

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Τίτλος:

**«Μελέτη της Περιφερικής Διαβητική Νευροπάθειας σε
Ηλικιωμένους Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θεόδωρος Ρογκότης, Γενικός Ιατρός, Μεταπτυχιακός φοιτητής

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Νικόλαος Παπάνας, Καθηγητής Παθολογίας
ΔΠΘ

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Τίτλος:

**«Μελέτη της Περιφερικής Διαβητική Νευροπάθειας σε
Ηλικιωμένους Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θεόδωρος Ρογκότης, Γενικός Ιατρός, Μεταπτυχιακός φοιτητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Dr.Νικόλαος Παπάνας, Καθηγητής Παθολογίας ΔΠΘ

ΜΕΛΟΣ: Dr.Κυριάκος Καζάκος, Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής ΑΤΕΙΘ

ΜΕΛΟΣ: Dr.Γεώργιος Μίνος, Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής ΑΤΕΙΘ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2018

ΣΕΛΙΔΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

Εγκρίθηκε την

ΒΑΘΜΟΣ: **ΑΡΙΣΤΗ:**.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Νικόλαο Παπάνα, για την εμπιστοσύνη που επέδειξε σε μένα, δεχόμενος να αναλάβει την επίβλεψη αυτής της εργασίας.

Τον κ. Κυριάκο Καζάκο και κ. Γεώργιο Μίνο, Καθηγητές του Τμήματος Νοσηλευτικής, τους ευχαριστώ για την καθοδήγησή τους.

Θα ήταν παράλειψη αν δε ευχαριστούσα τους ασθενείς για την συνεργασία τους, οι οποίοι υπομονετικά υποβλήθηκαν στον εκτεταμένο κλινικό έλεγχο για τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	<u>4</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>5</u>
<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	<u>6</u>
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΜΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ</u>	<u>10</u>
<u>1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ</u>	<u>10</u>
<u>1.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ</u>	<u>20</u>
<u>1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ</u>	<u>27</u>
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II</u>	<u>33</u>
<u>2.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II</u>	<u>33</u>
<u>2.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II</u>	<u>43</u>
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ</u>	<u>49</u>
<u>3.1 ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ</u>	<u>49</u>
<u>3.2 ΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ</u>	<u>56</u>
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	<u>59</u>
<u>4.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ</u>	<u>59</u>
<u>4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ</u>	<u>63</u>
<u>4.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ</u>	<u>66</u>
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	<u>70</u>

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι ο αριθμός των ενηλίκων με διαβήτη στον κόσμο θα αυξηθεί από 135 εκατομμύρια το 1995 σε 300 εκατομμύρια το 2025. Μια μελέτη έδειξε ότι ο επιπολασμός ΣΔ είναι περίπου (23,7%) το 2004 στο Βασίλειο της Σαουδικής Αραβίας και μια άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι υπάρχει σημαντική αύξηση του επιπολασμού, που έγινε 30% το 2011, όπου ήταν 34,1% στους άνδρες και το 27,6% στις γυναίκες. Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια θεωρείται ως μία από τις συνηθέστερες επιπλοκές που παρατηρείται σε ποσοστό έως και 50% των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 που οδηγούν σε σημαντική νοσηρότητα και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα ανάλογα με τη σοβαρότητα της. Οι μελέτες αγωγιμότητας του νεύρου, κυρίως οι ταχύτητες αγωγής του νεύρου, θεωρούνται ένας από τους πιο ευαίσθητους δείκτες της σοβαρότητας της νευροπάθειας και χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό των βλαβών και την περιγραφή του τύπου και της σοβαρότητας της παθοφυσιολογικής διεργασίας, συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στη λειτουργία που δεν αναγνωρίζονται κλινικά. Τα αποτελέσματα του ερευνητικού μέρους μας έδειξαν ότι ο επιπολασμός της περιφερικής νευροπάθειας στη μελέτη αυτή ήταν 51%.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a major public health problem worldwide. The World Health Organization estimates that the number of adults with diabetes in the world will increase from 135 million in 1995 to 300 million in 2025. One study showed that the prevalence of DM is around (23.7%) in 2004 in the Kingdom of Saudi Arabia and another recent study showed that there was a significant increase in prevalence, which was 30% in 2011, with 34.1% for men and 27.6% for women. Diabetic peripheral neuropathy is considered to be one of the most common complications seen in up to 50% of patients with type 1 and type 2 diabetes that lead to significant morbidity, discomfort and are associated with increased mortality depending on severity. Nerve conduction studies, especially nerve conduction velocities, are considered to be one of the most sensitive markers of neuropathy severity and were used to identify the lesions and describe the type and severity of the pathophysiological process including changes in function that are not recognized clinically. The results of the research section showed that the prevalence of peripheral neuropathy in this study was 51%.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο διαβήτης είναι η κύρια αιτία της νευροπάθειας. Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού ποικίλλουν ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια και τον πληθυσμό που μελετήθηκε. Ένα εύλογο ποσοστό που βασίζεται σε αρκετές μεγάλες μελέτες είναι ότι η ανιχνεύσιμη αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια (διάχυτη και συμμετρική νευροπάθεια) θα αναπτυχθεί μέσα σε 10 χρόνια από την εμφάνιση του διαβήτη σε 40% έως 50% των ατόμων με διαβήτη τύπου I και τύπου II. Ενώ η κλινική νευροπάθεια είναι ασυνήθιστη σε άτομα με διαβήτη τύπου I μέσα στα πρώτα 5 χρόνια μετά την εμφάνιση του διαβήτη, τα άτομα με διαβήτη τύπου II μπορεί να παρουσιάσουν νευροπάθεια κατά τη στιγμή της διάγνωσης ή ακόμα και στο στάδιο του προδιαβήτη. Οι παράγοντες κινδύνου για τη νευροπάθεια περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, αυξημένα τριγλυκερίδια, υψηλό δείκτη μάζας σώματος, κάπνισμα και υπέρταση. Φαίνεται ότι υπάρχουν πολυπαραγοντικοί μηχανισμοί πίσω από την παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας και μπορεί να αποτελεί μια μοναδική μορφή νευροεκφυλισμού. Η πιο κοινή μορφή διαβητικής νευροπάθειας είναι η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια. Τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με την κατηγορία των αισθητήριων ινών που εμπλέκονται. Τα συνηθέστερα πρώιμα συμπτώματα προέρχονται από τη συμμετοχή μικρών ινών και περιλαμβάνουν πόνο και δυσαισθησίες. Ο πόνος μπορεί να είναι παρών παρουσία φυσιολογικής κλινικής εξέτασης και φυσιολογικών μελετών αγωγιμότητας των νEURων, οι οποίες αποτελούν μέτρο μεγάλης λειτουργίας ινών.

Η εμπλοκή μεγάλων ινών μπορεί να προκαλέσει μούδιασμα, μυρμήγκιασμα και απώλεια προστατευτικής αίσθησης. Ο νευροπαθητικός πόνος είναι συχνά ενοχλητικός και συχνά περιορίζει τη σωματική δραστηριότητα, την ποιότητα ζωής και την παραγωγικότητα της εργασίας. Επιπρόσθετα, τα άτομα με νευροπάθεια χρησιμοποιούν περισσότερους πόρους υγείας από αυτούς που δεν πάσχουν από διαβητική νευροπάθεια. Η εξέλκωση του ποδιού, η οποία εξαρτάται από τον βαθμό της μη ευαισθησίας του ποδιού, και ο ακρωτηριασμός είναι σημαντική και δαπανηρή επιπλοκή της διαβητικής νευροπάθειας. Ειδικά, εργαστήρια που μελετούν κλινικές

αυτόνομες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των διαβητικών αυτόνομων νευροπαθειών, είναι διαθέσιμα σε ορισμένα κέντρα. Ο επιπολασμός της καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας αυξάνεται με τη διάρκεια του διαβήτη σε άτομα με διαβήτη τύπου I και τύπου II. Στη Διαδικασία Ελέγχου και Επιπλοκών Δοκιμή / Επιδημιολογία Παρεμβάσεων και Επιπλοκών Διαβήτη, παρατηρήθηκαν ποσοστά επικράτησης τουλάχιστον 30% μετά από 20 χρόνια διαβήτη τύπου I (Barret et al.,2007).

Η καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό έως 60% των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 μετά από 15 χρόνια. Η καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να αναγνωριστεί από τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού και έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη θνησιμότητα στον διαβήτη. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να καθοριστεί εάν οι παρεμβάσεις είναι χρήσιμες για τη μείωση του κινδύνου επακόλουθων καρδιακών συμβάντων και θνησιμότητας. Άλλα χαρακτηριστικά της καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας είναι η ορθοστατική υπόταση και η ταχυκαρδία κατά τον ύπνο. Πτώση μεγαλύτερη από 20 mmHg συστολική χωρίς την κατάλληλη αύξηση του καρδιακού ρυθμού είναι σημαντική. Η θεραπεία περιλαμβάνει συντηρητικά μέτρα για την αύξηση της πρόσληψης υγρών και αλατιού, κάλτσες συμπίεσης και κατά τον ύπνο την κεφαλή του κρεβατιού αυξημένη. Μια μελέτη γαστρικής εκκένωσης μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάγνωση. Οι προσεγγίσεις θεραπείας περιλαμβάνουν τα διαιτητικά μέτρα, την απόσυρση των φαρμάκων που επιδεινώνουν και σε σοβαρές περιπτώσεις, την προσωρινή χρήση του προκινητικού παράγοντα, της μετοκλοπραμίδης, αλλά η χρήση της περιορίζεται από τον κίνδυνο εξωπυραμιδικών παρενεργειών. Η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης στις διαβητικές αυτόνομες νευροπάθειες περιλαμβάνει απώλεια της αίσθησης της ουροδόχου κύστης και αργότερα δυσλειτουργία του εξωστήρα με ακράτεια υπερχειλίσης, προδιάθεση για μόλυνσης. Η λειτουργία της ουροδόχου κύστης πρέπει να αξιολογείται σε άτομα με διαβήτη με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, πυελονεφρίτιδα ή ακράτεια.

Η χρήση της αμιτριπυλίνης αντενδείκνυται σε άτομα με εμπλοκή της διαβητικής ουροδόχου κύστης λόγω πιθανών αντιχολινεργικών παρενεργειών. Η στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες είναι το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα των διαβητικών αυτόνομων νευροπαθειών με ποσοστό επικράτησης μέχρι 40%, αν και μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία ή την απουσία απομακρυσμένης συμμετρικής πολυνευροπάθειας. Η θεραπεία περιλαμβάνει αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 για

ήπια στυτική δυσλειτουργία, τοπικές ενέσεις προσταγλανδίνης, συσκευές κενού ή οι ενδοπεϊκές προθέσεις. Οι αϋπνικές ανωμαλίες είναι απώλεια της εφίδρωσης στα άκρα με ακατάλληλη περιστροφική εφίδρωση, ξηρό δέρμα ή δυσανεξία στη θερμότητα. Μπορεί να εμφανιστεί γευστική εφίδρωση και συνίσταται σε υπερβολική εφίδρωση στην κεφαλή και στο λαιμό που προκαλείται από την κατανάλωση τροφής ή τη μυρωδιά του τροφίμου. Οι μονονευροπάθειες ή οι εστιακές νευροπάθειες μπορούν να εμφανιστούν με τη συμμετοχή του μέσου ή ωλένιου νεύρου, του επιπολής και κοινών περνιαίων νεύρων. Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και η ουραιμική νευροπάθεια στον αγκώνα είναι επίσης συχνές στον διαβήτη και μπορούν να διακριθούν από την πολυνευροπάθεια με ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες. Υπάρχουν και άλλες μορφές διαβητικής νευροπάθειας που είναι λιγότερο συχνές, όπως η διαβητική πολυνευροπάθεια, οι κρανιακές νευροπάθειες, η θωρακική ριζοπάθεια και άλλες.

Ο διαβήτης μπορεί επίσης να στοχεύει σε άλλα μέρη του νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Η υποδιαγνωσμένη νευροπάθεια αποτελεί θεμελιώδες πρόβλημα στην πρωτοβάθμια φροντίδα ατόμων με διαβήτη και παρεμποδίζει τα οφέλη της έγκαιρης αναγνώρισης, της διαχείρισης που είναι αναγκαία για την επίτευξη βελτιωμένου γλυκαιμικού ελέγχου και την πρόληψη των νευροπαθών αλληλεπιδράσεων (Barret et al.,2007). Ωστόσο, είναι σημαντικό να εξαιρούνται άλλες αιτίες νευροπάθειας πέραν του διαβήτη, μέσω της απόκτησης οικογενειακού ιστορικού και εξέταση για την φαρμακευτική αγωγή (συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ). Οι σχετικές έρευνες μπορεί να περιλαμβάνουν: τον B12 στον ορό, το φολικό οξύ, τη λειτουργία του θυρεοειδούς, τον πλήρη αριθμό αίματος, την κρεατινίνη ορού και την ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών (ADA, 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΜΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ) είναι μια χρόνια μεταβολική διαταραχή στην οποία ο επιπολασμός αυξάνεται συνεχώς σε όλο τον κόσμο. Ως αποτέλεσμα αυτής της τάσης, σε ορισμένες χώρες του κόσμου γίνεται γρήγορα επιδημία με τον αριθμό των προσβεβλημένων ατόμων να αναμένεται να διπλασιαστεί την επόμενη δεκαετία λόγω της αύξησης της γήρανσης του πληθυσμού, με αποτέλεσμα να αυξηθεί ο ήδη υφιστάμενος φόρτος για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, ιδίως στις ανεπαρκώς ανεπτυγμένες χώρες (Berlie et al.,2010). Ο έλεγχος και η διάγνωση εξακολουθούν να βασίζονται σε κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) και American Diabetes Association (ADA) που περιλαμβάνουν τόσο κλινικές όσο και εργαστηριακές παραμέτρους. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής, θεραπεία παχυσαρκίας, και φαρμακοθεραπεία με διάφορους παράγοντες από του στόματος ή ενέσιμους: εκκριταγωγές ουσίες ινσουλίνης (σουλφονουλουρίες, πχ γλιμεπιρίδη, γλικλαζίδη κλπ), ευαίσθητοποιητές ινσουλίνης (διγουανίδες, πχ μετφορμίνη, το συνιστώμενο φάρμακο πρώτης γραμμής και θειαζολιδινοδιόνες), εκκριταγωγά μη-σουλφονουλουρικά (πχ ρεπαγλινίδη, νατεγλινίδη), αναστολείς της άλφα γλυκοσιδάσης (ακαρβόζη) και διάφοροι τύποι ινσουλίνης.

Η πιο πρόσφατη έρευνα για την παθοφυσιολογία του ΣΔ 2 τύπου έχει οδηγήσει στην εισαγωγή νέων φαρμάκων. Οι ινκρετινομιμητικοί παράγοντες όπως τα ανάλογα του γλουκογονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1 analogues, πχ εξανατίδη) ή οι αναστολείς της διπεπτιδυλ-διπεπτιδάσης-IV (DDP4i), οι γλυκοζουρικούς παράγοντες όπως οι αναστολείς του συμμεταφορέα τύπου 2 γλυκόζης/νατρίου (SGT2 αναστολείς, πχ εμπαγλιγλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη) έχουν προστεθεί στη θεραπευτική φαρέτρα της αντιδιαβητικής φαρμακοθεραπείας, και αφυδρογονάσης 11β-υδροξυστεροειδούς 1, γλυκοκινάση απελευθέρωσης ινσουλίνης ενεργοποιητές και αγωνιστές υποδοχέα λιπαρού οξέος συζευγμένοι με παγκρεατική-Ο-πρωτεΐνη,

ανταγωνιστές υποδοχέα γλυκαγόνης, μεταβολικούς αναστολείς της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης και βρωμοκρυπτίνη ταχείας απελευθέρωσης.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι πιθανώς μια από τις παλαιότερες ασθένειες που είναι γνωστές στον άνθρωπο. Αρχικά αναφέρθηκε σε αιγυπτιακό χειρόγραφο, περίπου 3000 χρόνια πριν. Το 1936, έγινε σαφής διάκριση μεταξύ ΣΔ τύπου 1 και τύπου ΣΔ 2. Ο ΣΔ τύπου 2 περιγράφηκε για πρώτη φορά ως συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου το 1988. Ο τύπος 2 ΣΔ (παλαιότερα ονομαζόμενος ως «μη ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης») είναι η πιο κοινή μορφή ΣΔ που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης. Ο τύπος 2 είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών και συμπεριφορικών παραγόντων κινδύνου. Τα άτομα που ζουν με ΣΔτ2 τύπου είναι πιο ευάλωτα σε διάφορες μορφές τόσο βραχυπρόθεσμων όσο και μακροπρόθεσμων επιπλοκών, οι οποίες συχνά οδηγούν στον πρόωρο θάνατό τους. Αυτή η τάση αύξησης της νοσηρότητας και της θνησιμότητας παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εξαιτίας της κοινότητας αυτού του τύπου ΣΔ της ύπουλης έναρξης και της καθυστερημένης αναγνώρισής του, ειδικά σε αναπτυσσόμενες χώρες με φτωχές πηγές όπως η Αφρική (ADA 2015). Εκτιμάται ότι 366 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν ΣΔ το 2011. Εως το 2030 ο αριθμός αυτός υπολογίζεται ότι θα ανέλθει στα 552 εκατομμύρια (ADA 2015). Ο αριθμός των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 αυξάνεται σε κάθε χώρα με το 80% των ατόμων με ΣΔ να ζουν σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Ο ΣΔ προκάλεσε 4.6 εκατομμύρια θανάτους το 2011.

Επίσης, εκτιμάται ότι 439 εκατομμύρια άνθρωποι θα έχουν ΣΔ 2 μέχρι το έτος 2030. Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2 ποικίλλει σημαντικά από τη μία γεωγραφική περιοχή στην άλλη ως αποτέλεσμα παραγόντων κινδύνου για το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής. Η αναζήτηση βιβλιογραφίας έχει δείξει ότι υπάρχουν ελάχιστα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό του ΣΔ τύπου 2 στην Αφρική συνολικά. Οι μελέτες που εξετάζουν τις τάσεις των δεδομένων στην Αφρική υποδηλώνουν την έντονη αύξηση του επιπολασμού τόσο σε αγροτικό όσο και σε αστικό περιβάλλον και επηρεάζουν εξίσου και τα δύο φύλα. Η πλειοψηφία των επιβαρύνσεων με ΣΔ στην Αφρική φαίνεται να είναι ΣΔ τύπου 2, με λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων ΣΔ να είναι τύπου 1 ΣΔ. Σύμφωνα με μια έκθεση του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) του 2011, από ΣΔ νοσούσαν περίπου 25,8 εκατομμύρια άνθρωποι στις ΗΠΑ (7,8% του πληθυσμού) το 2010, με το 90%

έως 95% των περιπτώσεων να είναι ΣΔτ2. Προβλέπεται ότι η επικράτηση ΣΔ σε ενήλικες από τις οποίες εμφανίζεται εξέχουσα μορφή ΣΔ θα αυξηθεί κατά τις επόμενες δύο δεκαετίες και μεγάλο μέρος της αύξησης θα σημειωθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η πλειοψηφία των ασθενών είναι ηλικίας μεταξύ 45 και 64 ετών (Bonds D et al.,2010). Προβλέπεται ότι το τελευταίο θα είναι ίσο ή και θα υπερβεί το προηγούμενο σε αναπτυσσόμενα έθνη, οδηγώντας έτσι σε διπλή επιβάρυνση ως αποτέλεσμα της τρέχουσας τάσης μετάβασης από μεταδοτικές σε μη μεταδοτικές ασθένειες.

Ο ΣΔτ2 οφείλεται κυρίως στους παράγοντες του τρόπου ζωής και στη γενετική. Ένας αριθμός παραγόντων του τρόπου ζωής είναι γνωστό ότι είναι σημαντικός για την ανάπτυξη ΣΔτ2. Αυτές είναι η σωματική αδράνεια, ο καθιστικός τρόπος ζωής, το κάπνισμα και η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ. Η παχυσαρκία έχει βρεθεί ότι συμβάλλει στο 55% περίπου των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2. Η αυξημένη παιδική παχυσαρκία μεταξύ της δεκαετίας του 1960 και της δεκαετίας του 2000 πιστεύεται ότι οδήγησε στην αύξηση του ΣΔ τύπου 2 σε παιδιά και εφήβους. Οι περιβαλλοντικές τοξίνες μπορούν να συμβάλουν στις πρόσφατες αυξήσεις του ποσοστού ΣΔτ2. Έχει διαπιστωθεί ασθενής θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης στα ούρα της δισφαινόλης A, συστατικού ορισμένων πλαστικών και της επίπτωσης του ΣΔ τύπου 2. Υπάρχει μια ισχυρή κληρονομική γενετική σύνδεση στους συγγενείς (κυρίως πρώτου βαθμού) με ΣΔτ2 η οποία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2. Η σύγκριση μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων είναι κοντά στο 100% και περίπου το 25% των ασθενών με τη νόσο έχουν οικογενειακό ιστορικό ΣΔ. Πρόσφατα, τα γονίδια που ανακαλύφθηκαν ότι σχετίζονται σημαντικά με την ανάπτυξη ΣΔτ2 περιλαμβάνουν TCF7L2, PPARG, FTO, KCNJ11, NOTCH2, WFS1, CDKAL1, IGF2BP2, SLC30A8, JAZF1 και HHEX (Buse JB et al.,2001). Το KCNJ11 (καλιούχος ανορθωτικός διάυλος, υποοικογένεια J, μέλος 11) κωδικοποιεί τον ευαίσθητο στην ATP διάυλο καλίου Kir6.2 και το TCF7L2 (παράγοντας μεταγραφής 7-όπως 2) ρυθμίζει την έκφραση γονιδίου proglucagon και συνεπώς την παραγωγή του γλυκαγόνον πεπτιδίου-1.

Επιπλέον, η παχυσαρκία (η οποία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το ΣΔτ2) κληρονομείται έντονα. Μονογονιακές μορφές όπως ο διαβήτης κατά την έναρξη της ζωής των νέων (MODY), αποτελούν το 5% των περιπτώσεων. Υπάρχουν πολλές ιατρικές καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν το ΣΔτ2. Αυτά περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την υπέρταση, την

αυξημένη χοληστερόλη (συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία) και με την πάθηση που συχνά ονομάζεται μεταβολικό σύνδρομο (είναι επίσης γνωστό ως Σύνδρομο X, σύνδρομο Reaven). Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν την ακρομεγαλία, το σύνδρομο Cushing, την θυρεοτοξίκωση, το φαιοχρωμοκύτωμα, τη χρόνια παγκρεατίτιδα, τον καρκίνο και τα φάρμακα. Πρόσθετοι παράγοντες που διαπιστώθηκε ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔτ2 είναι η γήρανση, οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και ο καθιστικός τρόπος ζωής. Ο τύπος ΣΔτ2 χαρακτηρίζεται από την ανεπαρκή απόκριση στην δράση της ινσουλίνης ως αποτέλεσμα της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη, την μείωση της παραγωγής ινσουλίνης και της ενδεχόμενης αποτυχίας των παγκρεατικών β-κυττάρων. Αυτό οδηγεί σε μείωση της μεταφοράς γλυκόζης στο ήπαρ, στα μυϊκά κύτταρα και στα λιπώδη κύτταρα. Υπάρχει μια αύξηση στην κατανομή του λίπους με υπεργλυκαιμία. Η εμπλοκή της εξασθενημένης λειτουργίας των α-κυττάρων αναγνωρίστηκε πρόσφατα στην παθοφυσιολογία του ΣΔ τύπου 2. Ως αποτέλεσμα αυτής της δυσλειτουργίας, τα επίπεδα γλυκαγόνης και ηπατικής γλυκόζης που αυξάνονται κατά τη διάρκεια της νηστείας δεν καταστέλλονται με ένα γεύμα. Λόγω ανεπαρκών επιπέδων ινσουλίνης και αυξημένης αντοχής στην ινσουλίνη, προκύπτει υπεργλυκαιμία.

Οι ινγκρετίνες, είναι σημαντικοί διαμεσολαβητές εντέρου για την απελευθέρωση ινσουλίνης, και, στην περίπτωση του «*γλουκαγονόμορφου πεπτιδίου τύπου 1*» (GLP-1), για την καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης. Αν και η δραστηριότητα του «*γλυκοζοεξαρτώμενου ινσουλινότροπου πολυπεπτιδίου*» (GIP) είναι εξασθενημένη σε εκείνους με ΣΔ τύπου 2, οι ινσουλινοτροπικές επιδράσεις του GLP-1 διατηρούνται και έτσι η επίταση της δράσης του GLP-1 αντιπροσωπεύει μία δυνητικά ευεργετική θεραπευτική επιλογή. Ωστόσο, όπως και το GIP το GLP-1 απενεργοποιείται ταχέως με το DPP-IV. Δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις σε αυτό το πρόβλημα έχουν αναπτυχθεί: τα ανάλογα GLP-1, με αυξημένο χρόνο ημιζωής και οι αναστολείς DPP-IV οι οποίοι εμποδίζουν τη διάσπαση των ενδογενώς παραγόμενων GLP1 και GIP. Και οι δύο κατηγορίες παραγόντων έχουν δείξει δυνατότητα όχι μόνο να ομαλοποιήσουν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικής δόσης, αλλά και να βελτιώσουν τη λειτουργία και τη μάζα των β-κυττάρων (Camasta et al., 1999). Διεξάγονται μελέτες σχετικά με τον ρόλο της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στην ανάπτυξη της ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη και της αιτιολογίας του ΣΔ τύπου 2.

Επίσης, πολύ σημαντικός είναι ο λιπώδης ιστός ως υπόθεση ενδοκρινούς οργάνου (έκκριση διαφόρων αδιποκυτοκινών, δηλαδή λεπτίνη, TNF α , resistin και adiponectin που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη και πιθανώς στη β-κυτταρική δυσλειτουργία. Η πλειοψηφία των ατόμων που πάσχουν από ΣΔτ2 είναι παχύσαρκοι με κεντρική σπλαγχνική λιπώδη παχυσαρκία. Έτσι, ο λιπώδης ιστός διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση του ΣΔ τύπου 2. Αν και η επικρατούσα θεωρία για να εξηγηθεί αυτός ο δεσμός, είναι η πύλη / σπλαχνική υπόθεση που δίνει βασικό ρόλο στις αυξημένες συγκεντρώσεις μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων, δύο νέες αναδυόμενες θεωρίες είναι το έκτοπο σύνδρομο αποθήκευσης λίπους (εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα μυϊκά, ηπατικά και παγκρεατικά κύτταρα). το πλαίσιο για τη μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της δυσλειτουργίας των βήτα παγκρεατικών κυττάρων στον ΣΔτ2 καθώς και μεταξύ των δύο sogenic περιβάλλον και κινδύνου ΣΔ στην επόμενη δεκαετία.

Οι δοκιμές για τη διαλογή και τη διάγνωση του ΣΔ είναι άμεσα διαθέσιμες. Η δοκιμή που συνιστάται για τη διαλογή είναι η ίδια με αυτή για τη διάγνωση, με αποτέλεσμα ένα θετικό αποτέλεσμα σε ασυμπτωματικό έλεγχο διαλογής (screening test) να είναι ισοδύναμο με τη διάγνωση του προ-διαβήτη ή του ΣΔ. Παρόλο που περίπου το 25% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχουν ήδη μικροαγγειακές επιπλοκές κατά τη στιγμή της διάγνωσης υποδηλώνοντας ότι είχαν την ασθένεια για περισσότερο από 5 χρόνια τη στιγμή της διάγνωσης . Βασίζεται ακόμη στις κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Οργανισμού Υγείας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) του 2006 για το διαβητικό σύμπλεγμα της Αμερικανικής Διαβητικής Εταιρείας (ADA) του 2006, η οποία είναι για μία μόνο μέτρηση γλυκόζης νηστείας (Fasting Glucose Plasma, FPG) με συμπτώματα (πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία και απώλεια βάρους) έχοντας $FPG \geq 126$ mg / dl ή με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με φόρτιση 75 γραμμαρίων άνδρης γλυκόζης από του στόματος (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT), αν το σάκχαρο ορού είναι δύο ώρες μετά από την φόρτιση γλυκόζης $Glu \geq 200$ mg/dL. Οι συστάσεις του 1997 για τη διάγνωση του ΣΔ εστιάζουν στην FPG, ενώ η ΠΟΥ επικεντρώνεται στην OGTT 32 (Feldman EK et al.,2016). Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και η φρουκτοζαμίνη είναι επίσης χρήσιμες για τον προσδιορισμό του γλυκαιμικού ελέγχου του πιο μακροπρόθεσμη βάση. Ωστόσο, οι κλινικοί ιατροί συχνά χρησιμοποιούν άλλα μέτρα εκτός από αυτά που συνιστώνται. Τον Ιούλιο του 2009, στις ΗΠΑ, η Διεθνής Επιτροπή Εμπειρογνομών (IEC) συνέστησε ως πρόσθετο διαγνωστικό κριτήριο

του του ΣΔ, αποτελέσματα της HbA1c $\geq 6,5\%$ σε μια μόνο μέτρηση (ADA 2015), οδηγία η οποία υιοθετήθηκε και εφαρμόζεται στις ΗΠΑ. Αυτή η επιτροπή πρότεινε ότι η χρήση του όρου προ-διαβήτη μπορεί να καταργηθεί σταδιακά, αλλά αναγνώρισε το εύρος των επιπέδων HbA1c $\geq 6,0\%$ και $< 6,5\%$.

Μελέτες έχουν δείξει ότι υπήρξε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΣΔτ2, αν υπάρχει διατήρηση ενός δείκτη μάζας σώματος σε επίπεδα κάτω του 25 kg/m². Επιπλέον, η διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, με χαμηλή κατανάλωση κορεσμένων και trans-λιπαρών καθώς και με τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, καθώς επίσης και η άσκηση, η αποχή από το κάπνισμα και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, συνδέονται με μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης ΣΔ. Αυτό υποδεικνύει ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων ΣΔτ2, μπορεί να αποφευχθεί με τροποποίηση του τρόπου ζωής. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 θα πρέπει να λάβουν ιατρική διατροφική αξιολόγηση. οι συστάσεις για τον τρόπο ζωής θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με τη φυσική και λειτουργική ικανότητα. Οι διγουανίδες, από τις οποίες η μετφορμίνη είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς. Καταστέλλει την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης, αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης με τον φωσφορυλιωτικό παράγοντα ενισχυτή του GLUT, αυξάνει την οξείδωση λιπαρών οξέων και μειώνει την απορρόφηση γλυκόζης από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Επιπλέον, λόγω της ανησυχίας για την ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης, η μετφορμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένα άτομα με διαβήτη με νεφρική δυσλειτουργία. Έχει χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τις σουλφονουλουρίες.

Αυτά γενικά είναι καλά ανεκτά, αλλά επειδή διεγείρουν την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης, φέρουν κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΣΔ που υποβάλλονται σε θεραπεία με σουλφονουλουρίες έχουν 36% αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Η γλιβουρίδη συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τη γλιπιζίδη. Μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου για την υπογλυκαιμία είναι η μειωμένη νεφρική λειτουργία που σχετίζεται με την ηλικία, η ταυτόχρονη χρήση ινσουλίνης και παραγόντων με δράση ευαισθητοποιητών για την ινσουλίνη, η ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών, η πρόσφατη έξοδος από το νοσοκομείο, η κατάχρηση οινόπνευματος, ο μειωμένη πρόσληψη τροφής, η λήψη πολλαπλών φαρμάκων ή φαρμάκων που ενισχύουν τις δράσεις των σουλφονουλουριών. Η χορήγηση σουλφονουλουρίας μακράς δράσης όπως η γλιβουρίδη

πρέπει να αποφεύγεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ και πρέπει να προτιμάται η χρήση βραχείας δράσης γλιπιζίδης. Η ρεπαγλινίδη και η νατεγλινίδη, είναι εκκριταγωγά της ινσουλίνης (μη σουλφονουλορικά, κι έχουν διαφορετική θέση πρόσδεσης με αυτές), οι οποίες δρουν στον εξαρτώμενο από το ATP διάυλο K^+ στα παγκρεατικά βήτα κύτταρα διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα με μη γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο (εν αντιθέσει με τις σουλφονουλορίες). Οι μεγλιτινίδες έχουν ταχεία έναρξη και βραχεία διάρκεια δράσης (4-6 ώρες) και συνεπώς χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Οι μεγλιτινίδες χορηγούνται πριν από τα γεύματα για έλεγχο μεταγευματικής γλυκόζης στο αίμα.

Η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ με ελάχιστες ποσότητες που απεκκρίνονται μέσω των νεφρών και έτσι η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, εκτός από εκείνους με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η θειαζολιδινεδιόνη είναι ένας ευαίσθητοποιητής της ινσουλίνης, ενεργοποιημένος από πολλαπλασιαστικούς παράγοντες πολλαπλασιαστή του παράγοντα μεταγραφής των επιλεκτικών συνδετών. Είναι τα πρώτα φάρμακα που αντιμετωπίζουν το βασικό πρόβλημα της ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, των οποίων η τάξη περιλαμβάνει πλέον κυρίως την πιογλιταζόνη μετά την περιορισμένη χρήση ροσιγλιταζόνης που συνιστά πρόσφατα η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) λόγω των αυξημένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων που αναφέρθηκαν με τη ροσιγλιταζόνη. Η χρήση πιγλιταζόνης δεν συσχετίζεται με υπογλυκαιμία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας και επομένως είναι καλά ανεκτή σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας. Από την άλλη πλευρά, λόγω του κινδύνου για ανάπτυξη περιφερικού οιδήματος, κατακράτησης υγρών και κατάγματος σε γυναίκες, η χρήση του μπορεί να περιοριστεί σε ηλικιωμένους ενήλικες με ΣΔ. Η πιογλιταζόνη πρέπει να αποφεύγεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III-IV.

Οι αναστολείς της α -γλυκοσιδάσης (ακαρβόζη, μιγλιτόλη) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία των ατόμων ΣΔτ2, αλλά είναι πιθανό να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά. Αυτοί οι παράγοντες είναι πιο αποτελεσματικοί για τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση τους είναι συνήθως περιορισμένη λόγω των υψηλών ποσοστών παρενεργειών όπως η διάρροια και ο μετεωρισμός. Η Voglibose, η οποία είναι η νεότερη από τα φάρμακα, έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη για τη σημαντική

βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη, όσον αφορά την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και στον αριθμό των ασθενών που έλαβαν ανάλογα της γλυκαγόνης-πεπτιδίου 1 (GLP-1) θεμελίωση θεραπειών βασισμένων σε ινκρετίνη, οι οποίες θα στοχεύσουν αυτό το προηγουμένως μη αναγνωρισμένο χαρακτηριστικό της παθοφυσιολογίας του ΣΔ, με αποτέλεσμα συνεχείς βελτιώσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο και βελτιωμένο έλεγχο σωματικού βάρους. Είναι διαθέσιμα για χρήση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες σε ενήλικες με ΣΔ τύπου 2. Επιπλέον, τα νέα στοιχεία δείχνουν ότι οι θεραπείες που βασίζονται σε ινκρετίνη μπορεί να έχουν θετικό αντίκτυπο στη φλεγμονή, την καρδιαγγειακή και ηπατική υγεία, τον ύπνο και το κεντρικό νευρικό σύστημα (Bonds DE *et al.*, 2010).

Οι αναστολείς του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση (DPP-IV) αναστέλλουν τη διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (DPP-4), ένζυμο το οποίο απενεργοποιεί ταχέως τόσο το GLP-1 όσο και το GIP, αυξάνοντας τα ενεργά επίπεδα των ορμονών αυτών και βελτιώνοντας τη λειτουργία των νησιδίων και τον γλυκαιμικό έλεγχο στον ΣΔ 2 (Barret *et al.*, 2007). Οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4 είναι μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που παρέχουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τις τρέχουσες θεραπείες. Είναι αποτελεσματικά ως μονοθεραπεία σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους με δίαιτα και άσκηση και ως πρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη, θειαζολιδινεδιόνες και ινσουλίνη. Οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4 είναι καλά ανεκτοί, φέρουν χαμηλό κίνδυνο παραγωγής υπογλυκαιμίας και είναι ουδέτεροι ως προς το βάρος. Ωστόσο, είναι σχετικά ακριβά. Η μακροχρόνια ανθεκτικότητα της επίδρασης στον γλυκαιμικό έλεγχο και η μορφολογία και η λειτουργία των β-κυττάρων παραμένει να καθοριστεί. Η ινσουλίνη χρησιμοποιείται μόνος ή σε συνδυασμό με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Η θεραπεία αύξησης με βασική ινσουλίνη είναι χρήσιμη εάν παραμένει κάποια λειτουργία βήτα κυττάρων. Η αντικατάσταση της βασικής ινσουλίνης είναι απαραίτητη σε περίπτωση εξάντλησης των β-κυττάρων. Η θεραπεία διάσωσης με αντικατάσταση είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις τοξικότητας γλυκόζης η οποία θα μιμείται την κανονική απελευθέρωση ινσουλίνης από τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος. Η ινσουλίνη έρχεται σε ενέσιμες μορφές - ταχείας δράσης, βραχείας δράσης, ενδιάμεσης δράσης και μακράς δράσης. Οι μορφές μακράς δράσης είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν υπογλυκαιμία σε σύγκριση με τις μορφές βραχείας δράσης.

Η θεραπεία με ινσουλίνη ήταν περιορισμένη στην ικανότητά της να μιμείται κανονική φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης. Οι παραδοσιακές ινσουλίνες ενδιάμεσης και μεγάλης διάρκειας περιορίζονται από ασυνεπή απορρόφηση και αιχμές δράσης που μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία. Επί του παρόντος, είναι διαθέσιμα δύο ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης, η ινσουλίνη lispro και η ασπαρτική ινσουλίνη και ένα ανάλογο ινσουλίνης μακράς δράσης, η ινσουλίνη glargine. Η εισπνεόμενη μορφή ινσουλίνης ταχείας δράσης που κυκλοφόρησε το 2006, αφού εγκρίθηκε τόσο από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αξιολόγησης Φαρμάκων όσο και από το FDA για τη θεραπεία των ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 σε ενήλικες. Είναι μια ταχείας δράσης μορφή ινσουλίνης που ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες με ΟΜ τύπου 1 και τύπου 2 και έχει το πλεονέκτημα της άμεσης χορήγησης στους πνεύμονες. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η εισπνεόμενη ινσουλίνη είναι εξίσου αποτελεσματική, αλλά όχι καλύτερη από την ινσουλίνη βραχείας δράσης. Ο ΣΔτ2 είναι μια μεταβολική ασθένεια που μπορεί να προληφθεί μέσω της τροποποίησης του τρόπου ζωής, του ελέγχου της διατροφής και του ελέγχου του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας. Η εκπαίδευση του πληθυσμού εξακολουθεί να είναι καθοριστική για τον έλεγχο αυτής της αναδύομενης επιδημίας. Αναπτύσσονται νέα φάρμακα, αλλά δεν υπάρχει καμία θεραπεία για την ασθένεια, παρά τη νέα και συνεχώς βελτιούμενη εικόνα της παθοφυσιολογίας της νόσου. Η διαχείριση πρέπει να είναι προσαρμοσμένη για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΣΔτ2 (ADA 2015).

1.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο διαβήτης είναι μια ομάδα μεταβολικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία που προκύπτει από ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης και δράση ινσουλίνης ή και τα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία σχετίζεται με μακροχρόνιες βλάβες, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διαφορετικών οργάνων: των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων. Αρκετές παθογενετικές διαδικασίες εμπλέκονται στην ανάπτυξη του διαβήτη. Αυτές κυμαίνονται από την αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων με συνακόλουθη έλλειψη ινσουλίνης μέχρι διαταραχές που καταλήγουν σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Από τις πλέον κύριες διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών στον διαβήτη είναι η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους. Η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης ή / και μειωμένη ανταπόκριση ιστού στην ινσουλίνη σε ένα ή περισσότερα σημεία στις σύνθετες οδούς ορμονικής δράσης. Η αποτυχία της έκκρισης ινσουλίνης και ελαττώματα της δράσης της ινσουλίνης συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή και συχνά είναι ασαφές ποιες ανωμαλίες, είτε μόνα τους, είναι η κύρια αιτία της υπεργλυκαιμίας. Τα συμπτώματα της χαρακτηρισμένης υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν την πολυουρία, την πολυδιψία, την απώλεια βάρους, μερικές φορές με πολυφαγία και θολή όραση. Η εξασθένηση της ανάπτυξης και η ευαισθησία σε ορισμένες λοιμώξεις μπορεί επίσης να συνοδεύουν τη χρόνια υπεργλυκαιμία. Οι οξείες, απειλητικές για τη ζωή συνέπειες του ανεξέλεγκτου διαβήτη είναι η υπεργλυκαιμία με κετοξέωση ή το μη κετωτικό υπερωσμωτικό σύνδρομο. Οι μακροχρόνιες επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδοπάθεια με πιθανή απώλεια της όρασης, νεφροπάθεια που οδηγεί σε

νεφρική ανεπάρκεια, περιφερική νευροπάθεια με κίνδυνο πρόκλησης έλκους ποδιού, ακρωτηριασμού και οι εμφάνιση στον άκρο πόδα μιας διαταραχής επανομαζόμενης «άρθρωσης Charcot». Η παρουσία αυτόνομη νευροπάθεια που προκαλεί γαστρεντερικά, ουρογεννητικά και καρδιαγγειακά συμπτώματα και σεξουαλική δυσλειτουργία.

Οι ασθενείς με διαβήτη έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής, περιφερικής αρτηριακής και εγκεφαλοαγγειακής νόσου. Η υπέρταση και οι ανωμαλίες του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών βρίσκονται συχνά σε άτομα με διαβήτη. Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων διαβήτη εμπίπτουν σε δύο ευρείες αιτιοπαθογένειες (συζητούνται με περισσότερες λεπτομέρειες παρακάτω). Ο **Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1**, προκαλείται από απόλυτη ανεπάρκεια της έκκρισης ινσουλίνης, εξ αιτίας αυτοάνοσης καταστροφής των ινσουλινοεκκριτικών β-κυττάρων, τα οποία εντοπίζονται στα παγκρεατικά «νησίδια του Langerhans». Τα άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτού του τύπου διαβήτη μπορούν συχνά να εντοπιστούν με ορολογικές ενδείξεις μιας αυτοάνοσης παθολογικής διαδικασίας που εμφανίζεται στις παγκρεατικά νησίδια καθώς και με γενετικούς δείκτες. Στην άλλη, πολύ πιο διαδεδομένη κατηγορία του **Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**, τους δυο κεντρικότερους μηχανισμούς αποτελούν η *μειωμένη έκκριση ινσουλίνης* και η *αυξημένη αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης* από τους που εμφανίζεται στους περιφερικούς ιστούς (μυϊκό ιστό κυρίως και λιπώδη δευτερευόντως). Επιλέον, παθογενετικούς μηχανισμούς στον ΣΔτ2 αποτελούν η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, η αυξημένη έκκριση γλυκαγόνης από τα ακύτταρα των νησιδίων Langerhans και η επίσης αυξημένη απανορρόφηση γλυκόζης στους νεφρούς, συμβάλλοντας και αυτοί καθοριστικά στην ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας, μαζί με την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης στο πάγκρεας και την αυξημένη ινσουλινοαντίσταση στην περιφέρεια.

Στους ασθενείς με ΣΔτ2, ένας βαθμός υπεργλυκαιμίας ικανός να προκαλέσει παθολογικές και λειτουργικές μεταβολές σε διάφορους ιστούς στόχους, αλλά χωρίς κλινικά συμπτώματα, η οποία μπορεί να λανθάνει για πολλά έτη πριν την διάγνωση του ΣΔτ2 (Sato KK et al.,2009). Κατά τη διάρκεια αυτής της ασυμπτωματικής περιόδου, είναι δυνατόν να αποδειχθεί μια ανωμαλία στον μεταβολισμό των υδατανθράκων με μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος στην κατάσταση νηστείας ή μετά από πρόκληση με φορτίο γλυκόζης από το στόμα ή μέσω της μέτρησης της HbA_{1c}. Μπορεί να υπάρχει δηλαδή μια διαταραχή στον μεταβολισμό των

υδατανθράκων, αλλά όχι στον βαθμό να προκαλέσει υπεργλυκαιμία. Η ίδια διαδικασία της νόσου μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στις φυσιολογικές τιμές γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG) ή/και μειωμένη ανοχή στη φόρτιση με γλυκόζη (IGT), χωρίς όμως να πληρούνται τα κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη. Σε ορισμένα άτομα με διαβήτη, μπορεί να επιτευχθεί επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος μέσω της απώλειας σωματικού βάρους, της άσκησης και αν χρειαστεί με προσθήκη των από του στόματος αντιδιαβητικών δισκίων. Τα άτομα αυτά δεν χρειάζονται θεραπεία με χορήγηση ινσουλίνης. Ασθενείς όμως οι οποίοι απώλεσαν πλήρως την ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, θα χρειαστούν αναγκαστικά εξωγενή ινσουλίνη για επαρκή έλεγχο της γλυκαιμίας.

Η αντιστοίχιση ενός τύπου διαβήτη σε ένα άτομο εξαρτάται συχνά από τις περιστάσεις που υπάρχουν κατά τη στιγμή της διάγνωσης και πολλά άτομα με διαβήτη δεν μπορούν εύκολα να κατηγοριοποιηθούν σε μία μόνο κατηγορία. Για παράδειγμα, ένα άτομο που έχει διαγνωστεί με **Σακχαρώδη Διαβήτη Κήσης** (*Gestational Diabetes Mellitus, GDM*) μπορεί να συνεχίσει να είναι υπεργλυκαιμικό μετά την κήση και μπορεί να διαπιστωθεί ότι έχει, στην πραγματικότητα, διαβήτη τύπου 2. Επίσης, άτομα που αποκτούν διαβήτη εξαιτίας χορήγησης μεγάλων δόσεων εξωγενών στεροειδών μπορεί να καταστούν νορμογλυκαιμικά μόλις διακοπούν τα γλυκοκορτικοειδή, αλλά μπορεί να αναπτύξουν διαβήτη πολλά χρόνια αργότερα, μετά από υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας. Άλλο παράδειγμα είναι άτομο που αντιμετωπίζεται με διουρητικά της κατηγορίας των θειαζιδικών να αναπτύξουν διαβήτη μετά από χρόνια χορήγησή τους. Επειδή οι θειαζίδες από μόνες τους σπάνια μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή υπεργλυκαιμία, τέτοια άτομα πιθανότατα έχουν να πάσχουν από διαβήτη τύπου 2 και η λήψη του θειαζιδικού παράγοντα απλώς να επισπεύδει την εκδήλωση του ΣΔ. Έτσι, για τον κλινικό γιατρό και τον ασθενή, είναι λιγότερο σημαντικό να επισημάνουμε τον συγκεκριμένο, φαρμακογενή τύπο διαβήτη από ότι είναι να κατανοήσουμε την παθογένεση της υπεργλυκαιμίας και να την αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (προκαλούμενος εξ αιτίας αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων η οποία οδηγεί σε απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης), αντιπροσωπεύει μόνο το 5-10% του συνολικού διαβητικού πληθυσμού (Insel RA et al.,2015). Ο όρος Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 αντικατέστησε τον παλαιότερο όρο *ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης* ή *διαβήτης νεανικού τύπου*. Οι δείκτες της άμεσης

καταστροφής του β-κυττάρου περιλαμβάνουν τα νησιδιακά αυτοαντισώματα κυττάρων, τα αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης, τα αυτοαντισώματα έναντι του GAD (GAD65) και τα αυτοαντισώματα έναντι στις φωσφατάσες τυροσίνης IA-2 και IA-2b. Ένα και συνήθως περισσότερα από αυτά τα αυτοαντισώματα υπάρχουν στο 85-90% των ατόμων όταν ανιχνεύεται αρχικά με υπεργλυκαιμία νηστείας (Insel RA et al.,2015). Επίσης, η ασθένεια έχει ισχυρούς συνδυασμούς HLA, με σύνδεση με τα γονίδια DQA και DQB, και επηρεάζεται από τα γονίδια DRB. Αυτά τα αλληλόμορφα HLA-DR /DQ μπορεί να είναι είτε προδιάθετα είτε προστατευτικά. Σε αυτή τη μορφή διαβήτη, ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων είναι ποικίλλει, είναι γρήγορος σε ορισμένα άτομα (κυρίως βρέφη και παιδιά) και βραδύτερος σε άλλους (κυρίως ενήλικες).

Μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα παιδιά και έφηβοι, μπορεί να εμφανίσουν κετοξέωση ως την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Άλλοι έχουν μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας που μπορεί να τραπεί γρήγορα ταχέως σε σοβαρή υπεργλυκαιμία ή/και κετοξέωση, επί παρουσίας λοίμωξης ή άλλης επιβαρυνσης (τραυματισμός, χειρουργική επέμβαση κλπ). Άλλα άτομα, ιδιαίτερα ενήλικες, μπορούν να διατηρήσουν την εναπομείνσα λειτουργία των β-κυττάρων σε βαθμό ικανό για την αποτροπή της κετοξέωσης, επί σειρά πολλών χρόνων. Στα τελευταία στάδια της νόσου, υπάρχει μικρή ή καθόλου έκκριση ινσουλίνης, όπως εκδηλώνεται από χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος. Τότε, θα διατρέξουν κίνδυνο για ανάπτυξη κετοξέωσης και αναπόφευκτα θα χρειαστεί να υποβληθούν σε θεραπεία με χορήγηση ινσουλίνης για την επιβίωσή τους. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης με αυτοάνοσο μηχανισμό εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ηλικία και την εφηβεία, αλλά μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμη και στην 8η ή και την 9η δεκαετία της ζωής. Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων έχει πολλαπλή γενετική προδιάθεση και σχετίζεται επίσης με περιβαλλοντικούς παράγοντες που εξακολουθούν να είναι κακώς καθορισμένοι. Παρόλο που οι ασθενείς σπάνια είναι παχύσαρκοι όταν παρουσιάζουν αυτό το είδος διαβήτη, η παρουσία παχυσαρκίας δεν είναι ασύμβατη με την διάγνωση. Αυτοί οι ασθενείς είναι επίσης επιρρεπείς σε άλλες αυτοάνοσες διαταραχές όπως η νόσος του Graves, η θυροειδίτιδα του Hashimoto, η νόσος του Addison, η λεύκη, η κοιλιοκάκη, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η μυασθένεια Gravis και η κακοήθης αναιμία.

Ορισμένες μορφές διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν γνωστή αιτιολογία. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς έχουν μόνιμη ινσουλινοπενία και είναι επιρρεπείς σε

κετοξέωση, αλλά δεν έχουν ενδείξεις αυτοανοσίας. Παρότι μόνο μια μειονότητα ασθενών με διαβήτη τύπου 1 εμπίπτουν σε αυτήν την κατηγορία, οι περισσότεροι από αυτούς είναι αφρικανικής ή ασιατικής καταγωγής. Τα άτομα με αυτή τη μορφή διαβήτη πάσχουν από επεισοδιακή κετοξέωση και παρουσιάζουν διαφορετικούς βαθμούς ανεπάρκεια ινσουλίνης μεταξύ επεισοδίων. Αυτή η μορφή διαβήτη κληρονομείται βαρέως, στερείται ανοσολογικών στοιχείων ενδεικτικών παρουσίας μηχανισμών αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων και επιπλέον δε φαίνεται να συνδέεται με το σύστημα αντιγόνων ιστοσυμβατότητας HLA.

Ο *Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2* αντιπροσωπεύει το 90-95% των ασθενών με διαβήτη. Παλαιότερα αναφερόταν με τον όρο *μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης* ή ως *διαβήτης τύπου των ενηλίκων*, και περιλαμβάνει άτομα που έχουν αυξημένη αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς (μυϊκό και λιπώδη) καθώς και *σχετική* ή *απόλυτη* ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Τουλάχιστον στα αρχικά και όχι σπάνια καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, αυτά τα άτομα δεν χρειάζεται να υποβληθούν σε θεραπεία με ινσουλίνη για να επιβιώσουν. Υπάρχουν πιθανώς πολλές διαφορετικές αιτίες αυτού του τύπου σακχαρώδη διαβήτη. Αν και συγκεκριμένες αιτιολογίες δεν είναι απόλυτα προσδιορισμένες, δεν παρατηρείται αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων και οι ασθενείς δεν έχουν καμία από τις άλλες αιτίες του διαβήτη που έχουν αναφερθεί. Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτή τη μορφή διαβήτη είναι παχύσαρκοι και η ίδια η παχυσαρκία προκαλεί κάποιο βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς που δεν έχουν παχυσαρκία με τα «παραδοσιακά» κριτήρια βάρους μπορεί να έχουν αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους που κατανέμεται κυρίως στην κοιλιακή περιοχή. Η κετοξέωση σπάνια εμφανίζεται ως πρώτη εκδήλωση τον τύπο διαβήτη κι όταν παρατηρείται, συνήθως προκύπτει από την επιβαρυντική επίδραση καταστάσεων όπως μια λοίμωξη, ένας τραυματισμός κλπ.

Αυτή η μορφή διαβήτη διαδράμει συχνά αδιάγνωστη για πολλά χρόνια επειδή η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται βαθμιαία και σε προηγούμενα στάδια συχνά δεν είναι αρκετά σοβαρή για τον ασθενή να παρατηρήσει οποιοδήποτε από τα κλασικά συμπτώματα του διαβήτη (απώλεια βάρους, πολουρία, πολυδιψία, πολυφαγία). Παρόλα αυτά, οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών. Ενώ οι ασθενείς ΣΔτ2 μπορεί να έχουν επίπεδα ινσουλίνης που μετρούνται από κανονικά έως πολύ αυξημένα, τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε αυτούς τους διαβητικούς

ασθενείς αναμένεται να οδηγήσουν σε ακόμη υψηλότερες τιμές ινσουλίνης εάν η λειτουργία των β-κυττάρων ήταν ακόμη φυσιολογική. Όταν η έκκριση ινσουλίνης καταστεί ελαττωμένη σε αυτούς τους ασθενείς, τότε ανεπαρκεί για να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα την εμφάνιση ή την επίταση της υπεργλυκαιμίας. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να βελτιωθεί με τη μείωση του βάρους ή/και τη φαρμακευτική θεραπεία της υπεργλυκαιμίας αλλά σπάνια αποκαθίσταται στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αυτής της μορφής διαβήτη αυξάνεται με την ηλικία, την παχυσαρκία και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες με ιστορικό Διαβήτη της κύησης (GDM) σε προγενέστερη κύηση και σε άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία και η επίπτωση του ποικίλλει σε διάφορες φυλετικές/εθνικές υποομάδες. Συχνά συνδέεται με ισχυρή γενετική προδιάθεση, σε μεγαλύτερο βαθμό από την αυτοάνοση μορφή του διαβήτη τύπου 1.

Ωστόσο, η γενετική επιβάρυνση για τον ΣΔτ2 είναι πολύπλοκη και δεν έχει οριστεί πλήρως. Αρκετές μορφές διαβήτη σχετίζονται με μονογονιδιακά ελαττώματα στη λειτουργία β-κυττάρων. Αυτές οι μορφές διαβήτη χαρακτηρίζονται συχνά από την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας σε νεαρή ηλικία (γενικά πριν από την ηλικία των 25 ετών). Αναφέρονται ως *νεανικός διαβήτης όψιμης έναρξης* (MODY) και χαρακτηρίζονται από εξασθενημένη έκκριση ινσουλίνης με ελάχιστη ή καθόλου ελαττωματική αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης (Insel RA et al., 2015). Κληρονομούνται με αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο. Ανωμαλίες σε έξι γενετικούς τόπους σε διαφορετικά χρωμοσώματα έχουν εντοπιστεί μέχρι σήμερα για τον τύπο διαβήτη MODY . Η πιο συνηθισμένη μορφή σχετίζεται με μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 12 σε έναν ηπατικό μεταγραφικό παράγοντα που αναφέρεται ως πυρηνικός παράγοντας ηπατοκυττάρων (HNF) -1a. Μια δεύτερη μορφή σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο γλυκοκινάσης στο χρωμόσωμα 7p και έχει ως αποτέλεσμα ένα ελαττωματικό μόριο γλυκοκινάσης. Η γλυκοκινάση καταλύει την φωσφορυλίωση της γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη, ο μεταβολισμός της οποίας με τη σειρά της διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Έτσι, η γλυκοκινάση *χρησιμεύει ως ένας «αισθητήρας γλυκόζης» για το β-κύτταρο* (Newton CA et al., 2004). Λόγω της παρουσίας ελαττωματικού γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο της γλυκοκινάσης, καθίσταται απαραίτητη η παρουσία αυξημένων επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα για την πρόκληση φυσιολογικών επιπέδων έκκρισης ινσουλίνης. Οι λιγότερο συνηθισμένες μορφές προκύπτουν από μεταλλάξεις σε άλλους παράγοντες

μεταγραφής, συμπεριλαμβανομένων των HNF-4a, HNF-1b, του παράγοντα παραγωγέα της ινσουλίνης (IPF) -1 και του NeuroD1.

Ο διαβήτης που διαγιγνώσκεται τους πρώτους 6 μήνες της ζωής έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι η τυπική μορφή του αυτοάνοσου διαβήτη τύπου 1 (ADA, 2015). Πρόκειται για τον λεγόμενο **νεογνικό διαβήτη**, ο οποίος μπορεί να είναι είτε παροδικός είτε μόνιμος. Το πιο συνηθισμένο γενετικό ελάττωμα που προκαλεί παροδική ασθένεια είναι ένα ελάττωμα της αποτύπωσης ZAC / HYAMI, ενώ ο μόνιμος νεογνικός διαβήτης είναι συνήθως ένα ελάττωμα στο γονίδιο που κωδικοποιεί την υπομονάδα Kir6.2 του καναλιού KATP των β-κυττάρων. Η διάγνωση του τελευταίου έχει μεγάλη σημασία στην θεραπευτική αντιμετώπιση, καθώς τέτοια παιδιά μπορούν να ανταποκριθούν πολύ ικανοποιητικά στην θεραπεία με χορήγηση σουλφονουριδίων (Moltchanova EV et al., 2009). Οι σημειακές μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA έχουν συσχετιστεί με διαβήτη και κώφωση. Η πιο συνηθισμένη μετάλλαξη λαμβάνει χώρα στη θέση 3.243 στο γονίδιο tRNA λευκίνης, οδηγώντας σε μετάβαση από A σε G. Μια ταυτόσημη αλλοίωση εμφανίζεται στο σύνδρομο MELAS (μιτοχονδριακή μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση και σύνδρομο τύπου εγκεφαλικής παράλυσης). Ωστόσο, ο διαβήτης δεν αποτελεί μέρος αυτού του συνδρόμου, γεγονός που υποδηλώνει διαφορετικές φαινοτυπικές εκφράσεις αυτής της γενετικής αλλοίωσης. Γενετικές ανωμαλίες που έχουν ως αποτέλεσμα την αδυναμία μετατροπής της προΐνσουλίνης σε ινσουλίνη έχουν ταυτοποιηθεί σε μερικές οικογένειες και τέτοια χαρακτηριστικά κληρονομούνται με αυτοσωματικό κυρίαρχο πρότυπο. Η προκύπτουσα δυσανεξία στη γλυκόζη είναι ήπια. Παρομοίως, η παραγωγή μεταλλαγμένων μορίων ινσουλίνης με εξασθενημένη δέσμευση του υποδοχέα έχει επίσης αναγνωριστεί σε μερικές οικογένειες και σχετίζεται με αυτοσωμικού τύπου κληρονομικότητα και με ήπια ή και καμία διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης (Bendinelli et al., 2010)

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Το βάρος της νόσου που σχετίζεται με τον διαβήτη είναι υψηλό και αυξάνεται σε κάθε χώρα, που τροφοδοτείται από την παγκόσμια αύξηση της επικράτησης της παχυσαρκίας και των ανθυγιεινών τρόπων ζωής. Οι τελευταίες εκτιμήσεις δείχνουν παγκόσμιο επιπολασμό 382 εκατομμυρίων ατόμων με διαβήτη το 2013, που αναμένεται να αυξηθούν στα 592 εκατομμύρια μέχρι το 2035 (ADA 2015). Η αιτιολογική ταξινόμηση του διαβήτη έχει γίνει ευρέως αποδεκτή. Ο διαβήτης τύπου 1 και τύπου 2 είναι οι δύο κύριοι τύποι, όπου ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί την πλειοψηφία (> 85%) στο σύνολο του διαβητικού πληθυσμού. Και οι δύο μορφές διαβήτη μπορούν να οδηγήσουν σε συστηματικές επιπλοκές: μικροαγγειακές, συμπεριλαμβανομένης της αμφιβληστροειδοπάθειας, νεφροπάθειας και της νευροπάθειας, και μακροαγγειακές, συμπεριλαμβανομένης της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, του εγκεφαλικού επεισοδίου και της περιφερικής αγγειακής νόσου. Η πρόωγη νοσηρότητα, η αυξημένη θνησιμότητα και το μειωμένο προσδόκιμο ζωής που συνοδεύουν τον ΣΔ καθώς και τα τεράστια οικονομικά κόστη που συνεπάγεται τον καθιστούν εξαιρετικά σημαντικό για τη δημόσια υγεία (ADA 2015).

Η οξεία έναρξη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 και η «θορυβώδης» συνήθως εκδήλωσή του (διαβητική κετοξέωση) διευκολύνουν την ακριβή καταγραφή των νέων περιπτώσεων. Με την προϋπόθεση ότι η διαπίστωση μπορεί να επαληθευτεί, τα δεδομένα αυτά μπορούν να συνδυαστούν με τα δεδομένα του γενικού πληθυσμού. Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1 στα παιδιά ποικίλλει

σχεδόν 400 φορές μεταξύ των χωρών με ρυθμούς εμφάνισης προσαρμοσμένους ανά ηλικία που κυμαίνονται από 0,1 ανά 100.000 ετησίως σε μέρη της Βενεζουέλας και της Κίνας έως 37,8 στη Σαρδηνία και 40,9 ανά 100.000/έτος στη Φινλανδία. Η υψηλή συχνότητα που παρατηρείται στη Σαρδηνία είναι αισθητά αντίθετη με την επίπτωση στην Ιταλία στο σύνολό της. Η συχνότητα εμφάνισης ποικίλλει επίσης σε αρκετές άλλες χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Κίνας, όπου υπάρχει 12-πλάσια διακύμανση ανά περιοχή (0,13e1,61 / 100,000). Γενικά, οι χώρες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής έχουν υψηλές ή ενδιάμεσες συχνότητες. Η επίπτωση στην Αφρική είναι εν γένει ενδιάμεση και στην Ασία είναι χαμηλή, με την αξιοσημείωτη εξαίρεση του Κουβέιτ (Chiniwala et al., 2011).

Ο διαβήτης τύπου 1 μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά στους περισσότερους πληθυσμούς η επίπτωση είναι υψηλότερη μεταξύ γέννησης και 14 ετών. Γενικά, όλοι οι πληθυσμοί εμφανίζουν σταθερή αύξηση του ποσοστού επίπτωσης με την ηλικία έως περίπου 10 με 15 χρόνια. Δεν υπάρχουν δεδομένα επίπτωσης με βάση τον πληθυσμό για ηλικίες άνω των 35 ετών. Συνολικά, παρατηρείται ελαφρά ανδρική υπέρβαση μεταξύ των παιδιών στις χώρες με υψηλό ποσοστό εμφάνισης, ενώ το αντίθετο παρατηρείται στις χώρες χαμηλής συχνότητας, αλλά αυτές οι διαφορές είναι μικρές. Ωστόσο, υπάρχει γενικά μια υπεροχή στους άρρενες νέους ενήλικες και η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης είναι γύρω από την εφηβεία, στους περισσότερους πληθυσμούς. Αντικατοπτρίζοντας το γεωγραφικό μοτίβο, η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη στους πληθυσμούς ευρωπαϊκής προέλευσης από ότι στους μη Ευρωπαίους. Έχουν αναφερθεί μέσες αυξήσεις της τάξης του 2.8-3.0% ανά έτος παγκοσμίως 1 και 3,9% ετησίως στην Ευρώπη. Γενικά, το σχετικό μέγεθος της αύξησης είναι μεγαλύτερο στις χώρες χαμηλής επίπτωσης. Η πιο έντονη αύξηση παρατηρείται στη νεότερη ηλικιακή ομάδα (0e4 έτη). Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1 ποικίλλει επίσης με την εποχή, η οποία είναι η υψηλότερη το φθινόπωρο και το χειμώνα. Η γενετική ευαισθησία είναι σημαντική αλλά όχι επαρκής στην πρόκληση διαβήτη τύπου 1 (Carmody D. et al, 2016).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη από την αυτοανοσία των νησιδίων στην εμφανή ασθένεια, πιθανώς επειδή το βελτιωμένο βιοτικό επίπεδο έχει μειώσει την έκθεση σε μικροοργανισμούς, οδηγώντας σε αυξημένη αυτοανοσία. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων έδειξαν συσχετίσεις μεταξύ κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔτ1 με τις ιογενείς λοιμώξεις, διάφορες τοξίνες καθώς και

με διαιτητικούς παράγοντες, όπως τον αποκλειστικό θηλασμό και καθυστερημένη εισαγωγή αγελαδινού γάλακτος. Οι υποτιθέμενοι αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν μια ανεπάρκεια βιταμίνης D, η οποία έχει εμπλακεί σε μερικές μελέτες γενετικής. Έχουν επίσης υποβληθεί προτάσεις για τον ρόλο των λιπαρών οξέων ωμέγα-3 (Cooper JD *et al*, 2011).

Η επίπτωση του ΣΔ στον Δυτικό κόσμο ανέρχεται περίπου σε 7 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα ετησίως (ADA 2015). Η συχνότητα εμφάνισης σε άτομα που είναι γνωστό ότι έχουν IGT είναι περίπου δεκαπλάσια από εκείνη με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη. Ο κίνδυνος μελλοντικής εξέλιξης του διαβήτη είναι επίσης μεγαλύτερος σε αυτούς με άλλες υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου του Σακχαρώδους Διαβήτη Κύησης. Τα στοιχεία από το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών δείχνουν σχεδόν τετραπλασιασμό του διαγνωσμένου διαβήτη από 5,5 εκατομμύρια άτομα το 1980 σε 21,1 εκατομμύρια το 2010. Η αύξηση αυτή αντικατοπτρίζει την αυξανόμενη επικράτηση της παχυσαρκίας. Σε παγκόσμιο επίπεδο, προβλέπεται αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη από 382 εκατομμύρια (8,3%) το 2013 σε 592 εκατομμύρια (10,1%) το 2035. Οι εκτιμήσεις της επικράτησης στις αναπτυσσόμενες χώρες δείχνουν ακόμη πιο έντονες αυξήσεις, ιδίως σε περιοχές όπου οι πληθυσμοί υιοθετούν γρήγορα τους δυτικούς τρόπους ζωής. Η αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία έχει οδηγήσει στην εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 σε παιδιά και νέους ενήλικες, ιδίως σε άτομα από τις ιδιαίτερα ευαίσθητες εθνοτικές ομάδες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 στη νεολαία (ηλικία 10 με 19 ετών) ήταν υψηλότερος σε νεαρούς Αμερικανούς, μαύρους και ισπανόφωνους συγκριτικά με λευκές νεολαίες και αυξήθηκε συνολικά από 0,34 ανά 1000 το 2009 (ADA 2015).

Οι προοπτικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι κύριες παθοφυσιολογικές ατέλειες που οδηγούν στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 είναι η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς και η σχετική έλλειψη ινσουλίνης λόγω της ανεπαρκούς έκκρισης από τα β-κυτταρα των παγκρεατικών νησιδίων. Οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Πρόσφατα προέκυψαν παράγοντες διατροφικού κινδύνου: ο κίνδυνος αυξάνεται λόγω της υψηλής κατανάλωσης κόκκινου επεξεργασμένου κρέατος, ορισμένων τύπων γαλακτοκομικών προϊόντων, σακχαρούχων ποτών και μειωμένης πρόσληψης φρούτων και λαχανικών. Νέες στρατηγικές για τη χρήση μετρήσιμων βιολογικών

δεικτών σχετικά με τη διατροφή ανοίγουν το δρόμο για πιο λεπτομερή κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ διαίτας και διαβήτη. Αν και η κληρονομική επιβάρυνση του διαβήτη τύπου 2 είναι ισχυρή (30-70%) και έχουν εντοπιστεί περισσότερες από 60 γενετικές παραλλαγές που συνδέονται με τον κίνδυνο διαβήτη, οι μεμονωμένες επιδράσεις των γενετικών παραλλαγών είναι μέτριες και και γνωστά γονίδια συμβάλλουν ελάχιστα στην πρόβλεψη του διαβήτη. Τα μοντέλα κινδύνου που βασίζονται σε φαινότυπο προσφέρουν μεγαλύτερη διάκριση για τον διαβήτη και η προσθήκη γενοτυπικών πληροφοριών δεν προσθέτει βελτίωση της πρόβλεψης κατά 5% έως 10%. Το τρέχον συμπέρασμα είναι ότι οι γενετικές παραλλαγές παρέχουν πληροφορίες για τις βιολογικές οδούς και την παθογένεια του διαβήτη, αλλά δεν η γνώση τους δε μπορεί να συμβάλλει την ακριβή πρόβλεψή της εκδήλωσής του . Είναι πιθανό οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιβάλλοντος / τρόπου ζωής και γενετικών παραγόντων να παρέχουν την εξήγηση για τον κίνδυνο διαβήτη τύπου 2, αλλά η επίδειξη τέτοιας αλληλεπίδρασης είναι πρόκληση. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένο απόλυτο κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη σε ασθενείς που εμφανίζουν παχυσαρκία, για οποιοδήποτε επίπεδο γενετικού κινδύνου (Camasta S. *et al*, 1999)

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε αρκετές χώρες έχουν δείξει ότι σε άτομα υψηλού κινδύνου με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) η εξέλιξη της σε διαβήτη τύπου 2 μπορεί να μειωθεί με εντατική παρέμβαση στον τρόπο ζωής με δίαιτα ή σωματική δραστηριότητα ή με φαρμακευτική θεραπεία με τη χρήση παραγόντων γλυκοζυλίωσης όπως η μετφορμίνη. Εκτός από την κλινική αποτελεσματικότητά τους, υπάρχουν πλέον στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του κόστους αυτών των παρεμβάσεων. Οι προκλήσεις που παραμένουν είναι να προσδιοριστεί ο τρόπος με τον οποίο πρέπει να εντοπιστούν τα άτομα υψηλού κινδύνου και πώς μπορούν να διατηρηθούν οι αλλαγές στον τρόπο ζωής (κυρίως η υγιεινή διατροφή και η τακτική σωματική άσκηση). Τα στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που συνηγορούν ότι ο διαβήτης ίσως μπορεί να αποφευχθεί, δεν είναι κάτι που αποδεικνύει ότι η παρέμβαση σε άτομα υψηλού κινδύνου είναι η καταλληλότερη στρατηγική πρόληψης σε πραγματικό περιβάλλον. Όπως σε πολλούς τομείς πρωτογενούς πρόληψης, οι προσεγγίσεις υψηλού κινδύνου μπορούν να είναι αποτελεσματικές για τα άτομα που περιλαμβάνονται στα προγράμματα, αλλά έχουν περιορισμένο αντίκτυπο στην επιβάρυνση της δημόσιας υγείας από τον διαβήτη. Συμπληρωματικές προσεγγίσεις που επιδιώκουν να κάνουν μικρές μετατοπίσεις στην κατανομή του πληθυσμού των συμπεριφορών διατροφής και σωματικής

δραστηριότητας απαιτούνται. Οι προσεγγίσεις αυτές παρουσιάζουν σχετικά μικρή διαφορά στον κίνδυνο σε ατομικό επίπεδο, αλλά έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο βάρος της δημόσιας υγείας του διαβήτη όταν η μείωση του κινδύνου συνοψίζεται σε μεγάλο αριθμό ατόμων του πληθυσμού. Η μελλοντική πρόκληση συνίσταται στην εξεύρεση τρόπων ενσωμάτωσης των προσεγγίσεων υψηλού κινδύνου και πληθυσμού στην πρόληψη και στην εξισορρόπηση των σχετικών επενδύσεων στις δύο στρατηγικές.

Καθώς εκτιμάται ότι η εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 συμβαίνει κατά μέσο όρο 2 έτη πριν από την κλινική διάγνωση και καθώς ένα υψηλό ποσοστό ατόμων παρουσιάζει ενδείξεις βλάβης στο τέλος των οργάνων από το σημείο αυτό, έχει προταθεί προσυμπτωματικός έλεγχος με την ελπίδα ότι η έγκαιρη ανίχνευση και η έγκαιρη διάγνωση θεραπεία θα μειώσει τη μακροπρόθεσμη επιβάρυνση. Ωστόσο, δεν υπάρχουν οριστικά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι το screening έχει καθαρό όφελος και οι περισσότερες αρχές πρότειναν περιστασιακές και όχι συστηματικές εξετάσεις με στόχο τις υποομάδες υψηλού κινδύνου. Πρόσφατα στοιχεία προέκυψαν από την ADDITION-Europe, μια βασισμένη στην πρωτοβάθμια περίθαλψη μελέτη της εντατικής πολυπαραγοντικής θεραπείας σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα για τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (Griffin S.J et al, 2012). Αυτή η δοκιμή δείχνει ότι:

- Ο έλεγχος για τον διαβήτη είναι εφικτός και έχει περιορισμένο βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο αρνητικό ψυχολογικό αντίκτυπο.

- Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (πίεση αίματος, χοληστερόλη και βάρος), συμπεριλαμβανομένων των συμπεριφορών του τρόπου ζωής (κάπνισμα), βελτιώνονται σημαντικά μετά την ανίχνευση του σακχαρώδη διαβήτη, ακόμη και μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν φροντίδα γενικής πρακτικής.

- Σε πληθυσμιακό επίπεδο, η πρόσκληση ασθενών υψηλού κινδύνου για έλεγχο προσυμπτωματικού ελέγχου δεν συσχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας που οφείλεται σε όλες τις αιτίες ή στον διαβήτη σε διάστημα 10 ετών.

Οι αβεβαιότητες παραμένουν όσον αφορά τις βέλτιστες στρατηγικές σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο, την παροχή φροντίδας σε ασθενείς που έχουν ήδη διεγνωσθεί καθώς και τη διαχείριση των ασθενών που έχουν μεν απουσία διαβήτη στους προσυμπτωματικούς ελέγχους, αλλά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων. Δεν είναι ξεκάθαρο επίσης ποια είναι

συνολική αποδοτικότητα των προγραμμάτων διαλογής. Αντί να εξετάζουν ολόκληρους πληθυσμούς για τον διαβήτη, οι ομάδες πρωτοβάθμιας φροντίδας θα πρέπει να επικεντρώσουν τις προσπάθειές τους σε προηγούμενη ανίχνευση, συμβουλές σχετικά με τον τρόπο ζωής και την εντατική θεραπεία παραγόντων κινδύνου μεταξύ ατόμων υψηλού κινδύνου διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων (Barret AM *et al*, 2007; ADA 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

2.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Ο διαβήτης μπορεί να διαγνωστεί με βάση τα κριτήρια γλυκόζης στο πλάσμα, είτε τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) είτε την τιμή γλυκόζης πλάσματος 2 ωρών (2 ώρες PG) μετά από 75 g δοκιμή ανοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT) ή A1C. FPG, 2-h PG μετά από 75-g OGTT και A1C είναι εξίσου κατάλληλα για διαγνωστικούς ελέγχους. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι δοκιμές δεν ανιχνεύουν απαραίτητα τον διαβήτη στα ίδια άτομα. Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων για την πρωταρχική πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 έχει καταδειχθεί κατά κύριο λόγο μεταξύ ατόμων με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), όχι για άτομα με γλυκόζη διαταραχής νηστείας (IFG) ή για άτομα με προδιαβήτη που καθορίζονται από τα κριτήρια A1C. Οι ίδιες δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξέταση και τη διάγνωση του διαβήτη και για την ανίχνευση ατόμων με προδιαβήτη. Ο διαβήτης μπορεί να εντοπιστεί οπουδήποτε στο φάσμα των κλινικών σεναρίων: σε φαινομενικά χαμηλού κινδύνου άτομα που τυχαίνει να έχουν διαταραγμένη δοκιμασία γλυκόζης, σε άτομα που εξετάστηκαν με βάση την εκτίμηση κινδύνου διαβήτη και σε συμπτωματικούς ασθενείς. Η γλυκόζη νηστείας (Fasting Plasma Glucose, FPG) και

η μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος διώρου (2-h Post Prandial Glucose, 2-h PPG) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση του διαβήτη. Η συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών FPG και 2-h PPG είναι ατελής, όπως συμβαίνει και μεταξύ της HbA_{1c} και της δοκιμής με βάση τη γλυκόζη. Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι, σε σύγκριση με τον έλεγχο των FPG και HbA_{1c}, οι μεταγευματικές μετρήσεις σακχάρου διώρου (2-h PPG), διαγιγνώσκουν περισσότερα άτομα με διαβήτη (ADA, 2015).

Η δοκιμασία HbA_{1c} θα πρέπει να διεξάγεται με τη χρήση μιας μεθόδου που πιστοποιείται από το NGSP και τυποποιείται ή μπορεί να ανιχνευθεί με τη δοκιμασία αναφοράς για τον έλεγχο του διαβήτη και τις δοκιμές επιπλοκών (DCCT). Αν και οι δοκιμασίες HbA_{1c} σημείου φροντίδας μπορεί να είναι πιστοποιημένες με HPLC, δεν απαιτείται εντοπισμός δοκιμών επάρκειας για τη διεξαγωγή της δοκιμής, συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση προσδιορισμών σημειακής φροντίδας για διαγνωστικούς σκοπούς, αλλά μπορεί να εξεταστεί στο μέλλον εάν πραγματοποιηθεί δοκιμασία επάρκειας και τεκμηριωμένη. Η HbA_{1c} έχει αρκετά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την FPG και την OGTT, συμπεριλαμβανομένης μεγαλύτερης ευκολίας (η νηστεία δεν απαιτείται), μεγαλύτερη προ-αναλυτική σταθερότητα και λιγότερες καθημερινές διαταραχές κατά τη διάρκεια του στρες και της ασθένειας. Ωστόσο, αυτά τα πλεονεκτήματα μπορεί να αντισταθμιστούν από τη χαμηλότερη ευαισθησία της HbA_{1c} στο καθορισμένο σημείο κοπής, το μεγαλύτερο κόστος, τη περιορισμένη διαθεσιμότητα της δοκιμής HbA_{1c} σε ορισμένες περιοχές του αναπτυσσόμενου κόσμου και την ατελή συσχέτιση μεταξύ της A1C και της μέσης γλυκόζης σε ορισμένα άτομα. Τα δεδομένα της Εθνικής Έρευνας για την Υγεία και τη Διατροφή (NHANES) δείχνουν ότι ένα σημείο αναφοράς HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (48 mmol/L) εντοπίζει κατά το ένα τρίτο λιγότερες περιπτώσεις μη διαγνωσμένου διαβήτη από ότι η διάγνωση βάσει γλυκόζης νηστείας (FPG > γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg / dL). Όταν χρησιμοποιείται η HbA_{1c} για τη διάγνωση του διαβήτη, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η HbA_{1c} είναι μια έμμεση μέτρηση των μέσων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και να ληφθούν υπόψη άλλοι παράγοντες ότι μπορεί να συμβεί γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης ανεξάρτητα από τη γλυκαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της φυλής/εθνικότητας και της αναιμίας/αιμοσφαιρινοπάθειας (Kim C. *et al*, 2011).

Επιπλέον, τα επίπεδα της HbA_{1c} μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη φυλή / εθνικότητα ανεξάρτητα από τη γλυκαιμία. Η ερμηνεία των επιπέδων της HbA_{1c} με

την παρουσία ορισμένων αιμοσφαιρινοπαθειών μπορεί να είναι προβληματική. Για τους ασθενείς με μη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη αλλά φυσιολογικό κύκλο ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως αυτοί με δρεπανοκυτταρικό αναιμία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια δοκιμασία HbA_{1c} χωρίς παρεμβολές από ανώμαλες αιμοσφαιρίνες. Σε περιπτώσεις που σχετίζονται με αυξημένο κύκλο ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως εγκυμοσύνη (δεύτερο και τρίτο τρίμηνο), αιμοκάθαρση, πρόσφατη απώλεια αίματος ή μετάγγιση ή θεραπεία με ερυθροποιητίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο κριτήρια γλυκόζης αίματος για τη διάγνωση του διαβήτη. Εκτός εάν υπάρχει σαφής κλινική διάγνωση, απαιτείται δεύτερη δοκιμή για επιβεβαίωση. Συνιστάται η ίδια δοκιμή να επαναλαμβάνεται χωρίς καθυστέρηση χρησιμοποιώντας ένα νέο δείγμα αίματος για επιβεβαίωση επειδή θα υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα συμμόρφωσης. Για παράδειγμα, εάν η HbA_{1c} είναι 7,0% (53 mmol / L) και το αποτέλεσμα επανάληψης είναι 6,8% (51 mmol / L), επιβεβαιώνεται η διάγνωση του διαβήτη. Εάν δύο διαφορετικές δοκιμές (όπως το HbA_{1c} και η FPG) είναι και οι δύο πάνω από το διαγνωστικό κατώφλι, αυτό επιβεβαιώνει επίσης τη διάγνωση. Από την άλλη πλευρά, εάν ένας ασθενής έχει αμφισβητήσιμα αποτελέσματα από δύο διαφορετικές εξετάσεις, τότε το αποτέλεσμα της δοκιμής που βρίσκεται πάνω από το σημείο διάγνωσης πρέπει να επαναληφθεί. Η διάγνωση γίνεται με βάση την επιβεβαιωμένη εξέταση. Για παράδειγμα, αν ο ασθενής ικανοποιεί το κριτήριο του διαβήτη για το A1C αλλά όχι για το FPG (126 mg / dL ή 7,0 mmol / L), αυτό το άτομο θα πρέπει να θεωρηθεί ότι έχει διαβήτη. Δεδομένου ότι όλες οι δοκιμές έχουν προαναλυτική και αναλυτική μεταβλητότητα, είναι πιθανό ότι ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα (δηλαδή, πάνω από το διαγνωστικό κατώφλι), όταν επαναληφθεί, θα παράγει μια τιμή κάτω από το διαγνωστικό σημείο αναφοράς. Αυτό το σενάριο είναι πιθανό για το FPG και το 2-h PG αν τα δείγματα γλυκόζης παραμείνουν σε θερμοκρασία δωματίου και δεν φυγοκεντρίζονται αμέσως.

Λόγω της πιθανότητας προαναλυτικής μεταβλητότητας, είναι σημαντικό τα δείγματα για γλυκόζη πλάσματος να περιστρέφονται και να διαχωρίζονται αμέσως μετά την έλξη τους. Εάν οι ασθενείς έχουν αποτελέσματα ελέγχου κοντά στα περιθώρια του διαγνωστικού ορίου, ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να παρακολουθεί στενά τον ασθενή και να επαναλάβει τη δοκιμή σε 3-6 μήνες. Η επιτροπή εμπειρογνομόνων για τη διάγνωση και ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη ορίζει IFG ως επίπεδα FPG μεταξύ 100 και 125 mg / dL (μεταξύ 5,6 και 6,9 mmol / L) και IGT ως 2-h PG μετά από 75 g OGTT επίπεδα μεταξύ 140 και 199 mg / dL (μεταξύ

7,8 και 11,0 mmol / L). Πρέπει να σημειωθεί ότι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) και πολλές άλλες οργανώσεις διαβήτη ορίζουν την αποκοπή της IFG στα 110 mg / dL (6,1 mmol / L). Όπως με τα διαγνωστικά κριτήρια γλυκόζης, αρκετές προοπτικές μελέτες που χρησιμοποίησαν την HbA_{1c} για την πρόβλεψη της εξέλιξης του διαβήτη όπως ορίζεται από τα κριτήρια της HbA_{1c} έδειξαν μια ισχυρή, συνεχή συσχέτιση μεταξύ της HbA_{1c} και του μετέπειτα διαβήτη. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 44,203 ατόμων από 16 κλινικές μελέτες με διάστημα παρακολούθησης 5,6 ετών (εύρος 2,8-12 ετών), οι ασθενείς με HbA_{1c} μεταξύ 5,5 και 6,0% (μεταξύ 37 και 42 mmol / mol) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο του διαβήτη (επίπτωση 5 ετών από 9 έως 25%). Η περιοχή HbA_{1c} 6,0-6,5% είχε 5 χρόνια κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη μεταξύ 25 και 50% και σχετικό κίνδυνο 20 φορές υψηλότερο σε σύγκριση με το HbA_{1c} 5,0% (Diabetes Prevention Programm Research Group, 2015).

Άλλες αναλύσεις υποδεικνύουν ότι HbA_{1c} 5,7% (39 mmol / mol) ή υψηλότερη σχετίζεται με κίνδυνο διαβήτη παρόμοιο με αυτόν των συμμετεχόντων υψηλού κινδύνου στο Πρόγραμμα Πρόληψης του Διαβήτη (DPP) και η HbA_{1c} κατά την έναρξη ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη κατά τη διάρκεια του DPP και της παρακολούθησής του. Ως εκ τούτου, είναι λογικό να λαμβάνεται υπόψη ένα εύρος A1C από 5,7-6,4% (39-47 mmol/L) ως αναγνωριστικό άτομο με προδιαβήτη. Παρόμοια με εκείνα με IFG και / ή IGT, τα άτομα με A1C 5,7-6,4% θα πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο και να τους προτείνονται αποτελεσματικές στρατηγικές για τη μείωση των κινδύνων τους ("Πρόληψη ή Καθυστέρηση του Διαβήτη Τύπου 2"). Παρόμοια με τις μετρήσεις γλυκόζης, η συνέχεια του κινδύνου είναι καμπυλόγραμμη, έτσι ώστε με την αύξηση της HbA_{1c}, ο κίνδυνος διαβήτη αυξάνεται δυσανάλογα. Θα πρέπει να επιδιωχθούν επιθετικές παρεμβάσεις και προσεκτική παρακολούθηση για όσους θεωρούνται ότι διατρέχουν πολύ υψηλό κίνδυνο σε άτομα με HbA_{1c} ~6.0% . Σε έναν ασθενή με κλασικά συμπτώματα, η μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα είναι επαρκής για τη διάγνωση του διαβήτη (συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης συν τυχαία γλυκόζη πλάσματος \geq 200 mg /dl). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η γνώση του επιπέδου γλυκόζης αίματος είναι κρίσιμη, διότι, εκτός από την επιβεβαίωση ότι τα συμπτώματα οφείλονται στον διαβήτη, θα καθορίζει τις αποφάσεις του γιατρού. Ορισμένοι πάροχοι μπορεί επίσης να θέλουν να γνωρίζουν την HbA_{1c} για να καθορίσουν κατά πόσο ένας ασθενής είχε υπεργλυκαιμία (Carmody et al, 2016).

Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτοάνοσοι δείκτες περιλαμβάνουν αυτοαντισώματα κυττάρων νησιδίων και αυτοαντισώματα προς GAD (GAD65), ινσουλίνη, φωσφατάσες τυροσίνης IA-2 και IA-2b και ZnT8. Ο διαβήτης τύπου 1 ορίζεται από την παρουσία ενός ή περισσότερων αυτοί αυτοάνοσων δεικτών. Η ασθένεια έχει ισχυρούς συνδυασμούς με το σύστημα αντιγόνων ιστοσυμβατότητας HLA καθώς και σύνδεση με τα γονίδια DQA και DQB. Τα αλληλόμορφα HLA-DR / DQ του συστήματος αντιγόνων ιστοσυμβατότητας HLA, μπορεί να είναι είτε προδιαθετικά είτε προστατευτικά για την εμφάνιση διαβήτη. Ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων ποικίλλει, είναι ταχείς σε ορισμένα άτομα (κυρίως βρέφη και παιδιά) και βραδύτερος σε άλλα (κυρίως στους ενήλικες). Τα παιδιά και οι έφηβοι μπορεί να εμφανίσουν κετοξέωση ως την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Άλλοι έχουν μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας που μπορεί γρήγορα να αλλάξει σε σοβαρή υπεργλυκαιμία η /και κετοξέωση με λοίμωξη ή άλλο στρες. Οι ενήλικες μπορούν να διατηρήσουν επαρκή λειτουργία των β-κυττάρων για την πρόληψη της κετοξέωσης για πολλά χρόνια. αυτά τα άτομα τελικά εξαρτώνται από την ινσουλίνη για επιβίωση και διατρέχουν κίνδυνο για κετοξέωση. Σε αυτό το τελευταίο στάδιο της νόσου, υπάρχει μικρή ή καθόλου έκκριση ινσουλίνης, όπως εκδηλώνεται από χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα C-πεπτιδίου πλάσματος. Ο διαβήτης με ανοσοποιητικό παράγοντα εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ηλικία και την εφηβεία, αλλά μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων έχει πολλαπλές γενετικές προδιαθέσεις και σχετίζεται επίσης με περιβαλλοντικούς παράγοντες που εξακολουθούν να είναι κακώς καθορισμένοι. Παρόλο που οι ασθενείς δεν είναι συνήθως παχύσαρκοι όταν παρουσιάζουν διαβήτη τύπου 1, η παχυσαρκία δεν πρέπει να αποκλείει τη διάγνωση. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 είναι επίσης επιρρεπείς σε άλλες αυτοάνοσες διαταραχές όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η νόσος Graves, η νόσος του Addison, η κοιλιοκάκη, η λεύκη, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η βαρεία μυασθένεια και η κακοήγη αναιμία. Ορισμένες μορφές διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν γνωστές αιτιολογίες. Αυτοί οι ασθενείς έχουν μόνιμη ινσουλινοπενία και είναι επιρρεπείς σε κετοξέωση, αλλά δεν έχουν ενδείξεις αυτοανοσίας β-κυττάρων. Παρόλο που μόνο μια μειονότητα ασθενών με διαβήτη τύπου 1 εμπίπτουν σε αυτήν την κατηγορία, εκείνων που κάνουν, οι περισσότεροι είναι από αφρικανική ή ασιατική καταγωγή. Τα άτομα με αυτή τη μορφή διαβήτη πάσχουν από επεισοδιακή κετοξέωση και παρουσιάζουν διαφορετικούς βαθμούς ανεπάρκειας ινσουλίνης

μεταξύ επεισοδίων. Αυτή η μορφή διαβήτη είναι ισχυρά κληρονομική και δεν σχετίζεται με HLA. Μια απόλυτη απαίτηση για θεραπεία υποκατάστασης ινσουλίνης σε ασθενείς που πάσχουν μπορεί να είναι διαλείπουσα. Η συχνότητα και ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 1 αυξάνεται. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν συχνά οξεία συμπτώματα διαβήτη και σημαντικά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και περίπου το ένα τρίτο διαγιγνώσκεται με απειλητική για τη ζωή κετοξέωση.

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η μέτρηση των αντιησιδιακών αυτοαντισωμάτων σε συγγενείς των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 μπορεί να εντοπίσει άτομα που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 1. Αυτές οι δοκιμές, σε συνδυασμό με την εκπαίδευση σχετικά με τα συμπτώματα του διαβήτη και τη στενή παρακολούθηση, μπορούν να επιτρέψουν την έγκαιρη αναγνώριση της εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1. Μια μελέτη ανέφερε τον κίνδυνο εξέλιξης του διαβήτη τύπου 1 από τη στιγμή της ορομετατροπής προς τη θετικότητα των αντιησιδιακών αυτοαντισωμάτων σε τρεις παιδιατρικές ομάδες από τη Φινλανδία, τη Γερμανία και τις ΗΠΑ. Από τα 585 παιδιά που ανέπτυξαν περισσότερα από δύο αυτοαντισώματα, σχεδόν 70% εμφάνισαν διαβήτη τύπου 1 μετά από 10 έτη και 84% εντός 15 ετών. Αυτά τα ευρήματα είναι ιδιαίτερα σημαντικά επειδή, ενώ η γερμανική ομάδα απαρτίστηκε από απογόνους γονέων με διαβήτη τύπου 1, οι φινλανδικές και αμερικανικές ομάδες απαρτίστηκε από άτομα του γενικού πληθυσμού. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα ευρήματα και στις τρεις ομάδες ήταν τα ίδια, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ίδια ακολουθία συμβάντων οδήγησε σε κλινική εκδήλωση της ασθένειας, τόσο σποραδικές περιπτώσεις όσο και σε περιστατικά που ακολουθούσαν οικογενή κατανομή ανάπτυξη ΣΔ τύπου 1. Πράγματι, ο κίνδυνος για νόσηση από διαβήτη τύπου 1 αυξάνεται καθώς αυξάνεται ο τίτλος των αντιησιδιακών αυτοαντισωμάτων.

Ο διαβήτης τύπου 2, που στο παρελθόν αναφέρεται ως «διαβήτης μη εξαρτώμενος από ινσουλίνη» ή «διαβήτης ενηλίκων», αντιπροσωπεύει το 90-95% του συνόλου του διαβήτη. Αυτή η μορφή περιλαμβάνει άτομα που έχουν σχετική (και όχι απόλυτη) ανεπάρκεια ινσουλίνης και έχουν περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη. Τουλάχιστον αρχικά και συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, αυτά τα άτομα μπορεί να μην χρειάζονται θεραπεία ινσουλίνης για να επιβιώσουν. Υπάρχουν διάφορες αιτίες διαβήτη τύπου 2. Αν και οι συγκεκριμένες αιτιολογίες δεν είναι γνωστές, δεν εμφανίζεται αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων και οι ασθενείς

δεν έχουν καμία από τις άλλες γνωστές αιτίες διαβήτη. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι, ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Το υπερβολικό βάρος από μόνο του προκαλεί κάποιο βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς που δεν είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι με παραδοσιακά κριτήρια βάρους μπορεί να έχουν αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους που κατανέμεται κυρίως στην κοιλιακή περιοχή. Η κετοξέωση σπάνια εμφανίζεται αυθόρμητα στον διαβήτη τύπου 2. όταν παρατηρείται, συνήθως προκύπτει σε συνδυασμό με το άγχος μιας άλλης ασθένειας όπως η λοίμωξη. Ο διαβήτης τύπου 2 πηγαίνει συχνά αδιάγνωστος για πολλά χρόνια επειδή η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται σταδιακά και, σε προηγούμενα στάδια, συχνά δεν είναι αρκετά σοβαρή για τον ασθενή να παρατηρήσει τα κλασικά συμπτώματα διαβήτη.

Παρόλα αυτά, ακόμη και οι ασθενείς που δεν έχουν διαγνωσθεί έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών. Ενώ οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μπορεί να έχουν επίπεδα ινσουλίνης τα οποία μπορεί να μετρώνται κανονικά ή και αυξημένα, τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε αυτούς τους ασθενείς αναμένεται να οδηγήσουν σε ακόμη υψηλότερες τιμές ινσουλίνης εάν η λειτουργία των β-κυττάρων ήταν φυσιολογική. Έτσι, η έκκριση ινσουλίνης είναι ελαττωματική σε αυτούς τους ασθενείς και ανεπαρκής για να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να βελτιωθεί με τη μείωση του βάρους ή/και την φαρμακευτική θεραπεία της υπεργλυκαιμίας αλλά σπάνια αποκαθίσταται στο φυσιολογικό. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται με την ηλικία, την παχυσαρκία και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες με ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη της Κνήσεως (GDM), σε άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία και σε ορισμένες φυλετικές/εθνικές υποομάδες (Αφροαμερικανούς, γηγενείς Αμερικανούς, Λατινοαμερικανούς και Ασιάτες Αμερικανούς). Συχνά συνδέεται με ισχυρή γενετική προδιάθεση, περισσότερο από τον διαβήτη τύπου 1. Ωστόσο, η γενετική κατανόηση για τον ΣΔ τύπου 2 υπολείπεται αυτήν σχετικά με τον ΣΔτ1. Σε ενήλικες ή νεώτερους ασθενείς, χωρίς τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2, πρέπει να γίνεται έλεγχος για ανίχνευση αυτοαντισωμάτων σχετικών με τον διαβήτη τύπου 1 (Department of Health and Human Services 2011).

Την τελευταία δεκαετία, η συχνότητα και ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 στους εφήβους αυξήθηκε δραματικά, ιδίως στους πληθυσμούς φυλετικών και εθνοτικών μειονοτήτων (Department of Health and Human Services 2011).

Πρόσφατες μελέτες αμφισβητούν την αξία της μέτρησης της HbA_{1c} στον παιδιατρικό πληθυσμό, ιδιαίτερα μεταξύ ορισμένων εθνικοτήτων, και προτείνουν τις δοκιμασίες OGTT ή FPG ως πιο κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις. Ωστόσο, πολλές από αυτές τις μελέτες δεν αναγνωρίζουν ότι τα διαγνωστικά κριτήρια για το διαβήτη βασίζονται σε μακροπρόθεσμα αποτελέσματα για την υγεία και δεν υπάρχει επί του παρόντος επαρκή τεκμηρίωση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ADA αναγνωρίζει τα περιορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν την HbA_{1c} για τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 σε παιδιά και εφήβους. Παρόλο που η HbA_{1c} δεν συνιστάται για τη διάγνωση του διαβήτη σε παιδιά με κυστική ίνωση, με συμπτώματα που υποδηλώνουν οξεία έναρξη του διαβήτη τύπου 1 και σε παιδιά με αιμοσφαιρινοπάθειες, η ADA συνεχίζει να συνιστά την HbA_{1c} για διάγνωση διαβήτη τύπου 2 σε αυτή την ομάδα ασθενών (Diabetes Care 2015)

Η διάγνωση μιας από τις τρεις πιο συνηθισμένες μορφές του MODY, συμπεριλαμβανομένων των GCKMODY, HNF1A-MODY και HNF4A-MODY, επιτρέπει την οικονομικότερη θεραπεία (δεν υπάρχει θεραπεία για τον τύπο GCK-MODY, ενώ οι σουλφονουλουρίες αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για τον τύπο HNF1A-MODY και HNF4A -MODY). Επιπλέον, η διάγνωση μπορεί να οδηγήσει στην αναγνώριση άλλων μελών της οικογένειας που έχουν προσβληθεί. Η διάγνωση του MODY θα πρέπει να εξετάζεται σε άτομα που έχουν άτυπο διαβήτη και πολλαπλά μέλη της οικογένειας με διαβήτη που δεν είναι χαρακτηριστικό του διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, παρόλο που ο "άτυπος διαβήτης" είναι όλο και πιο δύσκολο να προσδιοριστεί επακριβώς ελλείψει προτυποποιημένου διαγνωστικού αλγόριθμου για τον κάθε σπάνιο τύπο διαβήτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παρουσία αυτοαντισωμάτων για διαβήτη τύπου 1 αποκλείει περαιτέρω δοκιμές για μονογονιδιακό διαβήτη, αλλά έχει αναφερθεί η παρουσία αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με μονογονιδιακό διαβήτη. Τα άτομα στα οποία υπάρχει υποψία για μονογονιδιακό διαβήτη θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό κέντρο για περαιτέρω αξιολόγηση και να λαμβάνουν γενρτική συμβουλή από ειδικά κέντρα, αν υπάρχουν διαθέσιμα. Οι άμεσα διαθέσιμες γενετικές εξετάσεις, σύμφωνα με τα κριτήρια που παρατίθενται παρακάτω, καθιστούν τώρα εφικτή μια αξιόπιστη και συχνά οικονομική, γενετική διάγνωση, η οποία τείνει να υποστηρίζεται όλο και περισσότερο από τα ασφαλιστικά συστήματα. Είναι κρίσιμο να διαγνωστεί σωστά μία από τις μονογονιδιακές μορφές του διαβήτη, διότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διαγνωσθούν εσφαλμένα με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, οδηγώντας σε υποδιάγνωση, σε δυνητικά

επιβλαβείς θεραπευτικές αγωγές και καθυστερήσεις στη διάγνωση άλλων μελών της οικογένειας.

Οι πληροφορίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τις μεταλλάξεις GCK-MODY όπου πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι δεν προκύπτουν επιπλοκές απουσία θεραπείας μείωσης της γλυκόζης. Προτείνεται γενετική συμβουλευτική για να διασφαλιστεί ότι τα άτομα που επηρεάζονται κατανοούν τα πρότυπα κληρονομικότητας και τη σημασία της σωστής διάγνωσης. Η διάγνωση του μονογονιδιακού διαβήτη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε παιδιά και ενήλικες που διαγιγνώσκονται με διαβήτη σε πρόωμη ενηλικίωση, με τα ακόλουθα ευρήματα:

- Διαβήτης που διαγνώστηκε εντός των πρώτων 6 μηνών της ζωής (με περιστασιακές περιπτώσεις που παρουσιάζουν μεταγενέστερα, κυρίως μεταλλάξεις INS και ABCC8)

- Διαβήτης χωρίς τυπικά χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 (αρνητικά αυτοαντισώματα που σχετίζονται με το διαβήτη · μη παχύσαρκα, χωρίς άλλα μεταβολικά χαρακτηριστικά, ειδικά με έντονο οικογενειακό ιστορικό διαβήτη)

- Σταθερή, ήπια υπεργλυκαιμία νηστείας (100-150 mg/dL, σταθερή επίπεδα HbA_{1c} μεταξύ 5,6 και 7,6%).

Διάφοροι όροι χρησιμοποιούνται στη βιβλιογραφία για να περιγράψουν την παρουσία διαβήτη μετά από μεταμόσχευση οργάνου. Ο «διαβήτης πρόσφατης έναρξης μετά από μεταμόσχευση» (NODAT) είναι ένας τέτοιος χαρακτηρισμός που για να περιγράψει άτομα που αναπτύσσουν διαβήτη νέας εμφάνισης μετά από μεταμόσχευση. Το NODAT αποκλείει ασθενείς με διαβήτη πριν από τη μεταμόσχευση που δεν είχε διαγνωσθεί, καθώς και υπεργλυκαιμία μετά τη μεταμόσχευση, η οποία επιλύεται από τη στιγμή της απόρριψης. Ένας άλλος όρος, ο «μετα-μεταμοσχευτικός Σακχαρώδης Διαβήτης» (PTDM), περιγράφει την παρουσία διαβήτη μετά από μεταμόσχευση ανεξάρτητα από το χρονικό σημείο έναρξης του διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία είναι πολύ συχνή κατά την πρόωμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο με 90% των λήπτων αλλομοσχεύματος νεφρών να εμφανίζουν υπεργλυκαιμία μέσα στις πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το στρες ή η υπεργλυκαιμία που προκαλείται από την ανοσοκατασταλτική αγωγή με στεροειδή υποχωρεί μετά το πέρας της θεραπείας. Στους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση «μετα-μεταμοσχευτικού Σακχαρώδη Διαβήτη» (PTDM) περιλαμβάνονται τόσο οι κλασικοί όσο και οι παράγοντες που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση, όπως η χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Ενώ η υπεργλυκαιμία μετά τη μεταμόσχευση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την επακόλουθη PTDM, η διάγνωση του «μετα-μεταμοσχευτικού Σακχαρώδη Διαβήτη» (PTDM) τίθεται μόνον κατά το διάστημα στο οποίο ο ασθενής είναι υπό αγωγή λαμβάνοντας σταθερή ανοσοκατασταλτική δόση συντήρησης και επί απουσίας οξείας λοίμωξης. Η OGTT θεωρείται η δοκιμασία εκλογής για την διάγνωση του PTDM (ADA, 2015). Ωστόσο, η επιλογή ασθενών που χρησιμοποιούν μέτρηση γλυκόζης νηστείας ή/και μέτρηση της HbA_{1c} μπορεί να εντοπίσει ασθενείς υψηλού κινδύνου οι οποίοι απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση και μπορεί να μειώσει τον αριθμό των ελέγχων με OGTT που θα χρειαστούν. Υπάρχει επί του παρόντος έλλειψη κλινικών δεδομένων που εξετάζουν τη χρήση αντιδιαβητικών παραγόντων στη ρύθμιση του «μετα-μεταμοσχευτικού Σακχαρώδη Διαβήτη» (PTDM) για την επικαιροποίηση των συγκεκριμένων συστάσεων αναφορικά με τον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ασθενών. Παρόλο που η χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη του PTDM, οι κίνδυνοι απόρριψης του μεταμοσχεύματος αντισταθμίζουν τους κινδύνους της ανάπτυξης PTDM και ο ρόλος του παρόχου φροντίδας του διαβήτη είναι να θεραπεύσει κατάλληλα την υπεργλυκαιμία ανεξάρτητα από τον τύπο της ανοσοκαταστολής (ADA, 2015; De Vegt F. *et al.*, 2001; Edelman D. *et al.*, 2004; Ethridge JK Jr. *et al.*, 2014)

2.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μια χρόνια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από κληρονομική και επίκτητη αντίσταση στην ινσουλίνη και από αυξανόμενη διαταραχή στην ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης. Προκειμένου να μειωθούν τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των διαβητικών τύπου 2, τα οποία αυξάνονται σημαντικά από τις μακρο- και μικρο-αγγειοπαθητικές επιπλοκές, εκτός από την αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία που θα συζητηθεί εδώ, είναι απαραίτητο να χορηγηθεί η βέλτιστη θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση καθώς και την διαβητική δυσλιπιδαιμία που συσχετίζονται συχνά με διαβήτη τύπου 2. Η αποτελεσματικότητα μιας πολυπαραγοντικής παρέμβασης στη μείωση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών καθώς και η μείωση της θνησιμότητας έχει αποδειχθεί πειστικά από τα αποτελέσματα της μελέτης Steno2

(ADA 2015). Το ευνοϊκό αποτέλεσμα μιας βελτιστοποιημένης αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας όσον αφορά τη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών έχει αποδειχθεί εξίσου πειστικά στις μελέτες UKPDS και ADVANCE. Επιπλέον, τα δεδομένα από την 10ετή δεδομένα παρακολούθησης από το UKPDS που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα πιστοποιούν τα μακροπρόθεσμα οφέλη από την εντατική αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία στη μείωση των μακροσκοπικών επιπλοκών όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων της αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας σε μακροπρόθεσμη βάση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ανέφερε μια σχετική μείωση του κινδύνου κατά 19%. Λόγω της χρόνιας προοδευτικής φύσης της νόσου, η αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία πρέπει να επιλέγεται σύμφωνα με την παθοφυσιολογική φάση της νόσου κατά την έναρξη της θεραπείας. Ταυτόχρονα, οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η εκπαίδευση των ασθενών και η κατάλληλη διατροφική αγωγή, είναι εξαιρετικά σημαντικές σε όλες τις φάσεις της νόσου. Στο πλαίσιο των δεδομένων από την UKPDS, την 10ετή παρακολούθηση της UKPDS και την μελέτη ADVANCE και σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ομάδα για την Αντιμετώπιση του Διαβήτη καθώς και τις γενικές κατευθυντήριες γραμμές για το IDF, το εύρος-στόχου για την HbA_{1c} που συνιστάται σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι HbA_{1c} <6,5% .Η μελέτη ADVANCE ωστόσο, ανέδειξε την επιτακτική ανάγκη να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες παρενέργειες όπως οι σοβαρές υπογλυκαιμίες και η σημαντική πρόσληψη βάρους.

Δεδομένα από τα καταληκτικά σημεία σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια είναι διαθέσιμα για τις ακόλουθες ουσίες στη φαρμακευτική αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2: μετοφορμίνη, γλιβενκλαμίδη, ινσουλίνη, πιογλιταζόνη και ροσιγλιταζόνη. Η αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 παρακολουθείται σε μεσοπρόθεσμη έως μακροπρόθεσμη κλίμακα με μέτρηση της HbA_{1c} και κατά κανόνα αυτό πρέπει να γίνεται κάθε τρεις μήνες. Επιπλέον, η θεραπεία παρακολουθείται βραχυπρόθεσμα με μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό λαμβάνοντας υπόψη τους στόχους της θεραπείας, την τρέχουσα μεταβολική κατάσταση, την τρέχουσα θεραπεία και άλλους ατομικούς, κοινωνικούς και οργανωτικούς παράγοντες. Θεωρητικά, οι αυτομετρήσεις γλυκόζης αίματος θα πρέπει να λαμβάνονται τακτικά από τον ασθενή εάν προκύπτουν από τα

αποτελέσματα θεραπευτικές επιπτώσεις για βραχυπρόθεσμους, μεσοπρόθεσμους και μακροπρόθεσμους όρους (De Vegt F. *et al*, 2010)

Η συχνότητα με την οποία ο ασθενής πρέπει να παρακολουθεί τα επίπεδα γλυκόζης του αίματός του υπαγορεύεται από το ατομικό θεραπευτικό πλάνο, το οποίο με τη σειρά του συντάσσεται λαμβάνοντας υπόψη τον στόχο της θεραπείας, την ποιότητα και τη σταθερότητα του μεταβολικού ελέγχου, τη στρατηγική θεραπείας και άλλους παράγοντες. Μια θετική σχέση μεταξύ του αυτοέλεγχου και της πορείας της νόσου έχει αποδειχθεί για παράδειγμα στη μελέτη ROSSO. Κατά συνέπεια, ο αυτοέλεγχος είναι επίσης ένα αναπόσπαστο στοιχείο στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Ο στόχος της οδηγίας για αυτοεκπαίδευση των ασθενών καθώς οι συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών εν γένει για την θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 είναι να παράσχουν στους θεράποντες ιατρούς βοήθεια όταν επιλέγουν την κατάλληλη θεραπεία για καθέναν από τους ασθενείς τους και έτσι μειώνουν το βάρος όχι μόνο στους ασθενείς αλλά και στην οικογένεια και τους οικείους των ασθενών. Υπό το φως της αξιοσημείωτης ετερογένειας του διαβήτη τύπου 2, αυτή η οδηγία σχετικά είναι ικανή μόνο να δημιουργήσει ένα πλαίσιο και να υποδείξει θεραπευτικές επιλογές, μέσα στις οποίες ο γιατρός αναμένεται να εφαρμόσει την εξατομικευμένη θεραπευτική στρατηγική από κοινού με τον ασθενή. Κατά συνέπεια, καμία κατευθυντήρια γραμμή δεν θα απαιτήσει απόλυτη εξουσία όσον αφορά τη θεραπεία όλων των ασθενών, και ειδικότερα όχι με μεμονωμένα προβλήματα. Ωστόσο, θα πρέπει να παρέχονται τεκμηριωμένες αιτιολογήσεις για τις αποκλίσεις από τις κατευθυντήριες γραμμές.

Στη συμβατική θεραπεία, η ινσουλίνη συνήθως χορηγείται με ένεση δύο φορές την ημέρα, το πρωί και το βράδυ, πριν από τα γεύματα και στις δύο περιπτώσεις. Σε λιγότερο συχνές περιπτώσεις, η ινσουλίνη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μία φορά την ημέρα (συνήθως το πρωί). Κανονικά, χρησιμοποιείται μεικτή ινσουλίνη, αποτελούμενη από 25 έως 30% κανονική ινσουλίνη και 70-75% ινσουλίνη NPH. Στην περίπτωση μεικτής ινσουλίνης, συνιστάται να αφήνετε μια περίοδο περίπου 15-30 λεπτών μεταξύ της ένεσης και της κατανάλωσης τροφής, ανάλογα με το επίπεδο της σακχάρου στο αίμα (όσο υψηλότερη είναι η τιμή του σακχάρου στο αίμα, τόσο μεγαλύτερη είναι η περίοδος μεταξύ της ένεσης και της κατανάλωσης). Η ινσουλίνη με διαφορετικές αναλογίες μειγμάτων μπορεί επίσης να είναι κατάλληλη ανάλογα με τη συμπεριφορά της γλυκόζης στο αίμα. Για το σκοπό αυτό διατίθενται μικτές ινσουλίνες με ποικίλες αναλογίες ανάμειξης (15/85, 25/75, 30/70, 50/50).

Συνδυασμένα ανάλογα ινσουλίνης με αναλογία αναμειγμένου μείγματος ενός αναλόγου ινσουλίνης βραχείας δράσης και μιας καθυστερημένης ινσουλίνης σε αιώρημα κρυστάλλων πρωταμίνης είναι επίσης διαθέσιμα για συμβατική θεραπεία. Η μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 1,0 IU/kg σωματικού βάρους και οι μονάδες ινσουλίνης κατανομούνται αδρά σε αναλογίες 2/3 το πρωί και 1/3 το βράδυ. Σε πολλές περιπτώσεις, ωστόσο, αυτή η κατανομή πρέπει να προσαρμόζεται σε μεμονωμένες περιστάσεις και συχνά απαιτούνται σημαντικά υψηλότερες δόσεις ινσουλίνης λόγω της ισχυρής αντίστασης στην ινσουλίνη. Η θεραπεία με ινσουλίνη αρχίζει γενικά με μικρό αριθμό μονάδων, 8 - 10 μονάδες το πρωί και 4 - 6 μονάδες το βράδυ.

Η δόση στη συνέχεια αυξάνεται σταδιακά μέχρις ότου επιτευχθούν οι τιμές στόχου-γλυκόζης. Προκειμένου να ακολουθήσει επιτυχώς μια συμβατική θεραπεία, είναι απαραίτητο να ακολουθήσετε μια κανονική καθημερινή ρουτίνα με καθορισμένους χρόνους για ενέσεις και φαγητό. Η ποσότητα της ινσουλίνης και η κατανάλωση και η μερίδα των υδατανθράκων πρέπει να προσαρμόζονται στο άτομο. Μετά την έγχυση της ινσουλίνης ανάμειξης, η φαρμακοδυναμική αυτής της ινσουλίνης καθιστά συχνά αναγκαίο ότι περίπου 4 - 5 ώρες μετά την ένεση πρέπει να καταναλωθούν άλλα γεύματα που περιέχουν υδατάνθρακα για να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία. Πολλοί ασθενείς πρέπει επίσης να τρώνε σνακ μεταξύ των γευμάτων για να αποφύγουν την υπογλυκαιμία, η οποία είναι δυσμενής λόγω των προβλημάτων βάρους που συχνά συνοδεύουν την πάθηση. Επιπλέον, η υπογλυκαιμία μπορεί επίσης να προκληθεί από απρόβλεπτη σωματική άσκηση. Η συμβατική θεραπεία απαιτεί έτσι μια ορισμένη ακαμψία στον τρόπο που πολλοί ασθενείς οδηγούν τη ζωή τους. Οι μετρήσεις γλυκόζης στο αίμα και οι τυχόν απαραίτητες προσαρμογές της δόσης ινσουλίνης σύμφωνα με το πρόγραμμα προσαρμογής της δοσολογίας ινσουλίνης θα πρέπει επίσης να διεξάγονται τακτικά.

Τα ερωτήματα για το πότε, πώς και για ποιους ασθενείς μπορεί να είναι κατάλληλη η *εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία* πρέπει να απαντώνται για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Σε εντατική θεραπεία με ινσουλίνη, ο ασθενής έχει μεγαλύτερη ευελιξία όσον αφορά την καθημερινή ρουτίνα και τη διατροφή του, γεγονός που με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η εντατική θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη προκάλεσε μια βελτίωση της τιμής HbA_{1c}, η οποία με τη σειρά της είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη επίπτωση μικροαγγειακών επιπλοκών. Εντατική θεραπεία με ινσουλίνη ενδείκνυται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί επαρκής

μεταβολικός έλεγχος με συμβατική θεραπεία ινσουλίνης ή συνδυασμένη θεραπεία με από του στόματος αντιδιαβητικά (OAD) συν ινσουλίνη βασικής έκκρισης. Προκειμένου να γίνει έναρξη *εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας*, συνιστάται η χορήγηση ινσουλίνης βραχείας δράσης πριν από τα γεύματα, προσαρμοσμένη στο τρέχον επίπεδο γλυκόζης στο αίμα και το προγραμματισμένο μέγεθος του γεύματος, πρώτα χωρίς την επόμενη χορήγηση μιας ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης. Η πρακτική χορήγησης ινσουλίνης βραχείας δράσης μόνο πριν από τα γεύματα λειτουργεί μόνο μακροπρόθεσμα για μικρό αριθμό ασθενών. Για παράδειγμα, το 41% των ασθενών σε μία μελέτη που περιλάμβανε 77 διαβητικούς τύπου 2 χρειάστηκε μια δόση ινσουλίνης NPH το βράδυ για να ελέγξει επαρκώς τη γλυκόζη αίματος νηστείας. Διαφορετικά, για τους διαβητικούς τύπου 2 με φυσιολογικό σωματικό βάρος, η *εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία* χορηγείται με τον ίδιο τρόπο όπως για τους διαβητικούς τύπου 1, μολονότι πρέπει να καθοριστούν μεμονωμένοι παράγοντες για την κατανάλωση και τη διόρθωση των υδατανθράκων. Οι παχύσαρκοι, ανθεκτικοί στην ινσουλίνη διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 συχνά χρειάζονται πολύ υψηλές δόσεις ινσουλίνης βραχείας δράσης και ο υπολογισμός των υδατανθράκων δεν βοηθά στις περισσότερες περιπτώσεις.

Το πιθανό πλεονέκτημα των αναλόγων ινσουλίνης είναι ότι μπορούν να εγχυθούν αμέσως πριν από τα γεύματα, οι ασθενείς συνήθως δεν πρέπει να τρώνε σνακ μεταξύ των γευμάτων για να αποφύγουν την υπογλυκαιμία, οι μεταγευματικές αιχμές γλυκόζης αίματος μπορούν να ελεγχθούν πιο αποτελεσματικά και σύμφωνα με μερικές μελέτες η τάση η υπογλυκαιμία είναι λιγότερο έντονη από ότι με την κανονική ινσουλίνη. Για παράδειγμα, μία τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη με διασταύρωση 6 μηνών με 722 διαβητικούς τύπου 2 έδειξε ότι οι μεταγευματικές αιχμές γλυκόζης αίματος ήταν χαμηλότερες και η υπογλυκαιμία εμφανίστηκε λιγότερο συχνά με την ινσουλίνη lispro παρά με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η ασπαρτική ινσουλίνη και η ινσουλίνη glulisin παρατηρήθηκε επίσης ότι ρυθμίζουν τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης αίματος καλύτερα από την κρυσταλλική ινσουλίνη (Onady GM et al.,2016). Προς το παρόν, δεν υπάρχουν μελέτες παραμέτρων σχετικά με τα ανάλογα ινσουλίνης βραχείας δράσης. Για τη χορήγηση μιας ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης αργά το βράδυ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ινσουλίνη NPH και ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης.

Μια συγκριτική μελέτη μεταξύ της ινσουλίνης μακράς δράσης glargine και της ενδιάμεσου δράσεως NPH διεξήχθη σε ένα σχήμα *εντατικοποιημένης*

ινσουλινοθεραπείας με 518 ασθενείς. Δεν υπήρξε διαφορά όσον αφορά τη μείωση της HbA1c μεταξύ της ινσουλίνης NPH και της ινσουλίνης glargine, αλλά ο ρυθμός νυκτερινής υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερος με την ινσουλίνη glargine (McCarthy MI. et al., 2010). Λόγω της σταθερής, σχεδόν 24ωρης δράσης της, μπορεί επίσης να θεωρηθεί ότι το πλεονέκτημα της ινσουλίνης glargine είναι ότι μπορεί να εγχυθεί οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας (αν και πάντοτε την ίδια στιγμή). Μια συγκριτική μελέτη μεταξύ του αναλόγου ινσουλίνης μακράς δράσης detemir και της NPH διεξήχθη επίσης μέσα στο πλαίσιο εντατικοποιημένων σχημάτων, με 505 διαβητικούς τύπου 2. Στην περίπτωση αυτή, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά τον έλεγχο γλυκόζης και την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Ωστόσο, η θεραπεία με detemir συνοδεύτηκε από σημαντικά μικρότερη (1,0 kg έναντι 1,8 kg με NPH) αύξηση βάρους (Landon MB. et al, 2009. Μια άλλη μελέτη αποκάλυψε μια 38% σχετική μείωση του κινδύνου νυκτερινής υπογλυκαιμίας (Kim C. et al, 2011). Σε αυτή τη μελέτη επίσης, η αύξηση του σωματικού βάρους με detemir ήταν περίπου 1 kg λιγότερο από ότι με την ινσουλίνη NPH. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση της Cochrane έδειξε ότι, ενώ οι τιμές HbA1c ήταν οι ίδιες, οι διαβητικοί τύπου 2 χρησιμοποιώντας παρατεταμένα ανάλογα ινσουλίνης εμφάνισαν νυκτερινή υπογλυκαιμία 34% (ινσουλίνη glargine) και 37% (ινσουλίνη detemir) λιγότερο συχνά από αυτούς που χρησιμοποιούν NPH (ADA, 2015)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ.

3.1 ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

Πολλά άτομα με διαβήτη τύπου 2 δείχνουν ήδη την παρουσία των μακροπρόθεσμων επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι αν ο διαβήτης ανιχνευθεί έγκαιρα και ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα, μπορεί να είναι δυνατόν να καθυστερήσει σημαντικά η εμφάνιση και η πρόοδος αυτών των επιπλοκών. Όταν ο ασθενής είναι συμπτωματικός

και η γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) είναι αναμφισβήτητα αυξημένη, η διάγνωση του διαβήτη δεν παρουσιάζει καμία δυσκολία. Όταν ένας ασθενής δεν έχει κλινικά συμπτώματα, η διάγνωση του διαβήτη είναι πιο δύσκολη. Τα αναθεωρημένα κριτήρια για τη διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη έχουν εκδοθεί από μια συναινετική ομάδα εμπειρογνομόνων της Εθνικής ομάδας διαβητικών δεδομένων και της ΠΟΥ. Τα αναθεωρημένα κριτήρια αντικατοπτρίζουν νέα επιδημιολογικά και μεταβολικά στοιχεία και βασίζονται στις ακόλουθες προϋποθέσεις:

1. Το φάσμα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) και η ανταπόκριση στο φορτίο γλυκόζης από το στόμα ποικίλλει σε φυσιολογικά άτομα και

2. Ο σακχαρώδης διαβήτης ορίζεται ως το επίπεδο της γλυκαιμίας στο οποίο σημειώνονται ειδικές επιπλοκές του διαβήτη και όχι στο επίπεδο ανοχής γλυκόζης από την άποψη του πληθυσμού.

Η ανοχή στη γλυκόζη κατατάσσεται σε τρεις κατηγορίες με βάση τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG):

1. FPG 5.56 mmol / l (> 100 mg / dl) αλλά 7.0 mmol / l (> 126 mg / dl) δικαιολογεί τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη.

2. FPG > 5,56 mmol / l (> 100 mg / dl) αλλά 7,0 mmol / l (> 126 mg / dl) δικαιολογεί τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη.

3. FPG > 7,0 mmol / l (> 126 mg / dl) δικαιολογεί τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη.

Η *διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας* (Impaired Fasting Glucose/Glycemia) είναι μια νέα διαγνωστική κατηγορία που ορίστηκε από επιτροπή εμπειρογνομόνων για τη διάγνωση και την ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη (American Diabetes Association). Είναι ανάλογη έννοια με την *διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη* (IGT), το οποίο ορίζεται ως επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα μεταξύ 140 και 200 mg / dl 2 ώρες μετά από φόρτιση γλυκόζης 75 γραμμαρίων από το στόμα. Τα άτομα με IFG ή IGT διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου στο μέλλον, αν και ενδέχεται να μην πληρούν τα κριτήρια για σακχαρώδη διαβήτη. Έτσι τα κριτήρια διάγνωσης του σακχαρώδους διαβήτη είναι τα εξής:

• ***Συμπτώματα διαβήτη συν γλυκόζης στο αίμα τυχαία μέτρηση Glu >200 mg /dl.***

• ***Γλυκόζη πλάσματος νηστείας FPG > 126 mg / dl***

• *Γλυκόζη διώρου Glu > 200 mg/dl κατά την δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης με φόρτιση από του στόματος (OGTT).*

Τα αναθεωρημένα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ υπογραμμίζουν την FPG ως την πιο αξιόπιστη και εύκολη εξέταση για τη διάγνωση του ΣΔ σε ασυμπτωματικά άτομα. Ο έλεγχος ανοχής στη γλυκόζη με φόρτιση από του στόματος αν και εξακολουθεί να είναι ένας έγκυρος μηχανισμός για τη διάγνωση ΣΔ, δεν συνιστάται ως μέρος της συστηματικής εξέτασης. Μερικοί ερευνητές υποστήριξαν την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA_{1c} ως διαγνωστικό έλεγχο για ΣΔ. Αν και υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αυξήσεων της γλυκόζης στο πλάσμα και της HbA_{1c}, η σχέση μεταξύ FPG και HbA_{1c} σε άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη ή ήπια δυσανεξία στη γλυκόζη είναι λιγότερο ξεκάθαρη και η δοκιμασία δεν είναι καθολικά τυποποιημένη ή διαθέσιμη.

Αυτές περιλαμβάνουν *διαβητική κετοξέωση (DKA)* και *μη κετωτική υπερ-οσμωτική κατάσταση (NKHS)*. Ενώ το πρώτο παρατηρείται κυρίως σε άτομα με ΣΔ τύπου 1, το τελευταίο επικρατεί σε άτομα με ΣΔ τύπου 2. Και οι δύο διαταραχές συσχετίζονται με απόλυτη ή σχετική έλλειψη ινσουλίνης, μείωση του όγκου και έκπτωση του επιπέδου συνείδησης. Στη διαβητική κετοξέωση (DKA), η ανεπάρκεια ινσουλίνης συνδυάζεται με υπερέκκριση αντιρροπιστικών ρυθμιστικών ορμονών (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη και αυξητική ορμόνη). Η μειωμένη αναλογία ινσουλίνης προς γλυκαγόνη προάγει τη γλυκονογένεση, τη γλυκογονόλυση και τον σχηματισμό κετονικών σωμάτων στο ήπαρ ενώ αυξάνει την ελεύθερη παροχή λιπαρών οξέων και αμινοξέων από το λίπος και τους μύες στο ήπαρ. Η κέτωση προκύπτει από μια σημαντική αύξηση στην απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα λόγω της αυξημένης λιπόλυσης. Στη DKA, η ναυτία και ο έμετος είναι συχνά παρόντες. Η λήθαργος και η έκπτωση του επιπέδου συνείδησης μπορεί να εξελιχθεί σε κώμα σε σοβαρή DKA. Το εγκεφαλικό οίδημα, μια εξαιρετικά σοβαρή επιπλοκή, παρατηρείται συχνότερα στα παιδιά. Το NKHS παρατηρείται συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ τύπου 2. Τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά του περιλαμβάνουν την πολυουρία, την ορθοστατική υπόταση και μια ποικιλία νευρολογικών συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της έκπτωσης του επιπέδου συνείδησης, του λήθαργου που μπορεί να εξελιχθεί μέχρι και σε κώμα. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης και η ανεπαρκής πρόσληψη υγρών είναι οι βασικές αιτίες του NKHS. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης οδηγεί σε υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλεί οσμωτική διούρηση η οποία οδηγεί σε βαθιά εξάντληση του ενδοαγγειακού όγκου.

Οι χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη επηρεάζουν πολλά συστήματα οργάνων και είναι υπεύθυνες για την πλειονότητα της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Οι χρόνιες επιπλοκές μπορούν να διαχωριστούν σε αγγειακές και μη αγγειακές επιπλοκές. Οι αγγειακές επιπλοκές υποδιαιρούνται περαιτέρω σε μικροαγγειακές (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και νεφροπάθεια) και μακροαγγειακές επιπλοκές (Στεφανιαία Νόσο, Περιφερική Αγγειοπάθεια και εγκεφαλική αγγειακή νόσο). Οι μη αγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν προβλήματα όπως γαστροπάρεση, διαβητικές διάρροιες, διαβητική χειροαρθροπάθεια, σεξουαλική δυσλειτουργία, δερματικές αλλοιώσεις κλπ. Συνέπεια των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ, είναι ότι αυτός αποτελεί την πρώτη αιτία της τύφλωσης των ενηλίκων και από τις κυριότερες αιτίες ποικίλων μορφών νευροπάθειας καθώς και καρδιακών και εγκεφαλικών διαταραχών. Η αντιμετώπιση των επιπλοκών του διαβήτη κοστίζει περισσότερο από τον έλεγχο της ανεπίπλεκτης νόσησης από ΣΔ (Harper LM et al., 2016). Στα αρχικά στάδια του διαβήτη, η ενδοκυτταρική υπεργλυκαιμία προκαλεί ανωμαλίες στη ροή του αίματος και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Αυτό αντικατοπτρίζει μειωμένη δραστηριότητα αγγειοδιασταλτικών όπως το νιτρικό οξείδιο, αυξημένη δραστηριότητα αγγειοσυσταλτικών όπως αγγειοτενσίνη II και ενδοθηλίνη-1 και επεξεργασία παραγόντων διαπερατότητας όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF). Στις διαβητικές αρτηρίες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται ότι περιλαμβάνει τόσο την αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και την οδό της φωσφοτιδυλινοσιτόλης-3-OH κινάσης και την υπεργλυκαιμία.

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια εμφανίζεται σε 3/4 του συνόλου των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη για περισσότερο από 15 χρόνια και είναι η συνηθέστερη αιτία τύφλωσης (Patlak M et al., 2002). Υπάρχει εμφάνιση των αγγειακών βλαβών αμφιβληστροειδοπάθειας με αυξανόμενη βαρύτητα, με αποκορύφωμα την ανάπτυξη νέων αγγείων (*νεοαγγείωση αμφιβληστροειδούς*). Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ταξινομείται σε δύο στάδια: την *παραγωγική* και την *μη παραγωγική*. Το **μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια (υποστρώματος)**, εμφανίζεται αργά κατά την πρώτη δεκαετία ή νωρίς στη δεύτερη δεκαετία της νόσου. Αποτελεί πρώιμο στάδιο της πάθησης. Στο στάδιο αυτό η εικόνα του βυθού του οφθαλμού παρουσιάζει *μικροανευρύσματα* με αποτέλεσμα τη διαφυγή αίματος (*μικροαιμορραγίες*) στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. Στα σημεία του αμφιβληστροειδούς χιτώνα όπου οι μικροαιμορραγίες συρρέουν παρατηρούνται τα *βαμβακόμορφα εξιδρώματα* ενώ όταν οι αυτές αναπτύσσονται στο πιο κεντρικό

σημείο του αμφιβληστροειδούς (την λεγόμενη *ωχρά κηλίδα*) τότε παρατηρείται *οίδημα της ωχράς κηλίδας*. Όλες οι προαναφερθείσες αλλοιώσεις οι οποίες βασίζονται στην βλάβη των μικρών αγγείων της οδηγούν στην ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς, ενώ η οπτική οξύτητα δεν έχει ακόμη επηρεαστεί σημαντικά. Το επόμενο στάδιο, αυτό της *παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας*, περιλαμβάνει την εμφάνιση νεοαγγείωσης, ως απάντηση στην (προκαλούμενη από την ισχαιμία) υποξία του αμφιβληστροειδούς. Τα νεοεμφανιζόμενα παθολογικά αγγεία έχουν λεπτά τοιχώματα και μπορεί να ραγούν εύκολα και να αιμορραγήσουν. Το τελικό στάδιο της παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας περιλαμβάνει αιμοραγίες στο υαλώδες σώμα, ουλοποίηση, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, νεοαγγειακό γλαύκωμα με συνέπεια την τύφλωση (Yach D et al., 2004).

Περίπου το ήμισυ όλων των ατόμων με διαβήτη έχουν κάποιου βαθμού νευροπάθεια, που μπορεί να είναι πολυνευροπάθεια, μονονευροπάθεια ή/και αυτόνομη νευροπάθεια (νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος). Στην πολυνευροπάθεια υπάρχει απώλεια της περιφερικής αισθητικότητας η οποία, σε συνδυασμό με την προβληματική αγγειακή άρδευση, μπορεί να συμβάλει σε μη θεραπευτικά νευραξόνων, μείωση των μικροϊνών και τριχοειδής στένωση που συνεπάγεται μικρές μυελινωμένες ή μη μυλινοποιημένες ίνες C. Μπορεί να συμβεί τόσο ως άμεση υπεργλυκαιμική βλάβη στο νευρικό έλυτρο όσο και λόγω της ισχαιμικής βλάβης των περιφερικών νευρικών κυττάρων. Η μονονευροπάθεια είναι λιγότερο συχνή από την πολυνευροπάθεια και περιλαμβάνει δυσλειτουργία μεμονωμένων κρανιακών ή περιφερικών νεύρων. Η Αυτόνομη Νευροπάθεια μπορεί να προσβάλλει τις λειτουργίες από διάφορα συστήματα, συμπεριλαμβανομένων του καρδιαγγειακού, του γαστρεντερικού, του ουρογεννητικού κλπ.

Άλλη μια πολύ σημαντική επιπλοκή του ΣΔ είναι η διαβητική νεφροπάθεια, η οποία αναπτύσσεται στο 1/3 περίπου των διαβητικών ασθενών. Ο ΣΔ αποτελεί την κύρια αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στο Δυτικό κόσμο. Υπάρχουν σπειραματικές αιμοδυναμικές ανωμαλίες που οδηγούν σε σπειραματική υπερδιήθηση, οδηγώντας σε σπειραματική βλάβη. Αυτή εκδηλώνεται κυρίως με την παθολογική απώλεια λευκώματος (πρωτεΐνης) στα ούρα. Η λευκωματουρία, παρατηρείται στα αρχικά στάδια ως διαφυγή μικροποσοτήτων λευκώματος στα ούρα (μικρολευκωματινουρία της τάξης των 30-300 mg λευκώματος/24ωρο), ενώ σε πιο προχωρημένο στάδιο παρατηρείται βαριά πρωτεϊνουρία της τάξης μέχρι και πέραν των 3 γραμμαρίων ανά 24ωρο και προοδευτικά μειούμενου ρυθμού σπειραματικής

διήθησης (GFR) που καταλήγει συχνά σε Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου (End Stage Renal Disease/ESRD). Η δυσλειτουργία της νεφρικού σπειράματος η οποία όπως αναφέρθηκε εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία και προϊούσα έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησεως (Glomerular Filtration Rate, GFR), αποδίδεται παθοφυσιολογικώς σε μεταβολές στη σύνθεση και τον καταβολισμό διαφόρων μακρομορίων της σπειραματικής βασικής μεμβράνης (όπως το κολλαγόνο και οι πρωτεογλυκάνες) καθώς και εναποθέσεις τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης στο νεφρικό σπείραμα. Αυτά οδηγούν στην χαρακτηριστική αύξηση των διαστάσεων του νεφρού (νεφρική υπερτροφία) μακροσκοπικά. Σε ιστολογικό επίπεδο παρατηρείται πάχυνση της βασικής σπειραματικής μεμβράνης καθώς οι επίσης χαρακτηριστικές υπερπλαστικές αλλοιώσεις του νεφρικού σπειράματος. Ένας πιθανός μηχανισμός για την εξήγηση της αύξησης στην τριχοειδική διαπερατότητα του αγγειώδους νεφρικού σπειράματος είναι η αύξηση των νεφρικών επιπέδων του VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor/Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας). Αυτή η αύξηση του VEGF η οποία παρατηρείται ήδη στα προκλινικά στάδια του διαβήτη, συμβάλλει στην παθογένεση των μικροαγγειακών αλλοιώσεων της διαβητικής νεφροπάθειας, καθώς ο VEGF είναι γνωστός παράγοντας αγγειογένεσης και πρόκλησης αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας.

Στον Σακχαρώδη Διαβήτη παρατηρείται χαρακτηριστικά αυξημένη επίπτωση των διάφορων αγγειακών παθήσεων, περιλαμβανομένων της Περιφερικής Αγγειακής Νόσου, της Συμφορητικής Καρδιακής Ανεπάρκειας, της Στεφανιαίας Νόσου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς μέχρι και πενταπλάσια αύξηση της επίπτωσης του αιφνίδιου θανάτου. Η απουσία θωρακικού πόνου (σιωπηλή ισχαιμία) είναι συχνή σε άτομα με διαβήτη και μια εμπεριστατωμένη καρδιακή αξιολόγηση ενδείκνυται σε άτομα που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Παρά την απόδειξη ότι ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει τις μικροαγγειακές επιπλοκές στον σακχαρώδη διαβήτη, είναι πιθανό οι μικροαγγειακές επιπλοκές να μην επηρεάζονται ή ακόμη και να επιδεινώνονται από τέτοιες θεραπείες. Μία βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ αυτών των ασθενών (δλδ χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής και ολικής πυκνότητας και χαμηλότερα τριγλυκερίδια) υποδηλώνει ότι η εντατική θεραπεία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιακής αγγειακής θνησιμότητας. Εκτός από τη στεφανιαία νόσο, η εγκεφαλική αγγειακή νόσος αυξάνεται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη προκαλώντας μέχρι και τριπλάσια αύξηση της επίπτωσης των Αγγειακών

Εγκεφαλικού Επεισοδίων στους διαβητικούς ασθενείς (Yach D et al.,2004). Τα άτομα με ΣΔ έχουν αυξημένη συχνότητα Συμφορητικής Καρδιακής Ανεπάρκειας (διαβητική μυοκαρδιοπάθεια). Η αιτιολογία αυτής της ανωμαλίας είναι πιθανώς πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει παράγοντες όπως η μυοκαρδιακή ισχαιμία από την αθηροσκλήρωση, την υπέρταση και τη δυσλειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων δευτερογενώς, στα πλαίσια της έκθεσης στην χρόνια υπεργλυκαιμία. Αν και ο ΣΔ δεν αυξάνει τα επίπεδα της LDL, τα σωματίδια LDL που βρίσκονται στον τύπο 2 ΣΔ είναι πιο αθηρογόνα και είναι ευαίσθητα στην οξειδωση.

Η υπέρταση μπορεί να επιταχύνει άλλες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη, ιδιαίτερα των καρδιαγγειακών παθήσεων και της νεφροπάθειας. Οι αντιυπερτασικοί παράγοντες θα πρέπει να επιλέγονται με βάση τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε ουσίας, λαμβάνοντας υπόψη το προφίλ κινδύνου του κάθε ασθενούς. Οι παράμετροι οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τις επιλογές των αντιυπερτασικών φαρμάκων στους ασθενείς με ΣΔ, περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. Οι α-αδρενεργικοί αναστολείς ελαφρώς βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και επιδρούν θετικά στο λιπιδαιμικό προφίλ. Οι β-αναστολείς και τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να αυξήσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, να επηρεάσουν αρνητικά το λιπιδαιμικό προφίλ και ελαφρώς να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2.

2. Οι β-αναστολείς, λόγω της ενδεχόμενης κάλυψης των υπογλυκαιμικών συμπτωμάτων, είναι αποτελεσματικοί παράγοντες και τα υπογλυκαιμικά συμβάντα είναι σπάνια όταν χρησιμοποιούνται καρδιοεκλεκτικοί παράγοντες b1.

3. Κεντρικοί αδρενεργικοί ανταγωνιστές και αγγειοδιασταλτικά έχουν ουδέτερη επίδραση στα λιπίδια και τη γλυκόζη,

4. Συμπαθητικοί αναστολείς και α-αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί να σχετίζονται με ορθοστατική υπόταση στους διαβητικούς με Αυτόνομη Νευροπάθεια.

5. Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου είναι ουδέτεροι για τη γλυκόζη και τα λιπίδια και μπορούν να μειώσουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα στον ΣΔ τύπου 2, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με συστολική υπέρταση.

Η υπεργλυκαιμία, συνήθως συνέπεια της αντοχής στην ινσουλίνη και της αδυναμίας των παγκρεατικών β-κυττάρων, δρα σε συνδυασμό με άλλες μεταβολικές διαταραχές του συνδρόμου ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη για τη δημιουργία χαρακτηριστικών χρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Η

αντίσταση στην ινσουλίνη, συχνά σε συνδυασμό με την υπερινσουλιναιμία, έχει αναγνωριστεί ως συνδετικός κρίκος μεταξύ παχυσαρκίας, διαταγμένης ανοχής στη γλυκόζη, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και αρκετών άλλων καταστάσεων που εμπεριέχουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, όπως της δυσλιπιδαιμίας, της υπέρτασης και της αθηροσκλήρωσης . Λόγω της προοδευτικής φύσης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, οι διαθέσιμοι επί του παρόντος από το στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες, ακόμη και όταν χρησιμοποιούνται εντατικά, συχνά δεν είναι σε θέση να ελέγξουν την υπεργλυκαιμία. Η ινσουλίνη παραμένει το θεμέλιο του γλυκαιμικού ελέγχου για διαβητικούς τύπου 2 ανθεκτικούς στον έλεγχο με παράγοντες από το στόματος, με βάση την αποδεδειγμένη καταγραφή της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας. Τέλος, η αυξανόμενη γνώση μας σχετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη σε κυτταρικό επίπεδο υποδηλώνει πιθανούς νέους θεραπευτικούς στόχους και η εμπειρία μας μέχρι σήμερα υποδηλώνει ότι η πρόιμη παρέμβαση κατά της αντίστασης στην ινσουλίνη θα πρέπει να αποτελέσει πρωταρχική στρατηγική για τη μελλοντική θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. (ADA, 2015; Paradhan AD. *et al*, 2007; Yach D. *et al*, 2004; Vandorsten JP. *et al*, 2013)

3.2 ΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια κοινή μικροαγγειακή επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2. Υπολογίζεται ότι η διαβητική νευροπάθεια επηρεάζει το 26-47% των ασθενών με διαβήτη στις Ηνωμένες Πολιτείες και περιλαμβάνει μια ευρεία ποικιλία κλινικών συνδρόμων (ADA 2015). Συγκεκριμένα, η **Περιφερική Συμμετρική Πολυνευροπάθεια** (Distal Symmetric PolyNeuropathy/DSPN) είναι η πιο κοινή εμφάνιση της διαβητικής νευροπάθειας και αντιπροσωπεύει το 50% των νευροπαθειών που σχετίζονται με τον διαβήτη. Η διάγνωση της **Περιφερικής Συμμετρικής Πολυνευροπάθειας** είναι κυρίως κλινική, με λήψη λεπτομερούς ιατρικού

ιστορικού και διενέργεια νευρολογικής εξέτασης. Έχουν αναπτυχθεί συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια βασισμένα σε διάφορα σημεία και συμπτώματα, ωστόσο τυποποιημένες δοκιμές και ερωτηματολόγια έχουν χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πρακτική. Ένα από τα εργαλεία διάγνωσης της νευροπάθειας είναι η Δοκιμασία Διαλογής του Μίσιγκαν για την Νευροπάθεια (Michigan Neuropathy Screening Instrument/MNSI), το οποίο αποτελείται από ένα ερωτηματολόγιο και μια εξέταση η οποία ελέγχει 5 παράμετρους κλινικής εξέτασης (1. Γενική εικόνα του πέλματος σχετικά με την παρουσία παραμορφώσεων, λοίμωξης, τύλων, ξηρού δέρματος 2. Παρουσία εξέλκωσης, 3. τα Αχίλλεια αντανακλαστικά 4. Εξέταση παλλαισθησίας, 5. Εξέταση αισθητικότητας με μονοινίδιο). Αυτό το εργαλείο έχει εγκριθεί ευρέως και χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της παρουσίας περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας σε διάφορες μελέτες. Προκειμένου να βελτιωθεί η διάγνωση και ο έλεγχος της περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ, έχουν αναπτυχθεί νέα τεστ τα τελευταία χρόνια.

Το *Neuropad* είναι μια δοκιμασία η οποία σχεδιάστηκε για να μετρήσει τη δυσλειτουργία της εφίδρωσης στο πόδι μέσω ενός επιθέματος εμποτισμένου με άλατα κοβαλτίου II το οποίο εφαρμόζεται στο δέρμα των πελμάτων. Η αντίδραση από το νερό που παράγεται στους ιδρωτοποιούς αδένες και το αναφερόμενο χημικό θα μεταβάλει σταδιακά το χρώμα του επιθέματος από το μπλε στο ροζ. Το *Neuropad* έχει αξιολογηθεί εκτενώς σε ευρωπαίους ασθενείς με ΣΔτ2 ως αξιόπιστο τεστ εξέτασης για την DSPN. Το *VibraTip* είναι μια φορητή συσκευή που έχει σχεδιαστεί για να ελέγχει την αντίληψη των κραδασμών δημιουργώντας ερέθισμα 128 Hz. έχει επικυρωθεί ως χρήσιμο τεστ για την ανίχνευση της Διαβητικής Νευροπάθειας σε ευρωπαίους ασθενείς με ΣΔτ2. Λόγω της πιθανής χρησιμότητας των δύο *Neuropad* και *VibraTip* σε εξωτερικά ιατρεία της κλινικής πρακτικής, και τα περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την εγκυρότητα των δοκιμών αυτών σε ασθενείς, επιδιώξαμε να αξιολογηθεί η διαγνωστική απόδοση των *Neuropad* και *VibraTip* για την διάγνωση της *Περιφερικής Συμμετρικής Πολυνευροπάθειας*, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2

Σε διάστημα δύο μηνών, κάθε ασθενής έλαβε τη συνήθη ιατρική εξέταση, κατά την οποία προσδιορίστηκαν οι ανθρωπομετρικές μεταβλητές, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) (kg/m^2) και η Περιφέρεια Μέσης (cm). Η πίεση του αίματος (mmHg) προσδιορίστηκε κλινικά με σφυγμομανόμετρο υδραργύρου. Τα αποτελέσματα από το συνηθισμένο μεταβολικό και λιπιδικό προφίλ αξιολογήθηκαν: γλυκόζη πλάσματος (mg / dL), τριγλυκερίδια (mg / dL), ολική χοληστερόλη (mg / dL), HDL χοληστερόλη

(mg / dL) . Η χοληστερόλη LDL υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο Friedewald. Η αιμοσφαιρίνη HbA1c αναφέρθηκε σε μονάδες NGSP (%) και σε μονάδες IFCC (mmol / mol). Όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις προσδιορίστηκαν από δείγματα αίματος που ελήφθησαν μετά από μια 8ωρη περίοδο, σε διάστημα 1 έως 3 ημερών πριν από την ιατρική διαβούλευση. Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση της συνεργασίας επιδημιολογικής νόσου του χρόνιου νεφρού (CKD-EPI) όπως συνιστάται από τις τρέχουσες οδηγίες.

Την ίδια ημέρα ιατρικής εξέτασης, επεξηγήθηκαν οι στόχοι και οι διαδικασίες της μελέτης σε κάθε ασθενή. Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε νευρολογική εξέταση και των δύο ποδιών με βάση την κλινική δοκιμή MNSI, η οποία περιλαμβάνει:

- 1) επιθεώρηση για την ανίχνευση παραμορφώσεων, ξηρό δέρμα, κάλους, λοίμωξη,
- 2) επιθεώρηση για την ανίχνευση εξελκώσεων,
- 3) βαθμολόγηση αντανακλαστικών αστραγάλου, η αντίληψη των κραδασμών στο μεγάλο δάκτυλο του ποδιού και
- 4) ο έλεγχος με μονοινιδίο. Κάθε πόδι εξετάστηκε ξεχωριστά.

Ωστόσο, δεν συμπεριέλαβαν τη δοκιμή μονόινων ιών 10 g. Εδώ καθορίσαμε το μέγιστο δυνατό ποσοστό των 10, σύμφωνα με πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες. Σε αυτή την ανάλυση, η παρουσία της DSPN καθορίστηκε από μια βαθμολογία μεγαλύτερη από 2 (> 2) στο συστατικό κλινικής εξέτασης του MNSI. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των δονητικών τανυμάτων έχει προταθεί ως μέθοδος για την εκτίμηση των σωματο-αισθητήριων οδών που μεταδίδουν πληροφορίες που προκαλούνται από Δερματικά δονητικά ερεθίσματα.¹ Σε σύγκριση με τη δοκιμή των κραδασμών με ένα πιρούνι συντονισμού, η ποσοτική μέθοδος για τη μέτρηση των κατωτάτων ορίων δόνησης (VPT) έχει δείξει αξιοπιστία, κυρίως επειδή ο χρησιμοποιούμενος εξοπλισμός ελαχιστοποιεί λόγω των αντικειμενικών μετρήσεων, ελαχιστοποιεί την υποκειμενικότητα του εξεταστή. Ο επιπολασμός του διαβητικού αυξάνεται παγκοσμίως λόγω της χρόνιας προοδευτικής συμπεριφοράς και των επιπλοκών του. Μεταξύ των επιπλοκών που προκαλούνται από τον διαβήτη, το νευρικό σύστημα επηρεάζεται συχνότερα και συχνά. Παρόλο που μπορούν να εμπλακούν όλοι οι τύποι περιφερικών νεύρων, είναι συνήθως αισθητηριακά κυρίαρχοι με τελική εμπλοκή των ιών κινητικού νεύρου. Η Περιφερική Συμμετρική

Πολυνευροπάθεια (DSP), η οποία προδιαθέτει τους ασθενείς σε ποικίλου βαθμού πόνο, αισθητηριακές διαταραχή, κινητική δυσλειτουργία, έλκη και γάγγραινα, είναι ο συνηθέστερος τύπος διαβητικής νευροπάθειας. Η ποσοτική αισθητηριακή εξέταση (QST), αποτελείται από αρκετές μη επεμβατικές, τυποποιημένες δοκιμές που στοχεύουν στην εξέταση διαφόρων πτυχών του συνόλου του αισθητηριακού νευρικού συστήματος της σωματος. Το QST έχει πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με την ηλεκτρομυογραφία, όπως η ικανότητα να δοκιμάζει τη λειτουργία των λεπτών και μη μυλιωμένων νευρικών ινών, καθώς και την υποκειμενική αίσθηση ενός αισθητηριακού ερεθισμού της σωματοπάθειας (ADA, 2015)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Μια μελέτη εγκάρσιας τομής διεξήχθη σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Το δείγμα αποτελέσαν ένας αριθμός 205 ατόμων. Το δείγμα μελέτης ήταν ομοιογενές σε σχέση με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, την ηλικία και τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες σε αυτή τη χώρα. Σύμφωνα με τα νέα

διαγνωστικά κριτήρια για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, οι ασθενείς συλλέχθηκαν στο ΚΥ Χαλάστρας στο διάστημα από 25 Ιανουαρίου έως 25 Ιουνίου 2018. Οι ασθενείς εξετάστηκαν για την κατάσταση του Σακχαρώδους Διαβήτη και την ύπαρξη επιπλοκών του. Καταγράφηκε η διάρκεια του ΣΔ, ο τύπος του ΣΔ, την αντιμετώπιση τους με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά δισκία, η τιμή της HBA_{1C}, καθώς και εργαστηριακές μετρήσεις σχετικά με τη νεφροπάθεια, την αμβλιστροειδοπάθεια, την ΑΕΕ, την ΠΑΝ, την ΝDS, την SWMF, την ΑΒΙ.

Ειδικότερα, σε κάθε ασθενή καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικά με την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη σωματικής μάζας, τον τύπο και τη διάρκεια του σακχαρώδους διαβήτη, τον τρόπο θεραπείας, τον βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου, την παρουσία υπέρτασης, την υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και την υπέρταση. Υπέρταση θεωρήθηκε ότι ήταν παρούσα εάν η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν πάνω από 160 mm Hg ή μια διαστολική πίεση πάνω από 95 mm Hg και εάν υπήρχε ιστορικό θεραπείας για υψηλή αρτηριακή πίεση. Η υπερχοληστερολαιμία θεωρήθηκε ότι υπήρχε εάν τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό ξεπέρασαν τα 200 mg / dL. Η υπεργλυκαιμία θεωρήθηκε ότι υπήρχε αν το επίπεδο γλυκόζης του ορού ήταν 126 mg/dL ή αν ήδη ξεκίνησε θεραπεία για διαβήτη. Διεξήχθησαν επίσης εργαστηριακές έρευνες, φυσική εξέταση αγγειακών διαταραχών.

Σε αυτή τη μελέτη, η παρουσία διαβητικής πολυνευροπάθειας αξιολογήθηκε για διαβητική νευροπάθεια χρησιμοποιώντας νευρολογικά συμπτώματα και βαθμολογίες αναπηρίας και ποσοτική αισθητική εξέταση. Χρησιμοποιώντας τυποποιημένες νευρολογικές εξετάσεις, η νευροπάθεια ορίστηκε ως η παρουσία μη φυσιολογικών νευρολογικών συμπτωμάτων (NSS) και νευρολογικής βαθμολογίας αναπηρίας (NDS) μαζί με μη φυσιολογικά αισθητήρια ή κινητικά σημεία και συμπτώματα συμβατά με τη νευροπάθεια και μειωμένη μεγάλη αντίληψη των δονήσεων των δακτύλων. Κλίμακες αξιολόγησης NSS και NDS. Το NSS είναι ένα ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση όλων των συμπτωμάτων και παραπόνων ασθενών. Οι συνολικές βαθμολογίες μεταξύ 0-18 που υποδεικνύουν NSS 1 θεωρήθηκαν μη φυσιολογικές. Ένα NDS = 2 θεωρήθηκε επίσης μη φυσιολογικό με συνολικά αποτελέσματα που κυμαίνονται μεταξύ 0-240 βαθμών. Αναφέρθηκαν επίσης τα αποτελέσματα προηγούμενων ηλεκτροφυσιολογικών εξετάσεων που πραγματοποιήθηκαν τους τελευταίους 6 μήνες. Εκτός αυτού, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εξέταση ως προς την παρουσία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Για τη στατιστική ανάλυση, πραγματοποιήθηκε δοκιμή

Chi-Square χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα λογισμικού SSPSversion23. Έχουν αποκτηθεί λεπτομερή δημογραφικά στοιχεία όπως ηλικία, φύλο, ειδικές συνήθειες, ύψος, βάρος και δείκτη σωματικής μάζας, η αρτηριακή πίεση αίματος, ο τύπος και διάρκεια του διαβήτη, η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), το προφίλ λιπιδίων, η διαχείριση, το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης, ο διαβήτης. Η νευροπάθεια αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Νευροπάθειας του Μίτσιγκαν το οποίο περιλαμβάνει δύο βήματα. τον Δείκτη Διαβητικής Νευροπάθειας (DNI) και τη Βαθμολογία της Διαβητικής Νευροπάθειας (DNS). Ασθενείς που βαθμολόγησαν λιγότερο από 2 σε κλινική εξέταση ρουτίνας και ήταν ασυμπτωματικοί αναφέρθηκαν για να αξιολογηθούν με πλήρη νευρολογική εξέταση. Οι διαδικασίες επεξηγήθηκαν στον ασθενή και όλες οι δοκιμές αγωγιμότητας του νεύρου πραγματοποιήθηκαν στον ίδιο χώρο με μια θερμοκρασία άνεσης 22 ° C έως 25 ° C χρησιμοποιώντας πρότυπο πρωτόκολλο.

Ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος είναι αποτελεσματικός για την πρωτογενή πρόληψη και τη δευτερογενή παρέμβαση της νευροπάθειας σε άτομα με διαβήτη τύπου 1. Στην πραγματικότητα, τα οφέλη από την εντατική θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη παραμένουν επί μια δεκαετία για την πρωταρχική πρόληψη της νευροπάθειας (37). Σε όσους πάσχουν από διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα στόχων του BG συσχετίζονται με μειωμένη συχνότητα νευροπάθειας. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμες άλλες σαφώς αποτελεσματικές θεραπείες τροποποίησης της νόσου. Πολλαπλές θεραπείες είναι διαθέσιμες για τη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου και έχουν δημοσιευθεί λεπτομερείς κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε αποδεικτικά στοιχεία για τη θεραπεία της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας (PDN) (Lazo Mde et al.,2014). Μια σημαντική παρατήρηση είναι ότι λίγοι άνθρωποι βρίσκουν πλήρη ανακούφιση από οδυνηρά συμπτώματα με οποιαδήποτε θεραπεία και ότι θεωρείται ότι μειώνεται 30% έως 50% του αρχικού πόνου, που συνήθως μετράται με οπτική αναλογική κλίμακα 0 έως 10 από τις 10 μέγιστες εντάσεις πόνου να είναι μια κλινικά σημαντική απάντηση. Δεν υπάρχουν επαρκείς συγκριτικές μελέτες για να προταθεί ποια από του στόματος φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως πρώτη γραμμής, αν και η κύρια χρήση οπιοειδών για PDN, παρά τις αποδείξεις κλινικής δοκιμής για την αποτελεσματικότητα του πόνου δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας εξάρτησης, ανοχής, κλιμάκωσης της δόσης. Τα αντισπασμωδικά και τα αντικαταθλιπτικά χρησιμοποιούνται συχνότερα ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Το pregabalin και η ντουλοξετίνη έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του νευροπαθητικού άλγους στον διαβήτη. Άλλες αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τοπικά σπρέι νιτρικών, τοπική καψαϊκίνη και διαδερμική διέγερση ηλεκτρικού νεύρου. Ωστόσο, η αποτελεσματική θεραπεία με καψαϊκίνη προκαλεί βραχυχρόνιο πόνο και αυτό περιορίζει την περαιτέρω αποδοχή και τη εξάπλωση της χρήσης της στην κλινική πρακτική. Η χειρουργική απελευθέρωση των περιφερικών νεύρων των κάτω άκρων δεν συνιστάται λόγω έλλειψης στοιχείων που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και των πιθανών επιπλοκών της χειρουργικής επεμβάσεως ποδιού και αστραγάλου σε άτομα με διαβήτη. Οι βέλτιστες δόσεις είναι οι χαμηλότερες δόσεις που απαιτούνται για μέγιστη αποτελεσματικότητα χωρίς σημαντικές παρενέργειες. Παρόλο που απαιτείται για ορισμένους παράγοντες, οι ρυθμίσεις δόσης για νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία δεν εμφανίζονται εδώ. Τέλος, οι γιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην πιο πρόσφατη έκδοση της Ομάδας Φαρμακευτικών και Ειδικών για μονογραφίες προϊόντων και πλήρη συνταγογράφηση πληροφοριών.

Όλα τα δεδομένα εισήχθησαν και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Στατιστικό Πρόγραμμα για τις Κοινωνικές Επιστήμες (SPSS έκδοση 23). Η απλή γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε ως διαλογή στην επιλογή μεταβλητών για περαιτέρω ανάλυση. Όλες οι μεταβλητές με τιμή p μικρότερη από 0,25 και κλινικά σημαντικές μεταβλητές συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη μεταβλητή επιλογή ήταν η προς τα πίσω και προς τα εμπρός βηματική διαδικασία. Εντοπίστηκαν όλες οι πιθανές αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις και αυτές οι σημαντικές μεταβλητές συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές τοποθετήθηκαν σε πολλαπλούς λογικούς παλινδρόμησης και αποκτήθηκαν συντελεστές πληθωρισμού διακύμανσης για να ελεγχθεί η πολυκλιδικότητα. Η ικανότητα του μοντέλου δοκιμάστηκε με τη δοκιμή Hosmer Lemeshow Goodness of Fit, τον πίνακα ταξινόμησης και τη χαρακτηριστική καμπύλη του χειριστή του δέκτη (Zimmet P. *et al*, 2001 odbarb D *et al.*, 2010; Riddle MC. *et al.*, 2010)

4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ.

Συνολικά 205 άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού προσεγγίστηκαν κατά την περίοδο της μελέτης. Ο επιπολασμός της περιφερικής νευροπάθειας στη μελέτη αυτή ήταν 51,0%. Η μέση ηλικία των συμμετέχοντων στη μελέτη ήταν 66,9 (5,81) και παρατηρήθηκε ότι η μέση ηλικία για τους ηλικιωμένους διαβητικούς με νευροπάθεια ήταν 67,9 (6,6) η οποία ήταν υψηλότερη από εκείνη

χωρίς αυτήν. Περισσότερο από το 80% ακολουθούσε πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή και η πλειοψηφία είχε υπέρταση 96,25%. Η εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας, επεισοδίων υπογλυκαιμίας, ορθοστατικής υπότασης και πτώσεων ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με νευροπάθεια. Ο συχνότητα των πτώσεων στους ηλικιωμένους με διαβήτη ήταν 18,8%. Οι πτώσεις συσχετίστηκαν σημαντικά με την περιφερική νευροπάθεια ($p < 0.001$, 95% CI 1.59 - 5.81).

Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η ηλικία ($p < 0,05$), η χρησιμοποιούμενη ινσουλίνη ($p < 0,05$), η διάρκεια του διαβήτη ($p < 0,01$), η αμφιβληστροειδοπάθεια ($p < 0,01$)) σχετίζονταν με περιφερική νευροπάθεια. Τα αποτελέσματα της πολλαπλής ανάλυσης της παλινδρομικής παλινδρόμησης σχετικών παραγόντων για την περιφερική νευροπάθεια μεταξύ των ηλικιωμένων διαβητικών ήταν Αυτοί που χρησιμοποίησαν ινσουλίνη και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη σχετίζονταν σημαντικά με την περιφερική νευροπάθεια. Ένα από τα βασικά ευρήματα της μελέτης είναι η ιδιαίτερα επικρατούσα εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη. Τα μισά από τα άτομα που μελετήθηκαν (51,0%) βρέθηκαν να έχουν περιφερική νευροπάθεια με μονόινα τεστ. Προηγούμενες μελέτες έχουν επίσης δείξει συσχετισμό μεταξύ ηλικίας και παρουσίας νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, ο επιπολασμός της περιφερικής νευροπάθειας σε αυτή τη μελέτη είναι πολύ υψηλότερος σε σύγκριση με τις μελέτες περιφερικής νευροπάθειας που έγινε σε διαβητικούς ασθενείς. Αυτή η μελέτη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ενηλίκων, δήλωσε επικράτηση περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας σε ποσοστό 14% με μονόινο έλεγχο. Η μελέτη αυτή περιελάμβανε ενήλικες ασθενείς ηλικίας από 61 έως 89 ετών. Η μελέτη χρησιμοποίησε επίσης άλλους τρόπους για να δοκιμάσει τη νευροπάθεια όπως το πιρούνι συντονισμού και το νευροαισθησιομετρητή (VPT). Η παρουσία νευροπάθειας οποιουδήποτε είδους χρησιμοποιώντας αυτές τις μεθόδους επηρέασε το 67% του πληθυσμού της μελέτης σε αυτή τη μελέτη.

Η μελέτη μας είναι μια μελέτη βασισμένη αμιγώς σε διαβητικό πληθυσμό. Το ΚΥ Χαλάστρας αποτελεί κέντρο παραπομπής για τις γύρω περιοχές, συνεπώς δέχτηκε περισσότερους ασθενείς με διαβητικές επιπλοκές. Αυτοί οι δύο παράγοντες θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη μεγαλύτερη συχνότητα νευροπάθειας στο δείγμα της εργασίας. Η χρήση ινσουλίνης συνδέεται σημαντικά με την περιφερική νευροπάθεια. Πολλοί ασθενείς ξεκίνησαν με ινσουλίνη αφού έλαβαν το μέγιστο αριθμό από του στόματος αντιδιαβητικών δισκίων και αδυνατούσαν πλέον να

προσεγγίσουν αποδεκτό γλυκαιμικό έλεγχο. Επομένως, η έναρξη της ινσουλίνης συχνά καθυστερεί, οδηγώντας σε περισσότερους ασθενείς με επιπλοκές. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι το επίπεδο HbA_{1c} δεν συσχετίζεται σημαντικά με την παρουσία περιφερικής νευροπάθειας σε αυτή τη μελέτη. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με μια μελέτη των Franklin και συν αυτώ (Franklin GM. *et al*, 2011), η οποία έδειξε ότι τόσο η χρήση ινσουλίνης όσο και το επίπεδο HbA_{1c} σχετίζονταν με περιφερική νευροπάθεια. Μια πιθανή εξήγηση για τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ινσουλίνης και όχι του επιπέδου HbA_{1c} σε αυτή τη μελέτη είναι ότι ο κίνδυνος περιφερικής νευροπάθειας σχετίζεται περισσότερο με την παρουσία μακροχρόνιου ανεξέλεγκτου διαβήτη και όχι με την τρέχουσα κατάσταση ελέγχου όπως καθορίζεται από το επίπεδο HbA_{1c}. Αυτή η εξήγηση υποστηρίζεται από τη διαπίστωση ότι η διάρκεια του διαβήτη σχετίζεται σημαντικά με την παρουσία νευροπάθειας. Η μέση διάρκεια του διαβήτη στον πληθυσμό της μελέτης μας με νευροπάθεια ήταν 13,4 ± 7,3 έτη.

Η μέση διάρκεια του διαβήτη στη μελέτη τους ήταν 10,2 +/- 0,2 έτη. Αξίζει να σημειωθεί επίσης ότι η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας αυξανόταν με την αύξηση της διάρκειας νόσησης από διαβήτη, όπου ο επιπολασμός της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 14,2% μεταξύ των ασθενών με διάρκεια <5 ετών και 44,2% μεταξύ αυτών με διάρκεια > 30 έτη. Άλλες ευρέως αποδεκτές μέθοδοι ανίχνευσης της νευροπάθειας είναι ο έλεγχος έκλυσης των τενόντιων αντανακλάσεων του Αχίλλειου και επιγονατιδικού τένοντα καθώς και ο έλεγχος της αντίληψης των δονήσεων (παλλαισθησία), με τη χρήση διαπασών. Το αντανακλαστικό του αστραγάλου είναι ένα ισχυρό εργαλείο διαλογής με υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία, αλλά ο συνδυασμός του αντανακλαστικού αστραγάλου και αίσθησης κραδασμών έχει ανώτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σύγκριση με κάθε μία από αυτές που γίνεται μόνο για την ανίχνευση του DPN σε κλινικές συνθήκες. Δεν χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία ο έλεγχος του έκλυσης του Αχίλλειου αντανακλαστικού, διότι η αξιολόγησή του είναι δύσκολη να η εκτέλεση της εκέτασης και απαιτεί μεγάλη δεξιότητα και εμπειρία. Είναι πιθανό ότι η χρήση συνδυασμού αυτών των μεθόδων να είχε αποδώσει υψηλότερη επίπτωση της νευροπάθειας στο υπάρχον δείγμα.

Οι 205 διαβητικοί ασθενείς κατανέμονται ως εξής: οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 αποτέλεσαν το σύνολο του δείγματος (205 ασθενείς, 100%). Περαιτέρω αξιολόγηση από το DNS και τις νευρολογικές εξετάσεις προσέθεσαν 10 ακόμη ασθενείς (3,8%). Οι θετικοί διαγνωστικοί ασθενείς με διάγνωση της νευροπάθειας

(ΔN) με ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες ήταν 43 (16,4). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το θετικό οικογενειακό ιστορικό διαβήτη παρατηρήθηκε σε 115 ασθενείς (69,6%) και 54 (55,1%), ο αριθμός των καπνιστών και το ποσοστό ήταν 13 (0,07%) και 3 (0,03%), ενώ ο ΣΔ τύπου 2 αντιπροσωπεύεται ως 146 (88,4%) και 78 (79,5) στους συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ΔN ασθενείς αντίστοιχα. Οι συμπτωματικοί ασθενείς με διαβήτη ΔN σημαίνουν ότι ο ΔΜΣ ήταν $33,42 \pm 5,68$ και ο ασυμπτωματικός ήταν $33,45 \pm 6,88$ που τους καθιστά πιο ευάλωτους σε χρόνια ασθένεια, π.χ. την υπέρταση και τις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ των συμπτωματικών και των ασυμπτωματικών ασθενών ΔN ήταν ($140,19 \pm 18,30$ και $138,77 \pm 21,21$ mmHg) και η μέση διαστολική ήταν αντίστοιχα ($83,30 \pm 11,37$ και $81,22 \pm 9,47$ mmHg). Υπερτασικό οικογενειακό ιστορικό είχαν 61 ασθενείς (36,9%), θετικοί σε συμπτωματικούς και 28 (28,5%) σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, διαπιστώσαμε ότι η τιμή της HbA_{1c} ήταν υψηλότερη σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΔN ($10,06 \pm 1,91$) συμπτωματική έως ($8,58 \pm 1,41$) σε συμπτωματικούς ασθενείς που έδειξαν χειρότερο έλεγχο γλυκόζης στην πρώτη ομάδα.

Τέλος, αποκαλύψαμε ότι υπήρχαν περισσότεροι υπερλιπιδαιμικοί συμπτωματικοί ασθενείς 47 (28,4) και ασυμπτωματικοί που ήταν 29 (29,5). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μέση βαθμολογία κινδύνου για τις γυναίκες ($2,88 \pm 4,18$) ήταν υψηλότερη από τους άνδρες ($1,77 \pm 4,30$), χωρίς στατιστικές διαφορές. Τέλος, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των βαθμίδων των ασυμπτωματικών ασθενών και της διάρκειας του σακχαρώδους διαβήτη, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της ηλικίας και του BMI των ελαττωμάτων της αγωγιμότητας του νεύρου μεταξύ της κλινικά ελεύθερης διαβητικής νευροπάθειας.

4.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Η επίπτωση της πολυνευροπάθειας ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τα κλινικά και τα ηλεκτροφυσιολογικά διαγνωστικά κριτήρια του ADA. Τα

ηλεκτροφυσιολογικά μέτρα περιλαμβάνουν τις μελέτες της αγωγιμότητας αισθητηριακών και κινητικών νεύρων, των καταγραφών των κυμάτων F και της ηλεκτρομυογραφίας επιφανειών ηλεκτροδίων. Από τα αποτελέσματά μας βρήκαμε ότι η διαβητική νευροπάθεια είναι κυρίως στα αισθητήρια νεύρα πάνω από τα κινητικά νεύρα ιδιαίτερα στα κάτω άκρα, τα οποία επηρεάζουν τα μικρά νεύρα διαμετρήματος ως γαστροκνήμιου νεύρου. Η έγκαιρη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας είναι σημαντική κατά το ότι επιτρέπει την άμεση παρεμβάση, η οποία μειώνει τόσο την θνησιμότητα και νοσηροτητα. Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε σε μια ομάδα ασθενών με διαβήτη τύπου II οι οποίοι ήταν απαλλαγμένοι από νευρολογικά συμπτώματα. Η διάγνωση του DPN μόνο σε κλινικό έδαφος δεν είναι ακριβής και υπάρχει δυσκολία στην ανίχνευση μιας μικρής αλλαγής της νευροπάθειας.

Συνεπώς, ως μέτρο υποκατάστασης, χρησιμοποιείται ως μέθοδος αξιολόγησης του DPN μελέτη νευρικής αγωγής (NCS). Γενικά, έχει γίνει αποδεκτό ότι η ιδανική διάγνωση του DPN γίνεται τόσο από τα συμβατά κλινικά ευρήματα όσο και από τις σχετικές ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές. Ο διαβήτης είναι η κύρια αιτία της νευροπάθειας στον δυτικό κόσμο και η νευροπάθεια είναι η συνηθέστερη επιπλοκή και η μεγαλύτερη πηγή θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με διαβήτη. Από μια περιεκτική συλλογή επιδημιολογικών μελετών εκτιμάται ότι ο επιπολασμός της νευροπάθειας σε ασθενείς με διαβήτη είναι περίπου 30% σε νοσοκομειακούς ασθενείς και 20% σε ασθενείς της κοινότητας. Η συνολική ετήσια επίπτωση της νευροπάθειας ήταν <2%. Οι ακόλουθοι παράγοντες αυξάνουν την ευαισθησία σε βλάβη των νεύρων: Κακή ρύθμιση του σακχάρου στο αίμα, Χρόνος που ο ασθενής έχει διαβήτη, Ηλικία, φυλο, Υψηλή χοληστερόλη, Κάπνισμα. Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη συνιστά η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) να είναι μικρότερη από 7%. Οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες, οι οποίες ανέφεραν συσχέτιση της HbA1c με πολυνευροπάθεια, χρησιμοποίησαν υψηλότερα σημεία αποκοπής HbA1c και επικεντρώθηκαν σε νευρολογικά συμπτωματικούς ασθενείς. Δείξαμε στα αποτελέσματά μας ότι οι διαβητικοί ασθενείς είχαν φτωχό έλεγχο της γλυκόζης όπως φαίνεται από την υψηλή Αιμοσφαιρίνη A1c όπως ήταν $10,06 \pm 1,91$ σε συμπτωματικούς ασθενείς DN και $8,58 \pm 1,41$ σε ασυμπτωματικά.

Η υπερινσουλιναμία και η υπεργλυκαιμία μπορεί να επηρεάσουν, μέσω των συνηθειών τους, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία και την κατανομή του σωματικού λίπους στο σώμα. Υπέρταση βρέθηκε στο 57,8% των διαβητικών ασθενών μας χωρίς

στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η μέση ηλικία των διαβητικών ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερη σε υπερτασικούς παρά σε μη υπερτασικούς. Ο υψηλός επιπολασμός των υπέρβαρων διαβητικών ασθενών έχει καθοριστεί από την επιδημιολογική έρευνα, εκτιμώντας ότι μεταξύ 80 και 90% των ατόμων με τύπου II ΣΔ είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι. Ωστόσο, παρά τη συνειδητοποίηση της σημασίας του υπερβολικού σωματικού βάρους για νοσηρότητα και θνησιμότητα ασθενών με ΣΔ τύπου II, ο έλεγχος αυτής της μεταβλητής σε διαβητικούς πληθυσμούς έχει σπάνια τονιστεί στις περισσότερες μελέτες. Επιπλέον, η προσέγγιση αυτού του προβλήματος στη βασική υγειονομική περίθαλψη έχει παραμεληθεί, καθώς οι συστάσεις για τον έλεγχο αυτών των μεταβλητών υπάρχουν στις περισσότερες υπηρεσίες, αλλά δεν συνοδεύονται από πόρους που μπορούν να υποστηρίξουν επαρκώς τα άτομα σε μια αποτελεσματική αλλαγή που οδηγεί σε απώλεια βάρους.

Τα δεδομένα από το εργαστήριο δείχνουν υψηλό επιπολασμό δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς μας, παρόμοια με εκείνη που διαπιστώθηκε σε μια μελέτη με ασθενείς τύπου II ΣΔ, που πραγματοποιήθηκαν στο Rio Grande do Sul 67% παρουσίασαν συνολική χοληστερόλη πάνω από 200mg / dL. 65% τριγλυκερίδια > 150 mg / dL και 47% χαμηλή HDL χοληστερόλη > 50 mg / dL. Η περιφερική νευροπάθεια είναι ένα κοινό κλινικό πρόβλημα που αντιμετωπίζει ο ασκούμενος ιατρός. Πολλές ομάδες έχουν επιδείξει επικράτηση 30% έως 45% της διαταραχής της ανοχής στη γλυκόζη (IGT) σε ασθενείς με διαφορετική ιδιοπαθή νευροπάθεια. Επιπλέον, άλλοι ερευνητές ανέφεραν ότι η διαβητική νευροπάθεια συνδέεται σημαντικά με την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου, την αρνητική συσχέτιση με αρτηριακή πίεση αίματος, το κάπνισμα, το χαμηλό επίπεδο χοληστερόλης HDL, το υψηλό επίπεδο τριγλυκεριδίων, το BMI και το HbA1c. Τα διαβητικά άτομα ήταν κατά μέσο όρο πιο παχύσαρκα από την ομάδα ελέγχου, με υψηλότερες τιμές για δείκτη σωματικής μάζας (ΔΜΣ), αναλογία ισχίων μέσης και ποσοστό σωματικού λίπους. Οι μέσες συστολικές και διαστολικές πιέσεις αίματος ήταν υψηλότερες στη διαβητική ομάδα από ό, τι στην ομάδα ελέγχου, όπως και το τριγλυκερίδιο του ορού.

Ειδικότερα, τα αποτελέσματά μας δεν έδειξαν στατιστικές σημαντικές διαφορές και δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και της βαθμολογίας των παραγόντων κινδύνου που δείχνει ότι οι επιδράσεις των παραγόντων κινδύνου ήταν ίσες και στους δύο τύπους σακχαρώδους διαβήτη. Η μελέτη μας συμφωνεί με τα συμπεράσματα του (Teskaye et al., 2010) και τα

ευρήματα DCCT, ότι η μέση γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είχε ισχυρή συσχέτιση με τη νευροπάθεια. Το κλινικό φάσμα της διαβητικής νευροπάθειας είναι μεταβλητό. μπορεί να είναι ασυμπτωματική, αλλά όταν καθιερωθεί ως νευροπάθεια, είναι μη αναστρέψιμη και μπορεί τελικά να είναι απενεργοποιημένη. Καθορίσαμε τα ελαττώματα της αγωγιμότητας των νεύρων σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς. αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα του (EL-Salem et al., 2011) το οποίο έδειξε μια συσχέτιση μεταξύ αυξημένων γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και υποκλινική νευροπάθεια σε διαβητικούς ασθενείς.

Ωστόσο, δυσλειτουργία αγωγιμότητας άνω άκρου δεν συσχετίστηκε με την τιμή HbA1c. Ούτε η διάρκεια της νόσου, ούτε η ηλικία του ασθενους συσχετίζεται με τη δυσλειτουργία των νεύρων. Συμπερασματικά, μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων των συστηματικών μελετών αγωγιμότητας των νευρώνων σε υποκλινικούς ασθενείς, παρατεταμένη λανθάνουσα κατάσταση κύματος F φαίνεται να είναι η συνηθέστερη ανωμαλία που υποδηλώνει μορφολογικές μεταβολές στα υποκλινικά διαβητικά νεύρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

American Diabetes Association (ADA): Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2001; 24(Suppl.1): S5–S20

American Diabetes Association (ADA): Type-2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*, 2000; 23: 381–89

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015;33(2):97-111.

Barrett AM, Lucero MA, Le T, Robinson RL, Dworkin RH, Chappell AS. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med*. 2007;8 Suppl 2:S50-62

Bandinelli B, on behalf of the InterAct Consortium. Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia* 2012; 56: 47e59.

Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 2010;44:712– 717

Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909

Buse JB. Type 2 diabetes mellitus in 2010: individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:67–68

Camasta S, Bonora E, Del Prato S, Rett K, Weck M, Ferrannini E; EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance). Effect of obesity and insulin resistance on

resting and glucose-induced thermogenesis in man. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 Dec;23(12):1307-1313.

Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009 Feb;180(4):400-407.

Carmody D, Støy J, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. A clinical guide to monogenic diabetes. In *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. 2nd ed. Weiss RE, Refetoff S, Eds. Philadelphia, PA, Elsevier, 2016

Chiniwala N, Jabbour S. Management of diabetes mellitus in the elderly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011 Apr;18(2):148-152.

Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406–416

Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1624e31.

Crume, T. L. *et al.* Association of exposure to diabetes *in utero* with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *Diabetologia* **54**, 87–92 (2011).

Dabelea, D. *et al.* Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* **28**, 579–584 (2005)

De Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the hoorn study. *JAMA* 2001; 285: 2109e13.

Department of Health and Human Services. Centres for Disease Control and Prevention, 2011. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011.

Diabetes mellitus history- from ancient to modern times. Available at <http://science.jrank.org/pages/2044/Diabetes-Mellitus.html>.

Diabetes Prevention Program Research Group. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the diabetes prevention program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2015;38:51–58

Duran A, Saenz S, Torrejón MJ, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014;37:2442–2450

Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med* 2004;19:1175–1180

Ethridge JK Jr, Catalano PM, Waters TP. Perinatal outcomes associated with the diagnosis of gestational diabetes made by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Obstet Gynecol* 2014;124: 571–578

Fagot-Campagna A, Narayan K: Type-2 diabetes in children. *Br Med J*, 2001; 322: 377–87

Feldman RK, Tieu RS, Yasumura L. Gestational diabetes screening: the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups compared with Carpenter-Coustan screening. *Obstet Gynecol* 2016;127:10–17

Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44: 3e15.

Garcia-Roves PM. Mitochondrial pathophysiology and type 2 diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem* 2011 Jul;117(3):177-187.

Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003. *Am J Prev Med* 2006;30:371–377

Genetic basis of type 1 and type2 diabetes, obesity, and their complications. Advances and emerging opportunities in diabetes research: a Strategic Planning report of the DMICC. www2.niddk.nih.gov/NR

Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al.; ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818–828

Global burden of diabetes. International Diabetes federation. Diabetic atlas fifth edition 2011, Brussels.

Griffin, S.J., Davies, M.J., Rutten, G.E. and Lauritzen, T., 2012. ADDITION-Europe and the case for diabetes screening—Authors' reply. *The Lancet*, 379(9813), pp.313-314.

Harper LM, Mele L, Landon MB, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Carpenter-Coustan compared with National Diabetes Data Group criteria for diagnosing gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2016;127: 893–898

Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992 Jul;15(7):815- 819.

Hecking M, Kainz A, Werzowa J, et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 2013;36:2763–2771

Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340: c1395

Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964–1974

InterAct Consortium. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia* 2013; 56: 1520e30

International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327– 1334

Kaku M, Vinik A, Simpson DM. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep.* 2015;15(6):609.

Kido Y, Burks DJ, Withers D et al: Tissue specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1 and IRS-2. *J Clin Invest*, 2000; 105: 199–205

Kim C, Herman WH, Cheung NW, Gunderson EP, Richardson C. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:1949– 1951

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle

Lalla E, Cheng B, Kunzel C, Burkett S, Lamster IB. Dental findings and identification of undiagnosed hyperglycemia. *J Dent Res* 2013;92:888–892

Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339–1348

Lazo Mde L, Bernabé-Ortiz A, Pinto ME3, Ticse R, Malaga G, Sacksteder K, et al. Diabetic peripheral neuropathy in ambulatory patients with type 2 diabetes in a general hospital in a middle income country: a cross-sectional study, PLoS One. 2014;9(5):e95403.

Lee Y, Wang MY, Kakuma J et al: Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia. J Biol Chem, 2001; 276: 5629–35

McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. N Engl J Med 2010 Dec;363(24):2339-2350.

Moller DE, Greene DA: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-g agonist for diabetes. Adv Prot Chem (Drug Discovery), 2001; 56: 181–212

Moltchanova, EV., Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. Diabet Med 2009; 26: 673e8.

Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. Arch Intern Med 2004;164:1925–1931

Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? Nephron Clin Pract 2011;118:c380–c383

Ode KL, Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:52–58

Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2016;4

Patlak M. New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. FASEB J 2002 Dec;16(14):1853.

Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989e2003 and predicted new cases 2005e20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027e33.

Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women. *Am J Med* 2007;120:720–727

Ramirez SC, Maaske J, Kim Y, et al. The association between glycemic control and clinical outcomes after kidney transplantation. *Endocr Pract* 2014;20:894–900

Riddle MC. Counterpoint: Intensive glucose control and mortality in ACCORDd still looking for clues. *Diabetes Care* 2010; 33:2722–2724

Ripsin CM, Kang H, Urban RJ. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2009 Jan;79(1):29-36.

Rodbard D. The combinatorics of medications precludes evidence-based algorithms for therapy. *Diabetologia* 2010; 53:2456–2457

Saleh YM, Mudaliar SR, Henry RR: Metabolic and vascular effect of the thiazolidinedione Troglitazone. *Diabetes Rev*, 2000; 7: 55–76

Sato KK, Hayashi T, Harita N, et al. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 2009;32: 644–646

Shah P, Vella A, Basu R et al: Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycaemia in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabl*, 2000; 85: 4053–59

Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine

clinical data in a Japanese university hospital. *Translational Research* 2007;149: 196–204

Shulman GI: Cellular mechanism of insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000; 106: 171–76

Sluik D, Boeing H, Montonen J, et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2011;174:22–34

Stith BJ, Goalstone ML, Espinoza R et al: The antidiabetic drug metformin elevates receptor tyrosine kinase and inositol 1,4,5-triphosphate mass in xenopus oocytes. *Endocrinology*, 1996; 137: 2990–99

Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, et al.; Look AHEAD Research Group. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2011;34:2152–2157

Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1–31

Weston CR, Davis RJ: Signalling specificity – a complex affair. *Science*, 2001; 292: 2439–40

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimate for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;127(5):1047-1053

Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004 Jun;291(21):2616-2622.

Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006 Nov;368(9548):1681-1688.

Zimmet P: Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the dooms day scenario be averted. *J Intern Med*, 2001; 247: 301–10