



*Νεότερα δεδομένα στη διάγνωση και διαχείριση των μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

**Κ. Ιμπριάδος
Α. Κατσιμάρδου
Κ. Σταυρόπουλος
Δ. Πατούλιας
Α. Μανάφης
Γ. Κερπινιώτης**

**Χ. Μήτας
Γ. Λαλής
Σ. Μπουλούκου
Ι. Ζωγράφου
Μ. Δούμας**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μία χρόνια, πολυσυστηματική νόσο που αφορά περίπου το 9% του γενικού πληθυσμού και παρουσιάζει όλο και αυξανόμενο επιπολασμό. Η διαβητική νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και νευροπάθεια αποτελούν συχνές μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ και είναι αποτέλεσμα της τοξικής δράσης της υπεργλυκαιμίας στα μικρά αγγεία. Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την πρώτη αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, ενώ η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια την κυριότερη αιτία τύφλωσης στο δυτικό κόσμο. Επιπλέον, η διαβητική νευροπάθεια αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ελκών στα κάτω άκρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ακρωτηριασμό αυτών. Η σεξουαλική δυσλειτουργία αποτελεί μια ακόμη σημαντική μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ, που συχνά παραβλέπεται, παρά το ότι επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπλέον, η στυτική δυσλειτουργία σχετίζεται στενά με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, καθώς προηγείται αυτής κατά 3 με 5 χρόνια. Συνεπώς, η διάγνωση στυτικής δυσλειτουργίας προσφέρει ένα «χρονικό παράθυρο» για την καλύτερη διαχείριση των ασθενών αυτών, ώστε να καθυστερήσει η εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου. Μέχρι στιγμής, διάφορες διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Παρ' όλα αυτά, ευαίσθητοι βιοδείκτες που να επιτρέπουν τη προσυμπτωματική διάγνωση των επιπλοκών δεν υπάρχουν. Συνεπώς, η διάγνωση των επιπλοκών θα πρέπει να πραγματοποιείται όσο το δυνατόν συντομότερα, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη αντιμετώπισή τους και να μειωθεί ο κίνδυνος εξέλιξής τους.

Λέξεις-κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική νευροπάθεια, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, σεξουαλική δυσλειτουργία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Περίπου το 8,8% του ενήλικου πληθυσμού έπασχε από ΣΔ το 2015, ποσοστό το οποίο αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά κατά τα επόμενα έτη, αγγίζοντας το 10,4% το 2040, ήτοι 642 εκατομμύρια ασθενείς¹. Ο ΣΔ τύπου

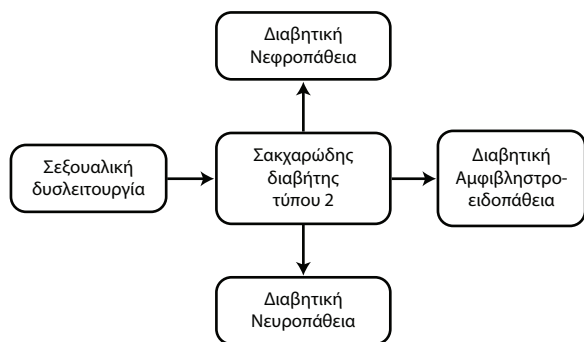
II (ΣΔII) αποτελεί την κυριότερη μορφή ΣΔ, καθώς αφορά το 90-95% όλων των περιπτώσεων ΣΔ.

Η χρόνια ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με πιθανή γενετική προδιάθεση οδηγούν σε βλάβη των μικρών κλάδων του αγγειακού δένδρου, με αποτέλεσμα την πρόκληση βλάβης σε όργανα-στόχους και κυρίως στους νεφρούς, τους

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Κωνσταντίνος Ιμπριάδος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα. Κωνσταντινουπόλεως 49, 546 42, Θεσσαλονίκη • Τηλ: 6981113262 • E-mail: kostasimprialos@hotmail.com



Εικόνα 1. Μικροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη.

οφθαλμούς και το νευρικό σύστημα (Εικόνα 1). Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την κυριότερη αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια την κυριότερη αιτία τύφλωσης, ενώ η διαβητική νευροπάθεια είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου ακρωτηριασμού και εμφάνισης ελκών στα κάτω άκρα. Η σεξουαλική δυσλειτουργία αφορά δυσανάλογα μεγάλο ποσοστό των διαβητικών ασθενών, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής τους. Η έγκαιρη διάγνωση των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ είναι επιτακτική, καθώς περίπου 25% των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών έχει ήδη αναπτύξει μία ή περισσότερες επιπλοκές του ΣΔ. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η αναφορά της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ, καθώς και η περιγραφή των διαθέσιμων διαγνωστικών μεθόδων για την έγκαιρη διάγνωσή τους.

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΔΝΝ)

Η ΔΝΝ αποτελεί μία συχνή μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ, και επηρεάζει περίπου το 25% του διαβητικού πληθυσμού². Ο ΣΔ αποτελεί την κυριότερη αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στο δυτικό κόσμο, καθώς ευθύνεται για το 50% των περιπτώσεων³. Παράλληλα, φαίνεται πως η πρωτεϊνουρία παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα, η πρωτεϊνουρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη μείωσή της φαίνεται ότι επιφέρουν καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις⁴.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, γίνεται αντιληπτό πως η έγκαιρη διάγνωση της ΔΝΝ είναι

ζωτικής σημασίας. Ως ΔΝΝ ορίζεται η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία σε διαβητικούς ασθενείς επί αποκλεισμού άλλων πιθανών αιτιών που μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική βλάβη. Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, τα κριτήρια διάγνωσης της ΔΝΝ περιλαμβάνουν τον υπολογιζόμενο ρυθμό σπερματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) <60 ml/min/1,73 m² και/ή την αυξημένη αποβολή αλβουμίνης στα ούρα (≥30 mg/g κρεατινίνης) για περισσότερο από 3 μήνες³. Λόγω της ύπουλης εξέλιξης του ΣΔ τύπου 2, είναι απαραίτητη η αξιολόγηση των ασθενών για την παρουσία ΔΝΝ κατά τη διάγνωση του ΣΔ και έπειτα ετησίως^{4,5}. Από το πλήθος των διαθέσιμων τύπων υπολογισμού του eGFR, ο πλέον ακριβής φαίνεται να είναι ο τύπος Chronic Kidney Damage Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI)⁶. Κατά τα πρώτα στάδια της ΔΝΝ, ο eGFR μπορεί να ανευρεθεί εντός των ανώτερων φυσιολογικών ορίων λόγω υπερδιήθησης. Συνεπώς, η χρήση πιο ευαίσθητων βιοδεικτών, όπως η αλβουμινουρία, είναι απαραίτητη για να τεθεί με ασφάλεια η διάγνωση της ΔΝΝ εγκαίρως και να προληφθεί η εξέλιξη της νόσου.

Ο υπολογισμός της αλβουμινουρίας μπορεί να επιτευχθεί είτε με τον προσδιορισμό του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη (albumin/creatinine ratio, ACR) ούρων σε τυχαίο δείγμα, είτε με τον υπολογισμό της αλβουμίνης ούρων σε δείγμα ούρων 24ώρου. Παρότι ο υπολογισμός του λόγου ACR σε τυχαίο δείγμα ούρων αποτελεί μία οικονομική και εύκολη λύση, η μέθοδος χαρακτηρίζεται από αρκετούς περιορισμούς. Συγκεκριμένα, η διακύμανση της αποβολής αλβουμίνης στα ούρα μεταξύ 2 εικοσιτετράωρων αγγίζει το 40%³. Επιπλέον, διάφορες κλινικές καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της αποβολής πρωτεΐνης στα ούρα, όπως οι ουρολομώξεις, ο πυρετός, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η άσκηση, η επεισοδιακή υπεργλυκαιμία και η υψηλή σε πρωτεΐνες διατροφή. Συνεπώς, η εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί τουλάχιστον 2 φορές τους επόμενους 3 με 6 μήνες. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτείται η διαπίστωση αλβουμινουρίας σε 2 από τα 3 δείγματα⁵. Η κλασική ταξινόμηση της αλβουμινουρίας σε μικρο- και μακρο-αλβουμινουρία τροποποιήθηκε πρόσφατα. Συγκεκριμένα, οι κατευθυντήριες οδηγίες του

KDIGO το 2012 ταξινομούν την αλβουμινουρία σε 3 κατηγορίες: την A1, η οποία περιλαμβάνει φυσιολογικά ευρήματα ή ηπίως αυξημένη αλβουμίνη στα ούρα (UACR <30 mg/g creatinine), την A2, η οποία περιλαμβάνει μετρίως αυξημένη αποβολή αλβουμίνης στα ούρα (UACR 30-300 mg/g creatinine), και την A3, η οποία χαρακτηρίζεται από σοβαρού βαθμού αποβολή αλβουμίνης στα ούρα (UACR >300 mg/g creatinine)⁶.

Η ΔΝΝ δεν αποτελεί τη μοναδική αιτία ΧΝΝ σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς. Αντιθέτως, η μη-ΔΝΝ ή μεικτές μορφές (επιπρόσθετη μη-ΔΝΝ επί υποκείμενης ΔΝΝ) μπορεί να ευθύνονται για την παρουσία νεφρικής νόσου σε ορισμένους διαβητικούς ασθενείς⁷. Τα ευρήματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης αναφέρουν πως η επίπτωση της μη-ΔΝΝ στον διαβητικό πληθυσμό κυμαίνεται από 3 έως 82,9%⁸. Η μεγάλη διακύμανση αποδίδεται πιθανώς στην αυξημένη ετερογένεια των πληθυσμών των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση. Η βιοψία νεφρού αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της διαβητικής σπειραματοπάθειας, αλλά πραγματοποιείται σπάνια καθώς δεν έχουν προσδιοριστεί σταθμισμένα κριτήρια διάγνωσης^{9,10}. Παρ' όλα αυτά χρίζει ιδιαίτερης κλινικής σημασίας σε καταστάσεις όπου πιθανολογείται άλλη αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου. Συγκεκριμένα, η ταχεία μείωση του eGFR, η παρουσία ενεργού ιζήματος στα ούρα, σημεία και συμπτώματα συστηματικής νόσου ή η ταχεία αύξηση αποβολής αλβουμίνης στα ούρα, αποτελούν ενδείξεις διενέργειας βιοψίας νεφρού¹¹. Τα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης, η διάρκεια του ΣΔ, η παρουσία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τη διάγνωση μη-ΔΝΝ⁸. Επιπλέον, η απουσία αλβουμινουρίας σε έδαφος μειωμένης σπειραματικής διήθησης είναι ενδεικτική παρουσίας μη-ΔΝΝ.

Η εξέλιξη της ΔΝΝ περιλαμβάνει 5 στάδια, όπως αυτά προέκυψαν από δεδομένα μελετών που περιέλαβαν διαβητικούς ασθενείς τύπου I¹². Η υπερδιήθηση αποτελεί το πρώτο στάδιο ΔΝΝ και χαρακτηρίζεται αρχικά από μικροαλβουμινουρία και σε πιο προχωρημένα στάδια από μακροαλβουμινουρία. Ακολούθως, παρατηρείται έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το τελευταίο στάδιο της ΔΝΝ περιλαμβάνει τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου, η

οποία οδηγεί σε σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής του ασθενή και αύξηση της θνητότητας. Παρ' όλα αυτά, η προκαθορισμένη εξέλιξη της ΔΝΝ προσφάτως αμφισβητήθηκε, καθώς πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν πως η μικροαλβουμινουρία δεν εξελίσσεται πάντα σε μακροαλβουμινουρία, ενώ έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις υποχώρησης της μικροαλβουμινουρίας χωρίς εξέλιξη της νόσου σε βαρύτερες μορφές. Στη μελέτη Steno-2, έπειτα από 7,8 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών, διαπιστώθηκε πως η μικροαλβουμινουρία εξελίχθηκε σε μακροαλβουμινουρία στο 31,1% εκ των 151 ασθενών της μελέτης. Επιπλέον, το 38,4% των ασθενών με μικροαλβουμινουρία δεν παρουσίασε επιδείνωση αυτής, ενώ στο 30,5% παρατηρήθηκε υποστροφή της. Αξίζει να σημειωθεί πως η υποστροφή της μικροαλβουμινουρίας συσχετίστηκε τόσο με την αντιυπερτασική αγωγή, όσο και με την πτώση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης¹³. Επιπρόσθετα, σε διαβητικούς ασθενείς, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (όπως αυτή διαπιστώνεται από την αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης) δε συνοδεύεται πάντα από αλβουμινουρία. Συγκεκριμένα, στη μελέτη United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) παρατηρήθηκε πως το 38% των ασθενών ανέπτυξε αλβουμινουρία σε διάστημα 15 ετών, ενώ το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε νεφρική δυσλειτουργία άγγιξε το 29%, εκ των οποίων το 51% παρουσίαζε φυσιολογική αποβολή αλβουμίνης στα ούρα¹⁴. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και από τη μελέτη Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian multicenter study (RIACE), η οποία συμπεριέλαβε 15.733 ασθενείς με ΣΔΙΙ. Κατά την αρχή της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) και μικροαλβουμινουρία ήταν 30,8%, μακροαλβουμινουρία 12,6% και νορμοαλβουμινουρία 56,6%. Η μη-αλβουμινουρική νεφρική δυσλειτουργία συσχετίστηκε με το θήλυ φύλο και τα χαμηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Σε αυτούς τους ασθενείς, η επίπτωση οποιουδήποτε καρδιαγγειακού συμβάματος ήταν υψηλότερη (OR: 1,66) σε σχέση με ασθενείς που παρουσίαζαν μόνο αλβουμινουρία (OR: 1,21), και χαμηλότερη σε σχέση με ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και αλβουμινουρία (OR: 2,27). Η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (converting enzyme inhibitors,

ACEi) ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (angiotensin receptor blockers, ARBs) και ο καλύτερος έλεγχος του ΣΔ και της αρτηριακής υπέρτασης μπορούν πιθανώς να εξηγήσουν το λόγο της υψηλότερης επίπτωσης της μη-αλβουμινουρικής νεφρικής νόσου στο διαβητικό πληθυσμό. Επιπλέον, η μη-αλβουμινουρική νεφρική νόσος οφείλεται κυρίως σε μακροαγγειακές παρά σε μικροαγγειακές βλάβες¹⁵. Εναλλακτικά, μπορεί να οφείλεται σε υποτροπιάζοντα επεισόδια οξείας νεφρικής βλάβης¹⁶.

Η αλβουμινουρία και ο eGFR χρησιμοποιούνται κατά κόρον για τη διάγνωση και παρακολούθηση της ΔΝΝ. Παρ' όλα αυτά, η χρόνια νεφρική νόσος σε διαβητικούς ασθενείς δεν πρέπει να αποδίδεται αποκλειστικά στην παρουσία ΣΔ. Συνεπώς, είναι αναγκαία η ανεύρεση πιο ευαίσθητων βιοδεικτών, καθώς και ο καθορισμός σταθμισμένων κριτηρίων αξιολόγησης της βιοψίας νεφρού ώστε να επιτευχθεί η ορθότερη κατηγοριοποίηση, αντιμετώπιση και μετέπειτα διαχείριση της νεφρικής νόσου στο διαβητικό πληθυσμό.

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΑ)

Η ΔΑ αποτελεί τη συχνότερη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως. Η απώλεια της όρασης οφείλεται συνήθως στο διαβητικό οίδημα της ωχράς (ΔΟΩ), το οποίο επηρεάζει την κεντρική όραση, ή στην παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΠΔΑ), η οποία οδηγεί στο σχηματισμό νέων αγγείων και ινώδους ιστού, με αποτέλεσμα την τμηματική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Παρότι η ΔΑ θεωρείται κυρίως αγγειακής αιτιολογίας, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν πως δύναται να οφείλεται σε αμφιβληστροειδική νευροεκφύλιση¹⁷. Σημαντικά δεδομένα για την επίπτωση της ΔΑ προέκυψαν από μία μετα-ανάλυση 35 μελετών από διάφορα κέντρα παγκοσμίως. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔΙΙ ήταν 5,57%, της ΠΔΑ 2,97% και του ΔΟΩ 5,57%¹⁸, ενώ πρόσφατα δεδομένα μίας συστηματικής ανασκόπησης υποστηρίζουν πως η ετήσια επίπτωση της ΔΑ κυμαίνεται από 2,2 έως 12,7% και της εξέλιξης της νόσου από 3,4 έως 12,3%¹⁹.

Η υπεργλυκαιμία, η υψηλή αρτηριακή πίεση και η δυσλιπιδαιμία αποτελούν παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΔΑ. Δεδομένα από τη μελέτη UKPDS υποστηρίζουν πως ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος οδηγεί σε μείωση των μι-

κροαγγειακών επιπλοκών σε σχέση με τον συμβατικό έλεγχο. Συγκεκριμένα, η ομάδα των ασθενών η οποία υπεβλήθη σε εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο παρουσίασε μείωση του κινδύνου για την πραγματοποίηση φωτοπηξίας κατά 25%²⁰. Επιπλέον, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης οδήγησε σε μείωση της εξέλιξης της ΔΑ κατά 34%, της έκπτωσης της οπτικής δραστηριότητας κατά 47% και της ανάγκης για φωτοπηξία κατά 35%²¹. Στη μελέτη Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), η χρήση της φαινοφιμπράτης σχετίστηκε με μείωση της ανάγκης για θεραπεία με λέιζερ για κάθε τύπο ΔΑ σε σχέση με τη χρήση εικονικού φαρμάκου (3,4 έναντι 4,9%, $p=0,0002$), γεγονός που αποδόθηκε στη σημαντική μείωση της επίπτωσης ΔΟΩ στην ομάδα που λάμβανε φαινοφιμπράτη²². Τα επωφελή αποτελέσματα χρήσης της φαινοφιμπράτης επιβεβαιώθηκαν από την Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), όπου η προσθήκη φαινοφιμπράτης σε θεραπεία με σιμβαστατίνη οδήγησε σε μείωση των σχετικών με ΔΑ συμβαμάτων (6,5% στην ομάδα της φαινοφιμπράτης έναντι 10,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Στην ίδια μελέτη, λιγότεροι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο παρουσίασαν επιδείνωση της ΔΑ σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν συμβατική θεραπεία (7,3 έναντι 10,4%), ενώ ο εντατικότερος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης δε συσχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα εξέλιξης της ΔΑ²³.

Η έγκαιρη διάγνωση της ΔΑ είναι μείζονος σημασίας, και για το λόγο αυτόν όλοι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΣΔΙΙ θα πρέπει να εκτιμούνται από οφθαλμίατρο κατά τη διάγνωση της νόσου. Η προσεκτική οφθαλμιατρική εκτίμηση για την ανεύρεση πρώιμων σημείων ΔΑ είναι απαραίτητη καθώς η νόσος συνήθως είναι ασυμπτωματική κατά τα αρχικά της στάδια. Για την αποτελεσματικότερη διάγνωση και σταδιοποίηση της ΔΑ, συστήνεται η διενέργεια βυθοσκοπησης κατόπιν διαστολής της κόρης. Η διενέργεια στερεοσκοπικής φωτογράφισης του βυθού 7 πεδίων παρέχει παρόμοια αποτελέσματα, ενώ δίνεται η δυνατότητα παροχής αντίγραφου στον ασθενή ώστε να πραγματοποιηθεί σύγκριση σε μελλοντική επανάληψη της εξέτασης²⁴⁻²⁶. Σε ασθενείς με διάγνωση ΔΑ, η αγγειογραφία με φλουορεσκίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καλύτερη απεικόνιση αγγειακών βλαβών και νεοαγγείωσης, ώστε να επι-

τευχθεί στοχευμένη φωτοπηξία²⁷. Η οπτική τομογραφία συνοχής είναι μία χρήσιμη μη επεμβατική μέθοδος για την ποσοτικοποίηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς και τη μέτρηση του οιδήματος της ωχράς, ενώ προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την αγγείωση του αμφιβληστροειδούς^{28,29}. Τέλος, διάφορες νέες μέθοδοι για τη διάγνωση και σταδιοποίηση της ΔΑ (όπως η βυθοσκόπηση μέσω smartphone) χρήζουν περισσότερης έρευνας ώστε να προσδιοριστεί η ευαισθησία και η ειδικότητά τους³⁰⁻³².

Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας του 2018, εάν η οφθαλμιατρική εξέταση είναι φυσιολογική για 2 συναπτά έτη, ο επανέλεγχος για την παρουσία ΔΑ μπορεί να πραγματοποιείται κάθε 1 έως και 3 έτη, εάν ο ασθενής παρουσιάζει ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο. Εναλλακτικά, τα μεσοδιαστήματα επαναξιολόγησης καθορίζονται από το στάδιο της νόσου ώστε να επιτευχθεί η έγκαιρη ανίχνευση της εξέλιξης της ΔΑ.

Για αρκετά χρόνια η σταδιοποίηση της ΔΑ και του οιδήματος της ωχράς βασιζόταν στο διεθνή δείκτη βαρύτητας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ο οποίος καθορίζει 5 στάδια ΔΑ³³. Το ΔΟΩ μπορεί να ανευρίσκεται σε οποιοδήποτε από αυτά τα στάδια, με αυξανόμενη επίπτωση σε μεγαλύτερα στάδια. Η ΔΑ ταξινομείται σε 2 γενικές κατηγορίες: τη μη ΠΔΑ και την ΠΔΑ. Η μη ΠΔΑ ταξινομείται περαιτέρω σε ήπια, μέτρια και σοβαρή.

Η ήπια μη ΠΔΑ χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικροανευρυσμάτων, που εμφανίζονται ως προεξέχοντες σάκοι από το τοίχωμα των μικρών αγγείων, και από αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς. Στο στάδιο αυτό παρατηρούνται και εξιδρώματα, τα οποία σχηματίζονται λόγω εκροής λιποπρωτεϊνών από τα μικροανευρύσματα. Ασθενείς που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 9-12 μήνες. Καθώς εξελίσσεται η μη ΠΔΑ, η υποξία του αμφιβληστροειδούς και οι περαιτέρω αγγειακές βλάβες οδηγούν στο σχηματισμό βαρύτερων αλλοιώσεων. Οι αιμορραγίες είναι πιο εκτεταμένες, ενώ κομβολογιοειδείς φλέβες και βαμβακόμορφες αλλοιώσεις χαρακτηρίζουν μεταγενέστερα στάδια της μη ΠΔΑ. Σε μετρίου βαθμού μη ΠΔΑ, οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται κάθε 4-6 μήνες. Σε σοβαρού βαθμού μη ΠΔΑ οι βλάβες είναι εκτεταμένες λόγω ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς, επίκειται

εξέλιξη της νόσου σε ΠΔΑ και χρήζει οφθαλμιατρικής παρέμβασης.

Η ΔΑ εξελίσσεται τελικά στο παραγωγικό στάδιο όπου παρατηρείται έντονη νεοαγγειογένεση. Στο στάδιο αυτό, οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο ρήξης των αγγείων (αυτόματης ή κατόπιν έντονης άσκησης), με αποτέλεσμα την εμφάνιση προαμφιβληστροειδικής ή υαλοειδικής αιμορραγίας. Για το λόγο αυτόν χρήζουν άμεσης παρέμβασης, καθώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απώλειας της όρασης. Έπειτα από την ενεργό φάση νεοαγγείωσης, ακολουθεί η φάση της υποστροφής και έπειτα ο σχηματισμός ινώδους ιστού, με συνέπεια αύξηση του κινδύνου αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς.

Συνοψίζοντας, η ΔΑ αποτελεί συχνή επιπλοκή του ΣΔΙΙ, η οποία εάν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως θα οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές. Η στενή παρακολούθηση, η έγκαιρη παραπομπή σε οφθαλμίατρο και ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου για ΔΑ είναι ζωτικής σημασίας. Παρεμβάσεις για την υποστροφή της ΔΑ στα αρχικά της στάδια εκλείπουν, και είναι αναγκαία η εντατικοποίηση των ερευνητικών προσπαθειών προς αυτήν την κατεύθυνση.

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

Η διαβητική νευροπάθεια αφορά μία ετερογενή ομάδα κλινικών καταστάσεων που εκδηλώνονται στο διαβητικό πληθυσμό. Αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και συμπτώματα ή/και σημεία περιφερικής νευρικής βλάβης³⁴. Αποτελεί τη συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔΙΙ, προσβάλλει το 50% των ασθενών μετά την πρώτη δεκαετία νόσησης από ΣΔΙΙ, ενώ το 30% περίπου των ασθενών με πρώτη διάγνωση ΣΔΙΙ έχουν ήδη προσβληθεί από ΔΝ³⁵. Παρά τον αυξημένο επιπολασμό της στο διαβητικό πληθυσμό, η διάγνωση της ΔΝ συχνά διαφεύγει, καθώς το 50% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί³⁶. Αν η νόσος παραμείνει αδιάγνωστη και αθεράπευτη, ο ασθενής διατρέχει σημαντικό κίνδυνο για την εκδήλωση νευροαρθροπάθειας Charcot, ελκών στα κάτω άκρα και τελικά να οδηγηθεί σε ακρωτηριασμό αυτών, γεγονός που μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς και το προσδόκιμο επιβίωσης.

Διάφορες κατηγοριοποιήσεις της ΔΝ έχουν προταθεί, βάσει του επιπολασμού (τυπικός ή άτυπος), της ανατομικής κατανομής (εγγύς ή περιφε-

Πίνακας 1. Τύποι διαβητικής νευροπάθειας.

Τύποι διαβητικής νευροπάθειας βάσει της ταξινόμησης κατά Thomas και συν.³⁷

1. Συμμετρική πολυνευροπάθεια
 - Περιφερική συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια
 - Αυτόνομη
 - Καρδιαγγειακού συστήματος
 - Γαστρεντερικού συστήματος
 - Ουρογεννητικού συστήματος
 - Διαταραχές έκκρισης ιδρώτα
 - Οξεία αισθητηριακή
2. Εστιακές και πολυεστιακές νευροπάθειες
 - Κρανιακές νευροπάθειες
 - Μεσοπλευρία ριζοπάθεια και ριζοπάθεια του κορμού
 - Μονονευροπάθειες των άκρων
 - Αμυοτροφία
3. Μεικτές μορφές

ρική, εστιακή ή πολυεστιακή), της κλινικής εξέλιξης (εξελισσόμενη ή μονοφασική), της παθοφυσιολογίας και των ειδικών χαρακτηριστικών (κινητική, αισθητική ή αυτόνομη) της ΔΝ (Πίνακας 1). Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια (ΔΠΝ) χωρίζεται σε 3 κατηγορίες: α. συμμετρική πολυνευροπάθεια με προσβολή της κίνησης, της αισθητικότητας και του αυτόνομου νευρικού συστήματος, β. εστιακή και πολυεστιακή νευροπάθεια, και γ. μεικτές μορφές ΔΠΝ³⁷. Πρόσφατα, η ΔΠΝ κατηγοριοποιήθηκε περαιτέρω στην τυπική ΔΠΝ, η οποία αναφέρεται στην περιφερική συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια (ΠΣΑΠ), και στις άτυπες μορφές αυτής (πολλαπλή μονονευρίτιδα, θωρακική ριζοπάθεια, κλπ.)³⁸.

Η ΠΣΑΠ αποτελεί τη συχνότερη μορφή ΔΝ (75% όλων των ΔΝ)³⁹ και ορίζεται ως μία συμμετρική, χρόνια, αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια, που προκύπτει από τη συνδυαστική δράση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας και την παρουσία άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου⁴⁰. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία που να υποστρέφει την εξελισσόμενη αξονική εκφύλιση και απομυελίνωση των νευρικών ινών. Συνεπώς η πρόληψη της νόσου είναι υψίστης σημασίας. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θεωρείται ως η πλέον αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών που αξιολόγησαν την επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στην εξέλιξη της ΠΣΑΠ είναι διφορούμενα. Η πρώτη μελέτη με θετικά αποτελέσματα, όσον

αφορά τη σχέση γλυκαιμικού ελέγχου και ΔΝ, πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία⁴¹, και παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από τη μελέτη ACCORD⁴². Αντιθέτως, στη μελέτη UKPDS δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου και ΔΝ²⁰. Αντίστοιχα, στη μελέτη Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ εντατικοποιημένης και συμβατικής θεραπείας, όσον αφορά την επίπτωση της διαβητικής νευροπάθειας, παρά τη στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μεταξύ των δύο ομάδων⁴³. Παρομοίως, στη μελέτη Multicenter Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION) δεν σημειώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ύστερα από 5,9 χρόνια παρακολούθησης. Παρ' όλα αυτά, στη συγκεκριμένη μελέτη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μεταξύ των δύο ομάδων στο τέλος της μελέτης, ενώ η διάρκεια της μελέτης δεν ήταν επαρκής για να μπορέσει να αναδείξει πιθανές διαφορές⁴⁴.

Πέραν του γλυκαιμικού ελέγχου, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής αποτελούν μία ακόμη μέθοδο πρόληψης της ΔΝ. Στη μελέτη University of Utah DMII, ασθενείς χωρίς ευρήματα περιφερικής νευροπάθειας εντάχθηκαν σε πρόγραμμα συμβουλευτικής (στο οποίο δόθηκαν οδηγίες για άσκηση και δίαιτα) ή ακολούθησαν συμβατική αγωγή. Η ενδοδερμική πυκνότητα νευρικών ινών στο ύψος της ποδοκνημικής άρθρωσης και του εγγύς μηρού αξιήθηκε σημαντικά στην ομάδα που έλαβε εντατικοποιημένη αγωγή, ενώ αντίθετα μειώθηκε στην ομάδα που έλαβε συμβατική θεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει πως η βελτίωση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών μπορεί να οδηγήσει στην αναγέννηση δερματικών νευρώνων⁴⁵.

Όσον αφορά τις λοιπές νευρολογικές επιπλοκές του ΣΔΙΙ, οι ασθενείς με ΠΣΑΠ θα πρέπει να παρακολουθούνται ετησίως. Η μελέτη νευρικής αγωγιμότητας θεωρείται η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της ΠΣΑΠ, αλλά η χρήση της στην καθ' ημέρα κλινική πράξη είναι περιορισμένη και προτιμάται σε ασθενείς με άτυπα ευρήματα κατά την κλινική εξέταση. Η διάγνωση της ΠΣΑΠ είναι κατά βάση κλινική³⁶ και χαρακτηρίζεται από προσβολή μικρών και μεγάλων νευρικών ινών. Επί

προσβολής μικρών νευρικών ινών, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως άλγος (ιδιαίτερα κατά τις νυκτερινές ώρες) και δυσαισθησίες, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί υπεραλγησία και αλλοδυνία. Όταν προσβάλλονται μεγαλύτερες νευρικές ίνες, τα προεξάρχοντα συμπτώματα περιλαμβάνουν αιμωδίες και απώλεια της αισθητικότητας. Η λειτουργία των μικρών ινών αξιολογείται με το νυγμό καρφίτσας στο δέρμα και την αξιολόγηση της αίσθησης της θερμοκρασίας. Για τη διάγνωση βλαβών σε μεγαλύτερες νευρικές ίνες αξιολογείται η αφή, η αντίληψη των δονήσεων και παρουσία αντανάκλαστικών στα κάτω άκρα. Η χρήση του μονοϊνιδίου 10 γραμμαρίων αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της απτικής αντίληψης, και χρησιμοποιείται ευρύτατα για την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης ελκών και ακρωτηριασμού. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathies του 2009, αναγνωρίζονται 4 κατηγορίες διαγνωστικής ακρίβειας βάσει των συμπτωμάτων και σημείων νευροπάθειας. Συγκεκριμένα, η ΠΣΑΠ χωρίζεται σε πιθανή, αρκετά πιθανή, επιβεβαιωμένη και υποκλινική³⁸. Για την αξιολόγηση της πιθανότητας παρουσίας ΠΣΑΠ πραγματοποιείται κλινική εξέταση των κάτω άκρων και χρησιμοποιούνται ειδικά για τη νόσο ερωτηματολόγια. Μέχρι στιγμής, δεν προτείνονται άλλες μέθοδοι για την αξιολόγηση της ΠΣΑΠ στην κλινική πράξη. Παρ' όλα αυτά πλήθος τεχνικών χρησιμοποιείται σε κλινικές μελέτες για την αντικειμενικότερη αξιολόγηση των μικρών νευρικών ινών, όπως η ενδοδερμική πυκνότητα νευρικών ινών και η συνεστιακή μικροσκοπία του κερατοειδή⁴⁶.

Προτού τεθεί η διάγνωση της ΠΣΑΠ σε ασθενή με ΣΔΙΙ, θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες που μπορεί να προκαλέσουν σημεία και συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας, όπως η κατάχρηση αλκοόλ, η ουραιμία, η προσβολή από περιβαλλοντικές και ιατρογενείς τοξίνες, η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, η θυρεοειδική νόσος, η παραπρωτεϊναιμία, τα νοσήματα συνδετικού ιστού, οι παρανεοπλασματικές νευροπάθειες και οι κληρονομικές νευροπάθειες⁴⁷. Ο αποκλεισμός αυτών των καταστάσεων είναι απαραίτητος, καθώς δεδομένα από μία αναδρομική μελέτη δείχνουν πως η ΠΣΑΠ μπορεί να συνυπάρχει με άλλες αιτίες περιφερικής νευροπάθειας στο 53% των περιπτώσεων. Η πα-

ρουσία αισθητικών διαταραχών στα άνω άκρα παρατηρήθηκε συχνότερα στις προαναφερθείσες καταστάσεις σε σχέση με ασθενείς με ΠΣΑΠ, και συνεπώς θα πρέπει να εγείρει την κλινική υπόνοια για περαιτέρω διερεύνηση. Στην παραπάνω μελέτη, οι συχνότερες καταστάσεις που συνυπήρχαν με ΠΣΑΠ ήταν η κατάχρηση αλκοόλ, η χρήση νευροτοξικών φαρμάκων, η ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 και η νεφρική νόσος⁴⁸. Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες και η μαγνητική τομογραφία νευροαξόνων δε χρησιμοποιούνται ευρέως, καθώς δε φάνηκε να συμβάλλουν στη θεραπευτική διαχείριση της ΠΣΑΠ. Η παραπομπή του ασθενούς σε ειδικό νευρολόγο κρίνεται απαραίτητη, όταν τα συμπτώματα και τα σημεία του ασθενούς είναι ενδεικτικά άλλης παθολογικής κατάστασης, ανεξάρτητης της ΔΝ. Συγκεκριμένα, ασθενείς με ταχεία επιδείνωση, με κινητική νευροπάθεια και ασύμμετρη προσβολή θα πρέπει να παραπεμφθούν σε ειδικό νευρολόγο για περαιτέρω αξιολόγηση⁴⁹.

Ο ΣΔ αποτελεί τη συχνότερη αιτία αυτόνομης νευροπάθειας και παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια ως προς τις κλινικές του εκδηλώσεις. Επηρεάζει το συμπαθητικό, το παρασυμπαθητικό σύστημα ή και τα δύο, με αποτέλεσμα την εκδήλωση συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό ή ουρογεννητικό σύστημα, καθώς και συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την παραγωγή ιδρώτα.

Η καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια (ΚΑΝ) είναι η πλέον μελετημένη μορφή διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας. Ορίζεται ως η διαταραχή του αυτόνομου ελέγχου του καρδιαγγειακού συστήματος επί απουσίας άλλων αιτιών. Υπολογίζεται πως επηρεάζει περίπου το 60% των ασθενών με ΣΔΙΙ, εντός 15 χρόνων από τη διάγνωση του ΣΔ³⁶, και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας. Στη μελέτη ACCORD παρατηρήθηκε πως η παρουσία ΚΑΝ αύξησε τον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία κατά 1,55-2,14 φορές⁵⁰. Τα συνηθέστερα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν την ταχυκαρδία ηρεμίας, την ορθοστατική υπόταση (με συνοδό αδυναμία, ζάλη ή/και συγκοπή), την αδυναμία διενέργειας φυσικής άσκησης και τις διαταραχές ρύθμισης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Αξίζει να σημειωθεί πως η νόσος είναι συνηθέστερα ασυμπτωματική κατά τα πρώτα στάδιά της. Η μειωμένη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού αποτελεί μία από τις πρώτες ενδείξεις βλάβης

του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κατά την εξέλιξη της νόσου εμφανίζονται σταδιακά ταχυκαρδία σε φάση ηρεμίας και έπειτα αδυναμία άσκησης, ορθοστατική υπόταση, σιωπηρή ισχαιμία του μυοκαρδίου και καρδιομυοπάθεια με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Σε όλους τους ασθενείς που τίθεται η διάγνωση ΣΔ θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για ΚΑΝ, ειδικά σε ασθενείς με άλλες χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ, καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και σε ασθενείς που δεν αντιλαμβάνονται υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η διαγνωστική προσέγγιση της ΚΑΝ περιλαμβάνει τις δοκιμασίες καρδιαγγειακών αυτόνομων αντανακλαστικών (cardiovascular autonomic reflex tests, CARTs), ήτοι τη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού μεταξύ των καρδιακών παλμών, τη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού σε όρθια θέση, τη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού στη δοκιμασία Valsalva, τη μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην όρθια θέση και τη μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια ισομετρικής άσκησης.

Για την οριστική διάγνωση της ΚΑΝ απαιτούνται 2 ή 3 παθολογικές CART, ενώ επί παρουσίας ορθοστατικής υπότασης, η ΚΑΝ θεωρείται σοβαρής μορφής⁴⁰. Άλλες πιθανές αιτίες αυτόνομης δυσλειτουργίας που πρέπει να αποκλειστούν περιλαμβάνουν την επινεφριδική ανεπάρκεια, την αναιμία, τον μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, την αφυδάτωση, διάφορα φάρμακα, κλπ.⁵¹

Συνοψίζοντας, η ΠΣΑΠ είναι η συχνότερη εκδήλωση της ΔΝ. Λόγω των διαφορετικών ορισμών και μεθόδων αξιολόγησης της ΠΣΑΠ, τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες είναι ανομοιογενή, και δεν μπορούν να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα. Είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός σταθμισμένων κριτηρίων για τη διάγνωση άλλων διαβητικών νευροπαθειών, που μέχρι στιγμής παραμένουν υποδιαγνωσμένες και υποθεραπευόμενες.

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Οι ασθενείς με ΣΔΠ παρουσιάζουν συχνά σεξουαλική δυσλειτουργία, η οποία σε μεγάλο ποσοστό παραμένει αδιάγνωστη και μη αντιμετωπίσιμη, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η παθογένεια της στυτικής δυσλειτουργίας είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει αγγειοπαθητικές, νευροπαθητικές και ορμονικές μεταβολές που οφείλονται στον ΣΔ. Ο συνδυασμός μικροαγ-

γιοπάθειας, μακροαγγειοπάθειας και αυτόνομης δυσλειτουργίας οδηγούν στην εκδήλωση στυτικής δυσλειτουργίας και, συνεπώς, αυτή μπορεί να αποτελέσει πρώιμο δείκτη άλλων διαβητικών επιπλοκών.

Ως στυτική δυσλειτουργία ορίζεται η επίμονη ή υποτροπιάζουσα αδυναμία επίτευξης και/ή διατήρησης στύσης για την επίτευξη σεξουαλικής επαφής. Για τη διάγνωση της νόσου, η στυτική δυσλειτουργία θα πρέπει να είναι παρούσα για τουλάχιστον 3 μήνες⁵². Ο επιπολασμός της στυτικής δυσλειτουργίας κυμαίνεται από 35 έως 90% σε διαβητικούς άνδρες. Η μεγάλη αυτή διακύμανση μπορεί να αποδοθεί στη διαφορετική μεθοδολογία των μελετών που αξιολόγησαν τον επιπολασμό της νόσου, καθώς και στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των υπό εξέταση πληθυσμών⁵³.

Η στυτική δυσλειτουργία είναι 3 φορές συχνότερη στο διαβητικό πληθυσμό⁵⁴, και περίπου το 50% των ασθενών με ΣΔ θα αναπτύξει στυτική δυσλειτουργία εντός 10 χρόνων από τη διάγνωση της νόσου⁵⁵. Σε μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης, το 33% των ασθενών με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ έπαυσε από στυτική δυσλειτουργία. Το 19,4%, 15,4%, 10,4% και 21,6% εμφάνισε ήπιο, ήπιο με μέτριο, μέτριο και σοβαρό βαθμού στυτική δυσλειτουργία, υπογραμμίζοντας τον υψηλό επιπολασμό της νόσου κατά τα πρώτα στάδια του ΣΔΠ⁵⁶. Αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ στυτικής δυσλειτουργίας και στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Συγκεκριμένα, υπολογίζεται πως η στυτική δυσλειτουργία προηγείται της εμφάνισης ΣΝ κατά 3 με 5 χρόνια. Συνεπώς, ο έλεγχος των ασθενών για στυτική δυσλειτουργία μπορεί να προσφέρει ένα χρονικό «παράθυρο» για την πρόληψη εκδήλωσης ΣΝ, ιδίως σε νεαρούς ασθενείς⁵⁷. Η συσχέτιση ΣΝ και στυτικής δυσλειτουργίας ισχύει και στο διαβητικό πληθυσμό, καθώς έχει φανεί πως η στυτική δυσλειτουργία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΝ σε ασθενείς με ΣΔ χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο⁵⁸. Επιπλέον, η στυτική δυσλειτουργία σχετίζεται με την παρουσία διαβητικής νευροπάθειας, νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας⁵⁹⁻⁶¹. Παρ' όλα αυτά, με τα υπάρχοντα δεδομένα, είναι αδύνατον να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου για τις λοιπές επιπλοκές του ΣΔ.

Για τη διάγνωση της στυτικής δυσλειτουργίας χρησιμοποιούνται πιστοποιημένα ερωτηματολόγια.

Το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο είναι ο Διεθνής Δείκτης Στυτικής Δυσλειτουργίας (International Index of Erectile Dysfunction, IIEF), ο οποίος περιλαμβάνει 15 ερωτήσεις που αξιολογούν 4 κύριες κατηγορίες σεξουαλικής λειτουργίας: στυτική λειτουργία, οργασμός, σεξουαλική επιθυμία και ικανοποίηση από τη σεξουαλική επαφή. Επιπλέον, ο IIEF μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την αξιολόγηση της απόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία⁶². Ακολούθως, είναι απαραίτητη η λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού. Ο ΣΔ συχνά συνυπάρχει με συννοσηρότητες που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η κατάθλιψη και η καρδιαγγειακή νόσος. Επιπλέον, ο έλεγχος των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η απουσία φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ, μπορεί να οδηγήσει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας στον γενικό πληθυσμό⁶³. Στο πλαίσιο του ΣΔ, η παρουσία στυτικής δυσλειτουργίας σχετίζεται με τη διάρκεια του ΣΔ, ενώ η κατανάλωση μικρών ποσοτήτων αλκοόλ και η φυσική δραστηριότητα επιφέρουν θετικές επιδράσεις στη στυτική λειτουργία⁶⁴. Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη μπορεί να σχετίζονται με την παρουσία στυτικής δυσλειτουργίας, όπως τα αντιυπερτασικά και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Παρ' όλα αυτά, κάποια εξ αυτών δύναται να έχουν ουδέτερο ή και θετικό προφίλ στη στυτική λειτουργία. Συγκεκριμένα, οι ARBs και η νεμιπολόλη φαίνεται να προσφέρουν θετικά αποτελέσματα στη στυτική λειτουργία, ενώ οι ACEis και οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου φαίνεται να έχουν ουδέτερο προφίλ. Παλαιότερα αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως οι β-αποκλειστές και τα διουρητικά, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας⁶⁵. Η κλινική εξέταση σπάνια μπορεί να αποκαλύψει την αιτία της στυτικής δυσλειτουργίας. Παρά ταύτα, ορισμένα κλινικά σημεία μπορεί να συμβάλουν στη διάγνωση της αιτίας, όπως η παρουσία γυναικομαστίας, οι διαταραχές στην κατανομή των μαλλιών και η απουσία περιφερικών σφύξεων.

Ασθενείς οι οποίοι αναφέρουν στυτική δυσλειτουργία θα πρέπει να αξιολογούνται για την παρουσία υπογοναδισμού με τον προσδιορισμό των επιπέδων τεστοστερόνης ορού, καθώς ο επιπολα-

σμός του υπογοναδισμού σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔII αγγίζει το 20%⁶⁶, ενώ φτάνει και το 50% κατά την εξέλιξη της νόσου⁶⁶. Ειδικότερα διαγνωστικά εργαλεία δεν χρησιμοποιούνται στη καθ' ημέρα κλινική πρακτική και προτιμούνται σε ειδικές μόνο περιστάσεις⁶⁷. Η αξιολόγηση της νυκτερινής καμπικότητας του πέους προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την ακεραιότητα του νευροαγγειακού μηχανισμού της στύσης, ενώ η διενέργεια υπερηχογραφήματος των πείκων αρτηριών μετά έγχυση αγγειοδραστικής ουσίας στα σπυραγγώδη σώματα συμβάλλει στον προσδιορισμό της αγγειακής συμμετοχής στην εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας. Τέλος η διενέργεια δυναμικής σπυραγγομετρίας και σπυραγγογραφίας προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την παρουσία φλεβοαποφρακτικής δυσλειτουργίας.

Η γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία (ΓΣΔ) ορίζεται ως η επίμονη ή υποτροπιάζουσα μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, η επίμονη ή υποτροπιάζουσα μειωμένη σεξουαλική διέγερση, η δυσπαρεύνια και η δυσκολία ή αδυναμία επίτευξης οργασμού⁶⁸. Δεδομένα από μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνουν πως η ΓΣΔ είναι συχνότερη σε γυναίκες με ΣΔII σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (OR: 2,49)⁶⁹, ενώ ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 12 έως 88% σε ασθενείς με ΣΔII⁷⁰. Η κατάθλιψη φάνηκε να είναι συχνότερη στις διαβητικές γυναίκες και ο δείκτης μάζας σώματος ήταν η μόνη παράμετρος που συσχετίστηκε με τη ΓΣΔ⁶⁹. Η διάγνωση της ΓΣΔ μπορεί να τεθεί με τη χρήση του Δείκτη Γυναικείας Σεξουαλικής Λειτουργίας (Female Sexual Function Index, FSFI), ο οποίος αποτελεί ένα ερωτηματολόγιο που αξιολογεί 6 διαφορετικές κατηγορίες της γυναικείας σεξουαλικής δραστηριότητας: τη σεξουαλική επιθυμία, τη σεξουαλική διέγερση, τον οργασμό, τη λίπανση του κόλπου, την ικανοποίηση και τον πόνο⁷¹.

Η παθογένεση της ΓΣΔ δεν είναι πλήρως κατανοητή σε ασθενείς με ΣΔ, ενώ οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΓΣΔ δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Παρ' όλα αυτά, γυναίκες με ΓΣΔ θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία ΣΔII καθώς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης⁷⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέχρι στιγμής, η παθογένεια των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ δεν είναι πλήρως αποσαφηνι-

σιμένη. Λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης της νόσου, είναι αναγκαία η ανεύρεση ευαίσθητων βιοδεικτών για την πρόωμη διάγνωση των επιπλοκών του ΣΔ. Επιπλέον, είναι απαραίτητη η ανάπτυξη παρεμβάσεων που μπορούν να αναστρέψουν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση και εξέλιξη των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Οι κλινικοί ιατροί που δραστηριοποιούνται στο πεδίο του ΣΔ θα πρέπει να ακολουθούν τις βασικές αρχές αντιμετώπισης της νόσου. Τέλος η έγκαιρη διάγνωση και η ορθή παρακολούθηση των ασθενών με επιπλοκές του ΣΔ είναι ζωτικής σημασίας ώστε να προληφθεί η εμφάνιση απειλητικών για τη ζωή συμβαμάτων και να διατηρηθεί σε υψηλό επίπεδο η ποιότητα ζωής των ασθενών.

SUMMARY

Imprialos K, Katsimardou A, Stavropoulos K, Patoulis D, Manafis A, Kerpiniotis G, Mitas Ch, Lales G, Bouloukou S, Zografou I, Doumas M

New insights in the diagnosis and management of the microvascular complications of type 2 diabetes mellitus

Arterial Hypertension 2019; 28: 237-248.

Diabetes mellitus (DM) is a chronic, multisystem disease that affects almost 9% of the general population, with an increasing prevalence, worldwide. Diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy are common complications of microvascular damage secondary to hyperglycemia toxicity. Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease, whereas diabetic retinopathy is the main cause of blindness in the developed world. In addition, patients with diabetic neuropathy are at increased risk to develop foot ulcers that might result in amputation. Sexual dysfunction is another significant microvascular complication of type 2 DM that is often overlooked; however, it significantly affects the quality of life of the patients. Furthermore, erectile dysfunction is closely related to coronary artery disease (CAD), since it precedes the development of overt CAD by 3 to 5 years, offering an important "time window" to manage these patients and delay the development of coronary lesions. As of this writing, several diagnostic and therapeutic procedures are used for the management of the microvascular complications of DM. However, sensitive biomarkers to allow the early detection of these conditions are currently lacking. Clinical physicians should be aware to detect the presence of DM

complications at an early stage to achieve proper management to reduce the risk of disease progression.

Key-words: Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, sexual dysfunction.

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40-50.
2. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009–2014. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1984-1990.
3. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864-2883.
4. de Zeeuw D. Microalbuminuria as an Early Marker for Cardiovascular Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2100-2105.
5. Care D, Suppl SS. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41: S105-S118.
6. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
7. Anders H-J, Huber TB, Isermann B, et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 361-377.
8. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: A pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 97-110.
9. Zhuo L, Ren W, Li W, et al. Evaluation of renal biopsies in type 2 diabetic patients with kidney disease: A clinicopathological study of 216 cases. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 173-179.
10. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1718-1724.
11. Suarez MLG, Thomas DB, Barisoni L, et al. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes* 2013; 4: 245.
12. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42: 263-285.
13. Gæde P, Tarnow L, Vedel P, et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2784-2788.
14. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
15. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance

- of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-1809.
16. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 2014; 51: 905-915.
 17. Lynch SK, Abràmoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res* 2017; 139: 101-107.
 18. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-564.
 19. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 8587: 1-10.
 20. Prospective UK, Study D. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
 21. Turner R, Holman RR, Stratton IM, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj* 1998; 217: 703-713.
 22. Keech A, Mitchell P, Summanen P, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-1697.
 23. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-244.
 24. Moss SE, Klein R, Kessler SD, et al. Comparison Between Ophthalmoscopy and Fundus Photography in Determining Severity of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1985; 92: 62-67.
 25. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, et al. Screening for Diabetic Retinopathy: 1 and 3 Nonmydriatic 45-degree Digital Fundus Photographs vs 7 Standard Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Fields. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 111-118.
 26. Chin EK, Ventura BV, See K-Y, et al. Nonmydriatic Fundus Photography for Teleophthalmology Diabetic Retinopathy Screening in Rural and Urban Clinics. *Telemed e-Health* 2014; 20: 102-108.
 27. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, et al. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina* 2012; 32: 785-791.
 28. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002; 22: 759-767.
 29. Nesper PL, Soetikno BT, Zhang HF, et al. OCT angiography and visible-light OCT in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017; 139: 191-203.
 30. Bolster NM, Giardini ME, Bastawrous A. The Diabetic Retinopathy Screening Workflow: Potential for Smartphone Imaging. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10: 318-324.
 31. Russo A, Mapham W, Turano R, et al. Comparison of smartphone ophthalmoscopy with slit-lamp biomicroscopy for grading vertical cup-to-disc ratio. *J Glaucoma* 2016; 25: e777-e781.
 32. Bobb-Semple A, Ruvuma S, Onyango J, et al. Validity of smartphone fundus photography in diagnosing diabetic retinopathy at Mbarara Regional Referral Hospital, South Western, Uganda. *JOECSA* 2017; 45-52.
 33. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
 34. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458-1486.
 35. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 1-15.
 36. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154.
 37. Thomas P. Classification, Differential Diagnosis, and Staging of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: S54-S57.
 38. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620-628.
 39. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: Mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 473.
 40. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293.
 41. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
 42. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419-430.
 43. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
 44. Charles M, Ejskjaer N. Prevalence of Neuropathy and Peripheral Arterial Disease and the Impact of Treatment in People With Screen-Detected Type 2 Diabetes The ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2011; 34: 2244-2249.
 45. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 844-849.
 46. Petropoulos IN, Ponirakis G, Khan A, et al. Diagnosing Diabetic Neuropathy: Something Old, Something New. *Diabetes Metab J* 2018; 42: 255-69.
 47. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: Differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009; 9: 423-431.

48. Gorson KC, Ropper AH. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 354-358.
49. Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1143-1149.
50. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578 LP-1584.
51. Serhiyenko VA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2018; 9: 1-24.
52. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence - NIH Consensus Conference. *Jama* 2013; 270: 83-90.
53. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009; 6: 1232-1247.
54. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doulas M, et al. Sexual Dysfunction, Cardiovascular Risk and Effects of Pharmacotherapy. *Current Vascular Pharmacology* 2018; 16: 130-142.
55. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 209-216.
56. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, et al. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: The interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med* 2014; 11: 2065-2073.
57. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 99-109.
58. Ma RCW, So WY, Yang X, et al. Erectile Dysfunction Predicts Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2045-2050.
59. Chuang Y, Chung M, Wang P, et al. Albuminuria is an Independent Risk Factor of Erectile Dysfunction in Men with Type 2 Diabetes. *J Sex Med* 2012; 9: 1055-1064.
60. Chew SK, Taouk Y, Xie J, et al. Relationship between diabetic retinopathy, diabetic macular oedema and erectile dysfunction in type 2 diabetics. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41: 683-689.
61. Cander S, Coban S, Altuner S, et al. Prevalence and Correlates of Erectile Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Single-Center Study Among Turkish Patients. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12: 324-329.
62. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
63. Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJG. Modifying Risk Factors to Prevent and Treat Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 115-119.
64. Kalter-Leibovici O, Wainstein J, Ziv A, et al. Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men. *Diabetes Care* 2005; 28: 1739-1744.
65. Manolis A, Doulas M. Sexual dysfunction: The 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008; 26: 2074-2084.
66. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762-769.
67. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *Eur Urol* 2010; 57: 804-814.
68. Bachmann G, Avci D. Evaluation and Management of Female Sexual Dysfunction. *Endocrinologist* 2004; 14: 337-345.
69. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female Sexual Dysfunction and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2013; 10: 1044-1051.
70. Maseroli E, Scavello I, Vignozzi L. Cardiometabolic Risk and Female Sexuality-Part I. Risk Factors and Potential Pathophysiological Underpinnings for Female Vasculogenic Sexual Dysfunction Syndromes. *Sex Med Rev*. Epub ahead of print 6 September 2018. DOI: 10.1016/j.sxmr.2018.02.009.
71. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005; 31: 1-20.