



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ
ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ**

Διευθυντής: Καθηγητής Π. Σφηκάκης

**Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ**

**ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΠΑΠΑΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΜΕ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2023



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ
ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ**

Διευθυντής: Καθηγητής Π. Σφηκάκης

**Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ**

**ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΠΑΠΑΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΜΕ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2023

Ημερομηνία αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής: 18/02/2018

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 15/03/2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

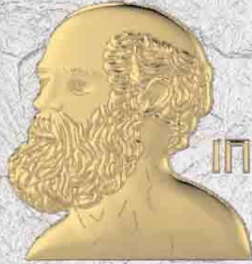
Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ Κ.Μακρυλάκης (επιβλέπων)

Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ Ν.Τεντολούρης

Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ Α.Κόκκινος

Ημερομηνία καθορισμού θέματος Διδακτορικής Διατριβής: 27/09/2018

Ημερομηνία τροποποίησης θέματος Διδακτορικής Διατριβής: 19/07/2019



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ



Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιόν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιούμενος, ἐπιτελεᾶ ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ἑγγραφήν τήνδε. ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρῆζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ οὐτέου ἀδελφοῦς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρῃσι, καὶ διδάσειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρῆζοσι μαθαίνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ἑγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἄκροῦσις καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσις μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοιςί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενὶ. Διαιτήμασί τε χρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δαήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρειν. Οὐ δόσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. Ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πρῆστον φθορίον δόσω. Ἄγνωσ δὲ καὶ ὄσιος διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμῆδ δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκκορήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρῆσιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ὄν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκούσιης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφορδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἰδῶ, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ κρῆ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔσω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεγμένους εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελεᾶ ποιέοντι, καὶ μὴ ἑγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δωσαζομένῳ παρὰ πῶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκούντι, τάναντία τούτων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

- Τον Καθηγητή Παθολογίας κ.Κωνσταντίνο Μακρυλάκη για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω τη συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή, καθώς και για την πολύτιμη στήριξη και συμπαράστασή του. Η ενεργός συμμετοχή του ήταν καθοριστική για τη διεξαγωγή και την ολοκλήρωση της μελέτης καθώς και για τις δυο δημοσιεύσεις μας σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά της ηλεκτρονικής βάσης Pubmed
- Ως μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής τους Καθηγητές Παθολογίας κ.Τεντολούρη Νικόλαο και κ. Κόκκινο Αλέξανδρο
- Την Καθηγήτρια Παθολογίας κ.Λαμπαδιάρη Βάια και τη συνάδελφο κ.Αικατερίνη Κουντούρη για τη βοήθεια και τη συμμετοχή τους στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής

Στο σύζυγο μου Νεόφυτο και στο γιό μου Ιωάννη

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ Κ. ΠΑΠΑΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΥ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΜΕ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΑΘΗΝΑ, 2023

1.ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ ΠΑΠΑΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΥ

ΟΝΟΜΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΕΡΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΑΡΙΑ

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΑΘΗΝΑ

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΓΓΑΜΟΣ

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΑΧΥΔΡΟΜΕΙΟ lfmedpap@gmail.com

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ **ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΜΕ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ
ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΘΕΣΗ: Επιστημονική Συνεργάτιδα Διαβητολογικού Κέντρου
Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Διευθυντής Διαβητολογικού Κέντρου: Καθηγητής Νικόλαος Τεντολούρης

2.ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2.1 ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Β΄ Αρσάκειο Γυμνάσιο-Λύκειο Ψυχικού.

Περίοδος φοίτησης: 1990-1996.

Βαθμός απολυτηρίου: **19 7/11- Άριστα.**

2.2. ΞΕΝΕΣΓΛΩΣΣΕΣ

2.2.1. Αγγλικά: Certificate of Proficiency in English June 1994.

2.2.2. Γαλλικά: Certificat de Langue Francaise Mai 1993.

Diplomed'Etudes de Langue Francaise.

Unite A2 Mai 1994.

Unite A5,A6 Mai1999.

2.3. ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΕΣΣΠΟΥΔΕΣ

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.

Εισαγωγή με Πανελλήνιες εξετάσεις.

Περίοδος φοίτησης:1997-2003.

Βαθμός Πτυχίου: «**Άριστα**».

3. ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΕΩΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ

Νομαρχία Αθηνών τμήμα Νότιας Αθήνας Διεύθυνση Υγείας και Δημόσιας Υγιεινής
Απόφαση 7729/23-07-2003, αριθμός πρωτοκόλλου 6333

4.ΓΕΝΙΚΗ ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

4.1 Τρίμηνη εκπαίδευση στο Παθολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Σύρου
«ΒΑΡΔΑΚΕΙΟ ΚΑΙ ΠΡΩΪΟ» από 17/11/2003 έως και 16/2/2004.

τ. Διευθύντρια: κ. Γεωργαλλή Αντρέ.

4.2.Υποχρέωση υπηρεσίας Υπαίθρου στο Γενικό Νοσοκομείο – ΚΥ Νάξου για το
Περιφερικό Ιατρείο Χαλκείου από 20/2/2004 έως και 19/2/2005.

4.3 Ειδικότητα Παθολογίας στην Β΄ Παθολογική Κλινική του ΓΝΑ

«Γ. Γεννηματάς» από 30/1/2008 έως και 17/9/2012.

Συντονίστρια Διευθύντρια: κ. Τουλιάτου Αικατερίνη.

5. ΤΙΤΛΟΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ

Χορήγηση τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας Παθολογίας.

(05/12/2012)

Νομαρχία Αθηνών. Υπ' αριθμόν 6114/22-11-2012.

Αρ. Πρωτ. 17597 05/12/2012.

6.ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ

6.1. Μετεκπαίδευση στο γνωστικό αντικείμενο του σακχαρώδους διαβήτη, των παθήσεων του διαβητικού ποδιού και της παχυσαρκίας - Επιστημονική συνεργασία του Διαβητολογικού Κέντρου της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Λαϊκό» (07/01/2013 έως σήμερα).

Διευθυντής Διαβητολογικού Κέντρου: Τεντολούρης Νικόλαος, Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

6.2.Τίτλος Εξειδίκευσης στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Αθήνα:10/03/2020, Αρ.Πρωτ.Γ5α/Γ.Π.13310

7. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

7.1. Έναρξη εκπόνησης διδακτορικής διατριβής με θέμα «η συσχέτιση της υπογλυκαιμίας με δείκτες οξειδωτικού στρες» (15/03/2018).

Επιβλέπων Καθηγητής: Μακρυλάκης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

7.2. Συμμετοχή στο ερευνητικό πρόγραμμα της Ευρωπαϊκής ένωσης **MELISSA** (**MobilEartificialLIntelligenceSolution for DiabeteSAadaptedcare**) (10/06/2022)

7.2 ANAKOINΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

7.2.1. LAPAROSCOPIC EXCISION OF URACHALSINUS: A CASE REPORT.

Tsechpenakis, K.I. Tsigkritis, N.I. Basios,**E.K. Papachristoforou**, A.T. Kotzadimitriou, I.G. Karavokyros, Athens, Greece

18th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery.Geneva Switzerland 16-19 June 2010.

7.2.2. SEASONALITY OF POSITIVE BLOOD CULTURES IN AN INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT OF A TERTIARY HOSPITAL.

Aggeliki Daikou, Paraskevi Pliatsika, Apostolos Xilomenos,
Eleftheria Papachristoforou, Stavroula Koliva, Charalampos Giannakakos, Dimitra
Panagiotopoulou, Apostolos Tolis, Athens, Greece

**10th Congress of the European Federation of Internal Medicine and 17th
Panhellenic Congress of Internal Medicine**

**7.2.3. COMPARISON OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AMONG
PATIENTS WITH DIABETES, PRE-DIABETES AND NORMAL
CONTROLS, USING THE 15D QUESTIONNAIRE. THE DEPLAN STUDY**

Konstantinos Makrilakis, Stavros Liatis, Afroditi Tsiakou, Chryssoula Stathi,
Eleftheria Papachristoforou, Despoina Perrea, Nicholas Katsilambros, *Athens,
Greece*

**American Diabetes Association, 76th Scientific sessions, New Orleans, LA, June
10-14, 2016**

**7.2.4 LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION IN
ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 IS
ASSOCIATED WITH DURATION OF DISEASE, OBESITY AND POOR
GLYCEMIC CONTROL**

Chris J. Kapelios, Stavros Liatis, Maria Bonou, Anastasios Tentolouris, Katerina
Barbagianni, Matina Driva, Ioanna Eleftheriadou, **Eleftheria Papachristoforou**, Eleni
Athnasiadi, Dimitris Tsilingiris, Vaia Lambadiari, John Barbetseas

Heart Failure 2019, Saturday 25 - Tuesday 28 May 2019, Athens, Greece

**7.2.5 ADULTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND CONTINUOUS
SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION HAVE HIGHER PERCENTAGE OF
INSOMNIA COMPARED TO THOSE ON MULTIPLE DAILY INSULIN
INJECTIONS THERAPY**

Melina Karipidou, Greece Stavros Liatis, Greece Alexandra Skoufi, Greece
Athanasia Kyrkili, Greece Aikaterini Barmpagianni, Greece Stamatina Driva, Greece
Panagiotis Charalampakis, Greece **Eleftheria Papachristoforou**, Greece Vaia
Lampadiari, Greece Meropi Kontogianni, Greece

**13th International Conference on Advanced Technologies and Treatments For
Diabetes**

19-22 February, 2020, Madrid, Spain

**7.2.6 EFFECT OF THE SECOND COVID-19-ASSOCIATED LOCKDOWN ON
THE METABOLIC CONTROL OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN
GREECE**

Eleftheria Papachristoforou, First Department of Propaedeutic Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece

56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes

2-5 April 2022, Hersonissos, Crete, Greece

7.2.7 COMPARISON OF GLUCOSE MANAGEMENT INDICATOR WITH HBA1C VALUE IN PATIENTS WITH DIABETES USING CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

Eleftheria Papachristoforou, Laiko General Hospital of Athens, First Department of Propaedeutic Internal Medicine, Greece

57th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes

22-25 April 2023, Soesterberg, Netherlands

7.3 ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

7.3.1 ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ TNF- α , MPO & IL-6 ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΕΠΙΜΥΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΙΓΕΝΙΝΗΣ.

Νεόφυτος Μπάσιος¹, Παύλος Λαμπρόπουλος¹, Αλεξάνδρα Τσαρούχα^{1,5}, Δημήτριος Καπαρέλος¹, Μαρία Λαμπροπούλου^{1,3}, Απόστολος Παπαλόης⁴, **Ελευθερία Παπαχριστοφόρου²**, Κωνσταντίνος Σιμόπουλος^{1,5}.

1 Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών στη χειρουργική ήπατος, χοληφόρων, παγκρέατος, ΔΠΘ, Τμήμα Ιατρικής, Αλεξανδρούπολη, 2 Ειδικευόμενη Ιατρός Παθολογίας Γενικό Κρατικό Αθηνών, 3 Εργαστήριο Ιστολογίας Εμβρυολογίας, ΔΠΘ, Τμήμα Ιατρικής, Αλεξανδρούπολη, 4 Πειραματικό και Ερευνητικό Κέντρο, ΕΛΠΕΝ, 5 Β Χειρουργική Κλινική και Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής, ΔΠΘ, Τμήμα Ιατρικής, Αλεξανδρούπολη.

28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής

Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2012, 21-24 Νοεμβρίου, Αθήνα.

7.3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ ΧΙΟΥ ΣΤΗ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Παπαχριστοφόρου Ελευθερία¹, Χωρεψιμά Σταματία¹, Παπαδημητρίου Χρήστος¹,

Κατσάνου Παναγιώτα¹, Κόκκινος Αλέξανδρος¹, Περρέα Δέσποινα², Κατσιλάμπρος Νικόλαος¹, Τεντολούρης Νικόλαος¹

¹Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Ειδική Νοσολογία, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα, ² Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν.Σ. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού, 5-7 Φεβρουαρίου 2016, Αθήνα

7.3.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΠΡΟ-ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΥΓΙΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ ΣΥΠΖ-15D. ΜΕΛΕΤΗ DEPLAN

Παπαχριστοφόρου Ελευθερία, Λιάτης Σταύρος, Τσιάκου Αφροδίτη, Στάθη Χρυσούλα, Περρέα Δέσποινα, Κατσιλάμπρος Νικόλαος, Μακρυλάκης Κωνσταντίνος

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

15^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 15-18 Μαρτίου 2017, Αθήνα

7.3.4 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΚΡΩΤΗΡΙΑΣΜΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ ΚΑΤΩΘΕΝ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΠΕΜΠΤΟΥ ΜΕΤΑΤΑΡΣΙΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΑΚΡΟΥ ΠΟΔΟΣ

Παπαχριστοφόρου Ελευθερία, Σεβέρη Ιωάννα, Αγγελονίδου Ελένη, Φακιδάρη Ελένη, Καραολιά Μελίνα, Μπίτση Χρύσα, Ηλιοπούλου Κωνσταντίνα, Τεντολούρης Νικόλαος

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Ειδική Νοσολογία, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού, 01-04 Φεβρουαρίου 2018

7.3.5 ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ EMPA-REG ΚΑΙ LEADER. ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΕΞΙ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΕΝΤΡΑ.

Ελευθερία Παπαχριστοφόρου¹, Ελίνα Ελντέικ², Α. Κουτσοβασίλης⁴, Κωνσταντίνα Κωστάκη³, Αθανασία Παπαζαφειροπούλου⁵, Στυλιανή Παπαντωνίου⁵, Ν. Σακκάς⁶, Αναστασία Θανοπούλου², Ι. Ιωαννίδης³, Σ. Λιάτης¹, Ε. Λυμπερόπουλος⁶, Α. Μελιδώνης⁵, Σ. Μπούσμπουλας⁴, Μαρίνα Νούτσου², Α. Σωτηρόπουλος⁴

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό,
²Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο,
³Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ν.Ιωνίας, Κωνσταντοπούλειο
Πατησίων, ⁴Γ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά,
⁵Α' Παθολογική Κλινική Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, ⁶Β' Παθολογική
Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

16^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 14-17 Μαρτίου 2018

7.3.6 ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΠΟΔΟΚΝΗΜΙΚΗΣ ΑΡΘΡΩΣΗΣ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΡΟΩΘΗΜΕΝΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ

Ρέππας Κωνσταντίνος, Μαλλιαρού Ευγενία, Καραμανάκος Γεώργιος,
Παπαχριστοφόρου Ελευθερία, Διδασκάλου Αθανάσιος, Αρβανίτης Μεγακλής,
Διακουμοπούλου Ευανθία, Μακρυλάκης Κωνσταντίνος, Ντζιώρα Φωτεινή,
Τεντολούρης Νικόλαος

Μονάδα Σακχαρώδους Διαβήτη και Μεταβολικών Νόσων, Εξωτερικό Ιατρείο
Διαβητικού Ποδιού, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού, 30
Ιανουαρίου -02 Φεβρουαρίου 2020

7.3.7 ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΑΡΘΡΩΣΗΣ CHARCOT: ΘΕΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕΤΑΞΥ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ

Ρέππας Κωνσταντίνος, Μαλλιαρού Ευγενία, Καραμανάκος Γεώργιος,
Παπαχριστοφόρου Ελευθερία, Διδασκάλου Αθανάσιος, Διακουμοπούλου Ευανθία,
Μακρυλάκης Κωνσταντίνος, Τόσκας Άγγελος, Ντζιώρα Φωτεινή, Τεντολούρης
Νικόλαος

Μονάδα Σακχαρώδους Διαβήτη και Μεταβολικών Νόσων, Εξωτερικό Ιατρείο
Διαβητικού Ποδιού, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού, 30
Ιανουαρίου -02 Φεβρουαρίου 2020

7.3.8 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕΤΑΞΥ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΕΛΚΟΣ ΑΚΡΟΥ ΠΟΔΟΣ

Τσίτσου Σοφία¹, Δημοσθενόπουλος Χαρίλαος¹, Ελευθεριάδου Ιωάννα²,
Ανδριανέσης Βασίλης², **Παπαχριστοφόρου Ελευθερία**², Κώστα Ουρανία²,
Τεντολούρης Νικόλαος²

¹ Διαιτολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα ² Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Διαβητολογικό Κέντρο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Ιατρική Σχολή, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού, 30 Ιανουαρίου -02 Φεβρουαρίου 2020

7.3.9 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ COVID-19 ΚΑΡΑΝΤΙΝΑΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Ουρανία Ψωμά¹, **Ελευθερία Παπαχριστοφόρου**², Αικατερίνη Κουντούρη³, Κωνσταντίνος Μπαλαμπάνης³, Αθηνά Στεργίου³, Βαΐα Λαμπαδιάρη³, Σταύρος Λιάτης², Βασίλης Τσιμιχόδημος¹

¹Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ²Πρώτη Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ³Β΄ Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, Καλαμάτα, 03-06 Σεπτεμβρίου 2020

7.3.10 ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΥΠΝΟΥ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1 (ΣΔΤ1): Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΕΓΧΥΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Μελίνα Καριτίδου¹, Μερóπη Κοντογιάννη¹, Γεωργία Βουρλή², Αθανασία Κυρκιλή¹, Αλεξάνδρα Σκούφη¹, Αικατερίνη Μπαρμπαγιάννη³, Σταματίνα Δρίβα³, **Ελευθερία Παπαχριστοφόρου**³, Π. Χαραλαμπίκης³, Βάια Λαμπαδιάρη⁴, Σ. Λιάτης³

¹Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, ²Τμήμα Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ³Διαβητολογικό Κέντρο Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», ⁴Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αθηνών «Αττικών»

18ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 16-19 Σεπτεμβρίου 2020

7.3.11 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΜΙΜΗΤΙΚΟ ΤΗΣ ΘΕΙΙΚΗΣ ΗΠΑΡΑΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΕΛΚΩΝ

Γεωργία Σαμακίδου, Ιωάννα Ελευθεριάδου, Ουρανία Κώστα, Α. Τεντολούρης, Δ. Τσιλιγγίρης, Δ. Λαμπρινός, Αναστασία Κουλουρή, **Ελευθερία Παπαχριστοφόρου**, Φωτεινή Ντζιώρα, Ν. Τεντολούρης

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό»

19ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2-5 Ιουνίου 2021

7.3.12 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ VERGENIX™ FLOWABLEGEL ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΕΛΚΩΝ

Αναστασία Κουλουρή, Ιωάννα Ελευθεριάδου, Ουρανία Κώστα, Γεωργία Σαμακίδου, Α. Τεντολούρης, Δ. Λαμπρινός, Χ. Σιαφάρικας, Παρασκευή Κοντραφούρη, **Ε. Παπαχριστοφόρου**, Ν. Τεντολούρης

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό»

19^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2-5 Ιουνίου 2021

7.3.13. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ

Ελευθερία Παπαχριστοφόρου¹, Αικατερίνη Κουντούρη², Ειρήνη Μαράτου³, Δ. Κουρέτας⁴, Ζωή Σκαπέρδα⁴, Μαρία Τσουμάνη⁵, Π.Εφεντάκης⁵, Ι. Οικονομίδης⁶, Βαΐα Λαμπαδιάρη², Κ. Μακρυλάκης¹

¹ Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

² Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, ΠΓΝ «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

³ Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας, ΠΓΝ «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

⁴ Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

⁵ Εργαστήριο Φαρμακολογίας, τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

⁶ Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

20ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 18-21 Μαΐου 2022, Αθήνα

7.3.14. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΜΕ ΤΗ HbA1c ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΠΟΥ ΦΕΡΟΥΝ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Ελευθερία Παπαχριστοφόρου, Σταματίνα Δρίβα, Αικατερίνη Μπαρμπαγιάννη, Παναγιώτης Χαραλαμπίδης, Χρυσή Κολιάκη, Κωνσταντίνος Μακρυλάκης, Σταύρος Λιάτης

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό»

21^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 8-11 Μαρτίου 2023, Αθήνα

7.4. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

7.4.1 . Περιοδικό «Καρδιά και Αγγεία» Σεπτέμβριος-Οκτώβριος 2014 σελ. 344-350.

Νέες κατηγορίες αντιδιαβητικών ουσιών. Ποιά η θέση τους στη φαρμακευτική μας φαρέτρα για την αντιμετώπιση του διαβήτη;

Ελευθερία Κ. Παπαχριστοφόρου

Παθολόγος- Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΑ «Λαϊκό»

Κωνσταντίνος Χ. Μακρυλάκης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΑ «Λαϊκό»

7.4.2. Περιοδικό «Αθήρωμα» Απρίλιος-Ιούνιος 2020 σελ.3-4.

Covid-19 και σακχαρώδης διαβήτης.

Ε.Παπαχριστοφόρου

Παθολόγος με εξειδίκευση στο σακχαρώδη διαβήτη,Επιστημονική Συνεργάτιδα Διαβητολογικού Κέντρου, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

Κ.Μακρυλάκης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

7.4.3 Περιοδικό «Αθήρωμα» Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2020 σελ.1-2.

Η θέση των αναστολέων SGLT2 στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Ε.Παπαχριστοφόρου

Παθολόγος με εξειδίκευση στο σακχαρώδη διαβήτη,Επιστημονική Συνεργάτιδα Διαβητολογικού Κέντρου, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

Κ.Μακρυλάκης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

7.4.4. Περιοδικό Αθήρωμα Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2021

Διάγνωση της διαβητικής νεφρικής νόσου

Ε.Παπαχριστοφόρου

Παθολόγος με εξειδίκευση στο σακχαρώδη διαβήτη,Επιστημονική Συνεργάτιδα Διαβητολογικού Κέντρου, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

Κ.Μακρυλάκης

Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο,
ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

7.4.5. Περιοδικό Αθήρωμα Ιανουάριος-Μάρτιος 2023

Οι εναποθέσεις λιπώδους ιστού σε συγκεκριμένες περιοχές του ανθρώπινου σώματος, μετά από προσαρμογή για το ΔΜΣ, επιδεικνύουν διαφορετικές συσχετίσεις με τα καρδιομεταβολικά νοσήματα

Ε.Παπαχριστοφόρου

Παθολόγος με εξειδίκευση στο σακχαρώδη διαβήτη, Επιστημονική Συνεργάτιδα Διαβητολογικού Κέντρου, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

Κ.Μακρυλάκης

Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο,
ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

Ν. Κατσιλάμπρος

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

7.5. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (peer-reviewed)

7.5.1. Comparison of health-related quality of Life (HRQOL) among patients with pre-diabetes, diabetes and normal glucose tolerance, using the 15D-HRQOL questionnaire in Greece: the DEPLAN study.

Makrilakis K, Liatis S, Tsiakou A, Stathi C, **Papachristoforou E**, Perrea D, Katsilambros N, Kontodimopoulos N, Niakas D.
BMC EndocrDisord. 2018 May 29;18(1):32

7.5.2. Eligibility and Awareness Regarding Metabolic Surgery in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in the Real-World Clinical Setting; Estimate of Possible Diabetes Remission.

Koliaki C, Tzeravini E, **Papachristoforou E**, Severi I, El Deik E, Karaolia M, Noutsou M, Thanopoulou A, Kountouri A, Balampanis K, Lambadiari V, Tentolouris N, Kokkinos A. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jun 5;11:383

7.5.3 Effect of Covid-19- associated lockdown on the metabolic control of patients with type 2 diabetes.

Psoma O, **Papachristoforou E**, Kountouri A, Balampanis K, Stergiou A, Lambadiari V, Liatis S, Tsimihodimos V

J Diabetes Complications. 2020 Dec;34(12):107756

7.5.4. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications

Eleftheria Papachristoforou, Vaia Lambadiari, Eirini Maratou, Konstantinos Makrilakis

J Diabetes Res. 2020 Oct 12;2020:7489795

7.5.5. Association of Hypoglycemia with Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidants: An Observational Study.

Papachristoforou E, Kountouri A, Maratou E, Kouretas D, Skaperda Z, Tsoumani M, Efentakis P, Ikonomidis I, Lambadiari V, Makrilakis K.

Healthcare (Basel). 2022 Aug 10;10(8):1509.

7.5.6. Effect of the first and second COVID-19 associated lockdown on the metabolic control of patients with type 2 diabetes in Greece

Eleftheria Papachristoforou, Stavros Liatis, Ourania Psoma, Aikaterini Kountouri, Vaia Lambadiari, Vasilis Tsimihodimos

J Diabetes Complications. 2023 Jan; 37(1): 108363

7.6. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

7.6.1. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to assess cardiovascular outcomes following treatment with ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus and established vascular disease (VERTIS CV)

7.6.2. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm Study of the Efficacy and Safety of Investigational Dulaglutide Doses when added to Metformin in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD 11).

7.6.3. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Arm Study to assess the effect of Semaglutide versus Placebo on the progression of renal impairment in subjects with type 2 diabetes and kidney disease (FLOW)

7.6.4. A non-interventional, multicenter, observational study to provide real world evidence on the diagnosis of coronary artery disease and myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus in Greece (CONTACT STUDY)

7.6.5. Efficacy and safety of once weekly semaglutides.c. 2.0 mg as add-on to dose reduced insulin glargine vs titrated insulin glargine in participants with type 2 diabetes and overweight (SUSTAIN OPTIMIZE)

7.6.6. Effect and safety of semaglutide 7.2 mg once-weekly in participants with obesity (STEP UP)

8. ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

8.1. Βράβευση από τον Πρύτανη του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για τις άριστες επιδόσεις μου κατά την διάρκεια των σπουδών μου (14/12/2004).

8.2. Έπαινος Δεύτερης Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης στο 28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2012.

21-24 Νοεμβρίου 2012, Αθήνα.

8.3. Βράβευση πρωτοκόλλου διδακτορικής διατριβής με τίτλο «η συσχέτιση της υπογλυκαιμίας με δείκτες οξειδωτικού στρες» στις Αθηναϊκές Ημέρες Λιπιδιολογίας Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου 2019.

3-5 Οκτωβρίου 2019, Αθήνα

8.4. Βραβείο 3^{ης} καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης για την εργασία με τίτλο «Συσχέτιση της υπογλυκαιμίας με τους δείκτες οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας» στο 20^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο 2022.

18-21 Μαΐου 2022, Αθήνα

9. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥΣ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ-ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

9.1. Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Κυκλάδων (2003 -2005)

9.2. Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών (2005 έως σήμερα)

9.3. Μέλος της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (2013 έως σήμερα)

9.4. Μέλος της Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού (2013 έως σήμερα)

9.5. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Λιπιδιολογίας Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου (2015 έως σήμερα)

9.6. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Εσωτερικής Παθολογίας (2017 έως σήμερα)

9.7. Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (2017 έως σήμερα)

9.8 Μέλος της Επιτροπής Εκπαίδευσης της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (2021 έως σήμερα).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

2.1 Υπεργλυκαιμία και οξειδωτικό στρες

2.2 Γλυκαιμική μεταβλητότητα και οξειδωτικό στρες

2.3 Υπογλυκαιμία και οξειδωτικό στρες

3.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΣΚΟΠΟΣ

2. ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1. Άτομα της μελέτης

2.2. Μέτρηση δεικτών οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά

4.2. Σύγκριση δεικτών οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας μεταξύ υπογλυκαιμίας και ευγλυκαιμίας

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

8. SUMMARY

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οξειδωτικό στρες αντιπροσωπεύει μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ προ-οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών παραγόντων, προς όφελος των πρώτων, με αποτέλεσμα τη μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των κυττάρων [1],[2], που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των ιστών [3]. Η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών και/ή η μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού οδηγούν στην εμφάνιση του οξειδωτικού στρες.

Οι δραστικές μορφές (reactive species) είναι χημικές ουσίες, που περιλαμβάνουν αζευγάρωτα ηλεκτρόνια, γεγονός που αυξάνει τη χημική αντιδραστικότητα του ατόμου ή του μορίου [4]. Με αυτόν τον τρόπο, καθιστούν τα άλλα μόρια ασταθή και μπορούν δυνητικά να τα καταστρέψουν με την έναρξη μίας αλυσίδας οξειδο-αναγωγικών αντιδράσεων [5].

Οι δραστικές μορφές προέρχονται από τα στοιχεία οξυγόνο, άζωτο, θείο ή αλογόνο με αποτέλεσμα να δημιουργούνται οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), δραστικές μορφές αζώτου (RNS), δραστικές μορφές θείου και δραστικές μορφές αλογόνου, αντιστοίχως. Το κυριότερο εμπόδιο στην κατανόηση των επιδράσεων των δραστικών μορφών οξυγόνου/αζώτου είναι η απουσία ενός διεθνώς αποδεκτού ορισμού. Αυτοί οι όροι είναι ασαφείς και καθώς υπάρχουν πολλές δραστικές μορφές οξυγόνου/αζώτου, που διαφέρουν μεταξύ τους (κάποιες είναι ελεύθερες ρίζες ενώ άλλες όχι, κάποιες ελεύθερες ρίζες είναι δραστικές, ενώ άλλες όχι), ή μπορεί να γίνει μεταξύ τους μετατροπή [6], είναι πολύ σημαντικό να καθορισθεί με ακρίβεια ποιες δραστικές μορφές οξυγόνου χρησιμοποιούνται, προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση αυτών στο οξειδωτικό στρες [2]. Οι πιο σημαντικές δραστικές μορφές, που παράγονται στον ανθρώπινο οργανισμό είναι τα παράγωγα του οξυγόνου. Είναι ειρωνικό το γεγονός ότι το οξυγόνο, που είναι ένα στοιχείο απαραίτητο για τη ζωή, μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό υπό ορισμένες συνθήκες [7]. Οι περισσότερες από τις δυνητικά ζημιογόνες επιδράσεις του οξυγόνου, οφείλονται στη δημιουργία των δραστικών μορφών οξυγόνου, οι οποίες έχουν την τάση να δίνουν οξυγόνο σε άλλες ουσίες και εμπλέκονται στην παθογένεια πολλών νοσημάτων. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου περιλαμβάνουν το ανιόν του σουπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), τη ρίζα του υδροξυλίου (OH^{\cdot}), η οποία είναι ένας εξαιρετικά ισχυρός οξειδωτικός παράγοντας, το μονήρες οξυγόνο (1O_2), το διοξειδίο του υδρογόνου (HO_2^{\cdot}), το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2), το υποχλωριώδες οξύ

(HOCl) και διάφορα υπεροξειδία των λιπιδίων. Επίσης, ορισμένα μεταβατικά μέταλλα, όπως ο σίδηρος και ο χαλκός, το νιτρικό οξείδιο (NO) και ο υπεροξυνιτρίτης (ONOO⁻) συμπεριφέρονται ως ελεύθερες ρίζες [8],[9].

Στον ανθρώπινο οργανισμό παράγονται συνεχώς δραστικές μορφές οξυγόνου κατά τη διάρκεια απαραίτητων μεταβολικών διεργασιών. Τα μιτοχόνδρια αποτελούν τη βασική πηγή δραστικών μορφών οξυγόνου λόγω της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, αλλά τα υπεροξυσωμάτια και το ενδοπλασματικό δίκτυο, επίσης συνεισφέρουν [10]. Υπό ορισμένες προϋποθέσεις, αυτές οι δραστικές μορφές οξυγόνου (σε χαμηλές συγκεντρώσεις) μπορεί να έχουν ευνοϊκή επίδραση, καθώς ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα και συντελούν στην εξουδετέρωση των παθογόνων [11]. Με αυτό τον τρόπο θεωρείται ότι λειτουργούν ευνοϊκά, διατηρώντας βασικές λειτουργίες με τις οξειδωτικές αντιδράσεις. Αυτό είναι το φυσιολογικό οξειδωτικό στρες, που ονομάζεται «ευεργετικό στρες» [2],[12]. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου παράγονται κυρίως κατά τη διάρκεια της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, ως αποτέλεσμα της διαρροής ηλεκτρονίων από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, που βρίσκεται στην εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου [13] και εμπλέκονται την αποτοξίνωση των ξενοβιοτικών από το κυτόχρωμα P450, την εξουδετέρωση μικροοργανισμών και καρκινικών κυττάρων από τα μακροφάγα και τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και την παραγωγή κυκλοξυγενάσης (COX) και λιποξυγενάσης (LOX), οι οποίες είναι απαραίτητες για τη δημιουργία προσταγλανδινών και λευκοτριενίων, που έχουν πολλές ρυθμιστικές ιδιότητες. Από την άλλη πλευρά, υψηλότερες συγκεντρώσεις δραστικών μορφών οξυγόνου οδηγούν σε κυτταρικές απαντήσεις, που ονομάζονται «προσαρμοστικό στρες (μέσω σημαντικών μεταβολών όπως οι πυρηνικοί παράγοντες Nrf2/Keap1 [nuclearfactorerythroid 2-relatedfactor 2/ Kelch-likeEChassociatedprotein 1] ή NF-κB [nuclearfactor-kappaB]). Επιπλέον, η υπερπαραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου προκαλεί οξειδωτική καταστροφή των κυττάρων και απειλεί τη βιωσιμότητά τους, μέσω αδρανοποίησης των ενζύμων της γλυκόλυσης, του κύκλου του Krebs και της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων [12],[14],[15].

Υπάρχουν ενδογενείς και περιβαλλοντικές πηγές παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου. Οι περιβαλλοντικές πηγές περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τους ατμοσφαιρικούς ρύπους (όπως το όζον και το διοξείδιο του αζώτου), την υπεριώδη ακτινοβολία, την ιονίζουσα ακτινοβολία και τα ξενοβιοτικά [7], [16]. Οι κυριότερες ενδογενείς πηγές περιλαμβάνουν την οικογένεια των οξειδασών του φωσφορικού

νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτιδίου (NADPH), τα συμπλέγματα I και III της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, το κυτόχρωμα P450, που περιλαμβάνει το σύστημα της μονο-οξυγενάσης, τις συνθάσες του μονοξειδίου του αζώτου, την οξειδοαναγωγή της ξανθίνης και τις μυελοϋπεροξειδάσες [15]. Συγκεκριμένα, οι οξειδάσες του NADPH, είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, που μεταφέρουν ηλεκτρόνια από το κυτταροπλασματικό NADPH, μέσω μίας βιολογικής μεμβράνης, στο μοριακό οξυγόνο (O_2), στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή ανιόντος του σουπεροξειδίου. Το ανιόν του σουπεροξειδίου όμως, παράγεται και από τα ενζυμικά συμπλέγματα της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, στην οποία έχουν βρεθεί πάνω από 11 εστίες διαρροής ηλεκτρονίων [17]. Το ανιόν του σουπεροξειδίου μπορεί επίσης να σχηματισθεί από τις αντιδράσεις, που καταλύονται από την οξειδοαναγωγή της ξανθίνης, στις οποίες πραγματοποιείται μη-αναστρέψιμη μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη και στη συνέχεια σε ουρικό οξύ, στις δύο τελευταίες αντιδράσεις του μονοπατιού καταβολισμού των πουρινών [18]. Το ανιόν του σουπεροξειδίου παράγεται επίσης από ένζυμα, που περιέχουν ιόντα μεταβατικών μετάλλων ως συμπαραγόντες και αίμη ως συνένζυμο π.χ. μεταλλοένζυμο και αιμοπρωτεΐνες, αντιστοίχως [19]. Οι αιμοπρωτεΐνες, που παράγουν δραστικές μορφές οξυγόνου περιλαμβάνουν τις μονοοξυγενάσες του κυτοχρώματος P450. Οι συνθάσες του μονοξειδίου του αζώτου είναι ένζυμα, που περιέχουν αίμη και προάγουν τον σχηματισμό μονοξειδίου του αζώτου (ένας πρωταρχικός τύπος δραστικών μορφών αζώτου) στα κύτταρα, μέσω μετατροπής της L-αργινίνης σε L-κιτρουλίνη [20]. Τέλος, οι μυελοϋπεροξειδάσες, που είναι ένζυμα, που προάγουν την οξείδωση των υποστρωμάτων από το υπεροξείδιο του υδρογόνου, μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό δραστικών μορφών αζώτου (μονοξείδιο του αζώτου, νιτρικό ιόν κ.α.) [21].

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου μπορεί να προκαλέσουν βλάβες σε διάφορα μέρη του οργανισμού, οδηγώντας σε κυτταρική καταστροφή και διαταραχή του μεταβολισμού. Στόχος τους μεταξύ άλλων είναι οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια και τα νουκλεϊκά οξέα [22]. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στη διαπερατότητα και ελαστικότητα της κυτταρικής μεμβράνης, όπως επίσης και καταστροφή των μεμβρανικών πρωτεϊνών. Η οξείδωση του πυρηνικού αλλά και του μιτοχονδριακού DNA, μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία ομοιοπολικού δεσμού μεταξύ στοιχείων του DNA και χημικών μεταλλαξιογόνων/ καρκινογόνων. Οι

πρωτεΐνες (συμπεριλαμβανομένων σημαντικών ενζύμων), μπορεί να υποστούν οξειδωτική βλάβη σε διάφορα σημεία και να γίνουν βιολογικά ανενεργές, σε υψηλές συγκεντρώσεις δραστικών μορφών οξυγόνου [23], αλλά όπως αναφέρθηκε νωρίτερα περιγράφοντας το «ευεργετικό στρες», οι πρωτεΐνες, σε χαμηλές συγκεντρώσεις δραστικών μορφών οξυγόνου, μπορεί να υποστούν οξειδωτική μετατροπή, η οποία οδηγεί σε μεταβολή της δραστηριότητας και των ρυθμιστικών τους ιδιοτήτων, χωρίς όμως καταστροφή της δομής και της λειτουργίας τους [15].

Λόγω της δυνητικά καταστροφικής επίδρασης των δραστικών μορφών οξυγόνου, ο οργανισμός διαθέτει αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς προστασίας των ιστών [3]. Τα αντιοξειδωτικά είναι μόρια, που διαθέτουν την ικανότητα να επιβραδύνουν ή να προλαμβάνουν την οξείδωση άλλων μορίων [24]. Τα αντιοξειδωτικά είτε παράγονται από τον ίδιο τον οργανισμό (ενδογενή αντιοξειδωτικά) [25], είτε προσλαμβάνονται με τις τροφές (εξωγενή αντιοξειδωτικά) [26]. Τα αντιοξειδωτικά προλαμβάνουν την προκαλούμενη από τις ελεύθερες ρίζες ιστική βλάβη, καθώς είτε εμποδίζουν τη δημιουργία τους είτε προάγουν την καταστροφή τους. Διασπούν τις οξειδωτικές αλυσιδωτές αντιδράσεις αφαιρώντας ενδιάμεσα προϊόντα και αναστέλλουν άλλες οξειδωτικές αντιδράσεις προκαλώντας τη δική τους οξείδωση. Τα αντιοξειδωτικά περιλαμβάνουν ένζυμα, που αποσυνθέτουν τα υπεροξειδία, πρωτεΐνες, που δεσμεύουν τα μεταβατικά μέταλλα και μία ποικιλία χημικών ενώσεων, που εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες [27].

Το ενδογενές αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα περιλαμβάνει ενζυματικά και μη-ενζυματικά αντιοξειδωτικά. Τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνουν τη δισμουτάση του σουπεροξειδίου (SOD), την καταλάση (CAT), την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και την αναγωγή της γλουταθειόνης (GRx) [16]. Τα μη-ενζυματικά αντιοξειδωτικά χωρίζονται σε μεταβολικά και διατροφικά. Τα μεταβολικά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνονται στα ενδογενή και είναι προϊόντα του μεταβολισμού, όπως το λιποϊκό οξύ, η γλουταθειόνη (GSH), η L-αργινίνη, το συνένζυμο-Q10, η μελατονίνη, το ουρικό οξύ, η χολερυθρίνη, η τρανσφερρίνη κ.ο.κ [17]. Από την άλλη πλευρά, τα διατροφικά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνονται στα εξωγενή, δεν παράγονται από το ανθρώπινο σώμα και προσλαμβάνονται με τις τροφές. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, τα καροτενοειδή, ιχνοστοιχεία (σελήνιο, μαγγάνιο, ψευδάργυρος), φλαβονοειδή, ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρά οξέα κ.ο.κ.

Συγκεκριμένα, εξετάζοντας τα σημαντικότερα διατροφικά αντιοξειδωτικά, η βιταμίνη E είναι ένα συλλεκτικό όνομα για μία ομάδα, που περιλαμβάνει 8 συναφείς τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες (α-,β-,γ-,δ- τοκοφερόλη, α-,β-,γ-,δ- τοκοτριενόλη), που είναι λιποδιαλυτές βιταμίνες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες [30]. Η πιο μελετημένη μεταξύ αυτών είναι η α-τοκοφερόλη, η οποία έχει την υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα και ο οργανισμός προτιμά την απορρόφηση και το μεταβολισμό αυτής της μορφής. Οι διαιτητικές της πηγές είναι τα φυτικά έλαια (καλαμπόκι,σόγια,ηλιέλαιο), το σιτάρι, τα δημητριακά, οι ξηροί καρποί, τα φρούτα, τα αυγά, τα πουλερικά, το κρέας κ.λ.π. Η α-τοκοφερόλη θεωρείται το πιο σημαντικό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό, καθώς προστατεύει τις μεμβράνες από την οξείδωση, αντιδρώντας με τα προϊόντα της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Με αυτό τον τρόπο απομακρύνονται τα ενδιάμεσα προϊόντα της αντίδρασης αναπαραγωγής των ελεύθερων ριζών, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η συνέχιση της αντίδρασης. Η βιταμίνη C, γνωστή και ως ασκορβικό οξύ, είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη, η οποία είναι απαραίτητη για τη βιοσύνθεση της καρνιτίνης, του κολλαγόνου και των νευροδιαβιβαστών. Θεωρείται ότι έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιαθηρογόνες, αντινεοπλασματικές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Δρα συνεργικά με τη βιταμίνη E στην εξουδετέρωση των δραστικών μορφών οξυγόνου. Φυσικές πηγές βιταμίνης C είναι τα όξινα φρούτα (πορτοκάλι, λεμόνι, γκρέιπφρουτ, ανανάς, φράουλα κ.λ.π.), πράσινα λαχανικά, ντομάτες, κ.λ.π. [31]. Τα καροτενοειδή είναι μικροσυστατικά των φρούτων και των λαχανικών και είναι υπεύθυνα για το κίτρινο, πορτοκαλί και κόκκινο χρώμα τους. Είναι επίσης υπεύθυνα για τις ευεργετικές ιδιότητες των φρούτων και των λαχανικών στην πρόληψη των ανθρώπινων νόσων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιοαγγειακών νοσημάτων, των κακοηθειών και άλλων χρονίων νοσημάτων. Αποτελούν σημαντικές διαιτητικές πηγές βιταμίνης A και θεωρείται ότι έχουν και αντιοξειδωτικές ιδιότητες [32]. Τα λυκοπένιο ανήκει στην οικογένεια των καροτενοειδών και είναι λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό, που παράγεται από πολλά φυτά και μικροοργανισμούς, αλλά όχι από ανθρώπους και ζώα και είναι υπεύθυνο για το κόκκινο χρώμα πολλών φρούτων και λαχανικών, όπως οι ντομάτες. Είναι από τα πιο ισχυρά αντιοξειδωτικά και έχει αναφερθεί ότι προστατεύει σημαντικά βιομόρια, όπως τα λιπίδια, οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL), οι πρωτεΐνες και το DNA. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το λυκοπένιο διαθέτει ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες και είναι αποτελεσματικό στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών [33]. Τέλος, τα φλαβονοειδή είναι πολυφαινολικά συστατικά, που βρίσκονται στα περισσότερα φυτά

και έχουν ευνοϊκή επίδραση στην ανθρώπινη υγεία λόγω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων τους [33]. Κάθε φυτό περιέχει ένα μοναδικό συνδυασμό φλαβονοειδών και αυτός είναι ο λόγος, που διαφορετικά βότανα, όλα πλούσια σε αυτά τα συστατικά, έχουν διαφορετική επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι κύριες φυσικές πηγές φλαβονοειδών είναι το πράσινο τσάι, το κόκκινο κρασί, το μήλο, το κακάο (σοκολάτα), η σόγια, τα μούρα, το κρεμμύδι, το μπρόκολο κ.λ.π.

Συνοψίζοντας, το οξειδωτικό στρες είναι το αποτέλεσμα μεταβολικών αντιδράσεων, που χρησιμοποιούν κυρίως το οξυγόνο στο ανθρώπινο σώμα και αντιπροσωπεύει μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ προ-οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών αντιδράσεων στους ζώντες οργανισμούς, προς όφελος των προ-οξειδωτικών. Έχει διαπιστωθεί ότι οι δραστικές μορφές οξυγόνου διαδραματίζουν διπλό ρόλο, καθώς φαίνεται να έχουν επιζήμιες αλλά και ωφέλιμες επιδράσεις. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου, δημιουργούνται φυσιολογικά από αυστηρά ρυθμιζόμενα ένζυμα και η υπερπαραγωγή τους οδηγεί σε μία επιβλαβή διαδικασία (οξειδωτικό στρες), που μπορεί να καταλήξει σε καταστροφή κυτταρικών δομών, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων, μεμβρανών, πρωτεϊνών και DNA. Αυτός είναι ο λόγος, που το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθογένεια πολλών νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, οι κακοήθειες, οι αρθρίτιδες, η στεφανιαία νόσος, καθώς και στη διαδικασία της γήρανσης. Αντιθέτως, η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου/αζώτου σε χαμηλές/μέτριες συγκεντρώσεις ενισχύει την άμυνα του οργανισμού έναντι λοιμωδών παραγόντων, ρυθμίζει τη λειτουργία κυτταρικών μονοπατιών σηματοδότησης και επάγει τη μιτογόνο απάντηση. Ο διπλός ρόλος των δραστικών μορφών οξυγόνου έχει επαρκώς τεκμηριωθεί [23].

Η δυσγλυκαιμία του σακχαρώδους διαβήτη περιλαμβάνει τρεις βασικές συνιστώσες: τη σταθερή χρόνια υπεργλυκαιμία, τη γλυκαιμική μεταβλητότητα και τα υπογλυκαιμικά επεισόδια [34]. Η σχετική συνεισφορά αυτών των γλυκαιμικών διαταραχών στο συνολικό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών και ο τρόπος δράσης τους, αποτελούν αντικείμενο συζήτησης. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, που εκτιμούν τη συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη με το οξειδωτικό στρες και ειδικά την ατομική συνεισφορά των τριών γλυκαιμικών δεικτών (υπεργλυκαιμία, γλυκαιμική μεταβλητότητα, υπογλυκαιμία) στη διατήρηση της «οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης» σε διαβητικούς ασθενείς, καθώς και την εμπλοκή τους στην εμφάνιση επιπλοκών.

2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη αυξάνεται κι έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας. Με βάση πρόσφατα δεδομένα από τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF), 451 εκατομμύρια άνθρωποι διαγνώστηκαν με σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως το 2017, ενώ αυτός ο αριθμός αναμένεται να φθάσει τα 693 εκατομμύρια έως το 2045, η πλειονότητα των οποίων θα διαγνωσθεί με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [35]. Η νόσος σχετίζεται με εμφάνιση μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια, όπως επίσης και η καρδιαγγειακή νόσος (που περιλαμβάνει τις στεφανιαίες, εγκεφαλικές και περιφερικές αρτηρίες). Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση του κόστους ιατρικής φροντίδας [36], η επιδείνωση της ποιότητας ζωής [37] και η αύξηση της θνησιμότητας [38].

Το οξειδωτικό στρες έχει προταθεί ως ένα από τα κύρια αίτια της σχετιζόμενης με την υπεργλυκαιμία εμφάνισης επιπλοκών [39],[40]. Από την άλλη πλευρά, το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθογένεια του διαβήτη [41], προάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία, τη δυσλειτουργία του β-κυττάρου και τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη [42],[43]. Στην πραγματικότητα, ακόμα και στο προ-διαβητικό στάδιο παρατηρείται αυξημένη έκφραση κυτταροκινών (όπως ο παράγων νέκρωσης των όγκων α [TNF- α] και η ιντερλευκίνη 6 [IL-6]) και αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών στο σπλαγχνικό λίπος και στον επιφανειακό λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την αύξηση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, που σχετίζονται με διαταραχή της βιογένεσης των μιτοχονδρίων [44]. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την καρδιαγγειακή λειτουργία στους διαβητικούς ασθενείς έναντι των μη-διαβητικών και να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και ανάπτυξη καρδιακής βλάβης [45], [46]. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι στον προ-διαβήτη υπάρχει αυξημένη φλεγμονή στον λιπώδη ιστό πέριξ των στεφανιαίων αρτηριών, γεγονός, που συνεισφέρει στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των συγκεκριμένων ατόμων [47].

Στο σακχαρώδη διαβήτη, το οξειδωτικό στρες δημιουργείται από την αυξημένη παραγωγή των ελεύθερων ριζών σε συνδυασμό με τη σημαντική μείωση της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού [48],[49]. Πιθανές πηγές οξειδωτικού στρες αποτελούν η αυτό-οξείδωση της γλυκόζης [50],[51], η μετατόπιση των

οξειδοαναγωγικών ισορροπιών, η μειωμένη ιστική συγκέντρωση των αντιοξειδωτικών χαμηλού μοριακού βάρους (όπως η ανηγμένηγλουταθειόνη και η βιταμίνη E) [52], καθώς και η διαταραχή της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων (όπως η δισμουτάση του σουπεροξειδίου και η καταλάση) [53]. Αυτή η αύξηση της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου, σε συνδυασμό με τη μείωση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, θεωρείται σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνη για την εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών [54],[55]. Οι γλυκαιμικοί δείκτες, που αναφέρθηκαν νωρίτερα (υπεργλυκαιμία, γλυκαιμική μεταβλητότητα και υπογλυκαιμία) [34] θεωρείται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη οξειδωτικού στρες.

2.1. ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Η υπεργλυκαιμία με διάφορους μηχανισμούς προάγει την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες στο σακχαρώδη διαβήτη και οδηγεί στην εμφάνιση επιπλοκών. Τέσσερις βασικές υποθέσεις έχουν προταθεί για τη σύνδεση του επαγόμενου από την υπεργλυκαιμία οξειδωτικού στρες με τις διαβητικές επιπλοκές [40]: Αύξηση της ροής διαμέσου της οδού των πολυολών, αύξηση της δημιουργίας τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs), ενεργοποίηση των ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και αύξηση της ροής διαμέσου της οδού της εξοζαμίνης. Όλες φαίνεται να εμπλέκονται σε ένα φαύλο κύκλο μίας προκαλούμενης από την υπεργλυκαιμία υπερπαραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (σουπεροξειδίου) από τη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων και ενεργοποίησης αυτών των μονοπατιών. Ακολουθεί μία σύντομη περιγραφή αυτών των τεσσάρων μηχανισμών και η συσχέτιση αυτών με το οξειδωτικό στρες:

- *Αυξημένη ροή διαμέσου της οδού των πολυολών*

Η οδός των πολυολών (ή οδός σορβιτόλης-αναγωγάσης της αλδόζης), είναι η διαδικασία δύο βημάτων, κατά την οποία μετατρέπεται η γλυκόζη σε φρουκτόζη [57]. Σε αυτό το μονοπάτι, αρχικά η γλυκόζη ανάγεται σε σορβιτόλη και ακολούθως οξειδώνεται σε φρουκτόζη. Η αναγωγή της αλδόζης αποτελεί το πρώτο ένζυμο της οδού των πολυολών. Αυτό το ένζυμο έχει χαμηλή συγγένεια (υψηλή K_m) για τη γλυκόζη και σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκόζης των μη-διαβητικών ατόμων, ο μεταβολισμός της γλυκόζης από αυτό το μονοπάτι είναι μηδαμινός. Όμως, σε ένα

υπεργλυκαιμικό περιβάλλον (όπως συμβαίνει στον αρρύθμιστο διαβήτη), η εξοκινάση (το ρυθμιστικό ένζυμο της κοινής γλυκολυτικής οδού) υφίσταται κορεσμό και η γλυκόζη εισέρχεται στην οδό των πολυολών, όπου ανάγεται σε σορβιτόλη μέσω της αναγωγής της αλδόζης (Εικόνα 1). Αυτή η αντίδραση οδηγεί σε οξείδωση του φωσφορικού νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτιδίου (NADPH) σε νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτιδίο NADP⁺. Η δεϋδρογενάση της σορβιτόλης προάγει στη συνέχεια την οξείδωση της σορβιτόλης σε φρουκτόζη, η οποία παράγει νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτιδίο (NADP) από την οξειδωμένη μορφή NAD⁺ (εικόνα 2) [58]. Η εξοκινάση μπορεί να επιστρέψει το ένζυμο στη γλυκολυτική οδό, φωσφορυλιώνοντας τη φρουκτόζη σε 6-φωσφορική φρουκτόζη. Σε αρρύθμιστο διαβήτη, με υψηλά επίπεδα γλυκόζης (υψηλότερα από αυτά, που μπορεί να διαχειριστεί η γλυκολυτική οδός), ευνοείται η παραγωγή σορβιτόλης [59].

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για τη ζημιογόνο επίδραση της προκαλούμενης από την υπεργλυκαιμία ενεργοποίησης της οδού των πολυολών. Αυτές περιλαμβάνουν το προκαλούμενο από τη σορβιτόλη ωσμωτικό στρες, τη μειωμένη δραστηριότητα της αντλίας Na/K, την αύξηση του κυτταροπλασματικού NADH/NAD⁺ και τη μείωση του κυτταροπλασματικού NADPH [40]. Φαίνεται ότι το τελευταίο είναι το πιο σημαντικό [32]. Το φωσφορικό νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτιδίο (NADPH), το οποίο είναι απαραίτητο για τη διατήρηση του αντιοξειδωτικού ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), οξειδώνεται σε νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτιδίο (NADP⁺), μέσω της αναγωγής της γλυκόζης σε σορβιτόλη από το μονοπάτι της αναγωγής της αλδόζης [60], με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενδοκυττάρια διαθεσιμότητα του. Το NADPH (συμπαράγον των NADPH-οξειδασών, που αποτελούν το κύριο σύστημα παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου) είναι εξαιρετικά σημαντικό καθώς παρέχει την απαιτούμενη ενέργεια, που τροφοδοτεί το αντιοξειδωτικό σύστημα και ανακυκλώνει την οξειδωμένη γλουταθειόνη. Επιπλέον, ο ανταγωνισμός μεταξύ της αναγωγής της αλδόζης και της αναγωγής της γλουταθειόνης για το NADPH προκαλεί περαιτέρω εξάντληση της ενδοκυττάριας γλουταθειόνης (GSH) [61]. Η μείωση της γλουταθειόνης οδηγεί σε αύξηση της κυτταρικής παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου, η συσσώρευση των οποίων συντελεί στην οξειδωτική καταστροφή των ιστών, που παρατηρείται στο σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, η αύξηση του λόγου NADH/NAD⁺ έχει συσχετισθεί με επιτάχυνση της οξείδωσης της σορβιτόλης σε φρουκτόζη, από την εξαρτώμενη από το NADH δεϋδρογενάση της σορβιτόλης [40].

Η παραγόμενη φρουκτόζη, μπορεί να φωσφορυλιωθεί σε 3-φωσφορική φρουκτόζη, η οποία μπορεί με τη σειρά της να διασπασθεί σε 3-δεοξυγλυκόζη και 3-δεοξυγλυκοζόνη. Αυτές οι δύο ενώσεις αποτελούν ισχυρούς παράγοντες γλυκοζυλίωσης, οι οποίοι μπορούν να γλυκοζυλιώσουν πρωτεΐνες και να καταλήξουν στην παραγωγή τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products AGEs) [62], τα οποία, όπως αναφέρεται παρακάτω αποτελούν βασικούς μεσολαβητές σχεδόν όλων των διαβητικών επιπλοκών. Τα μόρια του NADH μεταφέρονται στα μιτοχόνδρια και οξειδώνονται από την αντίδραση της αναπνευστικής αλυσίδας, η οποία καταλήγει στην παραγωγή σουπεροξειδίου και άλλων δραστικών μορφών οξυγόνου [63], [64]. Εντούτοις, δεν έχει επακριβώς αποσαφηνισθεί κατά πόσο η ενεργοποίηση της οδού της πολυόλης στους ανθρώπους καταστρέφει το αγγειακό σύστημα [59].

- *Αυξημένη παραγωγή τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)*

Τα AGEs, προέρχονται από τη μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών ή λιπιδίων [65]. Δημιουργούνται από την αντίδραση Maillard, που είναι η μη-ενζυματική αντίδραση μεταξύ των αμινο-ομάδων των πρωτεϊνών και των καρβονυλικών ομάδων των αναγωγικών σακχάρων ή άλλων καρβονυλικών ενώσεων [66]. Κατά τη διάρκεια αυτής της αντίδρασης, η γλυκόζη (ή άλλα αναγωγικά σάκχαρα, όπως η φρουκτόζη, οι πεντόζες, η γαλακτόζη, η μαννόζη, η ξυλουλόζη) αντιδρούν με μία ελεύθερη αμινο-ομάδα βιολογικών αμινών και δημιουργείται ένα ασταθές προϊόν, που ονομάζεται βάση του Schiff, το οποίο υφίσταται περαιτέρω μετατροπή σε ένα πιο σταθερό προϊόν, που ονομάζεται προϊόν Amadori [67], από το οποίο, στο επόμενο στάδιο γλυκοζυλίωσης, δημιουργούνται μη αναστρέψιμες ενώσεις (AGEs) [68]. Τα AGEs δεν παράγονται μόνο από τη γλυκόζη αλλά και από δικαρβονυλικές ενώσεις, που παράγονται από την αυτό-οξειδωση και αποδόμηση προϊόντων της γλυκόζης, όπως η γλυοξάλη, η μέθυλ-γλυοξάλη και η 3-δεοξυγλυκοζόνη, ή α-υδροξυ-αλδεύδες, όπως η γλυκεραλδεύδη και η γλυκολαλδεύδη [69],[70]. Στην περίπτωση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας, τα AGEs παράγονται και συσσωρεύονται στην κυκλοφορία και στους διάφορους ιστούς, συντελώντας στην ανάπτυξη των αγγειακών επιπλοκών του διαβήτη [71].

Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών διαταράσσει τη λειτουργία τους, καθώς μεταβάλλεται η δραστηριότητα των ενζύμων και η λειτουργία των υποδοχέων [72]. Τα AGEs δημιουργούν ενδο- και εξωκυττάρια διασυνδέσεις όχι μόνο με τις

πρωτεΐνες, αλλά και με άλλα ενδογενή μόρια-κλειδιά, όπως είναι τα λιπίδια και τα νουκλεϊκά οξέα, συμβάλλοντας στην εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών.

Τα AGEs συνδέονται με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς (RAGEs) και μεταβάλλουν την ενδοκυττάρια σηματοδότηση, την έκφραση γονιδίων και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μορίων και ελεύθερων ριζών [73],[74]. Ο υποδοχέας των AGEs (RAGE), εμφανίζει τρεις παραλλαγές, μία παραλλαγή με το N τελικό τμήμα, η οποία δεν περιέχει εστία πρόσδεσης των AGEs, ένα διαλυτό υποδοχέα (sRAGE) για τη σύνδεση των AGEs και μία παραλλαγή με το C-τελικό τμήμα, που δεν περιέχει διαμεμβρανικούς τομείς [75].

Τα AGEs επιταχύνουν την έκφραση των RAGEs και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών μέσω διαφόρων μηχανισμών [58], [70]. Μεταβάλλουν τη λειτουργία των τροποποιημένων ενδοκυττάρων πρωτεϊνών ή των εξωκυττάρων συστατικών (τα οποία αλληλεπιδρούν με άλλα συστατικά του εξωκυττάρου χώρου και υποδοχείς (ιντεγκρίνες), που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων), προάγουν τη σύνδεση των τροποποιημένων, από τα AGEs πρωτεϊνών του πλάσματος στους υποδοχείς των AGEs σε κύτταρα όπως τα μακροφάγα, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και με αυτόν τον τρόπο οδηγούν στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Αυτές με τη σειρά τους ενεργοποιούν τον πλειοτροπικό πυρηνικό παράγοντα κB (NuclearfactorκB, NF-κB) και αυξάνουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα [76], προκαλώντας μεταβολές στην έκφραση γονιδίων, που οδηγούν στην ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών [77]. Τα AGEs προάγουν επίσης την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), με αποτέλεσμα την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και τη δημιουργία νεοαγγείωσης [78]. Επίσης, τα κυκλοφορούντα AGEs, φαίνεται να αντιδρούν άμεσα με τις λιποπρωτεΐνες, ειδικά τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) προκαλώντας δομικές μεταβολές και καταστροφή των μηχανισμών απομάκρυνσης των LDL σωματιδίων μέσω των ειδικών υποδοχέων, σε επίπεδο ιστών [79]. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρατηρείται αυξημένη έκφραση των RAGE στις αθηροσκληρυντικές βλάβες, αναλογικά με την επιδείνωση της γλυκαιμικής ρύθμισης [80],[81]. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της διαλυτής μορφής των RAGE στον ορό είναι υψηλότερα σε διαβητικούς ασθενείς έναντι των μη διαβητικών και σχετίζονται θετικά με την παρουσία στεφανιαίας νόσου [82]. Τα AGEs προάγουν

επίσης τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, μέσω παραγωγής ιστικών παραγόντων. Η θρομβωτική κατάσταση, που προκαλείται από τα AGEs θεωρείται η αιτία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, όπως η ασταθής στηθάγχη και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μέσω της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και της συνεπακόλουθης θρομβογένεσης στην στεφανιαία αρτηρία [68].

- *Ενεργοποίηση των ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)*

Η οικογένεια της PKC αποτελείται από έντεκα ισομορφές, εννιά εκ των οποίων ενεργοποιούνται από τη διακυλογλυκερόλη (DAG) [83]. Η ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία αυξάνει τη συγκέντρωση της DAG, η οποία ενεργοποιεί την PKC, κυρίως τις ισομορφές β και δ [84]. Επιπρόσθετα, η PKC μπορεί να ενεργοποιηθεί από οξειδωτικά, όπως το H₂O₂ με μηχανισμό ανεξάρτητο από τη DAG [85] όπως και από το μιτοχονδριακό σουπεροξειδίου, η παραγωγή του οποίου προάγεται από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης [86]. Η ενεργοποίηση της PKC επηρεάζει την έκφραση της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου (e-NOS) στο ενδοθήλιο, της ενδοθηλίνης-1 (ET-1), του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF), του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β, ο οποίος θεωρείται ο βασικός μεσολαβητής της ίνωσης σε νοσήματα, που σχετίζονται με σκλήρυνση, όπως η διαβητική νεφροπάθεια) και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1). Έχει επίσης συσχετισθεί με ενεργοποίηση του NFκB (ο οποίος συνδέει το σχετιζόμενο με την υπεργλυκαιμία οξειδωτικό στρες με τη φλεγμονή [87] και την οξειδάση του NADPH) [40]. Η PKC προκαλεί αγγειακές μεταβολές, όπως αύξηση της διαπερατότητας, της συστατικότητας, της σύνθεσης του εξωκυττάριου χώρου, της κυτταρικής ανάπτυξης και απόπτωσης, της αγγειογένεσης, της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και της ενεργοποίησης και αναστολής των κυτταροκινών. Αυτές οι διαταραχές της ομοιόστασης των αγγειακών κυττάρων, που προκαλούνται από τις διάφορες ισομορφές της PKC (PKC-α, PKC -β1/2 και PKC-δ) οδηγεί στην εμφάνιση μακρο- (αθηροσκλήρυνση, καρδιομυοπάθεια) και μικροαγγειακών (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, νεφροπάθεια) επιπλοκών [88],[89].

- *Αυξημένη ροή διαμέσου της οδού της εξοζαμίνης*

Το μονοπάτι βιοσύνθεσης της εξοζαμίνης αποτελεί ένα μικρό κλάδο του μονοπατιού της γλυκόλυσης και είναι υπεύθυνο μόνο για 2-5% του συνολικού μεταβολισμού της γλυκόζης. Εντούτοις, σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας έχει συσχετισθεί με μετα-

μεταφραστική τροποποίηση πρωτεϊνών μέσω γλυκοζυλίωσης και σύνθεση γλυκολιπιδίων, πρωτεογλυκανών και γλυκοζυλ-φωσφατιδυλινοσιτόλης [90]. Σε αυτό το μονοπάτι η 6-φωσφορική φρουκτόζη μετατρέπεται σε 6-φωσφορική γλυκοζαμίνη, μέσω του ενζύμου αμινοτρανσφεράση της γλουταμίνης-6-φωσφορικής φρουκτόζης (GFAT). Το κύριο τελικό προϊόν είναι η UDP-Νακετυλγλουκοζαμίνη (UDP-GlcNAc) [91], η οποία εναποτίθεται σε κατάλοιπα σερίνης και θρεονίνης μεταγραφικών παραγόντων, παρέχοντας υπόστρωμα για αντιδράσεις, όπως η σύνθεση πρωτεογλυκανών και ο σχηματισμός Ο-συνδεδεμένων-γλυκοπρωτεϊνών. Η αυξημένη τροποποίηση από τη γλυκοζαμίνη οδηγεί συχνά σε παθολογικές μεταβολές στην έκφραση γονιδίων. Για παράδειγμα, η αυξημένη τροποποίηση του μεταγραφικού παράγοντα Sp1 οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του TGF-β1 και του PAI-1, οι οποίοι έχουν ζημιογόνο επίδραση στο αγγειακό σύστημα [59], [92]. Η ενεργοποίηση της οδού της εξοζαμίνης είναι υπεύθυνη για ορισμένες μεταβολικές επιδράσεις της χρόνιας υπεργλυκαιμίας, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών [93],[94]. Η αναστρέψιμη από την Ο-GlcNAc τροποποίηση πρωτεϊνών, έχει προταθεί από πολλούς ερευνητές ως ο βασικός μηχανισμός μέσω του οποίου η ενεργοποίηση της οδού της εξοζαμίνης προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη και οδηγεί στην εμφάνιση επιπλοκών [95]. Σε αυτή τη διαδικασία συμβάλλει και η προκαλούμενη από την Ο-GlcNAc αναστολή της δραστηριότητας της e-NOS στο ενδοθήλιο των αρτηριών [96].

Κοινός μηχανισμός ενεργοποίησης των κύριων μεταβολικών μονοπατιών

Όλα τα προαναφερθέντα μονοπάτια ενεργοποιούνται μέσω της υπερπαραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (σουπεροξειδίου) στα μιτοχόνδρια [97], που προκαλείται από την ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία [40],[58],[59]. Συγκεκριμένα, σε κύτταρα με υψηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση γλυκόζης αυξάνεται η οξειδωση του πυροσταφυλικού στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος, με αποτέλεσμα την αύξηση της ροής δοτών ηλεκτρονίων (NADH και FADH₂) στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της διαφοράς δυναμικού στη μεμβράνη των μιτοχονδρίων μέχρι να φτάσει σε έναν κρίσιμο ουδό. Σε αυτό το σημείο, η μεταφορά ηλεκτρονίων εντός του συμπλέγματος III της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων διακόπτεται και τα ηλεκτρόνια επανέρχονται στο συνένζυμο Q, το οποίο δωρίζει ένα ηλεκτρόνιο κάθε φορά, στο μοριακό οξυγόνο, οδηγώντας στη δημιουργία σουπεροξειδίου. Η υπεργλυκαιμία μειώνει τη δραστηριότητα του βασικού γλυκολυτικού ενζύμου δεϋδρογενάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης (GAPDH)

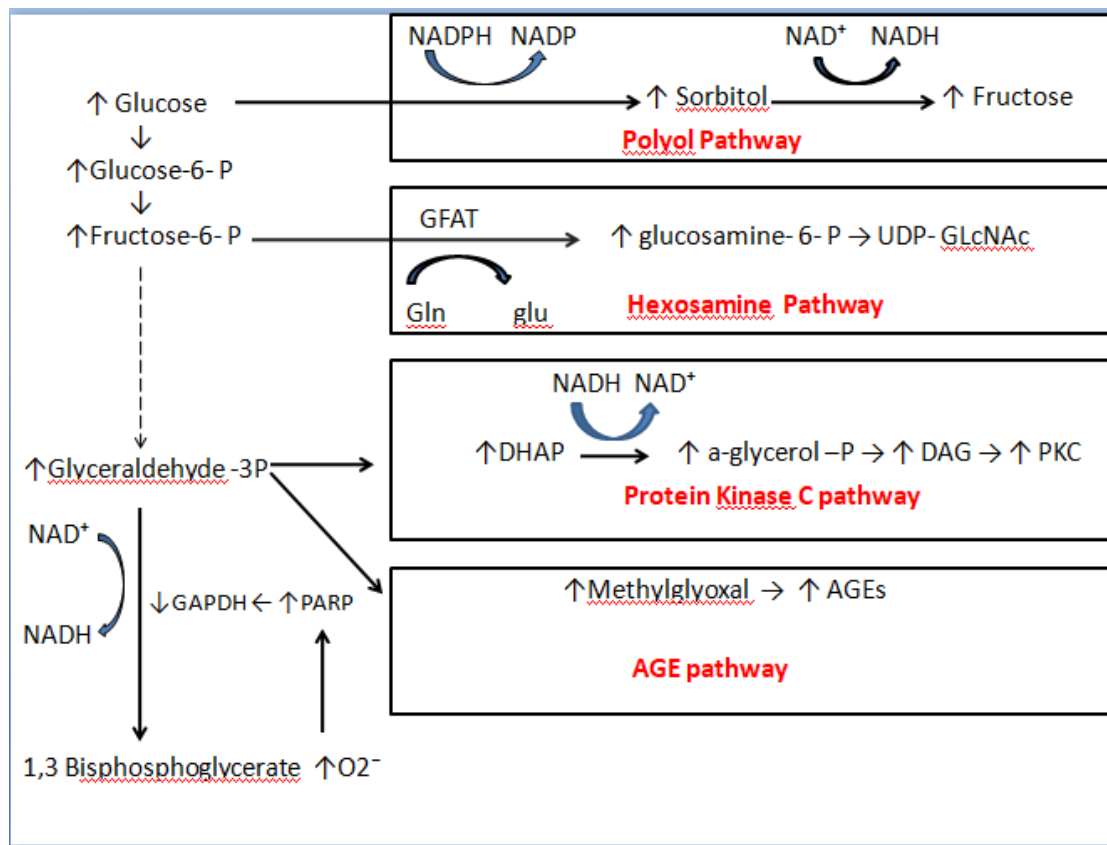
[98]. Ακολούθως, τα επίπεδα όλων των γλυκολυτικώνμεταβολιτών, που βρίσκονται άνω του GAPDH, αυξάνονται (εικόνα 2). Τα αυξημένα επίπεδα του γλυκολυτικούμεταβολίτη 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη προάγουν τη δημιουργία των AGEs (καθώς η μεθυλγλυοξάλη, που είναι η κύρια πρόδρομη ουσία των AGEs, δημιουργείται από τη φωσφατάση της 3-γλυκεραλδεΐδης) αλλά και την ενεργοποίηση της PKC (καθώς η DAG, που είναι ο ενεργοποιητής της PKC δημιουργείται επίσης από τη φωσφατάση της 3-γλυκεραλδεΐδης). Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του γλυκολυτικούμεταβολίτη φρουκτόζο-6-φωσφατάση, γεγονός, που οδηγεί σε ενεργοποίηση της οδού της εξοζαμίνης, στην οποία η φρουκτόζο-6-φωσφατάση μετατρέπεται από το ένζυμο GFAT σε UDP-Νακετυλγλουκοζαμίνη (UDP-GlcNAc). Τέλος, η αναστολή της GAPDH, αυξάνει τα επίπεδα του πρώτου γλυκολυτικούμεταβολίτη, της γλυκόζης, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της οδού των πολυολών. Σε αυτή την αντίδραση, καταναλώνεται το NADPH, προκειμένου να γίνει αναγωγή της γλυκόζης μέσω της αναγωγάσης της αλδόζης. Οι ανασταλτικοί μηχανισμοί δρουν μέσω της οδού τηςπολυμεράσης της πολύ-ADP-ριβόζης (PARP), στην οποία τροποποιείται το GAPDH, μέσω πολυμερών της ADP-ριβόζης. Η υπεργλυκαιμία προάγει την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου [99],[100] οι οποίες ενεργοποιούν την PARP [101] και οδηγούν σε τροποποίηση του GAPDH και μείωση της δραστηριότητας του [102].

Την ίδια στιγμή, ο μεταβολισμός φαίνεται να ανταποκρίνεται στο στρες, που προκαλείται από την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, με προσαρμοστικό τρόπο. Τα κύτταρα συντονίζουν το γλυκολυτικό μεταβολισμό προκειμένου να μπορέσει να διαχειριστεί την οξειδωτική βλάβη, εκτρέποντας τη ροή της γλυκόλυσης σε διαδικασίες παραγωγής NADPH. Το μονοπάτι της φωσφορικής πεντόζης, στο οποίο παράγεται 5-φωσφορική ριβόζη, μία πρόδρομη ουσία της σύνθεσης νουκλεοτιδίων, θεωρείται η βασική οδός παραγωγής κυτταρικού NADPH και είναι πολύ σημαντική για την αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού [103],[104].

Συνοψίζοντας, η υπερφαγία σε συνδυασμό με την καθιστική ζωή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, οδηγεί σε περίσσεια γλυκόζης (και λιπαρών οξέων), με αποτέλεσμα τη συσσώρευση αυτών σε μυϊκό, λιπώδη ιστό και πάγκρεας [105] και την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου δρουν ως μόρια σηματοδότησης, αλλά όταν η παραγωγή τους είναι αυξημένη προκαλούν δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και μείωση της παραγωγής ATP. Με αυτόν τον τρόπο ενεργοποιείται η PARP και μειώνεται η δραστηριότητα του GAPDH,

οδηγώντας σε ενεργοποίηση της μεταβολικής οδού των πολυολών, τη δημιουργία τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσηςC και την ενεργοποίηση της οδού της εξοζαμίνης. Αυτός ο μηχανισμός αποτελεί το σύνδεσμο μεταξύ του προκαλούμενου από την υπεργλυκαιμία οξειδωτικού στρες και της εμφάνισης των διαβητικών επιπλοκών.

Εικόνα 1. Η υπερπαραγωγή σουπεροξειδίου στα μιτοχόνδρια σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας ενεργοποιεί τέσσερις κύριες οδούς, οι οποίες σχετίζονται με την πρόκληση επιπλοκών, μέσω αναστολής του ενζύμου GADPH



NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADH: Nicotinamide adenine dinucleotide, GAPDH: Glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase, PARP: Poly-ADP-ribose polymerase, GFAT: glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase, UDP-GlcNAc: UDP-N-acetylglucosamine, DAG: diacylglycerol, AGE: Advanced glycation end-product

2.2 ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Η εκτίμηση της γλυκαιμίας με τη HbA1c αντικατοπτρίζει τα μέσα επίπεδα της γλυκόζης των τελευταίων 2-3 μηνών, αλλά δεν παρέχει πληροφορίες για τις απότομες μεταβολές της γλυκόζης [106]. Εξαιτίας αυτού, άτομα με πανομοιότυπες τιμές HbA1c παρουσιάζουν μεγάλο εύρος τιμών γλυκόζης κατά τη διάρκεια της περιόδου, που αντικατοπτρίζεται από τη HbA1c. Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι οι συχνές και μεγάλες διακυμάνσεις της γλυκόζης συντελούν στην εμφάνιση διαβητικών επιπλοκών, ανεξαρτήτως επιπέδων HbA1c [107]. Οι μεταγευματικές αιχμές της γλυκόζης, όπως επίσης και τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, έχουν ενοχοποιηθεί για την αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων στους διαβητικούς ασθενείς [108]. Συγκεκριμένα, η μεταγευματική γλυκόζη εμφανίζει ισχυρότερη συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάματα συγκριτικά με τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας [109]. Η γλυκαιμική μεταβλητότητα, δηλαδή οι διακυμάνσεις των επιπέδων της γλυκόζης με την πάροδο του χρόνου, αντιπροσωπεύει την παρουσία υπεργλυκαιμικών αιχμών αλλά και υπογλυκαιμικών επεισοδίων [110],[111] και θεωρείται ένας από τους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [112].

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός δεικτών για τον ορισμό της γλυκαιμικής μεταβλητότητας, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν είτε τη βραχυπρόθεσμη (από ημέρα σε ημέρα ή κατά τη διάρκεια του 24ώρου) [111], είτε τη μακροπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα και βασίζονται σε σειρά μετρήσεων της HbA1c, της γλυκόζης νηστείας ή άλλων δεικτών εκτίμησης της γλυκαιμίας για μεγάλο χρονικό διάστημα (μήνες ή έτη) [113]. Στο παρελθόν, η εκτίμηση της βραχυπρόθεσμης γλυκαιμικής μεταβλητότητας γινόταν με τον αυτοέλεγχο της γλυκόζης στο αίμα (SelfMonitoringofBloodGlucose), αλλά αυτή η μέθοδος σταδιακά αντικαταστάθηκε από τη συνεχή καταγραφή της γλυκόζης (ContinuousGlucoseMonitoring). Η συγκεκριμένη μέθοδος πραγματοποιείται με τη χρήση ειδικών συσκευών [114], οι οποίες καταγράφουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο διάμεσο ιστό για μία περίοδο ορισμένων ημερών [115], είτε με καταγραφή των δεδομένων σε πραγματικό χρόνο (rtCGM), είτε κατ'επίκληση (iCGM) γεγονός, που μειώνει τους περιορισμούς, που υπάρχουν με τον αυτοέλεγχο της γλυκόζης στο αίμα (SMBG) και τη μέτρηση της HbA1c [116]. Εντούτοις, ο καλύτερος και ακριβέστερος τρόπος εκτίμησης της γλυκαιμικής μεταβλητότητας αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας [117] και η κλινική

συσχέτιση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας με τις διαβητικές επιπλοκές είναι δύσκολο να καθορισθεί, λόγω της ετερογένειας που υπάρχει μεταξύ των κλινικών μελετών, καθώς και των διαφορετικών δεικτών, που χρησιμοποιούνται.

Ορισμένες μελέτες, (μολονότι όχι όλες [118],[119],[120]) έχουν δείξει θετική συσχέτιση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας με τριμικρο- και μακροαγγειακές διαβητικές επιπλοκές [121] αλλά και με την ολική και καρδιοαγγειακή θνησιμότητα και στους δύο τύπους σακχαρώδους διαβήτη[113],[122],[123]. Αυτά τα δεδομένα συνάδουν με στοιχεία, που αποδεικνύουν ότι η γλυκαιμική μεταβλητότητα επηρεάζει δυσμενώς τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας [124], σχετίζεται με υποκλινική στεφανιαία αθηροσκλήρυνση [125] και μπορεί να προκαλέσει παράταση του QTδιαστήματος [126], ενώ σχετίζεται και με ανάπτυξη αυτόνομης νευροπάθειας του καρδιοαγγειακού συστήματος [127],[128],[129].

Το οξειδωτικό στρες θεωρείται ο υποκείμενος μηχανισμός των δυσμενών επιδράσεων της γλυκαιμικής μεταβλητότητας [130],[131]. Τα μιτοχόνδρια και η οξειδάση του NADPH θεωρούνται οι βασικοί παράγοντες, που προάγουν την παραγωγή του σουπεροξειδίου κατά τη διάρκεια των διακυμάνσεων της γλυκόζης [132].Οι δείκτες φλεγμονής, η οποία αποτελεί μία καλά αναγνωρισμένη εκδήλωση του οξειδωτικού στρες, επίσης αυξάνονται, ως απάντηση στη διαλείπουσα αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης. Σε μία μελέτη, στην οποία συγκρίθηκε η ασταθής έναντι της σταθερής γλυκαιμικής κατάστασης σε καλλιέργεια ανθρώπινων νεφρικών κυττάρων, διαπιστώθηκε ότι η παραγωγή τωνπροφλεγμονωδώνκυτταροκινών, τουTGF-β και του προσομοιάζοντα με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα σύνδεσης της πρωτεΐνης-3 (IGFBP-3), αυξάνεται σε μεγαλύτερο βαθμό σε κατάσταση γλυκαιμικής μεταβλητότητας συγκριτικά με τη χρόνια σταθερή υπεργλυκαιμία. Έτσι, ενώ η ομαλοποίηση των επιπέδων της γλυκόζης μειώνει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή στο διαμεσοσωληναριακό χώρο, η παρουσία γλυκαιμικών διακυμάνσεων είναι περισσότερο επιβλαβής από τη σταθερή υπεργλυκαιμία [133].

Με βάση δεδομένα από πειραματικές μελέτες, η διαλείπουσα αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης συγκριτικά με τη σταθερή υπεργλυκαιμία έχει δυσμενείς επιδράσεις [130], [133],[134]. Επίσης, σε *in vivo* και *in vitro* μελέτες η γλυκαιμική μεταβλητότητα έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, συγκριτικά με τη χρόνια υπεργλυκαιμία [131]. Οι γλυκαιμικές διακυμάνσεις (5 και 20 mmol/L [90 και 360 mg/dL] κάθε 24ωρο) οδήγησαν σε παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και συνεπακόλουθη κυτταρική απόπτωση σε

ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της ομφαλικής φλέβας, συγκριτικά με ένα σταθερό υπεργλυκαιμικό περιβάλλον (20 mmol/L) [360 mg/dL] [130], [134], [136]. Οι Horvath και συνεργάτες επίσης μελέτησαν την επίδραση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας στο οξειδωτικό στρες και τη λειτουργία του ενδοθηλίου, in vivo σε διαβητικά τρωκτικά (μετά από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης) [135]. Στα διαβητικά τρωκτικά χορηγήθηκε είτε μακράς διάρκειας δράσης ινσουλίνη (insulinGlargine), προκειμένου να ομαλοποιηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης, είτε μακράς διάρκειας δράσης ινσουλίνη (Ultralenteinsulin) κάθε δεύτερη ημέρα, προκειμένου να προκληθούν γλυκαιμικές διακυμάνσεις για 14 ημέρες. Στα διαβητικά τρωκτικά με παρουσία γλυκαιμικών διακυμάνσεων, αυξήθηκαν περισσότερο τα επίπεδα της νιτροτυροσίνης και επιδεινώθηκε η λειτουργία του ενδοθηλίου, συγκριτικά με τα τρωκτικά, στα οποία επιτεύχθηκε ομαλοποίηση των επιπέδων της γλυκόζης.

Στους ανθρώπους, η επίδραση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας στο οξειδωτικό στρες και τη λειτουργία του ενδοθηλίου σε υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, εκτιμήθηκε με τη διενέργεια δοκιμασίας ινσουλιναιμικής υπεργλυκαιμικής καθήλωσης της γλυκόζης (euinsulinemic hyperglycemic clamp), προκειμένου να εκτιμηθούν 3 διαφορετικά γλυκαιμικά προφίλ κατά τη διάρκεια του 24ώρου. (1) 10 mmol/L [180 mg/dL] σταθερά, (2) 15 mmol/L [270 mg/dL] σταθερά και (3) 5 και 15 mmol/L [90 και 180 mg/dL] κάθε 6 ώρες (γλυκαιμικές διακυμάνσεις) [137]. Διαπιστώθηκε ότι η γλυκαιμική μεταβλητότητα οδήγησε σε μεγαλύτερη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αύξηση του οξειδωτικού στρες, όπως εκτιμήθηκε από τα επίπεδα της 3-νιτροτυροσίνης του πλάσματος και την 24ωρη απέκκριση στα ούρα του ισοπροστανίου 8-iso-PGF-2a, συγκριτικά με τη σταθερή, είτε 10 είτε 15 mmol/L [180 ή 270 mg/dL] υπεργλυκαιμία. Αυτές οι μεταβολές αντιστράφηκαν με την ταυτόχρονη χορήγηση βιταμίνης C, υποδηλώνοντας ότι το οξειδωτικό στρες ήταν η αιτία της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου.

Η συσχέτιση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας με το οξειδωτικό στρες έχει επίσης μελετηθεί με τη χρήση CGM σε 21 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ τύπου 2) [138]. Διαπιστώθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του μέσου εύρους των γλυκαιμικών διακυμάνσεων (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAGE), που αποτελεί ένα δείκτη εκτίμησης της γλυκαιμικής μεταβλητότητας από CGM και της 24ωρης απέκκρισης στα ούρα του ισοπροστανίου 8-iso-PGF2a, που αποτελεί δείκτη οξειδωτικού στρες. Έχει επίσης αναφερθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ της

γλυκαιμικής μεταβλητότητας και του ρυθμού 24ωρης απέκκρισης του PGF2a σε 26 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι αντιμετωπίζονταν με δίαιτα και/ή μετφορμίνη [139]. Υπάρχουν επίσης δεδομένα, που αποδεικνύουν ότι η υπεργλυκαιμία μετά την ανάνηψη από υπογλυκαιμία οδηγεί σε επιδείνωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου και αύξηση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής σε υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ τύπου 1), κάτι το οποίο δεν παρατηρείται όταν η υπογλυκαιμία ακολουθείται από νορμογλυκαιμία [140].

Εντούτοις, άλλες μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Wentholt και συνεργάτες μελέτησαν τη συσχέτιση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τοποθέτηση CGM με το οξειδωτικό στρες (24ωρη απέκκριση στα ούρα του 8-iso-PGF2a) σε 25 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 [141]. Μολονότι τα επίπεδα του 8-iso-PGF2a ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έναντι των υγιών μαρτύρων, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας με το οξειδωτικό στρες στους ασθενείς αυτούς. Σε μία άλλη μελέτη των Siegelaar και συνεργατών, επίσης δε διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γλυκαιμικής μεταβλητότητας και της 24ωρης απέκκρισης του 8-iso-PGF2a, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, που ρυθμίζονταν ικανοποιητικά με αντιδιαβητικά δισκία [119]. Διαφορές στη φαρμακευτική αγωγή και στα χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως επίσης και οι διαφορετικές μέθοδοι, που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση των δεικτών του οξειδωτικού στρες (ELISA έναντι φασματοσκοπίας μάζας για τη μέτρηση του 8-iso-PGF2a) πιθανόν να ευθύνονται για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των προαναφερθέντων μελετών.

2.3. ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Η διατήρηση της ευγλυκαιμίας με παράλληλη αποφυγή της υπογλυκαιμίας, αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τους διαβητικούς ασθενείς. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η μεγάλη βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα, ακόμα κι αν η HbA1c βρίσκεται εντός στόχου, συνεισφέρει στον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν τα μέσα επίπεδα της γλυκόζης είναι χαμηλά, ή όταν οι αποκλίσεις από τα μέσα επίπεδα της γλυκόζης είναι μεγάλες και για τους δύο τύπους διαβήτη [142],[143].

Υπάρχουν δεδομένα ότι η υπογλυκαιμία επηρεάζει δυσμενώς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους διαβητικούς ασθενείς [144] και αυτή ενδεχομένως να είναι μία πιθανή εξήγηση για την απουσία καρδιαγγειακής προστασίας στις ομάδες της εντατικής

γλυκαιμικής ρύθμισης των κλινικών μελετών. Η μελέτη ACCORD [145], για παράδειγμα, έδειξε ότι η αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση (στόχος HbA1c<6%, 42 mmol/mol) οδήγησε σε αύξηση της συχνότητας της υπογλυκαιμίας, μολονότι δεν παρατηρήθηκε αιτιολογική συσχέτιση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων με την αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας [146].

Η υπογλυκαιμία προκαλεί μία αλληλουχία φυσιολογικών επιδράσεων και οδηγεί σε αύξηση του οξειδωτικού στρες και σε εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών, οι οποίες συντελούν με τη σειρά τους στην εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης [147], που αποτελούν πιθανούς μηχανισμούς, μέσω των οποίων η υπογλυκαιμία μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [148],[149].

Η υπογλυκαιμία ενεργοποιεί το συμπαθοαδρενεργικό σύστημα και την έκκριση κατεχολαμινών, οι οποίες προκαλούν αιμοδυναμικές και αιμορρολογικές επιδράσεις [150]. Το γεγονός ότι η υπογλυκαιμία προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων [151] και αύξηση ορισμένων παραγόντων, που εμπλέκονται στον καταρράκτη της πήξης, είναι γνωστό εδώ και δύο δεκαετίες. Η υπογλυκαιμία έχει συσχετισθεί με μείωση του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης, αύξηση του ινωδογόνου και του παράγοντα VIII, καθώς και μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Αυτές οι επιδράσεις καταλήγουν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μείωση της αιματικής ροής, αυξάνοντας τον κίνδυνο ενδοαγγειακής πήξης και θρόμβωσης. Οι προφλεγμονώδεις επιδράσεις της υπογλυκαιμίας σε διαβητικά και μη διαβητικά άτομα, μελετήθηκαν προσφάτως, μετά από ex vivo διέγερση περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) και μονοκυττάρων, που απομονώθηκαν κατά τη διάρκεια υπερινσουλιαιμικού-ευγλυκαιμικού-υπογλυκαιμικού clamp σε έντεκα υγιείς μάρτυρες, 10 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και φυσιολογική επίγνωση της υπογλυκαιμίας (Normal Awareness of Hypoglycemia, NAH) και 10 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και διαταραχή της επίγνωσης της υπογλυκαιμίας (Impaired Awareness of Hypoglycemia, IAH). Η υπογλυκαιμία οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων στους υγιείς μάρτυρες και στους ασθενείς με NAH, αλλά όχι στους ασθενείς με IAH. Η λευκοκυττάρωση παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την αυξημένη έκκριση αδρεναλίνης, ως απάντηση στην υπογλυκαιμία. Η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρρηνα και μονοκύτταρα ήταν μεγαλύτερη μετά από

υπογλυκαιμία συγκριτικά με την ευγλυκαιμία, αν και λιγότερο εμφανής σε ασθενείς με ΙΗΑ [153].

Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση της υπογλυκαιμίας με την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Σε πειραματικές καλλιέργειες κυττάρων, η πλήρης έλλειψη γλυκόζης οδήγησε σε αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου στα μιτοχόνδρια και AMP-κινάσης, σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της ομφαλικής φλέβας [154]. Επιπρόσθετα, τα προκαλούμενα από την ινσουλίνη υποτροπιάζοντα υπογλυκαιμικά επεισόδια (2 επεισόδια/ημέρα για 2 εβδομάδες) σε διαβητικά τρωκτικά (μετά από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης), οδήγησαν σε αύξηση των επιπέδων της μαλονδιαλδεΐδης (MDA) (προϊόν της οξείδωσης των ω-6 ακόρεστων λιπαρών οξέων) και μείωση της δραστηριότητας της ακονιτάσης, που αποτελεί δείκτη οξειδωτικού στρες στα μιτοχόνδρια του εγκεφάλου [155].

Η προκαλούμενη από την ινσουλίνη υπογλυκαιμία σε μη-διαβητικούς άνδρες, σχετίστηκε με αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, TNF- α , IL-1 β και IL-8), καθώς και των δεικτών υπεροξειδωσίας των λιπιδίων και παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου [156]. Η αύξηση των δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες σε αυτή τη μελέτη ήταν εντυπωσιακή, πιθανώς λόγω της μεθόδου πρόκλησης της υπογλυκαιμίας με ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης, η οποία οδήγησε σε ταχεία πτώση των επιπέδων της γλυκόζης, ταχεία απελευθέρωση κατεχολαμινών και διέγερση της φλεγμονώδους απάντησης.

Οι Wright και συνεργάτες [152] και Gogitidze Joy και συνεργάτες [157], χρησιμοποίησαν υπογλυκαιμικό clamp σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, κατά τη διάρκεια του οποίου τα επίπεδα της γλυκόζης διατηρήθηκαν στα 2,5 και 2,9 mmol/L (45 και 52,2 mg/dL), αντίστοιχα. Στην πρώτη μελέτη η διάρκεια της υπογλυκαιμίας ήταν 60 min, ενώ στη δεύτερη διατηρήθηκε για 120 min. Η μεγαλύτερη διάρκεια της υπογλυκαιμίας στη μελέτη των Gogitidze Joy και συνεργατών, οδήγησε σε

μεγαλύτερη αύξηση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών, μολονότι τα επίπεδα της γλυκόζης δεν ήταν τόσο χαμηλά, όσο στη μελέτη των Wright και συνεργατών. Σε μία άλλη μελέτη, οι Ceriello και συνεργάτες χρησιμοποίησαν υπεργλυκαιμικό και υπογλυκαιμικό clamp διάρκειας 2 ωρών, με ή χωρίς ταυτόχρονη έγχυση GLP-1 και μέτρησαν δείκτες οξειδωτικού στρες (νιτροτυροσίνη και 8-iso-PGF₂ α στο πλάσμα) και δείκτες φλεγμονής (διαλυτό ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1(sICAM-1) και IL-6 [158], σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των

δεικτών οξειδωτικού στρες και των δεικτών φλεγμονής. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και μετά την υπεργλυκαιμία. Η ταυτόχρονη έγχυση GLP-1 ή βιταμίνης C οδήγησε σε εξασθένηση αυτών των επιδράσεων. Η βιταμίνη C ήταν περισσότερο αποτελεσματική και αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το οξειδωτικό στρες είναι η αιτία της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και της φλεγμονής κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας, αφού ένας αντιοξειδωτικός παράγοντας εξασθένησε τις ζημιογόνες επιδράσεις της. Όταν το GLP-1 και η βιταμίνη C χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, οι επιβλαβείς επιδράσεις της υπογλυκαιμίας αντισταθμίστηκαν πλήρως.

3.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπερπαραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου είναι εξαιρετικά επιζήμια για τα κύτταρα. Σε πολλές μελέτες το οξειδωτικό στρες έχει συσχετισθεί με πληθώρα παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και άλλων ανθρώπινων νοσημάτων. Έχει αναφερθεί ότι το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη αλλά και στην ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών και στους 2 τύπους διαβήτη. Οι τρεις γλυκαιμικές συνιστώσες (υπεργλυκαιμία, γλυκαιμική μεταβλητότητα και υπογλυκαιμία) έχουν συσχετισθεί με την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Διάφοροι μηχανισμοί σχετιζόμενοι με την υπεργλυκαιμία, όπως η παραγωγή των AGEs, η ενεργοποίηση της PKC, η συσσώρευση σορβιτόλης και η ενεργοποίηση της οδού της εξοζαμίνης, οδηγούν στην υπερπαραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, καθώς και στη μείωση της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού. Σε κάποιες άλλες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η γλυκαιμική μεταβλητότητα, συγκριτικά με τη χρόνια υπεργλυκαιμία, οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και αγγειακή βλάβη, μέσω των προαναφερθέντων μηχανισμών αλλά και με τις επιπρόσθετες δυσμενείς επιδράσεις της υπογλυκαιμίας. Με βάση πρόσφατα δεδομένα, η υπογλυκαιμία προάγει το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή, την υπερπηκτικότητα και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ευνοώντας την εμφάνιση των επιπλοκών του διαβήτη. Εντούτοις, ο ακριβής μηχανισμός, μέσω του οποίου η υπογλυκαιμία σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες και οδηγεί στην εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών, δεν έχει επαρκώς αποσαφηνισθεί και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί η συσχέτιση της υπογλυκαιμίας που συμβαίνει στην καθημερινή κλινική πρακτική με τους δείκτες οξειδωτικού στρες και τους δείκτες αντιοξειδωτικής ικανότητας.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1. Άτομα της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, οι οποίοι εμφάνισαν υπογλυκαιμία κατά τη διάρκεια προγραμματισμένης επίσκεψης στο Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής στο ΓΝΑ «Λαϊκό» και της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής στο ΠΓΝ «Αττικόν», καθώς και μη-διαβητικά άτομα, που εμφάνισαν υπογλυκαιμία νηστείας ή μεταγευματική και στα οποία έγινε διερεύνηση της αιτίας (πιθανό ινσουλίνωμα) με παρατεταμένη δοκιμασία νηστείας.

Συνολικά εντάχθηκαν στη μελέτη 31 ασθενείς, εκ των οποίων 14 (45,2%) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, 12 (38,7%) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 5 (16,1%) μη-διαβητικοί. Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε αιμοληψία την ώρα της υπογλυκαιμίας. Η συλλογή του αίματος έγινε σε σωληνάρια EDTA. Ως υπογλυκαιμία θεωρήθηκε η παρουσία συμπτωμάτων συμβατών με υπογλυκαιμία και επίπεδα γλυκόζης <60 mg/dl (επιβεβαιωμένο και στο φλεβικό αίμα) [159]. Στα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριλήφθηκε οποιαδήποτε κατάσταση θα μπορούσε να προκαλέσει αύξηση των δεικτών οξειδωτικού στρες, όπως η οξεία νεφρική βλάβη, λοιμώξεις/σήψη, οξεία ηπατική βλάβη, πρόσφατο (τους τελευταίους 3 μήνες) οξύ καρδιαγγειακό επεισόδιο, κακοήθειες κ.λ.π.

Όσον αφορά τα μη-διαβητικά άτομα, τα τέσσερα εμφάνισαν υπογλυκαιμικά επεισόδια σε κατάσταση νηστείας και ένα εμφάνισε μεταγευματικά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Όσοι εμφάνισαν υπογλυκαιμία νηστείας έκαναν εισαγωγή στο νοσοκομείο και έγινε διερεύνηση για πιθανό ινσουλίνωμα με δοκιμασία νηστείας 72 ωρών. Η μέτρηση της γλυκόζης γινόταν ανά 4-6 ώρες και οι ασθενείς διέκοπταν τη νηστεία όταν εμφάνιζαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας ή τα επίπεδα της γλυκόζης ήταν <70 mg/dL χωρίς συμπτώματα, αλλά η τριάδα του Whipple (συμπτώματα συμβατά με

υπογλυκαιμία, χαμηλή τιμή γλυκόζης πλάσματος, υποχώρηση των συμπτωμάτων με την άνοδο των επιπέδων της γλυκόζης) είχε διαπιστωθεί σε κάποια προηγούμενη περίπτωση. Η διάγνωση του ινσουλινώματος τεκμηριώθηκε για το ένα από τα τέσσερα μη-διαβητικά άτομα, το οποίο υποβλήθηκε στη συνέχεια σε επιτυχή χειρουργική επέμβαση. Η ασθενής που εμφάνισε μεταγευματικά υπογλυκαιμικά επεισόδια υποβλήθηκε σε παρατεταμένη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη διάρκειας 4 ωρών με 75 gr γλυκόζης και λήψη αίματος προ φόρτισης και στη συνέχεια ανά 30 λεπτά ή επί παρουσίας συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας. Και στις δύο περιπτώσεις (υπογλυκαιμία νηστείας ή μεταγευματική υπογλυκαιμία) έγινε αιμοληψία και συλλογή του αίματος σε σωληνάρια EDTA την ώρα της υπογλυκαιμίας. Σε όλους τους συμμετέχοντες επακολούθησε δεύτερη αιμοληψία, στον ίδιο ασθενή, κάποια άλλη ημέρα, σε κατάσταση ευγλυκαιμίας (επίπεδα γλυκόζης 90-130 mg/dL).

Όλα τα άτομα, που συμμετείχαν στη μελέτη υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης, η μελέτη ήταν σε συμφωνία με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι (Παγκόσμια Ιατρική Ένωση, 2013) και έλαβε έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου.

2.2.Μέτρηση δεικτών οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας

Οι δείκτες, που μετρήθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη την ώρα της υπογλυκαιμίας και στη συνέχεια σε ευγλυκαιμία είναι οι παρακάτω:

Δείκτες οξειδωτικού στρες: Assymetric dimethylarginine (ADMA, μέθοδος ELISA, BioVision, SanFrancisco, CA, USA), oxidized LDL (ox-LDL, μέθοδος ELISA, Abcam, SanFrancisco, CA, USA) και 3-nitrotyrosine (3-NT μέθοδος ELISA, BioVision, SanFrancisco, CA, USA). Οι δείκτες malondialdehyde (MDA) και 4-Hydroxynonenal (4-HNE) μετρήθηκαν με φασματοφωτομετρική μέθοδο, σε 586 nm και εκφράστηκαν ως μM με χρήση της μεθόδου Oxford Biomedical Research Colorimetric για την υπεροξείδωση των λιπιδίων, όπως έχει ήδη περιγραφεί [159]. Για την ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων χρησιμοποιήθηκε φασματοφωτομετρική μέτρηση των παραγώγων της 2,4 δινιτροφαινυλδραζίνης (DNPH) [160]. Η μέθοδος TBARS βασίζεται στην αντίδραση των προϊόντων της υπεροξείδωσης των λιπιδίων με το θειοβαρβιτουρικό οξύ.

Δείκτες αντιοξειδωτικής ικανότητας:Total antioxidant capacity-TAC (mmol DPPH/L), superoxide scavenging capacity (mmol NBT/L), hydroxyl radical scavenging capacity (mmol deoxyribose/ml), reducing power (Ferric iron reducing antioxidant power-FRAP assay), ABTS [2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate) radical cation] και thiobarbituric acid reactive substances (TBARS). Οι μέθοδοι μέτρησης των συγκεκριμένων δεικτών έχουν περιγραφεί λεπτομερώς [161].

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (%). Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των μεταβλητών έγινε με το Shapiro-Wilk test. Οι συγκρίσεις μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών με κανονική κατανομή πραγματοποιήθηκαν με το paired-samples t-test ενώ για μη-παραμετρικούς ελέγχους χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon signed-ranks test. Για τον έλεγχο συσχετίσεων μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι πίνακες συνάφειας και το Chi-squared test. Για τον έλεγχο στατιστικών συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson [(Pearson's correlation coefficient (r)] και του Spearman (Spearman's rho για μη-κανονική κατανομή). Για συγκρίσεις μεταξύ ≥ 3 μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA για μεταβλητές με κανονική κατανομή) και το Kruskal Wallis test (για μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή). Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το Statistical Package SPSS, version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 31 συμμετέχοντες (μέση ηλικία $52,19 \pm 21,05$ έτη, 45,2% άνδρες), εκ των οποίων 14 (45,2%) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία $60,79 \pm 21,33$ έτη), 12 (38,7%) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (μέση ηλικία $44,25 \pm 17,80$ έτη) και 5 (16,1%) μη-διαβητικά άτομα (μέση ηλικία

47,2±22,23 έτη). Όσον αφορά τους διαβητικούς ασθενείς η μέση διάρκεια διαβήτη ήταν 19,92±11,42 έτη και η μέση HbA1c 7,52±1,22%. Επίσης όλοι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ελάμβαναν ινσουλίνη.

Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παροσιάζονται στον πίνακα 1. Όπως φαίνεται, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είχαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης την ώρα της υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τους μη-διαβητικούς (42,7 έναντι 56,3 έναντι 53,8mg/dL, αντιστοίχως, p=0,007).

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

Μεταβλητή	ΣΔ1	ΣΔ2	ΜΔ	Σύνολο	p*
Αριθμός	12	14	5	31	-
Φύλο(άνδρες)[n(%)]	4 (28,6)	8 (57,1)	2 (14,3)	14 (45,2)	NS
Ηλικία (έτη)	44,3 (17,8)	60,8 (21,3)	47,2 (22,2)	52,2 (21,1)	NS
ΣΒ (kg)	69 (15)	81,6 (14,1)	69,4 (4,8)	74,7 (14,5)	NS
ΔΜΣ (kg/m ²)	25,1 (4,5)	29,4 (6,1)	24,8 (0,9)	27 (5,4)	p=0,028
HbA1c (%)	7,1 (1,1)	7,9 (1,2)	-	7,5 (1,22)	NS
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	21,8 (13,9)	18,3 (9)	-	19,9 (11,4)	NS
Γλυκόζη υπογλ(mg/dl)	56,3 (6,3)	42,7 (12,8)	53,8 (5,5)	49,7 (11,5)	p=0,007
Γλυκόζη ευγλ(mg/dl)	107,7 (14,7)	109,2 (16)	98,6 (19,7)	106,9 (16)	NS
eGFR(ml/min/1.73m ²)	90,4 (36,2)	86,9 (44,2)	103 (16,8)	90,9 (37,4)	NS

ΣΔ1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, ΣΔ2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΜΔ Μη-διαβητικοί, ΔΜΣ Δείκτης μάζας σώματος, NS Non- significant, Υπογλ Υπογλυκαιμία, Ευγλ Ευγλυκαιμία, eGFR estimated Glomerular Filtration Rate, NS Non- significant
*P = Σύγκριση μεταξύ των 3 ομάδων (ΣΔ1, ΣΔ2, ΜΔ) με αναλύσεις Chi-squared ή Kruskal-Wallis για μη-παραμετρικούς ελέγχους

4.2 Σύγκριση των δεικτών οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας μεταξύ υπογλυκαιμίας και ευγλυκαιμίας

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των δεικτών οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας μεταξύ υπογλυκαιμίας και ευγλυκαιμίας. Διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του δείκτη TBARS, που είναι δείκτης υπεροξείδωσης των λιπιδίων, μειώθηκαν σημαντικά στην υπογλυκαιμία [6,55 (4,91-8,92) $\mu\text{mol/L}$] συγκριτικά με την ευγλυκαιμία [9,23 (6,21-11,72) $\mu\text{mol/L}$] ($p=0,005$ με την ανάλυση Wilcoxon signed-ranks test για μη-παραμετρικούς ελέγχους) (Εικόνα 1). Για όλους τους υπόλοιπους δείκτες δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ υπογλυκαιμίας και ευγλυκαιμίας.

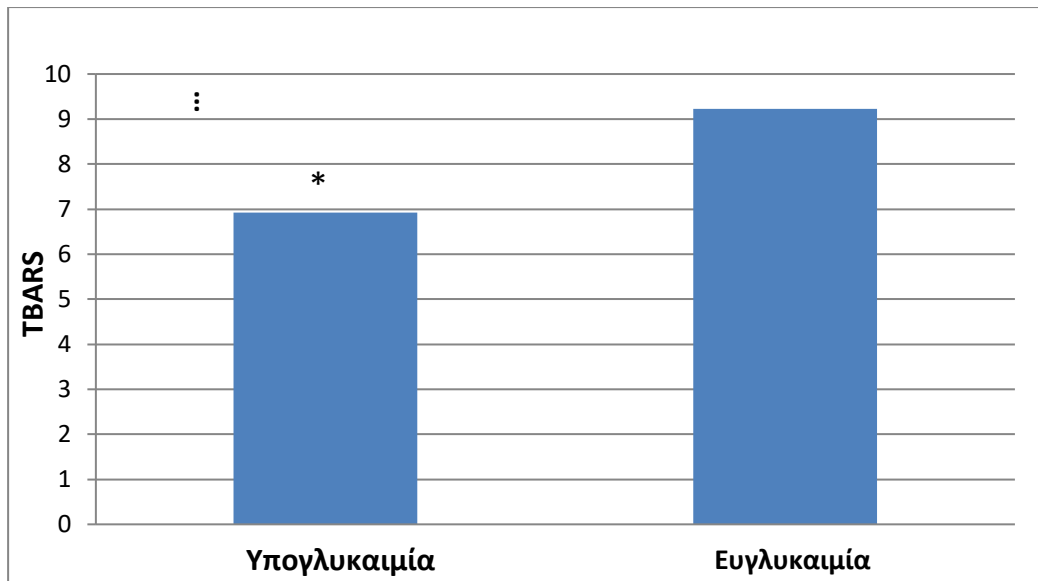
Η διενέργεια απλών αναλύσεων συσχέτισης, έδειξε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του δείκτη TBARS με την ηλικία ($r=-0,364$, $p=0,044$) σε κατάσταση ευγλυκαιμίας. Επίσης, τα επίπεδα του δείκτη TBARS σε ευγλυκαιμία ήταν σημαντικά υψηλότερα στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες (10,67 vs. 8,05 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,045$).

Πίνακας 2: Σύγκριση των δεικτών οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας μεταξύ υπογλυκαιμίας και ευγλυκαιμίας [μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση για μεταβλητές με κανονική κατανομή ή διάμεση τιμή (IQR) για μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή].

Μεταβλητή	Υπογλυκαιμία	Ευγλυκαιμία	P*
ADMA ng/mL	40,41 (17,09)	44,62 (19,11)	NS
MDA μM	5,11 (3,87-6,62)	4,78 (4,11-5,58)	NS
4-HNE μM	0,98 (0,47)	1,21 (0,73)	NS
Proteincarbonyls nmo/L	12,87(11,12-18,38)	12,12(10,14-18,38)	NS

Ox-LDL ug/mL	3,05 (0,9)	2,75 (0,85)	NS
3-NT ng/mL	66,14 (30,64)	68,97 (30,46)	NS
TBARS μ mol/L	6,55 (4,91-8,92)	9,23(6,21-11,72)	0,005
ABTS mmol/ABTS/L	20,72 (5,5)	21,32 (5,75)	NS
Reducing power μ mol/mL	1,11 (1,18)	1,13 (1,17)	NS
TAC mmol DPPH/L	0,86 (0,1)	0,87 (0,1)	NS
Superoxide scavenging capacity mmol NBT/L	1,08 (0,27)	1,01 (0,27)	NS
Hydroxyl-radical scavenging capacity mmol Deoxyribose/mL	0,02 (0,005)	0,01 (0,001)	NS

ADMA: asymmetric dimethylarginine, MDA: Malondialdehyde, 4-HNE: 4-Hydroxynonenal, 3-NT: 3-Nitrotyrosine, ox-LDL: Oxidized-LDL, TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances, ABTS [2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate) radicalcation], TAC: Total Antioxidant Capacity, NS: Non-significant *P = Σύγκριση μεταξύ υπογλυκαιμίας και ευγλυκαιμίας με τις αναλύσεις paired samples t-test ή Wilcoxon signed-ranks test για μη-παραμετρικούς ελέγχους.



* $p=0,005$ υπογλυκαιμία έναντι ευγλυκαιμίας

Εικόνα 1. Σύγκριση των επιπέδων του δείκτη TBARS μεταξύ υπογλυκαιμίας και ευγλυκαιμίας

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η συσχέτιση της υπογλυκαιμίας, που συμβαίνει στην καθημερινή κλινική πρακτική, με τους δείκτες οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, που εμφάνισαν αυτόματη υπογλυκαιμία στο Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο δύο μεγάλων Πανεπιστημιακών Νοσοκομείων, καθώς και σε μη-διαβητικά άτομα, που εμφάνισαν υπογλυκαιμία νηστείας ή μεταγευματική και υποβλήθηκαν είτε σε δοκιμασία νηστείας 72 ωρών, είτε σε παρατεταμένη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (μεταγευματικά υπογλυκαιμικά επεισόδια). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις εξετασθείσες παραμέτρους οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας μεταξύ των περιόδων υπογλυκαιμίας και ευγλυκαιμίας. Διαπιστώθηκε όμως στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του δείκτη TBARS (που είναι δείκτης υπεροξειδωσης των λιπιδίων), στην υπογλυκαιμία συγκριτικά με την ευγλυκαιμία ($p=0,005$).

Οι δραστικές ουσίες του θειοβαρβιτουρικού οξέος (Thiobarbituric acid reactive substances TBARS) δημιουργούνται ως προϊόν της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (δηλαδή ως προϊόν αποδόμησης των λιπών) και μπορούν να ανιχνευθούν με τη μέθοδο TBARS χρησιμοποιώντας ως αντιδραστήριο το θειοβαρβιτουρικό οξύ. Η

μέθοδος TBARS αποτελεί πιθανώς την παλαιότερη και συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο μέτρησης της μαλονδιαλδεύδης (MDA), που είναι μία δραστική αλδεύδη και τελικό προϊόν της υπεροξειδωσής των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων [162]. Να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε μέτρηση της MDA με φασματοφωτομετρία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην υπογλυκαιμία, συγκριτικά με την ευγλυκαιμία. Με βάση όσα γνωρίζουμε μέχρι στιγμής, αυτή είναι η πρώτη μελέτη στην οποία διαπιστώθηκε πιθανή μείωση ενός δείκτη υπεροξειδωσής των λιπιδίων με τη μέθοδο TBARS, κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας που συμβαίνει στην καθημερινή κλινική πρακτική. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη βιβλιογραφία, που υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση των επιπέδων του δείκτη TBARS με τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, μολονότι αναφέρονται περισσότερο σε υπερ- και νορμο-γλυκαιμία και όχι συγκεκριμένα σε υπογλυκαιμία. Σε μία μελέτη των Yilmaz και συνεργατών έγινε μέτρηση των επιπέδων του δείκτη TBARS και του σιαλικού οξέος στον ορό ατόμων με ΣΔ τύπου 2, με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (IGT) και σε μη-διαβητικούς. Διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του δείκτη TBARS ήταν σημαντικά υψηλότερα στους διαβητικούς ασθενείς και παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με τη HbA1c, υπονοώντας ότι παρατηρείται μείωση του δείκτη TBARS όταν είναι χαμηλή η τιμή της HbA1c [163]. Επιπλέον, οι Wilhelmide Toledo και συνεργάτες μέτρησαν ορισμένους δείκτες οξειδωτικού στρες σε 109 άτομα πριν και μετά από 10ήμερη νηστεία, που περιελάμβανε ημερήσια πρόσληψη θερμίδων περίπου 250 kcal. Σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η νηστεία οδήγησε σε μείωση των επιπέδων του δείκτη TBARS και αύξηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας στο πλάσμα, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων του δείκτη TBARS με τα επίπεδα της γλυκόζης [164]. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι η μείωση της γλυκόζης που προκάλεσε η νηστεία δεν έφτασε σε επίπεδα υπογλυκαιμίας (η γλυκόζη μειώθηκε από 93,7 mg/dl [5,2 mmol/L] προ νηστείας σε 80,4 mg/dl [4,46 mmol/L] μετά τη 10ήμερη νηστεία.

Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών και στους δύο τύπους διαβήτη και με βάση πρόσφατα δεδομένα, η υπογλυκαιμία εμπλέκεται στην αύξηση του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής, της υπερπηκτικότητας και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, τα οποία ευνοούν την εμφάνιση των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη. Εντούτοις, η συσχέτιση της υπογλυκαιμίας με το οξειδωτικό στρες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Όπως προαναφέρθηκε, σε μία μελέτη των Razavi-Nematollahi L. και συνεργατών, η

προκαλούμενη από την ινσουλίνη υπογλυκαιμία σε μη-διαβητικούς άνδρες οδήγησε σε αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF α , IL-1 β , IL-6 και IL-8), των δεικτών της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, οι οποίοι μετρήθηκαν με τη μέθοδο TBARS και των δραστικών μορφών οξυγόνου (μέτρηση με τη μέθοδο της διγλωροφλουορεσκεΐνης). Η αύξηση του οξειδωτικού στρες και των δεικτών υπεροξειδωσής των λιπιδίων σε αυτή τη μελέτη ήταν εντυπωσιακή (εμφανίσθηκε 45 λεπτά μετά την ένεση της ινσουλίνης και επανήλθε στις τιμές του baseline μετά από 240 λεπτά) πιθανώς λόγω της ενδοφλέβιας μεθόδου έγχυσης της ινσουλίνης, που οδήγησε σε ταχεία μείωση των επιπέδων της γλυκόζης (38,2 mg/dL 30 λεπτά μετά την ένεση), που οδήγησε σε οξεία αύξηση των κατεχολαμινών και ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απάντησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη τα επίπεδα του δείκτη TBARS στο baseline, στους υγιείς μη-διαβητικούς άνδρες (0,6 $\mu\text{mol/L}$), ήταν πολύ χαμηλότερα, συγκριτικά με τα επίπεδα του TBARS στη δική μας μελέτη (9,23 $\mu\text{mol/L}$), γεγονός, που συνάδει με αναφορές στη βιβλιογραφία ότι τα επίπεδα του δείκτη TBARS σε ασθενείς με διαβήτη είναι υψηλότερα συγκριτικά με τα μη-διαβητικά άτομα [165].

Λόγω της ύπαρξης αντικρουόμενων δεδομένων σχετικά με το πιθανό όφελος από τη χορήγηση αντιοξειδωτικών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ του οξειδωτικού στρες και των διαβητικών επιπλοκών, δεν έχει τεκμηριωθεί. Εντούτοις, σε ορισμένες μελέτες, έχει αναφερθεί συμμετοχή του οξειδωτικού στρες στην εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών [166]. Συγκεκριμένα, η πολυπαραγοντική αιτιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη φαίνεται να έχει πλήρη συσχέτιση με την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αδυναμία της ινσουλίνης να διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης από τον μυϊκό και λιπώδη ιστό αλλά και σε αδυναμία καταστολής της ηπατικής νεογλυκογένεσης, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα [167]. Πιθανοί μηχανισμοί, μέσω των οποίων η υπεργλυκαιμία οδηγεί στην αύξηση του οξειδωτικού στρες είναι η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης (PKC), η ενεργοποίηση της οξειδάσης του NADPH, η αναστολή του GAPDH και της δραστηριότητας του G6PD, η μείωση του λόγου NADPH/NADP $^+$ και η αδυναμία αναγέννησης της γλουταθειόνης (GSH). Παραμένει ασαφές, κατά πόσο τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης μπορούν να αντιστρέψουν ή να εμποδίσουν αυτόν τον καταρράκτη σηματοδότησης και να οδηγήσουν σε μείωση της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου.

Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί ότι το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης, που καταλύει την αντίδραση της οξείδωσης της γλυκόζης σε υπεροξειδίο του υδρογόνου και D-γλύκονο-δ-λακτόνη, αυξάνοντας την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, θα μπορούσε να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη *in vitro* και *in vivo* [168]. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι υψηλά, το ένζυμο καταλύει την αντίδραση, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Πιθανώς, σε περίπτωση υπογλυκαιμίας η μειωμένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου να δρα προστατευτικά έναντι των επιβλαβών βιολογικών διαδικασιών, που εμφανίζονται στο σακχαρώδη διαβήτη. Στην παρούσα μελέτη, τα μειωμένα επίπεδα του δείκτη TBARS, στην υπογλυκαιμία ενδεχομένως να υποδηλώνουν λιγότερο επιζήμιες επιδράσεις του οξειδωτικού στρες σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 [169].

Στη μελέτη μας μονοπαραγοντικές αναλύσεις συσχέτισης έδειξαν αρνητική συσχέτιση του δείκτη TBARS με την ηλικία στην ευγλυκαιμία ($r=-0,364$, $p=0,044$). Επιπλέον, τα επίπεδα του δείκτη TBARS στην ευγλυκαιμία ήταν σημαντικά υψηλότερα στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες ($p=0,045$). Σε μία μελέτη των Tomomi Ide και συνεργατών [170], διαπιστώθηκαν επίσης υψηλότερα επίπεδα του δείκτη TBARS και άλλων δεικτών οξειδωτικού στρες σε υγιείς νέους άνδρες, συγκριτικά με γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας. Αυτή η διαφορά μεταξύ των δύο φύλων δεν φάνηκε να οφείλεται σε μεταβολή των αντιοξειδωτικών ενζύμων, της βιταμίνης E και των οιστρογόνων στο πλάσμα. Η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες, μπορεί εν μέρει να εξηγήσει τη μεγαλύτερη επιρρέπεια αυτών στην εμφάνιση αθηροσκληρυντικών καρδιοαγγειακών επεισοδίων.

Οι περιορισμοί της μελέτης μας περιλαμβάνουν α) το μικρό δείγμα ασθενών, β) το γεγονός ότι η διάρκεια και η ταχύτητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας δεν ήταν γνωστές, αλλά πιθανώς ήταν πρόσφατο και μικρής διάρκειας υπογλυκαιμικό επεισόδιο (η αιμοληψία γινόταν μόλις ο ασθενής εμφάνιζε συμπτώματα υπογλυκαιμίας στο Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο). Ενδεχομένως λοιπόν οι δείκτες οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας να μην είχαν τον απαιτούμενο χρόνο για να μεταβληθούν. Επίσης, δεν έγινε αιμοληψία τις ώρες μετά την υπογλυκαιμία και δε μετρήθηκαν άλλοι γνωστοί και άγνωστοι συγχυτικοί παράγοντες, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τους δείκτες οξειδωτικού στρες και/ή άλλες αντιοξειδωτικές παραμέτρους (π.χ. τα επίπεδα του ουρικού οξέος, που είναι

γνωστό ότι επηρεάζουν την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα [171]). Η δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου και η υπεροξειδωση των λιπιδίων είναι εξαιρετικά ταχείες αντιδράσεις και σε γενικές γραμμές η μέτρησή τους γίνεται από τα τελικά προϊόντα τους, κυρίως τις δραστικές ουσίες του θειοβαρβιτουρικού οξέος. Μολονότι τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών δεικτών δε μεταβλήθηκαν σε αυτή τη μελέτη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα να μην υπήρχε επαρκής χρόνος έκθεσης στην υπογλυκαιμία. Επιπρόσθετα, οι δείκτες TBARS και μαλονδιαλδεύδη (MDA), αποτελούν δείκτες υπεροξειδωσης των λιπιδίων, αλλά η μέθοδος TBARS δεν είναι τόσο ειδική όσο η MDA, καθώς όλα τα προϊόντα υπεροξειδωσης των λιπιδίων πλην της MDA είναι θετικά στο θειοβαρβιτουρικό οξύ. Πολλές άλλες ουσίες, όπως τα οξειδωμένα λιπίδια, οι κορεσμένες και μη-κορεσμένες αλδεύδες, η σουκρόζη και η ουρία αλληλεπιδρούν με τη μέθοδο TBARS [162]. Επομένως, σε γενικές γραμμές θεωρείται καλύτερο να μετράμε την MDA, παρά το γεγονός ότι η μέτρησή της είναι πιο πολύπλοκη. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μη-σημαντική αύξηση των επιπέδων της MDA και στατιστικά σημαντική μείωση του δείκτη TBARS στην υπογλυκαιμία. Αυτό το εύρημα όμως πρέπει να εκτιμηθεί με προσοχή, καθώς μπορεί να είναι θέμα τύχης ή επιρροής άγνωστων συγχυτικών παραγόντων [172].

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη, η υπογλυκαιμία, που συμβαίνει στην καθημερινή κλινική πρακτική δεν σχετίστηκε με μεταβολή των δεικτών οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικής ικανότητας, με εξαίρεση τη μείωση των επιπέδων του δείκτη TBARS, η οποία πιθανώς υποδηλώνει μείωση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Επειδή ο δείκτης MDA, που είναι ένας άλλος, πιθανώς πιο αξιόπιστος δείκτης υπεροξειδωσης των λιπιδίων, δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, αυτό το εύρημα παρουσιάζει ενδιαφέρον και πρέπει να θεωρηθεί προκαταρκτικό, ενώ χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε μελλοντικές μελέτες.

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπογλυκαιμία έχει αντιφλεγμονώδεις, προθρομβωτικές, αντιϊνωδολυτικές και αρρυθμογόνες δράσεις και έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών. Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, ειδικά στην καθημερινή κλινική πρακτική. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί η συσχέτιση της υπογλυκαιμίας, που συμβαίνει στην καθημερινή κλινική πρακτική, με τους δείκτες οξειδωτικού στρες και ενδογενούς αντιοξειδωτικής ικανότητας. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, που εμφάνισαν αυτόματη υπογλυκαιμία στο Εξωτερικό Διαβητολογικό ιατρείο δύο μεγάλων Πανεπιστημιακών Νοσοκομείων, καθώς και μη-διαβητικά άτομα, που εμφάνισαν υπογλυκαιμία νηστείας ή μεταγευματική. Έγινε αιμοληψία την ώρα της υπογλυκαιμίας σε όλους τους συμμετέχοντες και στη συνέχεια στον ίδιο ασθενή, κάποια άλλη ημέρα σε συνθήκες ευγλυκαιμίας. Μετρήθηκαν δείκτες οξειδωτικού στρες [ADMA, ox-LDL, MDA, 4-HNE, Proteincarbonyls, 3-NT,(TBARS)] και αντιοξειδωτικής ικανότητας [TAC,ABTS, Superoxidescavengingcapacity, Hydroxylradicalscavengingcapacity, Reducingpower] την ώρα της υπογλυκαιμίας και στη συνέχεια σε κατάσταση ευγλυκαιμίας. Η παρούσα ανάλυση περιλαμβάνει 31 συμμετέχοντες (μέση ηλικία 52,2±21,1 έτη, 45,2% άνδρες), 14 (45,2%) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, 12 (38,7%) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, και 5 (16,1%) μη-διαβητικά άτομα. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων του δείκτη TBARS, που είναι δείκτης υπεροξειδωσης των λιπιδίων, κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας [6,55 (4,91-8,92) μmol/L], συγκριτικά με την ευγλυκαιμία [9,23 (6,21-11,72) μmol/L] (p=0,005). Όλοι οι υπόλοιποι δείκτες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή στην υπογλυκαιμία συγκριτικά με την ευγλυκαιμία. Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι η υπογλυκαιμία, που συμβαίνει στην καθημερινή κλινική πρακτική δεν επηρεάζει το οξειδωτικό στρες. Με δεδομένο ότι μόνο τα επίπεδα του δείκτη TBARS μειώθηκαν σημαντικά στην υπογλυκαιμία, ενώ τα επίπεδα της MDA, που είναι επίσης δείκτης υπεροξειδωσης των λιπιδίων δε μεταβλήθηκαν σημαντικά, αυτό το εύρημα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε μελλοντικές μελέτες.

8.SUMMARY

Hypoglycemia has been associated with complications from the vasculature. The contributing effects of oxidative stress (OS) on these actions have not been sufficiently studied, especially in daily, routine clinical practice. We examined the

association of hypoglycemia encountered in daily clinical practice with biomarkers of OS and endogenous antioxidant activity in persons with type 1 (T1D) or type 2 (T2D) diabetes who experienced spontaneous hypoglycemia in the outpatient Diabetes Clinics of two major University Hospitals as well as individuals without diabetes, who had fasting or postprandial hypoglycemic episodes. Several biomarkers of OS (MDA, ADMA, ox-LDL, 3-NT, TBARS) and antioxidant capacity (TAC, superoxide scavenging capacity, hydroxyl radical scavenging capacity, reducing power, ABTS) were measured on blood drawn at the time of detection of hypoglycemia and on another day, under euglycemic conditions. In 31 participants (mean age [\pm SD] 52.2 \pm 21.1 years, 45.2% males), 14 (45.2%) with T2D, 12 (38.7%) with T1D, and 5 (16.1%) without diabetes, no difference in any of the examined biomarkers was found, except for levels of TBARS, a biomarker of lipid peroxidation, which showed significantly lower values during hypoglycemia ($p=0.005$) as compared with euglycemia. Our study suggests that hypoglycemia encountered in daily clinical practice does not affect OS. Given that only TBARS levels were affected, while MDA, another biomarker of lipid peroxidation, was not, this finding needs confirmation in more extensive studies.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] K. Maiese, “New Insights for Oxidative Stress and Diabetes Mellitus.,” *Oxidative medicine and cellular longevity*, vol. 2015, p. 875961, 2015.
- [2] E. Niki, “Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress?,” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 595, pp. 19–24, Apr. 2016.
- [3] D. J. Betteridge, “What is oxidative stress?,” *Metabolism: clinical and experimental*, vol. 49, no. 2 Suppl 1, pp. 3–8, Feb. 2000.
- [4] J. P. Kehrer and L.-O. Klotz, “Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health,” *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 45, no. 9, pp. 765–798, Oct. 2015.
- [5] W. Dröge, “Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function,” *Physiological Reviews*, vol. 82, no. 1, pp. 47–95, Jan. 2002.

- [6] A. Daiber *et al.*, “Crosstalk of mitochondria with NADPH oxidase via reactive oxygen and nitrogen species signalling and its role for vascular function,” *British Journal of Pharmacology*, vol. 174, no. 12. John Wiley and Sons Inc., pp. 1670–1689, 2017.
- [7] V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, and N. Chandra, “Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health,” *Pharmacognosy Reviews*, vol. 4, no. 8, pp. 118–126, Jul. 2010.
- [8] P. Pacher, J. S. Beckman, and L. Liaudet, “Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease,” *Physiological Reviews*, vol. 87, no. 1, pp. 315–424, Jan. 2007.
- [9] J.-M. Lü, P. H. Lin, Q. Yao, and C. Chen, “Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems,” *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 14, no. 4, pp. 840–860, Apr. 2010.
- [10] E. Mullarky and L. C. Cantley, “Diverting Glycolysis to Combat Oxidative Stress,” in *Innovative Medicine*, Springer Japan, 2015, pp. 3–23.
- [11] A. W. Segal, “HOW NEUTROPHILS KILL MICROBES,” *Annual Review of Immunology*, vol. 23, no. 1, pp. 197–223, Apr. 2005.
- [12] H. Sies, “Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress,” *Redox Biology*, vol. 11. Elsevier B.V., pp. 613–619, 01-Apr-2017.
- [13] M. D. Brand, “Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 100. Elsevier Inc., pp. 14–31, 01-Nov-2016.
- [14] K. Aschbacher, A. O’Donovan, O. M. Wolkowitz, F. S. Dhabhar, Y. Su, and E. Epel, “Good stress, bad stress and oxidative stress: Insights from anticipatory cortisol reactivity,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 38, no. 9, pp. 1698–1708, Sep. 2013.
- [15] N. T. Moldogazieva, I. M. Mokhosoev, T. I. Mel’nikova, S. P. Zavadskiy, A.

- N. Kuz'menko, and A. A. Terentiev, "Dual Character of Reactive Oxygen, Nitrogen, and Halogen Species: Endogenous Sources, Interconversions and Neutralization," *Biochemistry (Moscow)*, vol. 85, no. Suppl 1. Pleiades Publishing, pp. S56–S78, 01-Jan-2020.
- [16] T. Liu, A. Stern, L. J. Roberts, and J. D. Morrow, "The Isoprostanes: Novel Prostaglandin-Like Products of the Free Radical-Catalyzed Peroxidation of Arachidonic Acid," *Journal of Biomedical Science*, vol. 6, no. 4, pp. 226–235, 1999.
- [17] M. P. Murphy, "How mitochondria produce reactive oxygen species," *Biochemical Journal*, vol. 417, no. 1. Biochem J, pp. 1–13, 01-Jan-2009.
- [18] D. A. Kostić, D. S. Dimitrijević, G. S. Stojanović, I. R. Palić, A. S. Dordević, and J. D. Ickovski, "Xanthine oxidase: Isolation, assays of activity, and inhibition," *Journal of Chemistry*. Hindawi Publishing Corporation, p. 294858, 23-Feb-2015.
- [19] F. J. Gonzalez, "Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: Studies with CYP2E1," *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, vol. 569, no. 1–2. Mutat Res, pp. 101–110, 06-Jan-2005.
- [20] S. Luo, H. Lei, H. Qin, and Y. Xia, "Molecular Mechanisms of Endothelial NO Synthase Uncoupling," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, no. 22, pp. 3548–3553, Jun. 2014.
- [21] W. M. Nauseef, "Myeloperoxidase in human neutrophil host defence," *Cellular Microbiology*, vol. 16, no. 8. Blackwell Publishing Ltd, pp. 1146–1155, 2014.
- [22] I. S. Young and J. V Woodside, "Antioxidants in health and disease.," *Journal of clinical pathology*, vol. 54, no. 3, pp. 176–86, Mar. 2001.
- [23] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. D. Cronin, M. Mazur, and J. Telser, "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease," *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 39, no. 1, pp. 44–84, Jan. 2007.

- [24] B. Halliwell and J. M. Gutteridge, "The definition and measurement of antioxidants in biological systems.," *Free radical biology & medicine*, vol. 18, no. 1, pp. 125–6, Jan. 1995.
- [25] B. Halliwell, "Biochemistry of oxidative stress," *Biochemical Society Transactions*, vol. 35, no. 5, pp. 1147–1150, Nov. 2007.
- [26] D. Giugliano, "Dietary antioxidants for cardiovascular prevention.," *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, vol. 10, no. 1, pp. 38–44, Feb. 2000.
- [27] K. H. Cheeseman and T. F. Slater, "An introduction to free radical biochemistry.," *British medical bulletin*, vol. 49, no. 3, pp. 481–93, Jul. 1993.
- [28] J. K. Willcox, S. L. Ash, and G. L. Catignani, "Antioxidants and Prevention of Chronic Disease," *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, vol. 44, no. 4, pp. 275–295, Jul. 2004.
- [29] Z. Hracsko, H. Orvos, Z. Novak, A. Pal, and I. S. Varga, "Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation.," *Redox report : communications in free radical research*, vol. 13, no. 1, pp. 11–6, Feb. 2008.
- [30] E. Herrera and C. Barbas, "Vitamin E: Action, metabolism and perspectives," *Journal of Physiology and Biochemistry*, vol. 57, no. 1. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Navarra, pp. 43–56, 2001.
- [31] S. J. Padayatty *et al.*, "Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention," *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 22, no. 1, pp. 18–35, Feb. 2003.
- [32] E. J. Johnson, "The role of carotenoids in human health.," *Nutrition in clinical care : an official publication of Tufts University*, vol. 5, no. 2. Nutr Clin Care, pp. 56–65, 2002.
- [33] N. J. Miller, J. Sampson, L. P. Candeias, P. M. Bramley, and C. A. Rice-Evans, "Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls," *FEBS Letters*, vol. 384, no. 3, pp. 240–242, Apr. 1996.

- [34] L. Monnier, C. Colette, and D. Owens, "The glyceemic triumvirate and diabetic complications: Is the whole greater than the sum of its component parts?," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 95, no. 3. pp. 303–311, Mar-2012.
- [35] P. Saeedi *et al.*, "Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 157, p. 107843, Sep. 2019.
- [36] C. Bommer *et al.*, "Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030," *Diabetes Care*, vol. 41, no. 5, pp. 963–970, May 2018.
- [37] K. Makrilakis *et al.*, "Comparison of health-related quality of Life (HRQOL) among patients with pre-diabetes, diabetes and normal glucose tolerance, using the 15D-HRQOL questionnaire in Greece: The DEPLAN study," *BMC Endocrine Disorders*, vol. 18, no. 1, p. 32, 2018.
- [38] American Diabetes Association, "4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020," *Diabetes care*, vol. 43. NLM (Medline), pp. S37–S47, 01-Jan-2020.
- [39] M. Brownlee and A. Cerami, "The biochemistry of the complications of diabetes mellitus.," *Annual review of biochemistry*, vol. 50, no. 1, pp. 385–432, Jun. 1981.
- [40] M. Brownlee, "Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications," *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 813–820, Dec. 2001.
- [41] A. Ceriello and E. Motz, "Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited.," *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, vol. 24, no. 5, pp. 816–23, May 2004.
- [42] J. L. Evans, B. A. Maddux, and I. D. Goldfine, "The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance.," *Antioxidants & redox signaling*, vol. 7, no. 7–8, pp. 1040–52, 2005.

- [43] S. Tangvarasittichai, "Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus," *World Journal of Diabetes*, vol. 6, no. 3, p. 456, Apr. 2015.
- [44] C. Sardu *et al.*, "Inflammatory cytokines and SIRT1 levels in subcutaneous abdominal fat: Relationship with cardiac performance in overweight pre-diabetics patients," *Frontiers in Physiology*, vol. 9, p. 1030, Aug. 2018.
- [45] E. Rappou *et al.*, "Weight loss is associated with increased NAD⁺/SIRT1 expression but reduced PARP activity in white adipose tissue," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 101, no. 3, pp. 1263–1273, Mar. 2016.
- [46] Y. Huang, X. Cai, W. Mai, M. Li, and Y. Hu, "Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: Systematic review and meta-analysis," *BMJ (Online)*, vol. 355, p. i5953, 2016.
- [47] C. Sardu *et al.*, "Pericoronary fat inflammation and Major Adverse Cardiac Events (MACE) in prediabetic patients with acute myocardial infarction: Effects of metformin," *Cardiovascular Diabetology*, vol. 18, no. 1, p. 126, Sep. 2019.
- [48] D. Giugliano, A. Ceriello, and G. Paolisso, "Oxidative stress and diabetic vascular complications.," *Diabetes care*, vol. 19, no. 3, pp. 257–67, Mar. 1996.
- [49] S. M. Son, "Role of vascular reactive oxygen species in development of vascular abnormalities in diabetes," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 77, no. 3, pp. S65–S70, Sep. 2007.
- [50] S. P. Wolff and R. T. Dean, "Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes," *Biochemical Journal*, vol. 245, no. 1, pp. 243–250, 1987.
- [51] J. V. Hunt, R. T. Dean, and S. P. Wolff, "Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing," *Biochemical Journal*, vol. 256, no. 1, pp. 205–212, 1988.

- [52] P. Martín-Gallán, A. Carrascosa, M. Gussinyé, and C. Domínguez, “Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 34, no. 12, pp. 1563–1574, Jun. 2003.
- [53] K. Haskins *et al.*, “Oxidative stress in type 1 diabetes,” in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, vol. 1005, no. 1, pp. 43–54.
- [54] G. Marra *et al.*, “Early increase of oxidative stress and reduced antioxidant defenses in patients with uncomplicated type 1 diabetes: A case for gender difference,” *Diabetes Care*, vol. 25, no. 2, pp. 370–375, Feb. 2002.
- [55] D. M. Niedowicz and D. L. Daleke, “The role of oxidative stress in diabetic complications,” *Cell Biochemistry and Biophysics*, vol. 43, no. 2, pp. 289–330, Oct. 2005.
- [56] Burgos-Morón *et al.*, “Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, no. 9, p. 1385, Sep. 2019.
- [57] D. Bonnefont-Rousselot, “Glucose and reactive oxygen species.,” *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, vol. 5, no. 5, pp. 561–8, Sep. 2002.
- [58] F. Giacco and M. Brownlee, “Oxidative Stress and Diabetic Complications,” *Circulation Research*, vol. 107, no. 9, pp. 1058–1070, Oct. 2010.
- [59] M. Brownlee, “The Pathobiology of Diabetic Complications,” *Diabetes*, vol. 54, no. 6, pp. 1615–1626, 2005.
- [60] R. G. Tilton, K. Chang, J. R. Nyengaard, M. Van den Enden, Y. Ido, and J. R. Williamson, “Inhibition of sorbitol dehydrogenase. Effects on vascular and neural dysfunction in streptozocin-induced diabetic rats.,” *Diabetes*, vol. 44, no. 2, pp. 234–42, Feb. 1995.
- [61] E. Ciuchi, P. Odetti, and R. Prando, “Relationship between glutathione and sorbitol concentrations in erythrocytes from diabetic patients.,” *Metabolism: clinical and experimental*, vol. 45, no. 5, pp. 611–3, May 1996.

- [62] B. S. Szwegold, F. Kappler, and T. R. Brown, "Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats," *Science*, vol. 247, no. 4941, pp. 451–454, 1990.
- [63] A. Ceriello, P. Dello Russo, P. Amstad, and P. Cerutti, "High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture; Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress," *Diabetes*, vol. 45, no. 4, pp. 471–477, 1996.
- [64] P. C. Chikezie, O. A. Ojiako, and A. C. Ogbuji, "Oxidative stress in diabetes mellitus," *Integr Obesity Diabetes*, vol. 1, no. 3, pp. 71–79, 2015.
- [65] A. W. Stitt, A. J. Jenkins, and M. E. Cooper, "Advanced glycation end products and diabetic complications.," *Expert opinion on investigational drugs*, vol. 11, no. 9, pp. 1205–23, Sep. 2002.
- [66] C. Helou *et al.*, "Microorganisms and Maillard reaction products: a review of the literature and recent findings.," *Amino acids*, vol. 46, no. 2, pp. 267–77, Feb. 2014.
- [67] D. Aronson and E. J. Rayfield, "How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms.," *Cardiovascular diabetology*, vol. 1, p. 1, Apr. 2002.
- [68] V. P. Singh, A. Bali, N. Singh, and A. S. Jaggi, "Advanced glycation end products and diabetic complications," *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 18, no. 1. Korean Physiological Soc. and Korean Soc. of Pharmacology, pp. 1–14, 2014.
- [69] N. Ahmed *et al.*, "Methylglyoxal-Derived Hydroimidazolone Advanced Glycation End-Products of Human Lens Proteins," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 44, no. 12, pp. 5287–5292, Dec. 2003.
- [70] S. Y. Rhee and Y. S. Kim, "The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications," *Diabetes and Metabolism Journal*, vol. 42, no. 3, pp. 188–195, Jun. 2018.
- [71] S. Yamagishi and T. Imaizumi, "Diabetic Vascular Complications: Pathophysiology, Biochemical Basis and Potential Therapeutic Strategy,"

- Current Pharmaceutical Design*, vol. 11, no. 18, pp. 2279–2299, Jul. 2005.
- [72] C.-L. Hsieh *et al.*, “Kinetic analysis on the sensitivity of glucose- or glyoxal-induced LDL glycation to the inhibitory effect of *Psidium guajava* extract in a physiomimic system.,” *Bio Systems*, vol. 88, no. 1–2, pp. 92–100, Mar. 2007.
- [73] H. Yonekura, Y. Yamamoto, S. Sakurai, T. Watanabe, and H. Yamamoto, “Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes-induced vascular injury.,” *Journal of pharmacological sciences*, vol. 97, no. 3, pp. 305–11, Mar. 2005.
- [74] M. B. Manigrasso, J. Juranek, R. Ramasamy, and A. M. Schmidt, “Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications,” *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 25, no. 1, pp. 15–22, Jan-2014.
- [75] H. Yonekura *et al.*, “Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury,” *Biochemical Journal*, vol. 370, no. 3, pp. 1097–1109, Mar. 2003.
- [76] A. M. Schmidt *et al.*, “Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes.,” *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 96, no. 3, pp. 1395–1403, Sep. 1995.
- [77] D. Han *et al.*, “Induction of receptor for advanced glycation end products by insufficient leptin action triggers pancreatic β -cell failure in type 2 diabetes,” *Genes to Cells*, vol. 18, no. 4, pp. 302–314, Apr. 2013.
- [78] M. Lu *et al.*, “Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression.,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 101, no. 6, pp. 1219–1224, Mar. 1998.
- [79] R. Bucala *et al.*, “Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 91, no. 20, pp. 9441–9445, Sep. 1994.

- [80] A. M. Schmidt and D. Stern, "Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection.," *Current atherosclerosis reports*, vol. 2, no. 5. Curr Atheroscler Rep, pp. 430–436, 2000.
- [81] T. Wendt *et al.*, "Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes.," *Current atherosclerosis reports*, vol. 4, no. 3. Curr Atheroscler Rep, pp. 228–237, 2002.
- [82] K. Nakamura *et al.*, "Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 23, no. 5, pp. 368–371, Jul. 2007.
- [83] S. F. Steinberg, "Structural basis of protein kinase C isoform function," *Physiological Reviews*, vol. 88, no. 4. pp. 1341–1378, Oct-2008.
- [84] P. Xia, T. Inoguchi, T. S. Kern, R. L. Engerman, P. J. Oates, and G. L. King, "Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia," *Diabetes*, vol. 43, no. 9, pp. 1122–1129, 1994.
- [85] H. Konishi *et al.*, "Activation of protein kinase C by tyrosine phosphorylation in response to H₂O₂," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 94, no. 21, pp. 11233–11237, Oct. 1997.
- [86] T. Nishikawa *et al.*, "Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage," *Nature*, vol. 404, no. 6779, pp. 787–790, Apr. 2000.
- [87] H. Ha, M. R. Yu, Y. J. Choi, M. Kitamura, and H. B. Lee, "Role of high glucose-induced nuclear factor-kappaB activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells.," *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, vol. 13, no. 4, pp. 894–902, Apr. 2002.
- [88] N. Das Evcimen and G. L. King, "The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes.," *Pharmacological research*, vol. 55, no. 6, pp. 498–510, Jun. 2007.

- [89] P. Geraldès and G. L. King, "Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications," *Circulation Research*, vol. 106, no. 8. pp. 1319–1331, 30-Apr-2010.
- [90] L. Wells, K. Vosseller, and G. W. Hart, "Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: Signal transduction and O-GlcNAc," *Science*, vol. 291, no. 5512. pp. 2376–2378, 23-Mar-2001.
- [91] M. G. Buse, "Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status.," *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*, vol. 290, no. 1, pp. E1–E8, Jan. 2006.
- [92] X.-L. Du *et al.*, "Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 97, no. 22, pp. 12222–12226, 2000.
- [93] V. Kolm-Litty, U. Sauer, A. Nerlich, R. Lehmann, and E. D. Schleicher, "High glucose-induced transforming growth factor β 1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 101, no. 1, pp. 160–169, Jan. 1998.
- [94] L. R. James *et al.*, "Flux through the hexosamine pathway is a determinant of nuclear factor kappaB- dependent promoter activation.," *Diabetes*, vol. 51, no. 4, pp. 1146–56, Apr. 2002.
- [95] R. J. Copeland, J. W. Bullen, and G. W. Hart, "Cross-talk between GlcNAcylation and phosphorylation: Roles in insulin resistance and glucose toxicity," *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 295, no. 1. pp. E17-28, Jul-2008.
- [96] B. Musicki, M. F. Kramer, R. E. Becker, and A. L. Burnett, "Inactivation of phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (Ser-1177) by O-GlcNAc in diabetes-associated erectile dysfunction," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 33, pp. 11870–11875, Aug. 2005.

- [97] D. C. Wallace, "Diseases of the Mitochondrial DNA," *Annual Review of Biochemistry*, vol. 61, no. 1, pp. 1175–1212, Jun. 1992.
- [98] X. Du *et al.*, "Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 112, no. 7, pp. 1049–1057, 2003.
- [99] C. S. Sultan *et al.*, "Impact of carbonylation on glutathione peroxidase-1 activity in human hyperglycemic endothelial cells," *Redox Biology*, vol. 16, pp. 113–122, Jun. 2018.
- [100] Y. Mikhed, A. Daiber, and S. Steven, "Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16, no. 7. MDPI AG, pp. 15918–15953, 13-Jul-2015.
- [101] E. M. Zakaria, H. M. El-Bassossy, N. N. El-Maraghy, A. F. Ahmed, and A. A. Ali, "PARP-1 inhibition alleviates diabetic cardiac complications in experimental animals," *European Journal of Pharmacology*, vol. 791, pp. 444–454, 2016.
- [102] W. D. Qin *et al.*, "Poly(ADP-ribose) polymerase 1 inhibition protects cardiomyocytes from inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy," *Oncotarget*, vol. 7, no. 24, pp. 35618–35631, 2016.
- [103] D. Holten, D. Procsal, and H. L. Chang, "Regulation of pentose phosphate pathway dehydrogenases by NADP⁺ NADPH ratios," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 68, no. 2, pp. 436–441, Jan. 1976.
- [104] R. C. Stanton, "Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival," *IUBMB Life*, vol. 64, no. 5. IUBMB Life, pp. 362–369, May-2012.
- [105] E. Wright, J. L. Scism-Bacon, and L. C. Glass, "Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia.," *International journal of clinical practice*, vol. 60, no. 3, pp. 308–14, Mar. 2006.
- [106] R. W. Beck, C. G. Connor, D. M. Mullen, D. M. Wesley, and R. M. Bergenstal, "The fallacy of average: How using hba1c alone to assess glycemic control can

- be misleading,” *Diabetes Care*, vol. 40, no. 8, pp. 994–999, Aug. 2017.
- [107] A. Ceriello and M. A. Ihnat, “‘Glycaemic variability’: a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting,” *Diabetic Medicine*, vol. 27, no. 8, pp. 862–867, Jan. 2010.
- [108] I. B. Hirsch, “Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Of course it does!,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 8, pp. 1610–1614, Aug. 2015.
- [109] T. Nakagami and DECODA Study Group, “Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin,” *Diabetologia*, vol. 47, no. 3, pp. 385–394, Mar. 2004.
- [110] S. Suh and J. H. Kim, “Glycemic variability: How do we measure it and why is it important?,” *Diabetes and Metabolism Journal*, vol. 39, no. 4. Korean Diabetes Association, pp. 273–282, 2015.
- [111] A. Ceriello, L. Monnier, and D. Owens, “Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications,” *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 7, no. 3. Lancet Publishing Group, pp. 221–230, 01-Mar-2019.
- [112] G. Su *et al.*, “Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes,” *Cardiovascular Diabetology*, vol. 10, p. 19, Feb. 2011.
- [113] C. Gorst *et al.*, “Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 12, pp. 2354–2369, Dec. 2015.
- [114] G. McGarraugh, “The chemistry of commercial continuous glucose monitors,” *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 11 Suppl 1, pp. S17–S24, 2009.
- [115] D. Rodbard, “New and Improved Methods to Characterize Glycemic Variability Using Continuous Glucose Monitoring,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 11, no. 9, pp. 551–565, Sep. 2009.
- [116] T. Danne *et al.*, “International consensus on use of continuous glucose monitoring,” *Diabetes Care*, vol. 40, no. 12, pp. 1631–1640, Dec. 2017.

- [117] J. H. DeVries, “Glucose variability: Where it is important and how to measure it,” *Diabetes*, vol. 62, no. 5, pp. 1405–1408, May-2013.
- [118] E. S. Kilpatrick, A. S. Rigby, and S. L. Atkin, “Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 10, pp. 1901–1903, Oct. 2009.
- [119] S. E. Siegelaar, T. Barwari, W. Kulik, J. B. Hoekstra, and J. H. DeVries, “No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 5, no. 1, pp. 86–92, 2011.
- [120] J. M. Lachin *et al.*, “Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial,” *Diabetes Care*, vol. 40, no. 6, pp. 777–783, Jun. 2017.
- [121] S. Frontoni, P. Di Bartolo, A. Avogaro, E. Bosi, G. Paolisso, and A. Ceriello, “Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 102, no. 2, pp. 86–95, Nov-2013.
- [122] C. L. Lee *et al.*, “Trajectories of fasting plasma glucose variability and mortality in type 2 diabetes,” *Diabetes and Metabolism*, vol. 44, no. 2, pp. 121–128, Mar. 2018.
- [123] S. S. Wightman, C. A. R. Sainsbury, and G. C. Jones, “Visit-to-visit HbA1c variability and systolic blood pressure (SBP) variability are significantly and additively associated with mortality in individuals with type 1 diabetes: An observational study,” *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 20, no. 4, pp. 1014–1017, Apr. 2018.
- [124] M. Gohbara *et al.*, “Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Correlates With Non-Culprit Vessel Coronary Plaque Vulnerability in Patients With First-Episode Acute Coronary Syndrome - Optical Coherence Tomography Study.,” *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, vol. 80, no. 1, pp. 202–10, 2016.
- [125] H. K. Yang *et al.*, “Association between hemoglobin A1c variability and

- subclinical coronary atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes,” *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 29, no. 6, pp. 776–782, 2015.
- [126] J.-B. Su *et al.*, “The association of long-term glycaemic variability versus sustained chronic hyperglycaemia with heart rate-corrected QT interval in patients with type 2 diabetes,” *PLoS one*, vol. 12, no. 8, p. e0183055, 2017.
- [127] S. Kalopita *et al.*, “Relationship between autonomic nervous system function and continuous interstitial glucose measurement in patients with type 2 diabetes,” *Journal of diabetes research*, vol. 2014, p. 835392, Jan. 2014.
- [128] J. Fleischer *et al.*, “Glycemic variability is associated with reduced cardiac autonomic modulation in women with type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 4, pp. 682–688, Apr. 2015.
- [129] J. E. Jun *et al.*, “The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes,” *Cardiovascular Diabetology*, vol. 14, no. 1, p. 70, Jun. 2015.
- [130] L. Quagliaro, L. Piconi, R. Assaloni, L. Martinelli, E. Motz, and A. Ceriello, “Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation,” *Diabetes*, vol. 52, no. 11, pp. 2795–804, Nov. 2003.
- [131] Y. Saisho, “Glycemic variability and oxidative stress: A link between diabetes and cardiovascular disease?,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 15, no. 10. MDPI AG, pp. 18381–18406, 13-Oct-2014.
- [132] M. Maeda, T. Hayashi, N. Mizuno, Y. Hattori, and M. Kuzuya, “Intermittent high glucose implements stress-induced senescence in human vascular endothelial cells: Role of superoxide production by NADPH oxidase,” *PLoS ONE*, vol. 10, no. 4, p. e0123169., Apr. 2015.
- [133] S. C. Jones, H. J. Saunders, W. Qi, and C. A. Pollock, “Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells,” *Diabetologia*, vol. 42, no. 9, pp. 1113–9, Sep. 1999.

- [134] L. Piconi *et al.*, “Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction,” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 22, no. 3, pp. 198–203, May 2006.
- [135] E. M. Horváth *et al.*, “Rapid ‘glycaemic swings’ induce nitrosative stress, activate poly(ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus,” *Diabetologia*, vol. 52, no. 5, pp. 952–961, 2009.
- [136] A. Risso, F. Mercuri, L. Quagliaro, G. Damante, and A. Ceriello, “Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture,” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 281, no. 5, pp. E924–E930, Nov. 2001.
- [137] A. Ceriello *et al.*, “Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients,” *Diabetes*, vol. 57, no. 5, pp. 1349 LP – 1354, May 2008.
- [138] L. Monnier, E. Mas, C. Ginet, and *et al.*, “Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes,” *JAMA*, vol. 295, no. 14, pp. 1681–1687, Apr. 2006.
- [139] A. Di Flaviani *et al.*, “Impact of Glycemic and Blood Pressure Variability on Surrogate Measures of Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetic Patients,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 7, pp. 1605 LP – 1609, Jul. 2011.
- [140] A. Ceriello *et al.*, “Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes,” *Diabetes*, vol. 61, no. 11, pp. 2993–2997, Nov. 2012.
- [141] I. M. E. Wentholt, W. Kulik, R. P. J. Michels, J. B. L. Hoekstra, and J. H. DeVries, “Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes,” *Diabetologia*, vol. 51, no. 1, p. 183, 2007.
- [142] E. S. Kilpatrick, A. S. Rigby, K. Goode, and S. L. Atkin, “Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of

- hypoglycaemia in type 1 diabetes.,” *Diabetologia*, vol. 50, no. 12, pp. 2553–61, Dec. 2007.
- [143] L. Monnier, A. Wojtusciszyn, C. Colette, and D. Owens, “The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes.,” *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 13, no. 8, pp. 813–8, Aug. 2011.
- [144] K. Khunti, M. Davies, A. Majeed, B. L. Thorsted, M. L. Wolden, and S. K. Paul, “Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study.,” *Diabetes care*, vol. 38, no. 2, pp. 316–22, Feb. 2015.
- [145] H. C. Gerstein *et al.*, “Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.,” *The New England journal of medicine*, vol. 358, no. 24, pp. 2545–2559, 2008.
- [146] E. R. Seaquist *et al.*, “The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study.,” *Diabetes care*, vol. 35, no. 2, pp. 409–14, Feb. 2012.
- [147] P. Singh, A. Jain, and G. Kaur, “Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage.,” *Molecular and cellular biochemistry*, vol. 260, no. 1–2, pp. 153–9, May 2004.
- [148] J. K. Snell-Bergeon and R. P. Wadwa, “Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease.,” *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 14 Suppl 1, pp. S51-8, Jun. 2012.
- [149] S. A. Amiel *et al.*, “Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management,” *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 7, no. 5. Lancet Publishing Group, pp. 385–396, 01-May-2019.
- [150] K. Makrilakis *et al.*, “Hypoglycaemia causes both daytime and nighttime QTc interval prolongation in patients with type 2 diabetes receiving insulin treatment,” *Diabetes and Metabolism*, vol. 44, no. 2. Elsevier Masson SAS, pp. 175–177, 01-Mar-2018.

- [151] R. A. Hutton, D. Mikhailidis, K. M. Dormandy, and J. Ginsburg, "Platelet aggregation studies during transient hypoglycaemia: a potential method for evaluating platelet function.," *Journal of clinical pathology*, vol. 32, no. 5, pp. 434–8, May 1979.
- [152] R. J. Wright, D. E. Newby, D. Stirling, C. A. Ludlam, I. A. Macdonald, and B. M. Frier, "Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes.," *Diabetes care*, vol. 33, no. 7, pp. 1591–7, Jul. 2010.
- [153] J. M. Ratter *et al.*, "Proinflammatory Effects of Hypoglycemia in Humans With or Without Diabetes," *Diabetes*, vol. 66, no. 4, pp. 1052–1061, Apr. 2017.
- [154] Z. Dagher, N. Ruderman, K. Tornheim, and Y. Ido, "Acute regulation of fatty acid oxidation and AMP-activated protein kinase in human umbilical vein endothelial cells," *Circulation Research*, vol. 88, no. 12, pp. 1276–1282, Jun. 2001.
- [155] S. Cardoso *et al.*, "Insulin-induced recurrent hypoglycemia exacerbates diabetic brain mitochondrial dysfunction and oxidative imbalance," *Neurobiology of Disease*, vol. 49, pp. 1–12, Jan. 2013.
- [156] L. Razavi Nematollahi *et al.*, "Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects," *Metabolism*, vol. 58, no. 4, pp. 443–448, Apr. 2009.
- [157] N. Gogitidze Joy, M. S. Hedrington, V. J. Briscoe, D. B. Tate, A. C. Ertl, and S. N. Davis, "Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals.," *Diabetes care*, vol. 33, no. 7, pp. 1529–35, Jul. 2010.
- [158] A. Ceriello *et al.*, "Glucagon-Like Peptide 1 Reduces Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress Induced by Both Hyperglycemia and Hypoglycemia in Type 1 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 8, pp. 2346–2350, Aug. 2013.
- [159] Andreadou, I.; Iliodromitis, E.K.; Mikros, E.; Bofilis, E.; Zoga, A.; Constantinou, M.; Tsantili-Kakoulidou, A.; Kremastinos, D.T. Melatonin does

- not prevent the protection of ischemic preconditioning in vivo despite its antioxidant effect against oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* **2004**, *37*, 500–510, doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2004.05.005.
- [160] Ikonomidis, I.; Tzortzis, S.; Andreadou, I.; Paraskevaïdis, I.; Katseli, C.; Katsimbri, P.; Pavlidis, G.; Parissis, J.; Kremastinos, D.; Anastasiou-Nana, M.; et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2014**, *7*, 619–628, doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001193.
- [161] Lambadiari, V.; Thymis, J.; Kouretas, D.; Skaperda, Z.; Tekos, F.; Kousathana, F.; Kountouri, A.; Balampanis, K.; Parissis, J.; Andreadou, I.; et al. Effects of a 12-Month Treatment with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Oxidant and Antioxidant Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* **2021**, *10*, 1379, doi:10.3390/ANTIOX10091379.
- [162] Aguilar Diaz De Leon, J.; Borges, C.R. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *J. Vis. Exp.* **2020**, *2020*, e61122, doi:10.3791/61122.
- [163] Yilmaz, G.; Yilmaz, F.M.; Aral, Y.; Yucel, D. Levels of serum sialic acid and thiobarbituric acid reactive substances in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Lab. Anal.* **2007**, *21*, 260–264, doi:10.1002/JCLA.20181.
- [164] de Toledo, F.W.; Grundler, F.; Goutzourelas, N.; Tekos, F.; Vassi, E.; Mesnage, R.; Kouretas, D. Influence of Long-Term Fasting on Blood Redox Status in Humans. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* **2020**, *9*, 1–15, doi:10.3390/ANTIOX9060496.
- [165] Griesmacher, A.; Kindhauser, M.; Andert, S.E.; Schreiner, W.; Toma, C.; Knoebl, P.; Pietschmann, P.; Prager, R.; Schnack, C.; Schemthaler, G.; et al.

- Enhanced serum levels of thiobarbituric-acid-reactive substances in diabetes mellitus. *Am. J. Med.***1995**, *98*, 469–475, doi:10.1016/S0002-9343(99)80347-7.
- [166] Evans, J.L.; Goldfine, I.D.; Maddux, B.A.; Grodsky, G.M. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes***2003**, *52*, 1–8, doi:10.2337/DIABETES.52.1.1.
- [167] King, G.L.; Loeken, M.R. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem. Cell Biol.***2004**, *122*, 333–338, doi:10.1007/S00418-004-0678-9.
- [168] Wang, X.; Gu, C.; He, W.; Ye, X.; Chen, H.; Zhang, X.; Hai, C. Glucose oxidase induces insulin resistance via influencing multiple targets in vitro and in vivo: The central role of oxidative stress. *Biochimie***2012**, *94*, 1705–1717, doi:10.1016/J.BIOCHI.2012.03.024.
- [169] Király, M.A.; Campbell, J.; Park, E.; Bates, H.E.; Yue, J.T.Y.; Rao, V.; Matthews, S.G.; Bikopoulos, G.; Rozakis-Adcock, M.; Giacca, A.; et al. Exercise maintains euglycemia in association with decreased activation of c-Jun NH2-terminal kinase and serine phosphorylation of IRS-1 in the liver of ZDF rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.***2010**, *298*, E671-82, doi:10.1152/AJPENDO.90575.2008.
- [170] Ide, T.; Tsutsui, H.; Ohashi, N.; Hayashidani, S.; Suematsu, N.; Tsuchihashi, M.; Tamai, H.; Takeshita, A. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.***2002**, *22*, 438–442, doi:10.1161/HQ0302.104515.
- [171] Fabbrini, E.; Serafini, M.; Colic Baric, I.; Hazen, S.L.; Klein, S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes***2014**, *63*, 976–981, doi:10.2337/DB13-1396.
- [172] Spirlandeli, A.L.; Deminice, R.; Jordao, A.A. Plasma malondialdehyde as biomarker of lipid peroxidation: effects of acute exercise. *Int. J. Sports Med.***2014**, *35*, 14–18, doi:10.1055/S-0033-1345132.

