



ΕΠΕΜΥ

Επιστημονική Εταιρεία
για τη Μυοσκελετική Υγεία

Μηχανισμοί Μυοσκελετικών Εκδηλώσεων στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Ευάγγελος Θεότικος
Επικουρικός Επιμελητής
Γ.Ν.Ασκληπιείο Βούλας.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μείζον πρόβλημα της παγκόσμιας υγείας.

- Το 2017, 451 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν ΣΔ (18-99 ετών) ενώ αναμένονται 693 εκατομμύρια **το** 2045.
- Οι ασθενείς με ΣΔ μπορεί να εκδηλώσουν μυοσκελετικά σύνδρομα ή συμπτώματα, πολλά από τα οποία είναι σχετιζόμενα με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της νόσου.
- Προσβάλλονται αρθρώσεις, μαλακά μόρια, νεύρα, μυς και τένοντες.
- Εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς που έχουν ήδη επιπλοκές από τη νόσο (καρδιαγγειακές, νεφρικές, νευροπαθητικές, οφθαλμικές).

Επίπτωση & Κατανομή των Μυοσκελετικών Εκδηλώσεων σε σχέση με τον τύπο του ΣΔ

MS disorders	Type 1 N = 58		Type 2 N = 318		p	Total N = 376	
	n	%	n	%		n	%
Osteoarthritis	2	3.4	71	22.3	0.001*	73	19.4
Shoulder capsulitis	2	3.4	45	14.2	0.023*	47	12.5
Carpel Tunnel Syndrome	5	8.6	28	8.8	0.964	33	8.8
Limited joint mobility	0	0	11	3.5	0.151	11	2.9
Trigger Finger	2	3.4	20	6.3	0.397	22	5.9
Dupuytren's contracture	0	0	2	0.6	0.545	2	0.5
Total MS disorders	10	17.2	119	37.4	0.149	129	34.4

MS: musculoskeletal.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC DIABETES ASSOCIATION

Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη

- Ο Σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα σύνδρομο με ετερογενές υπόστρωμα.
- Χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών, και των πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται στην έλλειψη ινσουλίνης.
- Η έλλειψη ινσουλίνης μπορεί να είναι πλήρης, μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται όταν, παρά τα αυξημένα της επίπεδα στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη).
- Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι **η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.**

Μηχανισμοί Μυοσκελετικών Εκδηλώσεων στο ΣΔ

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Σχηματισμός τελικών προϊόντων
προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
AGEs

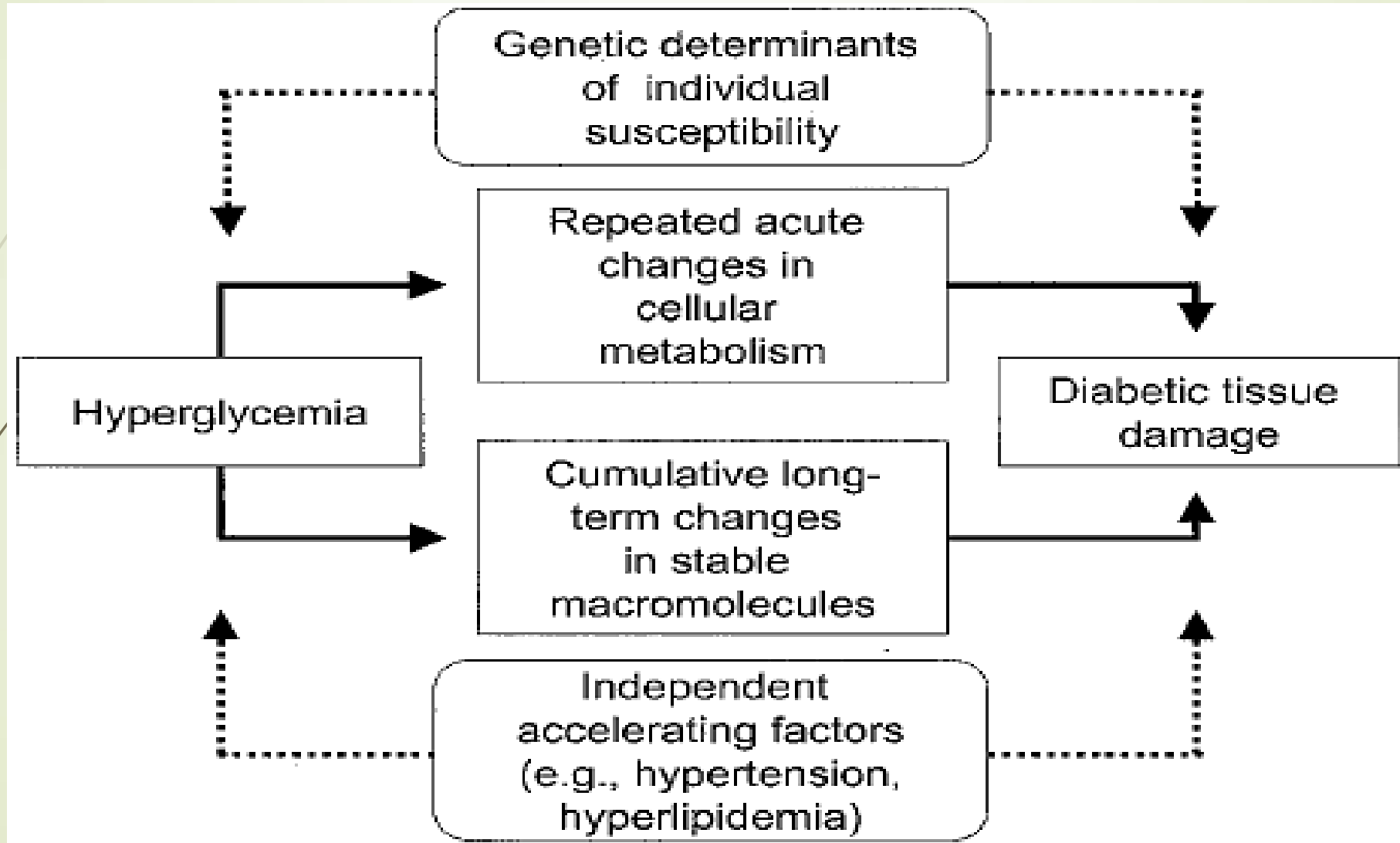
Φλεγμονή
Φλεγμονώδεις
Κυτταροκίνες

Διαταραχές
του συνδετικού
ιστού/κολλαγόνου

Διαβητική
Νευροπάθεια

Διαβητική
Μάκρο/μίκρο
Αγγειοπάθεια

Παθοβιολογία Διαβητικών Επιπλοκών



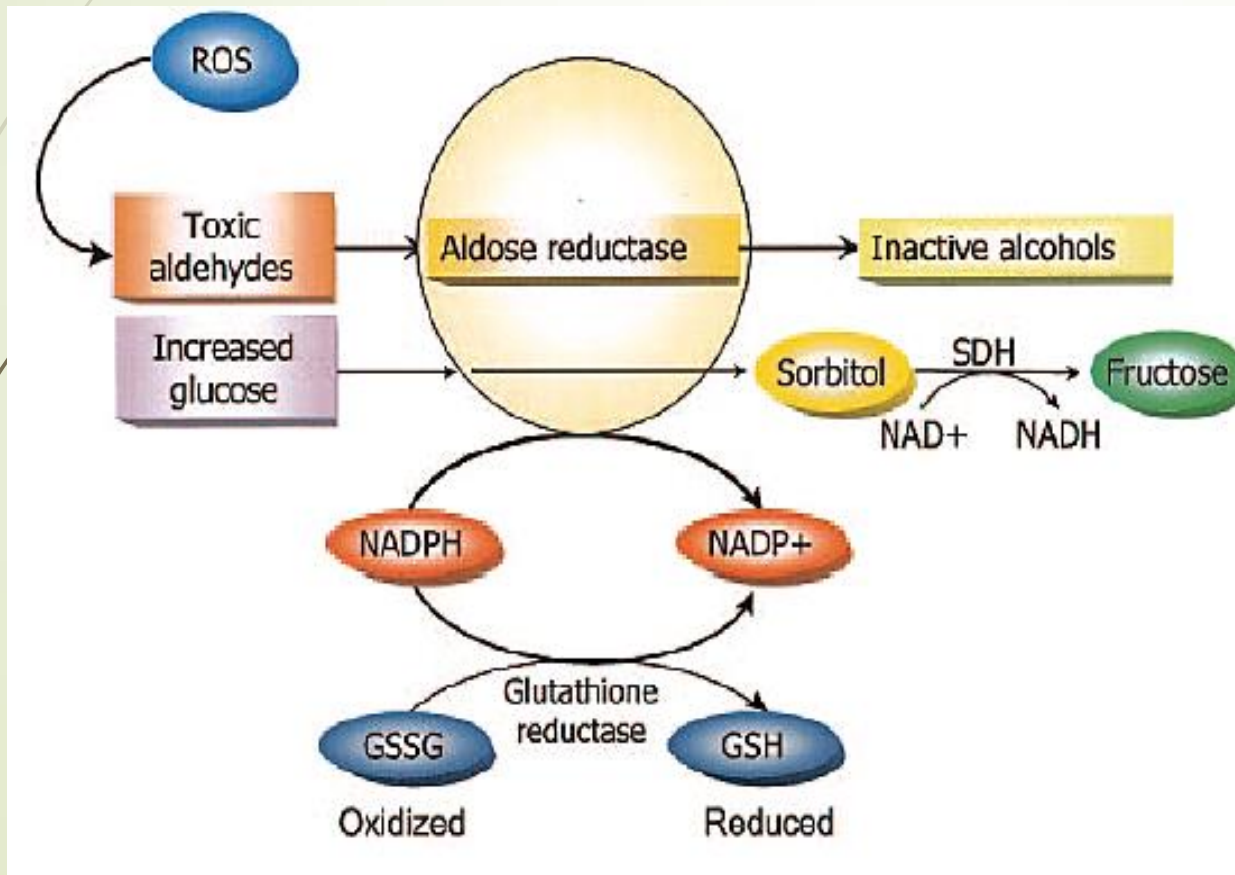
M.Brownlee, Diabetes, Vol 54, Jun 2005

Παθοβιολογία διαβητικών επιπλοκών



Παθοβιολογία διαβητικών επιπλοκών

Η οδός των πολυολών οδηγεί σε αύξηση της ευαισθησίας στο ενδοκυττάριο οξειδωτικό stress και ιστική βλάβη



DIABETES, VOL. 54, JUNE 2005

FIG. 2. Hyperglycemia increases flux through the polyol pathway. From Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813–820, 2001.

Παθολογία διαβητικών επιπλοκών

Η ενεργοποίηση της PKC

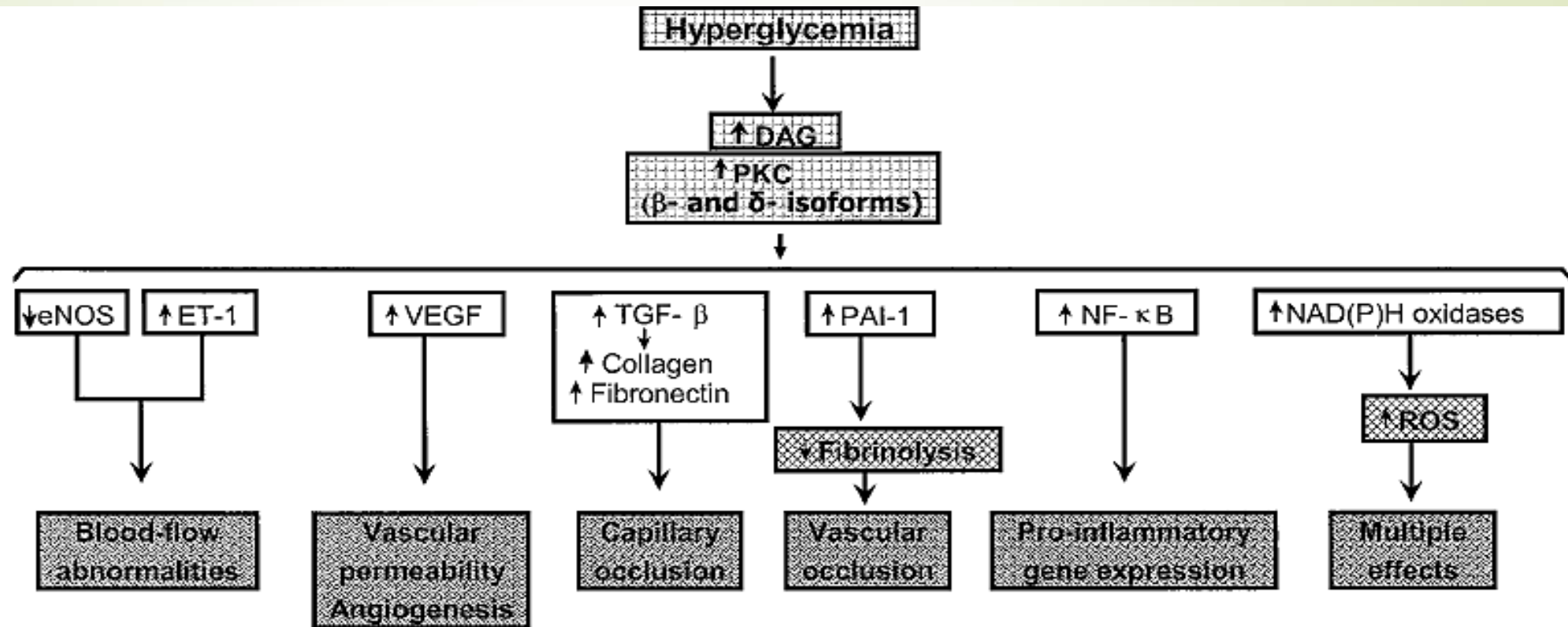
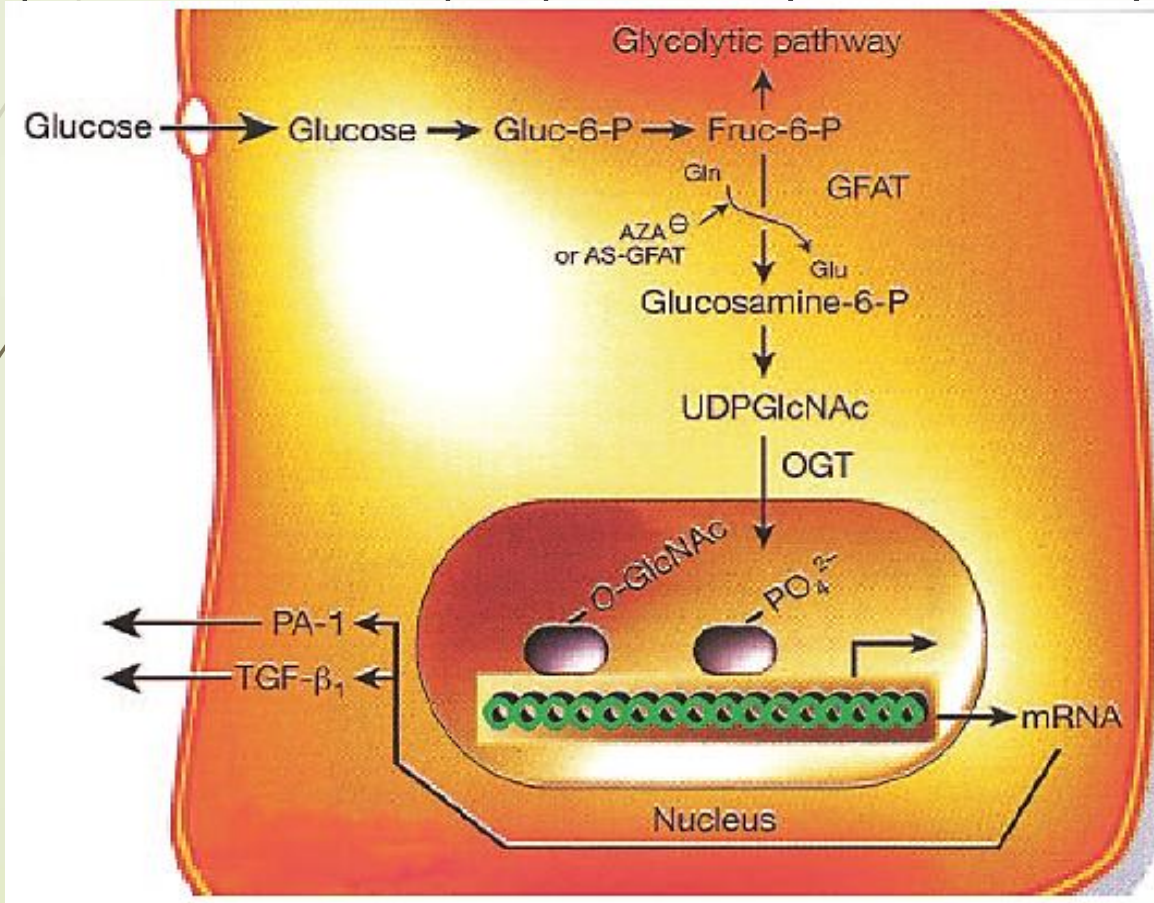


FIG. 4. Consequences of hyperglycemia-induced activation of PKC.

Παθολογία διαβητικών επιπλοκών

Η αυξημένη δραστηριότητα της οδού της εξοζαμίνης οδηγεί σε παθολογικές αλλαγές, σε έκφραση γονιδίων και υπερέκφραση βλαπτικών παραγόντων (TGF- β_1 , PA-1).



DIABETES, VOL. 54, JUNE 2005

FIG. 5. Hyperglycemia increases flux through the hexosamine pathway. From Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813–820, 2001.

Ο ρόλος των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products)

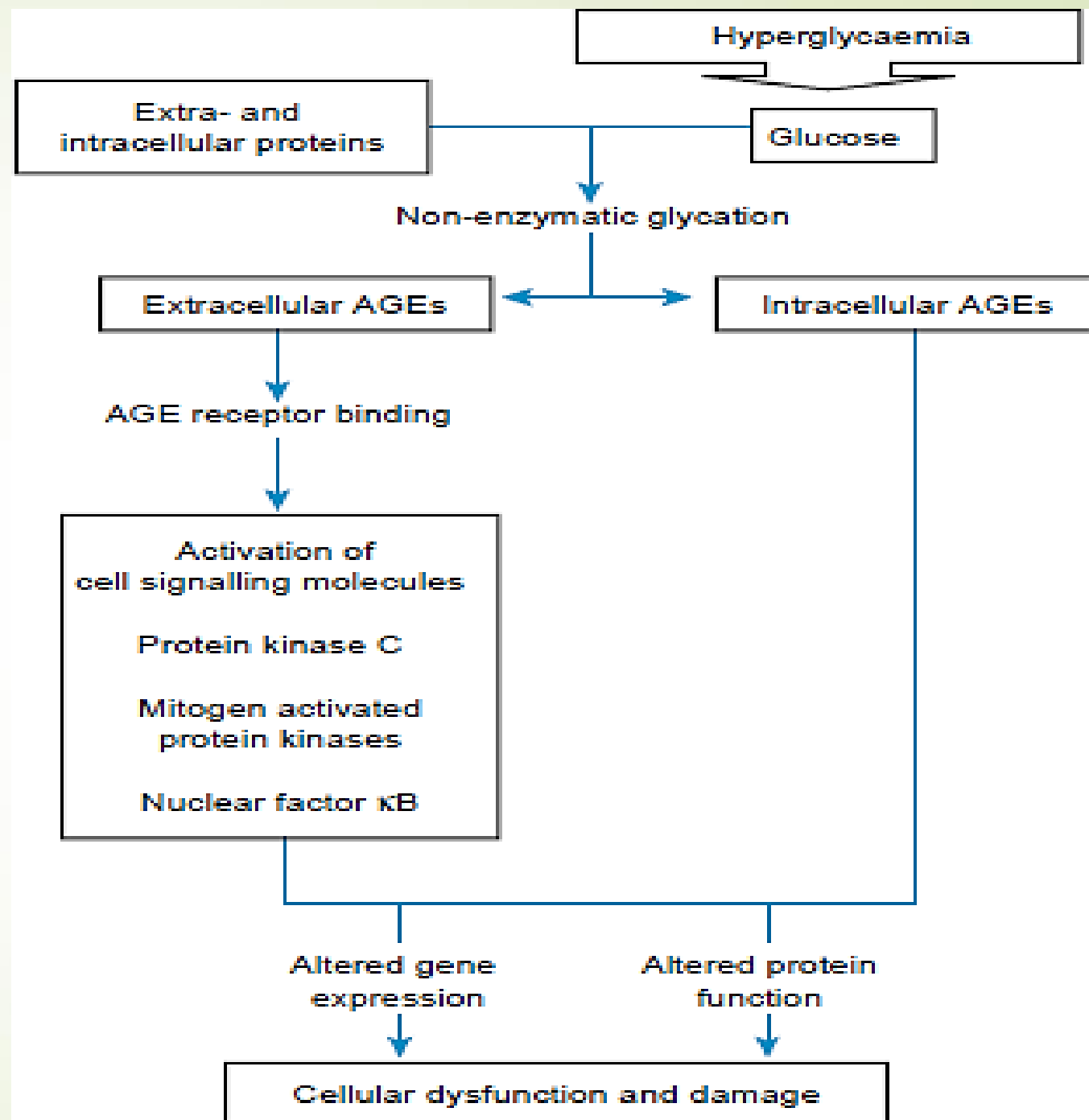
Ετερογενής ομάδα ουσιών που σχηματίζονται από τη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση, δηλαδή την αντίδραση αναγωγής της γλυκόζης με ελεύθερα αμινοξέα πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊνικών οξέων.

Τα διασυνδεδεμένα (crosslinked) AGEs σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς με τις πρωτεΐνες με αποτέλεσμα να αλλοιώνεται η δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών στις βασικές μεμβράνες των αγγείων στο ενδοθήλιο, στο κολλαγόνο και αλλού.

Η σύνδεσή τους με τον ειδικό υποδοχέα RAGE οδηγεί σε ενεργοποίηση μηχανισμών οξειδωτικού στρες (παράγοντας NF- κ B) και στην παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Αύξηση ουσιών που προάγουν την αγγειοσύσπαση (ενδοθηλίνη), τη θρόμβωση (PAI-1), την κυτταρική συσσώρευση και προσκόλληση, και τη φλεγμονή (IL-6, TNF).

Ο ρόλος των AGEs



Ο ρόλος της φλεγμονής και των κυτταροκινών

Η ενεργοποίηση του NF-κβ οδηγεί σε υπερέκφραση TNF-α, TGF-β, ιντερλευκινών, και άλλων προφλεγμονωδών πρωτεϊνών και προ-αποπτωτικών γονιδίων.

Suryavanshi SV and Kulkarni YA
(2017) NF-κβ: A Potential Target
in the Management of Vascular
Complications of Diabetes.
Front. Pharmacol. 8:798.
doi: 10.3389/fphar.2017.00798

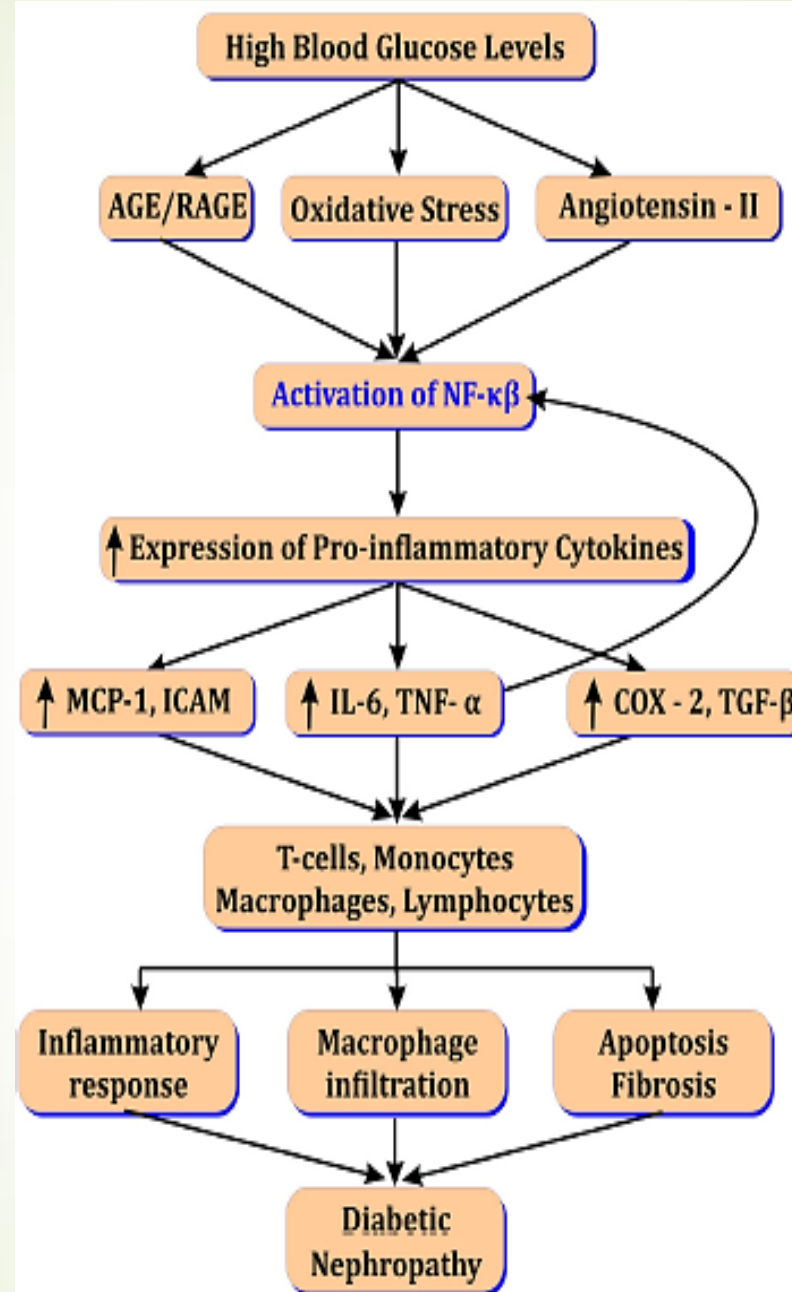


FIGURE 1 | Role of NF-κβ in diabetic nephropathy.

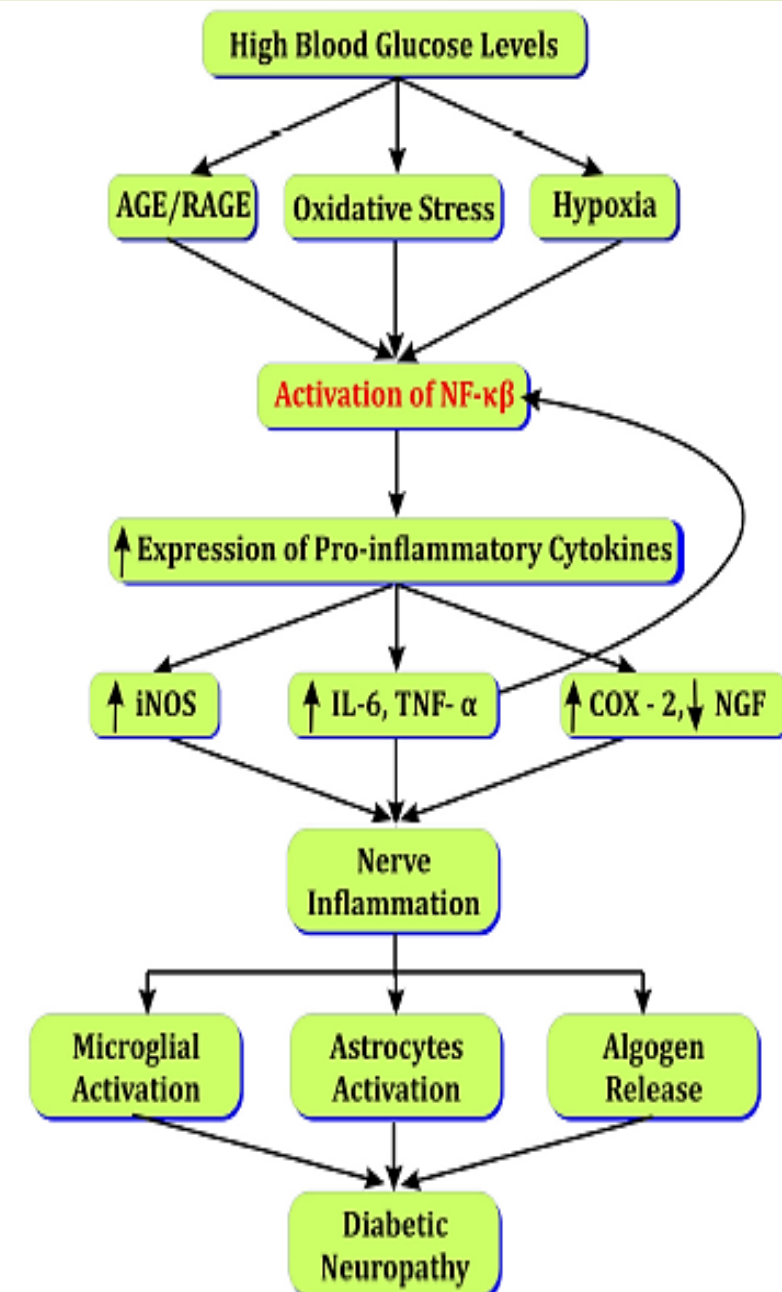


FIGURE 2 | Role of NF-κβ in diabetic neuropathy.

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΔ

Gamstedt A et al. J Intern Med 1993;234:189

Χέρι 30 - 50%	Τενοντοθυλακίτιδα Dupuytren Σύνδρομο περιορισμένης αρθρικής κινητικότητας (διαβητική χειρoarthroπάθεια / σκληροδακτυλία στο ΣΔ-1 *) Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα Στενωτική τενοντοθυλακίτιδα καμπτήρων (εκτινασσόμενος δάκτυλος)	16-62 % 37-42 % * 8-50 % 11-25 % 11-19 %
Ώμος >30%	Σύνδρομο περιορισμένης αρθρικής κινητικότητας και ωμαλγία Θυλακίτιδα /Συμφυτική Θυλακίτιδα Ασβεστοποιός περιαρθρίτιδα Διαβητική Οστεoarthroπάθεια (νευροπαθητική αρthroπάθεια ή αρthroπάθεια Charcot)	8-58 % 11-30 %, 4X 3X 0,1-0,4 %
Αρθρώσεις + ΚΝΣ / ΠΝΣ	Αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία (αλγοδυστροφία) Οστεoarthritis Χονδρασβέστωση, Ουρική Αρθρίτιδα	
Μυς	Αιφνίδια έμφρακτα σκελετικών μυών Διαβητική Μυοδυστροφία (διαβητική νευροπάθεια) Περιορισμένη αρθρική κινητικότητα	
Σπ. Στήλη Οστά	Διάχυτη Ιδιοπαθής Σκελετική Υπερόστωση (ΔΙΣΥ) Οστεοπενία- Οστεοπόρωση στο ΣΔ-1	13-49%
Γενικευμένα	Διαβητικό Σκληροίδημα Ινομυαλγία	32%

Αιτιολογική Ταξινόμηση των Μυοσκελετικών Εκδηλώσεων

Επιπλοκές ΣΔ Μικροαγγειοπάθεια Νευροπάθεια ΠΣ & αυτόνομου	Επώδυνα Μυϊκά Έμφρακτα Νευροπαθητική Αρθροπάθεια Σύνδρομο Περιορισμένης Αρθρ. Κινητικότητας ?
Μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στο ΣΔ	Διάχυτη Ιδιοπαθής Σκελετική Υπερόστωση Οστεοπενία
Γλυκοζυλίωση κολλαγόνου (αντιγονικός ερεθισμός ?) (+ ρίκνωση - ίνωση) + Μικροαγγειοπάθεια + Νευροπάθεια ΠΣ & αυτόνομου	Ινωτικά Σύνδρομα: Τενοντοθυλακίτιδα Dupuytren Στενωτική Τενοντοθυλακίτιδα Καμπτήρων Σύνδρομο Περιορισμένης Αρθρ. Κινητικότητας Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα Ρικνωτική θυλακίτιδα του Ώμου
ΜΟΝΟ Επιδημιολογική Συσχέτιση	Οστεοαρθρίτιδα Χονδρασβέστωση, Ουρική Αρθρίτιδα

Παθογένεια Ινωτικών Συνδρόμων στο ΣΔ

παρατεταμένη
υπεργλυκαιμία

γλυκοζυλίωση
μορίων κολλαγόνου

γλυκοζυλιωμένο κολλαγόνο
(παθολογική αύξηση δεσμών)
αλλαγή μοριακής δομής

δρα και αντιγονικά με τοπική φλεγμονή μέσω Ab ↓

λιγότερο διαλυτό & περισσότερο ανθεκτικό στη δράση των κολλαγενασών

εναπόθεση & άθροιση στο συνδετικό ιστό των ασθενών με ΣΔ

πάχυνση του
περιαρθρικού συνδετικού ιστού

σκλήρυνση & αλλαγή της υφής

+

μικροαγγειοπάθεια

+

πολυνευροπάθεια

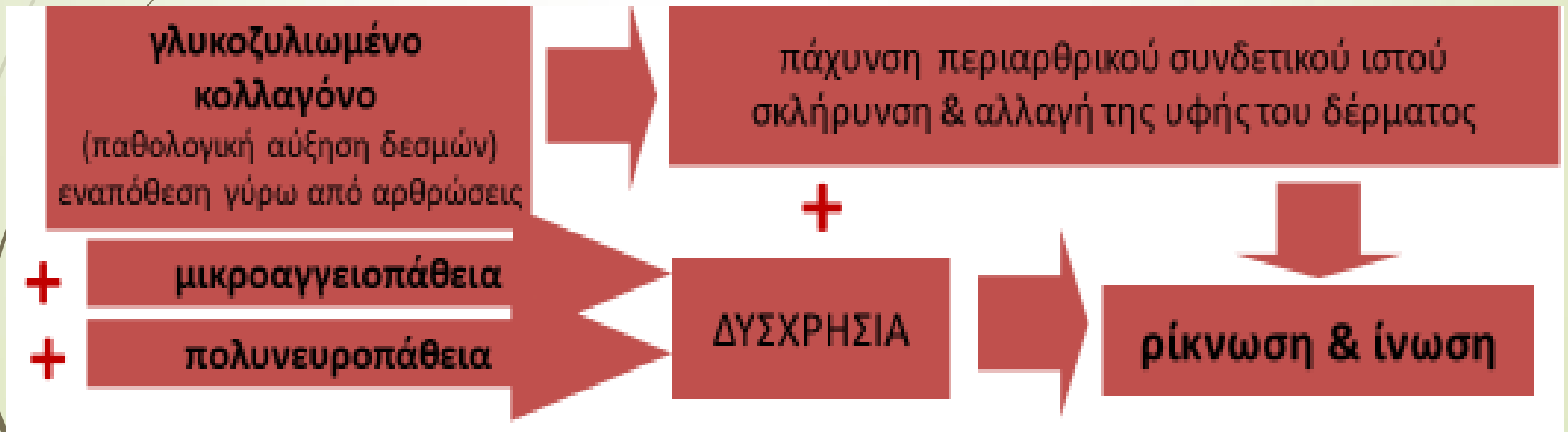
+

ΔΥΣΧΡΗΣΙΑ

ρίκνωση & ίνωση
συνδεσμικών μορίων
των αρθρώσεων

Σύνδρομο Περιορισμένης Κινητικότητας Αρθρώσεων

- Αλλαγή στη δομή και λειτουργία εξωκυττάρων πρωτεϊνών όπως το κολλαγόνο.
- Μειωμένη αγγειακή ελαστικότητα (Σύνδεση AGEs με RAGE).
- Ανώδυνος περιορισμός λειτουργικότητας & κινητικότητας αρθρώσεων





Συμφυτική Θυλακίτιδα Ώμου

- Πάχυνση και ίνωση του γληνοβραχιόνιου θυλάκου, δημιουργία συμφύσεων με την κεφαλή του βραχιονίου οστού και προοδευτική ρίκνωση της άρθρωσης.
- Απεικονιστικές, ιστολογικές και ιστοχημικές μελέτες αποκάλυψαν τη παρουσία ινοβλαστών με έντονο πολλαπλασιασμό λόγω φλεγμονής από κυτταροκίνες καθώς και συσσώρευση T κυττάρων, μακροφάγων, μαστοκυττάρων, κολλαγόνου Τύπου 1 και 2.

Συμφυτική Θυλακίτιδα Ώμου (Παγωμένος Ώμος)

Νευροπάθεια + Μικροαγγειοπάθεια + Ινωτική διεργασία

Τοπική Φλεγμονή

περιαρθρίτιδα ή
τενοντοελυτρίτιδα
κοινής περιτονίας
των στροφένων
μυών



χαμηλότερος
ουδός πόνου
+ ΠΑΚ

αυξάνει κίνδυνο
εμφάνισης φλεγμονών

συμφυτική
θυλακίτιδα

επιβραδύνει
αποθεραπεία φλεγμονών



ΤΕΝΟΝΤΟ- ΘΥΛΑΚΙΤΙΔΑ Dupuytren

- Ινωτική νόσος της παλαμιαίας απονεύρωσης με επέκταση στους γύρω συνδετικούς ιστούς.
- Αυξημένη παραγωγή ινοβλαστών ,εναπόθεση γλυκοζυλιωμένου κολλαγόνου,έκκριση προσταγλανδινών με περιορισμό της συσπαστικής ικανότητας των μυο-ινοβλαστών στο έλυτρο.
- Αύξηση CD3+,έκφρασης MHC-II και TGF- β 1 (προ-ινωτική κυτταροκίνη με εμπλοκή στη παθογένεια του ΣΔ).
- Γενετική προδιάθεση με πολυμορφισμό του ZF9 γονιδίου.



Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα

(παγίδευση &
πίεση του μέσου
νεύρου)

- Πάχυνση και ίνωση
- Διαβητικοί νευροπαθητικοί παράγοντες
- Μικροαγγειακή νόσος

Νευροπαθητική αρθροπάθεια (Αρθροπάθεια Charcot)

Νευροτραυματική θεωρία –
Απώλεια προστατευτικών
ιδιοδεκτικών μηχανισμών λόγω
νευροπάθειας, με συνέπεια
συνεχείς μικροτραυματισμούς
της άρθρωσης, χαλάρωση των
τενόντων και διέγερση
φλεγμονώδους διαδικασίας.

Νευροαγγειακή θεωρία-
Δυσλειτουργία του αυτόνομου
νευρικού συστήματος,
συμπαθητική απονεύρωση με
αυξημένη αιματική ροή στο
υποχόνδριο οστό,
αρτηριοφλεβικά shunts και
υπεραιμική οστική απορρόφηση
μέσω οστεοκλαστών.



Διαβητικό Μυικό Έμφρακτο

- Χρόνιοι ασθενείς.
- Η διάχυτη διαβητική μικροαγγειοπάθεια, θρομβοεμβολισμός, υπερπηκτικότητα, ενδοθηλιακή αγγειακή βλάβη και η προχωρημένη αθηροσκλήρωση θεωρούνται οι υπεύθυνοι μηχανισμοί.

Σκελετικές
Διαταραχές
DISH
Διάχυτη
ιδιοπαθής
σκελετική
υπερόστωση

- Σχηματισμός οστικών γεφυρών στη σπονδυλική στήλη.
- Η χρόνια αύξηση της ινσουλίνης και του IGF-1 οδηγεί σε ασβεστοποίηση και οστεοποίηση συνδέσμων και ενθέσεων που εκτίθενται στο μηχανικό stress.
- Η παχυσαρκία με την αυξημένη αντοχή στην ινσουλίνη, τα επίπεδα GH, IGF-1, RANKL, PDGF και TGF- β παίζουν ρόλο στην οστεοβλαστική δραστηριότητα, στο σχηματισμό νέου οστού και στην υψηλή BMD στη DISH.

Μηχανισμοί αυξημένης οστικής ευθραστότητας σε ασθενείς με ΣΔ

Type 1 DM

Decreased BMD

- Cachexia
- Lack of insulin
- Lower IGF levels
- Local osteopenia due to neuropathy

Increased Fall Risk

- Due to complications (visual, neuropathic, etc.)
- Hypoglycemia
- Other medications

Defective of Bone Quality

- Increased AGEs

Type 2 DM

Localized Osteopenia

- Related to neuropathy

Increased Fall Risk

- Due to complications (visual, neuropathic, etc.)
- Hypoglycemia
- Medications

Defective Bone Quality

- Increased AGEs

Medications of DM

- Tiazolidinediones

AGEs: advanced glycosylated end products; BMD: bone mineral density; DM: Diabetes Mellitus; IGF: insulin-like growth factor

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο σακχαρώδης διαβήτης παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση μυοσκελετικών εκδηλώσεων.
- Η υπεργλυκαιμία είναι ο κοινός παρονομαστής των διαβητικών επιπλοκών ειδικά με το σχηματισμό των AGEs και με την ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυτταροκινών.
- Η γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου, οι επιπλοκές (διαβητική νευροπάθεια – αγγειοπάθεια) και οι μεταβολικές διαταραχές του ΣΔ είναι σημαντικοί παθογενετικοί μηχανισμοί και έχουν άμεση σχέση με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της νόσου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ



ΕΠΕΜΥ

Επιστημονική Εταιρεία
για τη Μυοσκελετική Υγεία

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο

*Ολοκληρωμένη διαχείριση των Φλεγμονωδών
και των Μυοσκελετικών Παθήσεων*