoprotein Subfractions in Type 2 Diabetes., *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes*. 2019;12 doi: 10.1177/1179551419866811.
- [441] Chinetti G., Lestavel S., Bocher V., Remaley A.T., Neve B., Torra I.P., Teissier E., Minnich A., Jaye M., Duverger N., et al. , PPAR- α and PPAR- γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway., *Nat. Med.* 2001 doi: 10.1038/83348.
- [442] Osataphan S., Macchi C., Singhal G., Chimene-Weiss J., Sales V., Kozuka C., Dreyfuss J.M., Pan H., Tangcharoenpaisan Y., Morningstar J., et al. , SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms., *JCI Insight*. 2019;4 doi: 10.1172/jci.insight.123130.
- [443] Aragón-Herrera A., Feijó-Bandín S., Santiago M.O., Barral L., Campos-Toimil M., Gil-Longo J., Pereira T.M., García-Caballero T., Rodríguez-Segade S., Rodríguez J., et al. , Empagliflozin reduces the levels of CD36 and cardiotoxic lipids while improving autophagy in the hearts of Zucker diabetic fatty rats., *Biochem. Pharmacol.* 2019 doi: 10.1016/j.bcp.2019.113677.

- [444] Xu L., Nagata N., Nagashimada M., Zhuge F., Ni Y., Chen G., Mayoux E., Kaneko S., Ota T. , SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice., *EBioMedicine*. 2017 doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028.
- [445] Szekeres Z, Toth K, Szabados E. , The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism., *Metabolites*. 2021 Feb 1;11(2):87. doi: 10.3390/metabo11020087. PMID: 33535652; PMCID: PMC7912792.
- [446] Katsiadas N, Xanthopoulos A, Giamouzis G, Skoularigkis S, Skopeliti N, Moustafaferi E, Ioannidis I, Patsilina S, Triposkiadis F, Skoularigis J., The effect of SGLT-2i administration on red blood cell distribution width in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitusQ A randomizes study, *Front Cardiovasc Med*. 2022 Sep 29;9:984092. PMID: 36247420; PMCID: PMC9557218.
- [447] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Bargiota A, Kitai T, Katsiki N, Farmakis D, et al. , Diabetes mellitus and heart failure., *J Clin Med*. (2021)10:3682. doi: 10.3390/jcm10163682.
- [448] Bhoopalan SV, Huang LJ, Weiss MJ. , Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back., *F1000Res*. (2020) 9:F1000. doi: 10.12688/f1000research.26648.1.
- [449] Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. , The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response., *Front Physiol*. (2019) 10:1534. doi: 10.3389/fphys.2019.01534.
- [450] Hidalgo D, Bejder J, Pop R, Gellatly K, Hwang Y, Maxwell Scalf S, et al., EpoR stimulates rapid cycling and larger red cells during mouse and human erythropoiesis., *Nat Commun*. (2021) 12:7334. doi: 10.1038/s41467-021-27562-4.
- [451] Takata T, Isomoto H. , Pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: renoprotective mechanisms beyond glycemic control., *Int J Mol Sci*. (2021) 22:4374. doi: 10.3390/ijms22094374.
- [452] Wang X, Fu R, Liu H, Ma Y, Qiu X, Dong Z., The effects of sodium glucose co-transporter (SGLT) 2 inhibitors on hematocrit levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., *Ann Palliat Med*. (2021)10:6467–81. doi: 10.21037/apm-21-1022.
- [453] Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. , Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease., *Circulation*. (2020) 141:704-707. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
- [454] Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al., Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis., *J Clin Endocrinol Metab*. (2020) 105:dga057. doi: 10.1210/clinem/dga057.
- [455] Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP, Vlahakos VD, Bacharaki D, Raptis AE, et al. , Competing effects of renin angiotensin system blockade and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on erythropoietin secretion in diabetes., *Am J Nephrol*. (2020) 51:349-56. doi: 10.1159/000507272.
- [456] Verma S. , Potential mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor-related cardiovascular benefits., *Am J Cardiol*. (2019) 124 (Suppl. 1):S36–44. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.028.

- [457] Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC., Red blood cell distribution width insignificantly associated with aging and gender., *Clin Chem Lab Med.* (2014)52:e197–9. doi: 10.1515/cclm-2014-0353.
- [458] Hoffmann JJ, Nabbe KC, van den Broek NM. , Effect of age and gender on reference intervals of red blood cell distribution width (RDW) and mean red cell volume (MCV)., *Clin Chem Lab Med.* (2015) 53:2015–9. doi: 10.1515/cclm-2015-0155.
- [459] Xanthopoulos A, Tryposkiadis K, Dimos A, Bourazana A, Zagouras A, Iakovis N, et al. , Red blood cell distribution width in elderlyhospitalized patients with cardiovascular disease., *World J Cardiol.* (2021) 13:503–13. doi: 10.4330/wjc.v13.i9.503.
- [460] Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, Joki Y, Takahashi S, Sesoko M, et al. , Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients., *Intern Med.* (2012) 51:2271–6. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7938.
- [461] Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Zingarini G, Coiro S, et al. , Non-cardiac factors for prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the value of baseline, and of serial changes, in red cell distribution width., *Int J Cardiol.* (2017), 243:347-53. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.123.
- [462] Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun Y, Qin Q, Qin BD, et al. , Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies., *PLoS ONE.* (2014) 9:e104861. doi: 10.1371/journal.pone.0104861.
- [463] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al., Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction., *N Engl J Med.* (2019) 381:1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [464] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. , Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction., *N Engl J Med.* (2022). Doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
- [465] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. , Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure., *N Engl J Med.* (2020) 383:1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [466] Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. , Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction., *N Engl J Med.* (2021) 385:1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- [467] Novo G, Guarino T, Di Lisi D, Biagioli P, Carluccio E. , Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac structure and function., *Heart Fail Rev.* (2022). doi: 10.1007/s10741-022-10256-4.
- [468] Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. , Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the heart failure association of the European society of cardiology., *Eur J Heart Fail.* (2020) 22: 1495-503. doi: 10.1002/ejhf.1954.
- [469] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. , Oxidative stress: harms and benefits for human health., *Oxid Med Cell Longev.*(2017) 2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.

- [470] Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, et al. , Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives., *Cells*. (2022) 11:552. doi: 10.3390/cells1.
- [471] Hoca E, Kalayci N. , The Impact of SGLT2 Inhibitors on Hemoglobin Levels in Type 2 Diabetes: Potential Benefits Beyond Glycemic and Renal Outcomes., *Med Bull Haseki*. 2025 Aug 29;63(3):141-149. doi: 10.4274/haseki.galenos.2025.14633. Epub 2025 Aug 12.
- [472] Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, et al. , Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis., *Int Urol Nephrol*. 2022;54:827-41.
- [473] Patterson SM, Matthews KA, Allen MT, Owens JF. , Stress- induced hemoconcentration of blood cells and lipids in healthy women during acute psychological stress., *Health Psychol*. 1995;14:319-24.
- [474] Şahin S, Diler Durgut B, Dilber B, Acar Arslan E, Kamaşak T, Cansu A., Increased hemoglobin and plateletcrit levels indicating hemoconcentration in pediatric patients with migraine., *J Pediatr Neurosci*. 2020;15:99-104.
- [475] Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE, Sahebkar A. , Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: An update., *J Cell Physiol*. 2019 Apr;234(4):3231-3237. doi: 10.1002/jcp.26760. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30443936.
- [476] Gambhir KK, Nerurkar SG, Allen T, Hill RM, Sekhon HS, Westney LS., Insulin receptor characteristics of erythrocytes from human newborns., *J Natl Med Assoc*. 1982 Apr;74(4):331-7. PMID: 7120468; PMCID: PMC2552875.
- [477] Pilkis S.J., C. R. Park, Mechanism of Action of Insulin, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology Volume 14:365-388* (Volume publication date April 1974) <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.14.040174.002053>, 1974.
- [478] Zipper H., Mawe R. C. , The exchange and maximal net flux of glucose across the human erythrocyte I. The effect of insulin, insulin derivatives and small proteins, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes Volume 282*, 1 September 1972, Pages 311-325, [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(72\)90337-9](https://doi.org/10.1016/0005-2736(72)90337-9), 1972.
- [479] Dunhan, P.R. and Hoffman, J.F. (1980) In: *Membrane Physiology*, Eds.: T.E. Andreoli, J.F. Hoffman and D.D. Fanestil, (Plenum Publishing Co., New York - London) pp. 255-272.
- [480] Grigorescu, F et al., Defect in insulin receptor phosphorylation in erythrocytes and fibroblasts associated with severe insulin resistance., *Journal of Biological Chemistry*, Volume 259, Issue 24, 15003 - 15006.
- [481] Peterson S. W., Miller A. L., Kelleher R. S., Murray E. F. , Insulin receptor down regulation in human erythrocytes., *J Biol Chem*. 1983 Aug 25;258(16):9605–9607.
- [482] Baldini P, Incerpi S, Pascale E, Rinaldi C, Verna R, Luly P. , Insulin effects on human red blood cells., *Mol Cell Endocrinol*. 1986 Jul;46(2):93-102. doi: 10.1016/0303-7207(86)90087-0. PMID: 2424800.
- [483] Zachowski A., W.Howard Evans, Alain Paraf., Immunological evidence that plasma-membrane 5'-nucleotidase is a transmembrane protein, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Volume 644, Issue 1, pp.121-126, [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(81\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0005-2736(81)90066-3), 1981.
- [484] Luly P., Shinitzky M. , Gross Structural Changes in Isolated Liver Cell Plasma Membranes upon Binding of Insulin., *Biochemistry*, 18(3), 445-450. <https://doi.org/10.1021/bi00570a009>, 1979.

- [485] Schroeder F. , Hormonal effects on fatty acid binding and physical properties of rat liver plasma membranes., *J Membr Biol.* 1982;68(1):1-10. doi: 10.1007/BF01872248. PMID: 6809946.
- [486] Hyslop P. A., York D. A., Sauerheber R. D. , Effects of insulin on the lipid structure of liver plasma membrane measured with fluorescence and ESR spectroscopic methods., *Biochim Biophys Acta.* 1984 Oct 3;776(2):267–278. doi: 10.1016/0005-2736(84)90216-5.
- [487] Stuschke M., Bojar H., Insulin effect on translational diffusion of lipids and proteins in the plasma membrane of isolated rat hepatocytes, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, Volume 845, Issue 3, 30 June 1985, Pages 436-444, [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(85\)90209-5](https://doi.org/10.1016/0167-4889(85)90209-5), 1985.
- [488] Luly P., Baldini P., Incerpi S., Tria E. , Insulin effect in vitro on human erythrocyte plasma membrane., *EXPERIENTIA*, 37, 431-432., 1981.
- [489] Bryszewska, M., Leyko, W. , Effect of insulin on human erythrocyte membrane fluidity in diabetes mellitus., *Diabetologia* 24, 311–313 (1983). <https://doi.org/10.1007/BF00251814>.
- [490] Tilvis RS, Taskinen MR, Miettinen TA. , Effect of insulin treatment on fatty acids of plasma and erythrocyte membrane lipids in type 2 diabetes., *Clin Chim Acta.* 1988 Feb 15;171(2-3):293-303. doi: 10.1016/0009-8981(88)90155-6. PMID: 3286062.
- [491] Ruderman NB, Toews CS, Shafir E. , Role of free fatty acids in glucose homeostasis., *Arch Intern Med* 1969;123:299-313.
- [492] Nikkilä EA. , Transport of the fatty acids., *Progr Biochem Pharmacol* 1971;6:102-129.
- [493] Frazer E, Donner CC, Swislocki ALM, Chiou Y-AM, Chen Y-DI, Reaven GM. , Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance., *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:807-811.
- [494] Taskinen M-R, Bogardus CB, Kennedy A, Howard B. , Multiple disturbances of the free fatty acid metabolism in noninsulin-dependent diabetes., *J Clin Invest* 1985;76:637-644.
- [495] Groop L, Bonadonna R, Ratheiser K, Zych K. , Suppression of FFA turnover (TR), and FFA oxidation (OX) by insulin is impaired in NIDDM., *Diabetes* 1986;35 suppl. 1:65A.
- [496] Foley JE, Kashiwagi A, Verso MA, Reaven G, Andrews., Improvement in in vitro insulin action after one month of insulin therapy in obese noninsulin-dependent diabetics., *J Clin Invest* 1983;72:1901-1909.
- [497] Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. , The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus., *Diabetes* 1985;34:222-234.
- [498] Nikkilä EA. , Plasma lipid and lipoprotein abnormalities in diabetes., Jarrett, ed. *Diabetes and heart disease.* Amsterdam: Elsevier, 1984:133-167.
- [499] Nikkilä EA, Kekki M. , Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus., *Metabolism* 1973;22:1-22.
- [500] Kissebach AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW., Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus., *Diabetes* 1982;31:217-225.

- [501] Abrams JI, Ginsberg H, Grundy SM. , Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonbetotic diabetes mellitus., *Diabetes* 1982;31:903-909.
- [502] Salo MK, Vartiainen E, Puska P, Nikkari T. , Platelet aggregation in finnish men and its relation to fatty acids in platelets, plasma and adipose tissue., *Thrombosis Haemoskas* 1985;54:563-569.
- [503] Taskinen M-R, Beltz WF, Harper I, Fields RM, Schonfeld G, Grundy SM, Howard BV. , Effects of NIDDM on very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B metabolism. Studies before and after sulfonylurea therapy., *Diabetes* 1986;35:1268-1277.
- [504] Taskinen M-R, Helve E, Nikkilä EA, Yki-Järvinen H., Insulin therapy induces anti-atherogenic changes in lipoproteins of Type 2 diabetics., *Diabetes* 1987;36 suppl. 1:81A.
- [505] Tilvis RS, Miettinen TA. , Fatty acid composition of serum lipids, red cells and platelets in insulin-dependent diabetic women., *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:741--745.
- [506] Tilvis RS, Helve E, Miettinen TA. , Improvement of diabetic control by continuous subcutaneous insulin infusion changes fatty acid composition of serum lipids and erythrocytes in Type 1 (insulindependent) diabetes., *Diabetologia* 1986;29:690-694.
- [507] Tuna N. Frankhouser S, Boetz FC. , Total serum fatty acids in diabetes: relative and absolute concentrations of individual fatty acids., *Am J Med Sci* 1968;255:120-131.