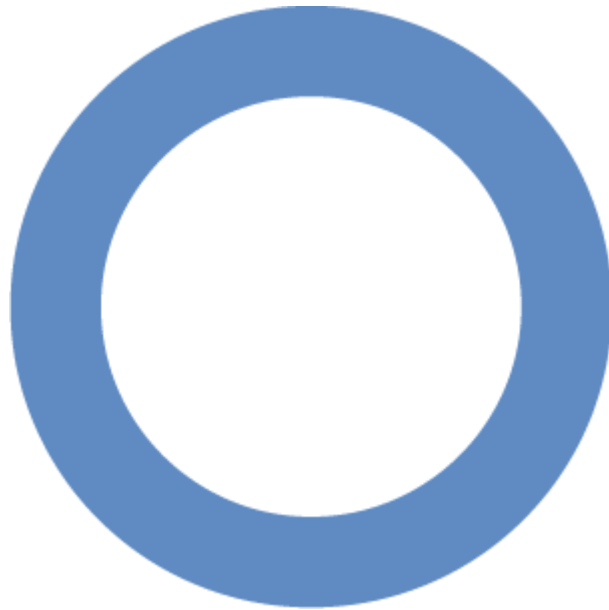


**ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**



**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:**

**«Πρόληψη Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2»**

***ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:*** ΜΑΡΙΑ ΧΑΤΖΗΣΤΑΥΡΑΚΗ

***ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ:*** Dr. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

<b>Πίνακας περιεχομένων</b>	1
Συντομογραφίες	3
Περίληψη	4
Περίληψη στα Αγγλικά	5
Εισαγωγή	6
<b>ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Φυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2</b>	
1.1 Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη	7
1.2 Προδιαβήτης	7
1.3 Παθοφυσιολογία του Προδιαβήτη	8
1.4 Παθοφυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	10
1.5 Κλινικές μορφές του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	17
1.6 Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	21
1.7 Προσυμπτωματικός έλεγχος- Κριτήρια και μέθοδοι διάγνωσης του Προδιαβήτη και του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	27
<b>ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Πρωτογενής πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2</b>	
2.1 Θεραπευτική παρέμβαση	30
2.1.1 Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση	30
2.1.2 Φαρμακευτική παρέμβαση	32
<b>ΤΡΙΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Δευτερογενής πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2</b>	
3.1 Δευτερογενής πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	33
3.2 Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση	33
3.2.1 Έλεγχος σωματικού βάρους	33
3.2.2 Άσκηση	35
3.2.3 Διατροφή – Δίαιτα	37
3.2.4 Κάπνισμα	42
3.3 Φαρμακευτική παρέμβαση	42
3.3.1 Σουλφονουλουρίες (SUs)	44
3.3.2 Μεγλιτινίδες	45
3.3.3 Μετφορμίνη	46
3.3.4 Αναστολείς α- γλυκοζιδάσης (AGI)	46
3.3.5 Θειαζολιδινεδιόνες (TZDs)	47
3.3.6 Αναστολείς DPP-IV	48
3.3.7 Ινσουλίνη	50
3.3.8 Αλγόριθμοι αντιδιαβητικής αγωγής	51

ΤΕΤΑΡΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Τριτογενής Πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	
4.1 Επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	53
4.1.1 Μικροαγγειακές επιπλοκές	54
4.1.2 Θεραπεία και Έλεγχος του Καρδιαγγειακού κινδύνου	55
4.1.3 Οξείες επιπλοκές υπεργλυκαιμίας	55
4.1.4 Υπογλυκαιμία	56
4.2 Άσκηση και Επιπλοκές στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2	57
Παραρτήματα	59
Βιβλιογραφία	67

## **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

ΣΔ2- Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

IGT (Impaired Glucose Tolerance)- Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη

IFG (Impaired Fasting Glucose)- Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας

MNT (Medical Nutrition Therapy)-Ιατρική Διατροφική Θεραπεία

DPP(Diabetes Prevention Program)- Πρόγραμμα Πρόληψης Διαβήτη

GDM (Gestational Diabetes Mellitus)- Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

ADA (American Diabetes Association) –Αμερικανική Διαβητολογική Ένωση

WHO- Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

OGTT- Καμπύλη ανοχής γλυκόζης

MetSyn ή ΜΣ- Μεταβολικό Σύνδρομο

SGA -Small for Gestational Age- Μικρό για την Ηλικία Γέννησης

LGA -Large for Gestational Age- Μεγάλο για την Ηλικία Γέννησης

LBW (Low Birth Weight)- Χαμηλό Βάρος Γέννησης

DRIs(Dietary Reference Intakes )- Διατροφικές Συστάσεις Πρόσληψης

HbA1c – Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη

CVD (Cardio Vascular Disease) - Καρδιαγγειακή Νόσος

CHD (Coronary Heart Disease) – Στεφανιαία Νόσος

BMI- Δείκτης Μάζας Σώματος

FPG - γλυκόζη πλάσματος νηστείας

FFA- Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα

## Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι ένα σύνδρομο που οφείλεται σε διαταραχή της έκκρισης ή/και σε ελαττωματική δράση της ινσουλίνης με συνέπεια την πρόκληση σχετικής ή απόλυτης έλλειψης αυτής. Η πρόληψη αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση ώστε να αποφευχθούν επιπλοκές όπως μικροαγγειοπάθεια (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια), μακροαγγειοπάθεια (αθηρωματοσκλήρωση κυρίως των αγγείων της καρδιάς και των άκρων) και νευροπάθεια (του αυτόνομου νευρικού συστήματος και βλάβη των περιφερικών νεύρων).

Η αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί προτεραιότητα με δεδομένη τη ραγδαία αύξηση του επιπολασμού της νόσου και το υψηλό κόστος σε φαρμακευτικές και ιατρικές δαπάνες. Ωστόσο είναι πολλοί οι παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον αριθμό των διαβητικών ασθενών όπως η κληρονομική προδιάθεση, η υιοθέτηση ενός «δυτικού» τρόπου ζωής που χαρακτηρίζεται από έλλειψη σωματικής άσκησης και παχυσαρκία και άλλες συνυπάρχουσες ασθένειες.

Σκοπός της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας είναι η παρουσίαση των τριών επιπέδων πρόληψης της νόσου μέσω υγεινοδιαιτητικής (δίαιτα, έλεγχος βάρους, άσκηση) και φαρμακευτικής παρέμβασης που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία και μπορούν να αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο για γιατρούς, νοσηλευτές και διαιτολόγους- διατροφολόγους.

Η πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία :

1. Πρωτογενής πρόληψη : έχει ως στόχο την καθυστέρηση/πρόληψη της εκδήλωσης του διαβήτη.
2. Δευτερογενής πρόληψη : έχει ως στόχο τη ρύθμιση της γλυκαιμίας και την πρόληψη των επιπλοκών της νόσου
3. Τριτογενής πρόληψη : έχει ως στόχο τη διαχείριση των επιπλοκών του διαβήτη για την πρόληψη / μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας.

## Περίληψη στα Αγγλικά

Diabetes Mellitus is a syndrome resulting in impaired secretion and / or defective insulin action consistently causing relative or absolute deficiency. Prevention is essential to avoid complications such as microangiopathy (diabetic retinopathy and nephropathy), macroangiopathy (atherosclerosis mainly vascular heart and limbs) and neuropathy (autonomic and peripheral nerve damage).

The treatment of diabetes is a priority In view of the rapidly increasing prevalence and high cost of pharmaceutical and medical expenses. However there are many factors that can increase the number of diabetic patients as hereditary predisposition, the adoption of a "western" lifestyle characterized by physical inactivity and obesity and other coexisting diseases.

The purpose of this diploma thesis is to present the three levels of prevention of disease through lifestyle changes (diet, weight control, exercise) and pharmacological interventions listed in the international bibliography and may be a useful tool for physicians, nurses and dietitians-nutritionists.

Prevention of diabetes is divided into three categories according to the American Diabetes Association:

1. Primary prevention: aims to delay / prevent the onset of diabetes.
2. Secondary prevention: aims to regulation of blood glucose and prevent complications of the disease
3. Tertiary prevention: aims to manage the complications of diabetes for prevention / reduction of morbidity and mortality.

## Εισαγωγή

Ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί μία από τις μείζονες προκλήσεις του 21<sup>ου</sup> αιώνα για τη δημόσια υγεία. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) περίπου 200-300 εκατομμύρια άνθρωποι θα έχουν αναπτύξει διαβήτη τύπου 2 μέχρι το 2025. Αυτό μεταφράζεται με στατιστικές από το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων (CDC) σε μία αύξηση περίπου 6 εκατομμύρια ασθενών το χρόνο. Ο διαβήτης αποτελεί την 3<sup>η</sup> κύρια αιτία θανάτου μεταξύ εθνικών πληθυσμών και την 6<sup>η</sup> αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Υψηλότερα ποσοστά επιβάρυνσης φαίνεται να έχουν οι χώρες της νοτιοανατολικής Ασίας και οι προτάσεις της διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη όσον αφορά την επικράτηση του σακχαρώδη διαβήτη και της διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης είναι 7,5 και 13,5% αντίστοιχα για το έτος 2005. Επιπλέον εκτιμάται ότι το κόστος του διαβήτη σε άμεσες ιατρικές δαπάνες και απώλειες παραγωγικότητας ήταν \$ 174 δισεκατομμύρια το 2007. Τουλάχιστον το ήμισυ των δαπανών που συνδέονται με το διαβήτη είναι αποτέλεσμα των αγγειακών επιπλοκών και των νοσηλειών και θεραπειών που απαιτούνται για τη διαχείρισή τους.

Μία ανησυχητική αύξηση στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2, κατά την τελευταία δεκαετία υπήρξε στα παιδιά, μία ασθένεια που συνέβαινε σχεδόν αποκλειστικά στους ενήλικες, αφού η συχνότητα της νόσου αυξάνει σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας (45 ετών και άνω), ως εκ τούτου η γνώση για τον καθορισμό αυτού του τύπου διαβήτη είναι περιορισμένη, συνεπώς και η πρόληψη.

Τα αίτια αυτής της επιδημίας περιλαμβάνουν την αύξηση του μέσου όρου ζωής και την υιοθέτηση ενός «δυτικού» τρόπου ζωής που χαρακτηρίζεται από έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και αυξημένη πρόσληψη τροφής που οδηγούν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας, αρτηριακής υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου, μεταβολικού συνδρόμου και ινσουλινοαντοχής. Ο συνδυασμός ινσουλινοαντοχής με κάποια, γενετικά καθορισμένη, μειωμένη ικανότητα για έκκριση ινσουλίνης οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου.

Η προβλεπόμενη ραγδαία αύξηση του σακχαρώδη διαβήτη και του κλιμακούμενου κόστους διαχείρισής του όπως προαναφέρθηκε κάνει επιτακτική ανάγκη την πρόληψη της νόσου με εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης.

[14, 4, 28]

# 1<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ :

## Φυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

### 1.1 Ορισμός Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών με ετερογενές και πολυπαραγοντικό αιτιολογικό υπόστρωμα. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε διαταραχή είτε της έκκρισης είτε σε ελαττωματική δράση της ινσουλίνης είτε σε συνδυασμό αυτών των δύο, κι έχει ως συνέπεια την πρόκληση σχετικής ή απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης. Η χρόνια υπεργλυκαιμία που χαρακτηρίζει το διαβήτη καθώς και υπερλιπιδαιμία και υπεραμινοξαιμία προκαλεί βλάβες όπως μικροαγγειοπάθεια (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια) , μακροαγγειοπάθεια (αθηρωματοσκλήρωση κυρίως των αγγείων της καρδιάς και των άκρων) και νευροπάθεια (του αυτόνομου νευρικού συστήματος και βλάβη των περιφερικών νεύρων). Η βαρύτητα των διαφόρων κλινικών εκδηλώσεων του ΣΔ εξαρτάται από τα υποκείμενα αίτια, το βαθμό ελλείμματος της ινσουλινικής δράσης, συνυπάρχουσες παθήσεις και την έκταση της ιστικής βλάβης διαβητικής αιτιολογίας. [2]

### 1.2 Προδιαβήτης

Η πρώτη φάση στην εξελικτική πορεία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 είναι ο προδιαβήτης που χαρακτηρίζεται ως η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) με σάκχαρο νηστείας 100-126 mg/dl, ή/και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) με σάκχαρο νηστείας εντός των φυσιολογικών ορίων και με σάκχαρο 140-199mg/dl μετά από τη δίωρη καμπύλη ανοχής της γλυκόζης (OGTT), ή η αυξημένη HbA1c 5.7%-6.4% [6]. Η IFG και IGT είναι ενδιάμεσες καταστάσεις μεταξύ φυσιολογικού και διαβήτη.

Η συγκεκριμένη μεταβολική διαταραχή χρειάζεται να εντοπίζεται εγκαίρως για δύο σημαντικούς λόγους, πρώτον διότι δεν παρουσιάζει κλινικά συμπτώματα ώστε να



αναγνωρίζεται εύκολα και δεύτερον εξελίσσεται σε σακχαρώδη διαβήτη και έχει άμεση σύνδεση με καρδιαγγειακές νόσους (προσδίδει κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών που είναι περίπου 3 φορές τον κίνδυνο ενός πληθυσμού χωρίς προδιαβήτη ). Εξαιρετικής σημασίας είναι το γεγονός ότι επιπλοκές του διαβήτη έχουν σημείο εκκίνησης νωρίς από τη φάση του προδιαβήτη όπως :

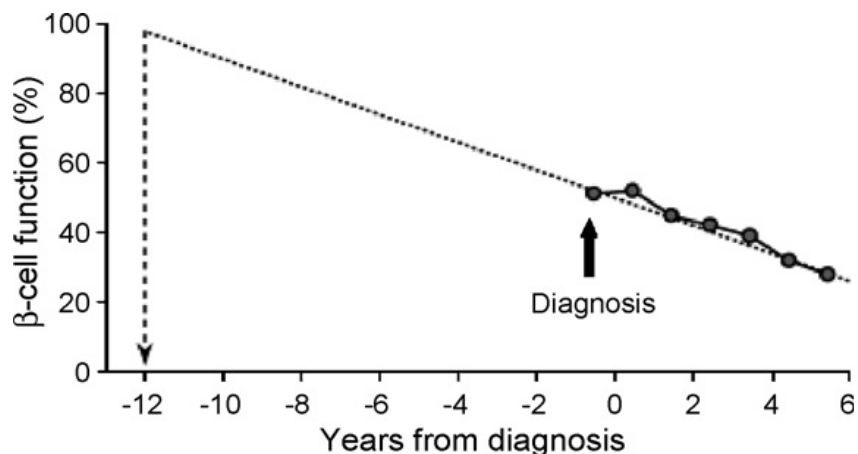
νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια (σύμφωνα με το Πρόγραμμα Πρόληψης του Διαβήτη-DPP 7,9% των ασθενών με IGT ανέπτυξε αμφιβληστροειδοπάθεια πριν την εξέλιξη σε διαβήτη τύπου 2 και υπήρχε αύξηση της υπέρτασης, της υπερλιπιδαιμίας και των καρδιαγγειακών) και νευροπάθεια ( πρόωρη βλάβη σε μικρές ίνες είναι πιο διαδεδομένη σε άτομα με IGT και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αίσθηση ή πόνο των άκρων) και αντιπροσωπεύουν τις πιο σημαντικές αιτίες νοσηρότητας μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν πως άτομα με IGT και IFG παρουσιάζουν αυξημένο κατά 65% κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε 6 χρόνια που χαρακτηρίζεται πολύ υψηλός με δεδομένο ότι άτομα με φυσιολογική γλυκαιμία παρουσιάζουν αντίστοιχα τη ίδια χρονική περίοδο μόλις 5% πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη. Επιπλέον άτομα με IGT για κάθε έτος έχουν 6% έως 10% μεγαλύτερες πιθανότητες ανάπτυξης διαβήτη αφού έχει γίνει διάγνωση.

[12, 29, 28]

### **1.3 Παθοφυσιολογία του Προδιαβήτη**

Ο προδιαβήτης οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β- κύτταρα του παγκρέατος για να διατηρήσει την ευγλυκαιμία. Αυτή η υψηλότερη παραγωγή ινσουλίνης συνοδεύεται από μειωμένη δραστηριότητας ινσουλίνης στο ήπαρ, στο λιπώδη ιστό, και στους σκελετικούς μύες. Η εξέλιξη του προδιαβήτη σε διαβήτη τύπου 2 χρειάζεται συνήθως 7-10 χρόνια.



Εικόνα 1 . Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων προηγείται της διάγνωσης του διαβήτη τύπου 2. [4]

Σε φυσιολογικές καταστάσεις όταν αυξάνονται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα η έκκριση ινσουλίνης γίνεται σε δύο φάσεις

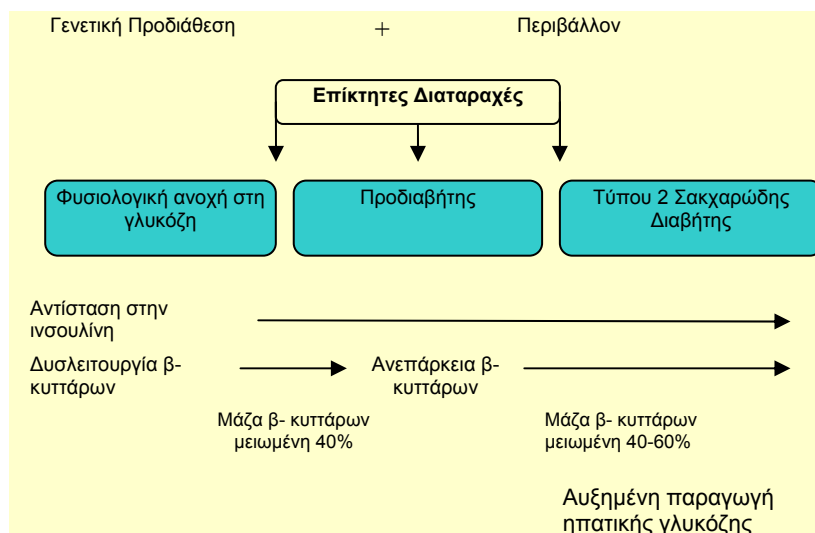
Στην *πρώτη φάση (πρώιμη)* έχουμε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος που την ακολουθεί ταχεία αύξηση της ινσουλίνης.

Στην *δεύτερη φάση (όψιμη)* έχουμε μία πιο σταδιακή αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης, όπου η βιοσύνθεση της γίνεται κατά τη διάρκεια που τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλά.

Η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η διαφορά τους είναι ότι τα άτομα με IGT έχουν ελαφρά μειωμένη ή φυσιολογική ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη και μέτρια έως βαριά μυϊκή αντίσταση στην ινσουλίνη και εμφανίζουν προβλήματα σχετικά με τη δεύτερη φάση έκκρισης της ινσουλίνης, σε αντίθεση με τα άτομα με IFG όπου παρουσιάζουν ηπατική ινσουλινοαντίσταση και φυσιολογική μυϊκή ινσουλινοευαισθησία και εμφανίζουν ανωμαλίες που σχετίζονται με την πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης. Εάν συνυπάρχουν αυτές οι δύο καταστάσεις τα άτομα μοιάζουν διαβητικούς τύπου 2 μιας και βιώνουν μυϊκή και ηπατική ινσουλινοαντίσταση. [28]

## 1.4 Παθοφυσιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II

Στον διαβήτη τύπου 2, η πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης καταργείται ενώ η δεύτερη φάση είναι μειωμένη και καθυστερεί. Η πρώιμη φάση έκκρισης ινσουλίνης είναι ζωτικής σημασίας για τη μετάβαση από την κατάσταση νηστείας στην κατάσταση σίτισης, δεδομένου ότι καταστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και λιπόλυσης και διασχίζει το ενδοθηλιακό φράγμα, προετοιμάζοντας τα κύτταρα στόχους στη δράση της ινσουλίνης. **Μείωση στην πρώτη φάση λαμβάνει χώρα χωρίς στην πορεία της νόσου**, όπως έχει αναφερθεί σε διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT).

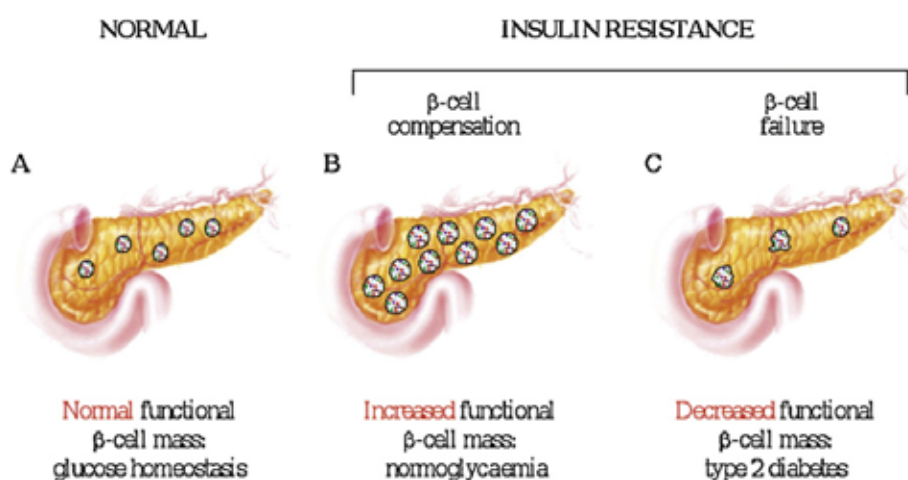


Εικόνα 2. Προτεινόμενη αλληλουχία βασικών παθολογικών χαρακτηριστικών του διαβήτη τύπου 2. [31 ]

Στον διαβήτη τύπου 2, έχει αναφερθεί μια μείωση στα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος - βασική και διεγερμένη- ανεξάρτητα από το ΔΜΣ. Σε ανοσοραδιομετρική δοκιμασία έχει διακριθεί πραγματική ανεπάρκεια ινσουλίνης, καλυμμένη στο διαβήτη τύπου 2 με περίσσεια κυκλοφορούντων προ-ορμονών (προ-ινσουλίνης).

Σε μακροχρόνιες μελέτες έχει αποδειχθεί επιδείνωση της έλλειψης ινσουλίνης ενώ η ευαισθησία στην ινσουλίνη παρέμεινε αμετάβλητη. Διάφορες εξηγήσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την προοδευτική μείωση στην έκκριση ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένης γλυκοτοξικότητας και λιποτοξικότητας. Σημαντικός είναι επίσης ο τοξικός ρόλος των δραστικών ειδών οξυγόνου, που παράγονται σε περίσσεια

σε μη ελεγχόμενο διαβήτη, και είναι υπεύθυνα για την απόπτωση των  $\beta$ -κυττάρων. Η υπεργλυκαιμία που προκαλεί παραγωγή ιόντων υπεροξειδίου ενεργοποιεί την πρωτεΐνη απόξεσης 2 (UCP2), με αποτέλεσμα μία μείωση στην αναλογία ATP/ADP και της έκκρισης ινσουλίνης που προκλήθηκε από τη γλυκόζη. Μία μείωση της μάζας των  $\beta$ -κυττάρων κατά 40% καθορίζει την ποσότητα της ινσουλίνης που απελευθερώνεται από το πάγκρεας, είναι παρούσα στον διαβήτη τύπου 2. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την υπερπλασία των  $\beta$ -κυττάρων που παρατηρείται σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης όπως στην παχυσαρκία.



Εικόνα 3. Ενδοκρινικές πλαστικότητα του παγκρέατος: ικανότητα να διαμορφώνει λειτουργική μάζα-κυττάρου για να προσαρμόσουν την παραγωγή ινσουλίνης στη ζήτηση ινσουλίνης. Υπό συνθήκες της αντίστασης στην ινσουλίνη, υπάρχει μια αύξηση της λειτουργικής μάζας-κυττάρου. Ελαττωματική πλαστικότητα οδηγεί σε χρόνια υπεργλυκαιμία. [32]

#### Αντιστάθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη από τα $\beta$ -κύτταρα

Σε μη-διαβητικούς, το  $\beta$ -κύτταρο προσαρμόζει το ρυθμό έκκρισης του στο επίπεδο που απαιτείται από την ευαισθησία στην ινσουλίνη, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης πλάσματος παραμένοντας έτσι φυσιολογικές, με στενή σχέση ανάμεσα στην έκκριση της ινσουλίνης και την ευαισθησία. Αν η αντιστάθμιση είναι μειωμένη, η γλυκόζη του πλάσματος αυξάνεται σταδιακά. Η ανικανότητα του  $\beta$ -κυττάρου να προσαρμόσει το ρυθμό έκκρισης στην αυξημένη ζήτηση εξηγεί γιατί η μη ανοχή γλυκόζης εμφανίζεται φυσιολογικά με τη γήρανση, και το διαβήτη της κήσης.

### *Προέλευση της δυσλειτουργίας των β- κυττάρων*

Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων είναι παρούσα στα πρώιμα στάδια της νόσου, δηλαδή IFG ή IGT, (προδιαβήτης) και σε νορμογλυκαιμικούς συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

*Αντίστοιχοι ρόλοι της αντίστασης στην ινσουλίνη και του ελλείμματος στην έκκριση ινσουλίνης*

Ο διαβήτης τύπου 2 εμφανίζεται όταν δύο μεγάλες διαταραχές συνυπάρχουν :

1. μείωση των επιδράσεων της ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη) στους ιστούς- στόχους (ήπαρ και τους σκελετικούς μυς)
2. μια ποσοτική και ποιοτική (πρώτη φάση, παλμικότητα) μείωση της έκκρισης ινσουλίνης

Η χρόνια υπεργλυκαιμία του ΣΔ2 προκύπτει από παθογενετικούς μηχανισμούς που προκαλούν

- Διαταραχές στην ικανότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος να εκκρίνουν ινσουλίνη και/ή
- Διαταραχές στην ικανότητα της ινσουλίνης να αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης (γλυκονεογένεση) και να προάγει την αξιοποίηση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη).

Ο διαβήτης τύπου 2 επίσης συνδέεται με μια αύξηση των επιπέδων της έκκρισης γλυκαγόνης, η οποία συχνά παραμελείται αλλά έχει σημαντικές συνέπειες στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης τόσο σε μεταπορροφητικές και σε μεταγευματικές καταστάσεις. Η **αντίσταση στην ινσουλίνη** χαρακτηρίζεται από μία υπερπαραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και μία μείωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι αποτέλεσμα μίας ανωμαλίας στο μονοπάτι μεταφοράς σήματος της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους, δευτερευόντως σε μια δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού. Ο διαβήτης τύπου 2 δεν συμβαίνει ποτέ όσο τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι σε θέση να αντισταθμίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη με μία υπερέκκριση ινσουλίνης (προδιαβητική

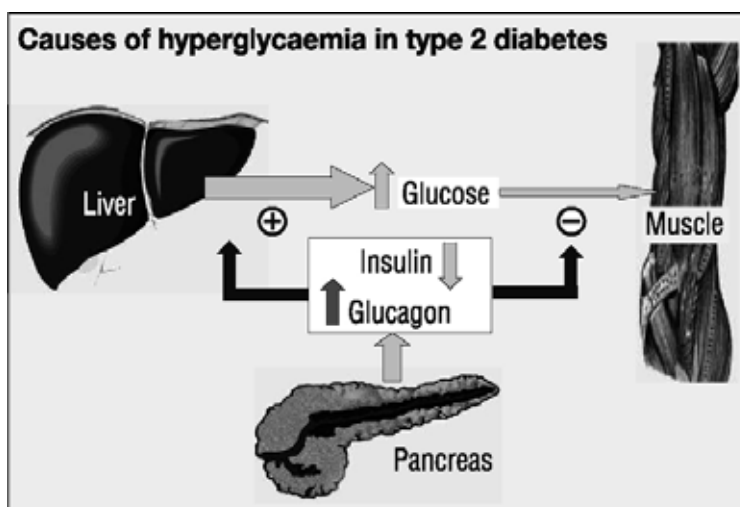
κατάσταση). Το πέρασμα από τον προδιαβήτη στον διαβήτη τύπου 2 χαρακτηρίζεται από τρεις σημαντικές αλλαγές:

1). Η πρώτη είναι η μείωση των παγκρεατικών β κυττάρων και της αντισταθμιστικής έκκρισης της ινσουλίνης. Δεν είναι γνωστό εάν αυτή η λειτουργική ατέλεια στα β-κύτταρα είναι γενετικά προγραμματισμένη και / ή επίκτητη (γλυκοτοξικότητα και / ή λιποτοξικότητα).

2). Η δεύτερη είναι ένα υπερπαραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, πιθανώς δευτερογενώς στην υπερέκκριση της γλυκαγόνης, σε υπερβολική απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και λιποκυτταροκινών από τον λιπώδη ιστό.

3). Η τρίτη είναι μια αύξηση της αντοχής στην ινσουλίνη στους σκελετικούς μυς, που συχνά συνδέεται με την παρουσία της παχυσαρκίας και μία υπερβολική απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και λιποκυτταροκινών.

Μηχανισμοί αντίστασης ινσουλίνης στο σκελετικό μυ και συκώτι



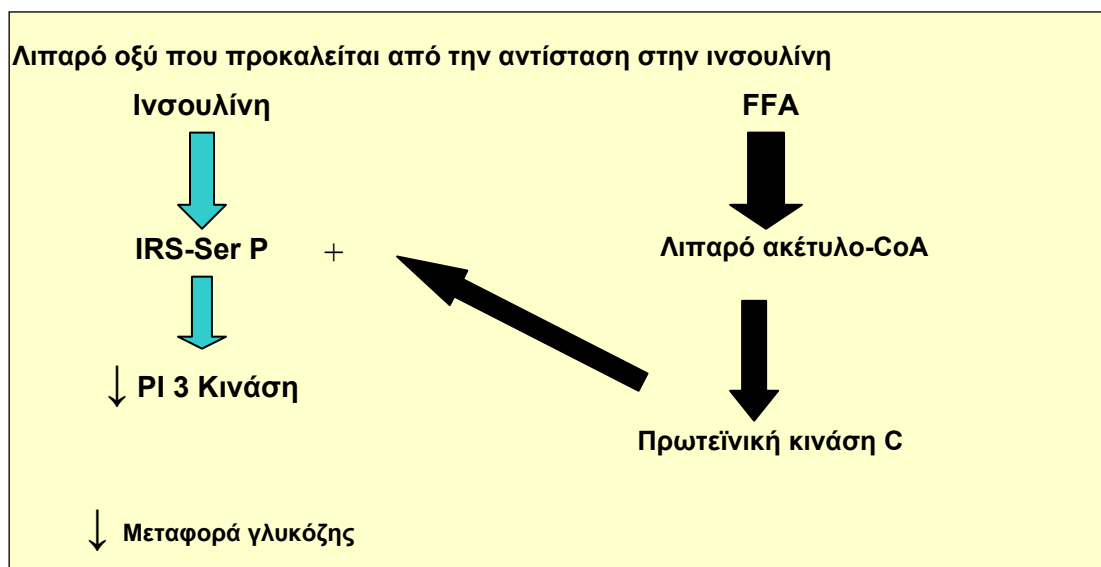
Εικόνα 4. Αίτια της υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη τύπου 2: μια μείωση της ινσουλίνης επιδράσεις (αντίσταση στην ινσουλίνη) στους ιστούς-στόχους (ήπαρ και τους σκελετικούς μυς), και μία ποσοτική και ποιοτική (πρώτη φάση, παλμικότητα) μείωση της έκκρισης ινσουλίνης. Ο διαβήτης τύπου 2 επίσης συνδέεται με μια αύξηση των επιπέδων της έκκρισης γλυκαγόνης. [ 22]

Καθώς το 80% των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 είναι παχύσαρκοι, και η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζεται επίσης ως παχυσαρκία, είναι σημαντικό να γίνει διάκριση του τμήματος που οφείλεται στο διαβήτη τύπου 2 και του τμήματος που οφείλεται στην παχυσαρκία. Όσο η αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται και σε

αδύνατα διαβητικά άτομα σε σύγκριση με αδύνατα μη-διαβητικά και όσο οι παχύσαρκοι διαβητικοί τύπου 2 είναι πιο ανθεκτικοί στην ινσουλίνη από τους μη διαβητικούς με τον ίδιο βαθμό παχυσαρκίας, η αντίσταση στην ινσουλίνη του διαβήτη τύπου 2 είναι χαρακτηριστικό της διαβητικής κατάστασης. Σε άτομα με τύπου 2 διαβήτη, η ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι λιγότερο μειωμένη και η περιφερική χρησιμοποίηση γλυκόζης διεγείρεται λιγότερο σε απάντηση στην ινσουλίνη, υποδεικνύοντας ότι και το ήπαρ και οι περιφερικοί ιστοί είναι υπεύθυνοι για την αντίσταση ινσουλίνης. Στον άνθρωπο, οι σκελετικοί μύες είναι ο κύριος ιστός που ευθύνεται για την επίδραση της ινσουλίνης στην πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Ήταν καθορισμένο ότι η αντίσταση της ινσουλίνης στον σκελετικό μυ και το ήπαρ δεν κατέληξε από τη μείωση στον αριθμό του υποδοχέα ινσουλίνης αλλά από μία ανωμαλία στο μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης. Ήταν σαφώς αποδεδειγμένο ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη στο σκελετικό μυ προέκυψε από ένα ελάττωμα στην ινσουλινο-εξαρτώμενη μεταφορά της γλυκόζης. Αυτό το ελάττωμα προέκυψε από την αναστολή της φωσφορυλίωσης του υποστρώματος του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS) επί της τυροσίνης που προκαλεί μία μείωση της σύνδεσης του IRS με την ρυθμιστική υπομονάδα (p85) της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης 3-κινάσης (PI 3 κινάση) και μία μείωση στην διαδοχική σειρά σημάτων που είναι υπεύθυνη για τη διέγερση της μεταφοράς της γλυκόζης. Η μεταφορά της γλυκόζης είναι περιορισμένου βαθμού βήμα του μεταβολισμού της γλυκόζης στον σκελετικό μυ. Η διέγερση της μεταφοράς της γλυκόζης σε απάντηση στα αποτελέσματα της ινσουλίνης από την μετατόπιση των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT4) εντοπίζεται στις μεμβράνες των ενδοκυτταρικών κυστιδίων στη μεμβράνη πλάσματος. Η διέγερση της μεταφοράς της γλυκόζης σε απόκριση ινσουλίνης είναι μειωμένη κατά 50% στο σκελετικό μυ στους διαβητικούς τύπου 2 και συσχετίζεται με τη σοβαρότητα του διαβήτη. Καθώς η συγκέντρωση του GLUT4 στους σκελετικούς μύς του διαβήτη τύπου 2 μεταβάλλεται ελαφρώς, ένα ελάττωμα στη μετατόπιση (ή κίνηση) του GLUT4 είναι υπεύθυνο για τη μείωση της μεταφοράς της γλυκόζης.

Ένας από τους μηχανισμούς, που θα μπορούσε να εξηγήσει τη μείωση στην μεταφορά σήματος της ινσουλίνης, είναι η ενδοκυτταρική συσσώρευση μεταβολιτών λιπιδίων (ακέτυλο-CoA, διακυλογλυκερόλη) στο σκελετικό μυ και στο ήπαρ, που προκύπτουν από την υπερβολική απελευθέρωση των FFA από τον λιπώδη ιστό. Πράγματι, η λιπόλυση στο λιπώδη ιστό των διαβητικών τύπου 2 είναι λιγότερο ευαίσθητη στην ινσουλίνη σε σχέση με άτομα ελέγχου, και ο λιπώδης ιστός

απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες των FFA, ιδιαίτερα όταν οι διαβητικοί είναι παχύσαρκοι. Η συσσώρευση του ακέτυλο- CoA και της διακυλογλυκερόλης διεγείρει την πρωτεΐνη κινάση C, η οποία φωσφορυλιώνει τον IRS σε υπολείμματα σερίνης και προκαλεί μια μείωση στο μονοπάτι σηματοδότησης ινσουλίνης. (εικόνα 4)



Εικόνα 5. Λιπαρό οξύ-επαγόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη. Η συσσώρευση του ακέτυλου-CoA και της διακυλογλυκερόλης διεγείρουν την πρωτεϊνική κινάση C που φωσφορυλιώνει την IRS σε υπολείμματα σερίνης και επιφέρει μία μείωση στο μονοπάτι μεταγωγής σήματος ινσουλίνης. [22]

Ο άλλος μηχανισμός είναι η υπερέκκριση της αδιπονεκτίνης από το λιπώδη ιστό των παχύσαρκων διαβητικών (TNF-α, IL-6, ρεζιστίνη) έχοντας αντι-ινσουλινική δράση. Η χαμηλότερη έκκριση αδιπονεκτινών (αδιπονεκτίνη, βισφατίνης) έχοντας όμοια με την ινσουλίνη δράση από λιπώδη ιστό των παχύσαρκων διαβητικών συμβάλλει επίσης στην αντίσταση ινσουλίνης. Πράγματι, *in vivo* και *in vitro* μελέτες που διεξήχθησαν σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι η αδιπονεκτίνη διεγείρει τη μεταφορά της γλυκόζης (μυς) και την οξείδωση των λιπαρών οξέων (μυς, ήπαρ) μέσω της ενεργοποίησης της AMP-ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης, μία κινάση που εξαρτάται από την κατάσταση ενέργειας των κυττάρων. Οι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 έχουν μια πλεονάζουσα παραγωγή της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της μεταπορροφητικής περιόδου και υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της υπεργλυκαιμίας και του ρυθμού της ηπατικής παραγωγή γλυκόζης. Η πλεονάζουσα παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ στα αποτελέσματα διαβητικών τύπου 2 από μια αύξηση στην ηπατική γλυκονεογένεση, γλυκογονόλυση παραμένουν αμετάβλητες. Δύο παράγοντες θα μπορούσε να συμβάλει στην ενίσχυση της ηπατικής



γλυκονεογένεση σε διαβητικούς τύπου 2. Ο πρώτος είναι η χρόνια υπεργλυκαιμία, το οποίο διεγείρει την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα κλειδιά της γλυκονεογένεσης, όπως η φωσφοενολοπυροσταφυλικό καρβοξυκινάση (PEPCK) και η γλυκόζη-6-φωσφατάση (G-6-Pase). Η καταστολή της υπεργλυκαιμίας μείωσε την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και η διαγονιδιακή υπερέκφραση της φωσφοενολοπυροσταφυλικής καρβοξυκινάση (PEPCK) στο ήπαρ ποντικών προκάλεσε μια κατάσταση της μη ανοχής της γλυκόζης, αλλά όχι τον τύπο 2 διαβήτη. Αυτό υποδηλώνει ότι η πλεονάζουσα παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ συνέβαλε στην ανάπτυξη της μη ανοχής στη γλυκόζη, αλλά δεν ήταν υπεύθυνη μόνο για την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2. Ο δεύτερος παράγοντας μπορεί να είναι η χρόνια αύξηση ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Αυξημένη ηπατική οξείδωση λιπαρού οξέος παρέχει συν-παράγοντες (ATP, ακετυλ-CoA, NADH) αναγκαία για μια δραστική γλυκονεογένεση. Η αναστολή της ηπατικής οξείδωσης των λιπαρών οξέων σε διαβητικούς τύπου 2 προκάλεσε μια μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Τέλος, η γλυκονεογένεση είναι πολύ λιγότερο ευαίσθητη στην δράση της ινσουλίνης από η γλυκογονόλυση, η παρουσία της υπερδραστικής γλυκονεογένεσης σε διαβητικούς τύπου 2 θα μπορούσε να εξηγήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη του ήπατος. Κατά τη διάρκεια της μετα-απορροφητικής ή μετά από του στόματος χορήγηση γλυκόζης (μεταγευματικά), η ηπατική παραγωγή γλυκόζης δεν μειώνεται σε τύπου 2 διαβητικούς, σε αντίθεση με ό, τι συμβαίνει σε μη-διαβητικά άτομα. Όπως εντερική απορρόφηση της γλυκόζης και η αξιοποίηση περιφερικής γλυκόζης (λόγω της υπεργλυκαιμίας) των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 είναι αμετάβλητα σε σύγκριση με τα μη-διαβητικά άτομα, η αποτυχία να αναστέλλουν την παραγωγή γλυκόζης είναι υπεύθυνη για μεταπορροφητική υπεργλυκαιμία.

Διάφοροι παράγοντες μπορούν να συμβάλουν σε αυτή την αποτυχία σε άτομα με διαβήτη τύπου 2:

- η ανικανότητα να αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης και την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από λιπώδη ιστό και την εξαφάνιση της πρώτης φάσης της έκκρισης της ινσουλίνης
- η απουσία αναστολής της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης σε απάντηση στην υπεργλυκαιμία.

Όπως η εντερική απορρόφηση της γλυκόζης και η τη χρήση της περιφερικής γλυκόζης μετά από φορτίο γλυκόζης από του στόματος είναι παρόμοιες σε διαβητικούς τύπου 2 (λόγω της υπεργλυκαιμίας) και σε μη-διαβητικούς, η απουσία της καταστολής της ηπατικής γλυκόζης είναι υπεύθυνη για την μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Διάφοροι παράγοντες θα μπορούσαν να συμβάλουν σε αυτό φαινόμενο:

- η μη καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης, η έλλειψη ευαισθησίας της λιπόλυσης στην ινσουλίνη και η καθυστερημένη έκκριση της ινσουλίνης
- απουσία καταστολής της ηπατικής γλυκόζης σε απάντηση στην υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

[22, 31]

### 1.5 Κλινικές μορφές Σακχαρώδη Διαβήτη

Η σύγχρονη ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη -όπως φαίνεται και στον πίνακα 1.1- προτάθηκε από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (ADA) και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), έχει υιοθετηθεί διεθνώς και βασίζεται στην αιτιολογία του διαβήτη σε σχέση με την παλιά που είχε σαν κριτήριο τη θεραπεία. Οι παλιές κατηγορίες του ινσουλινοεξαρτώμενου (IDDM) και μη ινσουλινοεξαρτώμενου (NIDDM) σακχαρώδη διαβήτη αντικαταστάθηκαν από τους όρους διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 αντίστοιχα (πίνακας 1.1)

<b>Πίνακας 1.1 : Ταξινόμηση ΣΔ από ADA και WHO (1997-1998)</b>
<b>Τύπου 1</b>
Καταστροφή των β- κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος, που συνεπάγεται πλήρη έλλειψη ινσουλίνης A. Ανοσολογικής αιτιολογίας B. Ιδιοπαθής
<b>Τύπου 2</b>
Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετική ένδεια ινσουλίνης μέχρι την κατ' εξοχήν διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης με μικρότερη ινσουλινοαντίσταση.
<b>Άλλοι ειδικοί τύποι</b>
Γενετικά ελλείμματα λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος
Γενετικά ελλείμματα δράσης ινσουλίνης
Νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος
Νόσοι ενδοκρινών αδένων
Φαρμακευτικά ή χημικά αίτια
Λοιμώξεις

Σπάνιες μορφές διαβήτη ανοσολογικής αιτιολογίας
Άλλα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται ενίοτε με διαβήτη
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης κήσης</b> (συμπεριλαμβάνεται η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη στη διάρκεια της κήσης)

[2] (Οι ειδικοί τύποι διαβήτη αναλύονται στο Παράρτημα 1)

Αναλυτικά, ο **ΣΔ τύπου 1** ορίζεται ως το μεταβολικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη ή την ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Περίπου το 90% των β-κυττάρων υπολογίζεται ότι έχει ήδη απολεσθεί όταν εκδηλωθεί η νόσος και συνεχίζεται μέχρι την πλήρη καταστροφή των β-κυττάρων με ρυθμό που ποικίλει ατομικά. Κατά κανόνα σε άτομα νεαρής ηλικίας ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων είναι ταχύς, ενώ σε άλλα είναι βραδύτερος. Παρόλα αυτά όλοι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 θα χρειασθούν ινσουλίνη.

Αλληλεπίδραση γενετικών (γονίδια που βρίσκονται σε διαφορετικές θέσεις) και περιβαλλοντικών παραγόντων (λοιμώξεις, χημικές τοξίνες τροφών, έκθεση στη βρεφική ηλικία στο γάλα αγελάδας) θεωρείται η αιτία της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων.

Ο **ιδιοπαθής σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1** παρατηρείται κυρίως σε άτομα Ασιατικής ή Αφρικανικής καταγωγής και παρουσιάζει σαφή κληρονομικότητα. Σε αυτή τη μορφή διαβήτη εμπίπτουν μερικές μορφές του διαβήτη τύπου 1 χωρίς σαφή αιτιολογία.

Όπως στο ΣΔ τύπου 1 έτσι και στον **ΣΔ τύπου 2** η παθογένεια αυτού του τύπου διαβήτη χαρακτηρίζεται από ισχυρή κληρονομική προδιάθεση (χωρίς να είναι γνωστά τα υπεύθυνα γονίδια) και στους περιβαλλοντικούς παράγοντες (κυρίως η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής άσκησης.)

(Παράρτημα 4 Σύγκριση των δύο συνήθων Τύπων του ΣΔ )

Οι **ειδικοί τύποι διαβήτη** περιγράφονται στο παράρτημα 1. Οι πιο συνηθισμένοι από αυτούς τους τύπους οφείλεται στη χορήγηση ορισμένων φαρμάκων και ο διαβήτης που συνοδεύει διάφορες ενδοκρινολογικές παθήσεις. Ο διαβήτης υποχωρεί με την θεραπεία της υποκείμενης νόσου.

Ως **σακχαρώδης διαβήτης κήσης** ορίζεται ως η διάγνωση ή η διαπίστωση οποιουδήποτε βαθμού διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης που παρουσιάζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο διαβήτης κήσης χαρακτηρίζεται

κυρίως από αντίσταση στην ινσουλίνη και σε μικρότερο βαθμό από διαταραχή έκκρισης ινσουλίνης.

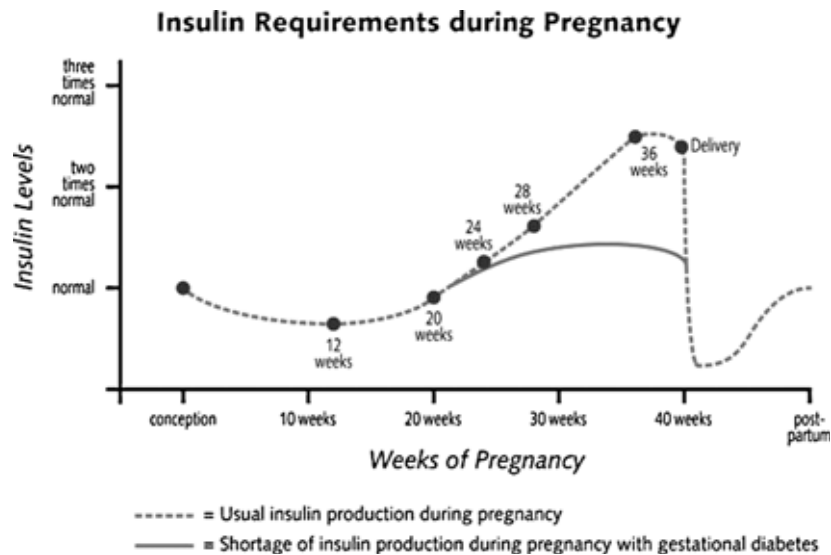
Ο διαβήτης κύησης πλήττει το 2-6% του συνόλου των κυήσεων στην Ευρώπη. Εμφανίζεται συνήθως κατά το 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της, όπως φαίνεται και στο σχήμα παρακάτω.

Μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη αυτού του τύπου διαβήτη έχουν οι γυναίκες που έχουν συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με διαβήτη τύπου 2 και εγκυμονούσες ηλικίας άνω των 30 ετών με παχυσαρκία. Ο διαβήτης της κύησης εξαφανίζεται μετά τον τοκετό. Πάραυτα, υπάρχει 30% πιθανότητα τα επόμενα 5-10 χρόνια οι γυναίκες αυτές να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι επιπτώσεις του διαβήτη της κύησης επηρεάζει τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο.

Τα κριτήρια για τη διάγνωση διαβήτη κύησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) αναφέρονται στον πίνακα 1.2 παρακάτω.

<b>Πίνακας 1.2 Δοκιμασία φόρτισης με 75 gr γλυκόζης από του στόματος για τη διάγνωση του διαβήτη της κύησης*</b>	
<b>Χρόνοι εξέτασης των τιμών της γλυκόζης</b>	<b>Τιμές γλυκόζης πλάσματος</b>
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (ώρα 0)	99 mg / dl
2 ώρες μετά τη χορήγηση γλυκόζης	140 mg / dl
* Διάγνωση του διαβήτη κύησης όπως προτείνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) [2]	

Στόχος τόσο σε εγκύους με προϋπάρχον διαβήτη όσο και σε εγκύους που εμφάνισαν διαβήτη στην διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η επίτευξη και διατήρηση της ευγλυκαιμίας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η σωστή θρέψη της εγκύου και του εμβρύου μέσω της διατροφής.



Εικόνα 6. Οι ανάγκες σε ινσουλίνη σε σχέση με την παραγωγή σε φυσιολογική εγκυμοσύνη και σε εγκυμοσύνη με διαβήτη κύησης.  
 Πηγή: *Gestational Diabetes BASICS (c) 2010 International Diabetes Center at Park Nicollet [34]*

### Προϋπάρχον Διαβήτη

Η ρύθμιση του διαβήτη θα πρέπει να ξεκινήσει από την περίοδο σύλληψης. Το μόνο αντιδιαβητικό φάρμακο που επιτρέπεται είναι η ινσουλίνη.

Πίνακας 1.3 Στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης στην εγκυμοσύνη		
	Προϋπάρχον διαβήτη	Διαβήτη κύησης
Νηστεία	60-90 mg/dl	90 mg/dl
Προ των γευμάτων	60-105 mg/dl	
1 ώρα μετά το γεύμα	100-120 mg/dl	140 mg/dl
2 ώρες μετά το γεύμα	90-120 mg/dl	120 mg/dl
2-6 ώρες μετά το γεύμα	60-120 mg/dl	
Οι φυσιολογικές τιμές του σακχάρου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι : σάκχαρο νηστείας 60-90mg/dl και 1-2 ώρες μετά τα γεύματα 120mg/dl [2]		

Μετά την εγκυμοσύνη επιβάλλεται να γίνει δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ώστε να διαπιστωθεί αν υπάρχει διαβήτη, ευγλυκαιμία ή παθολογική ανοχή στη γλυκόζη. Σε περιπτώσεις με διαβήτη της κύησης είναι 10-40% συχνότερη η καισαρική τομή με σημαντικότερη αιτία τη μακροσωμία του εμβρύου. Όσον αφορά το έμβryo η περιγεννητική νοσηρότητα είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με φυσιολογικές γυναίκες κυρίως λόγω της μακροσωμίας του εμβρύου η οποία αποτελεί την πιο συνηθισμένη διαταραχή του εμβρύου (20%). Εξαιρετικά αυξημένος είναι ο κίνδυνος

να αναπτύξει το παιδί παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2 κατά την εφηβική και ενήλικη ζωή.

[2, 34]

## **1.6 Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**

Μεταξύ ατόμων με διαβήτη τύπου 2 οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου χωρίζονται σε γενετικά αίτια και στον τρόπο ζωής. Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου μπορούν να παίξουν καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη της νόσου.

### **Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν :**

#### **Μικρό για την ηλικία κύησης (SGA)**

Τόσο η εμβρυική υποθρεψία όσο και το μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) έχουν αναγνωριστεί μεταξύ νέων και ενηλίκων ως παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης του διαβήτη τύπου 2 ,μάλιστα σημαντικής αιτιολογίας παράγοντας είναι το χαμηλό βάρος γέννησης (LBW) >2,5 κιλά.

Επιπλέον, έχει βρεθεί να είναι υψηλότερος ο κίνδυνος ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη σε Αφρικο- Αμερικάνους απ'ότι τα παιδιά λευκής φυλής με LBW γεγονός που υποδηλώνει ότι ανάλογα με την εθνικότητα διαφοροποιούνται και οι συνέπειες του LBW. Σε μία έρευνα που έγινε σε μεγάλο πληθυσμό βρέθηκε το βάρος γέννησης να συνδέεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κύησης.

Σύμφωνα με το «thrifty phenotype» ο συνδυασμός εμβρυικής υποθρεψίας και αργότερα στη ζωή ένα επιβαρυσμένο διατροφικά περιβάλλον μπορεί να αποκαλύψει ορισμένες εμβρυικά προγραμματισμένες προδιαθέσεις όπως σπλαχνική παχυσαρκία, μειωμένη ανάπτυξη β-κυττάρων παγκρέατος, μειωμένη έκκριση απάντησης ινσουλίνης και λειτουργίας υποδοχέων ινσουλίνης, τη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-επινεφριδίων που μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία στην ινσουλινοαντίσταση και ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. [4]

#### **Μεγάλο για την ηλικία κύησης (LGA)**

Ο αριθμός των παχύσαρκων γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία επηρεάζει αντίστοιχα τον αριθμό των νεογνών με LGA >4 κιλά. Πολλές έρευνες δείχνουν

συσχέτιση των γεννήσεων με LGA με την αύξηση του κινδύνου για διαβήτη τύπου 2 στην ενήλικη ζωή. Ο διαβήτης κύησης είναι παράγοντας κινδύνου για γεννήσεις με LGA που σημαίνει το LGA μπορεί να λειτουργεί ως επιπλέον μεταβλητή στη σχέση μητρικής υπεργλυκαιμίας και στον διαβήτη τύπου 2 στους απογόνους. [4]

### Διαβήτης κύησης (GDM)

Η επίπτωση του διαβήτη κύησης έχει αυξήσει την επίπτωση του παιδιατρικού διαβήτη τύπου 2. Ο διαβήτης κύησης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για γέννηση παιδιών με LGA, για υπέρβαρα παιδιά, για διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και για διαβήτη τύπου 2 μεταξύ των απογόνων. Έρευνες δείχνουν ότι η εμφάνιση διαβήτη κύησης είναι πιο συχνός σε μερικές φυλές/ εθνικότητες. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι οι υπέρβαρες γυναίκες είχαν δύο φορές και οι παχύσαρκες τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν διαβήτη κύησης σε σύγκριση με τις φυσιολογικού βάρους γυναίκες.

Ο διαβήτης κύησης έχει και μακροχρόνιες επιπτώσεις καθώς γυναίκες με προηγούμενο διαβήτη κύησης είναι πιο πιθανό να είναι παχύσαρκες, να έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο, αυτό υποδεικνύει πως ο διαβήτης κύησης παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (παράρτημα 6).

[4, 34]

Εικόνα 7



## **Θηλασμός**

Έρευνες που έχουν γίνει ανέφεραν ότι ο θηλασμός σχετιζόταν με την προστασία ενάντια στη μεταγενέστερη ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. [4]

## **Παχυσαρκία**

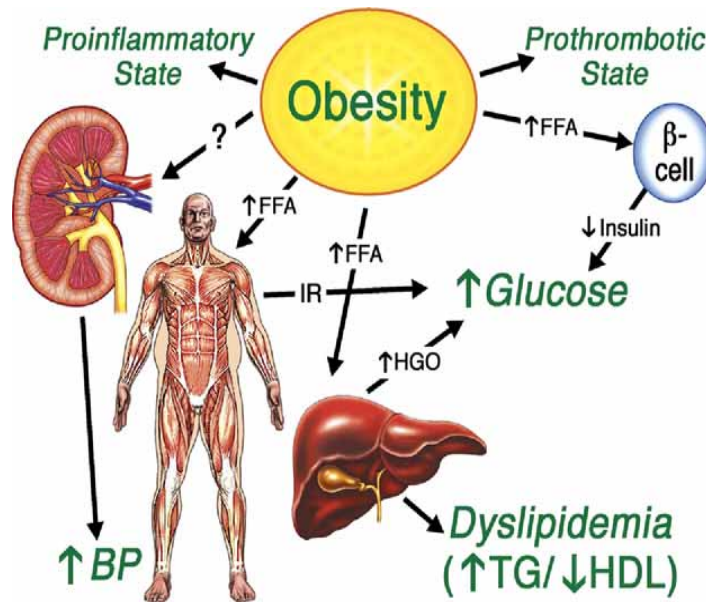
Η παχυσαρκία αποτελεί πολύ σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 αλλά και για καρδιαγγειακή νόσο, ειδικά η κοιλιακή παχυσαρκία. Το 90% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 είναι υπέρβαροι ( $\Delta\text{ΜΣ}>27$ ) ή παχύσαρκοι ( $\Delta\text{ΜΣ}>30$ ). Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η απώλεια βάρους μπορεί να αποτρέψει ή να καθυστερήσει την εμφάνιση διαβήτη σε παχύσαρκα άτομα. Η περίσσεια λιπώδους ιστού απελευθερώνει περίσσεια λιπαρών οξέων και μια ποικιλία από αδιποκίνες που προκαλούν μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου οι οποίοι προδιαθέτουν για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης η παχυσαρκία συνδέεται με την υπερινσουλιναίμια, τη διαβητική δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση, τη λευκωματουρία, και με προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές κλινικές καταστάσεις. [35]

## **Μεταβολικό Σύνδρομο ΜΣ**

Το αυξημένο επίπεδο της γλυκόζης είναι ένα στοιχείο του ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου. Άλλα είναι η κοιλιακή παχυσαρκία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, τα αυξημένα τριγλυκερίδια, και η μειωμένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) που ) αντανακλούν υποκείμενη αντίσταση στην ινσουλίνη. Το μεταβολικό σύνδρομο και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι παράγοντες στην ανάπτυξη του τύπου 2 διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD). [33, 11]

(παράρτημα 5: Διαγνωστικά κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου)





Εικόνα 8. Μεταβολικά μονοπάτια που υποβόσκουν στον Προδιαβήτη και το Μεταβολικό Σύνδρομο.

**Προδιαβήτης.** Τα περισσότερα άτομα και με τις δύο καταστάσεις είναι παχύσαρκοι. Μια αύξηση στον λιπώδη ιστό οδηγεί σε αυξήσεις των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) και άλλα "αδιποκίνες". Το τελευταίο φαίνεται να αποτελεί τη βάση και σε προφλεγμονώδη κατάσταση και σε προθρομβωτική κατάσταση. Μία αύξηση στα FFA προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) στους μύες, η οποία συμβάλλει σε μία αύξηση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος. Σε μακροπρόθεσμη βάση, τα υψηλά FFA μπορούν να βλάψουν τη λειτουργία των β-κυττάρων, μέσω της "λιποτοξικότητα" κι αυτό θα προωθήσει μία υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης. Τα αυξημένα FFA συμβάλλουν πιθανώς στην αύξηση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (HGO) και επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας, αλλά επιπλέον, υψηλά FFA κρύβουν μία αύξηση στα τριγλυκερίδια πλάσματος (TG), τα οποία με τη σειρά τους μειώνουν την HDL χοληστερόλη. Η παχυσαρκία συνδέεται με μια αύξηση στην πίεση του αίματος (BP), αν και οι μηχανισμοί για αυτή την επίδραση δεν είναι καλά κατανοητοί. Μια προφλεγμονώδη κατάσταση πιθανό να προδιαθέτει σε προδιαβήτη με την ενίσχυση της IR. Πολλοί ερευνητές πιστεύουν επίσης ότι προφλεγμονώδη κατάσταση προδιαθέτει για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως κάνει και μία προθρομβωτική κατάσταση. Παρά το γεγονός ότι η παχυσαρκία προδιαθέτει σε και για προ-διαβήτη και για μεταβολικό σύνδρομο, διάφορες εντοπισμένες ανωμαλίες σε συγκεκριμένα όργανα ή ιστούς πιθανόν συμβάλουν, επίσης. [36]

## Προδιαβήτης

Ο προδιαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 3 - έως 10 φορές, ανάλογα με την παρουσία των άλλων παραγόντων κινδύνου (όπως αναλύθηκε πιο πάνω).

### **Καρδιαγγειακή νόσος (CVD)**

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με διαβήτη. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα της HbA1c σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας αρτηριακής νόσου, εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο, ακόμη μετά τη ρύθμιση για παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. [35]

### **Αρτηριακή υπέρταση**

Η υπέρταση είναι μια συνηθισμένη συννοσηρότητα του διαβήτη και ένας σημαντικός παράγοντας κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (144/82 mm Hg) συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στα τελικά σημεία που σχετίζονται με το διαβήτη δηλαδή μικροαγγειακή νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο. [12]

### **Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOs)**

Πολλές γυναίκες με PCOS έχουν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Αυτό σημαίνει ότι χρειάζονται μεγαλύτερες από τις κανονικές ποσότητες ινσουλίνης για να διατηρήσουν σε φυσιολογικά επίπεδα το σάκχαρο στο αίμα. Αυτές οι γυναίκες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη και καρδιακές παθήσεις.

### **Άτομα μη λευκής φυλής**

Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 είναι πιο συχνός σε ιθαγενείς Αμερικάνους, σε Αφροαμερικανούς, σε Λατίνους, σε Ασιατικοαμερικανούς, σε εγγενείς κατοίκους της Χαβάης και των άλλων Νησιών του Ειρηνικού καθώς και της ηλικίας του πληθυσμού. (ADA)

### **Οικογενειακό ιστορικό**

Η παθογένεια αυτού του τύπου διαβήτη χαρακτηρίζεται από ισχυρή κληρονομική προδιάθεση χωρίς να είναι γνωστά τα υπεύθυνα γονίδια. Όταν ο ένας γονέας έχει διαβήτη τύπου 2, η πιθανότητα να αναπτύξουν τα τέκνα αυτού του τύπου διαβήτη στην ενήλικη ζωή τους είναι 25% ενώ η προσβολή από τη νόσο των μονοωογενών διδύμων είναι της τάξης του 90-100%. Επιπλέον όταν διαβήτη τύπου 2 έχουν και οι δύο γονείς η πιθανότητα αυτή είναι 60-70%. [2]

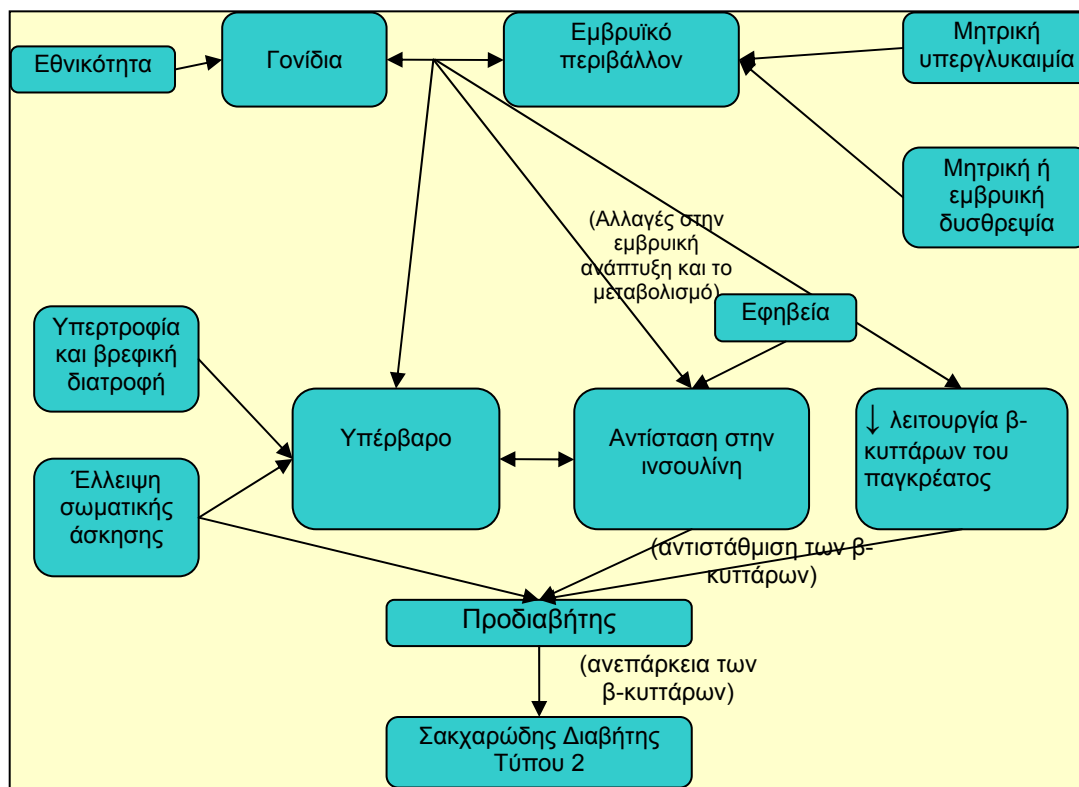
## Λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων

[28, 2]

Πίνακας 1.4

<i>Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Βάρος γέννησης παιδιού &gt;4kg ή &lt;2,5kg</li><li>▪ Διαβήτης κύησης</li><li>▪ Παχυσαρκία (BMI&gt;25)</li><li>▪ Μεταβολικό σύνδρομο</li><li>▪ Προδιαβήτης</li><li>▪ Καρδιαγγειακή νόσος</li><li>▪ Αρτηριακή υπέρταση</li><li>▪ Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών</li><li>▪ Λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων</li><li>▪ Άτομα μη λευκής φυλής</li><li>▪ Οικογενειακό ιστορικό</li></ul>

[28]



Εικόνα 9. Συσχέτιση παραγόντων κινδύνου για τον προδιαβήτη και τον διαβήτη τύπου 2. [4]

## 1.7 Προσυμπτωματικός έλεγχος -Κριτήρια και μέθοδοι διάγνωσης του Προδιαβήτη και του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Λαμβάνοντας υπόψη ότι το 50% περίπου των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι ασυμπτωματικοί κατά τη στιγμή της διάγνωσης και λαμβάνοντας υπόψη τους περισσότερους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το διαβήτη όπως παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο κ.α. κάνει αναγκαίο τον προσυμπτωματικό έλεγχο.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος θα πρέπει να ξεκινάει στην ηλικία των 45 ετών και να επαναλαμβάνεται κάθε 3 χρόνια εφόσον τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά. Εάν κάποιος έχει ΔΜΣ μεγαλύτερο ή ίσο του 25 kg/m<sup>2</sup> (BMI≥25kg/m<sup>2</sup>) και τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για διαβήτη όπως αυτοί παρατίθενται στον πίνακα συστήνεται να ξεκινήσει τον έλεγχο σε μικρότερη ηλικία.

Πίνακας 1.5

<b>Κριτήρια για τον προσυμπτωματικό έλεγχο για Προδιαβήτη σε ασυμπτωματικούς ενήλικους</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ενήλικες που είναι υπέρβαροι (δείκτης μάζας σώματος &gt;25 kg/m<sup>2</sup>) και έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου:<ul style="list-style-type: none"><li>• Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας</li><li>• Παχυσαρκία</li><li>• Συγγενείς πρώτου βαθμού με διαβήτη</li><li>• Μέλος μη λευκής φυλής (π.χ., Αφροαμερικανοί, Λατίνοι)</li><li>• Οι γυναίκες που γέννησαν παιδί βάρους &gt; 4 kg ή διαγνωσμένο διαβήτη κύησης</li><li>• Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών</li><li>• Υπέρταση (140/90 mmHg)</li><li>• Υπερλιπιδαιμία</li><li>• Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου</li><li>• Κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση όπως μελανίζουσα ακάνθωση</li></ul></li></ul>
[28]

Τα διαγνωστικά κριτήρια για τον Προδιαβήτη σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας 1.6

<b>Διαγνωστικά κριτήρια για Προδιαβήτη</b>
<b>Εργαστηριακές τιμές</b>
<b>Δοκιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας (8 ώρες νηστεία)</b>
Φυσιολογική μικρότερη από 100 mg/dL
Διαταραχή γλυκόζης νηστείας 100-125 mg/ dL (IFG)
<b>Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (2 ώρες μετά την κατανάλωση 75-g διάλυμα γλυκόζης)</b>
Φυσιολογική μικρότερη από 140 mg/dL
Διαταραχή ανοχής γλυκόζης 140-199 mg/dL (IGT)
<b>Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c)</b>
Φυσιολογική 5%
ΜΗ φυσιολογική 5.7%-6.4%
[28]

Τα διαγνωστικά κριτήρια για τον διαβήτη τύπου 2 σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

- Επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας (νηστεία για τουλάχιστον 8 ώρες) μεγαλύτερα ή ίσα από 126 mg/dL
- Επίπεδα γλυκόζης πλάσματος (ανεξάρτητα από την ώρα του προηγούμενου γεύματος) μεγαλύτερα από 200 mg/dL
- Επίπεδα γλυκόζης πλάσματος μεγαλύτερα ή ίσα από 200 mg/dL 2 ώρες μετά τη χορήγηση με 75g γλυκόζης
- Όταν η HbA 1c είναι μεγαλύτερη του 6,5%

Αν ο ασθενής εμφανίζει τα κλασσικά συμπτώματα του διαβήτη, όπως πολυουρία, πολυδιψία, ανεξήγητη απώλεια βάρους, διαταραχές της όρασης και λήθαργο ένα και μόνο κριτήριο αρκεί για τη διάγνωση της νόσου. Σε περίπτωση ασυμπτωματικού ασθενούς απαιτούνται δύο κριτήρια σε δύο διαφορετικές μετρήσεις. Η καμπύλη σακχάρου σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας θεωρείται ως η πιο έγκυρη και αξιόπιστη μέθοδος διάγνωσης τόσο προδιαβήτη όσο και διαβήτη τύπου 2.

Πίνακας 1.7

<b>Κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη</b>		
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	<110 mg/dL	Φυσιολογική
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	≥110 και <126 mg/dL	Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG)
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	≥126 mg/dL	Σακχαρώδης διαβήτης
Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά 75gr γλυκόζης	<140 mg/dL	Φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη
Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά 75gr γλυκόζης	≥140 και <200 mg/dL	Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT)
Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά 75gr γλυκόζης	≥200 mg/dL	Σακχαρώδης διαβήτης
HbA1c	>6,5 %	Σακχαρώδης διαβήτης

[28, 2]

## **2<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ :**

### **Πρωτογενής πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**

#### **2.1 Θεραπευτική παρέμβαση προδιαβήτη**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του προδιαβήτη αποτελεί την πρωτογενή πρόληψη που έχει ως στόχο την αντιμετώπιση όλων των διαταραχών και καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου με σκοπό την καθυστέρηση εκδήλωσης της νόσου ή ακόμη και αποτροπή της, και περιέχεται σε δύο ζώνες. Η πρώτη ζώνη αντιμετώπισης περιλαμβάνει την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση καθώς βελτιώνει τη γλυκαιμία και μειώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Όσο προχωράει η εξέλιξη του προδιαβήτη μπαίνει σε εφαρμογή και η δεύτερη ζώνη αντιμετώπισης που περιλαμβάνει τη φαρμακευτική παρέμβαση ώστε να αντιμετωπιστεί η υπεργλυκαιμία και άλλοι παράγοντες κινδύνου.

##### **2.1.1 Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση (πρώτη ζώνη)**

Η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση αποτελεί το πιο σημαντικό κομμάτι στα άτομα με προδιαβήτη και θα πρέπει να ακολουθούν την πλήρη εφαρμογή της κι αυτό διότι μπορούν να επιτύχουν καθυστέρηση στην εξέλιξη του προδιαβήτη σε διαβήτη, να μειώσει τις επιπλοκές μικρο- και μακροαγγειακά και πολύ σημαντικό επίσης είναι η αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου όπως παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσος και μεταβολικό σύνδρομο.

Σύμφωνα με τα ευρήματα του προγράμματος πρόληψης του διαβήτη [5] η φιλανδική ερευνητική ομάδα παρακολούθησε 522 άτομα υπέρβαρα με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (IGT) για διάστημα 3,2 χρόνια που έλαβαν εξατομικευμένες συμβουλές με στόχο την απώλεια βάρους, την αύξηση σωματικής δραστηριότητας και τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση κατά 58% αθροιστικά στην ομάδα παρέμβασης στην επίπτωση του διαβήτη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Το πρόγραμμα πρόληψης του διαβήτη στην Αμερική [7/11] παρακολούθησε 3.234 άτομα υψηλού κινδύνου (με την ίδια διαταραχή στη γλυκόζη -IGT- όπως τα άτομα της φιλανδικής μελέτης.) για διάστημα διάρκειας 2,8 χρόνια κατά μέσο όρο. Συνέκρινε τρεις ομάδες παρέμβασης, την ομάδα υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης, την ομάδα που έλαβε μετοφορμίνη, μία μικρή ομάδα που έλαβε τρογλιταζόνη και μια ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo). Παρατηρήθηκε μείωση 31% της επίπτωσης του διαβήτη στην ομάδα της μετοφορμίνης και 58% στην ομάδα υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης (διατροφή και σωματική δραστηριότητα) που είχε ως αποτέλεσμα σε απώλεια βάρους 5% έως 10%.

Τα άτομα που βρίσκονται στο στάδιο του προδιαβήτη σύμφωνα με τα ευρήματα του προγράμματος πρόληψης του διαβήτη (DPP) και της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) είναι αναγκαίο να υιοθετήσουν μέτρα αλλαγής τρόπου ζωής συμπεριλαμβανομένης της διατροφής και της σωματικής άσκησης, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση κατά περίπου 50% στη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσα από εξατομικευμένες αλλαγές, ανεξάρτητα από την ηλικία, οι οποίες θα ακολουθούνται ως σύνολο και όχι μεμονωμένα . Αναλυτικά :

- ✓ Μείωση τουλάχιστον 5-10% το σωματικό βάρος τους ( 7% σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία ).

Έστω και μέτρια απώλεια βάρους οδηγεί σε μείωση του σωματικού λίπους, της γλυκαιμίας, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της αρτηριακής πίεσης. Σύμφωνα με το φιλανδικό πρόγραμμα πρόληψης του διαβήτη (FDPP) τα οφέλη αυτά διατηρούνται και μετά το τέλος της παρέμβασης.

- ✓ Μέτριας έντασης (στο 50-70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας) σωματική άσκηση 30 έως 60 λεπτά, τουλάχιστον 5 φορές τη βδομάδα. (τουλάχιστον 150 λεπτά/εβδομάδα). Η άσκηση, εκτός από την τροποποίηση της διατροφής και φαρμακευτικής αγωγής, έχει προταθεί ως ένα από τα τρία βασικά συστατικά της διαβητικής θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες εκθέσεις, υπάρχουν σαφή και ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία ότι η σωματική άσκηση μπορεί να αποτρέψει ή να καθυστερήσει την εξέλιξη της του διαβήτη τύπου 2 σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT).(Τα οφέλη της άσκησης αναλύονται παρακάτω.)

- ✓ Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη των θερμίδων για την απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με έμφαση στον περιορισμό της πρόσληψης λίπους. Πρότυπες



δίαιτες για απώλεια βάρους ελαττώνουν την ημερήσια ενέργεια από 500 έως 1.000 kcal, Τέτοιες δίαιτες θεωρούνται παρεμβάσεις χαμηλού κινδύνου και η περισσότερη απώλεια βάρους γίνεται σταδιακά σε διάστημα 6 μηνών. Με διαφόρων μορφών στήριξης, τα οφέλη για την υγεία και μεγάλο ποσοστό από την απώλειας βάρους μπορεί να διατηρηθεί.

- ✓ Περιορισμός πρόσληψης λίπους. Το πρόγραμμα πρόληψης διαβήτη (DPP) είχε σαν βάση το 25% για το λίπος στο πλαίσιο απώλειας βάρους.

- ✓ Αύξηση πρόσληψης φυτικών ινών (14 γραμμάρια ινών / 1000 kcal). Το 50% της πρόσληψης δημητριακών να είναι ολικής άλεσης. Μελέτες παρατήρησης σχεδόν ομόφωνα υποδηλώνουν ότι η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών ή τρόφιμα ολικής αλέσεως πλούσια σε φυτικές ίνες έχουν συνδεθεί ανεξάρτητα με μειωμένο κίνδυνο παχυσαρκίας και του διαβήτη.

- ✓ Δεν υπάρχει επαρκής πληροφορία που να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο μειώνουν τον κίνδυνο για διαβήτη αν και έχουν συνδεθεί με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και άλλους βιοδείκτες. Παρ' όλα αυτά, τροφές χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη που είναι πλούσιες σε φυτικές ίνες και άλλα σημαντικά θρεπτικά συστατικά πρέπει να ενθαρρύνονται.

- ✓ Μη αλκοολούχα ποτά, αναψυκτικά τύπου κόλα και χυμοί φρούτων που είναι εμπλουτισμένα με απλά σάκχαρα καλό είναι να αποφεύγονται καθώς η συχνή κατανάλωση τους επιφέρει αύξηση βάρους (λόγω υψηλής περιεκτικότητας σε ενέργεια, έλλειψη αισθήματος κορεσμού και απουσίας φυτικών ινών).

[14, 23, 28, 3]

### **2.1.2 Φαρμακευτική παρέμβαση (δεύτερη ζώνη)**

Στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας είναι η επαναφορά εντός φυσιολογικών ορίων της γλυκόζης του πλάσματος, η μη εκδήλωση του διαβήτη τύπου 2 ή η καθυστέρηση της εμφάνισης του και η αποτροπή των μικροαγγειακών επιπλοκών. Μέχρι σήμερα καμία φαρμακολογική παρέμβαση δε μπορεί να προταθεί κατηγορηματικά για την πρόληψη του διαβήτη.

Η μελέτη DPP έδειξε σχετική μείωση της επίπτωσης του διαβήτη τύπου 2 με τη χρήση *μετορμίνης* κατά 31% σε άτομα υψηλού κινδύνου ωστόσο η αλλαγή τρόπου

ζωής (διατροφή, σωματική δραστηριότητα, τροποποίηση συμπεριφοράς) αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική στην πρόληψη της νόσου [7]

Στη μελέτη TRIPOD γυναίκες ισπανικής καταγωγής με διαβήτη κύησης έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο είτε τρογλιταζόνη- μια TZD που έχει αποσυρθεί από την αγορά λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια. Η θεραπεία με τρογλιταζόνη συσχετίστηκε με 56% σχετική μείωση στην εξέλιξη σε διαβήτη τύπου 2. [28]

Στην πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη STOP-NIDDM, παρατηρήθηκε μετά από 3,3 έτη στην ομάδα των ατόμων που έλαβε *ακαρβόζη* μείωση κατά 25% στην εξέλιξη της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη με βάση την OGTT σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η απόλυτη μείωση του κινδύνου στην ομάδα που χρησιμοποίησε θεραπεία ακαρβόζης ήταν 9% . Επίσης στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η *ακαρβόζη* σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. [8]

Στη μελέτη XENDOS (Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) στην υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση σε παχύσαρκα άτομα προστέθηκε *ορλιστάτη* η χρήση της οποίας οδήγησε σε μείωση 45% του κινδύνου στη μείωση εμφάνισης του διαβήτη μετά από 4 χρόνια. [10]

Μεγάλες έρευνες (ACT-NOW, Diabetes Prevention Program) δείχνουν πως οι *θειαζολινεδιόνες* μειώνουν την πιθανότητα εξέλιξης του προδιαβήτη σε διαβήτη. [9]

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία (με ΔΜΣ>40kg/m<sup>2</sup>) έχει η χρήση *βαριατρικής χειρουργικής*. Μετανάλυση έδειξε ίαση σε ποσοστό 75% των διαβητικών ασθενών τύπου 2. [28]

Η αρτηριακή υπέρταση (παράρτημα 9 και 10) και η δυσλιπιδαιμία (παράρτημα 11 και 12) ενδέχεται να συνυπάρχουν με τον προδιαβήτη γι 'αυτό χρειάζεται να αντιμετωπιστούν κι αυτές παράλληλα.

Από τα παραπάνω καταλήγουμε πως χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για τα φάρμακα που μειώνουν την επίπτωση του διαβήτη ενώ παράλληλα θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα στην υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση μιας και τα οφέλη της διατηρούνται για αρκετά μεγάλο διάστημα μετά τη διακοπή της «θεραπείας».

## **3<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ :**

### **Δευτερογενής Πρόληψη Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**

#### **3.1 Δευτερογενής Πρόληψη Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**

Η δευτερογενής πρόληψη ξεκινάει με την επίσημη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 που σκοπό έχει τη διαχείριση του διαβήτη για την πρόληψη επιπλοκών (καρδιαγγειακή νόσο, μικροαγγειακές επιπλοκές, υπογλυκαιμία, οξεία ασθένεια) όπως αυτές θα αναλυθούν στην τριτογενή πρόληψη.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα χρόνιου νοσήματος όπου η αντιμετώπιση του απαιτεί ιατρική παρέμβαση (φαρμακευτική αγωγή) και ενεργό ρόλο του ασθενούς αφού ο τρόπος ζωής επηρεάζει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.

Η πρώτη στρατηγική παρέμβαση που ακολουθείται είναι η αλλαγή τρόπου ζωής που περιλαμβάνει έλεγχο σωματικού βάρους, φυσική δραστηριότητα και δίαιτα με την προϋπόθεση ότι η HbA1c παραμένει κάτω από 7% (HbA1c<7%).

#### **3.2 Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση (Αλλαγή τρόπου ζωής)**

##### **3.2.1 Έλεγχος Σωματικού Βάρους**

Στην δευτερογενή πρόληψη του διαβήτη όπως και στην πρωτογενή συνιστάται μείωση τουλάχιστον 5-10% του σωματικού βάρους των ασθενών ( 7% σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία) ειδικά εάν συνυπάρχει παχυσαρκία καθώς η απώλεια βάρους θα αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και θα επαναφέρει το μεταβολισμό στη φυσιολογική του λειτουργία.

Η πολυκεντρική, παρεμβατική μελέτη Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) παρόλο που δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν πως η απώλεια βάρους που μπορεί να φτάσει το 8,6% έχει σαν αποτέλεσμα βελτίωση στην HbA1c και στα επίπεδα γλυκόζης , αυξάνει την HDL χοληστερόλη και βοηθάει στη ρύθμιση των τριγλυκεριδίων.

### Φάρμακα απώλειας βάρους και Βαριατρική χειρουργική

Για τη μείωση του σωματικού βάρους μπορούν να χρησιμοποιηθούν φαρμακευτικοί παράγοντες όπως η ορλιστάτη, η σιμπουτραμίνη και η φλουοξετίνη. Μετα-ανάλυση από 14 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν συνολικά αποτελέσματα μικρές αλλά σημαντικές βελτιώσεις στο βάρος και στην τιμή της HbA1c.

Μακροπρόθεσμα οφέλη και κίνδυνοι της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω, αλλά μια μετα-ανάλυση από 136 μελέτες της βαριατρικής χειρουργικής ανέφεραν βελτίωση ή ομαλοποίηση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας σε 86% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Η συγκεκριμένη μέθοδος προτείνεται πιθανόν σε διαβητικούς με  $BMI \geq 35$ .

### **3.2.2 Άσκηση**

Η καθιστική ζωή συνδέεται γενικά με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμιών και στεφανιαίας νόσου και κατ' επέκταση με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Τα οφέλη της άσκησης είναι :

- Ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη.
- Βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ (μείωση VLDL και LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, αύξηση HDL χοληστερόλης)
- Μείωση αρτηριακής πίεσης, εξαιρετικά σημαντικό για τους υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς (μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης 4-9 mmHg με 30 λεπτά αεροβικής άσκησης τις περισσότερες μέρες τη βδομάδα)
- Διατήρηση της μυϊκής μάζας άρα περιορίζεται η μείωση του μεταβολικού ρυθμού που παρατηρείται κατά τη διάρκεια υποθερμιδικής δίαιτας.
- Απώλεια βάρους και μείωση ποσοστού σωματικού λίπους όταν συνδυάζεται με τη δίαιτα καθώς καταναλώνεται περισσότερη ενέργεια.
- Βραχυπρόθεσμες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η φυσική άσκηση που βασίζεται στην αντοχή ή / και ασκήσεις αντοχής μπορούν να βελτιώσει την γλυκαιμία σε τύπου 2 διαβητικούς με μέση μείωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb1c) κατά 0,6%.
- Συμβάλλει στην πρόληψη ή καθυστέρηση στην ανάπτυξη των λοιπών μακροπρόθεσμων επιπλοκών του διαβήτη, όπως νευροπάθεια,

αμφιβληστροειδοπάθεια, και νεφροπάθεια, και μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη των υφιστάμενων επιπλοκών.

Έτσι, η σωματική άσκηση πρέπει να αποτελεί μέρος οποιασδήποτε θεραπευτικής στρατηγικής.

Τα άτομα με διαβήτη συνιστάται να εκτελούν τουλάχιστον 150 λεπτά / εβδομάδα μέτριας έντασης αερόβια σωματική δραστηριότητα (στο 50-70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας). (παράρτημα 2) Αξίζει να αναφερθεί πως η αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη διαρκεί 24 έως 72 ώρες μετά τη σωματική δραστηριότητα, ανάλογα με την ένταση και τη διάρκεια της. Τα άτομα που βιώνουν υπερβολική μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης μπορούν να επωφεληθούν από την εκτέλεση μέτριας σωματικής δραστηριότητας 1 έως 2 ώρες μεταγευματικά ως στρατηγική για τη μείωση των αυξήσεων της γλυκόζης του αίματος, τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων και της όρεξης μεταγευματικά. Η άσκηση μεταγευματικά μπορεί να μειώσει επίσης τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με την άσκηση για όσους βρίσκονται σε κίνδυνο για αυτή την επιπλοκή. Τα ηλικιωμένα παχύσαρκα άτομα με διαβήτη θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας αφού οι ημερήσιες ενεργειακές τους απαιτήσεις είναι μικρότερες σε σύγκριση με νεότερα άτομα παρόμοιου βάρους.

Επίσης θα πρέπει να προηγείται και να έπεται της κύριας άσκησης, διάρκειας 5-10 λεπτών, ελαφρά άσκηση (περπάτημα, ποδήλατο) και ασκήσεις κάμψης και έκτασης των αρθρώσεων. Οι γενικές συστάσεις όσον αφορά την άσκηση είναι:

1. Πριν την έναρξη της άσκησης θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα. Εάν είναι μεγαλύτερη από 250mg/dl (γλυκόζη>250mg/dl) θα πρέπει να γίνεται έλεγχος ύπαρξης οξόνης στο αίμα ή στα ούρα, σε περίπτωση που υπάρχει η άσκηση θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι να διορθωθεί η διαταραχή.
2. Όταν η γλυκόζη στο αίμα είναι μεγαλύτερη από 400mg/dl (γλυκόζη >400mg/dl) ανεξάρτητα από τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής θα πρέπει να αναβάλλει την άσκηση.
3. Όταν η γλυκόζη στο αίμα είναι μικρότερη από 100mg/dl (γλυκόζη <100mg/dl) πριν την άσκηση θα πρέπει να προηγείται λήψη γευματιδίου με υδατάνθρακες (παράρτημα 3).



Εικόνα 10

[ 23, 26, 2, 24]

### 3.2.3 Διατροφή

#### Στόχοι Ιατρικής Διατροφικής Θεραπείας

Η επιστημονικά σωστή και ισορροπημένη διατροφή συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στόχος την Ιατρικής Διατροφικής Θεραπείας (MNT) είναι να προληφθούν οι διαβητικές επιπλοκές με τη βελτίωση των βιολογικών δεικτών εστιάζοντας:

"Α": *HbA1c* (τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα να είναι σε φυσιολογικά όρια ή τόσο κοντά στα φυσιολογικά όρια, όσο είναι ασφαλώς δυνατόν με στόχο την επίτευξη λιγότερο από 7% για HbA1c.

"Β": *Αρτηριακή πίεση* (τα επίπεδα να είναι στα φυσιολογικά όρια [120/80 mm Hg] ή τόσο κοντά στα φυσιολογικά όρια, όσο είναι ασφαλώς δυνατόν για να μειωθεί ο κίνδυνος για ανάπτυξη μικρο-και μακρο αγγειακής νόσου).

"Γ": *Χοληστερόλη* (προφίλ λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών να μειώνει τον κίνδυνο για αγγειακή νόσο με βάση την ταξινόμηση του κινδύνου για διαβήτη με στόχο τη χοληστερόλη LDL κάτω από 100 mg / dl

Σκοπός της Ιατρικής Διατροφικής Θεραπείας (MNT) είναι να επιτρέψει στο διαβητικό ασθενή να ζήσει όσο το δυνατόν πιο ικανοποιημένος και σε καλή κατάσταση υγείας. [14, 25]

## Συστατικά διαιτολογίου :

### Υδατάνθρακες (CHO)

Η ισορροπία μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων και της ινσουλίνης καθορίζει τη μεταγευματική απόκριση της γλυκόζης. Έτσι, η πρωταρχική στρατηγική για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου είναι η παρακολούθηση της συνολικής ποσότητας των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων.

Η πηγή και το είδος των υδατανθράκων μπορεί επίσης να επηρεάσει την ανταπόκριση και η παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοριστούν οι επιμέρους απαντήσεις/αντιδράσεις σε διαφορετικούς υδατάνθρακες.

Η πρόσληψη των υδατανθράκων πρέπει να αποτελεί το 45-60% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων με το ελάχιστο 130 g υδατανθράκων / ημέρα και οι Διαιτητικές Οδηγίες (DRIs) συνιστούν τουλάχιστον το ήμισυ τους να προέρχεται από δημητριακά ολικής αλέσεως. Γενικά προτιμώνται σύνθετοι υδατάνθρακες (μη επεξεργασμένα δημητριακά, όσπρια, μακαρόνια κτλ) ενώ οι απλοί υδατάνθρακες θα πρέπει να αποφεύγονται (Ζάχαρη <5%).

Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μπορεί επίσης να επιτευχθεί με την σωστή κατανομή των υδατανθράκων που καταναλώνονται στη διάρκεια της ημέρας.

Οι έρευνες δεν έχουν καταλήξει ακόμη για τις δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες μιας και παρουσιάζουν πολλές παρενέργειες και η διάρκεια μελέτης τους είναι μέχρι ένα χρόνο. Ωστόσο δείχνουν ότι μπορεί να βοηθήσουν στη ρύθμιση των λιπιδίων, παρουσιάζουν μια μείωση στα τριγλυκερίδια, και μία βελτίωση πιθανά στην HDL χοληστερόλη. Στο διαβήτη δείχνουν μία μείωση στην HbA1c και στο σάκχαρο νηστείας.[17]

Η χρήση του γλυκαιμικού δείκτη και φορτίου μπορεί να παρέχει ένα μικρό επιπλέον όφελος όταν λαμβάνεται υπόψη το σύνολο των υδατανθράκων ξεχωριστά. Πρόσφατο άρθρο καταλήγει ότι με τις δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη μπορεί να ρυθμιστεί καλύτερα διαιτητικά ο διαβητικός ασθενής.[18]

Βήματα που μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς να επιτύχουν τους στόχους για συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο και τη μεταγευματική απάντηση της γλυκόζης περιλαμβάνουν παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα 1 έως 2 ώρες μετά το φαγητό (φυσιολογική μεταγευματική γλυκόζη αίματος <140mg/dL αλλά οι στόχοι θα πρέπει

να εξατομικευτούν με βάση τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας) καθορίζοντας εάν η ποσότητα των υδατανθράκων που καταναλώθηκαν συμβάλλουν σε μία μεταγευματική αύξηση και αν η εκτίμηση των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων ήταν σωστή (οι διαφορές στο μέγεθος της μερίδας μπορούν να οδηγήσουν σε εσφαλμένη εκτίμηση των γραμμαρίων υδατάνθρακα) και να ελέγχεται η σύσταση των υδατανθράκων όπως η παρουσία φυτικών ινών στα όσπρια που μπορεί να επηρεάσει τη μεταγευματική απόκριση και το γλυκαιμικό φορτίο της προσλαμβανόμενης τροφής.

### Πρωτεΐνες (Pr)

Οι πρωτεΐνες είναι απαραίτητα θρεπτικά συστατικά, που παρέχουν αμινοξέα για τον σχηματισμό νέων ιστών. Η πρόσληψη πρωτεϊνών πρέπει να αποτελεί το 15-20% της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης. Ιδανικά :

- 0,8 gr/kg σωματικού βάρους για ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.
- 1-1,5 gr/kg σωματικού βάρους σε παιδιά, εφήβους, έγκυες και θηλάζουσες.

Το διαιτολόγιο θα πρέπει να περιέχει συνδυασμό ζωικών και φυτικών πρωτεϊνών. Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες (>20%) δε συνιστώνται ως μέθοδος για την απώλεια βάρους αυτή τη στιγμή. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της πρόσληψη πρωτεϊνών >20% της ενέργειας για τη διαχείριση του διαβήτη και των επιπλοκών του είναι άγνωστες. Αν και τέτοιες δίαιτες μπορεί να προκαλέσουν βραχυπρόθεσμη απώλεια βάρους και βελτίωση της γλυκαιμίας, δεν έχει αποδειχθεί ότι αυτά τα οφέλη θα διατηρηθούν μακροπρόθεσμα.

### Λίπος (L)

Το ολικό λίπος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 30% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης (σε περίπτωση υπερχοληστεριναιμίας το λίπος θα πρέπει να περιοριστεί στο 25%) Η ελάττωση της πρόσληψης κορεσμένου λίπους και trans- λιπαρών οξέων θεωρείται ως η πλέον σημαντική διατροφική παρέμβαση , καθώς αυτό αποτελεί βασικό ρυθμιστή των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στον ορό. Το ποσοστό των κορεσμένων λιπών πρέπει να είναι μικρότερο από 7% (<7%) και η πρόσληψη των trans λιπαρών πρέπει να ελαχιστοποιηθεί επιπλέον η διαιτητική χοληστερόλη δεν πρέπει να ξεπερνά τα 200mg ανά ημέρα (<200mg/d). Τα πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να μειώσουν την LDL χοληστερόλη.



Συστήνεται δύο ή περισσότερες μερίδες ψάρι την εβδομάδα (με εξαίρεση τα εμπορικά τηγανισμένα φιλέτα ψαριών) που παρέχουν ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά που η κατανάλωση τους συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου και θανάτου από στεφανιαία νόσο σε ενήλικες.

Πρακτικές για τη μείωση πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών και χοληστερόλης περιλαμβάνουν αντικατάσταση υψηλών σε λιπαρά ζωικών προϊόντων με χαμηλότερων σε λιπαρά εκδοχών όπως πιο λεπτά τεμάχια από κρέας, πουλερικά χωρίς δέρμα, και τα ψάρια, καθώς επίσης με τη χρήση μικρότερων σε μέγεθος μερίδων, όπως και την επιλογή λαχανικών εναλλακτικά (π.χ., φασόλια).

### Φυτικές Ίνες (ΦΙ)

Τα άτομα με διαβήτη, όπως και ο γενικός πληθυσμός, ωφελούνται σημαντικά από την κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε φυτικές ίνες, όπως είναι τα φρούτα, τα λαχανικά, τα τρόφιμα ολικής άλεσης. Η ημερήσια πρόσληψη σε φυτικές ίνες συστήνεται να είναι 20-30 γραμμάρια (14gr ΦΙ/1000kcal) που θα κατανέμονται 3-8 γραμμάρια ανά γεύμα.

### Βιταμίνες- Μέταλλα- Ιχνοστοιχεία

Οι ασθενείς με διαβήτη θα πρέπει να γνωρίζουν τη σημασία κατανάλωσης επαρκών ποσοτήτων βιταμινών, μετάλλων και ιχνοστοιχείων γι' αυτό και συστήνεται η επαρκής κατανάλωση φρούτων και λαχανικών εξάλλου το διαιτολόγιο του διαβητικού πρέπει να είναι επαρκές σ' αυτά τα στοιχεία όσο και το διαιτολόγιο του μη διαβητικού.

Συμπληρώματα με αντιοξειδωτικά, όπως οι βιταμίνες E και C και β-καροτίνη, δεν συνιστούνται λόγω της έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα και την ανησυχία σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια. Έχουν γίνει έρευνες για το ρόλο συμπληρωμάτων βιταμίνης D σχετικά με την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 που δείχνουν να υπάρχει μία συσχέτιση μεταξύ τους, ωστόσο λαμβάνοντας υπόψη το μικρό χρονικό διάστημα των ερευνών και την έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων δεν συνιστάται ούτε αυτό. Τέλος εν έχουν καταλήξει ακόμη ούτε υπέρ των ευεργετικών δράσεων της χορήγησης συμπληρωμάτων χρωμίου.

Ένα καθημερινό πολυβιταμινούχο συμπλήρωμα μπορεί να είναι κατάλληλο, ειδικά για τους ηλικιωμένους με μειωμένη πρόσληψη ενέργειας.

### Γλυκαντικά

Υποκατάστατα ζάχαρης μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια στις συνιστώμενες δόσεις του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA). Ωστόσο μεγάλες ποσότητες φρουκτόζης μπορεί να έχει δυσμενείς επιδράσεις στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και LDL-C.

### Αλκοόλ

Σε μελέτες παρατήρησης και μικρές κλινικές δοκιμές, μικρή έως μέτρια ποσότητα αλκοόλ βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυξάνει την HDL χοληστερόλη, σχετίζεται με βελτίωση στην αρτηριακή πίεση ( η υπερβολική ποσότητα αυξάνει την αρτηριακή πίεση), και δεν αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Γενικά προτείνεται η κατανάλωση αλκοόλ εντός των συνιστώμενων ορίων μέχρι ένα ποτό την ημέρα για τις γυναίκες και μέχρι δύο ποτά την ημέρα για τους άντρες ( $\leq 1$  μερίδα ποτό/d γυναίκες,  $\leq 2$  μερίδες ποτό/d άνδρες)

Για να μειωθεί ο κίνδυνος νυκτερινής υπογλυκαιμίας σε άτομα που χρησιμοποιούν ινσουλίνη το αλκοόλ θα πρέπει να καταναλώνεται μαζί με φαγητό.

Στα άτομα με διαβήτη, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (όταν λαμβάνεται μόνη της) δεν έχει καμία οξεία επίδραση στη γλυκόζη και στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης αλλά η ανάμιξη υδατανθράκων με το αλκοόλ (όπως και σε ένα μικτό ποτό) όπως και οι μεγάλες ποσότητες σε αλκοόλ (3 ή περισσότερα ποτά/ ημέρα) μπορούν να αυξήσουν τη γλυκόζη στο αίμα.

Το αλκοόλ παρέχει 7kcal ανά gr και στο πλαίσιο ενός προγράμματος απώλειας βάρους θα πρέπει να αποφεύγεται.

### Αλάτι (NaCl)

Χρειάζεται γενικά προσοχή στην πρόσληψη αλατιού, αλλά ειδικά οι υπερτασικοί διαβητικοί δε θα πρέπει καθημερινά να ξεπερνάν τα 6 γραμμάρια χλωριούχου νατρίου (<6gr NaCl/ημέρα ή <2,4gr Na/ημέρα )

### Διατροφή Εγκύων με Διαβήτη Τύπου 2

Η διατροφική αγωγή εξατομικεύεται και εξαρτάται από το βάρος, την ηλικία και το θεραπευτικό σχήμα.

Οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και πρέπει ανάλογα να προσαρμοστεί και το διαιτολόγιο, ειδικά η πρόσληψη των υδατανθράκων.

Οι διατροφικές ανάγκες για τα υπόλοιπα θρεπτικά συστατικά είναι ίδια με αυτά της μη διαβητικής.

(Παράρτημα 7 και 8)

[14, 16, 19, 2, 25, 20]

### **3.2.4 Κάπνισμα**

Το κάπνισμα είναι η πιο σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε όλο τον κόσμο που μπορεί να αποφευχθεί και είναι υπεύθυνο για έναν στους 10 θανάτους ενηλίκων στον κόσμο. Κατά μέσο όρο, το 29% των ανθρώπων στον κόσμο είναι καπνιστές, κυρίως οι άντρες με ποσοστό 47,5%, ενώ οι γυναίκες με ποσοστό 10,3%.

Σε μία μελέτη ελέγχου που περιελάμβανε 234 ασθενείς, ηλικίας 35-86 ετών, με πρόσφατα επιβεβαιωμένη διάγνωση διαβήτη τύπου 2 έδειξε μια σχέση μεταξύ διαβήτη τύπου 2 και του καπνίσματος. Συγκεκριμένα ο συσσωρευτικός δείκτης καπνίσματος που αξιολογείται σε πακέτα ανά έτη έδειξε ότι οι καπνιστές είχαν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν διαβήτη από ό, τι οι μη καπνιστές. Ο αριθμός των τσιγάρων που κάπνιζαν την ημέρα είχε επίσης επίπτωση σχετικά με τον κίνδυνο του διαβήτη τύπου 2. Μονοπαραγοντική παλινδρόμηση έδειξε ότι όσοι κάπνιζαν πάνω από 10 τσιγάρα την ημέρα είχαν σχεδόν τρεις φορές τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 από ό, τι τους μη καπνιστές. Και άλλες μελέτες έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα.

Επιπλέον το κάπνισμα αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για καρδιαγγειακά νοσήματα που αποτελούν παράγοντα κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προάγει την ανάπτυξη των μικροαγγειακών επιπλοκών (νευροπάθεια, νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια) . Λόγω της ισχυρής συσχέτισης και με την υπέρταση συστήνεται η διακοπή του καπνίσματος.

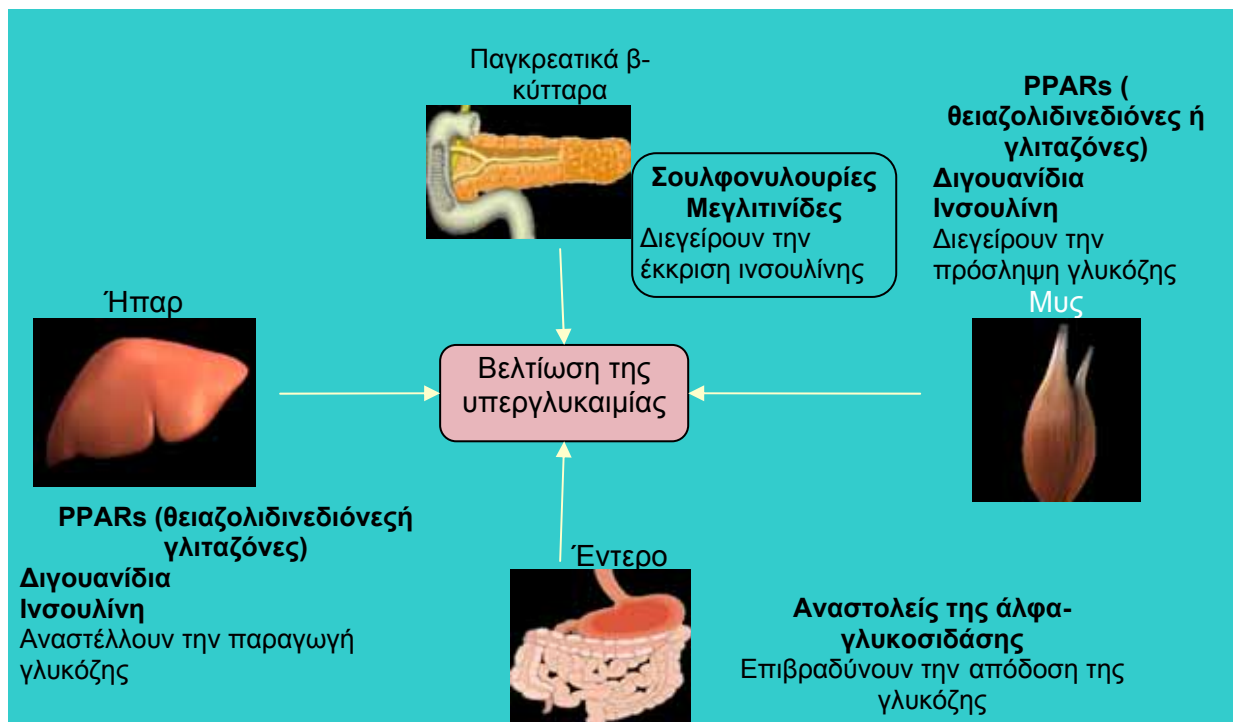
[27]

### **3.3 Φαρμακευτική παρέμβαση**

Η κατάλληλη διατροφή, η μείωση του βάρους και η σωματική δραστηριότητα είναι ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας του διαβήτη τύπου 2, αλλά η επίτευξη βέλτιστου

γλυκαιμικού ελέγχου, η οποία είναι απαραίτητη για την πρόληψη των επιπλοκών που σχετίζονται με διαβήτη, γενικά απαιτεί τη χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων. Κανένα από αυτά είναι σε θέση να διορθώσει όλες τις ανωμαλίες που εμπλέκονται στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2. Έτσι, σε γενικές γραμμές αποτυγχάνουν μετά από μερικά χρόνια εξέλιξης της νόσου. Συνδυαστικές θεραπείες, σπάνια επιτυγχάνουν γλυκαιμικό έλεγχο μεγάλης διάρκειας και μπορεί να παρουσιαστούν παρενέργειες όπως υπογλυκαιμία και αύξηση βάρους. Αυτό εξηγεί την εντατική φαρμακολογική έρευνα νέων φαρμάκων που στοχεύουν στη λειτουργία των β-κυττάρων και στην απάντηση της ινσουλίνης ευαίσθητων ιστών, με στόχο τη μείωση των θεραπευτικών παρενεργειών, τη διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων και την πρόληψη των σχετιζόμενων με το διαβήτη επιπλοκών. Στη δευτερογενή πρόληψη προσθέτεται η φαρμακευτική αγωγή όταν η HbA1c παραμένει πάνω από 7% (HbA1c > 7%) παρά την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Τα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα δρουν βελτιώνοντας την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας ή τη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς. Με τα χρόνια παρατηρείται υποβάθμιση της λειτουργίας των β-κυττάρων που μπορεί να οδηγήσει αυτούς τους ασθενείς σε χρήση ινσουλίνης. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 είναι :

Εικόνα 11



### 3.3.1 Σουλφονουλουρίες (SU)

Σήμερα, οι σουλφονουλουρίες (SU) δεν συνιστάται πλέον ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην πλειονότητα των διαβητικών τύπου 2 ασθενών, αλλά παραμένουν απαραίτητες στα μετέπειτα στάδια της νόσου. Δρουν με το να δεσμεύονται στον υποδοχέα σουλφονουλουρίας (SUR-1) που συνδέεται με τις πρωτεϊκές μονάδες του κανάλι  $K^+$  του β-κυττάρου. Αυτό οδηγεί στο κλείσιμο του καναλιού- $K^+$ , μία επίδραση, η οποία φυσιολογικά επάγεται από την αύξηση της αναλογίας ATP / ADP που προκύπτει από τον μεταβολισμό της γλυκόζης στο β-κύτταρο. Η μείωση της εκροής  $K^+$  προκαλεί αποπόλωση της μεμβράνης των β-κυττάρων με αποτέλεσμα σε ένα άνοιγμα της τάσεως των εξαρτώμενων καναλιών  $Ca^{++}$ . Η αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρικού  $Ca^{++}$  πυροδοτεί την εξωκυττάρωση κοκκίων ινσουλίνης.

Οι σουλφονουλουρίες δεν προωθούν τη σύνθεση της προΐνσουλίνης.

Μπορούν να ενισχύουν την φυσιολογική επίδραση της γλυκόζης, αλλά έχουν την ικανότητα να διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης σε χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Εντός της οικογένειας των σουλφονουλουριών, τα φάρμακα διαφέρουν σε αναστρεψιμότητα της σύνδεσης προς τον υποδοχέα και την εκλεκτικότητα των β-κυττάρων.

Η υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών είναι ταχεία και ισχυρή, και μία απόλυτη μείωση από 1 έως 1,5% της HbA1c επιτυγχάνεται συνήθως κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της εξέλιξης του διαβήτη τύπου 2. Διάφορες μελέτες ωστόσο έχουν δείξει ότι αυτή η επίδραση είναι μικρότερης διάρκειας από αυτή που λαμβάνεται με μετφορμίνη και ακόμη περισσότερο με θειαζολιδινεδιόνες (TZDs). Η αιτία αυτής της δευτερεύουσας αποτυχίας της θεραπείας με σουλφονουλουρία φαίνεται να σχετίζεται με τη μείωση της λειτουργίας και της μάζας των β-κυττάρων.

Η **υπογλυκαιμία** είναι η κύρια αρνητική επίδραση της σουλφονουλουρίας. Ο κίνδυνος εξαρτάται από τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά (εξάλειψη χρόνου, δράση των μεταβολιτών), η αναστρεψιμότητα της σύνδεσης με τον υποδοχέα και η δυνατότητα για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Σοβαρή υπογλυκαιμία μπορεί να συμβεί, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, στην περίπτωση μειωμένου μεταβολισμού ή την αποβολή του φαρμάκου (ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία), στην περίπτωση που υπάρξουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ανοσοποιητικά-αλλεργικά

ατυχήματα, πεπτική δυσανεξία κ.α. είναι σπάνια και εξαρτώνται από άλλα φάρμακα. Η υπόθεση πιθανών καρδιακών παρενεργειών παραμένει υπό συζήτηση.

### 3.3.2 Μεγλιτινίδες

Παράγωγα των μετιγλιτινιδών είναι η ρεπαγλινίδη και η νατεγλινίδη.

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της ρεπαγλινίδης, με πολύ γρήγορο χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης και αποβολής μετά από του στόματος απορρόφηση εξηγούν ότι το φάρμακο έχει μια πιο έντονη επίδραση στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και μία μικρότερη επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας από τις συμβατικές σουλφονουριές. Λόγω της σχεδόν εντελώς εξάλειψης των χοληφόρων, η ρεπαγλινίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Ο μηχανισμός δράσης της ρεπαγλινίδης είναι παρόμοιος με εκείνον των SUs (σουλφονουριών), αλλά το φάρμακο έχει δύο θέσεις σύνδεσης, μία στον υποδοχέα σουλφονουρίας SUR-1 και ένα απευθείας στο Kir 6, 2. Η επίδραση της ρεπαγλινίδης στην έκκριση της ινσουλίνης φαίνεται να είναι πιο ισχυρά εξαρτώμενη από τη γλυκόζη απ' ό,τι της γλιβενκλαμίδης, αλλά η αργή διάσπαση της φαρμάκου από τον υποδοχέα της εξηγεί πιθανώς ότι παρά την γρήγορο χρόνο αποβολής, ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας είναι οριακά μόνο, ή όχι σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τις συμβατικές SUs (σουλφονουριές).

Φάρμακα μπορούν να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης. Μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους είναι ένα άλλο όφελος υποτίθεται της ρεπαγλινίδης σε σύγκριση με τις SUs (σουλφονουριές). Ωστόσο, δεν υπάρχει μακροπρόθεσμη ελεγχόμενη μελέτη για να αξιολογήσει το όφελος της ρεπαγλινίδης για το βάρος, ή για τη λειτουργία των β-κυττάρων και των σχετικών με το διαβήτη επιπλοκών.

Η νατεγλινίδη, ένα παράγωγο της φαινυλαλανίνης διαθέσιμο σε ορισμένες χώρες, ανήκει σαφώς περισσότερο από ό, τι η ρεπαγλινίδη στην οικογένεια των ρυθμιστών της μεταγευματικής γλυκόζης, εξαιτίας της πολύ μικρότερης διάρκειας δράσης.

### 3.3.3 Μετφορμίνη

Από τα αποτελέσματα της UKPDS ομάδας υπέρβαρων ασθενών, τα οποία έδειξαν μία ευεργετική επίδραση της μετφορμίνης στα καρδιαγγειακά γεγονότα, αυτό το φάρμακο συνιστάται ως πρώτης γραμμής φαρμακοθεραπεία στην πλειοψηφία των ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Η κύρια επίδραση της μετφορμίνης είναι η μείωση της παραγωγής της ηπατικής γλυκόζης, και σε μικρότερο βαθμό εκτεταμένη βελτίωση της περιφερικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Ωστόσο, παρά πέντε δεκαετίες κλινικής χρήσης, ο μηχανισμός της δράσης του φαρμάκου σε μοριακό επίπεδο παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. στην πρόσφατη χρόνια, έχει αποδοθεί στη δραστηριοποίηση μονοφωσφορικής αδενοσίνης πρωτεϊνική κινάση (AMP-activated protein kinase). Η μετφορμίνη κυκλοφορεί στην αδέσμευτη μορφή και αποβάλλεται από τον νεφρό σε αμετάβλητη μορφή. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα είναι σπάνιες, αλλά η σιμετιδίνη έχει αναφερθεί ότι μειώνει τη νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης. Αντίθετα, η συγχορήγηση με ακαρβόζη μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα της μετφορμίνης. Συνολικά, η μετφορμίνη μειώνει HbA1c σε βαθμό παρόμοιο με τις SUs.

Η υπογλυκαιμία είναι σπάνια στην έλλειψη συνδυασμού με σουλφονουλουρίες, γλινίδες ή ινσουλίνη. Η μεταλλική γέυση και οι πεπτικές παρενέργειες, ιδιαίτερα κοιλιακή δυσφορία, ανορεξία και η διάρροια είναι οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και να οδηγήσει σε διακοπή του φαρμάκου στο 5% περίπου των ασθενών. Σπάνια οδηγεί σε αναιμία. Η γαλακτική οξέωση είναι η πιο σοβαρή αρνητική επίδραση της θεραπείας με μετφορμίνη, μολονότι σπάνια.

### 3.3.4 Αναστολείς α- γλυκοσιδάσης (AGI)

Η ακαρβόζη, η μιγλιτόλη και η βογλιβόζη είναι ανταγωνιστικοί αναστολείς των α-γλυκοσιδασών οι οποίες είναι υπεύθυνες της διάσπασης ολιγοσακχαριτών (σακχαρόζη, μαλτόζη κ.α.). Αυτή η ανασταλτική δράση καθυστερεί την απορρόφηση της γλυκόζης και συνεπώς μειώνει την μεταγευματική αιχμή της γλυκόζης και της απάντηση της ινσουλίνη στο γεύμα. Η ακαρβόζη, διασπάται μερικώς στο έντερο και ορισμένα από τα θραύσματα της απορροφούνται και αποβάλλονται στα ούρα, ενώ η μιγλιτόλη απορροφάται και αποβάλλεται σε αμετάβλητη μορφή στα ούρα. Και τα δύο φάρμακα ρυθμίζουν τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και μειώνουν

ελαφρώς τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας και την HbA1c. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι πεπτικές: μετεωρισμός, κοιλιακή διάταση, και διάρροια αποτέλεσμα από τη ζύμωση της μη απορροφηθέντος υδατάνθρακα στο έντερο. Μπορούν να μερικώς προληφθεί από μείωση του διατροφικού φορτίου σακχαρόζης και προοδευτική μείωση της δοσολογία του φαρμάκου. διακοπή θεραπείας ή κακή συμμόρφωση είναι, ωστόσο, συχνό φαινόμενο. Εκτός από αρκετές περιπτώσεις αυξημένων ηπατικών ενζύμων με υψηλές δόσεις ακαρβόζη, άλλες παρενέργειες είναι σπάνιες. AGIs δεν προκαλούν υπογλυκαιμία σε απουσία συγχορήγησης με SUs (σουλφονουλουρίες) ή της ινσουλίνης, αλλά σε αυτή την περίπτωση, ο ασθενής θα πρέπει να είναι συμβουλευεται να χρησιμοποιήσει τη γλυκόζη για τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας. Λόγω της απουσίας μακροπρόθεσμων κλινικών μελετών τελικού σημείου και λαμβάνοντας υπόψη το κόστος και τη μικρή επίδραση του AGI στην HbA1c, αυτή η θεραπευτική τάξη εξακολουθεί να έχει ένα περιορισμένο χώρο στις θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές.

### 3.3.5 Θειαζολιδινεδιόνες (TZDs)

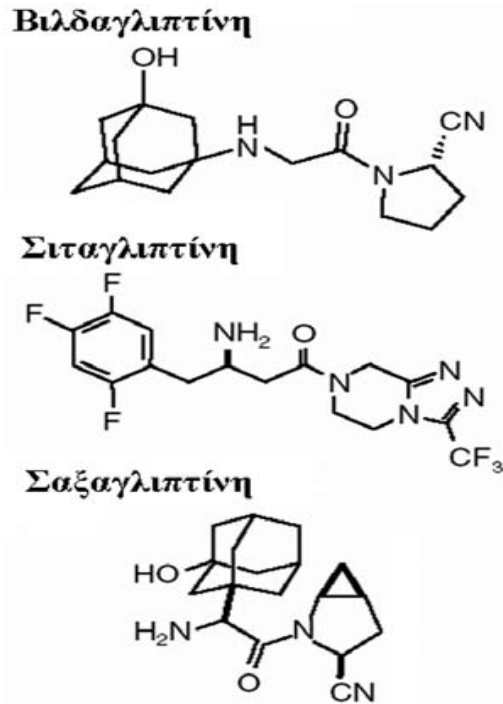
Οι TZDs ή γλιταζόνες (πιογλιταζόνη και ροσιγλιταζόνη) δρύνε μέσω ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων, των PPAR $\gamma$  υποδοχέων οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του λιπώδους ιστού και έμμεσα ελέγχουν το μεταβολισμό της γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς μειώνοντας τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων και μεταβάλλοντας θετικά την έκκριση αρκετών αδιποκινών που εμπλέκονται στην ινσουλινο-ευαισθησία. Σε αντίθεση με τη μετφορμίνη, οι TZDs δρουν κυρίως στο περιφερικό επίπεδο, και σε μικρότερο βαθμό στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Στην Ευρώπη, η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη έχουν λάβει άδεια για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 στη μονοθεραπεία σε υπέρβαρους ασθενείς που έχουν κάποια αντένδειξη ή δεν είναι ανεκτικοί στη μετφορμίνη, σε συνδυαστική θεραπεία με μετφορμίνη σε υπέρβαρους ασθενείς ή με σουλφονουλουρίες, αλλά μόνο αν η μετφορμίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί, ή με τριπλή θεραπεία συνδυασμένη με τη μετφορμίνη και SUs Οι TZDs δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν χορηγηθούν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Μπορούν να έχουν συγκεκριμένα καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα, αλλά παρά κάποια ευνοϊκά αποτελέσματα της Προληπτικής μελέτης, απαιτούνται επιπλέον αποδείξεις δεδομένου ότι μια πρόσφατη



μετα-ανάλυση δοκιμών ροσιγλιταζόνης υποδήλωσε αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακού θανάτου. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τις διαφορές μεταξύ των δύο φαρμάκων στο λιπιδαιμικό προφίλ με αύξηση σωματιδίων της LDL με ροσιγλιταζόνη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των TZDs σχετίζονται με κατακράτηση υγρών που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια σε περίπτωση προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου και μερικές φορές αναιμία. Οιδήματα, τα οποία συμβαίνουν συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TZD, συνήθως δεν συνδέονται με καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αποδοθεί στην κατακράτηση υγρών και μια αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Μια άλλη σημαντική ανησυχία με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία με TZD είναι η αύξηση του σωματικού βάρους. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση βάρους, που σχετίζεται με κατακράτηση υγρών αλλά και την εναπόθεση λίπους, αφορά κατά κύριο λόγο το υποδόριο λίπος και την αναλογία μέσης / περιφέρειας ισχίων μειώνεται ελαφρώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Έρευνες (DREAM & ADOPT) έδειξαν ότι η κλίση να αυξηθεί το μέσο βάρος παραμένει σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Μελέτη παρατήρησης αναφέρει ότι η οστική απώλεια σε διαβητικές γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας αντιμετωπίστηκε με TZD. Αρκετές οι περιπτώσεις οιδήματος της ωχράς κηλίδας έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TZD και φαίνεται να συσχετίζονται με την κατακράτηση υγρών και την αύξηση του σωματικού βάρους. Πολλές άλλες έρευνες και μελέτες δε βρήκαν δυνατότητα ηπατοξικότητας της ροσιγλιταζόνης και της πιогλιταζόνης.

### **3.3.6 Αναστολείς DPP-IV**

Αυτοί οι αναστολείς της διπεπτιδυλο πεπτιδάσης-IV (DPP-IV) έχουν πρόσφατα ξεκινήσει στις ΗΠΑ και θα είναι σύντομα στην ευρωπαϊκή αγορά μετά από πολλές μεγάλες προκλινικές και κλινικές μελέτες (κυρίως τρεις φαρμακοβιομηχανίες και φάρμακα: η σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη και σαξαγλιπτίνη).



Εικόνα 12. Χημική δομή των αναστολέων της DPP-IV

Οι αναστολείς DPP-IV σταθεροποιούν τον ενδογενή GLP-1 υποδοχέα σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, και προκαλούν έκκριση ινσουλίνης σε έναν εξαρτώμενο από τη γλυκόζη τρόπο, συνεπώς, δεν αποδεικνύουν οποιεσδήποτε υπογλυκαιμικές επιδράσεις από τα αποτελέσματά τους, στο β-κύτταρο, τελειώνει όταν γλυκαιμία φθάνει ένα κανονικό τιμή. Επιπλέον, είναι από του στόματος βιοδιαθέσιμες. Επιπλέον την ικανότητά τους να προστατεύουν υποδοχέα GLP-1 έναντι της αποικοδόμησης, οι DPP-IV αναστολείς σταθεροποιούν επίσης άλλες ινκρετίνες. Μπορούν επίσης να μειώσουν την ανταγωνιστική και απευαισθητοποιήσουν τις συνέπειες των θραυσμάτων που σχηματίζονται από την αποκοπή των ινκρετινών. Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔΤ2 έδειξαν ότι η χορήγηση των αναστολέων της DPP-4 προκάλεσε μείωση τόσο της γλυκόζης νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, που συνοδεύτηκαν από ανάλογη μείωση της HbA1c. Από την άλλη πλευρά, οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τους αναστολείς DPP-IV περιλαμβάνουν την παράταση της δράσης άλλων πεπτιδικών ορμονών νευροπεπίδια και χημειοκίνες που διασπώνται από την πρωτεάση, και η αλληλεπίδρασή τους με τις DPP-IV - σχετικές πρωτεάσες. Οι αναστολείς DPP-IV αυξάνουν τα επίπεδα ινκρετινών προς τα φυσιολογικά επίπεδα. Σε κλινικές μελέτες, όταν χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 διαβητικοί ασθενείς

κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 1 έτους, οι αναστολείς DPP-IV παρουσιάζουν βελτιωμένη αποτελεσματικότητα με την πάροδο του χρόνου.

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κεφαλαλγία, κνησμός, λαρυγγίτιδα, που, ωστόσο, ήταν παροδικές και δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου.<sup>43</sup> Επίσης, έχουν αναφερθεί επιδείνωση προϋπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και μέτριου βαθμού περιφερικό οίδημα όταν το φάρμακο χορηγήθηκε σε συνδυασμό με μετφορμίνη.

### 3.3.7 Ινσουλίνη

Η χρήση ινσουλίνης ως θεραπευτική μέθοδος στο διαβήτη τύπου 2 μέχρι πρότινος ήταν τελευταία επιλογή θεραπείας όταν μετά τη χορήγηση των μέγιστων ανεκτών δόσεων των αντιδιαβητικών δισκίων και συνδυασμό αυτών δεν ήταν ικανοποιητική η γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών. Το 2006 προτάθηκε από την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία τη χρήση ινσουλίνης ως εναλλακτικό δεύτερο θεραπευτικό βήμα, ένας λόγος ήταν, εκτός από την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων ανεξάρτητα από την τιμή της HbA1c, η επίδραση στην πρόληψη και στην εξέλιξη των επιπλοκών του διαβήτη.

Οι ινσουλίνες διακρίνονται σε :

1. Ταχείας δράσης : που χορηγούνται υποδόρια αμέσως προ των γευμάτων και αρχίζουν τη δράση τους 30-45 λεπτά και έχουν διάρκεια 4-6 ώρες.
2. Ενδιάμεσης δράσης : έχουν βραδύτερη έναρξη δράσης και παρατεταμένη διάρκεια δράσης.
3. Βραχείας δράσης : που χορηγούνται μία ή δύο φορές την ημέρα και καλύπτουν κυρίως τη βασική έκκριση ινσουλίνης.

Συνήθως γίνεται συνδυασμός ή η χρήση έτοιμων μιγμάτων ινσουλινών.

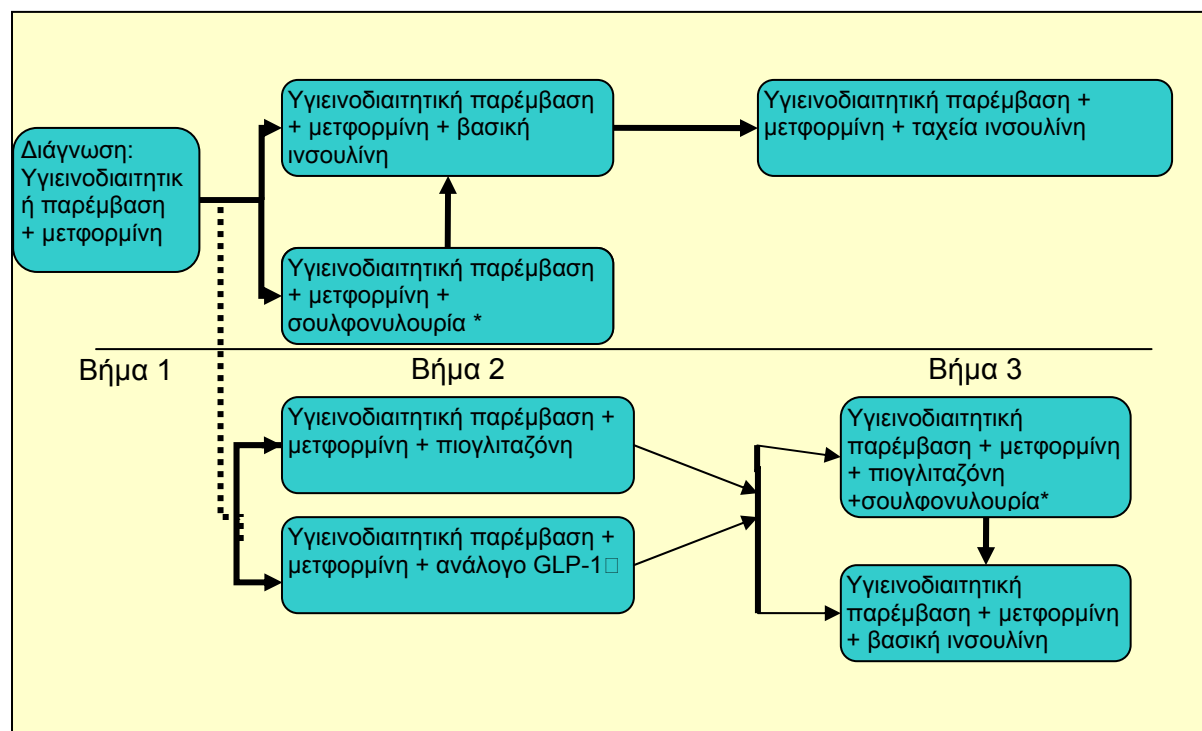
Υπάρχουν δύο σχήματα ινσουλινοθεραπείες :

Συνδυασμός βασικής ινσουλίνης, θα πρέπει σε πρώτη φάση να συνεχιστεί η αντιδιαβητική αγωγή και σε δεύτερη φάση να συγχρηγούνται μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη.

Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, με ή χωρίς μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη.

### 3.3.8 Αλγόριθμοι αντιδιαβητικής αγωγής :

Οι αλγόριθμοι όπως παρατίθενται παρακάτω ξεκινάνε με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και μονοθεραπεία και προχωρούν προοδευτικά σε συνδυασμούς φαρμάκων όσο δεν επιτυγχάνεται ο στόχος η HbA1c να έχει τιμή κάτω από 7% (στόχος HbA1c  $\leq 7\%$ )



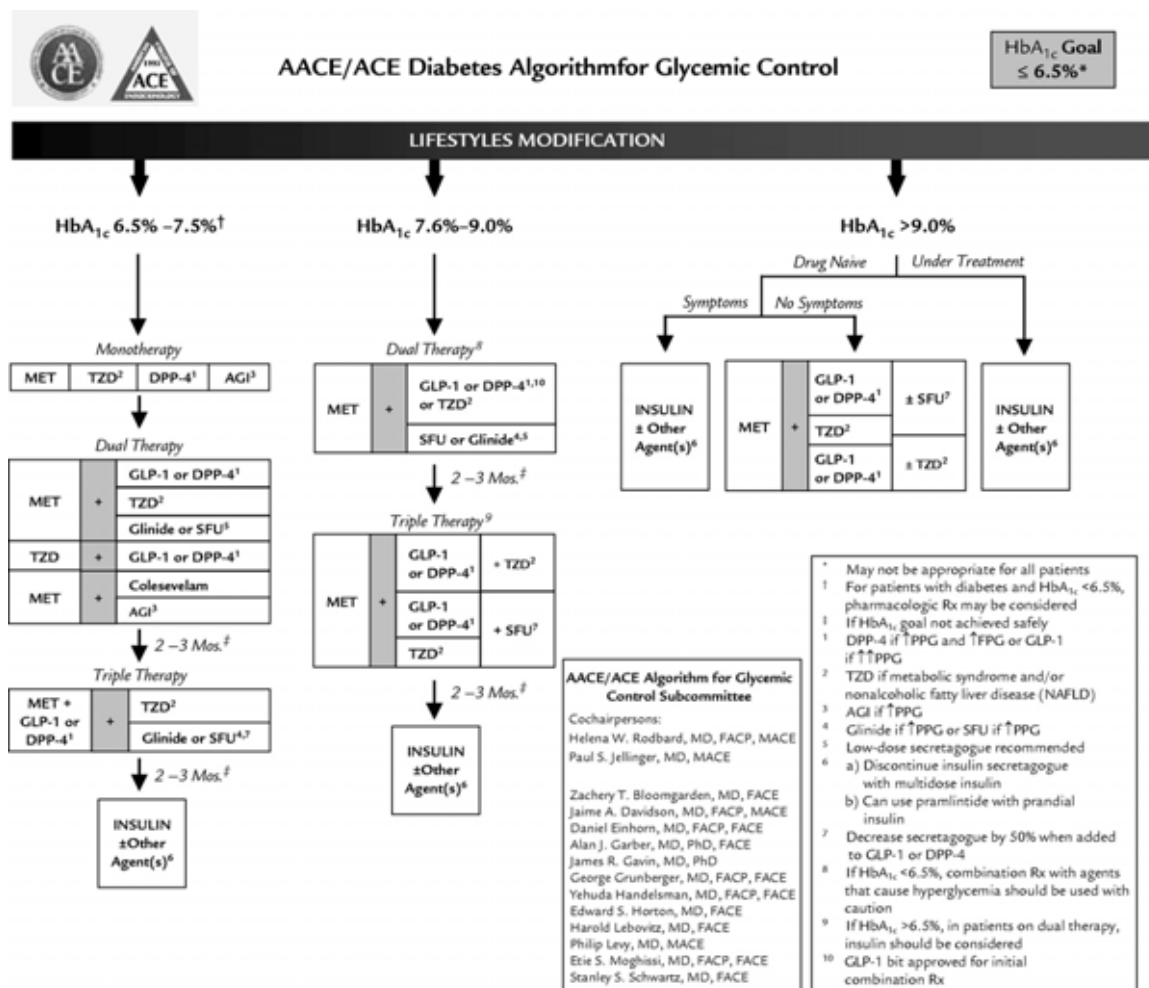
Εικόνα 13. Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία/ Ευρωπαϊκή Εταιρία του Διαβήτη : ομόφωνες οδηγίες θεραπευτικών αλγορίθμων για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ενισχύουν τις αλλαγές στον τρόπο ζωής και την παρακολούθηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κάθε 3 μήνες μέχρι να επιτευχθεί ο γλυκαιμικός στόχος του 7% και μετέπειτα κάθε 6 μήνες.

GLP-1 πεπτίδιο παρόμοιο με τη γλυκαγόνη. \* σουλφονουλουρία εκτός γλυμπουρίδης ή χλωροπραπαμίδης.

□ ανεπαρκής κλινική χρήση για να είμαστε σίγουρη για την ανεκτικότητα.

( Αντίγραφο 2009 American Diabetes Association. From Diabetes Care, Vol. 32, 2009; 193–203.7 ) [15]

## Αλγόριθμος Αμερικάνικης Ενδοκρινολογικής Εταιρίας και του Αμερικάνικου Κολλεγίου των Ενδοκρινολόγων AACE/ACE



Εικόνα 14. Συστάσεις διαβητικών αλγόριθμων για γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 από την Αμερικάνικη Ενδοκρινολογική Εταιρεία (AACE) και του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ενδοκρινολόγων (ACE). Το διάγραμμα ροής παρέχει οδούς για ασθενείς με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>) σε 3 σειρές. Η θεραπεία εξελίσσεται από τη μονοθεραπεία σε διπλή και τριπλή θεραπεία, και στη συνέχεια θεραπεία με ινσουλίνη με ή χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες. Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται και η ανταπόκριση στη θεραπεία να παρακολουθείται κάθε 2 έως 3 μήνες με HbA<sub>1c</sub>. AGI : αναστολείς γλυκοσιδάσης, DPP-4 : διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, FPG : γλυκόζη πλάσματος νηστείας, GLP-1 : πεπτίδιο παρόμοιο με τη γλυκαγόνη-1 MET : μετφορμίνη PPG\_postprandial γλυκόζη, Rx\_prescription, SFU : σουλφονυλουρία, TZD : θειαζολιδινεδιόνη [15]

(Παράρτημα 13 : Η πρόσκτηση βάρους συνήθως παρενέργεια των περισσότερων υπογλυκαιμικών αγωγών.)

[22, 29, 15, 11, 2, 37]

## **4<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ :**

### **Τριτογενής Πρόληψη Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**

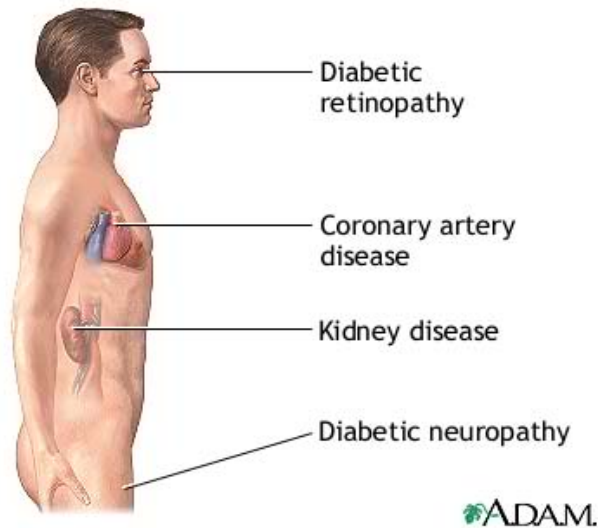
#### **4.1 Επιπλοκές Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2**

Δυστυχώς, πολλοί ασθενείς με διαβήτη δεν τηρούν τις συνιστώμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διατροφή, την άσκηση και τον έλεγχο βάρους με αποτέλεσμα ο τρόπος ζωής να αποτελεί τελικά επιβαρυντικό παράγοντα για την εκδήλωση των επιπλοκών του διαβήτη τύπου 2 και σημαντικός αριθμός ατόμων να αναπτύσσουν μικροαγγειακές επιπλοκές όπως η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια, και αμφιβληστροειδοπάθεια, καθώς και μακροαγγειακές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων υποκλινική αθηροσκλήρωση και περιφερική αρτηριακή νόσο, στεφανιαία νόσου (CAD), και αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

Η τριτογενής πρόληψη έχει ως στόχο τη διαχείριση των επιπλοκών του διαβήτη για την πρόληψη / μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνουν :

1. Μικροαγγειακές επιπλοκές
2. Κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου
3. Υπογλυκαιμία
4. Οξεία ασθένεια

Οι καρδιακές παθήσεις και τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι οι κύριες αιτίες της θανάτου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αντιπροσωπεύοντας το 65%. Η έρευνα για τις ιατρικές διατροφικές συστάσεις είναι περιορισμένη. Ως εκ τούτου η γνώμη των ειδικών καθοδηγούν σε μεγάλο βαθμό την ανάπτυξη των συστάσεων.



Εικόνα 15.

#### 4.1.1 Μικροαγγειακές επιπλοκές

Μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νεφροπάθεια, τη νευροπάθεια και συνδέονται στενά με την βαθμό και την διάρκεια της υπεργλυκαιμίας.

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να γίνει διαχειρίσιμη μέσα από αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο όπως και για τη νευροπάθεια, αν δε ρυθμιστεί καλά η γλυκόζη αίματος μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη διαβητικών ελκών και ακρωτηριασμών.

Ο διαβήτης είναι υπεύθυνος για το 44% των νέων κρουσμάτων. Ο περιορισμός της πρωτεΐνης μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με διαβήτη που αναπτύσσουν χρόνια νεφροπάθεια. Σε πρώιμο στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου, μειώνοντας την ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης σε 0,8 έως 1,0 g / kg βάρους σώματος μπορεί να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία (δηλαδή, το ρυθμό απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης). Για τους διαβητικούς ασθενείς που είναι στα επόμενα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου ή στο τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας, ο περιορισμός της πρωτεΐνης σε λιγότερο από 0,8 gr / kg σωματικού βάρους ανά ημέρα φαίνεται να είναι δικαιολογημένη. Η συνεχής παρακολούθηση θα πρέπει να επικεντρωθεί στη νεφρική λειτουργία, τη διατροφική επάρκεια, και σε θέματα ποιότητας ζωής.

#### 4.1.2 Θεραπεία και Έλεγχος καρδιαγγειακού κινδύνου

Οι επιδράσεις της διατροφικής παρέμβασης για την μείωση των παραγόντων κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται να είναι παρόμοια για τα άτομα με ή χωρίς διαβήτη. Έρευνες έδειξαν ότι η μείωση πρόσληψης νατρίου στα 2,3g (Na<2,3g/ημέρα) ωφελεί στην αρτηριακή υπέρταση και την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να εφαρμοστεί από τα άτομα με διαβήτη. Οι θεραπευτικοί στόχοι της ιατρικής διατροφικής θεραπείας του διαβήτη περιλαμβάνει παρακολούθηση τόσο της γλυκαιμίας όσο και άλλων δεικτών κινδύνου, πολύ σημαντικό για τους διαβητικούς με σύννοδες νόσους.

Η πρόληψη και η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θα μπορούσε να αποτρέψει την καρδιακή νόσο, τον καρκίνο και φυσικά την εξέλιξη του διαβήτη τύπου 2.

[28, 14]

#### 4.1.3 Οξείες επιπλοκές υπεργλυκαιμίας

Οξεία απορύθμιση του διαβήτη οδηγεί σε υπεργλυκαιμία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε :

Διαβητική Κετοξέωση : μία κατάσταση που δεν εμφανίζεται συχνά στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται σε κατάσταση απόλυτης ή σχετικής έλλειψης ινσουλίνης και αύξηση των αντισταθμιστικά δρώντων ορμονών. Η συμπτωματολογία της περιλαμβάνει πολουρία, πολυδιψία, κοιλιακά άλγη, ναυτία, απόπνοια οξόνης, έμετοι. Η αντιμετώπιση της πρέπει να είναι άμεση με αποκατάσταση των υγρών και ηλεκτρολυτών, σε τιμή γλυκόζης αίματος περίπου στα 250mg/dL χορηγείται διάλυμα γλυκόζης 5% και χορήγηση ινσουλίνης.

Υπερωσμωτικό μη Κετωνικό Κώμα : μία κατάσταση που εμφανίζεται κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 μεγαλύτερης ηλικίας. Σε ποσοστό 18-35% των περιπτώσεων είναι πρώτη εκδήλωση του διαβήτη τύπου 2. Σε σύγκριση με τη διαβητική κετοοξικό κώμα παρουσιάζει μεγαλύτερη αφυδάτωση. Τα πρόδρομα συμπτώματα είναι η πολουρία, η πολυδιψία, η πιθανή απώλεια βάρους και διανοητικές διαταραχές. Η αντιμετώπιση και σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να είναι άμεση με χορήγηση ινσουλίνης και ηλεκτρολυτών.



#### 4.1.4 Υπογλυκαιμία

Η υπογλυκαιμία παρουσιάζεται και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είτε ακολουθούν θεραπεία ινσουλίνης είτε θεραπεία αντιδιαβητικών δισκίων (μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα τρίτης ηλικίας ή σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν σουλφονουλιδίες) αλλά όχι τόσο συχνά σε σύγκριση με τους διαβητικούς τύπου 1.

Είναι μία επιπλοκή που για γίνει διάγνωση χρειάζεται να υπάρχει γλυκόζη τριχοειδικού αίματος  $<40 \text{ mg/dL}$  ή πλάσματος  $<46 \text{ mg/dL}$ , να υπάρχει συμπτωματολογία, και μετά τη χορήγηση γλυκόζης να παρουσιάζεται άμεση ανάνηψη.

Οι αιτίες υπογλυκαιμίας μπορεί να είναι:

- Λάθη στη λήψη φαρμάκων ή στην ποσότητα
- Καθυστέρηση ή παράλειψη γεύματος
- Σωματική κόπωση ή άσκηση μεγάλης διάρκειας ή/και έντασης
- Λήψη οινοπνεύματος
- Λήψη ινσουλίνης και μετά τον τερματισμό της κήσης
- Εντατικοποιημένη θεραπεία ινσουλίνης
- Μειωμένη αντίληψη υπογλυκαιμίας
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- Αλληπάλληλες υπογλυκαιμίες κ.α.

Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας μπορεί να διαφέρουν ανά άτομο και είναι η εφίδρωση, ο τρόμος, η αδυναμία, η κόπωση, η διαταραχή της όρασης, η πείνα, η δυσκολία ομιλίας ή διανοητικής συγκέντρωσης, η κεφαλαλγία, η σύγχυση και η ζάλη.

Η θεραπεία της υπογλυκαιμίας εξαρτάται από την τιμή της γλυκόζης στο αίμα, αναλυτικά:

1. Όταν η γλυκόζη αίματος είναι  $< 70 \text{ mg/dL}$  τότε γίνεται χορήγηση 15gr υδατανθράκων που μπορεί να είναι:

- ✓ δισκία γλυκόζης
- ✓  $\frac{1}{2}$  κούπα τσαγιού αναψυκτικό (όχι τύπου light) ή χυμός φρούτων
- ✓ 6 άγλυκα κράκερς
- ✓ κουταλάκια του γλυκού ζάχαρη ή μέλι

Η ποσότητα αυτή δρα σε 10-15 λεπτά και είναι επαρκής για διορθωθεί η υπογλυκαιμία.

Μετά από 15 λεπτά ελέγχεται ξανά η γλυκόζη αίματος και εάν συνεχίζει να είναι <70mg/dL χορηγούμε πάλι 15gr υδατανθράκων.

Σε περίπτωση που το επόμενο γεύμα είναι σε περισσότερο από μία ώρα, αφού διορθωθεί η υπογλυκαιμία, χορηγούνται 15gr υδατανθράκων, ενώ εάν είναι σε λιγότερο από μία ώρα τότε ο ασθενής λαμβάνει το γεύμα του κανονικά.

2. Όταν η γλυκόζη του αίματος είναι < 36mg/dL (σοβαρή υπογλυκαιμία) τότε γίνεται χορήγηση 50ml διαλύματος γλυκόζης 50% ενδοφλέβια και ακολουθεί συμπληρωματική χορήγηση 30gr βραδέως απορροφούμενο υδατάνθρακα όταν συνέλθει ο ασθενής. Άμεση αντιμετώπιση σοβαρής υπογλυκαιμίας στο σπίτι γίνεται με ενδομυϊκά ή υποδόρια χορήγηση 1 mg γλυκαγόνης.

Σε περίπτωση που η χρήση σουλφονυλουριών οδηγήσει σε παρατεταμένη υπογλυκαιμία τότε γίνεται εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο και γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 25% μέχρι να φτάσει εντός φυσιολογικών ορίων η γλυκόζη αίματος.

[11, 2]

## 4.2 Άσκηση & Επιπλοκές Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Διάφοροι παράγοντες μπορούν να περιορίσουν την άσκηση σε άτομα με διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων ανικανότητα οφείλεται σε στεφανιαία νόσο ή σε παχυσαρκία, η κακή όραση λόγω αμφιβληστροειδοπάθειας ή περιφερικής νευροπάθειας. Φτωχή καρδιαγγειακή κατάσταση εκγύμνασης και η ανάγκη για αυξημένη προσπάθεια μπορεί να αποθαρρύνει ορισμένους ασθενείς με διαβήτη από την άσκηση.

Οι ασθενείς που μπορούν να ακολουθήσουν πρόγραμμα σωματικής άσκησης θα πρέπει να λαμβάνουν κάποιες προφυλάξεις, όπως:

- Μερικές μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές μπορεί να επιδεινωθούν από την άσκηση, και οι ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο θα πρέπει να αξιολογούνται για ισχαιμική απάντηση στην άσκηση.
- Οι ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια πρέπει να αποφεύγουν την άρση βαρών ή τις ασκήσεις με μεγάλη ένταση επειδή ενδέχεται να προκληθεί αιμορραγική καθίζηση του υαλοειδούς ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

- Η νεφροπάθεια μπορεί να μειώσει την ικανότητα για άσκηση, κάνοντας τη χαμηλής ή μέτριας έντασης άσκηση πιο κατάλληλη από την άσκηση υψηλής έντασης.
- Η περιφερική νευροπάθεια μπορεί να προκαλέσει έλλειψη της αίσθησης στα πόδια, η οποία μπορεί τελικά να οδηγήσει σε εξέλκωση ή κάταγμα, τα πόδια θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά πριν και μετά την άσκηση.
- Η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να περιορίσει την ικανότητα για άσκηση, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης υπότασης ή υπέρτασης, και να αυξήσει τον κίνδυνο ενός καρδιαγγειακού συμβάματος. Εάν αυτοί οι ασθενείς έχουν επίσης δυσκολία με τη θερμορύθμιση, θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί για να διατηρήσουν επαρκή ενυδάτωση.
- Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ινσουλίνη μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσουν τη δοσολογία ινσουλίνης ή να καταναλώνουν επιπλέον υδατάνθρακες κατά τη διάρκεια της άσκησης. Θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τα επίπεδα της γλυκόζης, τόσο πριν όσο και μετά την άσκηση όπως αναφέρθηκε στη δευτερογενή πρόληψη.

Η άσκηση είναι ένα εύκολα προσβάσιμο και οικονομικά αποδοτικό μέσο για τη μείωση του βάρους και του καρδιαγγειακού κινδύνου και θα πρέπει να ενθαρρύνεται για όλους τους ασθενείς τηρώντας πιστά τις προφυλάξεις. [30]

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

<b>Παράρτημα 1: Ειδικοί τύποι διαβήτη</b>	
<b>Α. Διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων οφειλόμενες σε γενετικές διαταραχές</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Χρωμόσωμα 12, HNF- 1 α (MODY 3)</li><li>2. Χρωμόσωμα 12, γλυκοκινάση (MODY 2)</li><li>3. Χρωμόσωμα 20, HNF-4 α (MODY 1)</li><li>4. Μιτοχονδριακό DNA</li><li>5. Άλλες</li></ol>	<b>Ε. Οφειλόμενες σε φάρμακα ή χημικές ουσίες</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vacor</li><li>2. Πενταμιδίνη</li><li>3. Νικοτινικό οξύ</li><li>4. Γλυκοκορτικοειδή</li><li>5. Θυρεοειδικές ορμόνες</li><li>6. Διαζοξείδη</li><li>7. β- αδρενεργικοί αγωνιστές</li><li>8. Θειαζίδες κ.α.</li><li>9. Διλαντίνη</li><li>10. α- ιντερφερόνη</li><li>11. Άλλα</li></ol>
<b>Β. Γενετικές διαταραχές της δράσης της ινσουλίνης</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου Α</li><li>2. Λεπρεχονισμός (Leprechaunism)</li><li>3. Σύνδρομο Rabson-Mendenhall</li><li>4. Λιποατροφικός διαβήτης</li><li>5. Άλλα</li></ol>	<b>Ζ. Λοιμώξεις</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Συγγενής ερυθρά</li><li>2. Μεγαλοκυτταροϊός</li><li>3. Παρωτίτιδα</li><li>4. Άλλες</li></ol>
<b>Γ. Παθήσεις της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Παγκρεατίτις</li><li>2. Τραύμα (παγκρεατεκτομή)</li><li>3. Νεόπλασμα</li><li>4. Κυστική ίνωση</li><li>5. Αιμοχρωμάτωση</li><li>6. Ινολιθιασική παγκρεατοπάθεια</li><li>7. Άλλες</li></ol>	<b>ΣΤ. Σπάνιες μορφές διαβήτη</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Σύνδρομο “Stiff-man”</li><li>2. Αντισώματα έναντι υποδοχέων ινσουλίνης</li><li>3. Άλλες</li></ol>
<b>Δ. Ενδοκρिनοπάθειες</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Μεγαλακρία</li><li>2. Σύνδρομο Cushing</li><li>3. Γλυκαγόνωμα</li><li>4. Φαιοχρωμοκύτωμα</li><li>5. Υπερθυρεοειδισμός</li><li>6. Σωματοστατίνωμα</li><li>7. Αλδοστερόνωμα</li><li>8. Άλλες</li></ol>	<b>Η. Γενετικά σύνδρομα που ενίοτε συνδυάζονται με διαβήτη</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Σύνδρομο Down</li><li>2. Σύνδρομο Klinifelter</li><li>3. Σύνδρομο Turner</li><li>4. Σύνδρομο Wolfram</li><li>5. Σύνδρομο Lawrence-Moon-Biedl</li><li>6. Σύνδρομο Prader-Willi</li><li>7. Αταξία του Friedreich</li><li>8. Χορεία του Huntington</li><li>9. Μυοτονική δυστροφία</li><li>10. Πορφυρία</li><li>11. Άλλα</li></ol>

[2]

Παράρτημα 2.

Η άσκηση χαρακτηρίζεται από τη διάρκεια και την ένταση.

Ταξινόμηση της διάρκειας της άσκησης		
Διάρκεια	Χαρακτηρισμός	
≤30 λεπτά	Σύντομη	
30-60 λεπτά	Ενδιάμεση/ Μέτρια	
≥60 λεπτά	Παρατεταμένη	
Ταξινόμηση της έντασης της άσκησης		
Ένταση	VO <sub>2</sub> max (%)	Ποσοστό (%) αύξησης καρδιακού ρυθμού
Πολύ ελαφρά	<20	<35
Ελαφρά	20-39	35-54
Μέτρια	40-59	55-69
Έντονη	60-84	70-89
Πολύ έντονη	>85	>90
Μέγιστη	100	100

[2]

Παράρτημα 3

Οδηγίες λήψης υδατανθράκων πριν και κατά τη διάρκεια της άσκησης		
Άσκηση	Σάκχαρο αίματος	Γευματίδιο
Σύντομη, μέτριας έντασης	<180 mg/dl	1 φέτα ψωμί ή 1 μικρό φρούτο
	>180 mg/dl	Τίποτε
Ενδιάμεσης διάρκειας και μέτριας έντασης	<100 mg/dl	1 φρούτο + 1 φέτα ψωμί
	100-240 mg/dl	1 φρούτο ή 1 φέτα ψωμί
	>240 mg/dl	Τίποτε
Διάρκειας δύο ωρών και άνω έντονη*		2 φέτες ψωμί + 60gr κρέας ή τυρί πριν την άσκηση
* πρέπει να γίνεται μέτρηση του σακχάρου κάθε μία ώρα και αν το σάκχαρο αίματος είναι κάτω του 180 mg/dl να λαμβάνεται γευματίδιο αποτελούμενο από υδατάνθρακες που απορροφώνται γρήγορα όπως 1 φέτα ψωμί ή 1 μικρό φρούτο ή ½ φλυτζάνι του τσαγιού άπαχο παγωτό ή 120 gr χυμού ή αναψυκτικού (όχι τύπου light)		

[2]

Παράρτημα 4:

<b>Πίνακας 1.2 Σύγκριση των δύο συνήθων Τύπων του ΣΔ (Beers 1999)- 2006, Merck &amp; Co,Inc,Whitehouse Station,NJ,USA</b>		
<b>Χαρακτηριστικό</b>	<b>ΣΔ τύπου 1</b>	<b>ΣΔ τύπου 2</b>
Συνήθης ηλικία έναρξης	Συνήθως κάτω των 30 ετών	Συνήθως άνω των 30 ετών
Συνοπάρχουσα παχυσαρκία	Όχι	Ναι
Τάση ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης που χρειάζεται ινσουλίνη για να ελεγχθεί	Ναι	Όχι
Παρουσία κλασικών συμπτωμάτων υπεργλυκαιμίας κατά τη διάγνωση	Ναι, συχνά σοβαρά	Μπορεί να απουσιάζουν. Εάν υπάρχουν είναι συνήθως ήπια
Ενδογενής έκκριση ινσουλίνης	Πολύ μικρή , σχεδόν μη ανιχνεύσιμη	Ποικίλει, σε κάθε περίπτωση μικρότερη από το αναμενόμενο από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης του αίματος
Αντίσταση στην ινσουλίνη	Δεν υπάρχει	Υπάρχει, αλλά ποικίλλει ως προς το μέγεθος
Κληρονομικός παράγοντας	Κάτω από 50%	Πάνω από 90%
Συσχέτιση με συγκεκριμένα αντιγόνα HLA-D	Ναι	Όχι
Θετικά αντιησιδιακά κατά τη διάγνωση	Ναι	Όχι
Ιστοπαθολογία νησιδίων παγκρέατος	Φλεγμονή, εκλεκτική απώλεια της πλειοψηφίας των β-κυττάρων	Μικρότερα νησίδια φυσιολογικής μορφολογίας, συχνές εναποθέσεις αμυλοειδούς
Αυξημένος σχετικός κίνδυνος για μικρο- και μακροαγγειακές εμπολοκές	Ναι	Ναι
Ανταπόκριση υπεργλυκαιμίας σε από του στόματος αντιδιαβητικούς	Όχι	Ναι, στην πλειοψηφία των ασθενών σε αρχικά στάδια

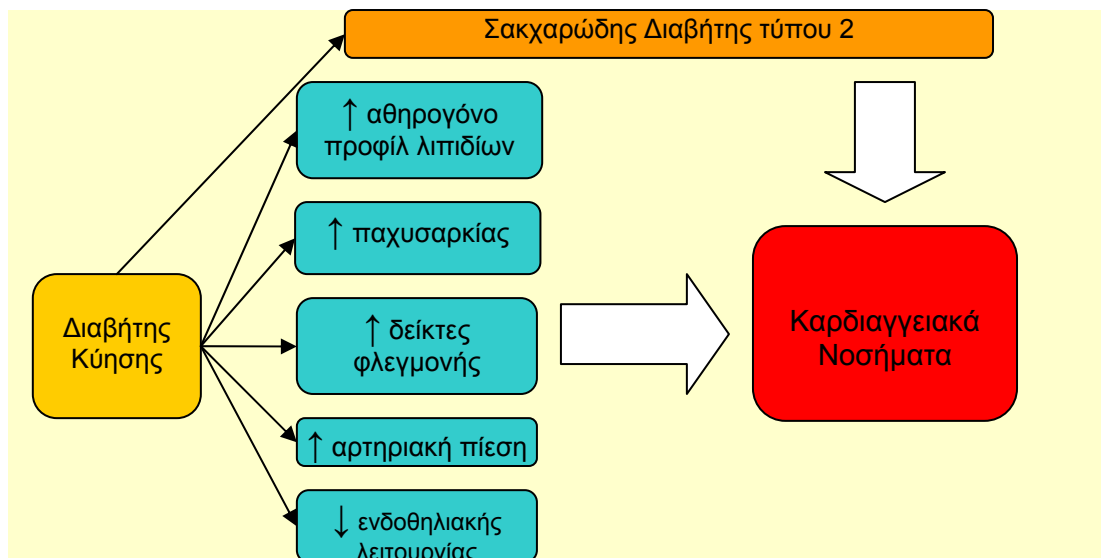
παράγοντες		
------------	--	--

[2]

Παράρτημα 5: Διαγνωστικά κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου

ATP III κλινική ταυτοποίηση του Μεταβολικού Συνδρόμου	
Χαρακτηριστικά /Παράγοντες κινδύνου	Επίπεδο
Κοιλιακή παχυσαρκία, δίνεται ως περίμετρος μέσης: <ul style="list-style-type: none"> <li>ο Άνδρες</li> <li>ο Γυναίκες</li> </ul>	>102 cm (>40 inches) >88 cm (>85 inches)
Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη HDL <ul style="list-style-type: none"> <li>ο Άνδρες</li> <li>ο Γυναίκες</li> </ul>	<40 mg/dL <50 mg/dL
Αρτηριακή Υπέρταση	>130/ >85 mm Hg
Γλυκόζη νηστείας	>110 mg/dL
ATP = Adult Treatment Panel. [28]	

Παράρτημα 6



Σχέση μεταξύ Διαβήτη κύησης και προφίλ κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.[34]

Παράρτημα 7 : Διαιτολόγιο σακχαρώδη διαβήτη 1600 θερμίδες.

Πρωινό

1 ποτήρι γάλα ημιαποβουτυρωμένο (1,5% λιπαρά)

Σάντουιτς με 2 φέτες ψωμί ολικής άλεσης (60γρ.)

Ντομάτα και 5-6 ελιές

Δεκατιανό

Καφές ή τσάι χωρίς ζάχαρη

5-6 καρύδια

Μεσημεριανό

1 μερίδα κοτόπουλο με αρακά και μανιτάρια (250γρ.)

Σαλάτα εποχής με λεμόνι η ξίδι και 1 κουταλάκι του γλυκού ελαιόλαδο (1 βαθύ πιάτο)

2 φέτες ψωμί σικάλεως ή ολικής άλεσης (60γρ.)

Απογευματινό

Φρούτο εποχής (130γρ.)

Βραδινό

1 μερίδα γιουβέτσι για χορτοφάγους (340γρ.)

1 γιαούρτι αγελάδος αποβουτυρωμένο (0% λιπαρά)

Προ Ύπνου

Φρούτο εποχής (130γρ.)

Διατροφικά χαρακτηριστικά σύνθεσης ημερήσιου διαιτολογίου	Διεθνή όρια διακύμανσης τιμών
Υδατάνθρακες : 50%	40-55%
Πρωτεΐνες : 20%	15-20%
Λίπη : 30%	25-35%
Κεκορεσμένα : 7%	<10%
Μονοακόρεστα : 16%	-
Πολυακόρεστα : 7%	<10%
Χοληστερίνη : 120 mg	<200mg
Διαλυτές φυτικές ίνες : 31 γρ.	>20-40 γρ.
Σύνολο μονοακόρεστων λιπών και υδατανθράκων : 65%	Έως 70%

[38]

Παράρτημα 8 : Διαιτολόγιο σακχαρώδη διαβήτη 2.400 θερμίδες

Πρωινό

1 κρέμα βανίλια (160γρ.)

Μισό ποτήρι φρέσκο χυμό φρούτων (100ml)

Δεκατιανό



1 ψωμάκι με σουσάμι για σάντουιτς (90γρ.)

Γεμιστό με τυρί φέτα έως 20% λιπαρά (30γρ.) ντομάτα, μαρούλι και ελιές

Φρούτο εποχής (130γρ.)

#### Μεσημεριανό

1 μερίδα κοτόπουλο κοκκινιστό φούρνου (180γρ.)

1 μερίδα μακαρόνια σκέτα (220γρ.)

Σαλάτα εποχής ωμή ή βραστή με λεμόνι ή ξίδι και 1 κουταλιά της σούπας ελαιόλαδο (1 βαθύ πιάτο)

#### Απογευματινό

Φρούτο εποχής (130 γρ.)

#### Βραδινό

1 μερίδα μακαρόνια σκέτα (220γρ.) περιχυμένα με κόκκινη σάλτσα για μακαρόνια (120γρ)

Τριμμένο τυρί έως 20% λιπαρά (60γρ.)

Σαλάτα εποχής ωμή ή βραστή με λεμόνι ή ξίδι και 1 κουταλιά της σούπας ελαιόλαδο (1 βαθύ πιάτο)

#### Προ Ύπνου

Φρούτο εποχής (130γρ.)

<b>Διατροφικά χαρακτηριστικά σύνθεσης ημερήσιου διαιτολογίου</b>	<b>Διεθνή όρια διακύμανσης τιμών</b>
Υδατάνθρακες : 50%	40-55%
Πρωτεΐνες : 20%	15-20%
Λίπη : 30%	25-35%
Κεκορεσμένα : 7%	<10%
Μονοακόρεστα : 20%	-
Πολυακόρεστα : 3%	<10%
Χοληστερίνη : 136 mg	<200mg
Διαλυτές φυτικές ίνες : 40 γρ.	>20-40 γρ.
Σύνολο μονοακόρεστων λιπών και υδατανθράκων : 70%	Έως 70%

[38]

Παράρτημα 9 : Στόχοι αρτηριακής πίεσης και θεραπευτικές στρατηγικές για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

<b>Στόχοι αρτηριακής πίεσης και θεραπευτικές στρατηγικές για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη</b>		
Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)		
	Συστολική	Διαστολική
Στόχος	<130	<80
Υγιεινοδιαιτητική θεραπεία μόνο (3 μήνες), στη συνέχεια προσθήκη φαρμακολογικής θεραπείας	130-139	80-89
Υγιεινοδιαιτητική θεραπεία και φαρμακολογική θεραπεία	≥140	≥90
<i>Στοιχεία από Diabetes Care</i>		

[12]

Παράρτημα 10 : Συμπεριφορά και θεραπευτικές συστάσεις τρόπου ζωής που στοχεύουν τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

<b>Συμπεριφορά και θεραπευτικές συστάσεις τρόπου ζωής που στοχεύουν τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη</b>	
Παρέμβαση	Μείωση Αρτηριακής Πίεσης
Περιορισμός Νατρίου ( □ 2.000mg/ ημέρα)	↓ 2–8 mm Hg
Απώλεια βάρους	↓ 5–20 mm Hg/10 kg απώλεια βάρους
Μετρίως έντονη σωματική δραστηριότητα	↓ 4–9 mm Hg
Μέτρο/ συγκράτηση στην κατανάλωση αλκοόλ	↓ 2–4 mm Hg
<i>Στοιχεία από Diabetes Care και JAMA</i>	

[12]

Παράρτημα 11 :

Με CHD, PVD ή CVD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θεραπείες με στατίνες για την επίτευξη μείωσης της LDL 30-40% ανεξάρτητα από την αρχική LDL</li> <li>• Μείωση του στλοχου LDL &lt;70 mg/dL με χρήση υψηλής δόσης στατινών είναι επιλογή</li> </ul>
Χωρίς CHD, PVD ή CVD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εάν η ηλικία είναι &gt;40 χρόνια, στατίνες για την επίτευξη μείωσης της LDL 30-40% ανεξάρτητα από την αρχική LDL</li> <li>• Εάν η ηλικία είναι &lt;40 χρόνια, αλλά υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά και ο στόχος για την LDL δεν έχει επιτευχθεί με αλλαγή τρόπου ζωής, εξετάστε τη χρήση στατινών</li> </ul>

Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης (LDL-C) στοχευόμενες συστάσεις για ενήλικους με σακχαρώδη διαβήτη. CAD = στεφανιαία νόσος, CV= καρδιαγγειακά, CVD = αγγειακή εγκεφαλική νόσος, PVD = περιφερική αγγειακή νόσος, στατίνες = 3-υδροξυ-3 μεθυλογλουταρυλο συνενζύμου Α αναστολέα αναγωγάσης. Για τη μετατροπή της LDL σε μονάδες SI,  $1 \text{ mg/dL} = 0.0259 \text{ mmol/L}$ .

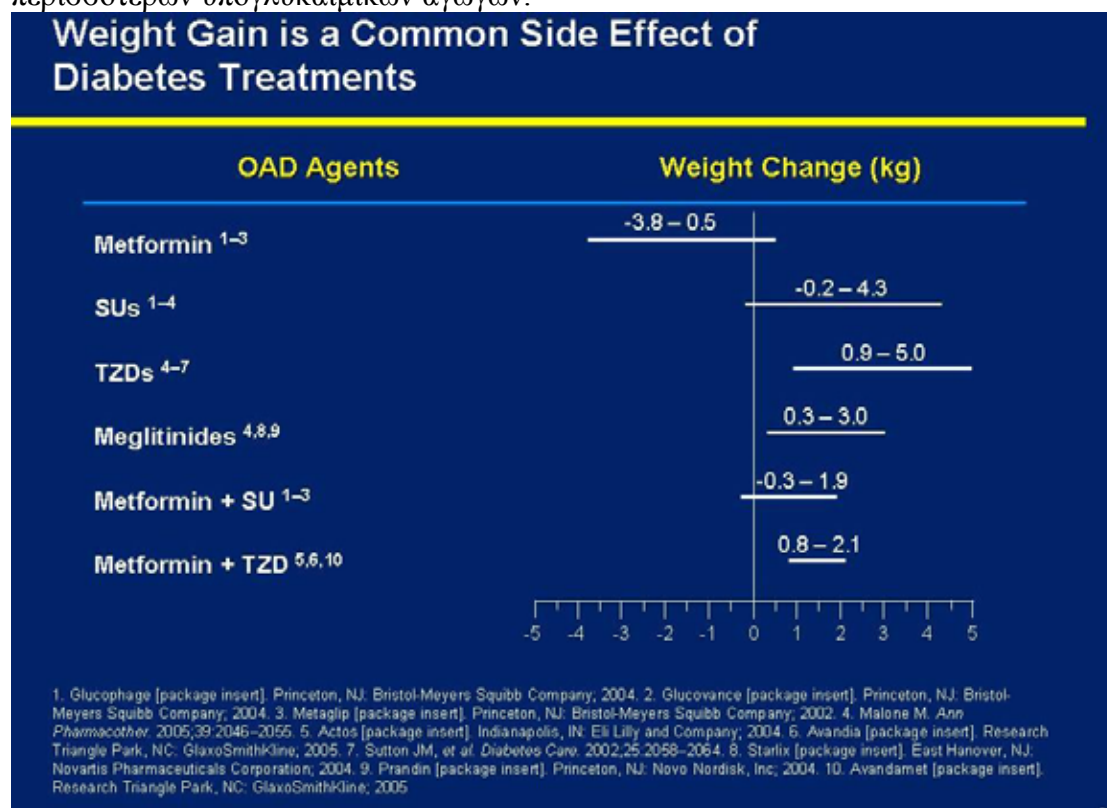
[12]

Παράρτημα 12 : Αλγόριθμος για τη διαχείριση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας

<b>Τριγλυκερίδια &lt; 400mg/dL</b>	<b>Τριγλυκερίδια ≥ 400mg/dL</b>
<p><b>1.Μείωση LDL χοληστερόλης</b>            &lt; 100 mg/dL χωρίς CVD            &lt; 70 mg/dL με CVD            Εναλλακτικός στόχος μείωση 40% LDL χοληστερόλη</p> <p><b>1<sup>η</sup> επιλογή: στατίνες</b>  <b>2<sup>η</sup> επιλογή :</b> χολικό οξύ που δεσμεύει τη ρητίνη, εξετιμίμπη, νιασίνη, φενοφιμπράτη</p> <p><b>2. Αύξηση HDL- χοληστερόλης</b>            &gt;40mg/dL στους άνδρες , &gt;50mg/dL στις γυναίκες            Αλλαγή τρόπου ζωής, γλυκαιμικός έλεγχος Νιασίνη ή φιμπράτες</p> <p><b>3. Μείωση τριγλυκεριδίων (&lt;150mg/dL)</b>            Αλλαγή τρόπου ζωής, γλυκαιμικός έλεγχος            1<sup>η</sup> επιλογή: Φιμπράτες            2<sup>η</sup> επιλογή: Νιασίνη , εθυλεστέρες ω-3 οξέος</p>	<p><b>1. Μείωση τριγλυκεριδίων</b>            (για την πρόληψη της παγκρεατίτιδας)            Αλλαγή τρόπου ζωής, γλυκαιμικό έλεγχο            1<sup>η</sup> επιλογή: Φιμπράτες            2<sup>η</sup> επιλογή : Νιασίνη, εθυλεστέρες ω-3 οξέος</p> <p><b>2. Μείωση LDL- χοληστερόλης</b>            (Ιδιοι στόχοι)  <b>1<sup>η</sup> επιλογή: στατίνες</b>  <b>2<sup>η</sup> επιλογή :</b> χολικό οξύ που δεσμεύει τη ρητίνη, εξετιμίμπη, νιασίνη, φενοφιμπράτη</p> <p><b>3. Αύξηση HDL- χοληστερόλης</b>            (Ιδιοι στόχοι)            Αλλαγή τρόπου ζωής, γλυκαιμικός έλεγχος Νιασίνη ή φιμπράτες</p>
<p><i>Αλγόριθμος για τη διαχείριση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας. CVD = καρδιαγγειακή νόσος, HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη. Για τη μετατροπή της HDL και LDL σε μονάδες SI, <math>1 \text{ mg / dL} = 0.0259 \text{ mmol / L}</math>. Για τα τριγλυκερίδια, <math>1 \text{ mg / dL} = 0,0113 \text{ mmol / L}</math>.</i></p>	

[12]

Παράρτημα 13 : Η πρόσκτηση βάρους συνήθως παρενέργεια των περισσότερων υπογλυκαιμικών αγωγών.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ :**

1. Παπανικολάου Γ. Σύγχρονη Διατροφή και Διαιτολογία. Εκδόσεις Θυμάρι, Αθήνα 2005
2. Ζαμπέλας Α. 2007 Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης , Αθήνα
3. J. Salas-Salvado, M.A'. Martinez-Gonza'lez , M. Bullo'. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2011) 21, B32-B48
4. A. Hussain, B Claussen, A Ramachandran et al. Diabetes Research and Clinical Practice 76 (2007) 317-326
5. P Ilanne-Parikka, JG Eriksson, J Lindstrom. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes Care. 31(4): 805-7(2008)
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2008. Diabetes Care: 31(suppl 1): S12-s54(2008)
7. Diabetes Prevention Program Research Group 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346:393-403
8. JL Chiasson, RG Josse, R Gomis et al The STOP-NIDDM Trial Research Group 2002. Acorbose for prevention of type 2 diabetes: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 359:2072-2077
9. RA DeFronzo, M Banerji, GA Bray, Buchanan et al. Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study BMC Endocr Disord. 29;9:17(2009)
10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al 2004. Xenical in the prevention of Diabetes of Obese Subjects (XENDOS) study: a randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 27:155-161 (erratum in Diabetes Care 2004, 27:856)

11. Α. Μελιδώνης, (2010), *Σακχαρώδης Διαβήτης: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής*, Αθήνα, εκδόσεις Γ.Β. Παρισσιανού
12. A.J. S. Hill Golden, Emerging Therapeutic Approaches for the Management of Diabetes Mellitus and Macrovascular Complications, *The American Journal of Cardiology* (www.AJConline.org) Vol 108 (3S) , 2011
13. E. Cavalier, P. Delanaye, J.-C. Souberbielle et al Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? *Diabetes & Metabolism* xxx (2011) xxx-xxx
14. J. Wylie-Rosett, A. A. Albright, C. Apovian et al. American Diabetes Association Nutrition Recommendations: Issues for Practice Translation, 2007
15. G. Dailey. Early and Intensive Therapy for Management of Hyperglycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes, *Clinical Therapeutics/Volume 33, Number 6, 2011*
16. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(S1):S61-S78
17. J.K. Kirk, D E Graves, T. E. Craven et al Restricted-Carbohydrate Diets in Patients with Type 2 Diabetes : A Meta-Analysis. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:91-100
18. Glycemic Index and Glycemic Load of Carbohydrates in the Diabetes Diet . *Curr Diab Rep* 2011
19. Μαρκάκη Αναστασία Σημειώσεις του μαθήματος Διατροφή και Σχεδιασμός Διατολογίου για Παθολογικές Καταστάσεις, 2008
20. Diabetes Research and Clinical Practice. Dietary management of diabetes and the challenges of intensive blood glucose control. Volume 65, Supplement 1, Pages S9-S15, 2004
21. P. Pajunen , H. Rissanen, T. Härkänen et al The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes and cardiovascular events in the Health 2000 Study, *Diabetes & Metabolism* 36 (2010) 395–401
22. M. Virally J.-F. Blicklé, J. Girard et al Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes & Metabolism* 33 (2007) 231–244

23. C. Sanz, J.-F. Gautier, H. Hanaire Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes. Department of Diabetology, Metabolic Diseases and Nutrition, 2010
24. A.J. Schuit Physical activity, body composition and healthy ageing *Science & Sports* 21 (2006) 209–213
25. M. J. Franz, M. A. Powers, C. Leontos et al The Evidence for Medical Nutrition Therapy for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults, *J Am Diet Assoc.* 2010;110:1852-1889
26. C. Hayes, A. Kriska, Role of Physical Activity in Diabetes Management and Prevention. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:S19-S23.
27. L. Radzevičienė, R. Ostrauskas. Smoking habits and the risk of type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes & Metabolism* 35 (2009) 192–197
28. I. J. Ngatena and G. F. Kapustin. Preventing Type 2 Diabetes: What Really Works? *The Journal for Nurse Practitioners – JNP* Volume 7, Issue 7, July/August 2011
29. A G Tabak, C Herder, W Rathmann et al Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279–90
30. W. T. Abraham. Preventing Cardiovascular Events in Patients with Diabetes Mellitus. *The American Journal Of Medicine* Volume 116 (5A) ,2004
31. J. L. Leahy. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Medical Research* 36 (2005) 197–209
32. M. Karaca, C. Magnan, C. Kargar. Functional pancreatic beta-cell mass: Involvement in type 2 diabetes and therapeutic intervention. *Diabetes & Metabolism* 35 (2009) 77–84
33. J.B. MEIGS, M. K.RUTTER, L.M. SULLIVAN et al. Impact of Insulin Resistance on Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in People With Metabolic Syndrome *Diabetes Care* 30:1219–1225, 2007
34. J. A. Marcinkevage, K.M. Venkat Narayan. Gestational diabetes mellitus: Taking it to heart, *primary care diabetes* 5 (2011) 81–88
35. J. R. Sowers. (2003)Obesity as a Cardiovascular Risk Factor, *The American Journal of Medicine\_* Volume 115 (8A)
36. S. M. Grundy. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome,and Cardiovascular Risk, *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 59, No. 7, 2012

37. Ανασκόπηση. Ινκρετίνες, ανάλογα ινκρετινών και αναστολείς διπεπτιδυλ-  
πεπτιδάσης 4. Ο ρόλος τους στην παθογένεια και τη θεραπεία του  
σακχαρώδους διαβήτη., Copyright © Athens Medical Society  
[www.mednet.gr/archives](http://www.mednet.gr/archives) ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE: ISSN  
11-05-3992
38. Ελένη Χαράτση, (2007), Συνταγές & Διαιτολογία για υγιεινή διατροφή,  
Αθήνα, εκδόσεις ΜΕΤΑΙΧΜΙΟ