

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ»**

**ΣΟΦΙΑ ΠΕΤΡΟΥ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Ε.Κ.Π.Α, Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ  
ΚΛΙΝΙΚΗ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»**

**ΑΘΗΝΑ, 2018**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ»**

**ΣΟΦΙΑ ΠΕΤΡΟΥ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Ε.Κ.Π.Α, Α' ΠΡΟΠΑΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»**

**ΑΘΗΝΑ, 2018**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Ε.Κ.Π.Α, Α' ΠΡΟΠΑΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Γ.Ν.Α.  
«ΛΑΪΚΟ»**

**ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Ε.Κ.Π.Α, Α' ΠΡΟΠΑΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Γ.Ν.Α.  
«ΛΑΪΚΟ»**

**ΚΟΚΚΙΝΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ Ε.Κ.Π.Α, Α' ΠΡΟΠΑΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Γ.Ν.Α.  
«ΛΑΪΚΟ»**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 20/6/2018**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του ΠΜΣ “Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία”, ως εκ τούτου θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νικόλαο Τεντολούρη, υπεύθυνο του ΠΜΣ, για την αποδοχή μου σε αυτό και για όλη την υποστήριξη και τις διευκολύνσεις που μου παρείχε. Ευχαριστώ ακόμη τους Αναπληρωτές Καθηγητές Κωνσταντίνο Μακρυλάκη και Αλέξανδρο Κόκκινο, μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για τη βοήθεια και τις παρατηρήσεις τους. Πολλές ευχαριστίες οφείλω στη γραμματέα του ΠΜΣ, Παναγιώτα Μαχειμάρη, για τη συνεργασία και τη βοήθεια της. Ευχαριστώ τον Ιωάννη Κωνσταντινίδη, Συντονιστή Διευθυντή της Παθολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Θ.Π. “Η Παμμακάριστος” για τη βοήθεια και τις παρατηρήσεις του. Ευχαριστώ την Ακριβή Κωστούρου, Διευθύντρια Αιματολογικού Εργαστηρίου του Γ.Ν.Θ.Π. “Η Παμμακάριστος”, για την πρόσβαση που μου παρείχε στα δεδομένα του τακτικού αιματολογικού ιατρείου του Νοσοκομείου, στο οποίο παρακολουθούνται οι ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Ευχαριστώ το συνάδελφο και φίλο Ιάκωβο Αρμένη για τη βοήθεια στην εκπόνηση και συγγραφή της εργασίας. Ευχαριστώ τους συναδέλφους Σταύρο Τονικίδη και Μάριο Κούγια για τις συμβουλές και τη γενικότερη υποστήριξη τους.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ- SUMMARY**

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

#### **1.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

##### **1.1.1. Επιδημιολογία ΣΔ**

##### **1.1.2. Ταξινόμηση ΣΔ**

##### **1.1.3. Διάγνωση**

##### **1.1.4. Κλινική εικόνα**

##### **1.1.5. Προσυμπτωματικός έλεγχος**

##### **1.1.6. Επιπλοκές**

##### **1.1.7. Παρακολούθηση**

##### **1.1.8. Θεραπεία**

##### **1.1.9. Η σχέση ανάμεσα στο Σακχαρώδη διαβήτη και τη νεοπλασματική νόσο**

#### **1.2. ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (ΜΔΣ, MDS)**

##### **1.2.1. Ορισμός-Επιδημιολογία**

##### **1.2.2. Παθογένεια**

##### **1.2.3. Ταξινόμηση**

1.2.4. Κλινική εικόνα

1.2.5. Ευρήματα από το περιφερικό αίμα

1.2.6. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες από το μυελό των οστών.

1.2.7. Διάγνωση

1.2.8. Θεραπεία-Πρόγνωση

1.2.9. Ο ρόλος των συμπαραομαρτούντων νοσημάτων

1.3. Η ΣΧΕΣΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΟ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

1.3.1. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης ως συννοσηρότητα των ασθενών με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο

1.3.2. Μεταβολική και γενετική συσχέτιση Σακχαρώδους Διαβήτη-Μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου

1.3.3. Μυελοδυσπλασία και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης

1.3.4. Η επιρρέπεια στις λοιμώξεις ως κοινό απότοκο Σακχαρώδους Διαβήτη και Μυελοδυσπλαστικού Συνδρόμου

1.3.5. Η συνύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη και αναιμίας

1.3.6. Οι οξείες επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο

**1.3.7. Βιοδείκτες γλυκαιμικής ρύθμισης σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικό  
Σύνδρομο**

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

**2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ –ΣΚΟΠΟΣ**

**3. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

**4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

**5. ΑΠΟΤΕΛΕΜΑΤΑ**

**6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

**7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ΣΔ και τα ΜΔΣ καθώς αποτελούν δύο νόσους των οποίων τα ποσοστά στον πληθυσμό ολοένα και αυξάνονται, η συνύπαρξή τους επίσης αναμένεται να αυξηθεί. Όταν οι δύο αυτές καταστάσεις συνυπάρχουν, ο ΣΔ μπορεί να περιορίζει την επιβίωση των ασθενών είτε άμεσα είτε μέσω βλάβης οργάνων. Τα δεδομένα από την δική μας μελέτη αλλά και άλλων αν και περιορισμένα δεν δείχνουν μείωση στη επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ και ΣΔ. Βέβαια είναι δυνατόν να μην επιτρέπεται η χορήγηση των πλέον δραστικών και ταυτόχρονα τοξικών θεραπειών για τα ΜΔΣ. Έτσι, ασθενείς με ΣΔ πτωχά ελεγχόμενο και σημαντικές βλάβες οργάνων στόχων δεν φαίνεται να αποτελούν ιδανικούς υποψήφιους για επιθετική θεραπεία του ΜΔΣ. Αντίστροφα, φαίνεται ότι στα υψηλού κινδύνου ΜΔΣ με χαμηλό προσδόκιμο ζωής η επιθετική ρύθμιση του ΣΔ δεν έχει ιδιαίτερο όφελος, ενώ στα χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ με μεγαλύτερο αναμενόμενο χρόνο επιβίωσης μπορεί να συμβάλλει θετικά.

Η ολοένα αυξανόμενη γνώση των παθογενετικών μηχανισμών, των κλινικών και επιδημιολογικών δεδομένων της συνύπαρξης των δύο νοσημάτων αναμένεται να βελτιώσει την αντιμετώπιση και την πρόγνωση των ασθενών που πάσχουν από αυτά.



## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ- SUMMARY**

Diabetes Mellitus (DM) and Myelodysplastic syndromes (MDS) as they are two diseases of high prevalence in the population, their coexistence is expected to be higher in the future. When these conditions co-exist, DM may influence the survival of the patients either directly or via organ damage. The data from our study and from others although limited did not show any effect on the survival of patients with MDS and DM. It is possible of course to limit the applicability of intensive therapeutic interventions in MDS. Patients with DM associated with severe organ damage are not ideal candidates for aggressive treatment in MDS. On the other hand it seems that in patients with high risk MDS, with low life expectancy, aggressive control of DM did not show any advantage while in low risk MDS and high life expectancy, good control of DM, may show positive results.

The current and the future knowledge concerning the pathogenetic mechanisms, the clinical and epidemiological data for the coexistence of the two diseases could be used to improve the prognosis and outcome for these patients.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

#### **1.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

##### **1.1.1. Επιδημιολογία ΣΔ**

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια μεταβολική διαταραχή η οποία αποτελεί ένα από τα συχνότερα χρόνια νοσήματα και μια από τις σημαντικότερες αιτίες πρόωρου θανάτου. Πρόκειται για ένα χρόνια νόσημα με κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις, το οποίο απαιτεί συντονισμένη δράση σε πολλούς τομείς. Συγκεκριμένα, με βάση στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 2014 422 εκατομμύρια ενήλικες σε όλο τον κόσμο (8,5% του παγκόσμιου πληθυσμού) έπασχαν από ΣΔ. Στην Ευρώπη και την περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου, τα αντίστοιχα ποσοστά ανέρχονται σε 7,3-13,7%. Το 2012 σημειώθηκαν 1500000 θάνατοι παγκοσμίως ως άμεση συνέπεια του σακχαρώδους διαβήτη και επιπλέον 2200000 θάνατοι αποδιδόμενοι έμμεσα στην υπεργλυκαιμία και το διαβήτη (καρδιαγγειακά συμβάματα, χρόνια νεφρική νόσος, λοιμώξεις). Η πλειοψηφία των θανάτων αυτών αφορά τις χώρες με μέσο/χαμηλό εισόδημα, ενώ το 43% των θανάτων που αποδίδονται στην υπεργλυκαιμία αφορά ανθρώπους με ηλικία μικρότερη των 70 ετών. Σε επίπεδο νοσηρότητας, ο ΣΔ και οι επιπλοκές του (καρδιαγγειακές επιπλοκές, νεφρική νόσος τελικού σταδίου, απώλεια όρασης, ακρωτηριασμοί) ευθύνεται για μεγάλο αριθμό νοσηλειών, σοβαρή επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των πασχόντων, πρόκληση σημαντικής αναπηρίας και μεγάλη οικονομική επιβάρυνση τόσο για τους ασθενείς, όσο και για τα συστήματα υγείας παγκοσμίως. Παράλληλα, ο επιπολασμός, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από το

σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν σαφώς αυξητική τάση κατά τις τελευταίες δεκαετίες, τόσο λόγω της γήρανσης του πληθυσμού όσο και λόγω αύξησης της επίπτωσης ανά ηλικιακή ομάδα. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι στην πρώτη έκδοση του Άτλαντα το 2000 ο εκτιμώμενος αριθμός των διαβητικών διεθνώς άγγιζε τα 151000000, στην τελευταία έκδοση η εκτιμώμενη επίπτωση των νοσούντων για το 2015 έφτασε τα 415000000, ενώ η εκτιμώμενη επίπτωση για το 2040 αγγίζει τα 642000000 ασθενείς παγκοσμίως. Μάλιστα, ακόμη και στις αναπτυγμένες χώρες, ο ΣΔ τύπου 2 υποδιαγιγνώσκεται : έχει υπολογιστεί ότι το 24-62% των πασχόντων δεν γνωρίζουν τη νόσο και δε λαμβάνουν θεραπεία. Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι το ποσοστό του ΣΔ τύπου 2 ξεπερνά το 90% του συνόλου των διαβητικών, όπως και ότι η προβλεπόμενη μεγάλη αύξηση του ΣΔ παγκοσμίως οφείλεται στην ταχεία αύξηση της επίπτωσης του ΣΔ τύπου 2. Ο συνολικός επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στις ΗΠΑ ανέρχεται στο 5.8-12.9% (1).

### **1.1.2. Ταξινόμηση ΣΔ**

Ο ΣΔ χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης λόγω καταστροφής/εκφύλισης των β-κυττάρων του παγκρέατος ή/και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς. Η δεύτερη αφορά το διαβήτη τύπου 2, ενώ η πρώτη το διαβήτη τύπου 1 εξ' αρχής και το διαβήτη τύπου 2 στα οψιμότερα στάδια αυτού. Πιο αναλυτικά, ο ΣΔ διακρίνεται σε:

1) ΣΔ τύπου 1 που χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β κυττάρων που συνήθως οδηγεί σε απόλυτη ένδεια ινσουλίνης και είναι ανοσολογικής αιτιολογίας ή ιδιοπαθής. Ο

ιδιοπαθής παρουσιάζει σαφή κληρονομικότητα, χωρίς όμως να σχετίζεται με το σύστημα HLA. Κάποιοι από αυτούς τους πάσχοντες παρουσιάζουν σταθερή ινσουλινοπενία και τάση για ανάπτυξη κετοξέωσης, ενώ άλλοι εμφανίζουν ινσουλινοπενία περιστασιακά. Τα αυτοαντισώματα anti-IAA είναι τα πιο συχνά. Τα αντιπαγκρεατικά αντισώματα ICA έναντι κυτταροπλάσματος  $\alpha$  και  $\beta$  κυττάρων παγκρέατος ανευρίσκονται στο 60-70% των ασθενών με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔ1, τα αντισώματα GADA έναντι αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος GAD 65 στο 70-80%, τα αντισώματα IA2 έναντι τυροσινικής φωσφατάσης στο 50-75%, τα IAA αντιινσουλινικά αντισώματα εναντίον προινσουλίνης και τα ZnT8A στο 68-72% των πρωτοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ τύπου 1. Επίσης, ο ΣΔ τύπου 1 παρουσιάζει συσχέτιση με το Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας Τάξης 2 (HLA) και ιδιαίτερα με τα αντιγόνα DR και DQ. Μάλιστα, τα HLA-DR3 και HLA -DR4 αποτελούν δείκτες υψηλού κινδύνου. Η πλειονότητα των διαβητικών ατόμων υψηλού κινδύνου φέρει τους απλότυπους DR4,DQ8(DQA1 0301 , DQB1 0302) και DR3,DQ2(DQA1 0501 , DQB10201).

2) ΣΔ τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από κατεξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης έως κατεξοχήν μείωση στην έκκριση ινσουλίνης με αντίσταση σε αυτήν. Η μάζα των  $\beta$ -κυττάρων είναι μειωμένη κατά 40-60% του φυσιολογικού, συχνά παρατηρείται ίνωση κατά μήκος των διανησιδιακών τριχοειδών και εναπόθεση αμυλοειδούς κατά μήκος των τριχοειδών. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ 2 αποτελούν η ηλικία άνω των 45 ετών, η αυξημένη τιμή δείκτη μάζας σώματος (BMI) , το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η Εθνικότητα (κάτοικοι Ειρηνικού, Αφρικανικής καταγωγής Αμερικάνοι, Ισπανόφωνοι, Ιθαγενείς Αμερικάνοι, Ασιατικής καταγωγής Αμερικάνοι), η προηγούμενη διάγνωση διαταραγμένης

ανοχής στη γλυκόζη (IGT) ή διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (IFG), το ιστορικό διαβήτη κύησης ή γέννηση παιδιού με βάρος >4kg, η υπέρταση (αρτηριακή πίεση >140/90mmHg), η υπερλιπιδαιμία (HDL<35mg/dL ή και TG>250mg/dL), το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το ιστορικό καρδιοαγγειακής νόσου. Τα επίπεδα ινσουλίνης είναι γενικά αυξημένα νωρίς στην πορεία του ΣΔ 2 και μειώνονται σταδιακά με το πέρασμα του χρόνου. Η συγκέντρωση του C-πεπτιδίου που αποτελεί μέτρο της παραγωγής ενδογενούς ινσουλίνης, διατηρείται σε ένα βαθμό μέχρι αργά στην πορεία του ΣΔ2.

3) ΣΔ τύπου LADA που αποτελεί το 10-20% των ενηλίκων διαβητικών ασθενών. Αφορά μη παχύσαρκα άτομα νεότερης ηλικίας από εκείνα του τύπου 2, συνηθέστερα με ηλικία άνω των 30 ετών και χαρακτηρίζεται από χαμηλότερα επίπεδα C-πεπτιδίου και ανεύρεση αυτοαντισωμάτων (anti-GAD, anti-ICA, anti-IA2 Zinc transporter 8-ZnT8A, IA, IA2). Τα anti-GAD είναι πιο ευαίσθητα και ανιχνεύονται έως και 12 έτη μετά τη διάγνωση του LADA. Θετικά anti-GAD είναι προγνωστικά για ινσουλινοεξάρτηση εντός 6 ετών (84% GADA θετικοί έναντι GADA αρνητικοί, UKPDS). Σύμφωνα με την UKPDS 10% των ασθενών με ΣΔ2 είχαν anti-GAD και παρουσίασαν ινσουλινοεξάρτηση σε ποσοστό 25% σε ηλικία κάτω των 35 ετών. Η παρουσία υψηλών τίτλων anti-GAD σχετίζεται με χαμηλότερο BMI, μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και γρηγορότερη έναρξη εξωγενούς ινσουλίνης. Συχνά απουσιάζει το κληρονομικό ιστορικό διαβήτη, ενώ υπάρχει ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσης νόσου (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, κακοήθης αναιμία, κοιλιοκάκη, λεύκη). Χαρακτηρίζεται από βραδύτερη καταστροφή των β-κυττάρων σε σχέση με τον ΣΔ τύπου 1.

4) ΣΔ τύπου MODY που αφορά γενετικά ελαττώματα της λειτουργίας των β κυττάρων. Εμφανίζεται μεταξύ δεύτερης και τρίτης δεκαετίας, χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην έκκριση με ελάχιστη ή καμία διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης, από ισχυρά θετικό οικογενειακό ιστορικό και κληρονομείται με αυτοσωμικά επικρατή τρόπο. Αφορά το 2-5% των ασθενών με ΣΔ , χαρακτηρίζεται από έλλειψη αυτοαντισωμάτων, απουσία σημείων αντίστασης στην ινσουλίνη ή σημαντικού τύπου παχυσαρκία. Η συχνότητα του MODY και του Νεογνικού τύπου Διαβήτη αντιπροσωπεύει λιγότερο από 5% του συνόλου των ασθενών με ΣΔ. Συχνότερη μορφή είναι ο MODY 3 που αφορά μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 12 του ηπατοκυτταρικού πυρηνικού παράγοντα HNF-1a. Ο MODY 2 συνδέεται με μετάλλαξη της γλυκοκινάσης στο χρωμόσωμα 7p. Ο MODY 1 αφορά σε μετάλλαξη του ηπατοκυτταρικού πυρηνικού γονιδίου του HNF-4a , στο χρωμόσωμα 20q. Ο MODY4 αφορά μετάλλαξη του παράγοντα IPF-1, ο MODY 5 του γονιδίου HNF-1β στο χρωμόσωμα 17, ο MODY 6 μετάλλαξη του γονιδίου NeuroD1 στο χρωμόσωμα 2, ενώ μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA συνδέονται με παρουσία ΣΔ και κώφωσης. Σε μέλη οικογενειών-φορέων της μετάλλαξης πρέπει να γίνεται πρώτα screening για ΣΔ και εφόσον διαγνωσθεί ΣΔ τότε να πραγματοποιείται ο μοριακός έλεγχος για MODY .

5) ΣΔ που χαρακτηρίζεται από γενετικά ελαττώματα στη δράση της ινσουλίνης και περιλαμβάνει το τύπου A σύνδρομο ινσουλινοαντοχής, τον Λεπρεχονισμό, το σύνδρομο Rabson-Mendenhall , τον λιποατροφικό διαβήτη.

6) ΣΔ που εμφανίζεται σε νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα, τραύμα, παγκρεατεκτομή, νεοπλασία, κυστική ίνωση, αιμοχρωμάτωση, ινοσβεστώδης παγκρεατοπάθεια)

7) ΣΔ λόγω ενδοκρινικών διαταραχών όπως μεγαλακρία, σύνδρομο Cushing, γλυκαγόνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα, υπερθυρεοειδισμός, σωματοστατίνωμα, αλδοστερονισμός.

8) ΣΔ μετά από χορήγηση φαρμάκων (πενταμιδίνη, νικοτινικό οξύ, γλυκοκορτικοειδή, θυρεοειδικές ορμόνες, θειαζίδες, b-blockers, διαζοξειδή, ιντερφερόνη). Ακόμη, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως tacrolimus, αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG), κυκλοσπορίνη Α καθώς και η χρήση εντερικής και παρεντερικής διατροφής μπορούν να προκαλέσουν υπεργλυκαιμία.

9) ΣΔ στα πλαίσια λοιμώξεων (CMV, ερυθρά, αδενοϊός, ιός παρωτίτιδας, coxsackie)

10) ΣΔ στα πλαίσια του συνδρόμου stiff-man και λόγω της ύπαρξης αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης.

11) ΣΔ που εμφανίζονται στα πλαίσια γενετικών συνδρόμων(Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Friedreich αταξία, χορεία Huntington, Laurence-Moon-Biedl, μυοτονική δυστροφία, πορφυρία, Prader-Willi).

12)ΣΔ της κύησης

### **1.1.3. Διάγνωση**

Η διάγνωση του ΣΔ τίθεται όταν η τιμή του σακχάρου νηστείας (FPG) είναι ίση ή μεγαλύτερη από 126mg/dl ή όταν σε τυχαία μέτρηση η τιμή του σακχάρου είναι ίση ή μεγαλύτερη από 200mg/dl εφόσον συνοδεύεται από την κλασσική συμπτωματολογία του ΣΔ ή όταν η τιμή του σακχάρου δύο ώρες μετά τη χορήγηση 75 gr γλυκόζης είναι ίση ή μεγαλύτερη από 200mg/dl (OGTT) ή HbA1C μεγαλύτερη ή ίση από 6.5 εφόσον

διενεργείται με DCCT μέθοδο αναφοράς πιστοποιημένη από το εθνικό πρόγραμμα τυποποίησης HbA1C (NGSP). Η OGTT (>200mg/dl) στις δύο ώρες θεωρείται ο «χρυσός κανόνας» (gold standard) για τη διάγνωση.

#### **1.1.4. Κλινική εικόνα**

Συμπτώματα που οδηγούν στη διάγνωση του ΣΔ τύπου 1 είναι η πολυδιψία, η ξηροστομία, η πολουρία, η πολυφαγία με απότομη απώλεια σωματικού βάρους, το αίσθημα αδυναμίας και κούρασης. Η εισβολή της νόσου είναι συνήθως απότομη και θορυβώδης, ακόμη και με εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης με κοιλιακά άλγη, εμέτους και κώμα. Χαρακτηριστική είναι η αναπνοή Kussmaul με τις ταχείες βαθιές αναπνοές με σχετική παράταση της εισπνοής προκειμένου να αντισταθμιστεί η μεταβολική οξέωση και η απόπνοια οξόνης.

Ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται από απουσία κλινικών συμπτωμάτων επί σειρά ετών και βαθμιαία εισβολή της νόσου με παρουσία ήπιας πολουρίας και πολυδιψίας, ξηροστομίας για αρκετές εβδομάδες ή μήνες πριν την επίσημη έναρξή του. Επίσης, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρουσιάζουν πολυφαγία με αύξηση βάρους συνήθως, θάμβος οράσεως, αίσθημα κούρασης, ξηρό δέρμα με κνησμό, βραδεία επούλωση των τραυμάτων και συχνές λοιμώξεις όπως πυοδερμία, μυκητιάσεις, εμμένουσες βαλανοποσθίτιδες στους άνδρες, υποτροπιάζουσες μυκητιασικές κολπίτιδες και ουρολοιμώξεις στις γυναίκες. Τέλος, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις κατά τις οποίες ο ΣΔ τύπου 2 εκδηλώνεται με συμπτωματολογία που σχετίζεται με κάποιες από τις επιπλοκές του, όπως νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, ή καρδιαγγειακές επιπλοκές.



### **1.1.5. Προσυμπτωματικός έλεγχος**

Προσυμπτωματολογική διαλογή με μέτρηση της γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα συνιστάται για άτομα ηλικίας άνω των 45 ετών και BMI >25 και η εξέταση επαναλαμβάνεται ανά τριετία. Σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, ατομικό ιστορικό υπέρτασης, υπερτριγλυκεριδαιμία ή άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, άτομα που ανήκουν σε εθνικότητες υψηλού κινδύνου ή έχουν εμφανίσει διαβήτη κύησης το screening πρέπει να ξεκινά πιο νωρίς και να επαναλαμβάνεται πιο συχνά (2).

### **1.1.6. Επιπλοκές**

Ακολούθως θα αναπτυχθούν με συντομία οι συνηθέστερες και σημαντικότερες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη. Οι επιπλοκές αυτές διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Οι κυριότερες οξείες επιπλοκές, με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, είναι η διαβητική κετοξέωση και η υπερωσμωτική μη κετωτική υπεργλυκαιμία (3)(4)(5). Η πρώτη παρουσιάζει θνητότητα σε ποσοστό 5% , ενώ η δεύτερη σε ποσοστό 20-30% (6). Τα κριτήρια για τη διάγνωση της πρώτης είναι γλυκόζη αίματος >200 mg/dl, μεταβολική οξέωση με χάσμα ανιόντων (PH<7.30 αρτηριακού αίματος, και διττανθρακικά ορού <15 mEq) και εκδήλωση κετονουρίας ή κετοναιμίας (β-OH βουτυρικό οξύ και ακετοξικό >5mEq/l). Τα κριτήρια για τη διάγνωση της δεύτερης είναι τιμή σακχάρου αίματος >600 mg/dl, ωσμωτικότητα > 350 mOsm/l, ενώ κατά κανόνα δεν απαντάται κέτωση. Η διαβητική κετοξέωση εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, εμέτους, αναπνοή Kussmaul, ξηροστομία, υπόταση, ταχυκαρδία, ακόμη και κώμα, ενώ υπερωσμωτική μη διαβητική υπεργλυκαιμία με αδυναμία, διαταραχές όρασης, κοιλιακή

διάταση λόγω γαστροπάρεσης στα πλαίσια της υπερωσμωτικότητας, σημεία αφυδάτωσης (η οποία παρατηρείται σε μεγαλύτερο βαθμό από την διαβητική κετοξέωση), λήθαργο ή μπορεί να καταλήξει και σε κώμα. Αντίθετα, οι σημαντικότερες χρόνιες (απώτερες) επιπλοκές των ασθενών με ΣΔ είναι η διαβητική μικροαγγειοπάθεια, μακροαγγειοπάθεια και νευροπάθεια. Η καλύτερη δυνατή ρύθμιση του διαβητικού ασθενούς μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη και καθυστέρηση της εμφάνισής τους. Συγκεκριμένα, η διαβητική μικροαγγειοπάθεια κατά την οποία προσβάλλονται τα τριχοειδή και προτριχοειδή του αγγειακού συστήματος, εκδηλώνεται, ανάλογα με το εκάστοτε προσβαλλόμενο όργανο-στόχο, ως αμφιβληστροειδοπάθεια (που μπορεί με τη σειρά της να λάβει τη μορφή ωχροπάθειας, υπερπλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας, καταρράκτη) και την νεφροπάθεια (που αφορά βλάβη του σπειράματος-σπειραματοσκλήρυνση, αρτηριοσκλήρυνση, βλάβη του διάμεσου ιστού με την εκδήλωση σωληναριακής ατροφίας, διάμεσης ίνωσης μέχρι και νέκρωση των νεφρικών θηλών). Η διαβητική νευροπάθεια συνηθέστερα εκδηλώνεται ως περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια (διαταραχή της αίσθησης του πόνου, της θερμοκρασίας, της εν τω βάθει αισθητικότητας, της αίσθησης των δονήσεων, διαταραχή της ισορροπίας και ελάττωση των αντανεκλαστικών της επιγονατίδας και του αχίλλειου), μικτή αισθητικοκινητική και αυτόνομη νευροπάθεια με νευροπαθητικές εξελκώσεις και άρθρωση Charcot, εστιακές και πολυεστιακές νευροπάθειες (ριζιτικά σύνδρομα, μονονευροπάθεια και πολλαπλή μονονευροπάθεια), νευροπάθεια του αυτόνομου (γαστροπάρεση, διάρροια, δυσκοιλιότητα ακράτεια από υπερπλήρωση, ορθοστατική υπόταση, περιφερική ανιδρωσία, καρδιακή απονεύρωση και αντισταθμιστική υπεριδρωσία, εξάλειψη της αντίληψης των υπογλυκαιμικών επεισοδίων). Από την άλλη

πλευρά η διαβητική μακροαγγειοπάθεια εκφράζει τις αρτηριοσκληρωτικές βλάβες μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αγγείων και αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου για τους διαβητικούς τύπου 2. Συγκεκριμένα, η προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, των αγγείων του εγκεφάλου σε θρομβωτικά ή εμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και των μεγάλων αγγείων των άκρων σε περιφερική αρτηριοπάθεια με την εκδήλωση διαλείπουσας χωλότητας έως και γάγγραινας. Οι διαβητικοί ασθενείς είναι επίσης ιδιαίτερα επιρρεπείς σε λοιμώξεις όλων των συστημάτων με ιδιαίτερα απειλητικές για τη ζωή την εμφυσηματώδη χολοκυστίτιδα, την εμφυσηματώδη πυελονεφρίτιδα, τη νέκρωση των νεφρικών θηλών, τα περινεφρικά αποστήματα, βακτηριαιμίες μετά από πνευμονιοκοκκικές πνευμονίες, νεκρωτική κυτταρίτιδα, περιτονίτιδα, γάγγραινα του Fournier.

Ο ΣΔ σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση της κατάθλιψης και επιδρά άμεσα στην δυνατότητα για απασχόληση, στην αύξηση του βαθμού αναπηρίας και στην παραγωγικότητα (7)(8)(9)(10).

### **1.1.7. Παρακολούθηση**

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να αξιολογούνται πιθανές βλάβες και επιπλοκές. Συνιστάται τακτική οφθαλμολογική εξέταση (σε ΣΔ 2 αμέσως με τη διάγνωση της νόσου, ενώ σε ΣΔ 1 στα τρία με πέντε έτη από την έναρξη του ΣΔ και κατόπιν να ελέγχονται και οι δύο κατηγορίες ετησίως), εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας μέσω της μικροαλβουμινουρίας (που για τους ΣΔ τύπου 2 ξεκινά με την εκτίμηση τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ για τους

ΣΔ τύπου 1 πέντε χρόνια μετά την εισβολή του ΣΔ), πλήρης κλινική εξέταση των κάτω άκρων ετησίως και τέλος έλεγχο των παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρωση.

### **1.1.8. Θεραπεία**

Η σωστή ρύθμιση του διαβητικού ασθενούς αποτελεί επιτακτική ανάγκη και ξεκινά από τις υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και αλλαγή του τρόπου ζωής με την υιοθέτηση συμπεριφορών που αφορούν την άσκηση, την απώλεια βάρους και κατάλληλη διατροφή. Παράμετροι όπως η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα των λιπιδίων πρέπει να παρακολουθούνται ώστε να διατηρούνται στα κατάλληλα και απαραίτητα επίπεδα για την ασφάλεια και την προστασία των οργάνων στόχων από περαιτέρω βλάβη. Βέβαια φαρμακευτική αγωγή, η οποία χρησιμοποιείται εξατομικευμένα και στοχευμένα με την χρήση των κατάλληλων κατά περίπτωση συνδυασμών ουσιών περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες

1) Σουλφονουλουρίες ( Γλιβενκλαμίδα, Γλικλαζίδα, Γλιμεπιρίδη )

2 ) Θειαζολιδινεδιόνες ( Πιογλιταζόνη )

3) Διγουανίδια ( Μετφορμίνη )

4) Μεγλιπινίδια ( Ρεπαγλινίδα, Νατεγλινίδα )

5) Αναστολείς α-γλυκοσιδασών ( Ακαρβόζη )

6) Ινκρετίνες α)αγωνιστές GLP-1 ( Λιραγλουτίδη, Λισιξενατίδη, Εξενατίδη, Ντουλαγλουτίδη, Σεμαγλουτίδη, Αλμπιγλουτίδη) β) DDP-4 αναστολείς (Σιταγλιπτίνη, Βινταγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη, Λιναγλιπτίνη, Αλογλιπτίνη )

7) Ινσουλίνη

8) SGLT-2 αναστολείς ( Νταπαγλιφοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη )

### **1.1.9. Η σχέση ανάμεσα στο Σακχαρώδη διαβήτη και τη νεοπλασματική νόσο**

Εκτός των γνωστών επιπλοκών (μικροαγγειακών, μακροαγγειακών και άμεσων οξειών-χρονίων επιπλοκών της υπεργλυκαιμίας), ο ΣΔ έχει συσχετισθεί και με πολλά άλλα νοσήματα, μεταξύ των οποίων και με τη νεοπλασματική νόσο και με αιματολογικά νοσήματα (11). Η Αμερικανική Εταιρεία Μελέτης του Διαβήτη και η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία αναγνώρισαν, σε κοινή δήλωσή τους, την ύπαρξη επιδημιολογικών δεδομένων, που τεκμηριώνουν τη σύνδεση των δύο νοσημάτων, καθώς και της σύνδεσης του καρκίνου με προδιαθεσικούς, επί του διαβήτη, παράγοντες καθώς και με συγκεκριμένες θεραπείες που εφαρμόζονται σε διαβητικούς ασθενείς.

Σε ότι αφορά τις κακοήθεις νεοπλασίες, έχει από δεκαετίες παρατηρηθεί μια υψηλότερη της αναμενόμενης εμφάνιση αυτών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος είναι υψηλότερος (μεγαλύτερος του 2) για νεοπλάσματα του ήπατος, του παγκρέατος και του ενδομητρίου, ενώ σχετικά χαμηλότερος (τάξη μεγέθους 1.2-1.5) είναι για νεοπλάσματα του μαστού, του παχέος εντέρου και της ουροδόχου κύστης (12). Αντίθετα, ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζεται σπανιότερα σε ασθενείς με ΣΔ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ η συχνότητα άλλων νεοπλασιών (π.χ. πνεύμονα) δε διαφέρει μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών. Παράλληλα, αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι πάσχοντες από διάφορες κακοήθεις νεοπλασίες και ΣΔ έχουν χειρότερη πρόγνωση από ασθενείς που δεν πάσχουν από ΣΔ.

Σε ότι αφορά τις αιματολογικές κακοήθειες, μια μετα-ανάλυση από τους Castillo και συνεργάτες (13) ανέδειξε υψηλότερη της αναμενόμενης συχνότητα non-Hodgkin λεμφωμάτων, λευχαιμίας και πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς με ΣΔ. Αντίθετα, η συχνότητα του λεμφώματος Hodgkin δε διέφερε μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών.

Έχουν προταθεί ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την ερμηνεία των παραπάνω επιδημιολογικών συσχετισμών. Υψηλά επίπεδα ινσουλίνης, που απαντώνται συχνά στον διαβήτη τύπου 2, μπορούν να επάγουν την καρκινογένεση άμεσα αλλά και έμμεσα μέσω επιδράσεων επί του IGF-1 (14). Η ινσουλίνη μειώνει την ηπατική παραγωγή IGFBP-1 και αυξάνει τα επίπεδα του ελεύθερου κυκλοφορούντος IGF-1, που θα μπορούσε να ενισχύσει την αντιαποπτωτική αλλά και μιτογόνο δραστηριότητα, αλλά και να δράσει ως τροφοδοτικό σήμα για την ανάπτυξη προνεοπλασματικών και νεοπλασματικών κυττάρων, που εκφράζουν υποδοχείς IGF-1, ινσουλίνης, αλλά και υβριδικούς υποδοχείς (15)(16). Επιπλέον έχει βρεθεί ότι συμπληρωματικά με τις μεταβολικές δράσεις του, ο υποδοχέας της ινσουλίνης μπορεί να επάγει τη μιτογένεση και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων μέσω της διαμεσολαβούμενης από ινσουλίνη μιτογένεσης (17)(18).

Η πλειοψηφία των καρκινικών κυττάρων εξαρτάται από τη γλυκόλυση για παροχή ενέργειας (19)(20).

Επιπλέον ο καρκίνος και ο ΣΔ μοιράζονται την παχυσαρκία ως κοινό παράγοντα κινδύνου, μια κατάσταση στην οποία οι ορμόνες του λιπώδους ιστού παίζουν έναν αιτιολογικό ρόλο στη ρύθμιση της κακοήθους μεταλλαγής και στην επέκταση του καρκίνου (21).

## **1.2. ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (ΜΔΣ, MDS)**

### **1.2.1. Ορισμός-Επιδημιολογία**

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS, myelodysplastic syndrome) αποτελούν μια κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου και χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην παραγωγή και την ωρίμανση των έμμορφων συστατικών του αίματος (ερυθρών αιμοσφαιρίων, κοκκιοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, αιμοπεταλίων) με αποτέλεσμα διαταραχές του αριθμού ή/και της λειτουργικότητας αυτών. Στο γενικό πληθυσμό εμφανίζονται με συχνότητα 6 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού ετησίως. Σε άτομα >60 ετών η επίπτωση είναι 70 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού ετησίως, ενώ σε άτομα >70 ετών 2-5 νέες περιπτώσεις/1000 άτομα ετησίως. Η επίπτωση είναι αυξημένη στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες με αναλογία 1.5-2/1 και υπάρχει σαφής σχέση με την ιονίζουσα ακτινοβολία και περιβαλλοντικούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες. Αποτελούν νόσο πιο συχνή από την οξεία λευχαιμία και παρατηρούνται με αυξημένη επίπτωση σε ορισμένα επαγγέλματα χωρίς όμως η επίπτωσή τους να μπορεί ακριβώς να αξιολογηθεί λόγω σημαντικού αριθμού ήπιων ασυμπτωματικών περιπτώσεων που διαγιγνώσκονται κατά την φάση εκτροπής σε οξεία λευχαιμία. Έχει αναφερθεί συσχέτισή τους με το κάπνισμα. Χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική αιμοποίηση, κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα, μορφολογική δυσπλασία μιας ή περισσότερων σειρών, ποικίλο ποσοστό βλαστών στο μυελό, κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε ένα σημαντικό ποσοστό, ποικίλες ανοσολογικές διαταραχές, ποικίλη

πρόγνωση και κίνδυνο εκτροπής σε οξεία λευχαιμία (22)(23). Στη μεγαλύτερη πλειοψηφία τους είναι ιδιοπαθή, αλλά μπορεί να είναι οικογενή ή συνοδά ενός άλλου αιματολογικού νοσήματος, ή να εμφανίζονται μετά από θεραπεία για προηγούμενη νεοπλασία ή έκθεση σε περιβαλλοντικούς μυελοτοξικούς παράγοντες (22)(23)(24)(25)(26).

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα αποτελούν κατά κύριο λόγο νόσο των ηλικιωμένων και παρόλο που είναι μια συνήθης αιματολογική κακοήθεια υποδιαγιγνώσκονται και δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς επιδημιολογικά (27)(25)(28). Στις ΗΠΑ 86% των ασθενών με ΜΔΣ τη στιγμή της διάγνωσης είναι >60 ετών, 80% είναι άνω των 65 ετών και 70% είναι άνω των 70 ετών, με μέση ηλικίας διάγνωσης τα 76 έτη (29)(30). Με την αύξηση του μέσου χρόνου ζωής και την αύξηση του ποσοστού διάγνωσης των ασθενών με ΜΔΣ, αναμένεται αύξηση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας κατά 15.000-20.000 νέες περιπτώσεις ανά έτος (28)(25)(24). Πρόκειται για μία νόσο με μεγάλη ετερογένεια στην παθογένεια, την γενετική και την κλινική εικόνα, αφού υπάρχουν ασθενείς που καταλήγουν μέσα σε λίγους μήνες από τη διάγνωση και άλλοι που ζουν πολλά χρόνια (25)(29)(31). Το ένα τρίτο των νοσούντων αναμένεται να εκδηλώσουν οξεία μυελογενή λευχαιμία (32).

### **1.2.2. Παθογένεια**

Η παθογένεια των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, αν και όχι πλήρως κατανοητή, φαίνεται πως σχετίζεται με τα εξής:



1)Την εμφάνιση γενετικής βλάβης σε ένα αρχέγονο ή προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο του μυελού ως απότοκου διαταραχής ενδογενών κυτταρικών μηχανισμών ή εξωγενών όπως η επίδραση φαρμάκων ή ακτινοβολίας.

2)Την αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος με δημιουργία στο επίπεδο του μυελού προ-αποπτωτικού περιβάλλοντος προκειμένου να εξαλειφθούν τα γενετικά διαταραγμένα κύτταρα, η οποία επιτελείται με την συμμετοχή των T- κυττάρων, των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων.

3)Την δημιουργία προ-αποπτωτικού περιβάλλοντος στον μυελό, είτε ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος, είτε ως συνέπεια ενδογενούς διαταραχής (πχ. λόγω μεταλλάξεων μιτοχονδριακών γονιδίων) που καθιστούν το κύτταρο ευαίσθητο στο οξειδωτικό stress .

4)Επιπρόσθετες βλάβες του γενετικού υλικού, απότοκες του προ-αποπτωτικού μυελικού περιβάλλοντος που δημιουργούν πλεονέκτημα ανάπτυξης των γενετικά διαταραγμένων κυττάρων και προϋποθέσεις δημιουργίας κλωνικού πληθυσμού.

5)Την διαφυγή του κυτταρικού κλώνου από την ανοσολογική αντίδραση με την ανάπτυξη ιδιοτήτων αντοχής στην απόπτωση. Αντίθετα, τα φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα εξακολουθούν να είναι ευαίσθητα στο προ-αποπτωτικό περιβάλλον του μυελού .(Επέκταση του κλώνου).

6)Νέα γενετική διαταραχή σε κύτταρο του κλώνου ανθεκτικό στην απόπτωση δημιουργεί υπο-κλώνο με πλεονέκτημα ανάπτυξης και η νόσος μεταπίπτει σε οξεία λευχαιμία (33)(34)(35)(36).

### **1.2.3. Ταξινόμηση**

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ταξινομούνται κατά WHO ως ανθεκτική αναιμία(RA), ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS), ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD), ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RCMD-RS), ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-1 (RAEB-1), ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-2 (RAEB-2), μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αταξινόμητο (MDS-U), μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με μεμονωμένη del(5q). Σύμφωνα με το διεθνές προγνωστικό σύστημα IPSS διακρίνονται σε Low-risk, Intermediate -1, Intermediate-2 και High-risk (29)(37).

### **1.2.4. Κλινική εικόνα**

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει την εμφάνιση λοιμώξεων, αιμορραγικών εκδηλώσεων, αδυναμία και εμφάνιση ή επιβάρυνση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας στα πλαίσια αναιμίας, όπως και κλινικές εκδηλώσεις ενδεικτικές ανοσολογικών διαταραχών (φλεγμονώδη νοσήματα, αυτοάνοσες εκδηλώσεις-αγγειίτιδες, κακοήθειες λεμφικού ιστού). Στα παιδιά συνήθως προηγείται γενετική ανωμαλία, όπως σύνδρομο Down, παρατηρούνται με συχνότερη συνύπαρξη κυτταρογενετικών ανωμαλιών και εμφανίζονται σε προχωρημένο στάδιο.

### **1.2.5. Ευρήματα από το περιφερικό αίμα**

Μορφολογικές αλλοιώσεις περιφερικού αίματος που παρατηρούνται είναι α) η ελλιπής κοκκίωση-λόβωση ουδετεροφίλων (Pelger-Huet), κύτταρα ακαθόριστης σειράς, β)

μακροκυττάρωση, στοματοκυττάρωση, δίμορφος πληθυσμός, γ)μεγάλα αιμοπετάλια πλημμελής κοκκίωση, κυτταροβριθής μυελός με περιφερική κυτταροπενία (παράδοξο φαινόμενο).

#### **1.2.6. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες από το μυελό των οστών**

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στα ΜΔΣ ανευρίσκονται στο 40-60% των περιπτώσεων και συχνά αφορούν απώλεια γενετικού υλικού. Επιπρόσθετα, συγκεκριμένες αναδιατάξεις που παρατηρούνται στην οξεία μυελογενή λευχαιμία σπάνια απαντώνται στα ΜΔΣ, π.χ. t(8;21), t(15;17). Αντίθετα, άλλες ανωμαλίες που ανευρίσκονται στα ΜΔΣ παρατηρούνται και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (τρισωμία 8). Τέλος, πολλαπλές ή σύνθετες ανωμαλίες συνδέονται με υψηλού κινδύνου σύνδρομα (RAEB 1,2). Συγκεκριμένες κυτταρογενετικές ανωμαλίες σχετίζονται με συγκεκριμένη πρόγνωση. Έτσι, διαπίστωση σύνθετων ανωμαλιών ή ανωμαλιών του χρωμοσώματος 7 συνδέονται με κακή πρόγνωση και δεν ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία, οπότε χρήζουν αλλογενούς μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Η διαπίστωση της έλλειψης del(5q) αποτελεί συνήθως καλό προγνωστικό παράγοντα και σχετίζεται με ανταπόκριση στη λεναλιδομίδη. Φυσιολογικός καρυότυπος -Y και del(20q) έχει επίσης καλή πρόγνωση, ενώ ασθενείς με +8 ως μοναδική ανωμαλία έχουν αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική αγωγή. Τέλος, ασθενείς με χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία και t(5;12) έχουν πιθανότητα ευνοϊκής ανταπόκρισης στο imatinib.

#### **1.2.7. Διάγνωση**

Η διάγνωση του ΜΔΣ, εφόσον υπάρχει ισχυρή υποψία, τίθεται μόνο με την εξέταση του μυελού η οποία είναι απαραίτητη και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και

θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τακτά διαστήματα ή όταν υπάρχουν ενδείξεις εκτροπής προς οξεία μυελογενή λευχαιμία. Υποψία ΜΔΣ τίθεται σε ασθενείς με μορφολογικές αλλοιώσεις περιφερικού αίματος, σε ασθενείς άνω των 65 ετών με εμμένουσα ορθόχρωμη αναιμία, σε ασθενείς με μακροκυτταρική αναιμία με ή χωρίς λευκοπενία και θρομβοπενία που επιμένουν και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη νόσο, σε ασθενείς με εμμένουσα κυτταροπενία χωρίς άλλη αιτία, σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία, σε άτομα που εκτίθενται σε μυελοτοξικούς παράγοντες, καθώς και σε εκείνους στους οποίους ανευρίσκονται μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα του περιφερικού αίματος.

#### **1.2.8. Θεραπεία-Πρόγνωση**

Η θεραπεία αφορά μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών ή και αιμοπεταλίων, την χορήγηση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων, υποστηρικτική αγωγή των ενδεχόμενων λοιμώξεων, αποσιδήρωση με χηλικούς παράγοντες, την τροποποίηση του μικροπεριβάλλοντος του μυελού με παράγοντες όπως η Θαλιδομίδη, την ανοσοκατασταλτική/ανοσοτροποποιητική αγωγή, την επιγενετική διαφοροποίηση με ουσίες όπως η Αζακυτιδίνη. Επιπλέον, πρόσθετες θεραπευτικές επιλογές κατευθύνονται στην αναστολή μηνυμάτων επιβίωσης και κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αναστολή εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία και αναστροφή πολυαντοχής στην χημειοθεραπεία, χημειοθεραπεία συρρίκνωσης κλώνου και εκρίζωσης του κλώνου με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.

Ο αναμενόμενος χρόνος επιβίωσης για ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ που δεν λαμβάνουν ενεργή θεραπεία, είναι λιγότερο από ένα έτος (31). Επομένως, η θεραπεία

της συγκεκριμένης κατηγορίας κατευθύνεται προς την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και υπομεθυλιωτικούς παράγοντες (αζακυτιδίνη και ντεσιταμπίνη) που βελτιώνουν το περιφερικό αίμα, μειώνουν τον αριθμό των βλαστών και μειώνουν το ποσοστό εκτροπής προς οξεία λευχαιμία (32). Η Αζακυτιδίνη είναι το μόνο φάρμακο που παρατείνει την επιβίωση σε υψηλού κινδύνου ΜΔΣ σε τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά μόνο οι μισοί από τους θεραπευόμενους ασθενείς ανταποκρίνονται στην αγωγή και οι περισσότεροι υποτροπιάζουν και καταλήγουν μέσα σε 2-3 έτη (38). Σε αντίθεση με τη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων, οι παραδοσιακές μέθοδοι εντατικής χημειοθεραπείας συνδέονται με σημαντική τοξικότητα και επιπλοκές για τους ηλικιωμένους ασθενείς, για αυτό και εφαρμόζονται σε νεότερους πριν την αλλογενή μεταμόσχευση (32).

Στα χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ ο μέσος χρόνος επιβίωσης είναι 5 με 7 έτη και έτσι οι θεραπευτικοί στόχοι εστιάζονται στην βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αντιμετώπιση των αιμορραγιών, της αναιμίας και των λοιμώξεων με την χρήση αυξητικών παραγόντων, αντιβιοτικών και πραγματοποίηση μεταγγίσεων (32). Οι πάσχοντες από χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ αποτελούν περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών με ΜΔΣ και τελικά πεθαίνουν από επιπλοκές της ίδιας της νόσου και της θεραπευτικής αγωγής. Το υψηλό ποσοστό των επιπλοκών και του υψηλού κόστους θεραπευτικών παρεμβάσεων έχει ιδιαίτερα σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις (39).

### **1.2.9. Ο ρόλος των συμπαρομαρτούντων νοσημάτων**

Το ΜΔΣ είναι νόσος των ηλικιωμένων, ενός πληθυσμού που χαρακτηρίζεται από υψηλό ποσοστό συννοσηροτήτων. Στις ΗΠΑ περίπου το 80% των καινούργιων περιστατικών

που διαγιγνώσκονται με ΜΔΣ είναι ηλικίας 65 ετών και άνω (27). Εάν ληφθεί υπόψιν ότι στις ΗΠΑ 88% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 πάσχουν τουλάχιστον από μια χρόνια ασθένεια, καθώς και ότι οι καρκινοπαθείς ηλικίας 70 ετών και άνω έχουν κατά μέσο όρο τρεις συννοσηρότητες, γίνεται προφανές ότι η ύπαρξη συννοσηροτήτων είναι συχνή στους ασθενείς με ΜΔΣ (40)(41). Μάλιστα, η παρουσία σημαντικών συννοσηροτήτων σε ασθενείς με ΜΔΣ αποτελεί εμπόδιο στην καλή έκβαση αυτών των ασθενών δυσκολεύοντας την πιο επιθετική θεραπευτική προσέγγιση προς αυτούς, ενώ ταυτόχρονα η ύπαρξη του ΜΔΣ αυτού καθαυτού και οι παρενέργειες της θεραπείας του περιπλέκουν τη διαχείριση των συννοσηροτήτων .

Πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει την επίπτωση των συννοσηροτήτων στην επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ. Ο Brescia και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι το 93% των ασθενών με ΜΔΣ είχαν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα τη στιγμή της διάγνωσης, ιδιαίτερα μεταξύ εκείνων που ήταν ηλικιωμένοι. Συνηθέστερες συννοσηρότητες αποτέλεσαν τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε ποσοστό 30%, ενώ ο ΣΔ και οι επιπλοκές του αποτέλεσαν τη 2<sup>η</sup> συννοσηρότητα σε ποσοστό 20%. Οι καρδιαγγειακές διαταραχές και ο ΣΔ με βλάβη οργάνων συσχετίζονταν με μικρότερη επιβίωση συγκριτικά με άλλες συννοσηρότητες ( 21 μήνες και 25 μήνες σε αντίθεση με 37 μήνες ) (42). Σε μια άλλη μελέτη, η μεγαλύτερη συχνότητα συννοσηροτήτων στους ασθενείς με ΜΔΣ αφορούσε σε ποσοστό 28,8% τα καρδιαγγειακά νοσήματα, 12,2% το ΣΔ και 9,9% τις κακοήθειες. Ο ΣΔ αποτέλεσε την 2<sup>η</sup> πιο συχνή συννοσηρότητα των ασθενών που έπασχαν από ΜΔΣ στις ηλικίες 66-75 συγκριτικά με εκείνους που ήταν κάτω των 45 με στατιστικά σημαντική επικράτηση, ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών

διαφορετικού φύλου και μεταξύ ασθενών >76ετών σε σχέση με εκείνους που ήταν 66-75 ετών (43).

Όπως προκύπτει από πολλές μελέτες, η ύπαρξη συννοσηροτήτων επηρεάζει την έκβαση των ασθενών με ΜΔΣ και κυρίως την επιβίωση και τη μη οφειλόμενη σε λευχαιμική εκτροπή θνητότητα. Οι συνυπάρχουσες καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν την επιβίωση των ασθενών είτε άμεσα είτε επηρεάζοντας το performance status είτε τη λειτουργικότητα οργάνων και επομένως παρεμποδίζοντας την εφαρμογή διαθέσιμων θεραπευτικών σχημάτων για το ΜΔΣ, ιδιαίτερα των εντατικοποιημένων (44)(45). Παρά την επίδραση των συννοσηροτήτων στην επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ και την δυνατότητα των ασθενών να ανέχονται τις εντατικές θεραπείες, οι συννοσηρότητες δεν έχουν επίσημα ενσωματωθεί σε κάποιο από τα προγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη όπως είναι το IPSS, το IPSS-R, ο WHO, το WPSS (29). Ενώ σε άλλα εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου συμπεριλαμβάνεται η ηλικία και τα μέτρα λειτουργικής κατάστασης των ασθενών (π.χ. Ανατολική Ογκολογική Ομάδα Συνεργασίας -PS) και ενώ και οι δύο αυτές παράμετροι συμπεριλαμβάνονται στο MPSS, οι συννοσηρότητες δεν εμπεριέχονται σε κάποιο από αυτά τα εργαλεία (37).

Ελάχιστοι ερευνητές ως τώρα προσπάθησαν να εκτιμήσουν την επίδραση των συννοσηροτήτων στην έκβαση του ΜΔΣ αξιοποιώντας συγκεκριμένα εργαλεία που είχαν δημιουργηθεί για τη μελέτη συννοσηροτήτων σε άλλες νόσους (π.χ. κακοήθεις νόσους). Για παράδειγμα το CCI είναι ένα προγνωστικό εργαλείο που λαμβάνει υπόψη τη θνησιμότητα από αιτίες της εσωτερικής παθολογίας σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους (46). Η χρησιμότητα του CCI στις αιματολογικές κακοήθειες ήταν περιορισμένη λόγω της αδυναμίας να συμπεριλάβει σημαντικές συννοσηρότητες όπως την

παχυσαρκία, τις λοιμώξεις και τις ψυχιατρικές διαταραχές. Ο Sorror και οι συνεργάτες του ακολούθως εκτίμησαν συννοσηρότητες σε ασθενείς με ποικίλα αιματολογικά και μη νοσήματα που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Οι συγκεκριμένοι τροποποίησαν το CCI για τους υποψήφιους για αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, προσθέτοντας τις προαναφερθείσες συννοσηρότητες και έτσι το τροποποιημένο προγνωστικό εργαλείο ονομάστηκε HCT-CI (47).

Το CCI και το HCT-CI αναπτύχθηκαν σε ευρύτερες κλινικές ομάδες γεγονός που θα μπορούσε να περιορίσει την εφαρμοσιμότητά τους στον πληθυσμό ατόμων με ΜΔΣ. Έτσι, έγινε προσπάθεια να διαμορφωθούν προγνωστικά scores που να περιλαμβάνουν συννοσηρότητες και να αφορούν ειδικά τα ΜΔΣ. Συγκεκριμένα το HCT-CI επαναξιολογήθηκε για τους ασθενείς με ΜΔΣ και με ΟΜΛ που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Το HCT-CI θεωρήθηκε προγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με ΜΔΣ που έλαβαν υποστηρικτική θεραπεία. Το MD Anderson group βρήκε ότι το ACE-27 ήταν προγνωστικό για την ολική επιβίωση και προδιάθεση για θάνατο από μη λευχαιμικά αίτια στους ασθενείς με ΜΔΣ ακόμη και αφού τροποποιήθηκε με βάση την ηλικία και το IPSS (48). Μια Ιταλική ερευνητική ομάδα ανέπτυξε το MDS-CI (specific comorbidity index) βασιζόμενη στη μελέτη ενός μεγάλου πληθυσμού με ΜΔΣ (42)(49)(50). Η ύπαρξη συννοσηροτήτων σε αυτόν τον πληθυσμό συσχετίστηκε με την ολική επιβίωση και την πιθανότητα μη λευχαιμικών θανάτων κυρίως σε χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ χωρίς περίσσεια βλαστών. Το MDS-CI κατηγοριοποίησε τους ασθενείς σε τρεις ομάδες με σημαντικά διαφορετικές πιθανότητες για μη λευχαιμικούς θανάτους και ολική επιβίωση (49). Καρδιαγγειακά, ηπατικά, αναπνευστικά, νεφρικά νοσήματα και ιστορικό συμπαγών όγκων συσχετίστηκαν



ανεξάρτητα με τον κίνδυνο μη λευχαιμικής θνητότητας και συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο (49).

### **1.3. Η ΣΧΕΣΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΟ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

#### **1.3.1. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης ως συννοσηρότητα των ασθενών με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο**

Παρά τον υψηλό επιπολασμό τόσο του ΣΔ όσο και του ΜΔΣ σε παγκόσμιο επίπεδο, η μεταξύ τους συνύπαρξη και πιθανή αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί ελάχιστα, με αποτέλεσμα να παρατηρείται σημαντικό κενό στην επιστημονική γνώση στο συγκεκριμένο τομέα. Πιο συγκεκριμένα, η συνύπαρξη των δυο νοσολογικών οντοτήτων έχει μελετηθεί σε ελάχιστες μελέτες συννοσηροτήτων για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει ότι ο ΣΔ αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη συννοσηρότητα στους ασθενείς με ΜΔΣ μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, με επιπολασμό 11-20% σε αυτούς τους ασθενείς. Ακόμη πιο περιορισμένα και ασαφή είναι τα δεδομένα για την προγνωστική σημασία της συνύπαρξης ΣΔ σε ασθενείς με ΜΔΣ. Έτσι, σε μια μελέτη φάνηκε ότι ο ΣΔ με βλάβες οργάνων-στόχων συνδέεται με μειωμένη επιβίωση σε ασθενείς με ΜΔΣ (42). Σε μια άλλη μελέτη, ο ΣΔ σχετίσθηκε με μειωμένη επιβίωση στη μονοπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ενώ όταν εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα φάνηκε να στερείται ανεξάρτητης προγνωστικής αξίας (49). Τέλος, στη μελέτη των Wang και συνεργατών, ο ΣΔ δε φάνηκε να επηρεάζει την πρόγνωση σε ασθενείς με ΜΔΣ (45). Αν και παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, η

επίδραση της συνύπαρξης ΣΔ και ΜΔΣ στην επίπτωση λοιμώξεων στους αντίστοιχους ασθενείς έχει μελετηθεί σε ελάχιστες μελέτες (51)(52) με αποτέλεσμα να μην είναι σαφές αν και σε ποιο βαθμό η συνύπαρξη των δύο αυξάνει τον αντίστοιχο σχετικό κίνδυνο. Πιθανές επιγενετικές και μεταβολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ΣΔ και ΜΔΣ έχουν περιγραφεί, χωρίς όμως να κατανοούνται πλήρως. Επίσης οι δύο νόσοι μοιράζονται κάποιους κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως την παχυσαρκία. Ασθενείς που εμφανίζουν και τα δύο σύνδρομα χαρακτηρίζονται από δυσχερή γλυκαιμικό έλεγχο, εξαιτίας πολλαπλών παραγόντων που επάγουν την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως το stress, οι λοιμώξεις και τα φάρμακα (πχ. στεροειδή). Επιπλέον, η ακριβής μέτρηση της γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ μπορεί να αποβεί περίπλοκη. Εναλλακτικά, ο ΣΔ ο οποίος σχετίζεται με βλάβη τελικών οργάνων στόχων μπορεί να επιπλέξει τη θεραπεία του ΜΔΣ, να περιορίσει την αποτελεσματικότητα αυτής και να αυξήσει τις επιπλοκές.

Συγκριτικά με τα δεδομένα που συσχέτισαν συνολικά τις συννοσηρότητες στην έκβαση των ΜΔΣ, τα δεδομένα που συσχέτισαν την επίδραση του ΣΔ ειδικά, είναι πτωχότερα και πιο αντιφατικά. Ενώ στο MDS-CI ο ΣΔ (που εμφανιζόταν στο 11% του πληθυσμού) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μη λευχαιμικού θανάτου, η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική στο μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης και έτσι ο ΣΔ δεν συμπεριλήφθηκε στο τελικό προγνωστικό εργαλείο (49). Στη μελέτη που έκανε ο Zippere και οι συνεργάτες του για τις συννοσηρότητες σε ΜΔΣ, σύμφωνα με το CCI, 111

από τους 175 ασθενείς (65%) δεν είχαν συννοσηρότητες, ενώ 37 (22%) είχαν μια, 15 (9%) είχαν δυο, 2 είχαν τρεις και 6 ασθενείς είχαν 4. Η πιο συχνή διάγνωση ήταν ΣΔ χωρίς επιπλοκές (21 ασθενείς) και εμφράγματα μυοκαρδίου (12 ασθενείς). Εννέα ασθενείς είχαν συμπαγείς όγκους. Όταν χρησιμοποίησαν το HCT-CI, 82 ασθενείς δεν είχαν συννοσηρότητες. Στην υπόλοιπη ομάδα, λοιμώξεις (n=39) και ΣΔ (n=25) ήταν οι πιο συχνές συννοσηρότητες (53). Σε άλλη μελέτη από τον Wang και τους συνεργάτες του βρέθηκε ότι ο ΣΔ δεν είχε επίδραση στην επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ που είχαν μέσο χρόνο επιβίωσης τους 18 μήνες, ενώ η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ελάττωναν σημαντικά την επιβίωση (45).

Συμπερασματικά, παραμένει ασαφές κατά πόσο ο ΣΔ ως συννοσηρότητα αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στους ασθενείς με ΜΔΣ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι πάσχοντες από ΣΔ αποτελούν μια ιδιαίτερα ετερογενή ομάδα της οποίας το φάσμα εκτείνεται από ασυμπτωματικούς χωρίς βλάβες οργάνων-στόχων και εύκολη ρύθμιση με ένα ή δύο από του στόματος αντιδιαβητικά μέχρι συμπτωματικούς ασθενείς που χρήζουν παρεντερικής αγωγής (π.χ. ινσουλίνη) για τη ρύθμισή τους και εμφανίζουν βλάβες σε όργανα-στόχους. Αυτή η ευρύτητα του φάσματος του ΣΔ περιπλέκει την απλή ενσωμάτωση του ΣΔ ως προγνωστικής παραμέτρου στα προγνωστικά εργαλεία. Πρακτικά ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ και περιορισμένο χρόνο επιβίωσης μπορεί να μην ωφεληθούν από τον επιθετικό έλεγχο του ΣΔ, ενώ αυτοί που έχουν ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου και μακρύτερο χρόνο επιβίωσης πιθανώς ωφελούνται από αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο. Εναλλακτικά, ασθενείς με πολύ φτωχά ελεγχόμενο ΣΔ και σημαντική βλάβη τελικών οργάνων ενδεχομένως να μη θεωρούνται ιδανικοί υποψήφιοι για επιθετική θεραπεία του ΜΔΣ.

### **1.3.2. Μεταβολική και γενετική συσχέτιση Σακχαρώδους Διαβήτη-Μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου**

Γενετικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την ευπάθεια για τον ΣΔ τύπου 2 και τις αιματολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένου και του ΜΔΣ. Ο όρος «επιγενετική» αναφέρεται στον κλάδο της μοριακής βιολογίας-γενετικής που μελετά το σύνολο των δυνητικά κληρονομήσιμων αλλαγών του γενετικού υλικού που δεν αφορούν μεταβολή της αλληλουχίας βάσεων του DNA. Ο καλύτερα μελετημένος επιγενετικός μηχανισμός είναι η μεθυλίωση του DNA, ενώ άλλοι μηχανισμοί είναι η χημική τροποποίηση των ιστονών (πρωτεΐνες πακεταρίσματος του DNA) και τα μικρά μη κωδικά RNA (microRNAs). Οι επιγενετικές αλλαγές έχουν θεωρηθεί την τελευταία δεκαετία ως ένας σημαντικός παράγοντας του φαινοτύπου των κακοηθειών και του ΜΔΣ. Η μεθυλίωση του DNA αποτελεί έναν από τους πολλούς τύπους των επιγενετικών μεταβολών που εμπλέκονται στην καρκινογένεση (54)(55).

Οι διαταραχές στη μεθυλίωση του DNA αποτελούν την καλύτερα μελετημένη μεταβολή στο ΜΔΣ. Πολυάριθμα γονίδια, μεταξύ των οποίων τα εμπλεκόμενα στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA και τα γονίδια που σχετίζονται με την απόπτωση, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια και πορεία του ΜΔΣ. Η έκφραση των γονιδίων αυτών καταστέλλεται στους ασθενείς με ΜΔΣ με επιγενετικούς μηχανισμούς. Μελέτες μεθυλίωσης έδειξαν διαφοροποίηση των προτύπων μεθυλίωσης ανάμεσα στα υψηλού και χαμηλού κινδύνου υποσύνολα αυτής της ασθένειας, αλλά η σημασία αυτών των σχεδίων στην πρόγνωση και απάντηση στη θεραπεία των ΜΔΣ δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Η μεθυλίωση του DNA στους ανθρώπους επηρεάζεται από τη διατροφή, το βάρος γέννησης και την άσκηση, κατά συνέπεια επιγενετικοί μηχανισμοί

θα μπορούσαν να προδιαθέτουν ή να σχετίζονται με ασθένειες όπως ο ΣΔ τύπου 2 (55).

Χαρακτηριστικά, η ποικιλομορφία στη μεθυλίωση στο λιπώδη ιστό μπορεί να συσχετιστεί με τις μεταβολές στο μεταβολισμό της γλυκόζης που παρατηρούνται κατά την ανάπτυξη του ΣΔ. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στον ΣΔ τύπου 2 παρατηρούνται πολλαπλές μεταγραφικές και επιγενετικές αλλαγές στο λιπώδη ιστό και τα παγκρεατικά νησίδια (56)(54).

Οι αλλαγές στη μεθυλίωση οδηγούν σε χρωμοσωμική αστάθεια που παρατηρείται και στο ΜΔΣ και στο ΣΔ τύπου 2. Πολλές μελέτες μεθυλίωσης και γονιδιακής έκφρασης είναι σε εξέλιξη αυτή τη στιγμή και με τα αποτελέσματά τους οι δυνητικές συσχετίσεις μεταξύ των δυο ασθενειών θα γίνουν καλύτερα κατανοητές.

### **1.3.3. Μυελοδυσπλασία και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης**

Στον ΣΔ τύπου 2 παρατηρείται ισχυρή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη που εκφράζεται με υπερινσουλιναιμία (57). Έχει αποδειχθεί ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη εμπλέκεται σε πολλές κακοήθειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία (58). Ο λιπώδης ιστός θεωρείται σημαντική ενδοκρινική δομή που εκκρίνει πολλαπλές αδιποκυτοκίνες, κυρίως αδιπονεκτίνη και λεπτίνη που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ευαισθησίας και αντίστασης στην ινσουλίνη, στη φλεγμονή, τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, την αιμοποίηση και την αγγειογένεση (59)(60). Δεδομένα παρατήρησης και μηχανισμών προτείνουν ότι η παχυσαρκία συνεισφέρει στην παθογένεια του ΜΔΣ. Η αδιπονεκτίνη, ένας ευαισθητοποιητής στη δράση της ενδογενούς ινσουλίνης, σχετίζεται με την κεντρική παχυσαρκία και την αντίσταση στην

ινσουλίνη (61). Η αδιπονεκτίνη διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο για πολλές κακοήθειες in vivo, ιδιαίτερα για αυτές που σχετίζονται με την παχυσαρκία μεταξύ των οποίων και οι αιματολογικές κακοήθειες μυελογενούς προέλευσης (π.χ. ΜΔΣ, ΟΜΛ). Μια μελέτη με 101 περιστατικά με ιστολογικά επιβεβαιωμένο πρώιμο ΜΔΣ και 101 μάρτυρες έδειξε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης/ ρεζιστίνης σχετίστηκαν ανεξάρτητα με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το BMI, τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό, τον IGF-1 και την IGFBP-3 σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Χαμηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το BMI. Ο IGF-1 σχετίστηκε θετικά με το ΜΔΣ, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (62)(63).

Μια άλλη ορμόνη, η fetuin-A ή αλλιώς α<sub>2</sub>HS-glycoprotein που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και αντανακλά την ενδοηπατική συσσώρευση λίπους, ανταγωνίζεται τη δράση της ινσουλίνης και ρυθμίζει την λειτουργία των λιποκυττάρων (64)(65). Στα αρχικά στάδια της πρόσληψης λίπους η fetuin-A σχετίζεται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη που σε συνδυασμό με την ρυθμιζόμενη προς τα κάτω έκφραση της αδιπονεκτίνης, προάγει πιθανώς την εμφάνιση και πρόοδο ενός όγκου (64). Πράγματι σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων με 110 ασθενείς με πρωτοπαθές ΜΔΣ με 101 μάρτυρες, τα αυξημένα επίπεδα fetuin-A στον ορό και τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης και ελεύθερης λεπτίνης συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση υψηλού κινδύνου ΜΔΣ, κυρίως μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων συμμετεχόντων (62)(63). Τα προαναφερθέντα ευρήματα δείχνουν ότι η συσχέτιση μεταξύ της υπερβολικής πρόσληψης βάρους και του ρίσκου για ΜΔΣ μπορεί να διαμεσολαβηθεί από την fetuin-A, την αδιπονεκτίνη και την ελεύθερη λεπτίνη,

παρατήρηση με δυνητική κλινική εφαρμογή στην πρόληψη και τη θεραπεία του ΜΔΣ (66).

#### **1.3.4. Η επιρρέπεια στις λοιμώξεις ως κοινό απότοκο Σακχαρώδους Διαβήτη και Μυελοδυσπλαστικού Συνδρόμου**

Οι λοιμώξεις θεωρούνται αίτια νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ΜΔΣ, συμπεριλαμβανομένων των χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ. Σε μια αναδρομική μελέτη 273 ασθενών με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου που δεν ελάμβαναν θεραπεία και πέθαναν την περίοδο 1980-2004, οι λοιμώξεις ήταν η πρωταρχική αιτία θανάτου, αποτελώντας το 38% του συνόλου των θανάτων. Ακολουθούσαν η εκτροπή σε ΟΜΛ σε ποσοστό 15% και οι αιμορραγίες σε ποσοστό 13% (39).

Παρομοίως, οι λοιμώξεις σε ασθενείς με ΣΔ συνεισφέρουν σημαντικά στην νοσηρότητα και θνησιμότητα σε αυτούς. Τα δεδομένα σε ότι αφορά τη σημασία της συνύπαρξης ΣΔ και ΜΔΣ στην εμφάνιση λοιμώξεων είναι λίγα και συχνά αντικρουόμενα. Σε έναν πληθυσμό πάνω από 1,3 εκατομμυρίων ατόμων ηλικίας άνω των 65 που παρακολουθήθηκαν από το 2003 έως το 2005, οι ασθενείς με ΜΔΣ είχαν υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων από αυτούς που δεν έπασχαν από ΜΔΣ (22,5% σε σχέση με 6,1%). Η διαφορά ήταν πιο εμφανής στους ασθενείς με ΜΔΣ που έλαβαν μεταγγίσεις ή εμφάνιζαν συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένων του ΣΔ, της δύσπνοιας και των ηπατικών νοσημάτων. Αυτό δείχνει ότι η συνακόλουθη παρουσία πολλών συννοσηροτήτων και η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης στα άτομα με ΜΔΣ (51). Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων αξιολογήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λοιμώξεων σε 497 ασθενείς με ΜΔΣ. Η συνολική

πιθανότητα να εμφανίσουν λοίμωξη σε ένα έτος από τη διάγνωση του ΜΔΣ ήταν 15% ( 95% διάστημα εμπιστοσύνης 12-18%) και οι ασθενείς που εμφάνιζαν λοιμώξεις είχαν μικρότερη επιβίωση από αυτούς που δεν εμφάνιζαν. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λοιμώξεων ήταν τα ΜΔΣ υψηλού κινδύνου, η απόλυτη ουδετεροπενία, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το ιστορικό άλλων κακοηθειών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Αντίθετα, ο ΣΔ , η θρομβοπενία, η ηλικία και η θεραπεία του ΜΔΣ δεν συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη λοιμώξεων στη συγκεκριμένη μελέτη (52).

Αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων σε ασθενείς με ΜΔΣ σχετίζεται με ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές των ουδετεροφίλων, με λειτουργικές διαταραχές των Β και Τ λεμφοκυττάρων και των ΝΚ κυττάρων και τις πιθανές επιπτώσεις της υπερφόρτωσης σιδήρου στα πλαίσια των μεταγγίσεων (51). Η προχωρημένη ηλικία των ασθενών, οι συχνές συννοσηρότητες και ορισμένες θεραπείες που χρησιμοποιούνται στα ΜΔ και προκαλούν/επιδεινώνουν την ουδετεροπενία (π.χ. ΗΜΑs και λεναλιδομίδη) συνεισφέρουν στον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και την κακή πρόγνωση με την οποία αυτές σχετίζονται. Η πλειονότητα των λοιμώξεων στους ασθενείς με ΜΔΣ είναι βακτηριακής αιτιολογίας, ενώ η παρουσία μυκητιασικών λοιμώξεων έχει μελετηθεί επαρκώς και οι ιογενείς λοιμώξεις είναι σπάνιες. Η χρήση προφυλακτικής αντιβιοτικής θεραπείας είναι αμφιλεγόμενη.

### **1.3.5. Η συνύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη και αναιμίας**

Στα άτομα με ΣΔ εμφανίζεται πολύ συχνά αναιμία στα πλαίσια διάμεσης σωληναριακής βλάβης λόγω διαβητικής νεφροπάθειας και αυτόνομης νευροπάθειας που προκαλεί ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης η οποία παράγεται στο νεφρικό φλοιό (67). Ειδικά σε ΣΔ



τύπου 1, η αναιμία σχετίζεται και με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (68). Η αναιμία της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι πιο συχνή και πιο βαριά στους διαβητικούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς, ιδίως δε σε διαβητικούς τύπου 1 (69). Έχει φανεί ότι η χρήση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε διαβητικούς ασθενείς με αναιμία βοηθά στην βελτίωση του αιματοκρίτη, της ορθοστατικής υπότασης και της ποιότητας ζωής (70)(71). Ωστόσο, πριν την έναρξη της ερυθροποιητίνης σε διαβητικούς με αναιμία ασθενείς, πρέπει να διερευνώνται άλλα αίτια αναιμίας, όπως απώλεια αίματος από το πεπτικό σύστημα. Έτσι, αν μετά τις κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις, (μελέτη δείγματος του περιφερικού αίματος, μέτρηση των δικτυοερυθροκυττάρων, φερριτίνης, βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος) τη λήψη εκτεταμένου ιστορικού και τη διενέργεια πλήρους κλινικής εξέτασης, αποκλειστεί οποιαδήποτε άλλη αιτία αναιμίας και ειδικά αν υπάρχουν ενδείξεις δυσπλαστικών αλλοιώσεων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια οστεομυελικής βιοψίας προκειμένου να επιβεβαιωθεί/αποκλειστεί πιθανό ΜΔΣ (ιδιαίτερα αν έχουν βρεθεί και άλλες κυτταροπενίες)(71)(72)(73)(74).

### **1.3.6. Οι οξείες επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο**

Η Διαβητική κετοξέωση και η υπερωσμωτική μη κετωτική υπεργλυκαιμία αποτελούν απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, ακόμη και αν δεν έχουν διαγνωσθεί ως πάσχοντες από ΣΔ, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εξαιτίας του ίδιου του κακοήθους νοσήματος, της θεραπείας του ή άλλων ιατρικών προβλημάτων. Μάλιστα το ίδιο το

στρες της διάγνωσης των ασθενών με ΜΔΣ προάγει την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, μέσω της απελευθέρωσης ορμονών που αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η γλυκαγόνη, η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη. Επίσης, οι λοιμώξεις, η σήψη, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, χειρουργεία, η υπερασβεστιαϊμία είναι δυνατό να οδηγήσουν στην εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης και υπερωσμωτικής μη κετωτικής υπεργλυκαιμίας. Παράλληλα, η αφυδάτωση και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που προκαλούνται από την υπερωσμωτικότητα και η ωσμωτική διούρηση στα πλαίσια των δύο αυτών οξέων καταστάσεων, είναι δυνατό να οδηγήσουν σε ακόμη μεγαλύτερη κατάρρευση των ασθενών με ΜΔΣ (75).

### **1.3.7. Βιοδείκτες γλυκαιμικής ρύθμισης σε ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο**

Η τιμή της HbA1c καθορίζεται από την μέση ηλικία των ερυθρών στην κυκλοφορία και από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στην οποία εκτίθενται τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Διαφορετική ηλικία ερυθρών αντιστοιχεί σε διαφορετική τιμή HbA1c για τον ίδιο βαθμό γλυκαιμικής ρύθμισης. Καταστάσεις όπως αιμορραγία, αιμολυτική αναιμία, αιμοσφαιρινοπάθειες, μεταγγίσεις προκαλούν ψευδώς χαμηλότερες τιμές HbA1c. Έτσι, έχουν αναφερθεί ψευδώς χαμηλές τιμές HbA1c σε άτομα με αναποτελεσματική ερυθροποίηση στα πλαίσια ΜΔΣ (76). Κατ' επέκταση, οι τιμές HbA1c θα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή σε αιματολογικές ή άλλες νόσους στις οποίες παρατηρείται επίδραση στην επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μειωμένη αξιοπιστία της HbA1c ως δείκτη γλυκαιμικής ρύθμισης δυσκολεύει την διαχείριση ασθενών με διαβήτη και ΜΔΣ (77).

Η φρουκτοζαμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικός βραχυπρόθεσμος δείκτης γλυκαιμικού ελέγχου στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες η HbA1C αποτελεί λιγότερο ακριβή μέθοδο. Κρίνεται σκόπιμο να μετράται η τιμή της, σε εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες υπάρχουν διαταραχές ερυθροποίησης ή διαφορές μεταξύ τιμών γλυκόζης ορού και HbA1c. Ωστόσο, λίγοι κλινικοί γιατροί αναγνωρίζουν τη χρησιμότητα της μέτρησης της φρουκτοζαμίνης με αποτέλεσμα να μην έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως τώρα και πιθανώς οι δυνατότητες που παρέχει να μην έχουν αξιοποιηθεί στο μέγιστο δυνατό βαθμό (77)(78)(79).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ –ΣΚΟΠΟΣ**

Παρά τον υψηλό επιπολασμό τόσο του ΣΔ όσο και του ΜΔΣ σε παγκόσμιο επίπεδο, η μεταξύ τους συνύπαρξη και πιθανή αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί ελάχιστα, με αποτέλεσμα να παρατηρείται σημαντικό κενό στην επιστημονική γνώση στο συγκεκριμένο τομέα. Πιο συγκεκριμένα, η συνύπαρξη των δυο νοσολογικών οντοτήτων έχει μελετηθεί σε ελάχιστες μελέτες συννοσηροτήτων για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει ότι ο ΣΔ αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη συννοσηρότητα στους ασθενείς. Ακόμη πιο περιορισμένα και ασαφή είναι τα δεδομένα για την προγνωστική σημασία της συνύπαρξης ΣΔ σε ασθενείς με ΜΔΣ.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η μελέτη ασθενών με ΜΔΣ με και χωρίς ΣΔ σε σχέση με τα επιδημιολογικά τους δεδομένα, την πορεία τους, τις επιπλοκές και την έκβαση

τους, προκειμένου να διευκρινισθεί η σημασία της συνοσηρότητας του ΣΔ σε ασθενείς με ΜΔΣ.

### **3. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν αναδρομικά οι ασθενείς με Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο που παρακολουθούνται ή ήταν υπό παρακολούθηση από το 2000 και εντεύθεν στο εξωτερικό Αιματολογικό ιατρείο ενός Δευτεροβάθμιου Γενικού Νοσοκομείου της Αττικής. Ανασκοπήθηκαν αναλυτικά οι φάκελοι όλων των ασθενών και αναζητήθηκαν δημογραφικά και κλινικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, καταγράφηκε η ημερομηνία γέννησης κάθε ασθενούς, το φύλο του και η ημερομηνία θανάτου για τους αποβιώσαντες ασθενείς. Αναζητήθηκε και καταγράφηκε ο χρόνος διάγνωσης του Μυελοδυσπλαστικού Συνδρόμου, ο τύπος αυτού κατά WHO και η κατηγορία του με βάση το σύστημα IPSS, η θεραπευτική αγωγή που έλαβε ο ασθενής για το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ανάλογα ερυθροποιητίνης, μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, χημειοθεραπευτικοί παράγοντες) καθώς και συγκεκριμένα στοιχεία σχετικά με την αγωγή αυτή, π.χ. διάρκεια αγωγής με ερυθροποιητίνη, συνολικός αριθμός μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αναζητήθηκαν ακόμη οι συνοσηρότητες των ασθενών, όπως η συνύπαρξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και οι κακοήθειες νεοπλασίες. Αναζητήθηκε και καταγράφηκε φυσικά η συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς, ο τύπος αυτού, η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή (μετφορμίνη, σουλφονουλουρίες, αναστολείς DPP4, ινσουλίνη, άλλη αγωγή). Ανασκοπήθηκε ακόμη το ιστορικό λοιμώξεων των ασθενών, με ιδιαίτερη έμφαση στις μικροβιακές λοιμώξεις για τις οποίες χορηγήθηκε αντιμικροβιακή αγωγή, τις νοσηλείες για λοιμώξεις και το

ιστορικό μικροβιαιμίας. Για τους ασθενείς που έχουν αποβιώσει, αναζητήθηκε και καταγράφηκε η αιτία θανάτου τους (καρδιαγγειακό συμβάν, λοίμωξη, κακοήθης εκτροπή του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, άλλη κακοήθης νόσος). Σε επίπεδο εργαστηριακών παραμέτρων, αναζητήθηκαν και καταγράφηκαν ο αιματοκρίτης, η αιμοσφαιρίνη, ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των δικτυοερυθροκυττάρων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, ο αιμοπεταλιοκρίτης, ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων και το εύρος κατανομής των αιμοπεταλίων κατά τη στιγμή της διάγνωσης και επί του παρόντος (για τους εν ζωή ασθενείς). Για τους ασθενείς που έχουν αποβιώσει, καταγράφηκαν οι τελευταίες διαθέσιμες τιμές των παραπάνω παραμέτρων πριν το θάνατό τους. Για τους ασθενείς που έλαβαν/λαμβάνουν ερυθροποιητίνη καταγράφηκαν οι τιμές του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων πριν την έναρξη της αγωγής και 5-6 μήνες μετά την έναρξη αυτής, προκειμένου να ελεγχθεί η ανταπόκριση σε αυτή.

#### **4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Για την ανάλυση των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSSv25. Η σύγκριση μεταξύ ποσοτικών δεδομένων έγινε με τη δοκιμασία T κατά Student για ανεξάρτητα δείγματα, εφόσον τα δείγματα ακολουθούσαν τις προϋποθέσεις της κανονικής κατανομής. Για τη σύγκριση διαδοχικών τιμών ορισμένων εργαστηριακών παραμέτρων στον ίδιο ασθενή, για παράδειγμα για τον έλεγχο ανταπόκρισης στην ερυθροποιητίνη, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία T κατά ζεύγη. Για τη σύγκριση της συχνότητας ποιοτικών χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$  ή η δοκιμασία  $\chi^2$  κατά Fischer, αναλόγως του αριθμού των παρατηρήσεων.

## 5. ΑΠΟΤΕΛΕΜΑΤΑ

Κατά το διάστημα από το 2000 και μετά στο Αιματολογικό εξωτερικό ιατρείο του Νοσοκομείου Η Παμμακάριστος παρακολουθήθηκαν/παρακολουθούνται συνολικά 77 ασθενείς με ΜΔΣ. Σαράντα από αυτούς είναι άντρες και 37 γυναίκες, εκ των οποίων 23 άνδρες και 13 γυναίκες έχουν αποβιώσει, ενώ 17 άνδρες και 24 γυναίκες παραμένουν υπό παρακολούθηση. Για όλους τους ασθενείς υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα παρακολούθησης (follow-up). Οι εν ζωή ασθενείς έχουν μέση ηλικία  $80.4 \pm 6.2$  έτη (άνδρες) και  $82.7 \pm 7.2$  έτη (γυναίκες,  $p=0.281$ ). Η ηλικία θανάτου των αποβιωσάντων ασθενών ήταν  $83.2 \pm 7.9$  έτη για τους άνδρες και  $83.2 \pm 7.0$  έτη για τις γυναίκες ( $p=0.99$ ). Από τους ασθενείς που αποβίωσαν (26 ασθενείς), 13 (36.1%) κατέληξαν από λοίμωξη, 5 (13.9%) από εκτροπή σε οξεία λευχαιμία, 14 (38.9%) από καρδιαγγειακές παθήσεις και 4 (11.1%) από μη αιματολογική κακοήθεια.

Το IPSS score των ασθενών αποτυπώνεται στον παρακάτω πίνακα:

IPSS	Αριθμός ασθενών	Συχνότητα
0	41	53.2%
1	23	29.9%
2	5	6.5%
3	8	10.4%

Σε ότι αφορά τις συννοσηρότητες, 51/77 ασθενείς (66.2%) εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση, 28/77 (36.4%) σακχαρώδη διαβήτη, 18/77 (23.4%) υπερλιπιδαιμία, 37/77 (48.1%) καρδιαγγειακές παθήσεις (στεφανιαία νόσο, περιφερική αρτηριοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και 10/77 (12.0%) κακοήθεις νεοπλασίες. Σε ότι αφορά τη θεραπεία του ΜΔΣ, 52/77 ασθενείς (67.5%) λαμβάνουν/έλαβαν ερυθροποιητίνη, 46/77 (59.7%) μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και 17/77 (22.1%) χημειοθεραπευτική αγωγή. Η διάρκεια της αγωγής των ασθενών που ελάμβαναν ερυθροποιητίνη ήταν  $34.1 \pm 36.3$  μήνες (1-156 μήνες), ενώ ο αριθμός μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών που έλαβαν οι ασθενείς ήταν  $27.4 \pm 32.2$  (1-125 ΜΣΕ). Σε 49/77 (63.6%) ασθενείς η κλινική πορεία επεπλάκη από μικροβιακές λοιμώξεις και 9 από αυτούς (11.7%) εμφάνισαν τουλάχιστον μια τεκμηριωμένη μικροβιαία/μυκηταιμία. Παράλληλα, σε 8/77 ασθενείς (10.4%) το ΜΔΣ εξετράπη σε οξεία λευχαιμία. Οι εργαστηριακές παράμετροι των ασθενών αποτυπώνονται στον ακόλουθο πίνακα:

Εργαστηριακή παράμετρος	Μέση τιμή	Μέγιστη-Ελάχιστη τιμή
Αιματοκρίτης	$30.7 \pm 5.6$	21.6-48.5
Αιμοσφαιρίνη	$10 \pm 1.9$	$6.9 \pm 15.3$
Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων	$3326000 \pm 698000$	1930000-5120000
Λευκά αιμοσφαίρια	$6124 \pm 4316$	490-34400

Αιμοπετάλια	225600±124300	36000-629000
Αιμοπεταλιοκρίτης	0,201±0,106	0.026-0.460
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων	9.55±3.20	5.02-23.10
Εύρος κατανομής αιμοπεταλίων	16.89±3.76	10.10-39.80
Φερριτίνη	451.4±508.9	17-2000

Στους 52 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ερυθροποιητίνη, καταγράφηκαν οι τιμές του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων πριν την έναρξη της ερυθροποιητίνης και 3-6 μήνες μετά από αυτή. Η αύξηση της τιμής και των τριών δεικτών ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.001$ ). Οι τιμές αυτές αποτυπώνονται στον παρακάτω πίνακα:

Εργαστηριακή παράμετρος	Μέση τιμή πριν	Μέση τιμή μετά
Αιματοκρίτης	27.9±4.4	31.8±6.1
Αιμοσφαιρίνη	9.14±1.48	10.31±1.84
Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων	3080000±660000	3530000±930000



Εικοσι οκτώ από τους 77 ασθενείς που μελετήθηκαν εμφανίζουν/ εμφάνιζαν σακχαρώδη διαβήτη. Δεκατέσσερις εξ' αυτών ήταν άνδρες και 14 γυναίκες. Η κατανομή ως προς το φύλο δε διέφερε σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μη ασθενών ( $p=0.798$ ). Δεκαέξι από τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (8 άνδρες, 8 γυναίκες) είναι εν ζωή και συνεχίζουν να παρακολουθούνται, ενώ 12 (6 άνδρες και 6 γυναίκες) έχουν αποβιώσει. Η μέση ηλικία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ήταν ελαφρώς μικρότερη από αυτή των μη διαβητικών ασθενών ( $79.6\pm 6.8$  έτη για τους εν ζωή διαβητικούς ασθενείς και  $83.1\pm 6.6$  για τους εν ζωή μη διαβητικούς ασθενείς), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.103$ ). Δεκατρείς από τους 28 ασθενείς με ΣΔ (46.4%) ελάμβαναν μεφορμίνη, 6 στους 28 ασθενείς (21.4%) ελάμβαναν σουλφονουλουρίες, 5 στους 28 (17.9%) ελάμβαναν DDP4, 7 στους 28 ελάμβαναν ινσουλίνη (25%) και 2 στους 28 ασθενείς (7.1%) ελάμβαναν άλλη αγωγή. Σε ότι αφορά τους αποβιώσαντες, η ηλικία θανάτου ήταν παρεμφερής μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών (διαβητικοί:  $84.6\pm 8.3$  έτη, μη διαβητικοί:  $83.1\pm 6.9$  έτη,  $p=0.598$ ). Στους 12 διαβητικούς ασθενείς που απεβίωσαν, 5 θάνατοι (41.6%) οφείλονταν σε λοίμωξη, 5 (41.6%) σε καρδιαγγειακά αίτια, 1 (8.3%) σε εκτροπή σε οξεία λευχαιμία και 1 (8.3%) σε κακοήγη νόσο εκτός του αιμοποιητικού συστήματος. Τα ποσοστά αυτά δε διέφεραν σημαντικά από τα αντίστοιχα για τους μη διαβητικούς ασθενείς που απεβίωσαν (μη διαβητικοί: 8/23 λοίμωξη, 8/23 καρδιαγγειακά νοσήματα, 4/23 εκτροπή σε οξεία λευχαιμία, 3/23 άλλη κακοήθης νόσος).

Το IPSS score των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με αυτό των μη διαβητικών ασθενών αποτυπώνεται στον παρακάτω πίνακα:

IPSS	Διαβητικοί ασθενείς (n=28)		Μη διαβητικοί ασθενείς (n=49)	
	Αριθμός	Συχνότητα (%)	Αριθμός	Συχνότητα (%)
0	15	53.7	26	53.1
1	8	28.6	15	30.6
2	2	7.1	3	6.1
3	3	10.7	5	10.2

Όπως προκύπτει από τον πίνακα, η βαρύτητα του ΜΔΣ ήταν αντίστοιχη στους διαβητικούς και τους μη διαβητικούς ασθενείς.

Ακολούθως, συγκρίθηκε η συχνότητα ορισμένων συννοσηροτήτων ανάμεσα στους διαβητικούς και τους μη διαβητικούς ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Οι αντίστοιχες συχνότητες αποτυπώνονται στον ακόλουθο πίνακα:

Συννοσηρότητα	Διαβητικοί ασθενείς	Μη διαβητικοί ασθενείς	P
Αρτηριακή υπέρταση	21/28	30/49	0.219
Υπερλιπιδαιμία	9/28	9/49	0.169
Καρδιαγγειακή	15/28	22/49	0.464

νόσος			
Κακοήθης νόσος	4/28	6/49	0.219

Παρακάτω αποτυπώνεται η επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ από το χρόνο διάγνωσης του τελευταίου ανάλογα με τη συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη.

	ΜΔΣ χωρίς ΣΔ	ΜΔΣ με ΣΔ	p
Επιβίωση (έτη)	4.09±3.27	4.25±3.47	0.89

Η θεραπευτική αγωγή των ασθενών ως προς το ΜΔΣ ανάλογα με την συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη απεικονίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Θεραπεία	Διαβητικοί ασθενείς	Μη διαβητικοί ασθενείς	p
Μεταγγίσεις	17/28	35/49	0.795
Ερυθροποιητίνη	19/28	33/49	0.963
Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες	6/28	11/49	0.917

Η μέση διάρκεια αγωγής με ερυθροποιητίνη έτεινε να είναι μικρότερη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ( $20.4 \pm 29.2$  μήνες στους ασθενείς με Σ.Δ,  $38.9 \pm 113.8$  μήνες στους μη διαβητικούς πάσχοντες από ΜΔΣ), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.403$ ). Αντίθετα, ο μέσος αριθμός μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων που έχουν λάβει ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ΜΔΣ ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος σε σχέση με τον αντίστοιχο των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (Διαβητικοί ασθενείς:  $25.6 \pm 37.3$  ΜΣΕ, μη διαβητικοί ασθενείς:  $11.1 \pm 20.0$ ,  $p=0.029$ ). Σε ότι αφορά τις λοιμώδεις επιπλοκές, το ποσοστό των ασθενών με ιστορικό τουλάχιστον μιας μικροβιακής λοίμωξης και το ποσοστό των ασθενών με ιστορικό μικροβαιμίας δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, 16/28 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ΜΔΣ και 33/49 μη διαβητικοί ασθενείς με ΜΔΣ είχαν ιστορικό τουλάχιστον μιας μικροβιακής λοίμωξης ( $p=0.371$ ). Επίσης, 2/28 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ΜΔΣ είχαν ιστορικό τεκμηριωμένης μικροβαιμίας, ενώ η αντίστοιχη αναλογία για τους μη διαβητικούς ασθενείς με ΜΔΣ ήταν 7/49 ( $p=0.474$ ).

Στον παρακάτω πίνακα αποτυπώνονται οι εργαστηριακές παράμετροι των ασθενών ανάλογα με την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή όχι, καθώς και οι αντίστοιχες συγκρίσεις.

Εργαστηριακή παράμετρος	Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη	Ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη	p

Αιματοκρίτης	30.1±6.6	31.1±5.0	0.448
Αιμοσφαιρίνη	9.75±2.20	10.17±1.68	0.352
Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων	3290000±920000	3350000±750000	0.782
Λευκά αιμοσφαίρια	6850±2689	5708±4494	0.266
Αιμοπετάλια	263714±134536	203836±113759	0.04
Αιμοπεταλιοκρίτης	0.23±0.11	0,18±0,10	0.06
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων	9.30±1.72	9.72±3.90	0.626
Εύρος κατανομής αιμοπεταλίων	16.74±1.88	16.99±4.73	0.807
Φερριτίνη	545.3±585.9	402.4±465.7	0.268

Παρακάτω αποτυπώνεται η ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν ερυθροποιητίνη στην ορμόνη αυτή, αναλόγως του αν έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη ή όχι. Η διαφορά των παραμέτρων προ και μετά τη χορήγηση ερυθροποιητίνης ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0.05$ ) για όλες τις παραμέτρους και για τις δυο ομάδες ασθενών. Ωστόσο,

ο βαθμός ανταπόκρισης δε διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών, συγκεκριμένα  $p=0.432$  για τη μεταβολή της αιμοσφαιρίνης.

Εργαστηριακή παράμετρος	Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη		Ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη	
	Μέση τιμή πριν	Μέση τιμή μετά	Μέση τιμή πριν	Μέση τιμή μετά
Αιματοκρίτης	28.3±4.6	31.8±6.1	27.6±4.3	31.7±4.46.7
Αιμοσφαιρίνη	9.15±1.59	10.16±1.69	9.14±1.44	10.39±1.94
Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων	3240000±810000	3620000±1030000	2970000±540000	3470000±470000
	0	00	0	0

## 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μελετήθηκαν ασθενείς με ΜΔΣ σε σχέση με την συνύπαρξη ΣΔ και την σημασία της σχέσης αυτής στην πορεία και την έκβαση τους.

Όσον αφορά τις αιτίες θανάτου στους ασθενείς μας δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών σε σχέση με το αίτιο θανάτου. Επίσης η μέση επιβίωση από την διάγνωση του ΜΔΣ δεν διέφερε μεταξύ των διαβητικών και μη ασθενών. Πρέπει βέβαια να τονίσουμε ότι η βαρύτητα του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου δεν διέφερε μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Όσον αφορά τις συνοσηρότητες μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο φάνηκε ότι οι διαβητικοί ασθενείς είχαν σε μεγαλύτερα ποσοστά αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, καρδιαγγειακά νοσήματα. Αντίθετα, εμφάνισαν σε μικρότερο ποσοστό μη αιματολογικά νεοπλάσματα. Η μέση ηλικία των διαβητικών με ΜΔΣ ήταν μικρότερη αλλά δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά από την ομάδα των μη διαβητικών. Όσον αφορά τη διαφορά των δύο πληθυσμών σε σχέση με τη θεραπευτική προσέγγιση φάνηκε ότι οι διαβητικοί είχαν κάπως μικρότερη συχνότητα μεταγγίσεων, ενώ έλαβαν στην ίδια συχνότητα ερυθροποιητίνη και χημειοθεραπευτική αγωγή. Όμως, η μέση διάρκεια λήψης ερυθροποιητίνης των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ήταν μικρότερη σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο. Ενώ έλαβε μεταγγίσεις μικρότερο ποσοστό ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, ο αριθμός των μονάδων που χορηγήθηκαν ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Αυτή πιθανό είναι και η αιτία της μεγαλύτερης τιμής φερριτίνης σε ασθενείς με ΣΔ και ΜΔΣ.

Ο Brecia και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι 93% των ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο είχαν τουλάχιστον μία συνοσηρότητα τη στιγμή της διάγνωσης με συνηθέστερα τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε ποσοστό 30%, ενώ στη δική μας μελέτη παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό 48%. Ο σακχαρώδης διαβήτης και οι

επιπλοκές του εμφανίζονται στη μελέτη του Brescia και των συνεργατών του σε ποσοστό 20%, ενώ στη δική μας μελέτη σε ποσοστό 36%. Αυτή η διαφορά σχετίζεται πιθανώς με τη μεγάλη ηλικία των ασθενών που μελετήσαμε σε σχέση με τον πληθυσμό άλλων μελετών. Επιπρόσθετα, στη μελέτη του Brescia και των συνεργατών του διαπιστώθηκε μικρότερη επιβίωση των ασθενών με συνοσηρότητες ενώ στη δική μας μελέτη η ηλικία θανάτου μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών ήταν η ίδια. Ο Bammer C και οι συνεργάτες του στη μελέτη τους σε σχέση με τις συνοσηρότητες στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα παρατήρησαν μικρότερα ποσοστά σε σχέση με τα δικά μας όσον αφορά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τον σακχαρώδη διαβήτη και τις κακοήθειες. Ο σακχαρώδης διαβήτης σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο βρίσκεται σε διαφορετικά ποσοστά από τις διάφορες μελέτες, στη μελέτη του Brescia και των συνεργατών του σε ποσοστό 20%, στο MDS-CI σε ποσοστό 11% και στη δική μας μελέτη σε ποσοστό 36%. Η σχέση του σακχαρώδη διαβήτη με τα νεοπλάσματα ποικίλει και η συχνότητα των νεοπλασματικών νόσων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διαφέρει. Όσον αφορά τις αιματολογικές κακοήθειες, σε μια μελέτη ο Castillo και οι συνεργάτες του (13), έδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα non Hodgking λεμφωμάτων, πολλαπλού μυελώματος και λευχαιμιών. Μια άλλη πιθανή διαφοροποίηση των ποσοστών σακχαρώδη διαβήτη και μη σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο στις διάφορες μελέτες θα ήταν η ηλικία των μελετηθέντων. Στη δική μας μελέτη η μέση ηλικία ήταν σχετικά μεγάλη.

Σε ορισμένες μελέτες, ο σακχαρώδης διαβήτης δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μη λευχαιμικού θανάτου σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, γι' αυτό και δεν συμπεριλήφθηκε στο τελικό προγνωστικό εργαλείο (49). Επίσης, ο Wang και οι



συνεργάτες του έδειξαν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης δεν είχε επίδραση στην επιβίωση ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ενώ αντίθετα η καρδιακή ανεπάρκεια και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ελάττωναν σημαντικά την επιβίωση. Επειδή οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν ετερογενή ομάδα πιθανόν να είναι η αιτία που δεν έχει δείξει μέχρι τώρα ο σακχαρώδης διαβήτης ότι είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Στο μέλλον αν υπάρξει δυνατότητα μελέτης μεγαλύτερου αριθμού ασθενών που να μπορούν να κατηγοριοποιηθούν καλύτερα, να μπορέσουν να βγουν σαφέστερα συμπεράσματα.

Αναλύοντας τα αιματολογικά ευρήματα μεταξύ των ομάδων που μελετήθηκαν παρατηρήθηκε ότι ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αλλά και χωρίς ΣΔ με ΜΔΣ δεν διέφερε σημαντικά. Ενώ υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο MPV σε διαβητικούς είναι μεγαλύτερος. Αντίθετα ο αριθμός των αιμοπεταλίων και ο αιμοπεταλιοκρίτης ήταν μεγαλύτερος στους διαβητικούς (80).

Η παρούσα μελέτη, ούσα από τις ελάχιστες διεθνώς στη συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, συμβάλλει ουσιαδώς στην επαύξηση των γνώσεών μας για το συνδυασμό αυτών των δυο συχνών νοσολογικών οντοτήτων και την πιθανή μεταξύ τους αλληλεπίδραση. Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθούν ορισμένες εγγενείς αδυναμίες της: καταρχάς, πρόκειται για αναδρομική μελέτη, με αποτέλεσμα να υπάρχει σχετική δυσκολία στην ανεύρεση ορισμένων δεδομένων, για παράδειγμα των τιμών γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ορισμένους από τους ασθενείς που έχουν αποβιώσει. Η παραπάνω δυσκολία είναι δυνατό να εισαγάγει συστηματικό σφάλμα στη μελέτη, γεγονός που θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν

κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της. Παράλληλα, ο μικρός σχετικά αριθμός των ασθενών, ειδικά σε ορισμένες υποομάδες παρατηρήσεων, μειώνει τη στατιστική ισχύ των συγκρίσεων που πραγματοποιήθηκαν και πιθανώς δεν επιτρέπει την ανίχνευση υπαρκτών στατιστικά σημαντικών διαφορών. Βάσει της συχνότητας και των δυο υπό μελέτη νοσημάτων και της νοσηρότητας-θνησιμότητας που προκαλούν, είναι αδήριτη ανάγκη η σχεδίαση-εκτέλεση μεγάλων προοπτικών μελετών που θα απαντήσουν σαφώς και αναμφισβήτητα το ερώτημα σχετικά με την επίδραση της μιας στην κλινική πορεία της άλλης και την ενδεδωγμένη φαρμακευτική και άλλη αγωγή για την αντιμετώπιση και των δυο.

## **7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Από την μελέτη ενήλικων ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε σχέση με την πορεία, τις επιπλοκές και την έκβαση τους. Συγκρινόμενες οι δύο ομάδες, διαβητικοί και μη, με ΜΔΣ δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με τα επιδημιολογικά τους στοιχεία όπως ηλικία, φύλο, συννοσηρότητες και βαρύτητα.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Li C, Balluz LS, Okoro CA, et al. Surveillance of certain health behaviors and conditions among states and selected local areas --- Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2009. *MMWR Surveill Summ.* 2011;60(9):1–

250.

2. Ko GT, Chan JC, Yeung VT, et al. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* [Internet]. 1998 Aug [cited 2018 Jun 3];21(8):1221–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9702423>
3. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Jun 3];101(3):587–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372715>
4. Yared Z, Chiasson J-L. Ketoacidosis and the hyperosmolar hyperglycemic state in adult diabetic patients. Diagnosis and treatment. *Minerva Med* [Internet]. 2003 Dec [cited 2018 Jun 3];94(6):409–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976469>
5. Gonzalez-Campoy JM, Robertson RP. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic state: gaining control over extreme hyperglycemic complications. *Postgrad Med* [Internet]. 1996 Jun [cited 2018 Jun 3];99(6):143–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8668627>
6. Genuth SM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Curr Ther Endocrinol Metab* [Internet]. 1997 [cited 2018 Jun 1];6:438–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9174786>
7. Kan C, Silva N, Golden SH, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. Vol. 36, *Diabetes Care*.

2013. p. 480–9.
8. Tunceli K, Bradley CJ, Nerenz D, et al. The impact of diabetes on employment and work productivity. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2662–7.
  9. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2018 Jun 3];53(12):2480–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20711716>
  10. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2018 Jun 3];31(12):2383–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033418>
  11. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. In: *Diabetes Care*. 2010. p. 1674–85.
  12. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. Vol. 16, *Endocrine-Related Cancer*. 2009. p. 1103–23.
  13. Castillo JJ, Mull N, Reagan JL, et al. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: A meta-analysis of observational studies. *Blood*. 2012;119(21):4845–50.
  14. Giovannucci E. Insulin, Insulin-Like Growth Factors and Colon Cancer: A Review of the Evidence. *J Nutr* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2018 Jun 1];131(11):3109S–3120S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694656>

15. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, et al. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2009 Jan [cited 2018 Jun 1];25(1):41–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145584>
16. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2018 Jun 1];8(12):915–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029956>
17. Ooi GT, Tseng LY, Tran MQ, et al. Insulin rapidly decreases insulin-like growth factor-binding protein-1 gene transcription in streptozotocin-diabetic rats. *Mol Endocrinol* [Internet]. 1992 Dec [cited 2018 Jun 1];6(12):2219–28. Available from: <https://academic.oup.com/mend/article-lookup/doi/10.1210/mend.6.12.1283442>
18. Powell DR, Suwanichkul A, Cabbage ML, et al. Insulin inhibits transcription of the human gene for insulin-like growth factor-binding protein-1. *J Biol Chem* [Internet]. 1991 Oct 5 [cited 2018 Jun 1];266(28):18868–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1717456>
19. Zhang H, Pelzer AM, Kiang DT, et al. Down-regulation of Type I Insulin-like Growth Factor Receptor Increases Sensitivity of Breast Cancer Cells to Insulin. *Cancer Res* [Internet]. 2007;67(1):391–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210722> <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-06-1712>
20. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* (80- ).

- 2009;325(5947):1555–9.
21. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009;18(10):2569–78. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/18/10/2569.abstract>
  22. Jädersten M, Hellström-Lindberg E. Myelodysplastic syndromes: Biology and treatment. Vol. 265, *Journal of Internal Medicine*. 2009. p. 307–28.
  23. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361(19):1872–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890130>
  24. Ma X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Am J Med* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Jun 1];125(7):S2–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735748>
  25. Sekeres MA. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2011;9(1):57–63. Available from: <http://www.jnccn.org/content/9/1/57.short%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233244>
  26. Sekeres MA. The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2010 Apr [cited 2018 Jun 3];24(2):287–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20359626>

27. Ma X, Does M, Raza A, et al. Myelodysplastic syndromes: Incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007;109(8):1536–42.
28. Zeidan AM, Faltas B, Douglas Smith B, et al. Myelodysplastic syndromes: What do hospitalists need to know? *J Hosp Med*. 2013;8(6):351–7.
29. Zeidan AM, Gore SD, Padron E, et al. Current state of prognostication and risk stratification in myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 Jun 1];22(2):146–54. Available from:  
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00062752-201503000-00012>
30. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112(1):45–52.
31. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* [Internet]. 1997;89(6):2079–88. Available from:  
<http://www.bloodjournal.org/content/89/6/2079.abstract>
32. Zeidan AM, Linhares Y, Gore SD. Current therapy of myelodysplastic syndromes. Vol. 27, *Blood Reviews*. 2013. p. 243–59.
33. Visconte V, Tiu R V., Rogers HJ. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: An overview of molecular and non-molecular aspects of the disease. Vol. 49, *Blood*

- Research. 2014. p. 216–27.
34. Visconte V, Shetty S, Przychodzen B, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of myeloid neoplasms with isolated t(6;9)(p23;q34). *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2018 Jun 3];39(4):409–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28318095>
  35. Jhanwar SC. Genetic and epigenetic pathways in myelodysplastic syndromes: A brief overview. *Adv Biol Regul* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Jun 3];58:28–37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212492614000608>
  36. Ganguly BB, Kadam NN. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): An update. *Mutat Res Mutat Res* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Jun 3];769:47–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27543316>
  37. Bejar R. Prognostic models in myelodysplastic syndromes. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2013;2013(1):504–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319225>
  38. Zeidan AM, Lee JW, Prebet T, et al. Comparison of the prognostic utility of the revised International Prognostic Scoring System and the French Prognostic Scoring System in azacitidine-treated patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014;166(3):352–9.
  39. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2018 Jun 1];116(9):NA-NA. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162709>



40. Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions: Their prevalence and costs. *J Am Med Assoc.* 1996;276(18):1473–9.
41. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1582–7.
42. Breccia M, Federico V, Latagliata R, et al. Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients. *Leuk Res.* 2011;35(2):159–62.
43. Bammer C, Sperr WR, Kemmler G, et al. Clustering of comorbidities is related to age and sex and impacts clinical outcome in myelodysplastic syndromes. *J Geriatr Oncol.* 2014;5(3):299–306.
44. Komrokji RS, Padron E, Lancet JE, et al. Prognostic Factors and Risk Models in Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet].* 2013 Sep [cited 2018 Jun 1];13:S295–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290214>
45. Wang R, Gross CP, Halene S, et al. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2009;33(12):1594–8.
46. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: Comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS study group. *Ann Oncol.* 2009;21(1):114–9.
47. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-

- specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* [Internet]. 2005 Oct 15 [cited 2018 Jun 1];106(8):2912–9. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2005-05-2004>
48. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2018 Jun 1];29(16):2240–6. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.31.3353>
  49. della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Vol. 96, Haematologica*. 2011. p. 441–9.
  50. Breccia M, Fianchi L, Lunghi M, et al. Newly proposed therapy-related myelodysplastic syndrome prognostic score predicts significant differences in overall survival and leukemia-free survival in patients treated with azacitidine. *Vol. 54, Leukemia and Lymphoma*. 2013. p. 1786–7.
  51. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, et al. Infections in myelodysplastic syndromes. *Vol. 97, Haematologica*. 2012. p. 1459–70.
  52. Sullivan LR, Sekeres MA, Shrestha NK, et al. Epidemiology and risk factors for infections in myelodysplastic syndromes. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(6):652–7.
  53. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2009;94(5):729–32.

54. Nilsson E, Jansson PA, Perfilyev A, et al. Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(9):2962–76.
55. Bravo GM, Lee E, Merchan B, et al. Integrating genetics and epigenetics in myelodysplastic syndromes: advances in pathogenesis and disease evolution. *Br J Haematol* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Jun 1];166(5):646–59. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12957>
56. Johnson JS, Evans-Molina C. Translational implications of the  $\beta$ -cell epigenome in diabetes mellitus. *Transl Res* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Jun 1];165(1):91–101. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524414000863>
57. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 1995 [cited 2018 Jun 1];6:193–232. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7671097>
58. Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. Vol. 152, *Endocrinology*. 2011. p. 2546–51.
59. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011 Mar 16 [cited 2018 Jun 1];7(3):137–50. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2010.199>
60. M. D, K.N. D. The role of adiponectin in cancer: A review of current evidence

- [Internet]. Vol. 33, Endocrine Reviews. 2012. p. 547–94. Available from:  
<http://edrv.endojournals.org/content/33/4/547.full.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10b&NEWS=N&AN=2012533102>
61. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Serum Adiponectin Levels Are Inversely Associated with Overall and Central Fat Distribution but Are Not Directly Regulated by Acute Fasting or Leptin Administration in Humans: Cross-Sectional and Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Oct [cited 2018 Jun 1];88(10):4823–31. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557461>
  62. Dalamaga M, Nikolaidou A, Karmaniolas K, et al. Circulating Adiponectin and Leptin in Relation to Myelodysplastic Syndrome: A Case-Control Study. *Oncology* [Internet]. 2007;73(1–2):26–32. Available from:  
<https://www.karger.com/Article/FullText/120995>
  63. Dalamaga M, Karmaniolas K, Nikolaidou A, et al. Adiponectin and resistin are associated with risk for myelodysplastic syndrome, independently from the insulin-like growth factor-I (IGF-I) system. *Eur J Cancer* [Internet]. 2008 Aug [cited 2018 Jun 1];44(12):1744–53. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804908003407>
  64. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Jun 1];5(2):124–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22074587>
  65. Singh M, Sharma PK, Garg VK, et al. Role of fetuin-A in atherosclerosis

- associated with diabetic patients. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Jun 3];64(12):1703–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146032>
66. Dalamaga M, Karmaniolas K, Chamberland J, et al. Higher fetuin-A, lower adiponectin and free leptin levels mediate effects of excess body weight on insulin resistance and risk for myelodysplastic syndrome. *Metabolism* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Jun 1];62(12):1830–9. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049513002916>
67. Bilous R. Anaemia--a diabetologist's dilemma? *Acta Diabetol* [Internet]. 2002 Apr [cited 2018 Jun 1];39 Suppl 1:S15-9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038697>
68. Angelousi A, Larger E. Anaemia, a common but often unrecognized risk in diabetic patients: A review. *Diabetes Metab* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Jun 1];41(1):18–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043174>
69. Thomas S, Rampersad M. Anaemia in diabetes. *Acta Diabetol* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2018 Jun 1];41(0):s13–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15103543>
70. Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* [Internet]. 1993;329(9):611–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8341335>
71. Winkler AS, Landau S, Watkins PJ. Erythropoietin treatment of postural

- hypotension in anemic type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy: a case study of four patients. Vol. 24, Diabetes care. 2001. p. 1121–3.
72. Thomas M, Tsalamandris C, Maclsaac R, et al. Anaemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease. Curr Diabetes Rev [Internet]. 2005 Feb [cited 2018 Jun 3];1(1):107–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18220587>
  73. Ritz E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2018 Jun 3];20(suppl\_6):vi21-vi25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958822>
  74. Ritz E, Haxsen V. Diabetic nephropathy and anaemia. Eur J Clin Invest [Internet]. 2005 Dec [cited 2018 Jun 3];35(s3):66–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16281961>
  75. Daniel BT. Glycemic crises in patients with hematologic malignancies. Crit Care Nurs Clin North Am [Internet]. 2000 Sep [cited 2018 Jun 1];12(3):297–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855234>
  76. Schnedl WJ, Liebminger A, Roller RE, et al. Hemoglobin variants and determination of glycated hemoglobin (HbA1c). Diabetes Metab Res Rev [Internet]. [cited 2018 Jun 1];17(2):94–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307174>
  77. Youssef D, El Abbassi A, Jordan RM, et al. Fructosamine--an underutilized tool in

- diabetes management: case report and literature review. *Tenn Med* [Internet]. 2008;101(11):31–3. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19024248>
78. Gerken KL, Van Lente F. Effectiveness of screening for diabetes. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1990 Feb [cited 2018 Jun 1];114(2):201–3. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2302037>
79. Misciagna G, Logroscino G, De Michele G, et al. Fructosamine, glycated hemoglobin, and dietary carbohydrates. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2004 Feb [cited 2018 Jun 1];340(1–2):139–47. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734205>
80. Li Z, Wang J, Han X, et al. Association of mean platelet volume with incident type 2 diabetes mellitus risk: the Dongfeng-Tongji cohort study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2018 Dec 10 [cited 2018 Jun 1];10(1):29. Available from:  
<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-018-0333-6>