

Bibliografie

1. D.Marian. Anatomia si Semiologia chirurgicala a abdomenului. Tîrgu Mureş, 2006.
2. V.Ranga. Anatomia omului viscere. Bucureşti, 1994.
3. Z.Iagnov. Anatomia omului viscere. Bucureşti, 1958.
4. Е.А. Вагнер, В.А.Журавлев. Инструментальная диагностика. Москва, 1981.
5. Н.К.Лысьонков. Мануал де анатомие нормалэ а омулуй. Кишинэу, 1968.

ASPECTE PATOGENETICE ALE COMPLICAȚIILOR CRONICE ÎN DIABETUL ZAHARAT

Tatiana Cucu

(Conducător științific – dr în medicină, prof. univ A. Iarovi)
Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică

Sammary

Pathogenetic aspects of chronic complications in diabetes mellitus

Chronic hyperglycemia in Diabetes Mellitus (DM) represents the basis of the production of chronic lesions, specific for this pathology. Its negative effects are realized by the means of forcing some abnormal metabolic pathways, among which the most important ones are:

1. Enzymatic and non-enzymatic protein glycosylation;
2. Excessive activation of the polyol pathway;
3. Stimulation of free oxygen radicals' production and the decrease of the antioxidative capacity.

Enzymatic and non-enzymatic protein glycosylation leads to the production of AGE (advanced glycosylation end-products); these ones, in their turn, form the atherosclerotic plate by the means of macrophages' stimulation. Other secondary modifications of protein glycosylation are: altered structure and function of proteins which compose the walls of the blood vessels and the myelin sheath; stimulation of endothelins' production; increase of glycosylated proteins' susceptibility to oxidative stress; thickening of glomerular basement membrane and of the capillary walls, modifications that lead to diabetic micro- and macroangiopathy; modifications of collagen's properties; modifications of crystalline's properties until its opacification (a phenomenon which causes diabetic retinopathy). Glycation also causes dysmetabolic cardiomyopathy, diabetic renal disease and diabetic neuropathy.

Along with an excessive production of sorbitol and fructose, resulted from polyol pathway's activation, hyperglycemia leads to cellular hyperosmolarity, which favours nervous cells' affecting, in its turn, together with the decrease of nervous conduction speed and with the production of some segmentary demyelinations. These changes bring about diabetic neuropathy, including cardiovascular neuropathy too. Thus, a great number of chronic diabetic complications (such as: cataract development, diabetic neuropathy, vascular alterations which lead to atherosclerosis, retinopathy and so on) can be caused by the polyol pathway. Hyperglycemic conditions activate the process of glucose autooxidation, which causes the production of free oxygen radicals. Thus, oxidative stress can lead to macroangiopathy (by the means of the increased synthesis of TX A2 and of trombi's forming), as well as to diabetic renal disease.

DM is also responsible for some changes in the blood properties; erythrocytes become more rigid because of the modifications of cellular membranes, related to protein glycosylation, including hemoglobin glycosylation too. Changes of blood platelets' functions, along with the increase of their agregability, as an answer to the changes to which vascular collagen has been submitted to, and an increased synthesis of TX A2 are also being produced. Vasodilation mediated by endothelial nitric oxide is lowered too.

Rezumat

Hiperglicemia cronică în DZ constituie baza producerii leziunilor cronice specifice acestei patologii. Efectele ei negative se realizează prin forțarea unor căi metabolice anormale, dintre care cele mai importante sunt:

- glicozilarea neenzimatică și enzimatică a proteinelor;
- activarea excesivă a căii polioli;
- stimularea producerii radicalilor liberi de oxigen și a peroxidării lipidelor, și scăderea capacității antioxidante.

Glicozilarea neenzimatică și enzimatică a proteinelor duce la formarea de AGE, aceștia, stimulând macrofagele, favorizează formarea plăcii aterosclerotice. Alte modificări secundare glicozilării proteinelor sunt: alterarea structurii și a funcției proteinelor din componența pereților vasculari și a tecii de mielină; stimularea producerii de endotelină; creșterea susceptibilității proteinelor glicozilate la stresul oxidativ; îngroșarea membranei bazale glomerulare și a pereților capilarelor, modificări ce stau la baza apariției micro- și macroangiopatiei diabetice; modificările proprietăților colagenului; modificarea proprietăților cristalinelor pînă la opacifierea acestuia (fenomen ce determină retinopatia diabetică). De asemenea, glicarea mai stă la baza cardiomiopatiei dismetabolice, nefropatiei și neuropatiei diabetice.

Hiperglicemia, împreună cu o producție excesivă de sorbitol și fructoză, rezultate din activarea căii polioli, duce la hiperosmolaritate celulară, care favorizează afectarea celulei nervoase, cu scăderea vitezei de conducere nervoasă și cu producerea unor demielinizări segmentare. Aceste modificări stau la baza apariției neuropatiei diabetice, inclusiv a celei cardiovasculare. Astfel, un număr mare de complicații ale DZ (cum ar fi: dezvoltarea cataractei; neuropatia diabetică; alterările vasculare ce duc la ateroscleroză, retinopatie etc) pot fi atribuite căii polioli.

În condiții de hiperglicemie, are loc o activare a procesului de autooxidare a glucozei, ceea ce duce la formarea radicalilor liberi de oxigen. Astfel, stresul oxidativ poate duce la formarea macroangiopatiei (prin sinteza crescută de tromboxan A₂ și formarea trombilor), precum și a nefropatiei diabetice.

DZ este responsabil și de apariția unor modificări hemoreologice, în cadrul cărora eritrocitele devin mai rigide, din cauza modificărilor membranelor celulare legate de glicozilarea proteinelor, inclusiv a Hb. Se produc, de asemenea, alterări ale funcției trombocitare, cu creșterea agregabilității lor, ca răspuns la modificările suferite de colagenul vascular și o sinteză crescută de tromboxan A₂. Vasodilatația mediată de oxidul nitric endotelial este scăzută.

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) poate fi definit ca un sindrom, cuprinzînd un grup heterogen de tulburări, care pot avea o etiologie diferită, dar care au în comun hiperglicemia (peste 126 mg/dl, respectiv 6,7 mmol/L), asociată cu modificări în metabolismul lipidelor și proteinelor.

Indicatorul cel mai utilizat al hiperglicemiei cronice, în controlul pe termen lung al DZ, este hemoglobina glicozilată (HbA_{1c}), cu o valoare normală de 6% din hemoglobina (Hb) totală.

Hiperglicemia de lungă durată induce modificări biochimice, funcționale și structurale, care stau la baza apariției complicațiilor cronice specifice diabetului. Secundar hiperglicemiei, se produc mai multe modificări metabolice interrelaționate, dintre care cele mai importante sunt: glicozilarea proteinelor, activarea căii polioli cu acumularea de produși intermediari ai acesteia (sorbitol, fructoza), activarea proteinkinazei C, producerea excesivă de radicali oxizi și/sau scăderea capacității antioxidante a organismului cu creșterea stresului oxidativ.

Cunoașterea patogeniei complicațiilor cronice ale DZ este deosebit de importantă pentru toți medicii, întrucît este dovedită relația de asociere deosebit de puternică dintre hiperglicemie și afectarea microvasculară.

Dacă în DZ tip I complicațiile cronice apar după mai mult timp de evoluție a bolii, în DZ tip II, din cauza întârzierii în stabilirea diagnosticului, mulți (pînă la 50%) dintre pacienți au deja

complicații cronice în momentul diagnosticării. Asocierea frecventă a complicațiilor DZ cu alte afecțiuni, precum hipertensiunea arterială sau dislipidemia, crește marcat riscul cardiovascular al acestor persoane.

Modificări metabolice secundare hiperglicemiei

Glicozilarea neenzimatică

O consecință majoră a hiperglicemiei este glicozilarea non-enzimatică excesivă a proteinelor, în primul rând datorită expunerii de lungă durată la concentrații înalte de glucoză. Glicarea non-enzimatică proteică (reacția Maillard) de către glucoză prezintă o cascadă de reacții de condensare, rearanjări, fragmentări și modificări oxidative. Glucoza se atașează chimic la proteine și acizii nucleici fără concursul enzimelor, astfel mărind formarea de AGE, de așa-numiții produși finali de glicozilare avansată, (AGE- advanced glycation end-products). Acești AGE afectează proteine intra- și extracelulare, lipide și acizi nucleici, ducând la generarea proteinei fluorescena și la legături transversale ireversibile. Formarea de AGE necesită reacția de reducere a glucidelor, cum ar fi cea a glucozei, fructozei, galactozei, manozei și ribozei.

Rolul produșilor finali ai glicozilării neenzimatice, sau mai pe scurt glicării, în evoluția complicațiilor la indivizi cu diabet zaharat insulino-dependent (IDDM), a fost studiat în numeroase cercetări anterioare. Cu toate acestea, relația dintre acești AGE reactivi și complicațiile diabetice sunt încă insuficient elucidate.

Formarea de AGE este implicată în patogeneza complicațiilor cronice în diabet. În primul rând, aceasta se manifestă prin modificarea funcțională și structurală a matricei extracelulare. În al doilea rând, AGE cresc cantitatea mesagerilor intracelulari (citokine, hormoni, radicali liberi) prin interacțiunea lor cu receptorii celulari specifici ai AGE de la nivelul monocitelor, macrofagelor și celulelor endoteliale.

Stimularea macrofagelor indusă de AGE determină proliferarea miocitelor arteriale și formarea plăcii aterosclerotice.

Interacțiunea dintre AGE și receptorii de pe celula endotelială favorizează tromboza locală prin reducerea activității trombomodulinei și vasoconstricție excesivă datorată stimulării producerii de endotelină. Transmiterea semnalului prin AGE pare să inducă producerea de radicali liberi.

La nivelul arterelor mici și capilarelor, inclusiv capilarele glomerulare renale, albumina și alte proteine plasmatică se leagă de membrana bazală glicozilată, fiind responsabilă, în parte, de îngroșarea ei.

Glicarea proteinelor din membranele eritrocitare induce modificări fizico-chimice ale membranelor: creșterea activității Ca-ATP-azei, cu o creștere a conținutului eritrocitar de Ca^{2+} . Aceasta poate favoriza apariția a două anomalii: creșterea rigidității membranei și creșterea diametrului eritrocitar, fenomen secundar unei presiuni osmotice intracelulare crescute. Scăderea deformabilității hematiilor este determinată și de glicozilarea Hb, cu creșterea vîscozității mediului intern al hematiei. Toate acestea ar favoriza aderarea eritrocitelor la endoteliul vascular, cu obstrucția tranzitorie a vaselor.

Cristalinul este vulnerabil la glicozilare, fenomen ce duce la formarea unor agregate cu greutate moleculară mare și apoi la opacifierea acestuia.

Colagenul suferă o glicozilare intensă, ceea ce duce la modificarea proprietăților sale. Una dinre aceste manifestări este "cheiropatia", ce include îngroșarea și rigidizarea structurilor periarticulare, cu imposibilitatea extensiei complete a degetelor. Același mecanism determină, probabil, capsulita adezivă și contractura Dupuytren, frecvente la diabetici.

Mielina glicozilată este recunoscută de către macrofage și fagocitată. Fenomenul joacă un rol important în demielinizarea segmentară întâlnită în DZ.

Activarea căii polioli

Numită de asemenea și calea sorbitol-aldozo-reductazei, calea polioli pare a fi implicată în complicațiile diabetice, în special în alterările microvasculare ale retinei, rinichilor și nervilor.

Calea polioli prezintă o cale alternativă de metabolizare a glucozei, din care rezultă sorbitol și fructoză. Aldoza-reductaza este enzima responsabilă de medierea transformării

glucozei în sorbitol, iar sorbitol-dehidrogenaza mediază transformarea sorbitolului în fructoză. Această cale nu necesită prezența insulinei, fiind activată atunci când concentrația glucozei crește în spațiul extracelular. Dacă, în mod normal, pe această cale se metabolizează 1 % din glucoză, atunci în hiperglicemie ea atinge valori de 10 %.

Calea polioli este unul din mecanismele care explică, cel puțin parțial, citotoxicitatea hiperglicemiei diabetice, deoarece: a) ea devine activă atunci când concentrațiile intracelulare de glucoză devin ridicate, b) cele două enzime sunt prezente în țesuturile și organele umane, structuri ce prezintă ținta al complicațiilor diabetice (cristalin, celula nervoasă, teaca Schwann a nervului și peretele arterelor mari), c) producția căii și balanța alterată a cofactorilor generează stresul celular, care are loc în locurile de complicații diabetice.

Celulele folosesc glucoza în scop energetic, iar glucoza nesolicitată este angajată în calea polioli cu reducerea la sorbitol. Această reacție oxidează NADPH-ul la NADP+. Sorbitol-dehidrogenaza ulterior poate oxida sorbitolul la fructoză, ceea ce, de asemenea, produce NADH din NAD+. Hexokinaza poate reîntoarce molecula la calea glicolizei prin fosforilarea fructozei și crearea fructozo-6-fosfatului. Astfel, la diabeticii incontrollabili, cu un nivel înalt de glucoză în sânge, mai mult decât calea glicolizei poate scinda, echilibrul reacției favorizează producția de sorbitol.

Activarea căii polioli duce la scăderea NADP+ redus și a NAD+ oxidat. Aceștia, la rândul lor, sunt cofactori necesari pentru reacțiile redox din tot organismul. Concentrația scăzută a lor duce la sinteza micșorată a glutatationului redus, oxidului nitric, mioinozitolului și a taurinei. Mioinozitolul este în special necesar pentru funcționarea normală a nervilor.

În timp ce majoritatea celulelor necesită insulină pentru pătrunderea glucozei în celulă, celulele retinei, rinichilor și ale țesuturilor nervoase sunt insulin-independente, astfel că glucoza penetrează liber membrana celulară.

În stare hiperglicemică, afinitatea aldozo-reductazei pentru glucoză crește, aceasta cauzând o acumulare mai mare de sorbitol și folosirea a mai mult NADPH. Astfel, cantitatea de NADPH angajat în alte procese metabolice celulare scade. Această schimbare a afinității și este ceea ce se are în vedere prin activarea căii polioli. Sorbitolul nu poate trece prin membranele celulare și, în momentul când se acumulează, produce stres osmotic în celule prin determinarea influxului de apă. În mod similar operează și fructoza.

Activarea excesivă a căii polioli mărește concentrațiile intra- și extracelulare de sorbitol, de specii reactive de oxigen și scade concentrațiile de oxid nitric și glutatation. Deficiența de glutatation poate duce la hemoliză, cauzată de stresul oxidativ, iar oxidul nitric este unul din cei mai importanți vasodilatatori, prin urmare vasoconstricția va predomina asupra vasodilatării. Fiecare din aceste dezechilibre, luat aparte, poate cauza lezarea celulară; în diabet ele acționează împreună. Astfel, un număr mare de complicații ale DZ (cum ar fi: dezvoltarea cataractei; neuropatia diabetică; alterările vasculare ce duc la ateroscleroză, retinopatie etc) pot fi atribuite căii polioli.

Stresul oxidativ

Stresul oxidativ este cauzat de către un dezechilibru între producerea oxigenului superactiv și capacitatea unui sistem biologic de a detoxifica pe loc intermediarii reactivi sau de a repara cu ușurință distrugerile cauzate. În condiții de hiperglicemie, are loc o activare a procesului de autooxidare a glucozei. Aceasta poate reduce oxigenul molecular și forma radicali liberi OH⁻ extrem de reactivi, care, la rândul lor, sunt capabili să altereze acizii nucleici, precum și numeroase molecule lipidice sau proteice.

Peroxidarea lipidică (în special a LDL) are un rol important în inducerea leziunilor macrovasculare, întâlnite atât în DZ, cât și în boala aterosclerotică. La pacienții diabetici, procesul de oxidare lipidică interesează atât lipidele circulante, cât și pe cele prezente în membranele celulare sau în teaca de mielină.

Radicalii liberi favorizează producerea de peroxizi lipidici, care activează calea ciclooxygenazei cu producerea excesivă de tromboxan A₂ și, ca urmare, agregare plachetară crescută și microtromboze. Toate aceste modificări sunt determinate de către hiperglicemie.

Complicații sistemice cronice

Fiziopatologia angiopatiei diabetice

Complicațiile cronice ale DZ sunt legate de angiopatia diabetică, care cuprinde toate alterările pereților vasculari, consecutive gravelor tulburări metabolice datorate deficitului absolut sau relativ de insulină. Angiopatia diabetică se poate împărți în: macroangiopatie (suferința vaselor mari) și microangiopatie (suferința arteriolelor și capilarelor).

Macroangiopatia

Mecanisme:

1) Perturbarea severă a metabolismului lipidic cu hiperlipidemie conduce la o accelerare a procesului de ateroscleroză. Hiperlipemia se întâlnește și în hiperinsulinismul din primele faze ale DZ tip II.

Ateroscleroza duce la îngroșarea pereților arteriali cu diminuarea lumenului și creșterea rigidității acestor pereți cu creșterea rezistenței vasculare periferice. Plăcile de aterom formate vor determina leziuni endoteliale care determină o hipercoagulabilitate cu formarea de trombusuri pe leziunile de ateroscleroză, trombusuri care vor diminua și mai mult lumenul vascular sau chiar îl vor obtura complet.

2) Glicozilarea proteinelor din structura pereților arteriali este o reacție neenzimatică între glucoză și grupările -NH₂ ale aminoacizilor din componența proteinelor. Glicozilarea colagenului este crescută, astfel acesta își modifică unele proprietăți devenind foarte rigid. Plus la aceasta, crește rigiditatea vasculară și rezistența vasculară periferică.

3) Folosirea de către celulele vaselor mari a unor căi de metabolizare a glucozei insulino-independente. Metabolizarea glucozei pe calea glicolizei și ciclului Krebs este deficitară, astfel că vor predomina căile insulino-independente: calea poliolor și calea acidului glucuronic.

Manifestările macroangiopatiei derivă din fenomenele ischemice și din hipertensiunea arterială consecutivă creșterii rezistenței vasculare:

- Cardiopatie ischemică, ce poate merge până la IMA (infarct miocardic acut);
- HTA;
- Accidente vasculare cerebrale, care pot fi fie de natură ischemică, fie de natură hemoragică.
- Sindromul de ischemie periferică, datorat fenomenelor obturative, îndeosebi ale arterelor membrelor inferioare, care poate merge până la ocluzie completă cu necroză, gangrenă, amputație.

Microangiopatia

Mecanisme:

1) Folosirea de către celulele din pereții vaselor mici a unor căi de metabolizare a glucozei insulino-independente, de exemplu.: calea acidului glucuronic cu formarea excesivă de mucopolizaharide și îngroșarea pereților, iar la nivelul capilarelor afectând și proprietățile de membrană semipermeabilă.

2) Glicozilarea colagenului din pereții vaselor mici, care crește rigiditatea și rezistența vasculară.

3) Glicozilarea hemoglobinei și tendința la hipoxie. Hemoglobina glicozilată are afinitatea pentru O₂ crescută; la aceasta se adaugă scăderea glicolizei intraeritrocitare cu scăderea formării de 2,3 DPG, ceea ce crește și mai mult afinitatea hemoglobinei pentru oxigen, cu tendința de hipoxie care amplifică producerea de acid lactic; în condiții de acidoză se produce o scădere a tonusului vascular și o creștere a permeabilității, care favorizează extravazarea de apă către interstițiu cu creșterea vâscozității, agravarea tendinței la hipoxie, producerea de leziuni endoteliale hipoxice, agregare plachetară cu formare de microtrombusuri etc.

Consecințele microangiopatiei :

- Retinopatie diabetică până la orbire completă.
- Glomeruloscleroză diabetică prin afectarea capilarelor glomerulare renale. La reducerea lumenului capilarelor glomerulare contribuie și HTA care determină progresiv depunerea în capilarele glomerulare a unui material amorf și hialin. În cazuri avansate se poate ajunge până la IR (insuficiență renală).

- Neuropatia diabetică, datorată afectării vaselor mici.
- Scăderea tonusului muscular digestiv pînă la atonie gastrică și/sau intestinală cu greață, vărsături, distensie abdominală; pot apărea și exacerbări ale motilității cu sindroame diareice.
- Atonia vezicii urinare;
- Impotență;
- Scăderea drastică a secreției sudorale, care explică uscăciunea extremă a tegumentelor și apariția unor fisuri ale pielii care se suprainfectează frecvent.

Suferința cordului în DZ este, la rîndul său, consecința intricării variabile a următoarelor fenomene:

- macroangiopatia (ateroscleroza coronarelor și a vaselor mari);
- microangiopatia (afectarea arterelor cu diametrul sub 10 mm);
- neuropatia diabetică vegetativă (afectarea sistemului nervos simpatic și parasimpatic);
- miocardopatia dismetabolică (o consecință a glicozilării enzimatică și neenzimatică a structurilor miocardice-cologenice și a alterării metabolismului energetic celular miocitar).

Nefropatia diabetică

Nefropatia diabetică sau boala diabetică renală (BDR) duce la insuficiență renală cronică terminală (IRCT) la 20-40% dintre pacienții cu DZ. Glucotoxicitatea este o cauză primară a afectării glomerulare la pacienții cu nefropatie diabetică. Nivelele permanent crescute de glucoză în sînge duc la formarea produșilor finali de glicare, care interferează cu colagenul normal și favorizează permeabilitatea vaselor, acumularea matricei și formarea moleculelor de adeziune. Angiotenzina II mărește presiunea arteriolară eferentă și joacă un rol important în autoreglarea fluxului sangvin renal (FSR) și a ratei de filtrare glomerulară (RFG). Astfel, măririle inadecvate prelungite de angiotenzină II duc la scăderea FSR și RFG, precum și la eliberarea citokinelor și a factorilor de creștere. O consecință glomerulară importantă a acestor multiple activări de citokine este distrugerea podocitelor, care, ca și neuronii, sunt dificil de înlocuit atunci cînd sunt distruse.

Pe de altă parte, albumina și alte proteine ce se acumulează în lumenul celulelor tubulilor proximali, ca o consecință a disfuncției permeabilității glomerulare, sunt o cauză directă a afectării celulelor tubulare. Proteine specifice citotoxice sunt: transferina, lipoproteinele și componentele complementului, toate acestea apărînd în urină în stări proteinurice. Lipidele atașate la albumine și lipoproteine, inclusiv la lipoproteinele cu densitate mică oxidate, pot induce stresul oxidativ în celulele tubulare și sunt molecule citotoxice potențiale. Reabsorbția proteinelor cu masă moleculară mare poate stimula producerea proteinelor matricei, a citokinelor, chemoattractanților și a mediatorilor vasoactivi de către celulele tubilor proximali, acestea, la rîndul lor, stimulînd inflamația interstițială și cicatrizarea.

HTA e determinată mai frecvent de arteriolo- sau nefroscleroză.

Astfel, toate aceste manifestări renale se datorează, în egală măsură, microangiopatiei, producerii de AGE și stresului oxidativ.

Retinopatia diabetică

Retinopatia diabetică (RD) este o complicație microvasculară cu specificitate înaltă pentru DZ și reprezintă principala cauză de orbire a pacienților. Prevalența retinopatiei diabetice crește cu vechimea DZ și cu gradul dezechilibrului glicemic, astfel ca, după 20 de ani de evoluție a bolii, aproape toți pacienții cu DZ tip I și mai mult de 60% dintre pacienții cu DZ tip II prezintă un grad de retinopatie. În RD, principalele procese patologice care afectează capilarul retinian sunt: formarea de microanevrisme, creșterea permeabilității capilare, obstrucția vasculară, proliferarea țesutului fibros, formarea de neovase și modificări retractile fibrovasculare și ale vitrosului. Leziunile întîlnite în RD se pot încadra în: RD neproliferativă (leziuni limitate la straturile retinei, fără a depăși membrana limitantă internă, reprezentate de microanevrisme, hemoragii intraretiniene, exsudate dure, exsudate moi, anomalii venoase) și RD proliferativă (proliferarea fibrovasculară extraretiniană ce depășește membrana limitantă internă - neovase). Edemul macular este cea mai frecventă cauză de pierdere a vederii în ambele tipuri de DZ.

Într-un astfel de țesut, cum este retina, (precum și în teaca mielinică și rinichii), care nu necesită insulină pentru transportul intracelular de glucoză, în condiții de hiperglicemie, este crescută

activitatea aldozo-reductazei, cu o acumulare concomitentă de sorbitol în țesuturi. Efectele negative ale acestui proces includ: stresul osmotic indus de sorbitol, activitatea scăzută a Na⁺/K⁺-ATP-azei, mărirea NADH/NAD⁺ citozolic și scăderea NADPH citozolic, la fel ca și activarea Proteinkinazei C, micșorarea glutatationului și depleția altor componente protective antioxidante. Aceste schimbări metabolice se termină cu lezarea țesuturilor și cu modificări structurale în vasele retinei. Formarea de AGE de asemenea explică pe deplin dezvoltarea complicațiilor diabetice în țesuturile menționate mai sus, țesuturi care sunt bogate în astfel de proteine, cum ar fi: colagenul, elastina și mielina.

Alte manifestări ale RD pot fi cataracta sau/și glaucomul, datorate activării căii polioli.

Neuropatia diabetică

Neuropatia diabetică (ND) se definește ca afectarea nervoasă cauzată de tulburările metabolice din DZ și se întâlnește la pînă la 50% dintre pacienți. Mecanismele patogenetice principale ale ND sunt:

Afectarea celulelor Schwann, datorată acumulării de sorbitol;
Degenerarea mielinei, mecanismul fiziopatologic fiind reprezentat de glicare;
Afectare axonală, cauzată de microangiopatie vasa-nervorum.

Neuropatia se caracterizează prin pierderea progresivă a fibrelor nervoase și poate afecta ambele diviziuni ale sistemului nervos periferic. ND prezintă o mare varietate de manifestări clinice, iar terminologia descriptivă și clasificările folosite în timp sunt și ele variate.

Polineuropatia distală senzitivo-motorie simetrică este cea mai frecvent întâlnită, afectează inițial picioarele și este frecvent asociată cu RD și BDR. Sechelele tardive ale acesteia includ ulceratii nedureroase ale piciorului, artropatie Charcot, iar, în cazurile grave, chiar amputații.

Neuropatia și/sau arteriopatia membrelor inferioare, de multe ori complicate cu infecții, duc la afecțiuni reunite sub denumirea de picior diabetic. Simptomatologia neuropatiei autonome este foarte variată, tulburările incluzînd: disfuncție esofagiană, gastropareză, diaree diabetică, constipație, vezică urinară neurogenă, sudorație gustativă, sudorație excesivă în jumătatea superioară a corpului cu anhidroză în jumătatea inferioară, alterarea reflexelor cardiovasculare, scăderea toleranței la efort, hipotensiune ortostatică, disfuncție sexuală, hipoglicemii neconștientizate. De obicei, neuropatia vegetativă apare asociat celei somatice și tinde să apară mai tîrziu în cursul evoluției DZ.

Alte complicații cronice ale DZ

Cardiomiopatia diabetică cuprinde afectarea miocardică difuză. Se descriu trei forme clinice: hipertrofică, dilatativă și de tip restrictiv. Această patologie este o manifestare a macroangiopatiei, datorată fenomenelor ischemice și hipertensiunii arteriale consecutive creșterii rezistenței vasculare.

Complicații cronice cutanate în DZ

La persoanele cu DZ apar anumite leziuni cutanate specifice bolii (deși nici una din aceste leziuni nu poate fi considerată patognomonică) ca: necrobioza lipoidică, granulomul inelar, dermopatia diabetică, dermatita buloasă, sindromul de limitare a mobilității articulare, scleredemul, acanthosis nigricans, dermatoza perforantă dobândită, eritemul și rubeoza diabetică, lipodistrofiile; leziuni care apar și în populația generală, dar se întâlnesc mai frecvent în DZ (telangiectazii periunghiale, xantoame, vitiligo); leziuni cutanate cauzate de alte tulburări metabolice sau endocrine asociate DZ și reacții adverse cutanate ale medicației antidiabetice. Mecanismul patogenetic al complicațiilor cronice cutanate în DZ sunt relaționate cu metabolismul glucidic anormal, alte căi metabolice alterate, ateroscleroza, microangiopatia, degenerarea neuronală etc.

Complicații musculoscheletale sunt mai frecvent întâlnite la pacienții cu DZ tip 1 cu evoluție de lungă durată, dar se pot întâlni și la pacienți cu DZ tip 2 și includ: cheiroartropatia, boala Dupuytren, capsulitele adezive, periartrita scapulohumerală, osteoartropatia diabetică (piciorul Charcot), hiperostoza difuză idiopatică, osteoporoza, osteoartrita și infarctul muscular. Aceste complicații se datorează în mare măsură microangiopatiei și, respectiv, glicozilării

neenzimatică a proteinelor (aceasta se referă mai ales la modificarea proprietăților colagenului).

Disfuncția sexuală în DZ

Disfuncția sexuală la bărbații cu DZ se întâlnește în ~35% dintre cazuri, incidența acesteia fiind corelată cu vârsta, durata diabetului, nivelul controlului metabolic, prezența complicațiilor diabetului și a altor factori de risc macrovascular (dislipidemie, hipertensiune arterială, fumat). Din cauza adresabilității scăzute la medic și a dificultății în obiectivare, disfuncția sexuală la femeile cu DZ este de cele mai multe ori trecută cu vederea, deși studiile arată că prevalența este mai mare decât la femeile nediatectice. Disfuncția sexuală este, la fel, un produs al microangiopatiei diabetice și anume a glicozilării neenzimatică a proteinelor.

Afectarea hepatică în DZ

Încărcarea grasă hepatică nonalcoolică este probabil cea mai frecventă afectare hepatică în populația generală și include un spectru de modificări care variază de la steatoza usoară la steatohepatită și ciroză. Obezitatea, hiperlipidemia de transport și DZ sunt cei mai importanți factori de risc pentru apariția încărcării grase hepatice nonalcoolice. Acest fenomen este cauzat de peroxidarea lipidică din stresul oxidativ.

Infecțiile reprezintă o altă complicație întâlnită frecvent la diabetici datorită scăderii capacității de apărare specifică și nespecifică. Se manifestă prin infecții cutanate și mucoase (microbiene și micotice), infecții urinare, tuberculoză pulmonară. Mecanismul de bază este reprezentat de glicozilarea neenzimatică a proteinelor (a imunoglobulinelor).

Parodontopatia este mai frecventă la diabetici și duce la edentație totală la un număr important de bolnavi. Un rol important în patogenia ei joacă glicozilarea neenzimatică.

Concluzie

Efectele negative ale hiperglicemiei în DZ se exercită prin realizarea de produși proteine-glucoză, prin forțarea de către hiperglicemie a unor căi metabolice anormale ce stau la baza apariției leziunilor cronice specifice DZ și prin stres oxidativ. Astfel, conform ipotezei glucotoxicității, complicațiile cronice diabetice ar fi consecința lipsei unui tratament corespunzător (creșteri glicemice persistente) și sunt în raport cu durata DZ.

Bibliografie selectivă

1. Brawnlee M - Negative consequences of glycation. *Metabolism*, 49, 2000.
2. Baynes JW, Thorpe SR - Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 48, 1999.
3. Burger AJ, Weinranch LA si colab. - Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*, 84, 1999.
4. Meigs JB, Mittleman MA si colab. - Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis. The Framingham Offspring Study. *JAMA*, 283, 2000.
5. Grundy SM si colab. - Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100, 1999.
6. Cheta D. (editor): *Vascular Involvement in Diabetes. Clinical, Experimental and Beyond*, Editura Academiei Romane, Bucuresti & Karger A.G, Basel, 2005.
7. Ionescu-Tirgoviste C.(coordonator). *Tratat de Diabet Paulescu*, Ed. Academiei Romane, 2004.
8. Recomandari pentru managementul clinic al persoanelor cu diabet zaharat tip 2. *Jurnalul Roman de Diabet, Nutritie si Boli Metabolice* 2001; vol. 2 (supl. nr. 2):20-65.
9. *Fiziopatologie generala* – M.Badescu, Rosca, Bonotin.
10. www.medic.pulsmedia.ro, www.jasn.asnjournals.org, www.fasebj.org