



## Περιεχόμενα

«Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΤΟΝ».....	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ.....	4
ABSTRACT.....	5
KEYWORDS.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	8
1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	8
1.2 Ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	11
1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι.....	11
1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου ΙΙ.....	14
1.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου ΙΙΙ.....	17
1.2.4 Διαβήτης Κύησης.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	28
2.1 Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	28
2.1.1 Διάγνωση του Διαβήτη Κύησης.....	33
2.2 Πρόληψη του Διαβήτη.....	35
2.3 Θεραπεία του Διαβήτη.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	42
3.1 Διαβήτης και Υπέρταση.....	42
3.2 Διαβήτης και Παχυσαρκία.....	46
3.3 Διαβήτης και Υπερλιπιδαιμία.....	52
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....</u>	<u>56</u>
<u>4.1 Οξείες Επιπλοκές.....</u>	<u>57</u>
<u>4.2 Χρόνιες Επιπλοκές.....</u>	<u>58</u>
<u>4.2.1 Διαβητική Νευροπάθεια.....</u>	<u>58</u>
<u>4.2.1.1 Διαβήτης και ακρωτηριασμός ποδιού.....</u>	<u>59</u>
<u>4.2.2 Νεφρική Διαβητική Ανεπάρκεια.....</u>	<u>62</u>
<u>4.2.3 Διαβήτης και βλάβη του Αμφιβληστροειδούς.....</u>	<u>67</u>
<u>4.2.4 Διαβήτης και εγκεφαλικό επεισόδιο.....</u>	<u>74</u>

<u>4.2.5 Διαβήτης και καρδιαγγειακά νοσήματα.....</u>	<u>77</u>
<u>4.2.6 Περιφερική Διαβητική Αγγειοπάθεια.....</u>	<u>82</u>
ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	84
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	88

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ο διαβήτης είναι μια σοβαρή και κοινή χρόνια ασθένεια που προκύπτει από μια σύνθετη αλληλεπίδραση κληρονομικότητας-περιβάλλοντος μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία και ο καθιστικός τρόπος ζωής. Ο διαβήτης και οι επιπλοκές του αποτελούν σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, που πλήττει σχεδόν όλους τους πληθυσμούς τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας σχετιζόμενων με το διαβήτη. Ο επιπολασμός του διαβήτη αυξάνεται εκθετικά και παρατηρείται υψηλό ποσοστό επιπολασμού στις αναπτυσσόμενες χώρες και στους πληθυσμούς που υφίστανται «δυτικοποίηση» ή εκσυγχρονισμό. Οι πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου του διαβήτη, η καθυστερημένη διάγνωση έως την εμφάνιση μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών, οι απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, η αποτυχία των τρεχουσών θεραπειών και το οικονομικό κόστος για τη θεραπεία αυτής της ασθένειας καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας και κατάλληλων μέτρα πρόληψης για τον έλεγχο του διαβήτη.

## **ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ**

Διαβήτης τύπου I, II, III, γενετικός παράγοντας, τρόπος ζωής, θεραπεία, νοσήματα που προκύπτουν, συνοδα νοσήματα.

## **ABSTRACT**

Diabetes is a serious and common chronic disease that results from a complex interaction of estate-environment along with other risk factors such as obesity and a sedentary lifestyle. Diabetes and its complications are major global public health problem, affecting almost all populations in both developed and developing countries with high rates of morbidity and mortality associated with diabetes. The prevalence of diabetes is increasing exponentially and there is a high prevalence rate in developing countries and to the populations that suffer "Westernization" or modernization.

Multiple risk factors of diabetes, delayed diagnosis to display microvascular and macrovascular complications, life-threatening complications, the failure of current treatments and the financial cost to treat this disease necessitate the development of new effective treatment strategies and appropriate prevention measures for controlling diabetes.

## **KEYWORDS**

Diabetes type I, II, III, genetic factor, lifestyle, treatment, diseases arising, synod disease.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάκριση μεταξύ διαβήτη τύπου I και τύπου II περιγράφηκε ήδη από το 500-600 π.Χ. από τους Ινδούς ιατρούς Sushruta και τον Charaka τύπου I που σχετίζονται με την εμφάνιση στη νεολαία και τον τύπο II που συνδέεται με την παχυσαρκία. Σήμερα, ο διαβήτης αναγνωρίζεται ως μια πολύπλοκη και ετερογενής ασθένεια που μπορεί να επηρεάσει τους ανθρώπους σε διαφορετικά στάδια της ζωής. Ως εκ τούτου, οι κλασικοί φαινοτύποι ηλικίας εμφάνισης και μεταβολικών χαρακτηριστικών που κάποτε βοήθησαν να καθοριστούν οι τύποι διαβήτη είναι τώρα πολύ λιγότερο χρήσιμοι κλινικοί δείκτες. Η σύγχρονη εκτίμηση της ετερογένειας του διαβήτη δεν είναι απλώς προϊόν βαθύτερης κατανόησης της γενετικής, των παραγόντων κινδύνου και της παθοφυσιολογίας της νόσου. Ένας αστερισμός των μεταβαλλόμενων τρόπων ζωής, της τεχνολογίας και της κοινωνικής ανάπτυξης ώθησε μια πρωτοφανή παγκόσμια επιδημία του διαβήτη τα τελευταία 40 χρόνια. Αυτή η επιδημία οδήγησε επίσης στην εμφάνιση νέων φαινοτύπων, ιδίως για τον διαβήτη τύπου 2, και σε μια ανησυχητική μετατόπιση των δημογραφικών στοιχείων των πληθυσμών που έχουν πληγεί (American Diabetes Association, 2014).

Σε ένα σεμινάριο, η Sudesna Chatterjee και οι συνεργάτες της παρέχουν μια ολοκληρωμένη επισκόπηση της ανίχνευσης και της διάγνωσης, της πρόληψης και των προκλήσεων στη διαχείριση του διαβήτη σε ενήλικες. Εκτός από τις παρεμβάσεις του τρόπου ζωής, συζητούν τις επιδράσεις των φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη στα μικροαγγειακά και μακροαγγειακά αποτελέσματα και την λεπτή ισορροπία μεταξύ επίτευξης επιθετικών στόχων γλυκαιμικού ελέγχου και κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας. Η κατανόηση των σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ της γενετικής, του περιβάλλοντος και των φαινοτύπων που οδηγούν τον διαβήτη θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών (Galtier F.2010).

Η παχυσαρκία είναι ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2. Και καθώς ο καθιστικός τρόπος ζωής και οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες έχουν οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της παχυσαρκίας μεταξύ των παιδιών και των εφήβων, έχει επίσης αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 των εφήβων. Ο Russell Viner και οι συνάδελφοί του

αναθεωρούν τα αναδυόμενα στοιχεία για διαβήτη τύπου 2 εφήβων. Η αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη τύπου 2 στους έφηβους είναι ανησυχητική, όχι μόνο από την άποψη της αντιμετώπισης μιας χρόνιας πάθησης για δυνητικά άνω των 60 ετών, αλλά και επειδή οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να έχουν μια ιδιαίτερα επιθετική ασθένεια σε σύγκριση με τη νόσο του ενήλικα διαβήτη τύπου 1 σε ασθενείς παρόμοιας ηλικίας (Galtier F.2010).

Η αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 των εφήβων πρέπει να λαμβάνει υπόψη κοινωνικές παραμέτρους, όπως η αποδοχή από ομοτίμους και η διαχείριση του διαβήτη στο σχολείο ή το πανεπιστήμιο, καθώς και η αντιμετώπιση των επιθετικών κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Επιπλέον, πολλές θεραπείες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία ενηλίκων με διαβήτη δεν έχουν ελεγχθεί σε έφηβους πληθυσμούς και δεν έχουν εγκριθεί για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς. Ο Viner συνιστά τη δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων για τη διαχείριση των εφήβων με διαβήτη. Αυτοί οι ασθενείς απαιτούν παρεμβάσεις πολιτισμικής προσαρμογής για την ενθάρρυνση της συμμόρφωσης των ασθενών και της τακτικής παρακολούθησης, καθώς και της εξειδικευμένης ιατρικής περίθαλψης (American Diabetes Association, 2014).

Αν και οι τύποι διαβήτη έχουν ξεχωριστές αιτιολογίες, μπορεί να υπάρχουν κοινά σημεία στη διαχείριση των συννοσηρότητας. Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες με διαβήτη (προϋπάρχουσες ή κυοφορούσες) κατά την εγκυμοσύνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και μειώνεται η πιθανότητα να θηλάσουν. Οι έγκυες γυναίκες με διαβήτη ενθαρρύνονται να θηλάσουν με μητρικό γάλα σε μια προσπάθεια να μειώσουν αυτούς τους κινδύνους, αλλά με λίγα αποδεικτικά στοιχεία για να υποστηρίξουν την ασφάλεια αυτής της πρακτικής. Η μελέτη DAME παρέχει τώρα καθησυχαστικά στοιχεία για την ασφάλεια του θηλασμού και της αποθήκευσης του μητρικού γάλακτος στην εγκυμοσύνη για γυναίκες με διαβήτη με χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών (Edelman D, 2004).

Ένα πλήθος αποδεικτικών στοιχείων καταδεικνύει ότι το φάσμα του διαβήτη και οι επιπλοκές του ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των τύπων ασθενειών - και μέσω της πορείας ζωής. Η διάγνωση και η διαχείριση του διαβήτη εντείνεται από την εμφάνιση νέων φαινοτύπων, ιδιαίτερα σε εφήβους. Καθώς η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του διαβήτη επιδεινώνεται, πρέπει και η συνειδητοποίηση ότι η ίδια η νόσος εξελίσσεται. Οι στρατηγικές κλινικής διαχείρισης πρέπει να προσαρμοστούν γρήγορα ώστε να ανταποκρίνονται στις μοναδικές και δυναμικές ανάγκες κάθε ασθενούς με

διαβήτη (Galtier F.2010).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

*«Είναι η υγεία που είναι πραγματικός πλούτος κι όχι τα κομμάτια από χρυσό και ασήμι.»*

*Μαχάτμα Γκάντι*

### **1.1 Ορισμός και Περιγραφή του Σακχαρώδη Διαβήτη**

Ο διαβήτης είναι μια μεταβολική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία που προκύπτει από μείωση και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η χρόνια υπεργλυκαιμία του διαβήτη σχετίζεται με μακροχρόνιες βλάβες, δυσλειτουργία και αποτυχία διαφορετικών οργάνων, ειδικά των ματιών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων (American Diabetes Association, 2014).

Αρκετές παθογόνες διαδικασίες εμπλέκονται στην ανάπτυξη του διαβήτη. Αυτά κυμαίνονται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με τη συνακόλουθη ανεπάρκεια ινσουλίνης σε ανωμαλίες που καταλήγουν σε αντοχή στη δράση της ινσουλίνης. Η βάση των ανωμαλιών στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών στον διαβήτη είναι η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους (Galtier F.2010). Η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης ή σε μειωμένη ανταπόκριση του ιστού στην ινσουλίνη σε ένα ή περισσότερα σημεία στις σύνθετες οδούς ορμονικής δράσης. Η αποβολή της έκκρισης ινσουλίνης και τα ελαττώματα της δράσης της ινσουλίνης συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή και συχνά είναι ασαφές ποιες ανωμαλίες, είναι η κύρια αιτία της υπεργλυκαιμίας (Craig ME, 2009).

Τα συμπτώματα της χαρακτηρισμένης υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν την πολυουρία, την πολυδιψία, την απώλεια βάρους, μερικές φορές την πολυφαγία και τη θολή όραση (Genuth S, 2003). 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 κετοτικό υπεροσφαιρικό σύνδρομο (International Expert Committee, 2009).

Οι μακροχρόνιες επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδοπάθεια με πιθανή απώλεια της όρασης, νεφροπάθεια που οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια, περιφερική νευροπάθεια με κίνδυνο πρόκλησης του έλκους ποδιού, ακρωτηριασμούς και αρθρώσεις Charcot. (Η αρθροπάθεια Charcot (ή νευροοστεοαρθροπάθεια, ή άρθρωση Charcot, νευροαρθροπάθεια, ή νευροπαθητική άρθρωση) είναι μια απώτερη σοβαρή συνέπεια της διαβητικής νευροπάθειας και χαρακτηρίζεται από ανώδυνη, αλλά ενίοτε και επώδυνη, καταστροφή οστών και αρθρώσεων σε περιοχές που παρουσιάζουν απώλεια της αισθητικότητας) και αυτόνομη νευροπάθεια που προκαλεί γαστρεντερικά, ουρογεννητικά και καρδιαγγειακά συμπτώματα και σεξουαλική δυσλειτουργία (Edelman D, 2004). 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 (Pradhan AD, 2007).

Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων διαβήτη εμπίπτουν σε δύο ευρείες αιτιοπαθογένειες (συζητούνται με περισσότερες λεπτομέρειες παρακάτω). Σε μία κατηγορία, τον διαβήτη τύπου I, η αιτία είναι μια απόλυτη ανεπάρκεια της έκκρισης ινσουλίνης (Sato KK, 2009). Τα άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτού του τύπου διαβήτη μπορούν συχνά να εντοπιστούν με ορολογικές ενδείξεις μιας αυτοάνοσης παθολογικής διαδικασίας που εμφανίζεται στις παγκρεατικές νησίδες και με γενετικούς δείκτες. Στην άλλη, πολύ πιο διαδεδομένη κατηγορία, διαβήτη τύπου II, η αιτία είναι ένας συνδυασμός αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης και μιας ανεπαρκούς αντισταθμιστικής απόκρισης της ινσουλίνης (Shimazaki T, 2007). Στην τελευταία κατηγορία, ένας βαθμός υπεργλυκαιμίας ικανός να προκαλέσει παθολογικές και λειτουργικές μεταβολές σε διάφορους ιστούς στόχους, αλλά χωρίς κλινικά συμπτώματα, μπορεί να υπάρχει για μεγάλο χρονικό διάστημα προτού ανιχνευθεί ο διαβήτης. 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 με A1C (Pradhan AD,2007).

Ο βαθμός υπεργλυκαιμίας (εάν υπάρχει) μπορεί να μεταβληθεί με την πάροδο του χρόνου, ανάλογα με την έκταση της υποκείμενης νόσου (Σχήμα 1.1.1). Μπορεί να υπάρχει μια ασθένεια, αλλά μπορεί να μην έχει προχωρήσει αρκετά μακριά για να προκαλέσει υπεργλυκαιμία (Genuth S, 2003). Η ίδια διαδικασία της νόσου μπορεί να προκαλέσει μειωμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) ή μειωμένη ανοχή γλυκόζης (IGT) χωρίς να πληρούνται τα κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη. Σε ορισμένα άτομα με διαβήτη, μπορεί να επιτευχθεί επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος με παράγοντες μείωσης βάρους, άσκησης ή από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης. Τα άτομα αυτά δεν χρειάζονται ινσουλίνη. Άλλα άτομα που έχουν κάποια υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης αλλά απαιτούν εξωγενή ινσουλίνη για επαρκή έλεγχο γλυκόζης μπορούν να επιβιώσουν χωρίς αυτό. Άτομα με εκτεταμένη καταστροφή β-κυττάρων και συνεπώς χωρίς υπολειμματική έκκριση ινσουλίνης απαιτούν ινσουλίνη για επιβίωση (Edelman D,2004). Η σοβαρότητα της μεταβολικής ανωμαλίας μπορεί να προχωρήσει, να υποχωρήσει ή να παραμείνει η ίδια. Έτσι, ο βαθμός υπεργλυκαιμίας αντανακλά τη σοβαρότητα της υποκείμενης μεταβολικής διαδικασίας και τη θεραπεία της περισσότερο από τη φύση της ίδιας της διαδικασίας (Shimazaki T,2007).

Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης για την επίτευξη της επαρκούς απόκρισης ή ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη των ιστών-στόχων, κυρίως των σκελετικών μυών, του λιπώδους ιστού και σε μικρότερο βαθμό του συκωτιού σε επίπεδο υποδοχέων ινσουλίνης, συστήματος μεταγωγής σήματος ή ενεργών ενζύμων ή γονιδίων είναι υπεύθυνοι για αυτές τις μεταβολικές ανωμαλίες. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων οφείλεται στον τύπο και τη διάρκεια του διαβήτη (Thunander M, 2012). Μερικοί από τους ασθενείς με διαβήτη είναι ασυμπτωματικοί, ειδικά αυτοί με διαβήτη τύπου 2 κατά τα πρώτα έτη της νόσου, άλλοι με έντονη υπεργλυκαιμία και ιδιαίτερα σε παιδιά με απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης μπορεί να υποφέρουν από πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, απώλεια βάρους και θολή όραση. Ο ανεξέλεγκτος διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε στομωρία, (κώμα) και εάν δεν θεραπευτεί θάνατος, λόγω διαβητική κετοξέωσης (DKA) ή σπάνια από μη κετοτικό υπερωσμωτικό σύνδρομο (American Diabetes Association, 2014, Galtier F, 2010).

**Σχήμα 1.1.1** Διαταραχές της γλυκαιμίας: αιτιολογικοί τύποι και στάδια. \* Ακόμη και μετά την εμφάνισή τους σε κετοξέωση, αυτοί οι ασθενείς μπορούν να επιστρέψουν σύντομα στην



ήταν 497.100 (American Diabetes Association, 2014) και ο αριθμός των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών ανά έτος ήταν 78.900 (International Diabetes Federation, 2013). Τα στοιχεία αυτά δεν αντιπροσωπεύουν το συνολικό αριθμό ασθενών με διαβήτη τύπου I εξαιτίας του υψηλού επιπολασμού του διαβήτη τύπου 1 στην εφηβεία και των ενηλίκων άνω των 14 ετών. Μία αναφερθείσα εκτίμηση του διαβήτη τύπου I στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2010 ήταν 3 εκατομμύρια (Prime Group for JDRF, 2011, Chiang JL,2014). Ο αριθμός των νέων στις Ηνωμένες Πολιτείες ηλικίας κάτω των 20 ετών με διαβήτη τύπου I υπολογίστηκε σε 166.984 το 2009 (Pettitt DJ, 2014). Ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου I στον κόσμο δεν είναι γνωστός, αλλά στις Ηνωμένες Πολιτείες σε νεαρή ηλικία κάτω των 20 ετών ήταν 1,93 ανά 1.000 το 2009 (0,35-2,55 σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες) με 2,6% -2,7% σχετική ετήσια αύξηση (Dabelea D, 2014, Lawrence JM, 2014). Ο διαβήτης τύπου I οφείλεται κυρίως σε αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων μέσω της φλεγμονώδους απάντησης (ινσουλινίτιδα) με τη μεσολάβηση T-κυττάρων καθώς και σε μια χημική απόκριση (B κυττάρων) (Devendra D, 2004). Τα παγκρεατικά αυτοαντισώματα είναι χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου I και μπορούν να ανιχνευθούν στον ορό αυτών των ασθενών μήνες ή χρόνια πριν από την εμφάνιση της νόσου (Couper J, 2009). Εκτός από τη σημασία της γενετικής προδιάθεσης στο διαβήτη τύπου I, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν εμπλακεί στην αιτιολογία της νόσου (Canivell S,2014, Couper J,2009). Οι ιογενείς παράγοντες περιλαμβάνουν τη συγγενή ερυθρά (Ginsberg-Fellner F,1985, McIntosh ED,1992), ιική μόλυνση με εντεροϊό, ροταϊό, ιό έρπη, κυτταρομεγαλοϊό, ενδογενή ρετροϊό (Stene LC, 2010, Yeung WC,2011) και ιό Ljungan. Άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (Hyrrönen E,2001), η προγεννητική έκθεση σε ρύπους, η βελτίωση της υγιεινής και οι συνθήκες διαβίωσης, μειώθηκαν οι παιδικές λοιμώξεις σε χώρες με υψηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση που οδήγησε σε αυξημένες αυτοάνοσες ασθένειες (υγιεινή υπόθεση) του θηλασμού (Klip M,2010) εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη στην πρώιμη παιδική ηλικία λόγω παχυσαρκίας ή αυξημένης ταχύτητας αύξησης ύψους. Ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων παραμένει αμφιλεγόμενος (Forlenza GP,2011). Πρόσφατα στοιχεία υποστήριξαν την αιτιολογική επίδραση των ιογενών λοιμώξεων στον διαβήτη (Ferreira RC, 2014, Richardson SJ, 2014).

Ο διαβήτης τύπου I συχνά αναπτύσσεται ξαφνικά και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως πολυδιψία, πολουρία, ενούρηση, έλλειψη ενέργειας, υπερβολική

κόπωση, πολυφαγία, απότομη απώλεια βάρους, ουλές που αργούν να κλείσουν, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και θολή όραση (International Diabetes Federation, 2013) με σοβαρή αφυδάτωση και διαβητική κετοξέωση σε παιδιά και εφήβους. Τα συμπτώματα είναι πιο σοβαρά σε παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Αυτοί οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είναι επίσης επιρρεπείς σε άλλες αυτοάνοσες διαταραχές όπως η νόσος του Graves, η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto, η νόσος του Addison, η λεύκη, η κοιλιοκάκη, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η μυασθένεια gravis και η κακοήγη αναιμία. Τα άτομα με διαβήτη τύπου I είναι απόλυτα εξαρτημένα από την χορήγηση ινσουλίνης, έτσι ώστε να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

### **Ιδιοπαθής διαβήτης τύπου I**

Έχει αναφερθεί αυτή η σπάνια μορφή διαβήτη τύπου 1 άγνωστης προέλευσης (ιδιοπαθή), που είναι λιγότερο σοβαρή από τον αυτοάνοσο διαβήτη τύπου 1 και δεν οφείλεται σε αυτοανοσία. Οι περισσότεροι ασθενείς αυτού του τύπου είναι αφρικανικής ή ασιατικής καταγωγής και υποφέρουν από διαφορετικούς βαθμούς ανεπάρκειας ινσουλίνης και επεισοδιακή κετοξέωση (Abiru N, 2002).

### **Διαταραχή διαβήτη τύπου I**

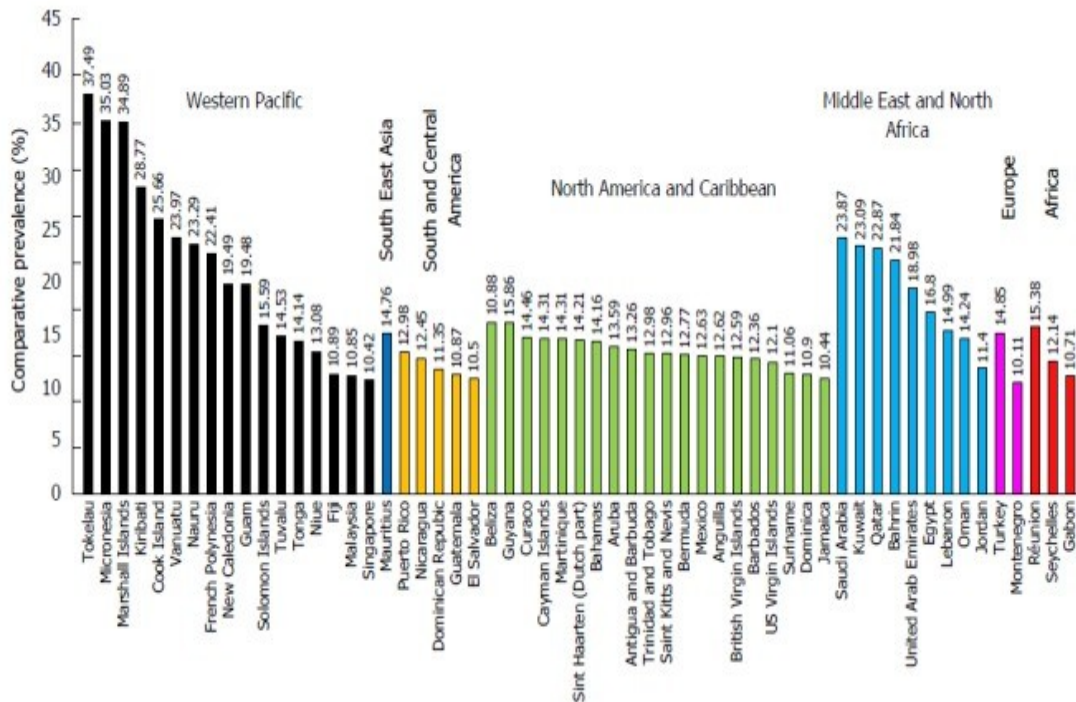
Αυτή είναι μια ξεχωριστή μορφή διαβήτη τύπου 1, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το έτος 2000 και έχει ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά με τον ιδιοπαθές διαβήτη τύπου 1 που είναι μη-ανοσοποιημένος (Imagawa A, 2000, Imagawa A, 2000). Χαρακτηρίζεται από κετοξέωση αμέσως μετά την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, υψηλά επίπεδα γλυκόζης ( $\geq 288$  mg / dL) με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα C-πεπτιδίου ορού, δείκτης ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης (Imagawa A, 2011). Έχει περιγραφεί κυρίως στις χώρες της Ανατολικής Ασίας και αντιπροσωπεύει περίπου το 20% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στην Ιαπωνία (5000-7000 περιπτώσεις) με εξαιρετικά γρήγορη και σχεδόν πλήρης καταστροφή  $\beta$ -κυττάρων, με αποτέλεσμα σχεδόν καθόλου υπολειμματική έκκριση ινσουλίνης (Imagawa A, 2011, Shibasaki S, 2012). Τόσο οι γενετικοί όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ιδιαίτερα η ιογενής λοίμωξη, έχουν εμπλακεί στη νόσο. Η ανοσολογική αντίδραση κατά του ιού μπορεί να προκαλέσει την καταστροφή των παγκρεατικών βήτα κυττάρων μέσω της

επιταχυνόμενης ανοσολογικής αντίδρασης χωρίς ανιχνεύσιμα αυτοαντισώματα κατά των παγκρεατικών βήτα κυττάρων (Imagawa A, 2011, Imagawa A,2006). Έχει επίσης αναφερθεί η συσχέτιση του διαβητικού τύπου 1 με εγκυμοσύνη (Shimizu I,2006).

## 1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

Ο παγκόσμιος επιπολασμός του διαβήτη σε ενήλικες (20-79 ετών) σύμφωνα με έκθεση που δημοσίευσε το 2013 η IDF ήταν 8,3% (382 εκατομμύρια άνθρωποι), με 14 εκατομμύρια περισσότερους άντρες από τις γυναίκες (198 εκατομμύρια άνδρες έναντι 184 εκατομμυρίων γυναικών). Η πλειοψηφία ήταν μεταξύ των ηλικιών 40 και 59 ετών και ο αριθμός αναμένεται να αυξηθεί πέραν των 592 εκατομμυρίων έως το 2035 με παγκόσμια επικράτηση 10,1%. Ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη υπερβαίνει σήμερα το μισό δισεκατομμύριο. Επιπλέον 21 εκατομμύρια γυναίκες διαγιγνώσκονται με υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η περιοχή της Μέσης Ανατολής και της Βόρειας Αφρικής έχει το υψηλότερο ποσοστό διαβήτη (10,9%), ωστόσο η περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού έχει τον υψηλότερο αριθμό ενηλίκων με διάγνωση διαβήτη. **(Σχήμα 1.2.1)** (International Diabetes Federation,2013). Οι χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα καλύπτουν το 80% των περιπτώσεων, όπου η επιδημία αυξάνεται με ανησυχητικούς ρυθμούς (International Diabetes Federation, 2013). Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με διαβήτη ενηλίκων είναι κυρίως ασθενείς τύπου II, δεν είναι σαφές εάν τα 382 εκατομμύρια ενηλίκων που έχουν διαγνωστεί με διαβήτη αναφέρουν επίσης ασθενείς με διαβήτη τύπου I.

**Σχήμα 1.2.1** Συγκριτική επικράτηση του διαβήτη σε ενήλικες (20-79 ετών) σε χώρες με υψηλό επιπολασμό ( $\geq 10\%$ ). Δεδομένα που εξάγονται από την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη του διαβήτη Atlas, 6η έκδοση, 2013.



Περισσότερο από 90% -95% των ασθενών με διαβήτη ανήκουν στο τύπου II και οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είναι ενήλικες. Ο αριθμός των νέων (κάτω των 20 ετών) με διαβήτη τύπου II στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2009 αντιστοιχούσε περίπου στο 20% του διαβήτη τύπου II στη νεολαία (Dabelea D, 2014). Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου II στη νεολαία οφείλεται κυρίως στην αλλαγή του τρόπου ζωής των παιδιών όσον αφορά την καθιστική ζωή και τα λιγότερο υγιεινά τρόφιμα. Η παχυσαρκία είναι ο κύριος λόγος για την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία είναι κυρίως υπεύθυνη για τον διαβήτη τύπου II (Ginsberg H, 1975, Kraemer FB, 2014). Η ADA συνιστά την εξέταση των παιδιών με παχυσαρκία και στην εφηβεία για την ανίχνευση του διαβήτη τύπου II (American Diabetes Association 2000, Reinehr T, 2013). Η επικράτηση της παχυσαρκίας στα παιδιά αυξάνεται (Rosenbloom AL, 2009) και είναι πιθανότατα ο κύριος λόγος για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου II στους νέους.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II αυξάνει τη ζήτηση ινσουλίνης στους ιστούς. Εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη, η αυξημένη ζήτηση ινσουλίνης δεν μπορούσε να καλυφθεί από τα παγκρεατικά β κύτταρα λόγω ελαττωμάτων στη λειτουργία αυτών των κυττάρων (Halban PA, 2014). Αντίθετα, η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται με την αυξημένη ζήτηση ινσουλίνης από το χρόνο λόγω της σταδιακής καταστροφής των β-κυττάρων (Druet C, 2006) που θα

μπορούσαν να μετατρέψουν ορισμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου II από το να είναι ανεξάρτητοι για να εξαρτηθούν από την ινσουλίνη. Οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου II δεν εξαρτώνται από την ινσουλίνη, όπου η έκκριση ινσουλίνης συνεχίζεται και η σπατάλη ινσουλίνης σπάνια συμβαίνει. Η εξάρτηση από την ινσουλίνη είναι μια από τις μεγαλύτερες διαφορές από τον διαβήτη τύπου I. Άλλες διαφορές περιλαμβάνουν την απουσία κετοξέωσης στους περισσότερους ασθενείς με διαβήτη τύπου II και δεν εμφανίζεται αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων. Λόγω των ήπιων συμπτωμάτων του διαβήτη τύπου II στην αρχή, η διάγνωσή του συνήθως καθυστερείτε για χρόνια, ειδικά σε χώρες όπου ο τακτικός έλεγχος χωρίς συμπτώματα δεν αποτελεί μέρος της κουλτούρας. Αυτή η καθυστέρηση στη διάγνωση θα μπορούσε να αυξήσει την εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II, καθώς η υπεργλυκαιμία δεν αντιμετωπίζεται κατά τη διάρκεια αυτής της αδιάγνωστης περιόδου.

Εκτός από το διαβήτη, η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει πολλές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, νεφροπάθεια, ιδιοπαθή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL, μειωμένη διάμετρο σωματιδίων της LDL, ενισχυμένη μεταγευματικής λιπαιμίας και συσσώρευση απομεινάρι λιποπρωτεΐνη), ωοθηκών υπερανδρογονισμό και πρόωρη αδρεναρχή, μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο και συστηματική φλεγμονή (Rosenbloom AL,2009, Kraemer FB 2014).

Μερικοί ασθενείς με πολλά χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου II έχουν κάποια χαρακτηριστικά του τύπου I περιλαμβανομένης της παρουσίας αυτοαντισωμάτων κυττάρου νησίδος ή αυτοαντισώματα έναντι της GAD65 που ταξινομούνται ως ένας ξεχωριστός τύπος διαβήτη που ονομάζεται λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης των ενηλίκων (LADA) (Pozzilli P,2001). Τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με LADA δεν χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Hawa et al (Hawa MI, 2014) ανέφεραν ότι το 7,1% των ευρωπαϊκών ασθενών με διαβήτη τύπου II με μέση ηλικία 62 ετών εξέτασε θετικά τα αυτοαντισώματα GAD και ο επιπολασμός του LADA ήταν υψηλότερος σε ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με διαβήτη σε νεαρότερη ηλικία . Αυτή η ταξινόμηση του LADA ως διακριτού τύπου διαβήτη εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη (Rosenbloom AL, 2009, Rolandsson O,2010, Leslie RD, 2008).



### 1.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου III

Η νόσος του Alzheimer (AD) μπορεί να διαγνωσθεί με βεβαιότητα μόνο με επίδειξη άφθονων νευροϊνδιακών πλεγμάτων και νευριτικών πλακών με συνοδευτική συσσώρευση αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης, αποθέσεις αμυλοειδούς-β (APP-Αβ) σε πλάκες και τοιχώματα αγγείων σε επιλεγμένες περιοχές του εγκεφάλου. Οι δομικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με την άνοια προκαλούνται από την νευρωνική κυτταροσκελετική κατάρρευση και τη συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένων και πολυβιοκτινής συνδυασμένων με μικροσωληνίσκους πρωτεϊνών, όπως tau, με αποτέλεσμα το σχηματισμό νευροϊνδιακών πλεγμάτων, δυστροφικής νευρίτιδας και νευρώσεων (Jalbert JJ, 2008, Wang XP, 2008). Η Προοδευτική απώλεια ιών και κυττάρων και η αποσύνδεση των συναπτικών κυκλωμάτων προκαλεί την εγκεφαλική ατροφία που επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου. Οι βιοχημικές, μοριακές και κυτταρικές ανωμαλίες που προηγούνται ή συνοδεύουν τη νευροεκφυλίωση AD, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ενεργοποίησης των γονιδίων και σηματοδοτικών μονοπατιών, τις διαταραχές του ενεργειακού μεταβολισμού, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το χρόνια οξειδωτικό στρες και τις βλάβες του DNA, είναι ουσιαστικά στερεοτυπικές. Για σχεδόν τρεις δεκαετίες σχετικά έντονης έρευνας για την AD η αδυναμία διασύνδεσης αυτού του συνόλου ανωμαλιών με έναν και μόνο πρωτογενή παθογόνο μηχανισμό οδήγησε στην εμφάνιση και διάδοση διαφόρων βαριά συζητημένων θεωριών, καθένα από τα οποία επικεντρώθηκε στο πώς ένα συγκεκριμένο συστατικό της AD θα μπορούσε να προκαλέσει ένα καταρράκτη που συμβάλλει στην ανάπτυξη όλων των άλλων γνωστών ανωμαλιών. Ωστόσο, η επανεξέταση της παλαιότερης βιβλιογραφίας αποκάλυψε ότι οι βλάβες στην εγκεφαλική χρήση γλυκόζης και στον ενεργειακό μεταβολισμό αντιπροσωπεύουν πολύ πρώιμες ανωμαλίες που προηγούνται ή συνοδεύουν τα αρχικά στάδια της γνωσιακής βλάβης (Iwango P, 1980, Hoyer S. 2004) και μας οδήγησαν στην έννοια ότι η εξασθενημένη σηματοδότηση της ινσουλίνης έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της AD και την πρόταση ότι η AD αντιπροσωπεύει το «διαβήτη τύπου 3».

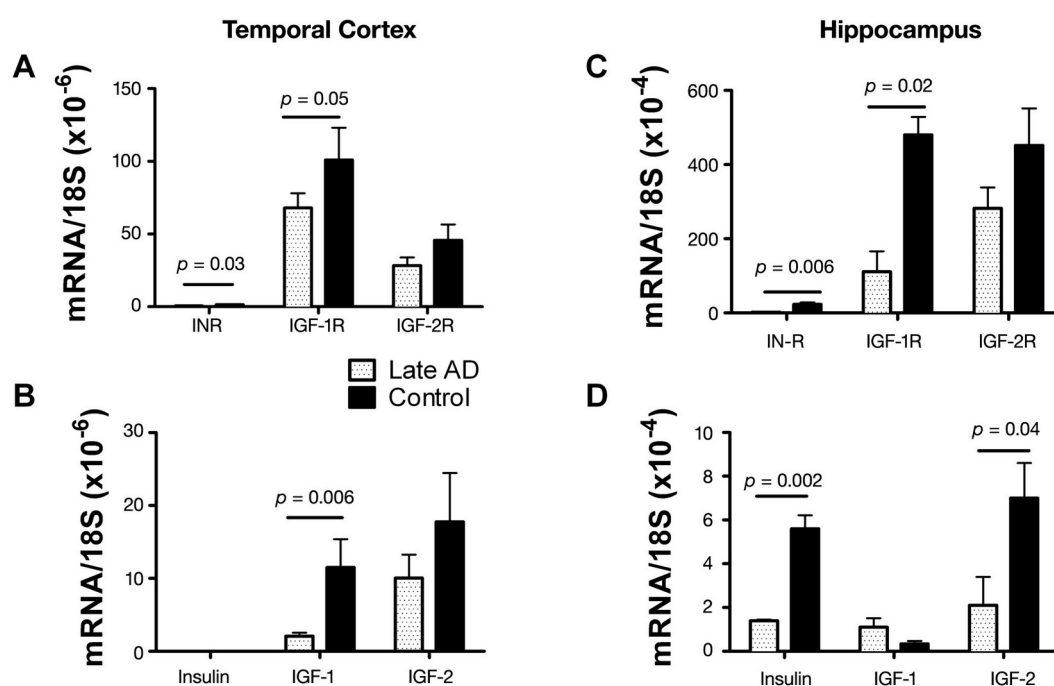
Χαρακτηριστικά γνωρίσματα των συνδρόμων σακχαρώδους διαβήτη περιλαμβάνουν βλάβες στις δράσεις ινσουλίνης και σηματοδότηση που οδηγούν σε χρόνια υπεργλυκαιμία, ανεξαρτήτως υποτύπου, αιτιολογίας, παθογένειας ή διαθεσιμότητας ινσουλίνης. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (T1DM) προκαλείται από καταστροφή

(συνήθως αυτοάνοσα) παγκρεατικών βήτα κυττάρων νησιδίων και σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (T2DM), η πιο συνηθισμένη μορφή, προκαλείται από την αντίσταση στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς και συνδέεται συχνότερα με τη γήρανση, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, την παχυσαρκία και την αποτυχία άσκησης. Τα άτομα με T2DM έχουν υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο T2DM εν μέρει προκαλείται από την έκφραση μειωμένου υποδοχέα ινσουλίνης, τη δραστηριότητα της κινάσης τυροσίνης υποδοχέα ινσουλίνης, την έκφραση τύπου 1 του υποστρώματος ινσουλίνης (IRS) ή την ενεργοποίηση κινάσης φωσφατιδυλινοσιτόλης-3 (PI3) σε σκελετικούς μύες και λιποκύτταρα (Virkamäki A, 1999). Ο διαβήτης συνδέεται με την εγκυμοσύνη και προκαλείται από ανεπάρκεια ινσουλίνης και υπεργλυκαιμία. Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) ή το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά η αλληλοεπικάλυψη με τον σακχαρώδη διαβήτη T2DM (Alvarez-Martínez H, 2002, Saito T, 2007) τύπου 3 (T3DM, που συζητείται αργότερα) αντιστοιχεί σε μια χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη συν την κατάσταση ανεπάρκειας ινσουλίνης που περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό εγκεφάλου αλλά, όπως το NASH, μπορεί να επικαλύπτεται με το T2DM. Έχουμε προτείνει ότι το T3DM αντιπροσωπεύει έναν κύριο παθογόνο μηχανισμό της νευροεκφυλισμού του AD (Steen E, 2005, Rivera EJ, 2005).

Επιπλέον, έρευνα που διεξήχθη στο εργαστήριό έδειξε ότι πολλές βασικές πτυχές του εκφυλισμού του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που εμφανίζονται στην AD μπορούν να πραγματοποιηθούν από την εξασθενημένη ινσουλίνη (de la Monte SM, 2000, Xu J, 2003).

Η νόσος του Αλτσχάιμερ είναι ο διαβήτης τύπου 3: με στοιχεία από τις ανθρώπινες μελέτες. Αυτή η υπόθεση εξετάστηκε άμεσα με την πρώτη εξέταση των μεταθανάτιων περιπτώσεων προχωρημένης AD και τον προσδιορισμό του εάν ο νευροεκφυλισμός συσχετίστηκε με σημαντικές ανωμαλίες στην έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τα πεπτιδία ινσουλίνης, IGF-1 και IGF-2, τους υποδοχείς τους και τους μηχανισμούς σηματοδότησης (Steen E, 2005). Σε μελέτη, που έγινε επιδείξαμε προχωρημένη AD να συσχετίζεται με εντυπωσιακά μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης και γονιδίων πολυπεπτιδίου IGF-1 και υποδοχέα στον εγκέφαλο (Σχήμα 1). Επιπλέον, όλες οι οδοί σηματοδότησης που μεσολαβούν στην ινσουλίνη και την

IGF-1-διεγερμένη νευρωνική επιβίωση, την έκφραση tau, τον ενεργειακό μεταβολισμό και τη λειτουργία των μιτοχονδρίων διαταράχθηκαν στη AD. Η μελέτη αυτή έχει πρόσθετη σημασία επειδή έδειξε ότι, όπως όλα τα άλλα γονίδια παγκρεατικού και εντερικού πολυπεπτιδίου, το γονίδιο της ινσουλίνης εκφράστηκε επίσης στον ανθρώπινο εγκέφαλο του ενήλικα. Επιπλέον, τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι ενδογενείς ανεπάρκειες του εγκεφάλου στην ινσουλίνη, IGF-1, IGF-2 και οι αντίστοιχοι υποδοχείς τους, απουσία T2DM ή παχυσαρκίας, θα μπορούσαν να συνδεθούν με την πιο κοινή μορφή νευροεκφυλισμού που σχετίζεται με άνοια στο Δυτικό ημισφαίριο.



**Σχήμα 1** Η μειωμένη έκφραση γονιδίου πολυπεπτιδίου στον υποδοχέα της ινσουλίνης και του IGF (A, C) και στον κροταφικό φλοιό AD και στην τελική φάση AD (A, B) και (C, D). Η έκφραση γονιδίου μετρήθηκε με qRT-PCR χρησιμοποιώντας RNA που απομονώθηκε από τον κροταφικό φλοιό ή τον ιππόκαμπο από μεταθανάτια ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένα κρούσματα σοβαρού AD ή φυσιολογικής γήρανσης. Αναστρέψαμε το μεταγραφμένο mRNA και το προκύπτον cDNA ενισχύθηκε με PCR. Τα προϊόντα ανιχνεύθηκαν συνεχώς με ένα σύστημα BIO-RAD iCycler Multi-Color RealTime PCR Detection. Η γονιδιακή έκφραση κανονικοποιήθηκε στο 18S rRNA που μετρήθηκε στα ίδια δείγματα. Τα γραφήματα απεικονίζουν τη μέση  $\pm$  τυπική απόκλιση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από 28 AD και 26 περιπτώσεις ελέγχου. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με χρήση δοκιμασιών t Student.

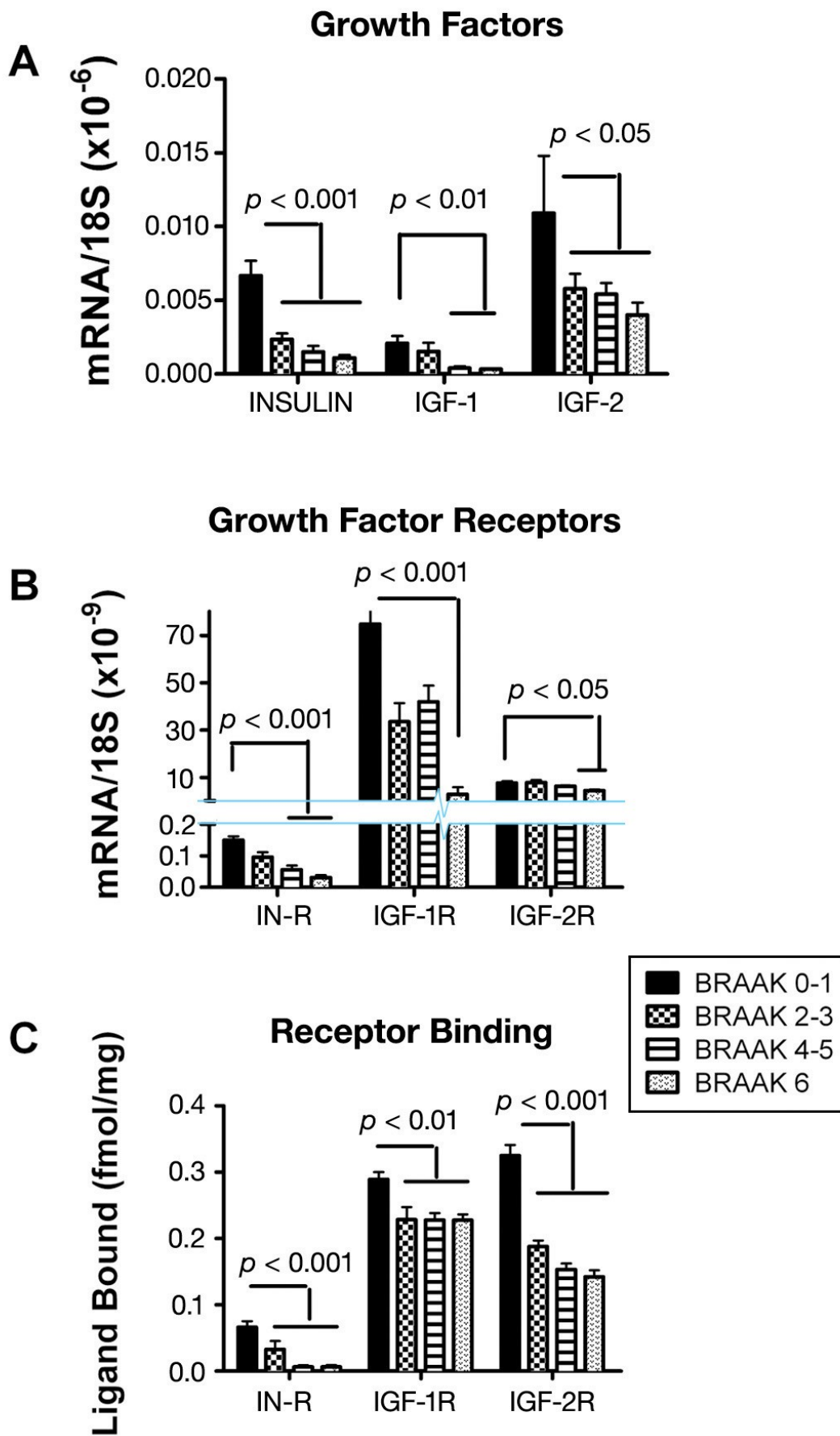
Σημαντικές τιμές  $p$  επιδεικνύονται στις ράβδους. Σημειώστε ότι η έκφραση γονιδίου ινσουλίνης δεν ανιχνεύθηκε στο χρονικό φλοιό.

Δεδομένου ότι οι ανωμαλίες που εντοπίστηκαν στον εγκέφαλο ήταν αρκετά παρόμοιες με τις επιδράσεις του T1DM ή του T2DM (αν και κανένας από τους ασθενείς δεν είχε καμία από αυτές τις ασθένειες), συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών στους IGFs, (Ezzat VA, 2008, Ringholm Nielsen L, 2008) που είναι σημαντικές για τη λειτουργία των νησιδίων, (Calderari S, 2007, Liu JL. 2007) πρότεινε την ιδέα ότι η AD μπορεί να αντιπροσωπεύει μια ειδική για τον εγκέφαλο μορφή σακχαρώδους διαβήτη και να επεξεργαστεί τον όρο «διαβήτη τύπου 3».

Ακόμη και πριν δημοσιευθεί η αρχική μελέτη, διαπιστώθηκε ότι αν η ανθεκτικότητα στην εγκεφαλική ινσουλίνη / IGF και η έλλειψη ινσουλίνης / IGF ήταν αιτιακή στην παθογένεση της AD, οι σχετικές ανωμαλίες θα πρέπει να είναι ανιχνεύσιμες στα αρχικά στάδια της νόσου και ενδεχομένως να επιδεινώνονται καθώς η ασθένεια εξελίσσεται . Οι έρευνες επεκτάθηκαν για να εξετάσουν τους εγκεφάλους των ασθενών με διαφορετικούς βαθμούς, δηλ. στα στάδια Braak, (Braak H, 1997, Nagy Z, 1998) της AD.( Rivera EJ, 2005). Σε αυτή τη μελέτη μετρήσαμε την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν την ινσουλίνη, IGF-1, IGF-2 πολυπεπίδια και αντίστοιχους υποδοχείς όπως επίσης και προδρόμου πρωτεΐνης tau και αμυλοειδούς (APP). Επιπλέον, χρησιμοποιήσαμε δοκιμασίες ανταγωνιστικής ισορροπίας και δέσμησης κορεσμού για να χαρακτηρίσουμε περαιτέρω τον βαθμό στον οποίο η σηματοδότηση που μεταδίδεται από αυξητικό παράγοντα μειώθηκε στους εγκεφάλους με διαφορετικές βαρύτητες της AD. Τέλος, η μελέτη περιελάμβανε τη μέτρηση σταθερών επιπέδων τριφωσφορικής αδενοσίνης και γονιδίων που ρύθμιζαν την ομοιόσταση της ακετυλοχολίνης και τον ενεργειακό μεταβολισμό.

Χρησιμοποιώντας τις προαναφερθείσες προσεγγίσεις, επιδείξαμε προοδευτικές εξαρτώμενες από το στάδιο AD Braak μειώσεις στην έκφραση ινσουλίνης, IGF-1 και IGF-2, με πιο έντονη επιδείνωση της ινσουλίνης και του IGF-1 σε σύγκριση με τους υποδοχείς IGF-2 και τα χαμηλότερα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης σε εγκεφάλους με AD (de la Monte SM, 2006) (Εικόνα 2). Συνεπώς, η απώλεια ινσουλίνης και νευρώνων που φέρουν τον υποδοχέα IGF-1 ξεκινά νωρίς και εξελίσσεται με ασθένεια

έτσι ώστε, στα προχωρημένα στάδια, τα ελλείμματα να είναι σοβαρά και παγκόσμια. Αυτά τα αποτελέσματα παρείχαν περαιτέρω στοιχεία ότι οι ανωμαλίες στην AD δεν περιορίζονται στις οδούς σηματοδότησης της ινσουλίνης, καθώς περιλαμβάνουν επίσης τους διεγερμένους με IGF-1 και IGF-2 μηχανισμούς. Η ανάλυση των γονιδίων πολυπεπτιδίου αυξητικού παράγοντα αποκάλυψε επίσης εξαρτώμενες από το στάδιο AD Braak βλάβες στην έκφραση ινσουλίνης, IGF-1 και IGF-2, που αντιστοιχούν στην προοδευτική απόσυρση τροφικού παράγοντα (Σχήμα 2). Και πάλι, τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι ανωμαλίες στους μηχανισμούς σηματοδότησης της ινσουλίνης και του IGF αρχίζουν νωρίς κατά τη διάρκεια της AD και κατά συνέπεια είναι πιθανό να έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεσή τους.



**Σχήμα 2** Η εγκεφαλική ινσουλίνη και η ανεπάρκεια και αντίσταση του IGF αυξάνονται με την εξέλιξη της AD. Οι ιστοπαθολογικές μελέτες μετά τη βλάστηση χαρακτήρισαν τους εγκεφάλους ως έχοντες φυσιολογική γήρανση (Braak 0-1) ή ήπια (Braak 2-3), μέτρια έως σοβαρή (Braak 4-5) ή τελικού σταδίου (Braak 6) AD. Χρησιμοποιήσαμε mRNA που απομονώθηκε από φρέσκο κατεψυγμένο ιστό μετωπιαίου λοβού για να μετρηθεί η έκφραση γονιδίου ινσουλίνης, IGF-1 ή IGF-2 (A) ή γονιδίου υποδοχέα (B) με qRT-PCR. Τα αποτελέσματα κανονικοποιήθηκαν στο 18S rRNA που μετρήθηκε στα ίδια δείγματα. (Γ) Για τις δοκιμασίες δέσμησης ανταγωνιστικής ισορροπίας, τα εκχυλίσματα πρωτεΐνης μεμβράνης μετωπιαίου λοβού επωάστηκαν με ινσουλινο-σημασμένη [125I], IGF-1 ή IOP-2 παρουσία ή απουσία περίσσειας ψυχρού συνδέτη. Η ραδιενέργεια που υπάρχει στα ιζήματα μεμβρανικής πρωτεΐνης μετρήθηκε σε έναν μετρητή γάμμα. Η ειδική δέσμηση (fmol / mg) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό GraphPad Prism 4. Όλα τα γραφήματα απεικονίζουν τη μέση  $\pm$  τυπική απόκλιση των αποτελεσμάτων που ελήφθησαν από 9-12 περιπτώσεις ανά ομάδα. Οι συγκρίσεις μεταξύ ομάδων έγιναν με ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA) με τις δοκιμές σημαντικότητας Tukey-Kramer. Σημαντικές τιμές p υποδεικνύονται στις ράβδους. Σημειώστε το σπάσιμο άξονα στον πίνακα B.

Μέσω μιας σειράς *in vitro* και *in vivo* πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν από διάφορες ομάδες, καταφέραμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η επιβίωση και η λειτουργία των νευρωνικών και ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων σχετίζονται πλήρως με την ακεραιότητα των μηχανισμών σηματοδότησης ινσουλίνης και IGF στον εγκέφαλο (de la Monte SM, 2006, Lester-Coll N 2006, de la Monte SM 2001, Xu J, 2003, de la Monte SM 2003, Soscia SJ, 2006). Ομοίως, οι διαταραχές της σηματοδότησης της ινσουλίνης / IGF οδηγούν σε ελλείμματα στον ενεργειακό μεταβολισμό με αυξημένο οξειδωτικό στρες, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης και έκφραση APP (de la Monte SM, 2006, Rivera EJ, 2005). Αντίστοιχα, η μειωμένη έκφραση των ειδικών γονιδίων νευρωνικών και ολιγοδενδρογλυκολικών και η αυξημένη έκφραση των αστροκυτταρικών και μικρογλοιακών φλεγμονωδών γονιδίων στην AD αποδόθηκαν στην προοδευτική ανεπάρκεια και αντίσταση εγκεφαλικής ινσουλίνης / IGF. Αν και αυτό το σημείο απαιτεί τη δημιουργία πειραματικών μοντέλων για να αποδείξει την αρχή της αρχής, η διαπίστωση ότι τα επίπεδα των μικρογλοιακών, αστροκυτταρικών και APP mRNA είναι όλα αυξημένα στα αρχικά στάδια του νευροεκφυλισμού υποστηρίζει την φλεγμονώδη υπόθεση της AD. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η ενεργοποίηση μικρογλοίας Η συσσώρευση APP-A $\beta$  (Blasko I, 2004, Chen GJ, 2003)

και η έκφραση γονιδίου APP και η διάσπαση αυξάνουν με οξειδωτικό stress. Επομένως, ο μηχανισμός που προτείνουμε είναι ότι η εξασθενημένη σηματοδότηση ινσουλίνης / IGF οδηγεί σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, (Hoyer S,1999, Hoyer S, 2000) που επάγει γονίδιο APP έκφραση και διάσπαση (Chen GJ, 2003). Οι συσσωρευμένες συσσωρεύσεις APP-Aβ προκαλούν τοπική νευροτοξικότητα (Lorenzo A, 1996, Tsukamoto E, 2003) και περαιτέρω αύξηση της επαγόμενης από οξειδωτικό στρες έκφρασης APP και εναπόθεσης APP-Aβ.

Ένας κρίσιμος στόχος σε αυτές τις έρευνες ήταν να σχεδιαστούν οι συνδέσεις μεταξύ ανεπάρκειας και αντοχής ινσουλίνης εγκεφάλου / IGF και των κύριων δομικών και βιοχημικών ανωμαλιών που σχετίζονται με την άνοια στην AD. Από την άποψη αυτή, οι μεταθανάτιες μελέτες κατέδειξαν ότι οι σχετιζόμενες με το στάδιο Braak μειώσεις στο tau mRNA παραλληλίζουν τις προοδευτικές μειώσεις στην έκφραση υποδοχέα ινσουλίνης και IGF-1 σε AD. Επιπρόσθετα, οι μελέτες κατέδειξαν ότι η μείωση της έκφρασης της ακετυλοτρανσφεράσης χολίνης (ChAT) με μειωμένη κολικοποίηση του ChAT με ανοσοδραστικότητα ινσουλίνης ή υποδοχέα IGF-1 σε φλοιώδεις νευρώνες κατέδειξε το στάδιο AD Braak. Αυτά τα αποτελέσματα αντιστοιχούν σε πειραματικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η έκφραση γονιδίων των νευρώνων tau και ChAT ρυθμίζεται από IGF-1 και διέγερση ινσουλίνης.<sup>88</sup> Επομένως, ανεπάρκεια και αντίσταση εγκεφαλικής ινσουλίνης και IGF θα μπορούσε να οδηγήσει στην κυτταροπλασματική κατάρρευση, στην απομάκρυνση νευριτών, στη συναπτική αποσύνδεση, η πλαστικότητα και οι ανεπάρκειες στην παραγωγή ακετυλοχολίνης, οι οποίες συσχετίζονται με τη γνωστική παρακμή και την άνοια στην AD. Συνολικά, οι μελέτες που χρησιμοποιούν μεταθανάτιο ιστό ανθρώπινου εγκεφάλου παρέχουν σταθερή απόδειξη ότι η AD σχετίζεται με θεμελιώδεις ανωμαλίες σε μηχανισμούς σηματοδότησης ινσουλίνης / IGF οι οποίοι συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την ανάπτυξη και πρόοδο δομικών, μοριακών και βιοχημικών αλλοιώσεων που συσχετίζονται με την άνοια. Παρόλο που οι ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν στο AD έχουν κοινά χαρακτηριστικά με το T1MD και το T2MD, διακρίνονται ωστόσο από τη διπλή παρουσία ανεπάρκειας τροφικού παράγοντα και αντοχής υποδοχέα τροφικού παράγοντα, όπως ο όρος «διαβήτης τύπου 3».



#### 1.2.4 Διαβήτης Κύησης

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (GDM) εμφανίζεται σε περίπου στο 5% των κυήσεων αλλά οι αριθμοί ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Ο επιπολασμός αναμένεται να αυξηθεί καθώς η επιδημία της παχυσαρκίας συνεχίζεται (Ben-Haroush A, 2004). Οι εγκυμοσύνες που επηρεάζονται από το GDM επιβάλλουν κίνδυνο τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος της καισαρικής και λειτουργικής κολπικής διανομής, της νεογνικής υπογλυκαιμίας και της υπερχολερυθριναιμίας (Catalano PM, 2006). Οι γυναίκες με ιστορικό GDM διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (T2DM) τα επόμενα χρόνια της εγκυμοσύνης τους και τα παιδιά τους έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και T2DM νωρίς στη ζωή (HAPO Study Cooperative Research Group, 2002).

Για τους λόγους αυτούς, είναι σημαντικό να δοθεί αυστηρή προσοχή στο GDM και να καλύψει ένα ευρύ φάσμα κλινικών θεμάτων που σχετίζονται με το GDM, συμπεριλαμβανομένων των προκλήσεων της επιδημιολογίας, των διαγνωστικών κριτηρίων και του διαγνωστικού ελέγχου, της παθοφυσιολογίας του GDM, και την πρόληψη του GDM και τις μακροπρόθεσμες και βραχυπρόθεσμες συνέπειες του GDM τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί.

Είναι προβληματικό να προσδιοριστεί ο πραγματικός επιπολασμός του GDM. Ο επιπολασμός ποικίλλει παγκοσμίως και ακόμη και εντός του πληθυσμού μιας χώρας, ανάλογα με τη φυλετική και ηθική σύνθεση των κατοίκων. Κατά συνέπεια, στις Ηνωμένες Πολιτείες ο επιπολασμός είναι υψηλότερος μεταξύ των Αφρικανών Αμερικανών, των Ισπανών Αμερικανών, των Ιθαγενών Αμερικανών, των Ειρηνευτών και των χωρών της Νότιας ή Ανατολικής Ασίας, σε σχέση με τις γυναίκες του Καυκάσου (Ferrara A 2007). Επιπλέον, ο επιπολασμός του GDM διαφέρει ανάλογα με την ποικιλία στρατηγικών διαλογής (καθολική ή επιλεκτική), τα διαγνωστικά κριτήρια και τον επιπολασμό του T2DM σε οποιαδήποτε συγκεκριμένη χώρα. Ενώ τα στοιχεία από τις δυτικές χώρες συχνά αναφέρονται, τα δεδομένα από αναπτυσσόμενες χώρες είναι αραιά. Πρόσφατα, ο Jiwani et al (Jiwani A, 2012) και οι Macaulay et al (Macaulay S, 2014) προσπάθησαν να προσδιορίσουν την επικράτηση

της GDM παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων των αναπτυσσόμενων χωρών. Ο επιπολασμός κυμαίνεται από <5% σε χώρες όπως το Πακιστάν, το Βέλγιο, η Δανία, η Εσθονία, η Ιρλανδία, η Νότια Κορέα, η Νότια Αφρική και το Ηνωμένο Βασίλειο, σε <10% στην Ιταλία, την Τουρκία, τη Βραζιλία, τις Ηνωμένες Πολιτείες, Αυστραλία, σε ποσοστό έως και 20% στις Βερμούδες και το Νεπάλ. Σύμφωνα με πρόσφατη έκθεση της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη, το 16% των γεννήσεων ζώντων γεννητικών το 2013 περιπλέκεται από την υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Diabetes Atlas International Diabetes Federation) και είναι πολύ πιθανό η επικράτηση του GDM να αυξηθεί λόγω της αύξησης των παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία και η σωματική αδράνεια.

### **Μονογενής διαβήτης**

Ο χαρακτηρισμός της γενετικής αιτιολογίας του διαβήτη επιτρέπει πιο κατάλληλη θεραπεία, καλύτερη πρόγνωση και παροχή συμβουλών (Murphy R,2008). Ο μονογονικός διαβήτης οφείλεται σε ένα γενετικό ελάττωμα σε μεμονωμένα γονίδια στα παγκρεατικά β κύτταρα που έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση της λειτουργίας των β κυττάρων ή τη μείωση του αριθμού των β κυττάρων. Συνήθως, ο μονογονικός διαβήτης ταξινομείται σύμφωνα με την ηλικία έναρξης ως νεογενικός διαβήτης πριν από την ηλικία των έξι μηνών ή τον διαβήτη κατά την έναρξη της ζωής του νεαρού (MODY) πριν από την ηλικία των 25 ετών. Ωστόσο, ορισμένα οικογενειακά ελαττώματα εκδηλώνονται στον διαβήτη νεογνών, τον MODY ή τον διαβήτη ενήλικα (Craig ME,2009, Canivell S,2014, Schwitzgebel VM.2014). Άλλοι πιστεύουν ότι η ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη ως MODY και του νεογενικού διαβήτη είναι παρωχημένη και ο μονογονιδικός διαβήτης χρησιμοποιείται σήμερα σε σχέση με συγκεκριμένες γενετικές αιτιολογίες με τις ειδικές θεραπευτικές συνέπειες (Murphy R, 2008). Η διαφοροποίηση των β-κυττάρων εξαρτάται από την έκφραση του παράγοντα μεταγραφής PDX1 του homeodomain όπου η μετάλλαξη στο γονίδιο οδηγεί σε διαβήτη πρώιμης εκδήλωσης (MODY) και η έκφρασή του μειώνεται πριν από την εμφάνιση του διαβήτη (Kushner JA,2002). Η πρωτεΐνη 8 τύπου αγγειοπιετίνης (ANGPTL8) μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πιθανή «βετατροφίνη» που δρα για την προαγωγή του πολλαπλασιασμού βήτα κυττάρων, εντούτοις μελέτες που χρησιμοποιούν ποντίκια που δεν έχουν το δραστικό γονίδιο ANGPTL8 ή υπερεκφρασμένη πρωτεΐνη έδειξαν ότι δεν φαίνεται να παίζει ρόλο beta

πολλαπλασιασμού των κυττάρων (Gusarova V, 2014).

Ο μιτοχονδριακός διαβήτης οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη στο μιτοχονδριακό DNA που σχετίζεται με κώφωση και η μητρική μετάδοση του μεταλλαγμένου DNA μπορεί να οδηγήσει σε διαβήτη που έχει κληρονομήσει η μητέρα (Reardon W, 1992, American Diabetes Association, 2014).

Μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταλλαγμένη ινσουλίνη ή αδυναμία μετατροπής προΐνσουλίνης σε ινσουλίνη έχουν ως αποτέλεσμα τη δυσανεξία στη γλυκόζη σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις. Τα γενετικά ελαττώματα στον υποδοχέα της ινσουλίνης ή στην οδό μεταγωγής σήματος της ινσουλίνης έχουν αποδειχθεί ότι οδηγούν σε υπερινσουλιναιμία και μέτρια υπεργλυκαιμία σε σοβαρό διαβήτη (American Diabetes Association, 2014).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 2.1 Διάγνωση του Σακχαρώδη διαβήτη

1. Το πρώτο κριτήριο διάγνωσης του σακχαρώδους διαβήτη βασίζεται στην παρουσία των κλασσικών κλινικών συμπτωμάτων (πολυουρία, πολυφαγία, πολυδυσψία, απώλεια βάρους, κόπωση κ.α.) και στη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος σε οποιαδήποτε στιγμή, που θα πρέπει να είναι ίση ή μεγαλύτερη από 11,1 mmol/L (200mg/dl) (πίνακας 2.1.1).

Κατάσταση	Γλυκόζη 2 ωρών <i>mmol/l(mg/dl)</i>	Γλυκόζη νηστείας <i>mmol/l(mg/dl)</i>	HbA <sub>1c</sub>	
			<i>mmol/mol</i>	DCCT %
Φυσιολογική	<7.8 (<140)	<6.1 (<110)	<42	<6.0
Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας	<7.8 (<140)	≥6.1(≥110) & <7.0(<126)	42-46	6.0–6.4
Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη	≥7.8 (≥140)	<7.0 (<126)	42-46	6.0–6.4
Σακχαρώδης Διαβήτης	≥11.1 (≥200)	≥7.0 (≥126)	≥48	≥6.5

Πίνακας 2.1.1 τα διαγνωστικά κριτήρια του σακχαρώδη διαβήτη

2. Το δεύτερο κριτήριο βασίζεται στην μέτρηση γλυκόζης νηστείας πλάσματος με τιμή ίση ή μεγαλύτερη από 7,0 mmol/L (126mg/dl). Ο ασθενής θα πρέπει να είναι νηστικός για 8 ώρες πριν την εξέταση. Στο σημείο αυτό είναι απαραίτητο να αναφέρουμε πως υπάρχουν άτομα που εμφανίζουν αυξημένη γλυκόζη νηστείας αλλά όχι στα διαβητικά όρια. Τα άτομα αυτά έχουν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG Impaired fasting glycaemia). Σ' αυτήν την περίπτωση, προκειμένου να επιβεβαιωθούμε

για τη διάγνωση θα περάσουμε στο επόμενο κριτήριο διάγνωσης που είναι το παρακάτω. (πίνακας 2.1.1)

3. Μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος μετά από δύο ώρες από την φόρτιση με 75g γλυκόζης από του στόματος. Πρόκειται για την δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT, oral glucose tolerance test), η οποία χρησιμοποιείται συνήθως όταν υπάρχουν αμφιβολίες για την διάγνωση. Την συγκεκριμένη εξέταση την κάνουμε επίσης όταν υπάρχει ανεξήγητη γλυκοζουρία, κλινικά χαρακτηριστικά σακχαρώδους διαβήτη ή σε άλλες διάφορες επιπλοκές του. Ο ασθενής αφού έχει υποβληθεί σε δίαιτα, που περιέχει 250g υδατάνθρακες την ημέρα για 3 μέρες, θα πρέπει να μείνει νηστικός όλο το βράδυ, μέχρι να γίνει η αιμοληψία. Αφού γίνει η πρώτη αιμοληψία για τον προσδιορισμό γλυκόζης, λαμβάνει από το στόμα 75g γλυκόζης σε νερό. Έπειτα, γίνεται λήψη αίματος στα 60 και 120 λεπτά για προσδιορισμό γλυκόζης. Η δοκιμασία αυτή όχι μόνο λειτουργεί ως βοηθητικός παράγοντας στη διάγνωση του διαβήτη αλλά καθορίζει ακόμη μια κατηγορία υπεργλυκαιμίας γνωστής ως διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT, impaired glucose tolerance).

### **Διαταραγμένη ανοχή σε γλυκόζη (IGT)**

Η IGT είναι μια μορφή υπεργλυκαιμίας που παρατηρείται σε άτομα τα οποία αφού υποβλήθηκαν στην δοκιμασία ανοχής γλυκόζης εμφάνισαν τιμές υψηλότερες των φυσιολογικών τιμών, χαμηλότερες όμως σε σύγκριση με τις τιμές των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Η IGT καθορίζει μία κατηγορία ατόμων που κινδυνεύουν να εμφανίσουν μη ινσουλινοεξαρτημένο σακχαρώδη διαβήτη εάν δεν λάβουν μέτρα αντιμετώπισης σε ό,τι αφορά τον τρόπο ζωής τους (δίαιτα, σωματική άσκηση, συνεχής έλεγχος). Μερικοί από τους ασθενείς με IGT καταφέρνουν και επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα ανοχής στη γλυκόζη σε αντίθεση με άλλους που εν τέλη αποκτάνε σακχαρώδη διαβήτη και επιπλέον αυτά τα άτομα είναι επιρρεπείς στα εγκεφαλικά επεισόδια και καρδιαγγειακά νοσήματα. Γνωρίζοντας την σημαντικότητα του παροδικού IGT, ο Saad και οι συνεργάτες του έκαναν έρευνες σε Ινδιάνους Πίμα όπου υπολόγισαν την αθροιστική επιβάρυνση στον διαβήτη ως προς άτομα με θετικό IGT και ως προς άτομα μη διαβητικά. Μετά από 10 χρόνια το 48% των ατόμων που είχαν θετική IGT οδηγήθηκαν σε σακχαρώδη διαβήτη. Αντιθέτως, μόνο 3% των ατόμων άλλων πληθυσμών που είχαν πάντα αρνητική IGT παρουσίασαν σακχαρώδη διαβήτη. Είναι προφανές λοιπόν πως η κατηγορία των IGT ατόμων παρουσιάζουν

αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη, επομένως είναι απαραίτητη η αλλαγή τρόπου ζωής και ο συνεχής έλεγχος.

### **Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (A1C)**

Στον πίνακα 2.1.1 αναφέρεται και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη που είναι ίση ή μεγαλύτερη από 6,5. Το A1C είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης της χρόνιας γλυκαιμίας, ο οποίος αντικατοπτρίζει τα μέσα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε περίοδο 2- έως 3 μηνών. Η εξέταση διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διαχείριση του ασθενούς με διαβήτη, καθώς συσχετίζεται καλά τόσο με μικροαγγειακές όσο και σε μικρότερο βαθμό με μακροαγγειακές επιπλοκές και χρησιμοποιείται ευρέως ως πρότυπος βιοδείκτης για την επάρκεια της γλυκαιμικής διαχείρισης (Ackermann RT, 2011). Οι προηγούμενες επιτροπές εμπειρογνομώνων δεν πρότειναν τη χρήση της A1C για τη διάγνωση του διαβήτη, εν μέρει λόγω έλλειψης τυποποίησης της ανάλυσης. Ωστόσο, οι δοκιμασίες A1C είναι πλέον ιδιαίτερα τυποποιημένες, ώστε τα αποτελέσματά τους να μπορούν να εφαρμοστούν ομοιόμορφα τόσο χρονικά όσο και σε πληθυσμούς. Στην πρόσφατη έκθεση (International Expert Committee, 2009), μια Διεθνής Επιτροπή Εμπειρογνομώνων, κατόπιν εκτεταμένης ανασκόπησης τόσο των καθιερωμένων όσο και των αναδύομενων επιδημιολογικών στοιχείων, συνέστησε τη χρήση της δοκιμής A1C για τη διάγνωση του διαβήτη, με κατώτατο όριο  $\geq 6,5\%$ , και η ADA επιβεβαιώνει αυτή την απόφαση. Η διαγνωστική εξέταση πρέπει να διεξάγεται με τη χρήση μεθόδου που πιστοποιείται από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης Γλυκοαιμοσφαιρίνης (NGSP) και τυποποιείται ή μπορεί να ανιχνευθεί με τον προσδιορισμό αναφοράς του Διαγνωστικού Ελέγχου Διαβήτη και Επιπλοκών. Οι δοκιμασίες A1C σημείου φροντίδας δεν είναι αρκετά ακριβείς αυτή τη στιγμή για χρήση για διαγνωστικούς σκοπούς (Metzger BE, 2008).

Υπάρχει μια έμφυτη λογική στη χρήση ενός πιο χρόνιου έναντι ενός οξύ δείκτη δυσγλυκαιμίας, ιδιαίτερα δεδομένου ότι το A1C είναι ήδη ευρέως γνωστό στους κλινικούς ιατρούς ως δείκτη του γλυκαιμικού ελέγχου. Επιπλέον, το A1C έχει αρκετά πλεονεκτήματα για το FPG, συμπεριλαμβανομένης μεγαλύτερης ευκολίας, δεδομένου ότι δεν απαιτείται νηστεία, στοιχεία που υποδηλώνουν μεγαλύτερη προ-αναλυτική σταθερότητα και λιγότερες καθημερινές διαταραχές κατά τη διάρκεια περιόδων στρες και ασθένειας (Metzger BE, 2010). Ωστόσο, τα πλεονεκτήματα αυτά πρέπει να

αντισταθμιστούν από το υψηλότερο κόστος, την περιορισμένη διαθεσιμότητα δοκιμών A1C σε ορισμένες περιοχές του αναπτυσσόμενου κόσμου και την ελλιπή συσχέτιση μεταξύ της A1C και της μέσης γλυκόζης σε ορισμένα άτομα. Επιπλέον, η A1C μπορεί να είναι παραπλανητική σε ασθενείς με ορισμένες μορφές αναιμίας και αιμοσφαιρινοπάθειας, οι οποίες μπορεί επίσης να έχουν μοναδικές εθνικές ή γεωγραφικές κατανομές (Landon MB, 2009). Για τους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια αλλά φυσιολογικό κύκλο ερυθροκυττάρων, όπως το δρεπανοκυτταρικό χαρακτηριστικό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια δοκιμασία A1C χωρίς παρεμβολές από ανώμαλες αιμοσφαιρίνες (μια ενημερωμένη λίστα διατίθεται στη διεύθυνση <http://www.ngsp.org/interf.asp>). Για τις συνθήκες με μη φυσιολογικό κύκλο ερυθροκυττάρων, όπως οι αναιμίες από αιμόλυση και ανεπάρκεια σιδήρου, η διάγνωση του διαβήτη πρέπει να χρησιμοποιεί αποκλειστικά κριτήρια γλυκόζης (Genuth S, 2003).

Όπως αναφέραμε παραπάνω, οι ασθενείς με σοβαρή υπεργλυκαιμία, όπως αυτοί που εμφανίζουν σοβαρά κλασικά υπεργλυμικά συμπτώματα μπορούν να διαγνωσθούν όταν διαπιστωθεί τυχαία γλυκόζη πλάσματος  $\geq 200$ mg/dl. Είναι πιθανό ότι σε τέτοιες περιπτώσεις ο επαγγελματίας στον τομέα της υγείας θα μετρήσει επίσης μια δοκιμασία A1C ως μέρος της αρχικής εκτίμησης της σοβαρότητας του διαβήτη και ότι θα ήταν (στις περισσότερες περιπτώσεις) πάνω από το διαγνωστικό σημείο διακοπής του διαβήτη (Metzger BE, 2010). Ωστόσο, στον ταχύτατα εξελισσόμενο διαβήτη, όπως η ανάπτυξη διαβήτη τύπου I σε μερικά παιδιά, η A1C μπορεί να μην είναι σημαντικά αυξημένη παρά τον ειλικρινή διαβήτη (Roglic G, 2014).

Ακριβώς όπως υπάρχει λιγότερη από 100% αντιστοιχία μεταξύ των δοκιμασιών FPG και 2-h PG, δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία μεταξύ της A1C και της δοκιμής με βάση τη γλυκόζη. Οι αναλύσεις των δεδομένων NHANES υποδεικνύουν ότι το σημείο κοπής A1C  $\geq 6,5\%$  προσδιορίζει κατά το ένα τρίτο λιγότερες περιπτώσεις μη διαγνωσμένου διαβήτη σε σχέση με το σημείο κοπής γλυκόζης νηστείας  $\geq 126$  mg / dl (7,0 mmol / l) ( [www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11/tables1\\_2.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11/tables1_2.htm)). Ωστόσο, στην πράξη, ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού με διαβήτη τύπου II παραμένει απληροφόρητο της κατάστασής τους (Vandorsten JP, 2013). Έτσι, είναι πιθανό ότι η χαμηλότερη ευαισθησία του A1C στο καθορισμένο σημείο κοπής θα αντισταθμιστεί από τη μεγαλύτερη πρακτικότητα του τεστ και ότι η ευρύτερη εφαρμογή μιας πιο κατάλληλης δοκιμής (A1C) μπορεί στην πραγματικότητα να αυξήσει τον αριθμό των

διαγνώσεων που έγιναν (Duran A,2014).

Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για τον καλύτερο χαρακτηρισμό εκείνων των ασθενών των οποίων η γλυκαιμική κατάσταση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί διαφορετικά από δύο διαφορετικές δοκιμασίες (π.χ. FPG και A1C), που λαμβάνονται σε στενή χρονική προσέγγιση. Μια τέτοια ασυμφωνία μπορεί να προκύψει από τη μεταβλητότητα της μέτρησης, την αλλαγή με την πάροδο του χρόνου, ή επειδή η γλυκόζη A1C, FPG και postchallenge μετρά καθεμία από τις διαφορετικές φυσιολογικές διεργασίες (Colagiuri S,2014). Στη ρύθμιση ενός αυξημένου A1C αλλά «μη διαβητικού» FPG, μπορεί να υπάρχει η πιθανότητα μεγαλύτερων μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης ή αυξημένων ρυθμών γλυκοζυλίωσης για δεδομένο βαθμό υπεργλυκαιμίας. Στο αντίθετο σενάριο (υψηλό FPG ακόμα A1C κάτω από το σημείο αποκοπής του διαβήτη), μπορεί να υπάρξει αυξημένη παραγωγή ηπατικής γλυκόζης ή μειωμένοι ρυθμοί γλυκοζυλίωσης (Trujillo J,2014).

Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες διαγνωστικές εξετάσεις, πρέπει να επαναληφθεί ένα αποτέλεσμα διαγνωστικού ελέγχου του διαβήτη για να αποκλειστεί το εργαστηριακό σφάλμα, εκτός εάν η διάγνωση είναι σαφής για κλινικούς λόγους, όπως ένας ασθενής με κλασικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης (Sacks DB,2014). Είναι προτιμότερο να επαναληφθεί η ίδια δοκιμή για επιβεβαίωση, καθώς θα υπάρξει μεγαλύτερη πιθανότητα συμμόρφωσης στην περίπτωση αυτή. Για παράδειγμα, εάν το A1C είναι 7,0% και το αποτέλεσμα επανάληψης είναι 6,8%, επιβεβαιώνεται η διάγνωση του διαβήτη. Ωστόσο, υπάρχουν σενάρια στα οποία είναι διαθέσιμα αποτελέσματα για δύο διαφορετικές εξετάσεις (π.χ. FPG και A1C) για τον ίδιο ασθενή (Carula C,2013). Σε αυτή την περίπτωση, αν οι δύο διαφορετικές εξετάσεις είναι και οι δύο πάνω από τα διαγνωστικά όρια, επιβεβαιώνεται η διάγνωση του διαβήτη.

Από την άλλη πλευρά, όταν δύο διαφορετικές εξετάσεις είναι διαθέσιμες σε ένα άτομο και τα αποτελέσματα είναι ασύμφωνες, η δοκιμή του οποίου το αποτέλεσμα είναι πάνω από το σημείο διάγνωσης πρέπει να επαναληφθεί και η διάγνωση γίνεται με βάση την επιβεβαιωμένη δοκιμή. Δηλαδή, εάν ο ασθενής ικανοποιεί το κριτήριο του σακχαρώδη διαβήτη του A1C (δύο αποτελέσματα  $\geq 6,5\%$ ) αλλά όχι το FPG ( $<126$  mg / dl ή  $7,0$  mmol / l), ή αντίστροφα, αυτό το άτομο θα πρέπει να θεωρείται ότι έχει



διαβήτη. Βεβαίως, στην πλειονότητα των περιπτώσεων η «μη διαβητική» δοκιμή είναι πιθανό να βρίσκεται σε μια περιοχή πολύ κοντά στο όριο που ορίζει τον διαβήτη (Rajput R, 2012).

Δεδομένου ότι υπάρχει προαναλυτική και αναλυτική μεταβλητότητα όλων των δοκιμών, είναι επίσης πιθανό ότι, όταν επαναληφθεί μια δοκιμή με αποτέλεσμα το πάνω από το διαγνωστικό όριο, η δεύτερη τιμή θα είναι κάτω από το διαγνωστικό σημείο κοπής (Hughes RC,2014). Αυτό είναι λιγότερο πιθανό για την A1C, κάπως πιο πιθανό για το FPG, και πιθανότατα για το 2-h PG. Με την παρεμπόδιση ενός εργαστηριακού σφάλματος, αυτοί οι ασθενείς είναι πιθανό να έχουν αποτελέσματα ελέγχου κοντά στα περιθώρια του κατωφλίου για μια διάγνωση (Granada C,2014). Ο επαγγελματίας υγείας μπορεί να επιλέξει να ακολουθήσει προσεκτικά τον ασθενή και να επαναλάβει τις δοκιμές σε 3-6 μήνες.

Η απόφαση σχετικά με το ποια δοκιμασία θα χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση ενός συγκεκριμένου ασθενούς για διαβήτη θα πρέπει να βρίσκεται στη διακριτική ευχέρεια του επαγγελματία υγείας λαμβάνοντας υπόψη τη διαθεσιμότητα και την πρακτικότητα της δοκιμής ενός μεμονωμένου ασθενούς ή ομάδων ασθενών (Starikov RS,2014). Ίσως πιο σημαντικό από ό, τι χρησιμοποιείται η διαγνωστική εξέταση, είναι ότι οι δοκιμές για διαβήτη πρέπει να εκτελούνται όταν υποδεικνύεται. Υπάρχουν αποθαρρυντικά στοιχεία που δείχνουν ότι πολλοί ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο εξακολουθούν να μην λαμβάνουν επαρκείς εξετάσεις και συμβουλές για αυτήν την ολοένα και συχνότερη ασθένεια ή για τους συχνά συνοδευόμενους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Starikov RS,2014).

### **2.1.1 Διάγνωση του Διαβήτη Κύησης**

Το GDM φέρει κινδύνους για τη μητέρα και το νεογνό. Η μελέτη για την Υπεργλυκαιμία και την Ανεπιθύμητη Εγκυμοσύνη (HAPO) (Metzger BE, 2008), μια πολυεθνική επιδημιολογική μελέτη μεγάλης κλίμακας (~ 25.000 έγκυες γυναίκες), έδειξε ότι ο κίνδυνος ανεπιθύμητων μητρικών, εμβρυϊκών και νεογνικών αποτελεσμάτων αυξήθηκε συνεχώς ως συνάρτηση της μητρικής γλυκόζης στα 24 -28 εβδομάδες, ακόμη και εντός εύρους που προηγουμένως θεωρούνταν φυσιολογικός για την εγκυμοσύνη. Για τις περισσότερες περιπλοκές, δεν υπήρχε όριο κινδύνου. Τα

αποτελέσματα αυτά οδήγησαν σε προσεκτική επανεξέταση των διαγνωστικών κριτηρίων για το GDM. Μετά από συσκέψεις το 2008-2009, η IADPSG, μια διεθνής ομάδα συναίνεσης με εκπροσώπους από πολλαπλούς μαιευτικούς και διαβητικούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου του ADA, ανέπτυξε αναθεωρημένες συστάσεις για τη διάγνωση του GDM (Ethridge JK,2014). Η ομάδα συνέστησε σε όλες τις γυναίκες που δεν είναι γνωστό ότι έχουν διαβήτη να υποβάλλονται σε 75g OGTT σε 24-28 εβδομάδες κύησης. Επιπλέον, η ομάδα ανέπτυξε διαγνωστικά σημεία αποκοπής για μετρήσεις γλυκόζης νηστείας, 1 ώρας και 2 ωρών, οι οποίες μεταβίβαζαν έναν λόγο πιθανότητας για ανεπιθύμητες εκβάσεις τουλάχιστον 1,75 σε σύγκριση με γυναίκες με μέσο επίπεδο γλυκόζης στη μελέτη HAPO.

Αυτά τα νέα κριτήρια θα αυξήσουν σημαντικά την επικράτηση του GDM, κυρίως επειδή μόνο μία μη φυσιολογική τιμή, όχι δύο, αρκεί για να γίνει η διάγνωση. Η ADA αναγνωρίζει την αναμενόμενη σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του GDM για διάγνωση με αυτά τα κριτήρια και είναι ευαίσθητη στις ανησυχίες σχετικά με την «ιατροποίηση» των εγκυμοσύνων που προηγουμένως κατηγοριοποιήθηκαν ως φυσιολογικές. Αυτές οι αλλαγές διαγνωστικών κριτηρίων γίνονται στο πλαίσιο ανησυχητικών παγκόσμιων αυξήσεων της παχυσαρκίας και των επιπέδων διαβήτη, με σκοπό τη βελτιστοποίηση των κυήσεων για τις γυναίκες και τα βρέφη τους (Metzger BE,2010).

Βεβαίως, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σχετικά με τις θεραπευτικές παρεμβάσεις στις γυναίκες, οι οποίες τώρα θα διαγνωστούν με GDM με βάση μόνο μία τιμή γλυκόζης αίματος πάνω από τα καθορισμένα σημεία περικοπής (σε αντίθεση με τα παλαιότερα κριτήρια που ορίζουν τουλάχιστον δύο ανώμαλες τιμές). Τα αναμενόμενα οφέλη για τις εγκυμοσύνες και τους απογόνους τους συνάγονται από δοκιμές παρέμβασης που επικεντρώθηκαν σε γυναίκες με πιο ήπια υπεργλυκαιμία από ό, τι προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας παλαιότερα διαγνωστικά κριτήρια GDM και που βρήκαν μέτρια οφέλη (Landon MB,2009, Crowther CA,2005). Η συχνότητα παρακολούθησης της γλυκόζης αίματος δεν είναι ακόμη σαφής, αλλά πιθανόν να είναι λιγότερο έντονη από τις γυναίκες που διαγνώστηκαν από τα παλαιότερα κριτήρια. Απαιτούνται επιπλέον καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες για τον προσδιορισμό της βέλτιστης έντασης παρακολούθησης και θεραπείας των γυναικών με GDM που έχουν διαγνωστεί από τα νέα κριτήρια (που δεν θα πληρούσαν τον προηγούμενο ορισμό του GDM). Είναι

σημαντικό να σημειωθεί ότι το 80-90% των γυναικών στις δύο ήπιες μελέτες GDM (των οποίων οι τιμές γλυκόζης επικαλύπτονται με τα κατώτατα όρια που συνιστώνται στο παρόν) θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν μόνο με τη θεραπεία του τρόπου ζωής (Metzger BE, 2008).

## **2.2 Πρόληψη του Διαβήτη**

Οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι μπορούμε να καθυστερήσουμε και πιθανόν να αποτρέψουμε την εμφάνιση του διαβήτη σε πολλά άτομα υψηλού κινδύνου (Knowler WC, 2002, Tuomilehto J, 2001). Ενθαρρύνονταν από αυτά τα αποτελέσματα, έγιναν πολλές προσπάθειες για να μεταφραστούν οι δοκιμές πρόληψης σε κοινοτικά προγράμματα. Έχουν επίσης ζητηθεί να επεκταθούν σημαντικά οι υπηρεσίες πρόληψης του διαβήτη (Fradkin JE, 2012, The Medicare Diabetes Prevention, 2012).

### **Τροποποίηση του Τρόπου Ζωής**

Οι κύριες δοκιμές πρόληψης χρησιμοποίησαν είτε "τροποποίηση του τρόπου ζωής" είτε φαρμακοθεραπεία για να μειώσουν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής δεν είναι απλή. Στο πρόγραμμα πρόληψης του διαβήτη (DPP), ο πρωταρχικός στόχος ήταν η μείωση κατά τουλάχιστον 7% του αρχικού βάρους του σώματος και ένα αυξημένο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα με υψηλό κίνδυνο διαβήτη (Knowler WC, 2002, The Diabetes Prevention Program, 1999). Έρευνες κατά καιρούς έχουν δείξει πως η απώλεια βάρους είναι μακράν η σημαντικότερη συμβολή στην πρόληψη. Η μείωση των θερμίδων από το λίπος και η αυξημένη σωματική δραστηριότητα προβλεπόταν και συνέβαλε στη διατήρηση της απώλειας βάρους (Knowler WC, 2002, Hamman RF, 2006). Στην μελέτη παρακολούθησης του DPP, που ονομάστηκε DPPOS, η συμβολή της άσκησης στην πρόληψη δεν αναφέρθηκε, υποδηλώνοντας ότι η παρέμβαση αυτή είχε περιθωριακή αξία στην πρόληψη του διαβήτη (Knowler WC, 2009). Η Φινλανδική Μελέτη Πρόληψης του Διαβήτη (DPS) όχι μόνο αγωνίστηκε για την απώλεια βάρους και την αυξημένη φυσική δραστηριότητα σε παρόμοιο πληθυσμό, αλλά επιδίωξε επίσης πολλές αλλαγές στη σύνθεση της διατροφής, όπως η μείωση των κορεσμένων λιπαρών και η αύξηση της πρόσληψης

ινών (Tuomilehto J,2001). Άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν επίσης ότι η απώλεια βάρους είναι το κλειδί για τη μείωση του κινδύνου διαβήτη (Wing RR,1998, Heymsfield SB, 2000). Έτσι, η απώλεια βάρους φαίνεται να παίρνει το κεντρικό στάδιο όταν πρόκειται για την τροποποίηση του τρόπου ζωής, καθυστερώντας την εμφάνιση του διαβήτη (Ratner RE,2011).

### **Απώλεια Βάρους**

Φαίνεται ότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν άμεσα τη σχέση μεταξύ απώλειας βάρους και πρόληψης του διαβήτη. Οι Hammen et al. (Hamman RF, 2006) ανέφεραν ότι κάθε κιλό απώλειας βάρους στο DPD είχε ως αποτέλεσμα μείωση του κινδύνου κατά 16%, αλλά τα αποτελέσματά τους βασίστηκαν εξ ολοκλήρου σε δεδομένα από τα αρχικά 3 χρόνια της μελέτης. Καθώς η μέση απώλεια βάρους μειώνεται με το χρόνο, θα συνέβαινε και η σχέση μεταξύ απόλυτης μείωσης του βάρους και κινδύνου για διαβήτη. Στο DPS (Lindström J, 2006), η μείωση του σχετικού κινδύνου στη συσσωρευμένη επίπτωση του διαβήτη ήταν 36% όταν αναλύθηκε μόνο η τριετής περίοδο μετά την επέμβαση, γεγονός που κατέστησε στατιστικά σημαντική ( $P < 0,04$ ).

Άλλα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η απώλεια βάρους τουλάχιστον 3-4% για μια εκτεταμένη χρονική περίοδο είναι απαραίτητη για την επίτευξη αξιόλογης πρόληψης του διαβήτη.

Παρόλο που οι παραπάνω πληροφορίες σχετικά με τη σχέση μεταξύ απώλειας βάρους και πρόληψης του διαβήτη δεν είναι οριστικές, υποδηλώνει ότι η καθυστέρηση στην ανάπτυξη του διαβήτη είναι σχετικά ανάλογη με την απώλεια βάρους. Δεδομένου ότι σχεδόν όλες οι πραγματικές μελέτες θα μπορούσαν να επιτύχουν μόνο απώλεια βάρους κατά το έτος 1 που αντιστοιχούσε στα έτη 3-4 στις δοκιμές πρόληψης και να επανακτήσει το βάρος μετά το πρώτο έτος, είναι πιθανό ότι πολύ λίγες περιπτώσεις διαβήτη θα αποφευχθούν κοινοτικά προγράμματα, ιδιαίτερα για περισσότερα από δύο χρόνια.

### **Φαρμακοθεραπεία**

Πολλές μελέτες δείχνουν ότι τα φάρμακα μείωσης της γλυκόζης μπορούν να καθυστερήσουν την εμφάνιση του διαβήτη (Phung OJ,2011). Με εξαίρεση τη μετφορμίνη, κανένα από τα φάρμακα δεν έχει χορηγηθεί για περισσότερο από 3 χρόνια. Μετά τη διακοπή τους, η συχνότητα εμφάνισης διαβήτη αυξάνεται. Στο DPP χορηγήθηκε μετφορμίνη για 3 χρόνια και οδήγησε σε μείωση κατά 31% της συχνότητας εμφάνισης διαβήτη (Knowler WC, 2002). Η καθυστέρηση στην εμφάνιση του διαβήτη εκτιμάται ότι είναι η μισή από αυτή που σημειώθηκε στην ομάδα του τρόπου ζωής (Knowler WC, 2009). Περίπου το 75% των συμμετεχόντων στο σκέλος της μετφορμίνης έλαβε ό, τι θεωρήθηκε ως η συνταγογραφούμενη δόση, αλλά στη μελέτη παρακολούθησης ο ρυθμός προσκόλλησης μειώθηκε στο 57% (Knowler WC,2009). Λαμβάνοντας υπόψη την ασφάλεια και το κόστος, η μετφορμίνη φαίνεται να είναι το καλύτερο φάρμακο για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης του διαβήτη, αλλά η επιτυχία απαιτεί τήρηση μακροχρόνιας θεραπείας, η οποία φαίνεται προβληματική και ακόμη λιγότερο πιθανή σε άτομα που δεν έχουν εγγραφεί σε κλινική δοκιμή. Ενώ ορισμένοι ερευνητές προτείνουν τη χρήση συνδυασμού φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη (DeFronzo RA, 2011), αυτά τα σχήματα δεν έχουν δοκιμαστεί. Τα νεότερα φάρμακα (Astrup A, 2012) έχουν υπόσχεση στην ικανότητά τους να προάγουν την απώλεια βάρους και να βελτιώνουν τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, αλλά είναι πολύ ακριβά και δεν έχουν χορηγηθεί σε άτομα με διαβήτη για μεγάλες χρονικές περιόδους.

### **2.3 Θεραπεία του Διαβήτη**

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής έχουν αποδειχθεί ωφέλιμες, αλλά για πολλούς ασθενείς η επιπλοκή διατηρείται μακροπρόθεσμα, λόγω διαφορετικών εμπειριών ή αντιλήψεων. Γενικά, η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει όχι μόνο αρχικούς υπογλυκαιμικούς παράγοντες, αλλά και άλλες στρατηγικές εντατικοποίησης για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου με την πάροδο του χρόνου, συχνά απαιτώντας διάφορα φάρμακα με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Οι γιατροί πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τους διάφορους τύπους φαρμάκων που υπάρχουν για τη θεραπεία του διαβήτη και να επιλέγουν την αποτελεσματικότερη, ασφαλέστερη και καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς.

## Διατροφική Παρέμβαση

Όταν εξετάζεται η διατροφική παρέμβαση, πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη οι συννοσηρότητες που μπορούν να συνυπάρχουν σε έναν διαβητικό ασθενή. Οι συστάσεις σχετικά με τις διατροφικές πτυχές μπορούν να συμβάλλουν στην επίτευξη της επιθυμητής γλυκόζης στο αίμα, της πίεσης του αίματος, του λιπιδικού προφίλ και του βάρους (National Diabetes Education Program (NDEP), Esposito K, 2009) καθώς και στη βελτίωση της άπνοιας του ύπνου, της κατάθλιψης και της ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα της ακράτειας ούρων στις γυναίκες μειώνεται (Faulconbridge LF, 2012, Williamson DA, 2009).

Πολλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν καταδείξει τα μεταβολικά οφέλη των συστάσεων διατροφής για τη μείωση της HbA1c. Δεδομένου ότι οι μεταβλητές είναι μεταβλητές, τα αποτελέσματα εξαρτώνται κυρίως από τη διάρκεια της νόσου (Franz MJ, 2008, Andrews RC, 2011).

**Λίπος:** Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν σχετικά λίγη με κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας και καρδιαγγειακού κινδύνου (Melmed S, 2011). Όπως και στις υπόλοιπες άμεσες αρχές, δεν υπάρχει βέλτιστη αναλογία λίπους και, γενικά, οι συστάσεις για τον γενικό πληθυσμό (μεταξύ 20% -35%) εφαρμόζονται σε διαβητικούς ασθενείς, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή εάν ο ασθενής είναι υπέρβαρος, τότε το ποσοστό θα πρέπει να είναι στα χαμηλότερα όρια. Παρά τις συστάσεις αυτές, οι διαβητικοί ασθενείς συχνά λαμβάνουν περισσότερο λίπος από τους συνιστώμενους (Vitolins MZ, 2009).

**Αλκοόλ:** Το οινόπνευμα πρέπει να καταναλώνεται με μέτρο και δεν πρέπει να υπερβαίνει μία μερίδα ημερησίως για τις γυναίκες ή δύο μερίδες την ημέρα για τους άνδρες. Για να αποφευχθεί η υπερβολική κατανάλωση ενέργειας, η συνεισφορά αυτή πρέπει να ανταλλάσσεται με άλλα προϊόντα. Αυτή η μέτρια κατανάλωση δεν βλάπτει τον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά σε μερικές μελέτες έχει βρεθεί το αντίθετο, με μετριοπάθεια μπορεί να βελτιωθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος και να μειωθούν τα καρδιαγγειακά επεισόδια (Vitolins MZ, 2009).

## Άσκηση

Η σωματική άσκηση είναι μία από τις βασικές στρατηγικές για τη θεραπεία του διαβήτη. Η προαγωγή της άσκησης, σε ένα συγκεκριμένο σχέδιο, παρέχει σε γενικές γραμμές πολλαπλά οφέλη: Αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη στους ιστούς, βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (Phielix E, 2010), οφέλη στο λιπιδικό προφίλ και πίεση αίματος, συντήρηση ή απώλεια βάρους, καρδιαγγειακά οφέλη, ψυχολογική ευημερία και βελτίωση της κατάθλιψης (National Diabetes Education Program (NDEP)).

**Τύποι άσκησης:** Και οι αερόβιες ασκήσεις και οι ασκήσεις αντίστασης έχουν δείξει οφέλη σε άτομα με διαβήτη μέσω αυξημένης πρόσληψης γλυκόζης και μειωμένης αντίστασης στην ινσουλίνη.

Αν και η αερόβια άσκηση σε απομόνωση φαίνεται να έχει καλύτερα οφέλη από την άσκηση αντοχής (Chudyk A, 2011), σε ασθενείς με διαβήτη συνιστάται ο συνδυασμός και των δύο τύπων, διότι το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο από εάν εκτελείται μεμονωμένα (Sigal RJ,2007).

**Επιπλοκές άσκησης και διαβήτη:** Η παρουσία επιπλοκών του διαβήτη συνεπάγεται μια σειρά σκέψεων κατά τη στιγμή της σύνταξης συνταγών σωματικής άσκησης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η σωματική άσκηση έχει αποδείξει οφέλη για τη μείωση της εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας (Balducci S, 2006). Όταν υπάρχει ήδη, συνιστάται να αποφεύγετε ασκήσεις που προκαλούν επιπτώσεις επανάληψης στα κάτω άκρα και ειδικά σε ασθενείς με έλκη και τραύματα του ποδιού (Sigal RJ,2006). Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρια ένταση του περπατήματος δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ελκών.

Η σωματική δραστηριότητα έχει πολλά ευεργετικά καρδιαγγειακά αποτελέσματα, αλλά πρέπει να λαμβάνει υπόψη ορισμένες σκέψεις όταν υπάρχει αγγειακή νόσο. Οι ασθενείς με διαβήτη που παρουσιάζουν μέτριο ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στα προγράμματα εποπτευόμενης καρδιακής αποκατάστασης, επειδή υπάρχει σχέση με τη θνησιμότητα. Επιπλέον, κατά τη

διάρκεια της άσκησης υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των κατεχολαμινών και μειώνει τον οδοντικό τόνο (Colberg SR, 2010, Duclos M, 2013).

### **Διαγνωστικά της Ινσουλίνης: Σουλφονουλουρίες και Μεγλιτινίδες**

Οι σουλφονουλουρίες και τα μεγλιτινίδια ή γλινίδια (εκκριταγωγές ινσουλίνης) είναι δύο διαφορετικές κατηγορίες από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φάρμακα αλλά έχουν έναν κοινό μηχανισμό δράσης και αμφότερα διεγείρουν τα παγκρεατικά βήτα κύτταρα για απελευθέρωση της ινσουλίνης.

Οι σουλφονουλουρίες είναι μια κλασική θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής για ασθενείς με T2DM (Eldor R, 2010) και από την εισαγωγή τους στην κλινική πρακτική τη δεκαετία του 1950 έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως (Genuth S 2015). Χρησιμοποιούνται ως αναφορά για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας άλλων υπογλυκαιμικών φαρμάκων εκτός της ινσουλίνης.

Μεγλιτινίδια διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης μέσω παρόμοιων μηχανισμών αλλά έχουν διαφορετική θέση δέσμευσης υπομονάδας, με πιο γρήγορη απορρόφηση και ταχύτερη διέγερση στην έκκριση ινσουλίνης. Ωστόσο, απαιτούνται πιο συχνές δόσεις (Gerich J,2005).

**Μηχανισμός δράσης:** Οι σουλφονουλουρίες και οι γλινίδες βασίζουν το μηχανισμό δράσης τους στην αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, η οποία ρυθμίζεται από τους διαύλους καλίου που είναι ευαίσθητοι στην ATP (κανάλι καλίου KATP) που βρίσκεται στη μεμβράνη των παγκρεατικών βήτα κυττάρων (Bryan J, 2005). Αν και η θέση πρόσδεσης του υποδοχέα είναι διαφορετική για τις σουλφονουλουρίες και τα γλινίδια, και οι δύο προκαλούν κλείσιμο καναλιών και αποπόλωση κυττάρων που οδηγεί σε αύξηση του επιπέδου κυτταροπλασματικού ασβεστίου και συνεπώς έκκριση ινσουλίνης (Wycherley TP,2010).

**Φαρμακοκινητική:** Οι διαφορές στις φαρμακοκινητικές και δεσμευτικές ιδιότητες των εκκριταγωγών της ινσουλίνης έχουν σαν αποτέλεσμα τις συγκεκριμένες αντιδράσεις που παράγει κάθε φάρμακο. Οι σουλφονουλουρίες μπορούν να διαιρεθούν



σε παράγοντες πρώτης και δεύτερης γενιάς. Η γλυβουρίδη (γνωστή ως γλιβενκλαμίδα στην Ευρώπη), η γλιπιζίδα, η γλικλαζίδα και η γλιμεπιρίδη είναι σουλφονουλουρίες δεύτερης γενιάς (Inzucchi SE, 2012). Οι παράγοντες νέας γενιάς είναι πιο ισχυροί και έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (Wycherley TP, 2010). Αν και οι σουλφονουλουρίες δεύτερης γενιάς είναι εξίσου αποτελεσματικές, υπάρχουν διαφορές στην απορρόφηση, το μεταβολισμό και τη διάρκεια της δράσης καθώς και στην αποτελεσματική δόση. για παράδειγμα, η γλυβουρίδη έχει δραστικούς μεταβολίτες που μπορούν να παρατείνουν τη δράση της.

### **Θειαζολιδινεδιόνες**

Δύο TZD είναι επί του παρόντος διαθέσιμες στις Ηνωμένες Πολιτείες: ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη. Στην Ευρώπη, από το 2010, η ροσιγλιταζόνη έχει ανασταλεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, με βάση τους συνολικούς κινδύνους της ροσιγλιταζόνης να υπερβαίνει τα οφέλη τους. Οι γαλλικές και γερμανικές φαρμακοβιομηχανίες διέκοψαν επίσης τη χορήγηση πιογλιταζόνης το 2011.

**Μηχανισμός δράσης:** Η TZD αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, δρώντας στους μυς, τον λιπώδη ιστό και το ήπαρ για να αυξήσει τη χρήση της γλυκόζης και να μειώσει την παραγωγή γλυκόζης. Το TZD συνδέεται με υποδοχείς που ενεργοποιούνται από τον πολλαπλασιαστή του υπεροξειδωμάτος (PPARs). Το PPAR-γ εντοπίζεται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στα μακροφάγα, στο αγγειακό ενδοθήλιο, στον λιπώδη ιστό και στα παγκρεατικά βήτα κύτταρα. Η συγκέντρωση του PPAR γάμμα αυξάνεται στον σκελετικό μυ των παχύσαρκων και διαβητικών ασθενών (Park KS, 1997). Στο κεντρικό νευρικό σύστημα η ενεργοποίηση του PPAR-γ μεσολαβεί στην αύξηση του σωματικού βάρους με την τόνωση της αυξημένης διατροφής (Ryan KK, 2011). αυτό είναι, εν μέρει, ο λόγος για το κέρδος βάρους που σχετίζεται με την TZD.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

*«Το να κρατάμε το σώμα μας σε καλή υγεία και φυσική κατάσταση, είναι καθήκον ... Διαφορετικά, δεν θα ήμασταν σε θέση να κρατήσουμε το μυαλό μας ισχυρό, καθαρό και σαφές.»*

*Benjamin Franklin*

### 3.1 Διαβήτης και Υπέρταση

Η υπέρταση και ο διαβήτης πλήττουν περίπου 74,5 εκατομμύρια και 23,6 εκατομμύρια ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες αντίστοιχα και περίπου το 75% των ασθενών με διαβήτη παρουσιάζουν ταυτόχρονη υπέρταση (Centers for Disease Control and Prevention, 2007). Και οι δύο συνθήκες αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο στους εφήβους και τους νεότερους ενήλικες (Centers for Disease Control and Prevention, 2007, Center for Disease Control of Prevention, 2010). Ο οικονομικός αντίκτυπος της υπέρτασης και του διαβήτη αποτελεί τεράστιο βάρος για την κοινωνία, με εκτιμώμενο ετήσιο κόστος 174 δισεκατομμυρίων δολαρίων για τη φροντίδα του διαβήτη και 76,6 δισεκατομμύρια δολάρια για τα προβλήματα που σχετίζονται με την υπέρταση (Center for Disease Control of Prevention, 2010, Centers for Disease, 2007). Υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των επιπλοκών του διαβήτη και της υπέρτασης. Αυτές οι επιπλοκές μπορούν να χωριστούν σε μακροαγγειακές και μικροαγγειακές διαταραχές. Οι μακροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσο. Σε διάφορες μελέτες που έχουν γίνει κατά καιρούς έχει παρατηρηθεί πως τα άτομα με υπέρταση και διαβήτη έχουν διπλάσια ολική θνητότητα και τριπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τα άτομα που πάσχουν μόνο από διαβήτη. Η καρδιαγγειακή νόσο (CVD) είναι η κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες και τόσο ο διαβήτης όσο και η υπέρταση αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου CVD (Center for Disease Control of Prevention, 2010, Centers for Disease, 2007). Οι μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια. Η κύρια αιτία μη γεννητικής τύφλωσης είναι η

αμφιβληστροειδοπάθεια που σχετίζεται με το διαβήτη και η νεφροπάθεια τελικού σταδίου είναι η διαβητική νεφροπάθεια (Centers for Disease, 2010). Επιπλέον, τα έλκη των ποδιών και η περιφερική αρτηριακή νόσο σε διαβητικούς ασθενείς αντιπροσωπεύουν τα δύο τρίτα όλων των μη τραυματικών ακρωτηριασμών στις Ηνωμένες Πολιτείες (Centers for Disease, 2007). Η υπέρταση έχει επίσης σημαντική επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης και εξέλιξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και μικροαγγειακών επιπλοκών.

## **Πρόληψη**

Είναι σαφές πως οι μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές της υπέρτασης και του διαβήτη επικαλύπτονται σημαντικά και μπορεί να μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς. Ως αποτέλεσμα αυτών των επιπλοκών οι ασθενείς βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο για τη ζωή τους και μπορεί να οδηγηθούν ακόμα και σε θάνατο. Ένα σημαντικό μέτρο πρόληψης που καθόρισαν η ADA (Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία) και η Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης είναι η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και η διατήρησή της στα  $\leq 130/80$  mmHg. Βεβαίως για να γίνει αυτό εφικτό θα πρέπει η ρύθμιση να αρχίσει πολύ πρώιμα και να διατηρηθεί σε βάθος χρόνου. Εάν η μέση αρτηριακή πίεση είναι  $\geq 140/90$  mmHg ή αν υπάρχει αλβουμιουρία ή θεραπεία τροποποίησης του τρόπου ζωής πρέπει να ξεκινήσει κατά τη δεύτερη επίσκεψη γραφείου. Εάν η αρχική πίεση αίματος είναι κατά μέσο όρο 130-139 / 80-89 mmHg και η λευκωματουρία απουσιάζει, μια αρχική δοκιμή τροποποίησης του τρόπου ζωής που περιορίζεται σε 3 μήνες είναι λογική. Σύμφωνα όμως με τη μελέτη NHANES III μόνο το 11% των υπερτασικών ατόμων με διαβήτη διατήρησαν το επιθυμητό στόχο ( $\leq 130/80$  mmHg). Ο λόγος που οδήγησε σ' αυτό το αποτέλεσμα ήταν η ανεπαρκής συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία κάτι που τους είναι σαφώς δύσκολο καθώς για να πετύχουν τον στόχο της ρύθμισης λαμβάνουν κατά μέσο όρο 3.2 φάρμακα. Ωστόσο οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κάθε μήνα με προσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος σε κάθε επίσκεψη μέχρις ότου η αρτηριακή πίεση που μετράται να είναι  $< 130/80$  mmHg σε δύο διαδοχικές επισκέψεις.

## **Θεραπεία**

### **Φαρμακοθεραπεία**

Όπως αναφέραμε παραπάνω, οι υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη δυσκολεύονται να συμμορφωθούν όσον αφορά τις θεραπείες με φάρμακα. Η καλύτερη λύση σ' αυτό το σημείο είναι η θεραπεία με συνδιασμό φαρμάκων καθώς μειώνει τον συνολικό αριθμό χρησιμοποιούμενων δίσκων, συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης λόγω μικρότερης παράληψης δόσεων και επιπλέον μειώνει τις παρενέργειες σε σχέση με τα μεμονωμένα φάρμακα. Οι κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων μεγάλου αριθμού ασθενών με διαβήτη και υπέρταση, έδειξαν μείωση των συμβάντων CVD και μικροαγγειακών επιπλοκών με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, αναστολέων MEA, αναστολέων των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARB), διϋδροπυριδίνης (DHP) και αποκλειστών διαύλων ασβεστίου (non-DHP) ) και β-αναστολείς (National Kidney Foundation, 2004, Chobanian AV, 2003).

### **Διουρητικά**

Οι θειαζιδικές διουρητικές υδροχλωροθειαζίδη, χλωροταλιδόνη και ινδαπαμίδη έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε άτομα με διαβήτη και υπέρταση (Whelton PK, 2005, Curb JD, 1996, PROGRESS Collaborative Group, 2002). Η δοκιμή ALLHAT κατέδειξε ότι σε σύγκριση με τα διαβητικά άτομα που λάμβαναν λισινοπρίλη ή αμλοδιπίνη, τα άτομα που χορηγήθηκαν σε χλωροταλιδόνη είχε ισοδύναμη μείωση στα κύρια καρδιαγγειακά τελικά σημεία αλλά είχε επίσης σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. Όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία σε άτομα με υπερτασική κατάσταση στην Αφρική και την Αμερική, οι θειαζίδες μειώνουν την αρτηριακή πίεση αποτελεσματικότερα από τους αναστολείς ACE ή ARBs (European Societies of Hypertension and Cardiology, 2003). Η υποκαλιαιμία που προκαλείται από θειαζίδες μπορεί να μετριάσει μερικά από τα καρδιαγγειακά οφέλη που εμφανίζονται με τα θειαζίδια (Franse LV, 2000) και μπορεί

να επηρεάσει περαιτέρω τον μεταβολισμό της γλυκόζης. η προσεκτική παρακολούθηση και η αντικατάσταση του καλίου είναι απαραίτητη.

## **CCB**

Τόσο τα μη DHP (diltiazem και verapamil) όσο και τα DHP CCBs (αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη και άλλα) μειώνουν τα περιστατικά CVD σε άτομα με διαβήτη και υπέρταση (Tuomilehto J 1999, Hansson L1998). Με την πιθανή εξαίρεση της νεοεμφανιζόμενης καρδιακής ανεπάρκειας, CVD δεν επηρεάζουν σημαντικά την αλβουμινουρία και είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τους αναστολείς του MEA ή τα ARBs στην επιβράδυνση της εξέλιξης της αλβουμινουρίας και μπορούν να επιβραδύνουν την πρόοδο της πρωτεϊνικής νεφρικής νόσου (Nathan S, 2005). Αντίθετα, διαβητική νεφροπάθεια.<sup>54</sup> Ωστόσο, τα DHP CCB μειώνουν αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση και μπορούν να συνδυαστούν με ασφάλεια με έναν αναστολέα ACE ή ARB για να επιβραδύνουν την πρόοδο της διαβητικής νεφροπάθειας (Nathan S,2005).

## **β-παρεμποδιστές**

Στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό, οι β-αναστολείς φαίνεται να αποτρέπουν το εγκεφαλικό επεισόδιο λιγότερο αποτελεσματικά από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με 105.951 ασθενείς που συγκρίνουν β-αναστολείς με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα διαπίστωσε ότι οι β-αναστολείς ήταν 16% λιγότερο αποτελεσματικοί για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι β-αναστολείς ήταν εξίσου αποτελεσματικοί σε σύγκριση με άλλα φάρμακα για την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου (Lindholm LH, 2005). Για τους διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, μια μεγάλη κλινική δοκιμή διαπίστωσε ότι η ARB λοσαρτάνη μείωσε τα περιστατικά CVD κατά 25% σε σύγκριση με τον β-αναστολέα ατενολόλη. σε μία μελέτη με διαβητικά υπερτασικά άτομα με σταθερή νόσο στεφανιαίας αρτηρίας, ένα σχήμα βασισμένο σε β-αναστολέα δεν μείωσε τα συμπτώματα της καρδιαγγειακής νόσου με πιο αποτελεσματικό τρόπο από το σχήμα βασισμένο σε βεραπαμίλη.<sup>20</sup> Τέλος, οι β-αναστολείς φαίνεται να είναι

λιγότερο αποτελεσματικοί από άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες για τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (Morgan TO, 2001).

### **3.2 Διαβήτης και Παχυσαρκία**

Κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα, η παχυσαρκία έχει αναδειχθεί ως ηγετική παγκόσμια ανησυχία για την υγεία μέσω των πρόσφατων περιβαλλοντικών και κοινωνικών αλλαγών, οδηγώντας στην αύξηση του σωματικού βάρους. Οι κύριοι παράγοντες είναι η κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες ή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, η ανεπαρκής σωματική δραστηριότητα και η στροφή προς έναν καλά αναπτυγμένο καθιστικό τρόπο ζωής (Yumuk V, 2015). Κατά συνέπεια, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σχεδόν διπλασιάστηκε παγκοσμίως από το 1980. Το 2014, περισσότερο από το 39% των ενηλίκων, οι οποίοι ήταν 18 ετών και άνω, ήταν υπέρβαροι, ενώ το 13% ήταν παχύσαρκοι. Επιπλέον, τουλάχιστον 41 εκατομμύρια παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) (WHO, 2016). Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για ορισμένες μη μεταδοτικές ασθένειες όπως η καρδιαγγειακή νόσο, ο διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, η στεφανιαία νόσο ή ορισμένοι τύποι καρκίνου. Εκτός αυτού, προκαλεί επίσης διαφορετικά ψυχολογικά προβλήματα ή διάφορες σωματικές αναπηρίες. Σύμφωνα με την ΠΟΥ, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία αντιπροσωπεύουν το 44% των περιπτώσεων διαβήτη, το 23% των ασθενών με ισχαιμική καρδιακή νόσο και περίπου το 7-41% ορισμένων μορφών καρκίνου (Fried M, 2013, Frühbeck G, 2013). Από αυτές τις ασθένειες, ο διαβήτης τύπου 2 σχετίζεται περισσότερο με την παχυσαρκία και ο επιπολασμός του διαβήτη που σχετίζεται με την παχυσαρκία αναμένεται να διπλασιαστεί σε 300 εκατομμύρια μέχρι το 2025 (Dyson PA, 2010). Αυτή η στενή σχέση οδήγησε επίσης στην έννοια «diabesity», υπογραμμίζοντας το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ατόμων με διαβήτη είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 2003, Hossain P, 2007). Μαζί αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας των ατόμων 7 φορές (Oldridge NB, 2001). Συνεπώς, η παχυσαρκία είναι σήμερα το μεγαλύτερο παγκόσμιο πρόβλημα χρόνιας υγείας σύμφωνα με την ΠΟΥ και εμφανίζεται ως ένα σοβαρότερο παγκόσμιο πρόβλημα υγείας από τον υποσιτισμό (Frühbeck G, 2013). Αν συνεχιστεί αυτή η τάση, το 60% του παγκόσμιου πληθυσμού θα είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο μέχρι το έτος 2030

(Kelly T, 2008, Finucane MM,2011).

Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, η μείωση του βάρους θεωρείται ως ο βασικός θεραπευτικός στόχος στην πρόληψη και τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2. Για τα άτομα που έχουν ήδη προχωρήσει σε προ-διαβήτη, η Φινλανδική Μελέτη Πρόληψης του Διαβήτη έδειξε ότι ένα εντατικό πρόγραμμα διατροφής και άσκησης μείωσε το συνολικό κίνδυνο για διαβήτη κατά 58% (Lindström J, 2003). Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν στο Πρόγραμμα Πρόληψης του Διαβήτη, όπου η μέτρια απώλεια βάρους με παρεμβολή στον τρόπο ζωής σε έναν παχύσαρκο πληθυσμό με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη θα μπορούσε να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη κατά 58%, ενώ η μετορμίνη μόνο μείωσε μόνο το 31% (Knowler WC, 2002). Δυστυχώς, αυτή η μελέτη δεν παρείχε στοιχεία σχετικά με τον συνδυασμό των δύο στρατηγικών. Παρόλα αυτά, η βελτίωση της ευαισθησίας και της έκκρισης ινσουλίνης μπορεί να συσχετιστεί άμεσα με μειωμένο κίνδυνο διαβήτη. Σε άλλη μελέτη, κάθε 1 kg απώλεια βάρους κατά το πρώτο έτος της διάγνωσης του διαβήτη συσχετίστηκε με 3-4 μήνες παρατεταμένης επιβίωσης και μια απώλεια βάρους των 10 kg συσχετίστηκε με την αποκατάσταση του 35% του προσδόκιμου ζωής (Lean ME, 1990).

Για άτομα με διαβήτη, οι Williamson et al. (Williamson DF, 2000) θα μπορούσε να αποδείξει ότι μια εκ προθέσεως απώλεια βάρους των 10 κιλών, όπως φαίνεται στην Αμερικανική Μελέτη Πρόληψης Καρκίνου της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας, μείωσε τη συνολική θνησιμότητα των ατόμων με διαβήτη γύρω στο 25%. Άλλες κλινικές μελέτες όπως η μελέτη Look AHEAD υπογράμμισαν τα ευεργετικά αποτελέσματα της απώλειας βάρους σε ασθενείς με διαβήτη. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η απώλεια 5-10% του σωματικού βάρους μπορεί να βελτιώσει τη συνολική καταλληλότητα, να μειώσει τα επίπεδα HbA1c, να βελτιώσει τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων και να μειώσει τη χρήση αντιυπεργλυκαιμικών, αντιυπερτασικών και λιπιδίων φαρμάκων μετά από 1 έτος (Wing RR, 2011, Look ARG, 2010). Επιπλέον, η απώλεια βάρους υποστήριξε τη μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης και την άφεση της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο ή τουλάχιστον μείωσε τη σοβαρότητα της (Foster GD, 2009, Rubin RR, 2014). Είναι ενδιαφέρον ότι η απώλεια βάρους > 5% φαίνεται να είναι απαραίτητη για αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα. Δεδομένου ότι αυτό απαιτεί εντατικές παρεμβάσεις,

συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της ενέργειας και της τακτικής σωματικής δραστηριότητας, αυτή η απώλεια βάρους μπορεί να μην είναι μια ρεαλιστική στρατηγική πρωτοβάθμιας θεραπείας για όλους τους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ενθαρρύνονται να μειώσουν την ενεργειακή τους πρόσληψη, η οποία μπορεί - ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους - να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο (Franz MJ, 2016). Εκτός αυτού, τα κατάλληλα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για εκείνους τους ασθενείς, που εξακολουθούν να αγωνίζονται με τους στόχους διαχείρισης βάρους τους.

## Πρόληψη

Δεδομένου ότι η παχυσαρκία είναι τόσο διαδεδομένη και δεδομένου του πόσο δύσκολο είναι να αντιμετωπιστεί, η πρόληψη είναι ιδιαίτερα σημαντική. Για να αποφευχθεί το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, οι άνθρωποι θα πρέπει να τρώνε και να πίνουν σύμφωνα με τις διατροφικές τους ανάγκες, να ασκούν τακτική άσκηση και να ελέγχουν τακτικά το βάρος τους (επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων [EL] 1-4, βαθμός σύστασης). Όσον αφορά τη διατροφή, πρέπει να καταναλώνουν λιγότερα τρόφιμα με υψηλή ενεργειακή πυκνότητα και περισσότερα τρόφιμα με χαμηλή ενεργειακή πυκνότητα. Τα τρόφιμα που έχουν χαμηλή ενεργειακή πυκνότητα λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε νερό ή ίνες, όπως τα προϊόντα με ολικής αλέσεως, τα φρούτα και τα λαχανικά, είναι σχετικά πιο γεμάτα και έχουν χαμηλό ενεργειακό περιεχόμενο (Bes-Rastrollo M, 2008). Σύμφωνα με το γερμανικό κολλέγιο γενικών ιατρών και οικογενειακών ιατρών (DEGAM, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin), δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για να υποστηριχθεί η άποψη ότι τα άτομα με ΔΜΣ άνω των 25 κιλών / m<sup>2</sup> θα πρέπει να αποφεύγουν τα πλούσια σε ενέργεια τρόφιμα. Η Γερμανική Εταιρεία Διατροφικής Ιατρικής (DGEM, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) λέει επίσης ότι μια μεσογειακή διατροφή συμβάλλει στην πρόληψη του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας.

Η κατευθυντήρια γραμμή αναφέρει επίσης ότι η κατανάλωση αλκοόλ, ταχυφαγείων και ζαχαρούχων ποτών πρέπει να μειωθεί (EL 2, RG B) (Sayon-Orea C, 2011). Το γρήγορο φαγητό συχνά περιέχει υψηλό ποσοστό λίπους και ζάχαρης και είναι



συνεπώς πολύ πυκνό (Rosenheck R 2008). Όχι μόνο τα ποτά που έχουν υποστεί ζάχαρη, αλλά και οι χυμοί φρούτων και τα ποτά με βάση το χυμό, έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη και δεν γεμίζουν πολύ (Vartanian LR, 2007).

Ένας αδρανής τρόπος ζωής με συχνή συνεδρίαση που παρακολουθεί τηλεόραση ή στο διαδίκτυο και παρόμοιες δραστηριότητες προωθεί την αύξηση του σωματικού βάρους (EL 1-4, RG B). Η άσκηση στις καθημερινές δραστηριότητες και ως άσκηση αναψυχής έχει προληπτικό αποτέλεσμα. Αυτός ο στόχος επιτυγχάνεται καλύτερα με σωματική άσκηση με βάση την αντοχή (χρήση μεγάλων μυϊκών ομάδων) για περισσότερο από 2 ώρες την εβδομάδα (Donnelly JE, 2009).

## **Θεραπεία**

### **Διαιτητική θεραπεία**

Τα παχύσαρκα άτομα θα πρέπει να λαμβάνουν εξατομικευμένες διατροφικές συστάσεις προσαρμοσμένες στους θεραπευτικούς τους στόχους και στο προφίλ κινδύνου. Αυτό μπορεί να είναι επιτυχής μόνο μακροπρόθεσμα εάν ο ασθενής συμφωνήσει με μια αλλαγή στον τρόπο ζωής και τις συστάσεις που είναι εφικτές στην καθημερινή ζωή. Δεν έχουν δημοσιευθεί έγκυρες μελέτες σχετικά με αυτή τη σύσταση.

Για να πραγματοποιηθεί διαιτητική θεραπεία, θα πρέπει να προσφέρονται συμβουλές διατροφής (μεμονωμένα ή σε ομάδες) στο πλαίσιο του προγράμματος ιατρικής διαχείρισης. Οι συνεδρίες ομάδων είναι συνήθως πιο αποτελεσματικές από τις μεμονωμένες συνεδρίες (Wing RR, 2011).

Για τη μείωση του βάρους, στους ασθενείς θα πρέπει να συνιστώνται μορφές διατροφής που σε αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγούν σε έλλειμμα ενέργειας αλλά δεν βλάπτουν την υγεία.

Για να μειωθεί το σωματικό βάρος, ο στόχος πρέπει να είναι να ακολουθήσετε μια δίαιτα μείωσης που θα προκαλέσει έλλειμμα ενέργειας περίπου 500 kcal / ημέρα ή

και περισσότερο σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Για να επιτευχθεί αυτό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες στρατηγικές διατροφής:

- ✚ Μείωση στην κατανάλωση λίπους
- ✚ Μείωση στην κατανάλωση υδατανθράκων
- ✚ Μείωση στην κατανάλωση λίπους και υδατανθράκων
- ✚ Αυξημένη άσκηση

Η αποτελεσματική απώλεια βάρους απαιτεί > 150 λεπτά / εβδομάδα άσκησης με ρυθμό κατανάλωσης ενέργειας 1200 έως 1800 kcal / εβδομάδα (Wing RR, 2011). Μόνο η κατάρτιση αντοχής δεν είναι πολύ αποτελεσματική για τη μείωση του βάρους (Franz MJ, 2016). Η ποσότητα ενέργειας που καταναλώνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης συχνά υπερεκτιμάται. Όταν χρησιμοποιούνται μεγάλες ομάδες μυών, η ένταση είναι μέτρια έως υψηλή και η άσκηση είναι μακράς διάρκειας, μπορεί να αναμένεται απώλεια βάρους. Οι καλά ελεγχόμενες μελέτες και μετα-αναλύσεις δείχνουν μείωση βάρους περίπου 2 κιλών και περίπου 6% απώλεια κοιλιακού λίπους σε 6 έως 12 μήνες.

### **Παρεμβάσεις για τροποποίηση συμπεριφοράς**

Οι παρεμβάσεις που βασίζονται σε μια προσέγγιση συμπεριφοράς, σε μια ομάδα ή μεμονωμένη ρύθμιση, πρέπει να αποτελούν μέρος ενός προγράμματος μείωσης βάρους. Η παρέμβαση θα πρέπει να στοχεύει κατά κύριο λόγο στη μεταβολή του τρόπου ζωής όσον αφορά τη διατροφή και την άσκηση και μπορεί να πραγματοποιείται από ειδικευμένους μη ψυχοθεραπευτές. Εάν η συμπτωματολογία που συνοδεύει το υπερβολικό βάρος ή την παχυσαρκία είναι πιο σοβαρή (π.χ. συμπτωματολογική κατάθλιψη, διατροφικές διαταραχές, προβλήματα κινητοποίησης), οι ψυχίατροι ή οι ψυχοθεραπευτές πρέπει να συμμετέχουν στη διαχείριση ασθενών και οι ασθενείς θα πρέπει να υποστηρίζονται στη διατροφική τους θεραπεία και άσκηση (Williamson DF, 2000) .

### **Φάρμακα που μειώνουν το βάρος**

Η φαρμακευτική θεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε συνδυασμό με ένα βασικό πρόγραμμα (διατροφή, άσκηση, συμπεριφορική θεραπεία). Το μόνο φάρμακο που μπορεί να ληφθεί υπόψη είναι η ορλιστάτη. Η θεραπεία με ορλιστάτη ενδείκνυται σε ασθενείς με ΔΜΣ πάνω από 28 kg / m<sup>2</sup>, οι οποίοι έχουν επίσης άλλους παράγοντες κινδύνου ή συνοδές, ή με ΔΜΣ > 30 kg / m<sup>2</sup> που έχουν απώλεια βάρους μικρότερη από 5% μετά από 6 μήνες στο βασικό πρόγραμμα (Williamson DF, 2000).

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και BMI ≥30 kg / m<sup>2</sup> μπορεί, εάν ο γλυκαιμικός έλεγχος τους είναι ανεπαρκής στη μετφορμίνη, να χρησιμοποιούν επίσης μιμητικά GLP-1 και αναστολείς SGLT2 (EL 1, RG 0). Αυτά τα φάρμακα πρέπει να θεωρούνται ως μια εναλλακτική λύση στα αντιδιαβητικά φάρμακα που προάγουν την αύξηση του βάρους, όπως οι σουλφονουλιδίες, οι γλιινίδες, οι γλιταζόνες και η ινσουλίνη (Williamson DF, 2000).

### **Μακροπρόθεσμη σταθεροποίηση βάρους**

Τα μέτρα σταθεροποίησης του σωματικού βάρους μακροπρόθεσμα θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις πτυχές της διατροφής, της άσκησης και της συμπεριφορικής θεραπείας μαζί με τα κίνητρα του εμπλεκόμενου ασθενούς.

Για τη στήριξη της σταθεροποίησης βάρους, οι θεραπείες και οι διαβουλεύσεις θα πρέπει να διατίθενται μακροπρόθεσμα μετά την επιτυχή απώλεια βάρους και θα πρέπει να περιλαμβάνουν τη γνωστική συμπεριφορική θεραπεία (Williamson DF, 2000).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται, μετά από μια περίοδο μείωσης του σωματικού βάρους, να διατηρούν αυξημένο επίπεδο σωματικής άσκησης. Η εμπειρία έχει δείξει ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς που διατηρούν το βάρος τους μετά από μια περίοδο απώλειας βάρους παρέμειναν ή έγιναν σωματικά δραστήριοι (Williamson DF, 2000). Μετά την απώλεια 7 έως 14 κιλών, τα σωματικά ενεργά άτομα ανακτούν το ήμισυ του χαμένου βάρους τους μέσα σε 1 έως 2 χρόνια

### **Χειρουργική επέμβαση σε εξαιρετικά παχύσαρκους ασθενείς**

Για τους εξαιρετικά παχύσαρκους ασθενείς πρέπει να εξεταστεί η χειρουργική επέμβαση. Σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία, η χειρουργική θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική όσον αφορά τη μείωση του σωματικού λίπους, τη βελτίωση των ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τη μείωση του κινδύνου θνησιμότητας.

Η χειρουργική θεραπεία μπορεί επίσης να δοθεί ως πρωταρχική θεραπεία, χωρίς προηγούμενη συντηρητική θεραπεία, εάν η συντηρητική θεραπεία κρίνεται ότι δεν έχει καμία πιθανότητα επιτυχίας ή η υγεία του ασθενούς δεν επιτρέπει την καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης προκειμένου να επιχειρηθεί βελτίωση με μείωση του βάρους. Ασθενείς με σοβαρή ταυτόχρονη ασθένεια, BMI  $\geq$  50 kg / m<sup>2</sup> και δύσκολες ψυχοκοινωνικές συνθήκες είναι επιλέξιμες. Η DGEM θεωρεί τη χειρουργική επέμβαση όπως υποδεικνύεται σε ασθενείς που είναι ακίνητοι, στους οποίους η θεραπεία με βάση τη διατροφή απέτυχε και σε ασθενείς με υψηλή απαίτηση ινσουλίνης.

### **3.3 Διαβήτης και Υπερλιπιδαιμία**

Είναι γνωστό εδώ και πολλές δεκαετίες πως στα διαβητικά άτομα υπάρχει ένα αυξημένο ποσοστό αθηροσκλήρυνσης. Η αθηροσκλήρωση προσβάλλει τα στεφανιαία και τα περιφερικά αγγεία με αποτέλεσμα να είναι η βασική αιτία για τα καρδιακά εμφράγματα και για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά. Κάποιοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της αθηροσκλήρυνσης σε άτομα με διαβήτη είναι η παχυσαρκία, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, νεφρική βλάβη κ.α. Η σημαντικότερη όμως πιθανή αιτία για την αυξημένη αθηροσκλήρυνση είναι η υπερλιπιδαιμία, δηλαδή η αύξηση των λιπιδίων του αίματος (VLDL, HDL, LDL). Διάφορες μελέτες σχετικά με τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος των ατόμων με διαβήτη έχουν παρουσιάσει αντικρουόμενα αποτελέσματα λόγω μη σωστής επιλογής ασθενών καθώς και λόγω άλλων παραγόντων όπως παχυσαρκία, φύλο, τύπου διαβήτη κ.α. Ωστόσο, παρατηρείται συχνότερα υψηλή αύξηση των VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες) και σε μικρότερο ποσοστό των LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη). Εκτός από τις δύο αυτές λιποπρωτεΐνες ο διαβήτης προσβάλλει και τις HDL λιποπρωτεΐνες οι οποίες προστατεύουν τον οργανισμό από την αθηροσκλήρυνση.

## Πρόληψη

Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία από κλινικές δοκιμές για τον προσδιορισμό της επίδρασης διαφόρων διαιτητικών παρεμβάσεων στη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι παρατηρητικές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς που αναφέρουν υγιεινότερες διατροφές και μεγαλύτερη σωματική δραστηριότητα έχουν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα (American Diabetes Association 2004, American Diabetes Association, American Diabetes Association, 2004). Η ADA έχει κάνει συστάσεις τόσο για την ιατρική διατροφική θεραπεία (MNT) (American Diabetes Association 2004) όσο και για τη σωματική δραστηριότητα (American Diabetes Association, 2004). Η απώλεια βάρους και η αυξημένη σωματική δραστηριότητα θα οδηγήσουν σε μειωμένα τριγλυκερίδια και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης HDL και επίσης σε μέτρια μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Οι ασθενείς με διαβήτη που είναι υπέρβαροι πρέπει να λαμβάνουν συνταγή για MNT και για αυξημένη σωματική δραστηριότητα. Η αναλογία των κορεσμένων λιπαρών στο σχέδιο γεύματος πρέπει να μειωθεί. Η ADA προτείνει την αύξηση είτε του υδατανθράκων είτε του μονοακόρεστου λίπους για να αντισταθμιστεί η μείωση των κορεσμένων λιπαρών. Ορισμένες μελέτες (αλλά όχι όλες) δείχνουν ότι μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά μπορεί να έχει καλύτερες μεταβολικές επιδράσεις από μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, αν και άλλοι ειδικοί έχουν προτείνει ότι μια τέτοια διαιτητική τροποποίηση μπορεί να καταστήσει πιο δύσκολη την απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη.

### Λιπαντικοί Παράγοντες

Η επιλογή της στατίνης θα πρέπει να εξαρτάται κυρίως από τη μείωση της LDL που απαιτείται για την επίτευξη του στόχου ( $<100 \text{ mg / dl}$  [ $2,60 \text{ mmol / l}$ ]) και από την

κρίση του θεράποντος ιατρού.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι υψηλότερες δόσεις στατίνης μπορεί να είναι μετρίως αποτελεσματικές στη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (αν και όχι απαραίτητα στην αύξηση των επιπέδων HDL) και έτσι μπορεί να μειώσει την ανάγκη συνδυασμένης θεραπείας. Με τη χρήση στατίνων, τα επίπεδα της LDL μπορούν να μειωθούν σε <50 mg / dl (1,30 mmol / l). Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας σε τέτοια χαμηλά επίπεδα LDL. Η χρήση θεραπειών με πολύ υψηλή δόση (π.χ. σιμβαστατίνη 80 mg ή ατορβαστατίνη 40 ή 80 mg) για τη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαϊμίας πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης LDL και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων.

## **Θεραπεία**

### **Φαρμακολογικές επεμβάσεις**

#### **Στατίνες (αναστολείς 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-ΟοΑ αναγωγής)**

Τα οφέλη της θεραπείας με στατίνη στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων έχουν αποδειχθεί σαφώς. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με διαβήτη επειδή η αθηρογένεση των σωματιδίων LDL είναι αυξημένη στον διαβήτη. Η πρωτοβάθμια μελέτη Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) έδειξε σχετική μείωση του κινδύνου κατά 37% σε 5 χρόνια θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Colhoun HM, 2005). Ο διαβήτης αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο 2-4 φορές (National Diabetes Fact Sheet, 2007) και η μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 50-75% θα ήταν απαραίτητη για την αποκατάσταση του κινδύνου σε άτομα με διαβήτη. Είναι σημαντικό ότι η αθηροσκλήρωση είναι μια ασθένεια του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων και τα φάρμακα με αποτελέσματα στην πραγματική θέση της νόσου, όχι μόνο στις συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, μπορεί να είναι τα πιο επωφελή. Οι «πλειοτροπικές» επιδράσεις των στατίνων είναι σημαντικές: μειώνουν την περιεκτικότητα σε λιπίδια του πυρήνα της πλάκας, μειώνουν τον αριθμό των φλεγμονωδών κυττάρων, μειώνουν τη δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεϊνάσης της

μήτρας και ενεργοποιούν τον ιστικό παράγοντα και αναστέλλουν τη ρήξη της πλάκας (Westerweel PE, 2004, Davignon J. 2004).

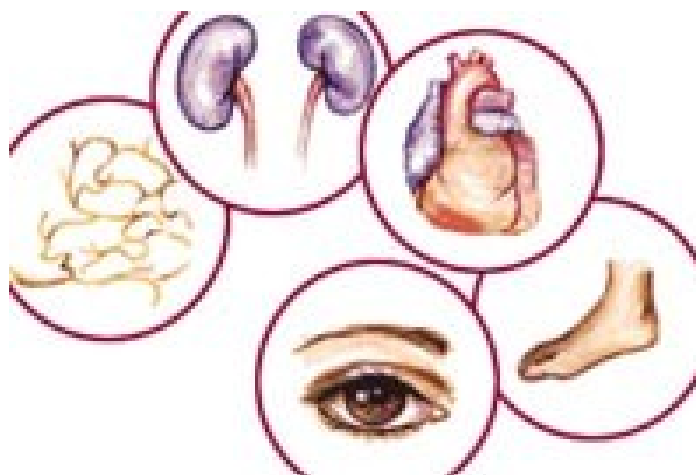
### **Νικοτινικό Οξύ**

Το νικοτινικό οξύ είναι αποτελεσματικό στη μείωση της παραγωγής VLDL, μειώνοντας τα τριγλυκερίδια και αυξάνοντας την HDL-C. Έχει μέτρια ευεργετικά αποτελέσματα στην LDL-C και αποδεδειγμένα ευεργετικά αποτελέσματα στις κλινικές εκβάσεις. Παρενέργειες που περιλαμβάνουν έξαψη, υπεργλυκαιμία, δυσπεψία, ηπατική τοξικότητα και ουρική αρθρίτιδα είναι συνήθως διαχειρίσιμες, ειδικά με νεότερα παρασκευάσματα παρατεταμένης απελευθέρωσης. Λαμβάνοντας υπόψη τα πιθανά οφέλη, το νικοτινικό οξύ δεν χρησιμοποιείται επαρκώς.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

«Ο μόνος τρόπος να διατηρήσεις την υγεία σου είναι να τρως αυτά που δεν θέλεις, να πίνεις αυτά που δεν σου αρέσουν και να κάνεις αυτά που θα προτιμούσες να μην έκανες.»

*Μαρκ Τουαίην, 1835-1910, Αμερικανός συγγραφέας*



Ο παγκόσμιος επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη προβλέπεται να αυξηθεί δραματικά τις προσεχείς δεκαετίες, από 382 εκατομμύρια το 2013 σε 592 εκατομμύρια μέχρι το 2035 (Guariguata L, 2013, Nanditha A, 2016). Ο διαβήτης τύπου 2 (T2D) ειδικότερα έχει ήδη επιτύχει επίπεδα επιδημίας, ενώ ο διαβήτης τύπου 1 (T1D) αυξάνεται σε συχνότητα (Stitt AW, 2016). Οι ασθενείς με διαβήτη υποφέρουν από πολλές περιστασιακές και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές οι οποίες διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Οι οξείες επιπλοκές εμφανίζονται όταν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος αυξάνονται (υπεργλυκαιμία) ή μειώνονται (υπογλυκαιμία). Στην υπεργλυκαιμία ανήκουν η διαβητική κετοξέωση και διαβητικό κώμα που παρατηρούνται στον τύπου I διαβήτη και η υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση που παρατηρείται στον τύπου II διαβήτη. Οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη διακρίνονται σ'αυτές που οφείλονται στην προσβολή μικρών αγγείων (διαβητική μικροαγγειοπάθεια) και σε εκείνες που οφείλονται στην προσβολή μεγάλων αγγείων (διαβητική μακροαγγειοπάθεια). Στις μικροαγγειακές επιπλοκές



ανήκουν η αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια, ενώ στις μακροαγγειακές επιπλοκές ανήκουν η περιφερική αγγειοπάθεια, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια.

## **4.1 Οξείες επιπλοκές**

### **Διαβητική κετοξέωση και διαβητικό κώμα (ΔΚΟ)**

Η διαβητική κετοξέωση είναι μια επικίνδυνη επιπλοκή που παρατηρείται σε άτομα με διαβήτη τύπου I και χαρακτηρίζεται από αφυδάτωση λόγω υπεργλυκαιμίας (δίψα, ξηρό δέρμα, αδυναμία, υπόταση, κακουχία) και μεταβολική οξέωση λόγω κέτωσης που μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια συνείδησης, υπνηλία, λήθαργο και κώμα. Είναι μια κατάσταση πλήρως αναστρέψιμη αν ο ασθενής υποβληθεί στην κατάλληλη και έγκαιρη θεραπεία που περιλαμβάνει την χορήγηση υγρών (για την αφυδάτωση), ινσουλίνης (για την κέτωση) και καλίου (ρύθμιση ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών).

### **Υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση (ΥΥΚ)**

Η κατάσταση αυτή παρατηρείται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Σ' αυτήν την περίπτωση έχουμε απουσία κετοξέωσης, υψηλά επίπεδα γλυκόζης (>600mg/dl) και υψηλή αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Διάφοροι παράγοντες που οδηγούν στην κατάσταση αυτή είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η παγκρεατίτιδα, η σηψαιμία, η αιμορραγία και λήψη φαρμάκων. Τα πιο σημαντικά μέτρα της θεραπείας είναι η ενυδάτωση και η χορήγηση ινσουλίνης για μείωση της υπεργλυκαιμίας. Και σ' αυτήν την περίπτωση χρειάζονται συμπληρώματα καλίου, αλλά λιγότερα απ' ότι χρειάζονται στην κετοξέωση.

## Υπογλυκαιμία

Με τον όρο υπογλυκαιμία εννοούμε την κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα του σακχάρου του αίματος μειώνονται κάτω του φυσιολογικού. Η έναρξή της είναι ξαφνική και τα επίπεδα της γλυκόζης φτάνουν συνήθως <45- 60 mg/dl. Παρατηρείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου I και κάποιες φορές σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II που λαμβάνουν αντιδιαβητικά φάρμακα. Τα αίτια της υπογλυκαιμίας διακρίνονται σε εκείνα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της νηστείας (υπογλυκαιμία νηστείας) και σε εκείνα που προέρχονται από ένα ερέθισμα (αντιδραστική υπογλυκαιμία). Η διάκρισή τους γίνεται συνήθως μετά τη λήψη του ιστορικού του ασθενούς. Τα κυρίως αίτια που οδηγούν σε υπογλυκαιμία είναι η λανθασμένη δόση χορήγησης ινσουλίνης, τα υπογλυκαιμικά φάρμακα, η πρόσληψη ανεπαρκούς ποσότητας υδατανθράκων και η έντονη σωματική δραστηριότητα. Τα συμπτώματα που παρατηρούνται στην υπογλυκαιμία είναι ζάλη, κόπωση, έλλειψη συγκέντρωσης, πείνα, ναυτία, ταχυπαλμία, έντονη εφίδρωση, σπασμοί, παραισθήσεις κ.α. Για την διάγνωση, εκτός από την παρατήρηση συμπτωμάτων χρησιμοποιούνται ταινίες αντιδραστηρίων και μετρητές γλυκόζης για την επιβεβαίωση της υπογλυκαιμίας. Επειδή όμως αυτές οι μέθοδοι είναι ανακριβείς σε χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος, η καλύτερη λύση για οριστική διάγνωση είναι οι κανονικές εργαστηριακές μετρήσεις, όπου η συλλογή αίματος γίνεται σε σωλήνα με φθοριούχα για να παρεμποδιστεί η γλυκόλυση. Η καλύτερη αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας είναι η πρόληψη, που περιλαμβάνει τη λήψη της σωστής δόσης ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων και τη σωστή κατανομή των γευμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας με πρόσληψη επαρκούς ποσότητας υδατανθράκων.

Επιπλοκές	Διάγνωση
Διαβητική κετοξέωση και διαβητικό κώμα	Αέρια αρτηριακού αίματος (ΑΑΑ) Γενική αίματος Γενική ούρων Προσδιορισμός γλυκόζης, ηλεκτρολύτων Μέτρηση ουρίας, κρεατινίνης Καλλιέργειες αίματος/ούρων Ηλεκτροκαρδιογράφημα

	Ακτινογραφία θώρακος Κετόνες αίματος/ούρων
Υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση	Αέρια αρτηριακού αίματος (ΑΑΑ) Γενική αίματος Γενική ούρων Γλυκόζη πλάσματος Ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες Ωσμωτικότητα Κετόνες αίματος/ούρων Καλλιέργειες αίματος/ούρων Ακτινογραφία θώρακος Ηλεκτροκαρδιογράφημα

i) >250	i) >600
ii) <7,00	ii) >7,30
iii) <10	iii) >15
iv) Θετική	iv) Αρνητική ή ασθενώς θετική
v) Θετική	v) Αρνητική ή ασθενώς θετική
vi) Ποικίλη	vi) >320
vii) >12	vii) Ποικίλο
viii) Λήθαργος/κόμα	viii) Λήθαργος/κόμα

## 4.2 Χρόνιες επιπλοκές

## Μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη

### 4.2.1 Διαβητική Νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια ομάδα κλινικών συνδρόμων που προσβάλλουν διαφορετικά τμήματα του νευρικού συστήματος. Αποτελεί την επιπλοκή με το μεγαλύτερο επιπολασμό 45-50% στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με την αμφιβληστροειδοπάθεια 25-30% και την νεφροπάθεια 20%. Η σημαντικότερη αιτία που φαίνεται να οδηγεί τους ασθενείς σε διαβητική νευροπάθεια είναι η υψηλές τιμές σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία). Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την επιπλοκή αυτή είναι η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η προχωρημένη ηλικία κ.α. Η διαβητική νευροπάθεια επηρεάζει διάφορα μέρη του σώματος προκαλώντας συμπτώματα που κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά και εξαρτώνται από τον τύπο της νευροπάθειας. Ανάλογα με την περιοχή του σώματος που προσβάλλει, η διαβητική νευροπάθεια εμφανίζεται ως αυτόνομη νευροπάθεια και ως διαβητική πολυνευροπάθεια (περιφερική νευροπάθεια).

Η αυτόνομη νευροπάθεια συνήθως εκδηλώνεται ως ορθοστατική υπόταση και μείωση του αγγειοκινητικού τόνου. Ωστόσο, οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν εξασθένιση στην καρδιαγγειακή, γαστρεντερική και ουρογεννητική λειτουργία. Η καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί ως ορθοστατική υπόταση, έλλειψη κανονικής μεταβολής της καρδιακής συχνότητας, ταχυκαρδία ανάπαυσης, και ακόμη και αιφνίδιο θάνατο. Η παρουσία της αυτόνομης νευροπάθειας εντοπίζει ασθενείς με υψηλό κίνδυνο CVD και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη στρωματοποίηση κινδύνου ανεξάρτητα από άλλους δείκτες κινδύνου CVD (Tesfaye S, 2010). Οι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας περιλαμβάνουν υπεργλυκαιμία, διαβητική περιφερική νευροπάθεια, νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια, υπέρταση, παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία (Tesfaye S,2010).

Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια επηρεάζει περίπου το 70% των διαβητικών ασθενών και είναι η κύρια αιτία του ακρωτηριασμού του ποδιού. Η παθογένεση της περιφερικής νευροπάθειας δεν είναι καλά κατανοητή, αλλά θεωρείται ότι σχετίζεται με την εξασθένιση της ροής του αίματος, την απομελελινίωση των νεύρων και τη φλεγμονή. Ωστόσο, είναι επίσης γνωστό ότι η περιφερική νευροπάθεια αναπτύσσεται

στο παρασκήνιο της μακροχρόνιας υπεργλυκαιμίας και σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές: αυξημένη ροή πολυόλης, συσσώρευση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, λιπιδικές διαταραχές και οξειδωτικό stress (Adler AI, 2003). Η υπεργλυκαιμική έκθεση φαίνεται να είναι η πλέον σημαντική συνάφεια κινδύνου και αυστηρός έλεγχος γλυκαιμίας συνιστάται να σταθεροποιηθεί και μερικές φορές να βελτιωθούν τα συμπτώματα (Adler AI, 2003).

Με βάση των πολλών μελετών που έχουν γίνει τελευταία, έχει παρατηρηθεί πως η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί πιθανώς την πρώτη επιπλοκή που παρατηρείται στη διάρκεια του διαβήτη και η άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή. Η διάγνωση βασίζεται στα κλινικά συμπτώματα, την καλή λήψη ιστορικού του ασθενούς, την νευρολογική εξέταση, την ποσοτική εκτίμηση αισθητικότητας και τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στη συνέχεια, γίνεται η σταδιοποίηση της διαβητικής νευροπάθειας σε τέσσερα στάδια. Στάδιο 0: απουσία συμπτωμάτων και λιγότερα από δύο παθολογικά ευρήματα στις λειτουργικές δοκιμασίες. (συμπεριλαμβάνονται και οι δοκιμασίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος). Στάδιο 1: απουσία συμπτωμάτων αλλά δύο ή περισσότερα παθολογικά ευρήματα στις λειτουργικές δοκιμασίες (απουσία οποιασδήποτε άλλης αιτίας νευροπάθειας). Στάδιο 2: συμπτώματα ήπιου βαθμού μαζί με δύο ή περισσότερα παθολογικά ευρήματα στις λειτουργικές δοκιμασίες. Στάδιο 3: συμπτώματα που οδηγούν σε αναπηρία μαζί με δύο ή περισσότερα παθολογικά ευρήματα στις λειτουργικές δοκιμασίες. Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί ένα περίπλοκο και δύσκολο πρόβλημα προς λύση για τον θεράποντα ιατρό και αντίστοιχα μία χρόνια δύσκολη επιπλοκή για τον ασθενή, καθώς τον επηρεάζει στην καθημερινότητά του αλλά και στην ψυχική διάθεσή του. Επομένως είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνονται μέτρα πρόληψης για την αποφυγή της. Τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν την διατήρηση των επιπέδων του σακχάρου του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα, τακτική σωματική άσκηση και τη σωστή λήψη φαρμάκων που έχουν χορηγηθεί από τον ιατρό στους ασθενείς.

#### **4.2.1.1 Διαβήτης και ακρωτηριασμός του ποδιού**

Τα στοιχεία των ιατρείων για τα διαβητικά κλινικά στοιχεία δείχνουν ότι ο διαβήτης

τύπου 2 είναι παρών στο 5,37% του ενήλικου πληθυσμού, ωστόσο οι επιδημιολογικές μελέτες που διεξάγονται σε διάφορες περιοχές υποδηλώνουν διπλάσια συχνότητα (Łopatyński J, 2001). Αυτό σημαίνει ότι ένας πολύ παρόμοιος αριθμός ατόμων δεν γνωρίζει ότι έχει διαβήτη. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ασθενών στους οποίους γίνεται διάγνωση όταν εμφανίζονται ήδη επιπλοκές του διαβήτη (π.χ. πόδι διαβητικό). Σύμφωνα με τους Abouaesh et al. το διαβητικό πόδι εμφανίζεται στο 15% του γενικού πληθυσμού με διαβήτη και εκτιμάται ότι επηρεάζει το 2-12,1% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 (Harrich M, 2007, Abouaesha F, 2001).

Το διαβητικό πόδι είναι μία μακροχρόνια επιπλοκή του διαβήτη που αναπτύσσεται με την παρουσία της νευροπάθειας και της περιφερικής αρτηριακής νόσου (PAD) ως βασικούς αιτιολογικούς παράγοντες (Hurley L, 2013). Οι βλάβες των αισθητικών νευρικών ινών οφείλονται στην εξασθενημένη αίσθηση του πόνου, της θερμοκρασίας και των κραδασμών που οδηγούν σε συχνές, πρώτες απατηλές βλάβες ποδιών με τύλους και τραύματα ως επακόλουθο. Η κινητική νευροπάθεια έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια των λειτουργιών των μυών των ποδιών, που οδηγεί σε παραμόρφωση στο σχήμα του ποδιού και αυξάνει τον κίνδυνο τραυματισμού. Η χαρακτηριστική τριάδα: νευροπάθεια, παραμόρφωση και τραυματισμός υπάρχει στο 60% των ασθενών (Reiber G, 1999). Ο λόγος επανεμφάνισης είναι πολύ υψηλός, επηρεάζοντας το 25-80% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 ανά έτος (Lavery L, 2007).

Αρκετές μελέτες έδειξαν 15-46 φορές υψηλότερο κίνδυνο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (LLA) σε ασθενείς με διαβήτη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, η νευροπάθεια ως συνέπεια μακροχρόνιου διαβήτη, είναι μια αιτία 50-70% των μη τραυματικών LLA (Abouaesha F, 2001, Holzer S, 1998). Σύμφωνα με τους Mayfield et al, οι πιθανότητες LLA σε ασθενείς με τρεις ή τέσσερις παράγοντες κινδύνου (νευροπάθεια, PAD, παραμόρφωση οστού ποδιού και ιστορικό τραυμάτων στο πόδι) είναι 9 φορές υψηλότερες σε σύγκριση με ασθενείς με μόνο έναν παράγοντα κινδύνου (Sun JH, 2012). Επιπλέον, ένας ακρωτηριασμός αυξάνει τον κίνδυνο μεταγενέστερης LLA και θνησιμότητας ασθενών. Η θνησιμότητα εντός του πρώτου μήνα μετά το LLA είναι 8,5% των ασθενών και σε διάστημα 5 ετών φθάνει το 39-68% (Tesfaye S, 2005) Επιπλέον, τα έξοδα θεραπείας με διαβητικό πόδι απορροφούν περίπου το 15% του συνολικού προϋπολογισμού νοσηλείας για διαβήτη (Abouaesha F, 2001).

Το αποτέλεσμα των μελετών συμβάλλουν στην ανάπτυξη της γνώσης σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για το διαβητικό πόδι στον πληθυσμό με διαβήτη τύπου 2. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να είναι χρήσιμα στην κλινική πρακτική για την ταυτοποίηση ατόμων που είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη διαβητικού ποδιού. Οι μελέτες μας έδειξαν ότι οι ψηλοί άνδρες με διαβήτη τύπου 2 διατρέχουν υψηλό κίνδυνο διαβητικού ποδιού. Η αυξημένη επίπτωση των επιπλοκών του διαβήτη στους άνδρες παρουσιάστηκε επίσης στη μελέτη που διενεργήθηκε από τον Simon et al., Ο οποίος έδειξε 1,4 φορές αυξημένο επιπολασμό των επιπλοκών του διαβήτη στους άνδρες σε σύγκριση με τη γυναίκα (Simon L, 1999, Al-Maskari F, 2007). Τα αποτελέσματά σχετικά με τον κίνδυνο διαβητικού ποδιού που σχετίζεται με το ύψος του ασθενούς είναι παρόμοια με τα ευρήματα που περιγράφονται από τους Sosenko et al. (Sosenko J,1986). Αυτή η επίδραση πιθανότατα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απομυελίνωσης σε ψηλούς ασθενείς, σε σύγκριση με άτομα με βραχύτερες ρίζες των κάτω άκρων. Η συσχέτιση της διάρκειας του διαβήτη και του κινδύνου διαβητικού ποδιού αντιστοιχεί σε μελέτες που εκτελούνται από πολλούς συγγραφείς, π.χ. Ashok et al. (Sosenko J, 1986, Ashok S, 2002, Kiani J, 2013, Musa H, 2012, Korzon-Burakowska A, 2011, Monami M, 2009 Malacara M,1991),. Σύμφωνα με τις μελέτες του Al-Maskari ο κίνδυνος νευροπάθειας αυξάνεται μετά από 10-12 χρόνια διαβήτη τύπου 2 (Al-Maskari F, 2007).

Πολύ σημαντικό εύρημα στις μελέτες είναι η ύπαρξη παραγόντων που συχνά και ανεξάρτητα αυξάνουν τον κίνδυνο διαβητικού ποδιού και διαβήτη τύπου 2. Μόνο το σωματικό βάρος του ασθενούς και η περιφέρεια της μέσης αυξάνουν τόσο τον διαβητικό πόδι όσο και τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα είναι σε αντιστοιχία με τους Boyko et al. μελέτες, οι οποίες περιγράφουν ότι ο κίνδυνος του διαβητικού ποδιού αυξάνεται όταν το βάρος του ασθενούς είναι 20 kg υψηλότερο από το βέλτιστο σωματικό βάρος (Hurley L, 2013).

Τα αποτελέσματα των μελετών καταδεικνύουν ότι η περιφέρεια της μέσης και του ισχίου, το υπερβολικό βάρος και η υπερλιπιδαιμία αυξάνουν τις πιθανότητες διαβήτη τύπου 2 στον γενικό πληθυσμό σε σχέση με άλλες μελέτες (Dehghan A, 2007, Haffner S 1998). Οι Dehghan et al., Καταδεικνύουν ότι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου διαβήτη είναι ο BMI (άνω των 25 kg / m<sup>2</sup>) και η περιφέρεια του ισχίου

(πάνω από 102 cm στους άνδρες και πάνω από 88 cm στις γυναίκες) (Dehghan A, 2007). Ο Haffner et al. δείχνει ότι οι παράγοντες κινδύνου του διαβήτη τύπου 2 είναι η ηλικία, το ανδρικό φύλο, ο δείκτης BMI (άνω των 27,7 kg / m<sup>2</sup>), ο λόγος μέσης-άνω των 0,825 στις γυναίκες και άνω των 0,938 στους άνδρες (Haffner S,1998). Άλλες μελέτες δείχνουν συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού ελέγχου του διαβήτη και της επίπτωσης της νευροπάθειας, του διαβητικού ποδιού και ακόμη και του LLA (Sosenko J, 1986, Kiani J, 2013, Musa H,2012, Korzon-Burakowska A, 2011, Malacara M,1991, Tesfaye S, 2012).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μελέτες δεν δείχνουν συσχέτισμό μεταξύ του κινδύνου νευροπάθειας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και της συχνότητας υπερλιπιδαιμίας, υπέρτασης ή καπνίσματος (Booya F,2005). Οι μελέτες δεν επιβεβαιώνουν καμία συσχέτιση με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαβητικού ποδιού σε πληθυσμό με υπερλιπιδαιμία.

#### **4.2.2 Νεφρική διαβητική ανεπάρκεια**

Λόγω της υπεργλυκαιμίας ο διαβήτης προκαλεί βλάβες στα νεφρά (διαβητική νεφροπάθεια) και στη συνέχεια οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια .Η διαβητική νεφροπάθεια εμφανίζεται στο 40% των ασθενών με διαβήτη και η υπέρταση μεγεθύνει τον κίνδυνο αυτής της μικροαγγειακής επιπλοκής (Sowers JR, 1995, The National High Blood Pressure Education Program Working Group,1994). Η διαβητική νεφροπάθεια διαφέρει από τα άλλα αίτια της νεφρικής νόσου στο ιστοπαθολογικό επίπεδο. Αρχικά, η σπειραματική βασική μεμβράνη πυκνώνει, ακολουθούμενη από αύξηση της ποσότητας της μεσαγγειακής μήτρας, που σε μερικούς ασθενείς μπορεί να προχωρήσει σε ολοένα και πιο διακεκομμένα ή οζώδη σπειραματοσκλήρυνση (Sowers JR, 1995). Η βασική μεμβράνη μπορεί να χαθεί σταδιακά στον σακχαρώδη διαβήτη, οδηγώντας σε απώλεια της διαπερατότητας του ιστού και την προοδευτική πρωτεϊνουρία (Myers BD, 1990). Αυτή η μεταβολή της διαπερατότητας της βασικής μεμβράνης φαίνεται να προκαλείται από τη μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση των μακροχρόνιων πρωτεϊνών (Myers BD, 1990). Επιπλέον, τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης δεσμεύονται στα μεσαγγειακά κύτταρα και προκαλούν αυξημένο σχηματισμό κολλαγόνου με φμπρονεκτίνη και βασική μεμβράνη (The Diabetes Control and Complications Trial



Research Group, 1993). Η διαβητική νεφροπάθεια χαρακτηρίζεται από απέκκριση λευκωματίνης ούρων μεγαλύτερη από 300mg / 24hrs και σχετίζεται με πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) κατά 1ml / min / 1,73m<sup>2</sup> ανά μήνα. Η μικρολευκωματινουρία είναι ένας πρώιμος δείκτης της διαβητικής νεφροπάθειας και σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο CVD (Adler AI, 2003).

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί την συχνότερη αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Η νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) είναι μια κατάσταση κατά την οποία οι νεφροί δεν μπορούν πλέον να λειτουργούν σωστά ανταποκρινόμενοι στις ανάγκες της καθημερινής ζωής. Το ESRD εμφανίζεται συνήθως μετά από χρόνια νεφρική νόσο και είναι μία από τις σημαντικότερες και απειλητικές για τη ζωή ασθένειες. Επιβάλλει τεράστια ψυχική και οικονομική επιβάρυνση στις κοινωνίες.

Σήμερα, ο διαβήτης και η υπέρταση έχουν γίνει οι πιο συνηθισμένες αιτίες του ESRD τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες κοινωνίες (,Rahimi Z, 2013, Einollahi B,2012,. USRDS,2010). Σε μια μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ, ο διαβήτης και η υπέρταση ήταν υπεύθυνοι για περισσότερο από το 50% (USRDS 2010) και σε μια μελέτη που διεξήχθη στο Khuzestan του Ιράν, ο διαβήτης ήταν η πιο κοινή αιτία της νόσου και η σπειραματονεφρίτιδα ήταν υπεύθυνη για το 10% περίπου των περιπτώσεων (Rahimi Z, 2013).

Σύμφωνα με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης DM στους ασθενείς με ESRD, υπάρχει τεράστια ανάγκη να μάθουν περισσότερα για την πρόληψη και τη διαχείριση του.

### **Αντίκτυπος του Διαβήτη στη Νεφρική Ανεπάρκεια**

Το DM είναι μια μεταβολική ασθένεια που προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια και η οποία αυξάνει την ανάγκη για ινσουλίνη σε διαβητικούς ασθενείς. Η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών και αυξημένα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (CRF) προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη στους ιστούς, ιδιαίτερα στους ιστούς των σκελετικών μυών. Αυτό οφείλεται στη βλάβη στη διαδικασία μετά τη δέσμευση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της, η οποία

διαταράσσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την παραγωγή γλυκογόνου (Ardalan MR,2014, Sechi LA, 2002, Rafieian-Korpaie M, 2012,, Andrianesis V, 2013, Nasri H 2012). Φαίνεται επίσης ότι η αναιμία που προκαλείται από CRF έχει αντίκτυπο στην αντίσταση στην ινσουλίνη, και η διόρθωση της αναιμίας από την ερυθροποιητίνη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη στο σώμα (Liao MT, 2012).

Η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται επίσης σε ασθενείς με CRF, που φαίνεται να οφείλεται σε μεταβολική οξέωση, αυξημένα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης και μειωμένο επίπεδο βιταμίνης D (Behradmanesh S, 2012, Chang E,2009).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και την εξασθενημένη ευαισθησία ιστού στην ινσουλίνη που εμφανίζεται σε ασθενείς με CRF, οι περισσότεροι ασθενείς με μη διαβητικούς CRF δεν έχουν υπεργλυκαιμία εκτός εάν είναι γενετικά προδιάθετοι (Ardalan MR,2014, Rafieian-Korpaie M,2012).

Σε προχωρημένα στάδια CRF, όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι μικρότερος από 15-20 cc / min, η αποικοδόμηση και η νεφρική κάθαρση της ινσουλίνης μειώνεται, πράγμα που είναι κλινικά σημαντικό για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη (Ardalan MR, 2014). Αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει την απαίτηση για ινσουλίνη, η μειωμένη αποικοδόμηση ινσουλίνης μειώνει την ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς με προχωρημένο CRF ή ακόμα και το διαλύει σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Η θεραπεία αντικατάστασης των νεφρών, η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση σχεδιάζουν σχετικά το πρόβλημα αυτό στους περισσότερους ασθενείς και με βάση την κλινική βελτίωση, αλλάζουν οι ανάγκες σε ινσουλίνη. Η αυξημένη όρεξη και η πρόσληψη τροφής που προκύπτει από τη θεραπεία αντικατάστασης και την ανακούφιση των ουραιμικών συμπτωμάτων αλλάζουν επίσης τις απαιτήσεις για ινσουλίνη (Rafieian-Korpaie M, 2012).

### **Νέες Προσεγγίσεις για τον Έλεγχο της Βλάβης της Νεφρικής Ανεπάρκειας**

Ο έλεγχος του διαβήτη και η έγκαιρη θεραπεία για τους παράγοντες κινδύνου του διαβήτη είναι πολύ σημαντικοί για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της

νεφροπάθειας. Ο έλεγχος της υπέρτασης με φάρμακα που ρυθμίζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καθώς και την πρόοδο της διαβητικής νεφρικής νόσου (Eipollahi B,2014). Η κατανάλωση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEI) ή των ανταγωνιστών υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης του ESRD σε ασθενείς με DM τύπου II (Atkins RC,2010). Είναι ενδιαφέρον ότι οι επιδράσεις των ανταγωνιστών υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των ACEI είναι ανεξάρτητες από οποιαδήποτε αντιυπερτασική ιδιότητα, γεγονός που υποδηλώνει το άμεσο νεφρικό αποτέλεσμα.

Επιπλέον, αρκετές νέες προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, ανταγωνιστές υποδοχέα ενδοθηλίνης, αναστολείς τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοποίησης (AGEs), ανταγωνιστές υποδοχέων τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης. παράγοντες ανάπτυξης και πρωτεϊνική κίνηση C. αναστολείς οξειδάσης. NADPH; και οι γλυκοζαμινογλυκάνες έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στην πρόληψη της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας (Turgut F, 2010).

### **Σήμανση του Ελέγχου της Γλυκόζης του Αίματος στους Ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια**

Αν και η σπουδαιότητα του στενού γλυκαιμικού ελέγχου έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μικρές μελέτες, (Oomichi T, 2006) οι μεγάλες μελέτες δεν διαπίστωσαν σημαντική σχέση μεταξύ του στενού γλυκαιμικού ελέγχου και της επιβίωσης των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Επιπλέον, ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων (Shurraw S, 2010, Williams ME, 2010). Σύμφωνα με μελέτες, η αυστηρή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος φαίνεται να είναι λιγότερο σημαντική σε ασθενείς με διαβητική αιμοδιύλιση σε σύγκριση με εκείνους χωρίς νεφρική ανεπάρκεια λόγω των ακόλουθων λόγων:

- ✚ Ο σφιχτός γλυκαιμικός έλεγχος αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ιδιαίτερα ασθενείς με μειωμένη όρεξη.
- ✚ Τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε

αιμοκάθαρση είναι λιγότερα από αυτά των ασθενών χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Παρά τις ενδείξεις αυτές, ορισμένοι ερευνητές προτείνουν ότι η βλάβη στα όργανα όπως τα μάτια και η καρδιά θα αυξηθεί εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα δεν παραμείνουν εντός αποδεκτού εύρους.

Επομένως, με βάση τα πρόσφατα επιστημονικά στοιχεία, συνιστάται ο γλυκαιμικός έλεγχος να θεωρείται ως ο κύριος θεραπευτικός στόχος και στη θεραπεία των διαβητικών ασθενών με ESRD (Behradmanesh S, 2013).

Η παρακολούθηση του επιπέδου γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με ESRD είναι επίσης σημαντική επειδή ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με αιμοκάθαρση μπορεί να πάθει διαβήτη μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Ως εκ τούτου, η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος θα βοηθήσει στην έγκαιρη ανίχνευση. Αυτό θα πρέπει να είναι ακόμη πιο σοβαρό για τους ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση λόγω της έκθεσής τους σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης κατά τη διάρκεια της περιτοναϊκής κάθαρσης. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που διεξήχθη σε 252 μη διαβητικούς ασθενείς που έλαβαν περιτοναϊκή κάθαρση, μετά από 1 μήνα το επίπεδο σακχάρου στο αίμα σε 8% ήταν υψηλότερο από 200 mg / dL. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της τριετούς επιβίωσης των ασθενών και του κακώς ελεγχόμενου σακχάρου στο αίμα (Szeto CC, 2007).

Σύμφωνα με τις μελέτες, εάν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν σακχάρο αίματος νηστείας μικρότερο από 120 και γλυκοσυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) 5,6-7%, απαιτείται επαρκής έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης (Nasri H, 2013).

### **4.2.3 Διαβήτης και Βλάβη του Αμφιβληστροειδούς**

#### **Η κλινική πρόκληση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (DR) είναι η πιο συνηθισμένη μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη (Antonetti DA, 2012). Παρόλο που ορισμένες αναφορές υποδεικνύουν ότι η συχνότητα εμφάνισης οπτικής ανεπάρκειας από DR έχει μειωθεί

τα τελευταία χρόνια στις ΗΠΑ σε μεγάλο βαθμό λόγω βελτίωσης του συστημικού ελέγχου (Klein R, 2010), το DR είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα. Το DR επηρεάζει σήμερα περίπου 100 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και πρόκειται να καταστεί μια συνεχώς αυξανόμενη επιβάρυνση για την υγεία, με εκτιμήσεις μεταξύ 1990 και 2010, οι οποίες δείχνουν ότι η οπτική εξασθένιση και η τύφλωση αυξήθηκαν κατά 64% και 27% αντίστοιχα (Leasher JL, 2016).

### **Ταξινόμηση DR και Παράγοντες Κινδύνου**

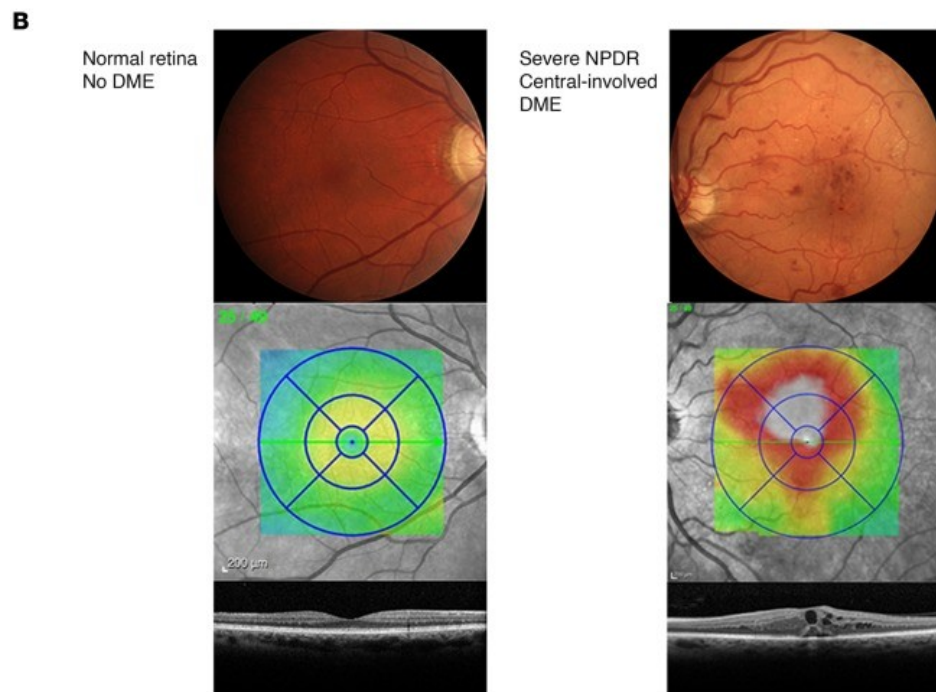
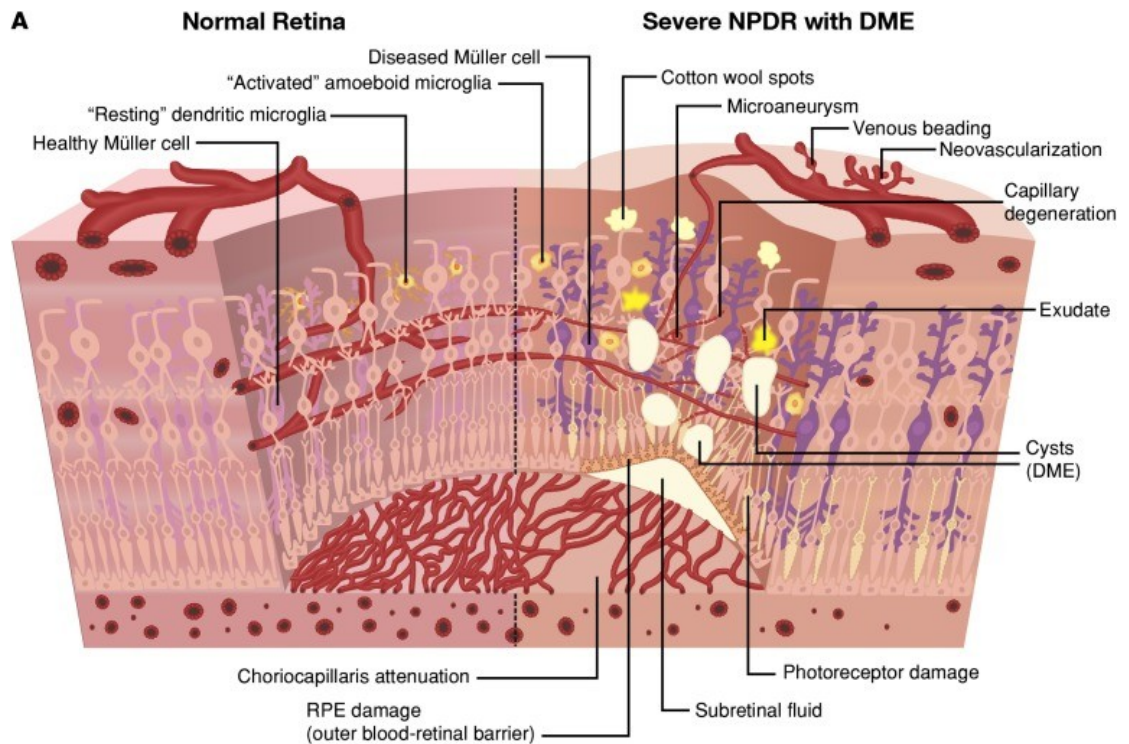
Με βάση τις προφανείς εκδηλώσεις τους κατά την εξέλιξη του DR, χρησιμοποιήθηκαν μικροαγγειακές βλάβες ως τα κύρια κριτήρια για την αξιολόγηση και ταξινόμηση του αμφιβληστροειδούς στο DR. Ωστόσο, οι αλλαγές που προκαλούνται από το διαβήτη συμβαίνουν επίσης σε μη κυτταρικούς τύπους κυττάρων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και πρόοδο του DR, αν και σε συμφωνία με το αγγειακό σύστημα. Το DR εμπίπτει σε δύο ευρείες κατηγορίες: το προγενέστερο στάδιο της μη πολλαπλασιαστικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (NPDR) και το προχωρημένο στάδιο της PDR. Η ταξινόμηση του NPDR βασίζεται σε κλινικά ευρήματα που εκδηλώνονται με ορατά χαρακτηριστικά, όπως μικροαγγείες, αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς, ενδοθηλιακές μικροαγγειακές ανωμαλίες (IRMA) και αλλαγές φλεβικού διαμετρήματος (**Εικόνα 1**), ενώ το PDR χαρακτηρίζεται από το χαρακτηριστικό γνώρισμα της παθολογικής προαγωγματικής νεοαγγείωσης (Stitt AW, 2016). Ενώ αυτά τα ορατά χαρακτηριστικά του DR παρέχουν χρήσιμα μέτρα ανίχνευσης και διάγνωσης, η βελτίωση της τεχνολογίας επέτρεψε την ανίχνευση πιο λεπτών παθολογιών όπως οι ελλείψεις της λειτουργίας του αμφιβληστροειδούς και οι ανωμαλίες της νευρικής στιβάδας στους ασθενείς (Cole ED, 2016, Jackson GR, 2010). Μια σημαντική πρόσθετη κατηγοριοποίηση στο DR είναι το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας (DME), η οποία είναι μια σημαντική εκδήλωση του DR που εμφανίζεται σε όλα τα επίπεδα σοβαρότητας DR τόσο του NPDR όσο και του PDR και αποτελεί την πιο κοινή αιτία απώλειας όρασης σε ασθενείς με DR. Το DME προέρχεται από τη διάσπαση του αμφιβληστροειδούς φραγμού (BRB) που προκαλείται από διαβήτη, με επακόλουθη αγγειακή διαρροή υγρών και κυκλοφορούντων πρωτεϊνών στον νευρικό αμφιβληστροειδή (Stitt AW, 2016, Frey T, 2011, Zhang X, 2014). Η εξαγγείωση του υγρού στον νευρικό αμφιβληστροειδή οδηγεί σε μη φυσιολογική πάχυνση του

αμφιβληστροειδούς και συχνά κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας.

### **Οι Αγγειακές Βλάβες του Αμφιβληστροειδούς και τα Παθολόγια Επακόλουθα του Διαβήτη**

Τα μικροαγγειακά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του NPDR (**Εικόνα 1**) περιλαμβάνουν ενδοθηλιακές αιμορραγίες, μικροαγγείες, ανωμαλίες φλεβικού διαμετρήματος, σχηματισμό IRMA, λιπίδια εξιδρωμάτων από τα κατεστραμμένα αγγεία, μη διαχυτική τριχοειδής με συνοδευτικά νευρωνικά έμφρακτα που αντιπροσωπεύουν κηλίδες βαμβακιού και νεοαγγειοποίηση αμφιβληστροειδούς. Οι αμφιβληστροειδικές αγγειακές βλάβες, οι οποίες έχουν χαρακτηριστεί ιστολογικά σε ιστολογικά μεταθανάτια ανθρώπινα μάτια και σε μερικά μακροπρόθεσμα προκλινικά μοντέλα, προηγούνται ή / και συνοδεύονται από πάχυνση αγγειακής βασικής μεμβράνης, πρόωμη απώλεια περικυτών και τελικό θάνατο ενδοθηλιακών κυττάρων που στηρίζουν η αγγειογενετική παθολογία που είναι ένα χαρακτηριστικό της πρόωμης DR (Gardiner TA, 2007, Curtis TM, 2009). Αρκετές αγγειακές παθολογικές διαδικασίες του αμφιβληστροειδούς στο DR έχουν άμεσο αντίκτυπο στην όραση. Στην NPDR, η σταδιακή μη διάχυση της αγγειακής κλίνης του αμφιβληστροειδούς, που χαρακτηρίζεται από απώλεια της ακεραιότητας του αγγείου, τελικά οδηγεί σε απόφραξη ή εκφυλισμό τριχοειδών αγγείων (Stitt AW, 2016). Η τοπική τριχοειδής μη διάχυση έχει ως αποτέλεσμα περιοχές ισχαιμίας και εξασθενημένη οξυγόνωση των μεταβολικά απαιτητικών αμφιβληστροειδών νευρώνων. Η προοδευτική μη διαχυτική τριχοφυΐα και η προκύπτουσα ισχαιμία στηρίζουν την πρόοδο στην PDR, η οποία οδηγείται από την υποξία και την έκφραση των proangiogenic αυξητικών παραγόντων, που διεγείρουν τον ανώμαλο σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων στον αμφιβληστροειδή που προεξέχουν στον προ-ισχιακό χώρο. Η νεοαγγείωση του αμφιβληστροειδούς μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή απώλεια όρασης όταν οδηγεί σε αιμορραγία του υαλοειδούς ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (Stitt AW, 2016). Μια άλλη σημαντική παθολογική διεργασία είναι το DME, το οποίο χαρακτηρίζεται από εμφανή διάσπαση του BRB που οδηγεί σε οίδημα της ωχράς κηλίδας και διόγκωση της νευροϋλής, η οποία συχνά οδηγεί σε απώλεια όρασης.

Ένα μακροχρόνιο μυστήριο στο DR και άλλες ισχαιμικές αμφιβληστροειδοπάθειες είναι η εντυπωσιακή έλλειψη επαναγγείωσης του ισχαιμικού αμφιβληστροειδούς, παρά το έντονο ερέθισμα της υποξίας και η ενισχυμένη παραγωγή παραγόντων



ανάπτυξης προάνιο. Πράγματι, το διαβητικό περιβάλλον μέσα στον αμφιβληστροειδή φαίνεται να είναι δυσμενές για την επανορθωτική αγγειογένεση, πιθανώς λόγω παθολόγων παραγόντων όπως οι AGEs (Stitt AW, 2016).

**Εικόνα 1** Παθολογικές αλλοιώσεις της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

(A) Εικονογραφημένο σχήμα κανονικού αμφιβληστροειδούς σε σύγκριση με μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (NPDR) με διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας (DME). Ο φυσιολογικός υγιής αμφιβληστροειδής περιλαμβάνει υγιή αμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, γλοιακά στοιχεία συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Müller, νευρωνικά στοιχεία συμπεριλαμβανομένων των φωτούποδοχέων και μικρογλοία ηρεμίας. Ο εσωτερικός και ο εξωτερικός φραγμός αίματος-αμφιβληστροειδούς είναι άθικτοι. Αντίθετα, ο αμφιβληστροειδής αμφιβληστροειδής αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσιάζει πολλαπλές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών μεταβολών (μικροαγγείες, φλεβική συστολή, τριχοειδής εκφυλισμός και νεοαγγειοποίηση), βλάβες που σχετίζονται με αγγειακή βλάβη (κηλίδες βαμβακιού και εξιδρώματα), γλοιακή δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένου οίδημα κυττάρων Müller, νευρωνική βλάβη, ενεργοποιημένη μικρογλοία, βλάβη του αμφιβληστροειδούς επιθηλίου (RPE) και αραιώση του χοριοκοιλιαδίου. Υπάρχει δυσλειτουργία του εσωτερικού και του εξωτερικού φραγμού αίματος-αμφιβληστροειδούς, με συνακόλουθη συσσώρευση υγρού στον αμφιβληστροειδή, που μπορεί να εκδηλωθεί με την πάχυνση των στρώσεων του αμφιβληστροειδούς, των κύστεων και του υπονατρινικού υγρού. (B) Φαίνονται τα χρώματα του φόντου χρώματος και των εικόνων OCT ενός κανονικού υγιούς αμφιβληστροειδούς και του αμφιβληστροειδούς με σοβαρό NPDR με DME που εμπλέκεται στο κεντρικό σύστημα. Εικονογραφημένος από την Rachel Davidowitz.

Πιο πρόσφατα, έχουν προκύψει στοιχεία που υποστηρίζουν έναν πιθανό ρόλο για τις σηματοφόρες, μία κατηγορία πρωτεϊνών που αρχικά εμπλέκονται στην καθοδήγηση της αξονικής ανάπτυξης του κώνου. Ορισμένα μόρια σηματοφορικής ρυθμίζουν την αγγειογένεση και μερικές σηματοφορίνες - συμπεριλαμβανομένης της σηματοφορικής 3A (Joyal JS, 2011), της σηματοφορικής 3F (Fukushima Y, 2011) και της σηματοφορικής 6A (Wei Y, 2015) - εμπλέκονται ειδικά στην καταστολή της απόκρισης επαναγγείωσης στον ισχαιμικό αμφιβληστροειδή, στην ανακατεύθυνση των νεοαγγείων προς το υαλώδες αντί αυτού. Δεδομένου ότι οι προangiogenic παράγοντες στην DR οδηγούν σχεδόν αποκλειστικά στην παθολογική προ-ιεραρχική νεοαγγείωση και όχι στην ευεργετική επαναγγείωση, έχουν γίνει εκτεταμένες προσπάθειες εδώ και δεκαετίες για την αναγνώριση των κυριότερων προangiogenic αυξητικών παραγόντων στο PDR, όπως ο VEGF (Aiello LP, 1994). Ως αποτέλεσμα, οι θεραπείες



αντι-VEGF εμφανίστηκαν ως μια αποτελεσματική προσέγγιση για τη θεραπεία αυτής της κατάστασης (El Rami H 2017, Diabetic Retinopathy, 2015), αν και πολλές επιπλέον proangiogenic οδοί θα χρησιμεύσουν πιθανώς και ως θεραπευτικοί στόχοι, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα ανάπτυξης του πλακούντα (Khaliq A, 1998) -1 (Butler JM, 2005) και ερυθροποιητίνη (Watanabe D, 2005). Βελτιώσεις στην κατανόηση της μοριακής βάσης τόσο της παθολογικής νεοαγγείωσης του αμφιβληστροειδούς όσο και της ανεπαρκούς επαναγγείωσης μπορεί να παράγουν νέους θεραπευτικούς στόχους οι οποίοι μπορούν να καταστείλουν την ανώμαλη αγγειογένεση υπέρ της επαναγγείωσης.

### **Αξιολόγηση του Διαβητικού Αμφιβληστροειδούς**

Παρόλο που η 7-βασική φωτογραφία βασικού χρώματος πεδίου βασισμένη στο πρωτόκολλο μελέτης της πρώιμης θεραπείας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ETDRS) (ETDRS, 1991) υπήρξε ένα επικυρωμένο πρότυπο για την αξιολόγηση του DR για δεκαετίες, οι σημαντικές προόδους στην οφθαλμική απεικόνιση τις τελευταίες 2 δεκαετίες στην διαβητική αγγειακή και νευροθηλιακή παθολογία. Οι φωτογραφικές ταινίες βάσης Ultrawide-field και τα αγγειογραφήματα φλουορεσκεΐνης μπορούν τώρα να αποτυπώσουν 200° (ή πάνω από 80%) του αμφιβληστροειδούς σε μία εικόνα, οδηγώντας σε καλύτερη κατανόηση των περιφερειακών αλλαγών στον διαβητικό αμφιβληστροειδή. Πράγματι, η παρουσία και η σοβαρότητα των περιφερικών DR βλαβών είναι πρόβλεψη για τα μελλοντικά ποσοστά επιδείνωσης του DR (Silva PS, 2015). Οι αμφιβληστροειδικές φωτογραφίες που χρησιμοποιούν η τεχνολογία προσαρμοστικής οπτικής για να αντισταθμίζουν τις ανωμαλίες των κυματισμών στα επιμέρους μάτια επιτρέπουν την απεικόνιση με ένα θεωρητικό όριο διαχωρισμού έως 2 μm και έχουν επεκταθεί σε μεγάλο βαθμό στην ικανότητα απεικόνισης του αμφιβληστροειδούς σε κυτταρικό επίπεδο. Οι μελέτες προσαρμοστικής οπτικής επιδεικνύουν αλλαγές στο μωσαϊκό φωτοϋποδοχέα κώνου στο διαβητικό μάτι (Lammer J, 2016) και επιτρέπουν την απεικόνιση των πρώιμων αγγειακών μεταβολών που δεν μπορούν να εντοπιστούν στις τυποποιημένες φωτογραφίες (Burns SA, 2014).

Η τοπογραφία οπτικής συνοχής (OCT) είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη επιλογή για την απεικόνιση του διαβητικού νευρικού αμφιβληστροειδούς που χρησιμοποιεί

ελαφριά συμβολομετρία για τη δημιουργία εικόνων εγκάρσιας τομής του αμφιβληστροειδούς στην οποία μπορούν να διακριθούν ξεχωριστά στρώματα αμφιβληστροειδούς. Το OCT επιτρέπει ποσοτικές μετρήσεις του πάχους του αμφιβληστροειδούς, καθώς και αξιολόγηση μορφολογικών αλλαγών στα μάτια με DR και DME. Έχουν προταθεί πιθανοί νεύρινοί βιοδείκτες με οπτική οξύτητα σε μάτια με DME με βάση την απεικόνιση OCT, συμπεριλαμβανομένης της λέπτυνσης στρώματος των κυττάρων γαγγλίων, την αποδιοργάνωση των εσωτερικών στρωμάτων του αμφιβληστροειδούς και τη διακοπή του φωτουποδοχέα, παρόλο που απαιτείται περαιτέρω επικύρωση (Shin HJ, 2012, Bonnin S, 2015). Πρόσφατα, η τεχνική της αγγειογραφίας OCT έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία χαρτών διάχυσης υψηλής διακριτικής ικανότητας του κεντρικού αγγειακού συστήματος του αμφιβληστροειδούς (Agemy SA, 2015).

Και η πλήρης και πολυεστιακή ηλεκτρορεντινογραφία (ERG) παρουσιάζουν ανωμαλίες στην ηλεκτρική σηματοδότηση του αμφιβληστροειδούς στο διαβητικό μάτι. Οι τοπικές αλλαγές στον πολυεστιακό χρόνο εμφάνισης της ERG φαίνεται να προηγούνται της ανάπτυξης DR βλαβών όπως τα μικροαγγεία (Harrison WW, 2011). Οι αξιολογήσεις της οπτικής λειτουργίας καταδεικνύουν ανωμαλίες στην ευαισθησία αντίθεσης, τη δοκιμή χρώματος, τον περιμετρικό διπλασιασμό συχνότητας και τη μικροπεριοχή στο διαβητικό μάτι με διαφορετικά επίπεδα σοβαρότητας DR. Ωστόσο, αυτές οι λειτουργικές δοκιμές δεν είναι ευαίσθητες ή αρκετά συγκεκριμένες ώστε να χρησιμεύσουν ως αξιόπιστος υποκατάστατος ή προγνωστικός δείκτης DR ή DME.

Οι μελλοντικές προσπάθειες στην απεικόνιση DR μπορεί να στραφούν προς την πολυτροπική αξιολόγηση του αμφιβληστροειδούς. Η χρήση ταυτόχρονων μεθόδων απεικόνισης που επικεντρώνεται σε συγκεκριμένα συστατικά του νευρικού ή αγγειακού αμφιβληστροειδούς μπορεί να βελτιώσει την κατανόηση των παθολογιών που αναπτύσσονται πρώτα στο διαβητικό μάτι και μπορεί να παρέχει προγνωστικούς βιοδείκτες μελλοντικών οφθαλμικών λειτουργικών αποτελεσμάτων στο DR.

## **Μακροαγγειακές επιπλοκές**

### **4.2.4 Διαβήτης και Εγκεφαλικό Επεισόδιο**

Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα ποσοστά θνησιμότητας από τα εγκεφαλικά επεισόδια έχουν μειωθεί, αλλά η επίπτωση του εγκεφαλικού επεισοδίου και τα επακόλουθα της έχουν αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (Krishnamurthi RV, 2013). Ο διαβήτης είναι ένας αναγνωρισμένος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο και συνδέεται με υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Zhu S, 2015, Shah AD, 2015). Ως ασθένεια που σχετίζεται κυρίως με τον τρόπο ζωής, οι ασθενείς με T2DM έχουν συνήθως επιπλέον παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία που πολλαπλασιάζουν τον αγγειακό κίνδυνο σε αυτούς τους ασθενείς (Dutton GR, 2015). Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (T1DM) αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου αν και σε μικρότερο βαθμό. Η αντιμετώπιση του διαβήτη αμέσως μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο και στη μακροχρόνια περίοδο παρακολούθησης αποτελεί σημαντική πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς. Η ακατάλληλη αντιμετώπιση του διαβήτη αυξάνει επίσης την άμεση και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με το εγκεφαλικό επεισόδιο και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια (Maahs DM, 2014).

#### **Κλινικό Μοτίβο Εγκεφαλικού Επεισοδίου σε Ασθενείς με Διαβήτη**

Υπάρχουν σαφείς διαφορές στα πρότυπα των εγκεφαλικών επεισοδίων μεταξύ ασθενών με διαβήτη και ασθενών χωρίς διαβήτη. Οι ασθενείς με διαβήτη έχουν υψηλότερο ποσοστό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια και είναι τα πιο πρόσφατα τύπου αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (δηλαδή μικρά 0,2 έως 15 mm, μη φλοιώδη εμφράγματα). Αυτό μπορεί να οφείλεται στον υψηλότερο επιπολασμό της μικροαγγειακής νόσου και στη συνύπαρξη της υπέρτασης που παρατηρήθηκε σε αυτή την ομάδα ασθενών (-Vaidya V, 2015, Tuttolomondo A, 2008). Τα προγνωστικά χαρακτηριστικά

διαφέρουν επίσης από τον φυσιολογικό πληθυσμό εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς ο διαβήτης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επακόλουθων εγκεφαλικών επεισοδίων, μεγαλύτερη λειτουργική αναπηρία, μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και αυξημένη θνησιμότητα (Shou J, 2015, Capes SE, 2001). Έχει επίσης αναφερθεί μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης άνοιας που σχετίζεται με εγκεφαλικά επεισόδια (Bangen KJ, 2015).

### **Γλυκαιμική Διαχείριση Κατά τη Διάρκεια της Οξείας Φάσης του Εγκεφαλικού**

Η υπεργλυκαιμία παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με οξεία συμφόρηση, ανεξάρτητα από τη διάγνωση του διαβήτη, και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Weir CJ, 1997, Scott JF, 1999). Σε πολλούς ασθενείς, η πρώτη διάγνωση του διαβήτη γίνεται συχνά σε περίπτωση οξείας συμφόρησης και ειδικά στους ηλικιωμένους. Πολλές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η οξεία υπεργλυκαιμία στο εγκεφαλικό επεισόδιο σχετίζεται με μεγαλύτερους όγκους εμφράγματος, μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, κακή λειτουργική ανάρρωση και αυξημένη θνησιμότητα (Hankey GJ, 2013).

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που δείχνουν ότι η δραστική μείωση της γλυκόζης με ενδοφλέβια θεραπεία ινσουλίνης βελτιώνει τα αποτελέσματα του εγκεφαλικού (Porpe AY, 2009, Gray CS, 2007). Η μεγαλύτερη δοκιμή αποτελεσματικότητας μέχρι σήμερα, η ινσουλίνη γλυκόζης στη δοκιμασία εγκεφαλικού επεισοδίου, δεν έδειξε διαφορά στη θνησιμότητα ή στις λειτουργικές εκβάσεις σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια αύξηση της γλυκόζης στο αίμα (μέση τιμή 7,8 mmol / L). Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκαν επίσης στο 41% των ατόμων στο τέλος της θεραπείας. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση αγωγών για έγχυση ινσουλίνης με ήπια έως μέτρια υπεργλυκαιμία. Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν τη διατήρηση επιπέδων γλυκόζης στο αίμα από 140-180 mg / dL (7.8-10.0 mmol / L) και είναι κοινή πρακτική η χρήση ενδοφλέβιας γλυκόζης / καλίου / ινσουλίνης (GKI) στις πρώτες 24 ώρες μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο (Gray CS, 2007, Jauch EC, 2013).

Τα στοιχεία για τη γλυκαιμική διαχείριση τις επόμενες ημέρες μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο είναι λιγότερο διαυγή, καθώς η σίτιση και η λήψη από το στόμα μπορεί να προκαλέσει διακυμάνσεις στις μετα-γευστικές εκδρομές γλυκόζης.

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες, προοπτικές μελέτες παρέμβασης που αποδεικνύουν ότι η χορήγηση ινσουλίνης για ημερήσια γλυκαιμική μεταβλητότητα μεταφράζεται σε κλινικά οφέλη (Malmberg K, 2005,. Raz I, 2009). Η μελέτη Heart2D εξέτασε ειδικά τον αντίκτυπο των φαινομενικών αιχμηρών γλυκόζης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαπίστωσε ότι οι υποδόριες δοσολογίες ινσουλίνης που στοχεύουν σε γεύμα γλυκόζης έναντι νηστείας σε άτομα με διαβήτη δεν είχαν ως αποτέλεσμα διαφορές στον κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα (HR = 0,98, 95% CI: 0,8-1,21) (Raz I, 2009). Η χρήση υποδόριας ή ενδοφλέβιας ινσουλίνης ή παραγώγων θα πρέπει να εξισορροπηθεί με την κλινική παρουσίαση και τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας (.Jauch EC, 2013).

### **Διαβήτης και Εγκεφαλικό: Πρόσφατες Εξελίξεις**

Με την εμφάνιση νεότερων από του στόματος και ενέσιμων αντιδιαβητικών παραγόντων στη διαχείριση του T2DM, η χρήση παλαιότερων παραγόντων με κίνδυνο υπογλυκαιμίας όπως η ινσουλίνη και οι σουλφονουλουρίες καθώς και οι γλινίδες είναι λιγότερο ευνοημένοι από τους ιατρούς πρόσφατα. Ενώ η μετφορμίνη και η πιογλιταζόνη έχουν δείξει εγκεφαλοαγγειακό όφελος στον πληθυσμό με αντοχή στην ινσουλίνη, ενώ τα ανάλογα GLP-1 έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους σε καρδιαγγειακά αποτελέσματα μαζί με τη μείωση του βάρους και της αρτηριακής πίεσης. Η δοκιμασία EMPA-REG έδειξε σημαντικό καρδιαγγειακό όφελος με τη μείωση του βάρους και της αρτηριακής πίεσης αν και υπήρχε ένα περιθωριακό σήμα υψηλότερων ποσοστών εγκεφαλικού επεισοδίου (Zinman B, 2015). Η βελτίωση των νεφρικών αποτελεσμάτων ήταν ένα άλλο πολλά υποσχόμενο πλεονέκτημα της χρήσης της empagliflozin που αποδείχθηκε πρόσφατα ότι μπορεί να μεταφραστεί σε καλύτερα καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια T2DM (.Wanner C, 2016).

Οι νεότερες μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης LEADER και SUSTAIN-6 με τη χρήση ανάλογων GLP-1 έδειξαν μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και του καρδιαγγειακού γεγονότος καθώς και χαμηλότερα ποσοστά νεφροπάθειας και υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με μακροχρόνιο διαβήτη και πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο προσθέτοντας στο σπλοστάσιο παραγόντων το χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας ή αύξηση βάρους (Marso SP, 2016, Marso SP,2016). Οι τεχνολογικές

εξελίξεις στην παροχή ινσουλίνης και η παρακολούθηση της γλυκόζης έχουν βελτιώσει τις προοπτικές της γλυκαιμικής διαχείρισης του T1DM και μπορεί να μειώσουν τον μελλοντικό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.

Οι Εθνικές Κλινικές Οδηγίες για το Stroke του Ηνωμένου Βασιλείου ενημερώθηκαν πρόσφατα και παρέχουν ένα περίπλοκο σχέδιο φροντίδας για ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο (Royal College of Physicians, 2016). Το εξατομικευμένο σχέδιο περίθαλψης για τους ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, ανάλογα με το κλινικό σενάριο, θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις παραμέτρους συμπτωμάτων νοσηρότητας, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη. Μια ενημερωμένη επιστημονική τεκμηρίωση θα πρέπει πάντα να οδηγεί τους κλινικούς γιατρούς να βελτιστοποιήσουν το σχέδιο περίθαλψης.

#### **4.2.5 Διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα**

Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ DM και καρδιαγγειακής νόσου (CVD). Η CVD είναι η πλέον διαδεδομένη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας σε διαβητικούς πληθυσμούς (Matheus AS, 2013). Τα ποσοστά θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 1,7 φορές υψηλότερα στους ενήλικες (> 18 ετών) με DM από αυτά χωρίς διαγνωσθέντα DM, κυρίως λόγω του αυξημένου κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου (Centers for Disease Control and Prevention., 2014). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα σε διαβητικούς ασθενείς βρίσκεται τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Ο σχετικός κίνδυνος για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα σε ενήλικες με διαβήτη κυμαίνεται από 1 έως 3 στους άνδρες και από 2 έως 5 στις γυναίκες σε σύγκριση με εκείνους χωρίς DM (Rivellese AA, 2010).

Ο σωστός έλεγχος και θεραπεία του DM είναι κρίσιμος καθώς τόσο ο επιπολασμός όσο και η οικονομική επιβάρυνση από τη νόσο συνεχίζουν να αυξάνονται. Καθώς η CVD είναι η πλέον διαδεδομένη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με DM, πρωταρχικός στόχος της θεραπείας με διαβήτη πρέπει να είναι η βελτίωση του καρδιαγγειακού (CV) κινδύνου διαβητικών ασθενών. Ωστόσο, μία πρόκληση που

σχετίζεται με τη θεραπεία DM και τη μείωση των περιστατικών CV είναι η πολύπλοκη και πολύπλευρη φύση της σχέσης που συνδέει το DM με CVD. Οι παράγοντες κινδύνου CV, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας, είναι συνήθεις σε ασθενείς με DM, ιδιαίτερα εκείνους με T2DM. Επιπλέον, μελέτες έχουν αναφέρει ότι πολλοί παράγοντες που περιλαμβάνουν αυξημένο οξειδωτικό στρες, αυξημένη πήξη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυτόνομη νευροπάθεια είναι συχνά παρούσες σε ασθενείς με DM και μπορούν να συμβάλλουν άμεσα στην ανάπτυξη της CVD (Matheus AS, 2013). Συλλογικά, τα υψηλά ποσοστά των παραγόντων κινδύνου CV και οι άμεσες βιολογικές επιδράσεις του διαβήτη στο σύστημα CV, θέτουν τους διαβητικούς ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και συμβάλλουν στην αύξηση του επιπολασμού του CV, της επαναγγείωσης, του εγκεφαλικού επεισοδίου και του CHF (Matheus AS, 2013, Li YW, 2011). Λόγω της πολυπλοκότητας και των πολυάριθμων μηχανισμών που συνδέουν το DM με το CVD, είναι σημαντικό να επικεντρωθεί η θεραπεία σε αυτό που θα έχει το μεγαλύτερο κλινικό αντίκτυπο στη βελτίωση των αποτελεσμάτων του CV.

### **Γλυκαιμικός Έλεγχος**

Δεδομένου ότι πολλές μελέτες έχουν συνδέσει τον κακό γλυκαιμικό έλεγχο με χειρότερα αποτελέσματα CV, οι τρέχουσες συστάσεις θεραπείας για ασθενείς με DM θέτουν μεγάλη βαρύτητα στην προσεκτική παρακολούθηση και έλεγχο των γλυκαιμικών επιπέδων σε μια προσπάθεια βελτίωσης των καρδιακών αποτελεσμάτων. Το ακριβές επίπεδο γλυκαιμίας που πρέπει να στοχεύει για τους διαβητικούς, ωστόσο, είναι αμφιλεγόμενο και ποικίλλει ανάλογα με την οργάνωση που κάνει την κατευθυντήρια γραμμή. Για παράδειγμα, η τρέχουσα σύσταση από τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Ένωσης Κλινικών Ενδοκρινολόγων έχει ως στόχο την αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1c) μικρότερη ή ίση με 6,5% και ενθαρρύνει τους παρόχους να θεραπεύουν ασθενείς με τιμή A1c μεγαλύτερη από 6,5% με συνδυασμό τρόπου ζωής την τροποποίηση, την απώλεια βάρους και τους φαρμακολογικούς παράγοντες (Garber AJ, 2013). Το ACC / AHA έχει ελαφρώς πιο χαλαρό στόχο A1c μικρότερο από 7% για μη εγκύους ασθενείς με T1DM ή T2DM, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μικροαγγειακών ή μακροαγγειακών επιπλοκών. Επιπλέον, το ACC / AHA χαρακτηρίζει επίσης τη σύστασή τους

συμπεριλαμβάνοντας μια σύσταση ότι ένας στόχος A1c μεγαλύτερος του 7 μπορεί να είναι κατάλληλος για ασθενείς με ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας, περιορισμένο προσδόκιμο ζωής, προηγμένες μικροαγγειακές ή μακροαγγειακές επιπλοκές, εκτεταμένες συννοσηρότητες ή για αυτούς με μακροχρόνιο διαβήτη. Η σύσταση αναφέρει επίσης ότι ένας στόχος A1c χαμηλότερος από τον γενικό στόχο κάτω από 7,0% μπορεί να είναι ευεργετικός για ορισμένους πληθυσμούς ασθενών με διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με σύντομη διάρκεια διαβήτη, μακροχρόνιο προσδόκιμο ζωής και χωρίς CVD (Skyler JS, 2009). Οι οδηγίες VA / DoD χρησιμοποιούν έναν πιο εξατομικευμένο αλγόριθμο για τον καθορισμό ενός κατάλληλου στόχου A1c για τους διαβητικούς ασθενείς. Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή κυμαίνεται από έναν στόχο A1c <7 έως <9, ανάλογα με την τρέχουσα κατάσταση υγείας του ασθενούς, τις συνυπάρχουσες καταστάσεις, το προσδόκιμο ζωής, τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και τη διάρκεια της κατάστασης του διαβήτη (Pogach L, 2011).

### **Αποτελέσματα CV**

Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες που έχουν διερευνήσει την επίδραση της εντατικής θεραπείας της υπεργλυκαιμίας σε αποτελέσματα CV σε ασθενείς με διαβήτη. Η δοκιμή UKPDS ήταν μία από τις πρώτες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου για να διερευνηθεί η επίδραση του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο T2DM. Οι ασθενείς είτε τυχαιοποιήθηκαν σε «συμβατική» ή «εντατική» θεραπεία μείωσης της γλυκόζης και παρακολούθηθηκαν για 10 χρόνια. Η εντατική γλυκαιμική ομάδα μείωσε την HbA1c κατά 11% σε διάστημα 10 ετών (διάμεσος 7,0%) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με συμβατική θεραπεία, η οποία δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή στο HbA1c (μεσαία 7,9%). Η πρωταρχική επίδραση που παρατηρήθηκε στην ομάδα με αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο ήταν η μείωση κατά 12% όλων των τελικών σημείων που σχετίζονταν με το διαβήτη και 25% της μείωσης της μικροαγγειακής νόσου (κυρίως μέσω μειωμένης αμφιβληστροειδοπάθειας). Επιπλέον, η ομάδα εντατικής θεραπείας τείνει προς τη μείωση της μακροαγγειακής νόσου αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντική (King P, 1999).

Μια άλλη μεγάλη μελέτη που διερεύνησε την επίδραση του σφιχτού γλυκαιμικού



ελέγχου σε ασθενείς με T2DM ήταν η δοκιμή VADT. Ο πληθυσμός αυτής της μελέτης συνίστατο κυρίως σε ενήλικες άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας (μέσης ηλικίας 60,4 ετών) με ανεπαρκώς ελεγχόμενο T2DM (μέσο HbA1c 9,4%) και μέση διάρκεια νόσου 11,5 ετών. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν είτε σε «εντατική» ή «συμβατική» θεραπεία μείωσης γλυκόζης και παρακολουθήθηκαν για 5,6 έτη. Η ομάδα με τον αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της A1c κατά τη διάρκεια της μελέτης (6,9% έναντι 8,4%), αλλά δεν υπήρξε σημαντική μείωση της θνησιμότητας του MI ή όλων των αιτιών στην ομάδα «εντατικής» θεραπείας σε σύγκριση με την «συμβατική» ομάδα θεραπείας (Duckworth WC, 2001).

Η μελέτη ADVANCE έδωσε έμφαση στις αγγειακές επιδράσεις της εντατικής γλυκαιμικής θεραπείας σε ενήλικες με T2DM. Αυτή η μεγάλη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου προσέλαβε ασθενείς με T2DM με ιστορικό σοβαρής μακροαγγειακής ή μικροαγγειακής νόσου από 215 συνεργαζόμενα κέντρα σε 20 χώρες. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν είτε σε μια στρατηγική «εντατικής» ή «πρότυπης» μείωσης της γλυκόζης και ακολουθήθηκαν για 5 χρόνια. Η ομάδα εντατικής γλυκαιμικής θεραπείας υποβλήθηκε σε αγωγή με HbA1c μικρότερη ή ίση με 6,5%. Η ομάδα που τυχαιοποιήθηκε στο αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο είχε σημαντική μείωση της HbA1c (6,5% έναντι 7,3%) και παρουσίασε 23% μείωση των μικροαγγειακών συμβαμάτων (κυρίως νεφροπάθεια). Ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων στον MI ή της θνησιμότητας όλων των αιτιών και η ομάδα με «εντατική» θεραπεία είχε αυξημένους ρυθμούς σοβαρής νοσηλείας υπογλυκαιμίας (Patel A, 2008).

Η δοκιμή ACCORD διεξήχθη ταυτόχρονα με τη δοκιμή ADVANCE και επικεντρώθηκε κυρίως στο κατά πόσο ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων CV. Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου διερεύνησε εάν ο γλυκαιμικός έλεγχος (μικρότερος ή ίσος με HbA1c 6%) είχε χαμηλότερα ποσοστά μη θανατηφόρου εμφράγματος, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου CV από τον πρότυπο γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c 7% -7,9% σε ηλικιωμένους ενήλικες. Τα άτομα παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο 3,4 έτη και η ομάδα με τον αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο πέτυχε σημαντικά χαμηλότερη HbA1c από ό, τι με την τυπική θεραπεία (7,3% έναντι 6,5%).

Η εντατική ομάδα γλυκαιμικού ελέγχου είχε ελαφρώς χαμηλότερα ποσοστά μη μυοειδούς MI, αλλά μετά από 3,7 έτη η δοκιμή σταμάτησε νωρίτερα επειδή η ομάδα εντατικής θεραπείας είχε αυξημένους ρυθμούς θνησιμότητας όλων των αιτιών και βιογραφικού σημειώματος. Η ομάδα με σφιχτό γλυκαιμικό έλεγχο είχε επίσης αυξημένο κέρδος βάρους και κίνδυνο υπογλυκαιμίας όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη ADVANCE (.Riddle MC, 2010)

Το DCCT και η μακροχρόνια δοκιμή παρακολούθησης EDIC διερεύνησαν πώς ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος με εντατική θεραπεία πραγματοποίησε αποτελέσματα CV σε ασθενείς με T1DM. Αυτές οι μελέτες τυχαιοποίησαν νεαρούς (ηλικίας 13-39 ετών) ασθενείς με T1DM είτε σε «εντατική» είτε σε «συμβατική» γλυκαιμική θεραπεία με στόχο HbA1c 7% στην ομάδα για εκείνους στην «εντατική» ομάδα θεραπείας. Το κύριο εύρημα της μελέτης DCCT ήταν ότι μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης, η ομάδα με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο είχε 70% μείωση στον αριθμό των μικροαγγειακών επιπλοκών, ιδιαίτερα της αμφιβληστροειδοπάθειας. Επιπλέον, η μακροπρόθεσμη μελέτη παρακολούθησης, EDIC, βρήκε μείωση 42% των συμβάντων CV στην ομάδα με εντατική γλυκαιμική θεραπεία σε σύγκριση με τη συμβατική γλυκαιμική θεραπεία (The Diabetes Control and Complications Trial 1993, EDIC, 2003).

Παρόλο που φαίνεται ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του γλυκαιμικού ελέγχου και των αποτελεσμάτων του CV σε διαβητικούς ασθενείς, τα ευρήματα μέχρι στιγμής σχετικά με την επίδραση του στενού γλυκαιμικού ελέγχου στην CVD είναι αντικρουόμενα. Οι τρέχουσες μελέτες δεν καταδεικνύουν ότι ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος (HbA1c  $\leq$  6,5%) έχει σημαντικό όφελος σε CV σε σύγκριση με τους τυπικούς στόχους γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c 7% -7,9%) σε ασθενείς με T2DM. Ενώ μπορεί να υπάρξει μικρή μείωση του αριθμού των μικροαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με T2D με αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντικό όφελος στους ρυθμούς θνησιμότητας όλων των αιτιών και CV. Επιπλέον, ο πολύ σφιχτός γλυκαιμικός έλεγχος (HbA1c  $\leq$  6%), όπως φαίνεται στη μελέτη ACCORD, μπορεί να θέσει τους ασθενείς σε επιπλέον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, αύξησης βάρους και θνησιμότητας όλων των αιτιών (Riddle MC, 2010). Σε ασθενείς με T1DM, ο αυστηρότερος γλυκαιμικός έλεγχος φαίνεται να είναι ευεργετικός. Οι μελέτες DCCT και EDIC δείχνουν ότι η εντατική γλυκαιμική θεραπεία (στόχος HbA1c  $\geq$  7%) μπορεί

να βοηθήσει στη μείωση των ποσοστών μικροαγγειακής και μακροαγγειακής νόσου στο T1D (EDIC, 2003).

Μια πιθανή ερμηνεία των μελετών μέχρι στιγμής είναι ότι οι παράλληλοι παράγοντες κινδύνου CV που υπάρχουν σε διαβητικούς μπορεί να υπερνικήσουν οποιοδήποτε όφελος που μπορεί να προσφέρει η εντατική θεραπεία της υπεργλυκαιμίας για τη μείωση του κινδύνου. Έτσι, οι διαβητικοί ασθενείς που επιτυγχάνουν αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο νωρίτερα κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου τους και πριν από την ανάπτυξη άλλων παραγόντων κινδύνου CV μπορεί να δουν το μεγαλύτερο όφελος από την εντατικότερη θεραπεία από την άποψη των αποτελεσμάτων του CV. Για το λόγο αυτό, πολλές από τις νέες συστάσεις αναζητούν την προσαρμογή των στόχων του A1c στον συγκεκριμένο ασθενή, σε αντίθεση με μία μόνο αποκοπή A1c για όλους τους διαβητικούς ασθενείς. Τα ACC / AHA και VA / DoD, για παράδειγμα, προσαρμόζουν τους γλυκαιμικούς στόχους τους με βάση παράγοντες όπως η ηλικία, τα έτη με τη νόσο και τον κίνδυνο CV (Skyler JS, 2009, Rogach L, 2011). Ενώ χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστεί ποιος είναι ο καλύτερος στόχος γλυκαιμικής θεραπείας για αυτούς τους διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών, η προσαρμογή του στόχου A1c ανάλογα με το τρέχον επίπεδο κινδύνου CVD του ατόμου μπορεί να προσφέρει όφελος σε διαβητικούς ασθενείς.

#### **4.2.6 Περιφερική διαβητική αγγειοπάθεια (ΠΔΑ)**

Η ΠΔΑ περιλαμβάνει τις λειτουργικές διαταραχές και ανατομικές αλλοιώσεις των αγγείων των άκρων και των (μικρών, μεσέων, μεγάλων) αρτηριών. Η συνέπειές της οδηγούν στην ελλειπή αιμάτωση, οξυγόνωση, διατροφή και μεταβολισμό των άκρων με αποτέλεσμα την ιστική καταστροφή και νέκρωση ιστών των άκρων στα άτομα με διαβήτη. Παρατηρείται κυρίως σε μικρές ηλικίες όπου εμφανίζεται με τετραπλάσια συχνότητα και εξελίσσεται ταχεία, προσβάλλοντας τα περιφερικά τμήματα των άκρων (κυρίως των κάτω). Πολλές φορές είναι ασυμπτωματική λόγω συχνής συνύπαρξης διαβητικής νευροπάθειας. Η κυριότερη παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση της ΠΔΑ είναι η κακή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος και το κάπνισμα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος, ο αυξημένος αιματοκρίτης, η αρτηριακή υπέρταση, το ινωδογόνο, η αύξηση CRP

(δείκτης φλεγμονής) και η βλάβες που προϋπτουν από τις μικροαγγειακές επιπλοκές (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, νεφροπάθεια). Είναι απαραίτητο να γίνει έγκαιρη διάγνωση της ΠΔΑ έτσι ώστε να ταυτοποιηθούν και να αντιμετωπισθούν έγκαιρα ασθενείς με λειτουργική ανικανότητα και υψηλό κίνδυνο ακρωτηριασμού και επίσης για να ενταχθούν οι ασθενείς σε ομάδες υψηλού κινδύνου για οξεία ισχαιμικά επεισόδια και έμφραγμα μυοκαρδίου. Όσον αφορά τη θεραπεία θα πρέπει αρχικά οι ασθενείς να αλλάξουν τον τρόπο ζωής τους, ξεκινώντας δίαιτα για την απώλεια του περιττού βάρους, να ασκούνται συστηματικά και να διακόψουν το κάπνισμα. Όλα αυτά είναι απαραίτητα καθώς η θεραπευτική αντιμετώπιση προϋποθέτει σωστή ρύθμιση του σάκχαρου αίματος ( $HbA1c < 7\%$ ) της αρτηριακής πίεσης ( $AP < 130/80\text{mmHg}$ ) και της LDL χοληστερόλης ( $70-100\text{mmol/dl}$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η επιδημία του αιώνα και χωρίς αποτελεσματικές διαγνωστικές μεθόδους σε πρώιμο στάδιο, ο διαβήτης θα συνεχίσει να αυξάνεται. Προφανώς, ο διαβήτης είναι μια σύνθετη ασθένεια με μια μεγάλη ομάδα γονιδίων που εμπλέκονται στην ανάπτυξή της. Η ακριβής ταυτοποίηση των γενετικών βάσεων του διαβήτη αποτελεί ενδεχομένως ένα ουσιαστικό εργαλείο για τη βελτίωση των διαγνώσεων, της θεραπείας (περισσότερο προς την εξατομικευμένη στοχοθετημένη θεραπεία) και την αποτελεσματικότερη γενετική συμβουλευτική. Επιπλέον, η προηγμένη γνώση της συσχέτισης μεταξύ της ιατρικής γενετικής και των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη, θα προσφέρει ένα επιπλέον πλεονέκτημα για την καθυστέρηση ή την εξάλειψη αυτών των επιπλοκών που επιβάλλουν τεράστια πίεση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς και το σημαντικά αυξημένο κόστος των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης.

Οι ασθενείς με διαβήτη και υπέρταση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών. Η στόχευση πολλαπλών παραγόντων κινδύνου είναι απαραίτητη για την πρόληψη και επιβράδυνση της εξέλιξης αυτών των επιπλοκών. Η βελτιστοποίηση του ελέγχου της γλυκαιμίας, των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα αποτελέσματα των ασθενών. Τα οφέλη της βέλτιστης θεραπείας της δυσλιπιδαιμίας με φάρμακα στατίνης μπορεί να γίνουν εμφανή μέσα σε μήνες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ενώ η σημαντική μείωση του κινδύνου CVD από τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας και της υπέρτασης εξελίσσεται για αρκετά χρόνια. Επομένως, είναι επιτακτική η εφαρμογή μιας ειδικής προσέγγισης που δίνει έμφαση στις πρωτογενείς και δευτερογενείς προληπτικές πρακτικές και τον συνεχή έλεγχο πολλαπλών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με υπέρταση και διαβήτη. Συγκεκριμένα, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τη σημασία της διακοπής του καπνίσματος, της διατροφικής τροποποίησης και της τακτικής σωματικής δραστηριότητας. Μια πολυπαραγοντική προσέγγιση με ταυτόχρονη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου, της δυσλιπιδαιμίας και της αρτηριακής πίεσης, όπως έγινε στο Steno Memorial Hospital στην Κοπεγχάγη, Δανία, που παρήγαγε ένα σταθερό ευεργετικό αποτέλεσμα (~ 50% μείωση του κινδύνου) στα μακροαγγειακά συμβάματα προκαλούν θνησιμότητα. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της συνολικής διαχείρισης των συνυφασμένων παραγόντων κινδύνου.

Καθώς η παχυσαρκία είναι μια αναδυόμενη επιδημία των σύγχρονων κοινωνιών, εμφανίζεται επίσης η συνύπαρξη με τον διαβήτη. Η προκύπτουσα «παχυσαρκία» εγείρει το ερώτημα κατά πόσο η διαχείριση βάρους και ο διαβήτης πρέπει να στοχεύουν με συνδυασμένες στρατηγικές θεραπείας. Τα δεδομένα από τα μητρώα δείχνουν μια τάση για μειωμένη επιτυχία της θεραπείας στον διαβήτη όταν παρατηρείται αύξηση βάρους. Επιπλέον, οι ταυτόχρονες θεραπείες μπορεί να αυξήσουν περαιτέρω το σωματικό βάρος με επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης στο αίμα. Συνολικά, αυτές οι παρατηρήσεις θα πρέπει να αποτελέσουν τη βάση για μια συνδυασμένη άποψη των στρατηγικών κατά της παχυσαρκίας και της αντιδιαβητικής θεραπείας. Οι μελέτες που βασίζονται σε αυτό δικαιολογούνται.

Καθώς ο επιπολασμός του DM συνεχίζει να αυξάνεται, αναμένεται επίσης να αυξηθεί η σχετική CVD - τόσο μέσω των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου CV όσο και λόγω των άμεσων επιδράσεων του DM στο CVD. Συνεπώς, ο σωστός έλεγχος και θεραπεία του DM, μαζί με την επιθετική θεραπεία των σχετικών παραγόντων κινδύνου CV, είναι κεντρικός παράγοντας για τον περιορισμό του αυξανόμενου επιπολασμού και εξέλιξης των DM και CVD. Απαιτείται συμπληρωματική έρευνα για την καλύτερη κατανόηση της διαδικασίας της νόσου και των επιπτώσεών της στην υγεία του CV, προκειμένου να βελτιωθεί η ιατρική διαχείριση και τα αποτελέσματα του διαβήτη σε διαβητικούς ασθενείς.

Σε πρώιμα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας, η έκκριση ινσουλίνης και η αντίσταση στους περιφερικούς ιστούς, κυρίως στους σκελετικούς μύες, μειώνεται και σε προχωρημένα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας μειώνεται η νεφρική κάθαρση. Αυτά τα γεγονότα είναι κλινικά σημαντικά στη θεραπεία του διαβήτη. Αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει την απαίτηση ινσουλίνης, η μειωμένη αποικοδόμηση ινσουλίνης μειώνει την ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς με προχωρημένο CRF, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Η σοβαρή υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με οιστρογόνο ή ESRD δεν συσχετίζεται με χαρακτηριστικά ωσμωτικής διούρησης, η οποία παρατηρείται σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, αλλά μπορεί να προκαλέσει υπονατρίαμια, υπερκαλαϊμία και

οξεία αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου.

Σε αρκετές μεγάλες μελέτες σε ασθενείς με ESRD, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης επιβίωσης και του αυστηρού ελέγχου της γλυκόζης στο αίμα των ασθενών. Προτείνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο. Συνιστάται ο έλεγχος του σακχάρου στο αίμα να θεωρείται ένας σημαντικός στόχος στη θεραπεία των διαβητικών ασθενών του ESRD για την πρόληψη πρόσθετων βλαβών σε άλλα όργανα συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμών, των νεφρών και της καρδιάς.

Παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης του DR συνεχίζει να αυξάνεται, η τελευταία δεκαετία έχει παρατηρήσει την εμφάνιση νέων θεραπευτικών επιλογών, ειδικά φαρμάκων που στοχεύουν στο VEGF, τα οποία έχουν βελτιώσει σημαντικά τη διαχείριση των τελικών σημείων DME και PDR. Παρόλα αυτά, εξακολουθεί να υπάρχει επιτακτική ανάγκη για αποτελεσματικές νέες θεραπείες για όλα τα στάδια του DR και αυτό στηρίζει τις συνεχείς προσπάθειες για την πλήρη κατανόηση των πολύπλοκων τρόπων με τους οποίους ο διαβήτης προσβάλλει τον αμφιβληστροειδή. Μία σημαντική εννοιολογική πρόοδος ήταν η αναγνώριση ότι το DR είναι μια ασθένεια της νευροβλαστικής μονάδας, με πολλαπλούς, αλληλεξαρτώμενους τύπους κυττάρων που συμβάλλουν στη δυσλειτουργία του αμφιβληστροειδούς. Οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις θα πρέπει να υιοθετήσουν αυτήν την πιο ολιστική άποψη του τρόπου με τον οποίο ο διαβήτης επηρεάζει τον αμφιβληστροειδή και προσαρμόζει τις κατάλληλες θεραπείες σε ακριβέστερα καθορισμένους φαινοτύπους ασθενειών με τη συναρπαστική προοπτική επίτευξης επιτυχημένων κλινικών αποτελεσμάτων για όλους τους ασθενείς.

Η συχνότητα εμφάνισης του εγκεφαλικού επεισοδίου και των επακόλουθων συνεπειών του αυξάνονται. Οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και έχουν υψηλότερη θνησιμότητα. Η έναρξη ενός καλού γλυκαιμικού ελέγχου κατά την πρώτη διάγνωση του διαβήτη, ανεξάρτητα από τον τύπο, είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των καρδιαγγειακών οφελών (δηλ. Της μεταβολικής μνήμης) και για τη μείωση των επαγόμενων από υπεργλυκαιμία παθογόνων διεργασιών που εμπλέκονται στην αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο. Ωστόσο, ο μακροχρόνιος στενός γλυκαιμικός έλεγχος δεν έχει

αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα και ως εκ τούτου, η επακόλουθη διαχείριση θα πρέπει να επικεντρωθεί σε τροποποιήσιμους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Καθώς ο πληθυσμός γερνάει, ο διαβήτης σε ηλικιωμένους γίνεται όλο και πιο προφανής. Οι οικονομικές, φυσικές, ιατρικές, νοσηλευτικές και ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις του διαβήτη και του εγκεφαλικού επεισοδίου θα είναι τεράστιες στο μέλλον. Οι αρχές υγείας και οι υπεύθυνοι για τη χάραξη πολιτικής σε όλο τον κόσμο θα πρέπει να δώσουν ιδιαίτερη προσοχή στο ντουέτο του διαβήτη και του εγκεφαλικού επεισοδίου για να ανακουφίσει ή να αποτρέψει τις επιπλοκές που προκύπτουν.

Το T2DM και οι σχετικές επιπλοκές του επιβάλλουν επιβαρύνσεις για την υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο και δεν έχουν υπάρξει αποτελεσματικά μέτρα για την πλήρη αντιμετώπιση των ασθενειών. Η κύρια αιτία της επιδημίας διαβήτη είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικού και περιβαλλοντικού κινδύνου. Ορισμένοι άλλοι παράγοντες οφείλονται επίσης στις ασθένειες. Ενώ οι περισσότεροι αντιδιαβητικοί παράγοντες έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού, συνδέονται επίσης με αρνητικές επιδράσεις, όπως αύξηση βάρους, υπογλυκαιμία, γαστρεντερικές επιδράσεις ή καρδιαγγειακές παθήσεις. Με την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης του T2DM, η αναζήτηση μιας ιδανικής θεραπείας γίνεται μια από τις κορυφαίες προτεραιότητες για την καταπολέμηση αυτής της νόσου. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί αρκετές θεραπευτικές στρατηγικές, όπως η χρήση αναστολέων SGLT2, αναστολέων DPP-4 και αγωνιστών GPR40. Πάνω απ' όλα, η θεραπεία εκπαιδευτών βλαστικών κυττάρων άνοιξε δρόμους για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών στη θεραπεία του T2DM, με ασφάλεια και υψηλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Περαιτέρω έρευνες θα πρέπει να επικεντρωθούν (1) στον ακριβή μηχανισμό που συμβάλλει στο T2DM και στις σχετικές επιπλοκές του. (2) αποτελεσματικές δοκιμές παρέμβασης και μέτρα πρόληψης για την αποφυγή της εμφάνισης αυτής της ασθένειας · (3) προηγούμενη διάγνωση για προηγούμενη θεραπεία. (4) νέα φάρμακα με πιο ευεργετικά αποτελέσματα και λιγότερες δυσμενείς επιπτώσεις, ώστε να κατακτήσει αυτή την ασθένεια και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και τη συνολική διάρκεια ζωής.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:103–113. [PubMed]

Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG*. 2006;113:1126–1133. [PubMed]

HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78:69–77. [PubMed]

Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S141–S146. [PubMed]

Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:600–610. [PubMed]

Macaulay S, Dunger DB, Norris SA. Gestational diabetes mellitus in Africa: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9:e97871. [PMC free article] [PubMed]

Diabetes Atlas International Diabetes Federation. 6th ed. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197

Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167

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

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

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

Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G, Kambe H 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

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–

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

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403

Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KW, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673

Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811

Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Am J Prev Med* 2011;40:11–17

Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002

Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–682

Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr., Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339–1348

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477–2486

HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991–2002. [PubMed]

Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676–682. [PMC free article] [PubMed]

Starikov RS, Inman K, Chien EK, Anderson BL, Rouse DJ, Lopes V, Coustan DR. Can hemoglobin A1c in early pregnancy predict adverse pregnancy outcomes in diabetic patients? *J Diabetes Complications*. 2014;28:203–207. [PubMed]

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–1053. [PubMed]

Aguirre F, Brown A, Cho NH, Dahlquist G, Dodd S, Dunning T, Hirst M, Hwang C, Magliano D, Patterson C. *IDF Diabetes Atlas*. 2013.

Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MP, Ramos AJ, Forti AC, Gomes MB, Foss MC, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*. 2011;14:S137–S140. [PubMed]

American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care*. 2008;31:596–615. [PubMed]

Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653789. [PMC free article] [PubMed]

Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: Estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014.

Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:474–480. [PubMed]

Li YW, Aronow WS. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *J Clin Exp Cardiol*. 2011;2:2.

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.

Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387–397.

Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocr Pract*. 2013;19:536–557. [PMC free article] [PubMed]

Tamadon MR, Ardalan MR, Nasri H. World Kidney Day 2013; acute renal injury; a global health warning. *J Parathyroid Dis.* 2013;1:27–8.

Assadi F. Psychological impact of chronic kidney disease among children and adolescents: Not rare and not benign. *J Nephropathol.* 2013;2:1–3. [PMC free article] [PubMed]

Junaid Nazar CM, Kindratt TB, Ahmad SM, Ahmed M, Anderson J. Barriers to the successful practice of chronic kidney diseases at the primary health care level; a systematic review. *J Renal Inj Prev.* 2014;3:61–7. [PMC free article] [PubMed]

Motamedi P, Dehghani N, Kiani F, Taheri Z, Torkamaneh S, Nasri H. New concepts in diabetic kidney disease. *J Nephroarmacol.* 2015;4:47–8.

Nasri H. The awareness of chronic kidney disease and aging; the focus of world kidney day in 2014. *J Nephroarmacol.* 2014;3:1–2.

Hernandez GT, Nasri H. World Kidney Day 2014: Increasing awareness of chronic kidney disease and aging. *J Renal Inj Prev.* 2013;3:3–4. [PMC free article] [PubMed]

USRDS: The United States Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2009 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(Suppl 1):S1.

Ardalan MR, Sanadgol H, Nasri H, Baradaran A, Tamadon MR, Rafieian-Kopaei R. Vitamin D therapy in diabetic kidney disease; current knowledge on a public health problem. *J Parathyroid Dis.* 2014;2:15–7.

Baradaran A. Lipoprotein (a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *J Nephropathol.* 2012;1:126–9. [PMC free article] [PubMed]

Liao MT, Sung CC, Hung KC, Wu CC, Lo L, Lu KC. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J Biomed Biotechnol* 2012. 2012:691369. [PMC free article] [PubMed]

Behradmanesh S, Nasri P. Serum cholesterol and LDL-C in association with level of diastolic blood pressure in type 2 diabetic patients. *J Renal Inj Prev.* 2012;1:23–6. [PMC free article] [PubMed]

Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;307:77–82. [PMC free article] [PubMed]

Atkins RC, Zimmet P. 2010 International Society of Nephrology/International Federation of Kidney Foundations World Kidney Day Steering Committee and the International Diabetes Federation. Diabetic kidney disease: Act now or pay later. *Am J Med Sci.* 2010;339:102–4. [PubMed]

Turgut F, Bolton WK. Potential new therapeutic agents for diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:928–40. [PubMed]

Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, et al. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: A 7-year observational study. *Diabetes Care.* 2006;29:1496–500. [PubMed]

Shurraw S, Majumdar SR, Thadhani R, Wiebe N, Tonelli M. Alberta Kidney Disease Network. Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:875–84. [PubMed]

Williams ME, Lacson E, Jr, Wang W, Lazarus JM, Hakim R. Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: Comparative results of traditional and time-dependent Cox model analyses. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1595–601. [PMC free article] [PubMed]

Behradmanesh S, Nasri H. Association of serum calcium with level of blood pressure in type 2 diabetic patients. *J Nephropathol.* 2013;2:254–7. [PMC free article] [PubMed]

Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137–149. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002. [PubMed] [CrossRef]

Nanditha A, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the Global Epidemic. *Diabetes Care.* 2016;39(3):472–485. doi: 10.2337/dc15-1536. [PubMed] [CrossRef]

Stitt AW, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2016;51:156–186. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.08.001. [PubMed] [CrossRef]

Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1227–1239. doi: 10.1056/NEJMra1005073. [PubMed] [CrossRef]

Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes.* 2010;59(8):1853–1860. doi: 10.2337/db09-1904. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]

Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(1):61–70. doi: 10.1007/s00417-011-1774-x. [PubMed] [CrossRef]

Sun JK, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1309–1316. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2350. [PubMed] [CrossRef]

Sun JK, et al. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes.* 2015;64(7):2560–2570. doi: 10.2337/db14-0782. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]

Bonnin S, Tadayoni R, Erginay A, Massin P, Dupas B. Correlation between ganglion cell layer thinning and poor visual function after resolution of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):978–982. doi: 10.1167/iovs.14-15503. [PubMed] [CrossRef]

Agemy SA, et al. RETINAL VASCULAR PERFUSION DENSITY MAPPING USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN NORMALS AND DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2015;35(11):2353–2363. doi: 10.1097/IAE.0000000000000862. [PubMed] [CrossRef]

Harrison WW, et al. Prediction, by retinal location, of the onset of diabetic edema in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6825–6831. doi: 10.1167/iovs.11-7533. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]

Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T: Badania nad występowaniem cukrzycy typu 2 w populacji powyżej 35. roku życia na wsi i w mieście w regionie lubelskim. *Pol Arch Med Wewn* 2001, 106: 781.

Happich M, Breitscheidel L, Meisinger C: Cross-sectional analysis of adult diabetes type 1 and type 2 patients with diabetic microvascular complications from a German retrospective observational study. *Curr Med Res Opin* 2007, 23: 1367–1374.

Abouaasha F, Van Schie C, Griffiths G: Plantar Tissue Thickness Is Related to Peak Plantar Pressure in the High-Risk. *Diabetic Foot. Diabetes Care* 2001, 24: 1270–1274.

Hurley L, Kelly L, Garrow AP, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG: A prospective study of risk factors for foot ulceration: the West of Ireland Diabetes Foot Study. *QJM* 2013, 12: 1103–1110.

Reiber G, Vileikyte L, Boyko E: Causal pathways for incident lower extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999, 22: 157–162.

Lavery L, Higgins K, Lanctot D: Preventing Diabetic Foot Ulcer Recurrence in High-Risk Patients. *Diabetes Care* 2007, 1: 14–20.

Holzer S, Camerota A, Martens L: Costs and duration of care for Lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther* 1998, 20: 169–181.

Sun JH, Tsai JS, Huang CH, Lin CH, Yang HM, Chan YS, Hsieh SH, Hsu BR, Huang YY: Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Res Clin Pract* 2012, 95: 358–363.

Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005, 352: 408–409.

Bakker K, Schaper NC, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot Editorial Board: The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the Diabetic Foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012, 28(1):116–118.

Nehring P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Sobczyk-Kopciół A, Makowski A, Krasnodębski P, Płoski R, Broda G, Karnafel W: Osteoprotegerin gene rs2073617 and rs3134069 polymorphisms in type 2 diabetes patients and sex-specific rs2073618 polymorphism as a risk factor for diabetic foot. *Pol Arch Med Wewn* 2013, 123: 176–182.

Simon L, Albright A, Belman M: Risk and Protective Factors Associated With Screening for Complications of Diabetes in a Health Maintenance Organization Setting. *Diabetes Care* 1999, 22: 208–212.

Al-Maskari F, El-Sadig M: Prevalence of risk factors for diabetic foot complications. *BMC Family Practice* 2007, 8: 59.

Sosenko J, Gadia M, Fournier A: Body stature as a risk factor for diabetic sensory neuropathy. *Am J Med* 1986, 80: 1031–1034.

Ashok S, Ramu M, Deepa R: Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes centre in South India. *J Assoc Physicians India* 2002, 50: 546–550.

Kiani J, Moghimbeigi A, Azizkhani H: The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. *Arch Iran Med* 2013, 16: 17–19.

Musa H, Ahmed M: Associated risk factors and management of chronic diabetic foot ulcers exceeding 6 months' duration. *Diabet Foot Ankle* 2012, 3: 1–6.

Korzon-Burakowska A, Dziemidok P: Diabetic foot - the need for comprehensive multidisciplinary approach. *Ann Agric Environ Med* 2011, 18: 314–317.

Monami M, Vivarelli M, Desideri C: Pulse Pressure and Prediction of Incident Foot Ulcers in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32: 897–899.

Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105–113. [PMC free article] [PubMed]

Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham

study. *JAMA*. 1979;241:2035–2038. [PubMed]

Woodward M, Zhang X, Barzi F, Pan W, Ueshima H, Rodgers A, MacMahon S. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care*. 2003;26:360–366. [PubMed]

Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717–1723. [PubMed]

Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, Broderick JP, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44:1500–1504. [PMC free article] [PubMed]

Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:1558–1562. [PubMed]

Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15:487–497. [PubMed]

Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, Patel A, Neal B, Glasziou P, Hamet P, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation*. 2013;128:1325–1334. [PubMed]

Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Fernandez P, Ragonese P, Savettieri G, Licata G. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:152–157. [PubMed]

Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*. 1997;314:1303–1306.

Hankey GJ, Anderson NE, Ting RD, Veillard AS, Romo M, Wosik M, Sullivan DR, O'Connell RL, Hunt D, Keech AC. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:281–287. [PubMed]

Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426–2432. [PubMed]

Bangen KJ, Gu Y, Gross AL, Schneider BC, Skinner JC, Benitez A, Sachs BC, Shih R, Sisco S, Schupf N, et al. Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Change in a Multiethnic Elderly Cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:1075–1083. [PMC free article] [PubMed]



Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet*. 1999;353:376–377. [PubMed]

Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Hill MD. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care*. 2009;32:617–622. [PMC free article] [PubMed]

Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Carlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK) *Lancet Neurol*. 2007;6:397–406.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947. [PubMed]

Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650–661. [PubMed]

Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009;32:381–386. [PMC free article] [PubMed]

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128. [PubMed]

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–334. [PubMed]

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322. [PMC free article] [PubMed]

Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844. [PubMed]

Royal College of Physicians; Intercollegiate Working Party. National Clinical Guidelines for Stroke – Fifth Edition 2016 ([accessed 2016 Dec 11]) Available from: <https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5th-ed.pdf>.

The Medicare Diabetes Prevention Act of 2012.

[http://www.franken.senate.gov/files/documents/120731\\_Medicare\\_Diabetes\\_Prevention\\_Act.pdf](http://www.franken.senate.gov/files/documents/120731_Medicare_Diabetes_Prevention_Act.pdf)

The Diabetes Prevention Program The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:623–634

Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102–2107 [PMC free article] [PubMed]

Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. Diabetes Prevention Program Research Group 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677–1686 [PMC free article] [PubMed]

Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673–1679 [PubMed]

Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:350–359

Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160:1321–1326 [PubMed]

Ratner RE, Sathasivam A. Treatment recommendations for prediabetes. *Med Clin North Am* 2011;95:385–395, viii–ix [PubMed]

Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537–544 [PubMed]

Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783–1789 [PubMed]

Ali MK, Echouffo-Tcheugui J, Williamson DF. How effective were lifestyle interventions in real-world settings that were modeled on the Diabetes Prevention Program? *Health Aff (Millwood)* 2012;31:67–75

Wing RR, Look AHEAD Research Group Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566–1575

Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143:251–264

Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:948–964 [PubMed]

DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Type 2 diabetes can be prevented with early pharmacological intervention. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 2):S202–S209 [PMC free article] [PubMed]

Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide [published correction appears in *Int J Obes* 2012;37:322]. *Int J Obes* 2012;36:843–854 [PMC free article] [PubMed]

Ratner R, Goldberg R, Haffner S, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005;28:888–894

Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154 [PMC free article] [PubMed]

Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56–65 [PubMed]

National Diabetes Education Program (NDEP) Guiding principles for the care of people with or at risk for diabetes [accessed 2016 Jan] Available from: <http://www.niddk.nih.gov>.

Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:306–314. [PubMed]

Faulconbridge LF, Wadden TA, Rubin RR, Wing RR, Walkup MP, Fabricatore AN, Coday M, Van Dorsten B, Mount DL, Ewing LJ. One-year changes in symptoms of depression and weight in overweight/obese individuals with type 2 diabetes in the Look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:783–793. [PMC free article] [PubMed]

Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2009;169:163–171. [PMC free article] [PubMed]

Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastors J, Powers MA. Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:S52–S58. [PubMed]

Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, Norcross AJ, Peters TJ, Sharp DJ, Jackson N, Fitzsimons K, Bright J, Coulman K, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:129–139.

Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:969–976. [PMC free article] [PubMed]

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Disorders of Carbohydrate and Metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology* 12th edition. New York: USA Press; 2011. pp. 1413–1414.

Vitolins MZ, Anderson AM, Delahanty L, Raynor H, Miller GD, Mobley C, Reeves R, Yamamoto M, Champagne C, Wing RR, et al. Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) trial: baseline evaluation of selected nutrients and food group intake. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:1367–1375.

Phielix E, Meex R, Moonen-Kornips E, Hesselink MK, Schrauwen P. Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. *Diabetologia*. 2010;53:1714–1721. [PMC free article] [PubMed]

Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011;34:1228–1237. [PMC free article] [PubMed]

Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147:357–369. [PubMed]

Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33:e147–e167

Duclos M, Oppert JM, Verges B, Coliche V, Gautier JF, Guezenec Y, Reach G, Strauch G. Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. *Diabetes Metab*. 2013;39:205–216.

Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, Fallucca F. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20:216–223.

Eldor R, Raz I. Diabetes therapy--focus on Asia: second-line therapy debate: insulin/secretagogues. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 2:85–89. [PubMed]



